

ACLOTINE

REFERENTIEL PROMOTIONNEL

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ACLOTINE 100 UI/mL, poudre et solvant pour solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Antithrombine humaine..... 100 UI

Pour 1 mL de solution reconstituée

ACLOTINE se présente sous forme de poudre et de solvant pour solution injectable. Un flacon contient 500 UI ou 1000 UI d'antithrombine dérivée du plasma humain.

Le produit contient environ 100 UI/mL d'antithrombine dérivée du plasma humain lorsqu'il est reconstitué avec le solvant (eau pour préparations injectables) correspondant, c'est à dire 5 mL pour 500 UI ou 10 mL pour 1000 UI.

L'activité (UI) est déterminée par le test chromogénique de la Pharmacopée Européenne. L'activité spécifique est ≥ 3 UI/mg de protéines.

Produit à partir de plasma de donneurs humains.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

1. Déficits constitutionnels en antithrombine :

- Prévention des thromboses veineuses et accidents thrombo-emboliques, en cas de situations cliniques à risques élevés (notamment lors d'une chirurgie ou d'une grossesse) lorsque le risque hémorragique ne permet pas d'utiliser des doses suffisantes d'héparine, si indiquée.
- Prévention de la progression d'une thrombose veineuse profonde et d'une thromboembolie en association avec de l'héparine, comme indiqué.

2. Déficit acquis sévère (< 60 %) en antithrombine.

4.2. Posologie et mode d'administration

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

Posologie

En cas de déficit congénital, la posologie doit être individualisée pour chaque patient en tenant compte des antécédents familiaux en matière d'événements thromboemboliques, des facteurs de risque clinique réels et des examens de laboratoire.

La posologie et la durée du traitement de substitution dans les déficits acquis dépendent du taux plasmatique en antithrombine, de la présence de signes d'augmentation du renouvellement, de la

maladie sous-jacente et de la sévérité de l'état clinique. La quantité à administrer et la fréquence d'administration doivent toujours être basées sur l'efficacité clinique et l'évaluation de laboratoire pour chaque individu.

Le nombre d'unités d'antithrombine administrées est exprimé en unités internationales (UI), standards actuels de l'OMS pour l'antithrombine. L'activité de l'antithrombine dans le plasma est exprimée soit en pourcentage (par rapport au plasma humain normal), soit en unités internationales (par rapport à la norme internationale pour l'antithrombine dans le plasma).

Une unité internationale (UI) d'antithrombine humaine est équivalente à la quantité d'antithrombine présente dans 1 mL de plasma humain normal.

Le calcul de la dose d'antithrombine nécessaire est basé sur l'observation empirique selon laquelle 1 unité internationale (UI) d'antithrombine par kg de poids corporel augmente l'activité de l'antithrombine plasmatique d'environ 2 %.

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

Nombre d'unités à administrer = poids corporel (kg) x (niveau cible - activité réelle de l'antithrombine [%]) x 0,5.

L'activité initiale à atteindre de l'antithrombine dépend de la situation clinique. Lorsque l'indication de substitution de l'antithrombine est établie, la posologie doit être suffisante pour atteindre l'activité souhaitée de l'antithrombine et maintenir un niveau efficace. La posologie doit être déterminée et contrôlée sur la base des mesures de laboratoire de l'activité antithrombine. Celles-ci doivent être effectuées au moins deux fois par jour jusqu'à ce que le patient soit stabilisé, puis une fois par jour, de préférence immédiatement avant la perfusion suivante. La correction de la posologie doit tenir compte à la fois des signes d'augmentation du renouvellement de l'antithrombine selon les contrôles de laboratoire et de l'évolution clinique.

Un taux circulant d'antithrombine de 80 % doit être maintenu pendant toute la durée du traitement, sauf si les signes cliniques indiquent un niveau d'efficacité différent.

A titre indicatif, la posologie est :

- Dans le déficit constitutionnel :
 - En traitement prophylactique : 30 à 50 UI/kg, lors d'une situation à risque thrombo-embolique (grossesse, chirurgie). La posologie et le rythme d'injection sont adaptés à l'évolution clinique et biologique ;
 - En traitement curatif : 40 à 50 UI/kg tous les jours ou tous les 2 jours chez l'adulte selon l'évolution clinique et biologique ;
- Dans le déficit acquis sévère :
 - En traitement curatif : dose initiale de 40 à 50 UI/kg voire 100 UI/kg. Les doses ultérieures, la fréquence des injections et la durée du traitement seront adaptées à l'état clinique et au suivi biologique.

Mode d'administration

Précautions à prendre avant de manipuler ou d'administrer le médicament :

ACLOTINE se présente sous la forme d'une poudre à reconstituer extemporanément avec de l'eau pour préparations injectables. Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

Injecter exclusivement par voie intraveineuse stricte, en une seule fois, immédiatement après reconstitution, sans dépasser un débit de 4 mL/minute.

Ne pas injecter de solution présentant un aspect non homogène ou contenant un dépôt.

