

Boulogne Billancourt, le 7 mai 2020

**LETTRÉ D'INFORMATION A L'ATTENTION DES MEDECINS ET PHARMACIENS HOSPITALIERS CONCERNES**

**Mise à disposition de ATENATIV 500 UI et 1000 UI à base d'antithrombine III dans le cadre de la tension d'approvisionnement d'ACLOTINE - LFB Biomédicaments**

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

Dans le contexte de la tension d'approvisionnement en Antithrombine humaine sur le marché français, **OCTAPHARMA FRANCE**, en accord avec l'ANSM, met à disposition à titre exceptionnel et transitoire, des unités des spécialités ATENATIV (Antithrombine humaine):

- *ATENATIV 500 UI : 1 flacon contenant 500 UI d'Antithrombine poudre et 1 flacon de 10 ml d'eau pour préparations injectables - code UCD 34008 943 872 68*
- *ATENATIV 1000 UI : 1 flacon contenant 1000 UI d'Antithrombine poudre et 1 flacon de 20 ml d'eau pour préparations injectables - code UCD 34008 943 355 11*

Le conditionnement et la notice de cette spécialité importée sont rédigés en allemand. Chaque unité distribuée d'ATENATIV est accompagnée du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) français et du présent courrier.

Nous appelons votre attention sur le fait que seules 2 étiquettes de traçabilité sont disponibles sur ATENATIV (au lieu de 3 étiquettes de traçabilité requises par la réglementation française). Aussi, nous vous remercions de reporter les mentions visant à assurer la traçabilité des lots importés de façon manuscrite ou par tout autre moyen approprié.

ATENATIV bénéficie de l'AMM France en date du 14/02/2020. Le lancement d'ATENATIV poursuit son cours. Dans l'attente de disponibilité des étiquetages en français, ATENATIV est distribué en packaging allemand.

**Pour la prise en charge – se référer à la circulaire DGOS/PF2/DSS/1C/2019/259 du 13/12/2019**

Le prescripteur et/ou le dispensateur doivent tenir compte des différences éventuelles entre cette spécialité et le médicament habituellement prescrit indisponible dont voici un tableau synthétique :

	<b>ATENATIV</b>	<b>ACLOTINE</b>
<b>présentation</b>	Poudre et solvant pour solution pour perfusion	Poudre et solvant pour solution injectable
<b>Concentration après reconstitution</b>	Flacon de 500 UI (+10mL de solvant) ou 1000 UI (+20mL de solvant) /flacon soit après reconstitution : <b>50 UI/ml</b>	Flacon de 500 UI (+5mL de solvant) ou 1000 UI (+10mL de solvant) /flacon soit après reconstitution : <b>100 UI/ml</b>
<b>Composition</b>	Poudre : Albumine humaine Chlorure de sodium N-acétyl-tryptophane Acide caprylique Solvant: eau pour préparations injectables.	Poudre : Glycine Chlorure de sodium. Solvant: eau pour préparations injectables.
<b>Durée de conservation (poudre et solvant)</b>	3 ans Conserver au réfrigérateur entre 2°C et 8°C. Ne pas congeler. Conserver à l'abri de la lumière, dans l'emballage d'origine Dans son emballage, le produit peut être conservé à température ambiante (25°C maximum) pendant 1 mois au maximum.	2 ans Conserver à une température ne dépassant pas 25°C et à l'abri de la lumière. Ne pas congeler
<b>Mode d'administration</b>	IV lente avec un maximum à 6 mL/min, immédiatement après reconstitution (voir § 6.4 pour la stabilité chimique et physique)	IV stricte, en une seule fois, immédiatement après reconstitution sans dépasser 4 mL/min
<b>Dispositif de reconstitution</b>	<b>Non fourni</b> Pas de nécessité d'un filtre à particules	système de transfert et seringue

Nous vous précisons qu'OCTAPHARMA FRANCE prend en charge l'exploitation de cette spécialité importée notamment en ce qui concerne l'information médicale, la pharmacovigilance et les réclamations éventuelles.

Pour toute question ou information complémentaire sur l'utilisation d'ATENATIV, vous pouvez nous contacter par téléphone au 01 41 31 80 00 ou par email : [FR2Infomed@octapharma.com](mailto:FR2Infomed@octapharma.com).

Nous vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, Cher Confrère, l'expression de nos salutations distinguées.

Isabelle Toussaint  
Pharmacien Responsable

Octapharma France  
62 bis, avenue André Morizet  
92100 Boulogne Billancourt France

Tél. : +33 (0)1 41 31 80 00

Fax : +33 (0)1 41 31 80 01

Code APE : 511 R

SIRET 451 327 308 00024

## 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 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.

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.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

#### Posologie

##### Population pédiatrique

Aucune donnée n'est disponible.

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

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.

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%.

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 [%]) x 1.**

L'activité initiale à atteindre de l'antithrombine dépend de la situation clinique. Lorsque l'indication pour une antithrombine 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 d'augmentation du renouvellement de l'antithrombine selon les contrôles biologiques et 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.

### **Mode d'administration**

Dissoudre la préparation comme décrit à 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**

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 généralisé, 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 oeuvre 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 d'être d'une utilité limitée contre les virus non-enveloppés tels que le parovirus B19. Une infection par le parovirus 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 6,3 à 10,5 mmol (ou 144,9 à 241,5 mg) de sodium par dose (30 à 50 UI/kg). À prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

### **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.

### **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 généralisé, 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
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre Réaction au site d'injection

#### **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](http://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 glycosaminoglycanes 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 %.

Il existe d'autres études sur le syndrome de consommation (CID), la septicémie, 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. Dans l'étude Kybersept, qui a inclus plus de 2 300 patients atteints de septicémie, aucune différence n'a été observée entre les patients traités par antithrombine et ceux recevant un placebo.

#### **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 jours en cas de traitement concomitant avec de l'héparine.

### **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**

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

Solvant/diluant : eau pour préparation injectable.

### **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 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.

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**

### **OCTAPARMA 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 RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

14/02/2020

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

N/A

## **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. La prescription par un médecin exerçant dans un établissement de transfusion sanguine autorisé à dispenser des médicaments aux malades qui y sont traités est autorisée. L'administration doit être effectuée dans un établissement de santé ou dans un établissement de transfusion sanguine autorisé à dispenser des médicaments aux malades qui y sont traités.