

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

ANTITHROMBIN III IMMUNO

Antithrombine III (humaine), P. E.

450-550 UI¹/10 mL

900-1 100 UI¹/20 mL

1 350-1 650 UI¹/30 mL

Poudre lyophilisée et solvant pour injection/perfusion intraveineuse

Anticoagulant

Fabriqué par :
BAXTER AG
A-1220 Vienne, Autriche

Importé et distribué par :
CORPORATION BAXTER
4, Robert Speck Parkway, bureau 700
Mississauga (Ontario) Canada L4Z 3Y4

Date de révision : 6 janvier 2010

Date d'approbation : 9 juin 2010

N°de contrôle : 137766

ANTITHROMBIN III IMMUNO **Antithrombine III (humaine), P. E.**

450-550 UI¹/10 mL
900-1 100 UI¹/20 mL
1 350-1 650 UI¹/30 mL

Poudre lyophilisée et solvant pour injection/perfusion intraveineuse

Anticoagulant

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'antithrombine III agit comme inhibiteur physiologique de la coagulation sanguine, notamment en inhibant la thrombine et le facteur X activé, mais aussi les facteurs IXa, XIa, XIIa et la plasmine. Cet effet inhibiteur de l'antithrombine III (AT III) peut survenir en l'absence d'héparine, mais est accéléré en présence d'héparine. L'antithrombine III est une alpha-2 globuline dont le poids moléculaire varie entre 58 000 et 65 000 daltons. Des concentrations plasmatiques comprises entre 140 µg et 300 µg ont été retrouvées chez les adultes sains. Chez l'adulte, la gamme normale d'activité se situe entre 80 et 120 %, 100 % correspondant à l'activité antithrombine III retrouvée dans 1 mL de pool de plasma humain de référence. Les taux d'activité usuels chez le nouveau-né sont d'environ 50 %. Les taux adultes sont généralement atteints à l'âge de six mois.

Le fait que l'antithrombine III ait une plage de tolérance extrêmement réduite par rapport aux facteurs de coagulation a une importance clinique. Alors que les enzymes de la coagulation peuvent être à 40 % de la normale sans entraîner de saignements, une baisse même modérée de l'activité antithrombine III (70 % de la normale) est associée à un risque accru de thrombose. ANTITHROMBIN III IMMUNO, antithrombine III (humaine) provoque une augmentation transitoire des concentrations plasmatiques en AT III permettant ainsi de traiter et (ou) prévenir les accidents thrombotiques ou thromboemboliques chez les patients présentant un déficit en AT III.

Comme le montrent les études cliniques, la récupération *in vivo* et la demi-vie d'ANTITHROMBIN III IMMUNO dépendent de l'état de santé du patient et de l'état de coagulation au moment de la perfusion. Chez les individus normaux (1,2,3) et chez les patients ayant un déficit congénital en AT III (4,5), la demi-vie est > 2 jours. Au cours de la coagulopathie aiguë de consommation (coagulation intravasculaire disséminée [CID]), elle peut être réduite à quelques heures. À titre d'exemple, dans deux études réalisées avec ANTITHROMBIN III IMMUNO (6,7), la récupération moyenne *in vivo* a été respectivement de 38 % et 47 % chez les patients avec CID aiguë contre 78 % et 83 % chez les patients sans CID aiguë; la demi-vie a été de 4,25 et de 4,4 heures avec CID aiguë contre 20 et 25 heures sans.

Ainsi, l'augmentation moyenne du pourcentage d'activité AT III après perfusion de 1 unité d'ANTITHROMBIN III IMMUNO par kg de poids corporel a été d'environ 1 % chez les patients présentant une CID aiguë et de 2 % chez les patients dans un état stable.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

ANTITHROMBIN III IMMUNO, antithrombine III (humaine), est indiqué dans la prophylaxie et le traitement des troubles thrombotiques et thromboemboliques chez les patients présentant un déficit congénital en antithrombine III (activité de l'antithrombine III inférieure à 70 % de la valeur normale). Les perfusions d'antithrombine III peuvent avoir un intérêt particulier lors des interventions chirurgicales ou

durant la grossesse et l'accouchement chez les sujets présentant un déficit congénital en antithrombine III (8).