4.3. Contre-indications

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Comme tout médicament contenant des protéines et administré par voie intraveineuse, ce médicament peut entraîner la survenue de réactions d'hypersensibilité de type allergique. Les patients doivent être étroitement surveillés et observés pendant toute la durée de la perfusion afin de déceler les symptômes éventuels. Les patients doivent être informés des premiers signes d'une réaction d'hypersensibilité, notamment urticaire, sensation d'oppression thoracique, respiration sifflante, hypotension pouvant évoluer vers une réaction anaphylactique.

En cas de réaction de type allergique ou anaphylactique, l'administration doit être interrompue immédiatement et les patients doivent contacter leur médecin.

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

Agents 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), et vis-à-vis des virus non-enveloppés de l'hépatite A (VHA) et le parvovirus B19.

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

Traçabilité

A chaque administration d'ACLOTINE, le nom et le numéro de lot du produit mentionnés sur le flacon doivent être enregistrés afin de maintenir un lien entre le patient et le numéro de lot du médicament.

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 degré d'anticoagulation (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 afin d'adapter la dose individuelle, en raison du risque de diminution du taux d'antithrombine en cas de traitement prolongé avec de l'héparine non fractionnée.

L'association d'un traitement par l'antithrombine humaine avec un autre anticoagulant utilisé à dose curative peut faire courir un risque hémorragique au patient lorsqu'il existe des circonstances favorisant telles que : mise en place ou présence de voies d'abord vasculaires profondes, chirurgie récente, ponction lombaire ou anesthésie rachidienne, association avec d'autres troubles de l'hémostase en particulier thrombopénie sévère ou hypofibrinogénémie.

Population pédiatrique

Les données d'essais cliniques et de revues systématiques concernant l'utilisation de l'antithrombine III dans le traitement des nouveau-nés prématurés dans l'indication non approuvée de 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.

Ce médicament contient du sodium

ACLOTINE contient du sodium. Ce médicament contient environ 0,28 mg de sodium par mL de produit (2,8 mg de sodium par flacon de 10 mL, 1,4 mg de sodium par flacon de 5 mL). Aux doses habituelles d'ACLOTINE, la quantité apportée de sodium est inférieure à 23 mg (1 mmol de sodium), c'est-à-dire « sans sodium ».

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 (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse et allaitement

L'expérience concernant la sécurité des produits à base d'antithrombine humaine au cours de la grossesse est limitée.

ACLOTINE ne doit être administré à la femme enceinte et allaitante ayant un déficit en antithrombine que si cela est clairement indiqué, en tenant compte du fait que, chez ces patientes, la grossesse comporte un risque plus élevé d'événements thromboemboliques.

Fertilité

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

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

Aucun effet sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines n'a été observé.

4.8. Effets indésirables

a. Résumé du profil de sécurité

Des réactions d'hypersensibilité ou allergiques (comprenant les signes et symptômes suivants : œdème de Quincke, urticaire (y compris généralisé), hypotension, léthargie, respiration sifflante, oppression thoracique, agitation, tachycardie, bouffées vasomotrices, frissons, vomissements, nausées, fourmillements, brûlures et picotements au site d'injection) ont rarement été observées. Dans certains cas, ces réactions peuvent évoluer vers une anaphylaxie sévère (y compris un choc).

Des cas de céphalées et de fièvre ont été observés fréquemment.

Pour la sécurité relative aux agents transmissibles, voir rubrique 4.4.

b. Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés dans le tableau ci-dessous conformément à la classification MedDRA (Classe de Systèmes d'Organes et Termes Préférentiels).

Les effets indésirables associés à ACLOTINE ont été obtenus à partir de 7 études cliniques (avec 148 patients exposés à ACLOTINE) et de la surveillance post-marketing.

La fréquence d'apparition d'effets indésirables a été estimée selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1,000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10,000$ à $< 1/1,000$) ; très rare ($< 1/10,000$) ; fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes selon MedDRA	Effets indésirables (Termes préférentiels)	Fréquence des effets indésirables
Affections gastro-intestinales	Brûlures œsophagiennes* Nausées*	Peu fréquent Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	Fréquent
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité/réaction allergiques (et ses symptômes tels que : paresthésie pharyngée et sensation de gorge serrée)	Indéterminée
Affections du système nerveux	Céphalées Etourdissements*	Fréquent Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruption cutanée	Peu fréquent

*Ces réactions associées à un épisode de maux de tête sont survenues de façon concomitante chez le même patient.

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 : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

4.9. Surdosage

Aucun effet indésirable de surdosage n'a été rapporté avec ACLOTINE.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : SANG ET ORGANES HEMATOPOÏÉTIQUES, 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 superfamille 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 et 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 %.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La demi-vie d'ACLOTINE est de 55 ± 14 heures. Cette demi-vie peut être diminuée lors d'un traitement concomitant par l'héparine ou dans certaines situations pathologiques.

5.3. Données de sécurité préclinique

ACLOTINE n'est pas toxique par voie intraveineuse en administration unique chez la souris à la dose de 1250 UI/kg. Il n'y a pas d'action sur la pression artérielle et le rythme cardiaque du rat, pendant et après l'injection d'ACLOTINE à la dose de 50 UI/kg.

Les données précliniques ne laissent supposer aucune potentialité mutagène d'ACLOTINE.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Poudre : glycine et chlorure de sodium.