CONTRE-INDICATIONS

Aucune connue.

MISES EN GARDE

Ce produit est préparé à partir d'un pool de plasma humain, susceptible de contenir les agents responsables des hépatites et autres maladies virales. Les procédés de fabrication prescrits, utilisés dans les centres de collecte du plasma, les laboratoires d'analyse du plasma et les installations de fractionnement, sont conçus pour réduire le risque de transmission d'une infection virale. Cependant, le risque de transmission virale ne peut pas être complètement exclu avec ce produit.

Les individus recevant des perfusions de sang ou de dérivés du plasma peuvent développer des signes et (ou) symptômes de certaines infections virales, notamment d'hépatite non A, non B.

PRÉCAUTIONS

Précautions générales

Les patients présentant un déficit en AT III et traités par un produit dérivé du plasma doivent être vaccinés de façon appropriée.

Administrer immédiatement après reconstitution.

Ne pas réfrigérer après reconstitution.

Administrer uniquement par injection ou perfusion intraveineuse. Le matériel nécessaire à l'administration et tout produit d'AT III reconstitué mais non utilisé doivent être éliminés de façon appropriée.

Il est recommandé de surveiller les concentrations plasmatiques en AT III pendant le traitement.

Interactions médicamenteuses

L'effet anticoagulant de l'héparine est potentialisé lors d'un traitement concomitant par ANTITHROMBIN III IMMUNO, antithrombine III (humaine). Ainsi, pour éviter les hémorragies, il est recommandé de diminuer la posologie de l'héparine pendant le traitement par ANTITHROMBIN III IMMUNO.

Chez les patients présentant une diathèse hémorragique, l'association de l'antithrombine III et de l'héparine augmente le risque d'hémorragie.

Lors de l'utilisation d'antithrombine III en association avec un traitement par héparine, la potentialisation de l'effet anticoagulant doit être prise en compte pour le calcul de la dose d'héparine. De plus, il faut savoir que les patients présentant une thrombopénie peuvent avoir un déficit en facteur plaquettaire 4, ce qui entraîne une diminution de la neutralisation de l'héparine et peut donc conduire à un risque hémorragique accru.

En règle générale, la surveillance régulière du temps de céphaline activée et l'ajustement correspondant de la dose d'héparine sont recommandés pour tout traitement associé à l'héparine.

Grossesse et allaitement

On ne sait pas si ANTITHROMBIN III IMMUNO, antithrombine III (humaine), est néfaste pour le fœtus lorsqu'il est administré aux femmes enceintes ou s'il est susceptible d'altérer les fonctions de reproduction. ANTITHROMBIN III IMMUNO ne doit être administré aux femmes enceintes ou qui allaitent qu'en cas de nécessité absolue.

Utilisation chez l'enfant

À ce jour, seuls quelques enfants ont été traités avec ANTITHROMBIN III IMMUNO, antithrombine III (humaine). L'innocuité et l'efficacité chez l'enfant n'ont pas encore été établies.

EFFETS INDÉSIRABLES

Comme avec toute perfusion de dérivé du plasma, des réactions anaphylactoïdes ou anaphylactiques peuvent se produire, bien qu'elles soient rares. La survenue de ces réactions (ex. : fièvre, crises d'urticaire, nausées, haut-le-cœur, dyspnée, choc anaphylactique) nécessite l'interruption du traitement de substitution. Les réactions légères peuvent être traitées par des antihistaminiques; les réactions hypotoniques graves nécessitent une intervention immédiate reposant sur les principes actuels du traitement du choc.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Aucun symptôme de surdosage n'est connu pour ANTITHROMBIN III IMMUNO, antithrombine III (humaine).

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La posologie d'ANTITHROMBIN III IMMUNO, antithrombine III (humaine) dépend de l'origine et de l'importance du déficit en antithrombine III. Ainsi, l'activité antithrombine III doit être déterminée pour le calcul de la posologie exacte. La gamme normale d'activité antithrombine III dans le plasma humain est comprise entre 80 % et 120 %; une diminution de l'activité en deçà de 70 % de la normale est associée à un risque accru de thrombose. Les doses individuelles doivent donc être suffisamment importantes pour maintenir une concentration plasmatique en antithrombine III d'au moins 70 % de la normale entre les perfusions.

En règle générale, chez les patients ayant un déficit congénital en antithrombine III, la demi-vie biologique est d'environ 2,5 jours. ***En cas de consommation aiguë d'antithrombine III (CID), la demi-vie peut être réduite à quelques heures seulement.***

La durée du traitement est adaptée au cas par cas. En général, l'administration d'ANTITHROMBIN III IMMUNO peut être interrompue après normalisation des paramètres de laboratoire et (ou) rémission des symptômes cliniques. La poursuite de la surveillance de la concentration plasmatique en antithrombine III à intervalles réguliers peut, cependant, être nécessaire pendant une longue période de temps.

La mesure de l'activité biologique de l'antithrombine III, par exemple à l'aide de substrats chromogènes (méthode amidolytique), est recommandée pour déterminer la concentration plasmatique en antithrombine III chez les patients, avant et pendant le traitement par ANTITHROMBIN III IMMUNO.

L'activité de l'antithrombine III fonctionnelle est indiquée sur l'étiquette de chaque flacon en unités internationales (UI) et a été déterminée par rapport au 2^e étalon de référence AT III OMS.

Lignes directrices concernant les posologies

1. Coagulation intravasculaire disséminée

La posologie d'ANTITHROMBIN III IMMUNO, antithrombine III (humaine), est établie en fonction de l'activité antithrombine III du patient mesurée avant le traitement puis à intervalles d'environ 4 à 6 heures. La dose initiale doit être suffisamment forte pour ramener la concentration plasmatique à une valeur normale (80 à 120 %). Des doses supplémentaires d'antithrombine III sont nécessaires lorsque l'activité antithrombine III chute au-dessous de 70 %.

Chez les patients présentant une consommation aiguë d'antithrombine III, la dose peut être calculée à partir de la formule suivante :

Dose (en UI) = [activité AT III souhaitée (%) – activité AT III basale (%)] x poids corporel (en kg) divisé par 1 %.

La dose d'entretien est également calculée à l'aide de la formule indiquée ci-dessus, sauf que le 1 % est remplacé par l'augmentation réelle de l'activité AT III (en %) produite par 1 UI par kg de poids corporel, telle que déterminée par dosage de l'activité AT III après administration de la dose initiale.

Lors de l'utilisation d'ANTITHROMBIN III IMMUNO en association avec l'héparine, il faut prendre en compte que l'effet anticoagulant de l'héparine est accéléré par l'antithrombine III (voir également « PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses »).

2. Autres déficits en antithrombine III

À titre indicatif, la posologie proposée pour un adulte de taille moyenne comprend une dose initiale de 1 500 UI et une dose d'entretien correspondant à la moitié de la dose initiale, administrée après un intervalle de 8 à 24 heures. Cependant, la posologie doit être adaptée en fonction des besoins individuels, lesquels peuvent être estimés uniquement par la détermination de l'activité antithrombine III du patient à intervalles réguliers. En l'absence de consommation aiguë d'AT III, la dose peut être calculée à partir de la formule suivante :

Dose (en UI) = [activité AT III souhaitée (%) – activité AT III basale (%)] x poids corporel (en kg) divisé par 2 %.

La dose d'entretien est également calculée à l'aide de la formule indiquée ci-dessus, excepté le 2 % qui est remplacé par l'augmentation réelle de l'activité AT III (en %) produite par 1 UI par kg de poids corporel, telle que déterminée par dosage de l'activité AT III après administration de la dose initiale.