Solvant : eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

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

6.3. Durée de conservation

3 ans.

Après reconstitution, le produit doit être utilisé immédiatement.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C et à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (bromobutyle) et d'une capsule de protection + 5 mL de solvant en flacon (verre de type I ou de type II) muni d'un bouchon (bromobutyle ou chlorobutyle) et d'une capsule de protection avec un système de transfert - boîte de 1.

Poudre en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (bromobutyle) et d'une capsule de protection + 10 mL de solvant en flacon (verre de type I ou de type II) muni d'un bouchon (bromobutyle) et d'une capsule de protection avec un système de transfert - boîte de 1.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Reconstitution :

Respecter les règles d'asepsie habituelles.

Ne jamais utiliser les flacons dès la sortie du réfrigérateur.

- Amener les deux flacons (poudre et solvant) à une température ne dépassant pas 25°C.
- Retirer la capsule protectrice du flacon de solvant (eau pour préparations injectables) et du flacon de poudre.
- Désinfecter la surface de chaque bouchon.
- Retirer l'opercule du dispositif Mix2Vial. Sans extraire le dispositif de son emballage, enclencher **l'extrémité bleue du Mix2Vial** sur le bouchon du flacon de solvant.

- Retirer puis jeter l'emballage. Prendre soin de ne pas toucher la partie désormais exposée du dispositif.
- Retourner l'ensemble flacon de solvant-dispositif et l'enclencher sur le flacon de poudre **par la partie transparente du dispositif**. Le solvant est transféré automatiquement dans le flacon de poudre. Maintenir l'ensemble et agiter doucement, d'un mouvement circulaire, pour dissoudre totalement le produit.
- En maintenant la partie produit reconstituée d'une main et la partie solvant de l'autre, séparer les flacons en dévissant le dispositif Mix2Vial.

La mise en solution ainsi opérée est généralement instantanée et doit être totale en moins de 10 minutes. Le produit reconstitué doit être inspecté visuellement pour vérifier l'absence de particules avant l'administration.

La solution doit être limpide ou légèrement opalescente. Ne pas utiliser de solution présentant un aspect non homogène ou contenant un dépôt.

Administration :

- Tenir le flacon de produit reconstitué verticalement, en vissant une seringue stérile sur le dispositif Mix2Vial. Aspirer ensuite lentement le produit dans la seringue.
- Une fois le produit transféré dans la seringue, tenir celle-ci fermement (piston dirigé vers le bas) dévisser le dispositif Mix2Vial et le remplacer par une aiguille intraveineuse ou une aiguille épicroânienne.
- Expulser l'air de la seringue et piquer la veine après désinfection.
- Injecter lentement par voie intraveineuse ou en perfusion, en une seule fois, immédiatement après reconstitution, sans dépasser un débit de 4 mL/minute.

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

LFB BIOMEDICAMENTS
 3 AVENUE DES TROPIQUES
 ZA DE COURTABOEUF
 91940 LES ULIS - FRANCE
 Tél : +33 (0)1 69 82 70 04
 E-mail : infomed@lfb.fr

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

- 34009 561 937 1 4 : Poudre en flacon (verre) + 5 mL de solvant en flacon (verre) avec un système de transfert - boîte de 1.
- 34009 561 938 8 2 : Poudre en flacon (verre) + 10 mL de solvant en flacon (verre) avec un système de transfert - boîte de 1.

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

Date de première autorisation : 30 décembre 1998

Date de dernier renouvellement : 30 septembre 2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

31 juillet 2023.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Agréé Collectivités. Inscrit sur la liste de rétrocession. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus de la T2A.

Vos données personnelles font l'objet d'un traitement par LFB BIOMEDICAMENTS ayant pour finalité la gestion des interactions entre vous et LFB BIOMEDICAMENTS ainsi que la gestion et le suivi de l'activité d'information promotionnelle.

Dans les limites et conditions de la réglementation applicable, vous disposez de droits d'accès, rectification, opposition, effacement de vos données ainsi que d'un droit à la limitation du traitement. Pour une information complète relative au traitement de vos données, veuillez consulter le site <https://lesmedicamentslfb.lfb-agera.com>. Pour exercer vos droits, vous pouvez écrire à privacy@lfb.fr ou LFB BIOMEDICAMENTS – Direction Juridique et Conformité – DPO - 3 avenue des Tropiques, BP 40305, 91958 Courtabœuf Cedex. Vous disposez également du droit de saisir la CNIL.

Pour contacter le LFB : Information Médicale : infomed@lfb.fr ;

Pharmacovigilance : pharmacovigilance@lfb.fr

LFB BIOMEDICAMENTS s'engage à respecter la charte de l'information promotionnelle et son référentiel de certification ainsi que le code de déontologie de l'entreprise disponible sur : www.groupe-lfb.com

Les délégués en charge de l'information promotionnelle sont à votre disposition pour vous présenter ces règles de déontologie et répondre à toutes vos questions.

Concernant votre satisfaction sur la Qualité de la Visite Médicale, vous pouvez contacter : qualitevm@lfb.fr.

233925/9.0