Reconstitution du lyophilisat

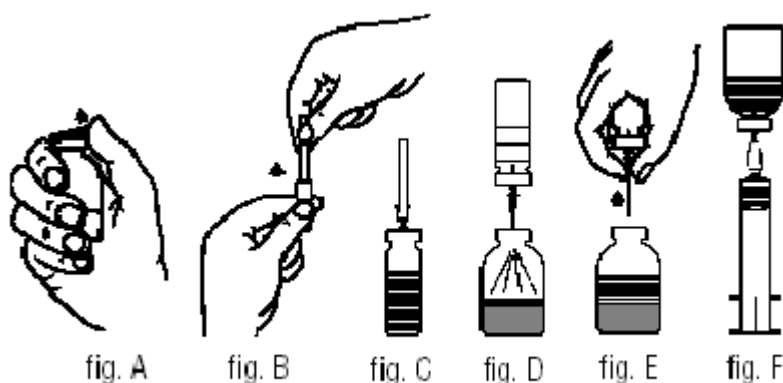
ANTITHROMBIN III IMMUNO, antithrombine III (humaine), doit être conservé sous sa forme lyophilisée et reconstitué juste avant utilisation. Les flacons entamés ne doivent pas être réutilisés. Le produit ne contient pas d'agents de conservation et doit être manipulé de façon aseptique pour empêcher toute contamination.

Pour la reconstitution, procéder comme suit :

1. Réchauffer le flacon non ouvert contenant l'eau stérile pour préparations injectables (solvant) pour le porter à température ambiante (sans dépasser 37 °C, 98 °F).
2. Enlever les capuchons des flacons contenant le lyophilisat et le solvant pour exposer la partie centrale des bouchons en caoutchouc (fig. A).
3. Nettoyer la surface exposée des bouchons en caoutchouc à l'aide d'une solution germicide et laisser sécher.

4. En travaillant dans des conditions d'asepsie, retirer le capuchon protecteur de l'une des extrémités de l'aiguille de transfert et insérer l'extrémité découverte à travers le bouchon du flacon de solvant (fig. B et C).
5. Retirer le capuchon protecteur de l'autre extrémité de l'aiguille de transfert, en prenant garde de ne pas toucher l'extrémité exposée. Retourner le flacon de solvant au-dessus du flacon de lyophilisat, puis insérer rapidement l'extrémité libre de l'aiguille à travers le bouchon en caoutchouc du flacon de lyophilisat (fig. D). Sous l'effet du vide, le solvant sera aspiré dans le flacon de lyophilisat.
6. Séparer les deux flacons en retirant l'aiguille du bouchon du flacon de lyophilisat (fig. E). Agiter doucement le flacon de lyophilisat ou lui imprimer un mouvement de rotation jusqu'à complète dissolution du contenu.
7. Vérifier par un examen visuel avant administration que le produit reconstitué est exempt de particules et ne présente pas de coloration anormale, lorsque la solution et le récipient le permettent. Jeter le produit s'il contient des particules ou présente une coloration anormale.

Ne pas réfrigérer après reconstitution.



Administration

La solution reconstituée doit être administrée par injection ou perfusion intraveineuse immédiatement après la préparation. La vitesse d'injection ou de perfusion ne doit pas être supérieure à 5 mL/min.

Pour l'injection intraveineuse :

1. Après avoir reconstitué le lyophilisat suivant les directives données à la section « Reconstitution du lyophilisat », monter l'aiguille à filtre incluse sur une seringue stérile à usage unique et insérer l'aiguille dans le bouchon du flacon (fig. F).
2. Injecter de l'air et aspirer la solution dans la seringue.
3. Retirer et éliminer l'aiguille à filtre. Monter une aiguille intraveineuse appropriée ou un nécessaire à perfusion avec une aiguille à ailette sur la seringue et injecter la solution par voie intraveineuse.

Pour la perfusion intraveineuse :

Préparer une solution d'ANTITHROMBIN III IMMUNO en suivant les directives données à la section intitulée « Reconstitution du lyophilisat ». Si la solution n'a pas été filtrée, un nécessaire à perfusion jetable qui contient un filtre (entre 149 micromètres et 5 micromètres) doit être utilisé.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

ANTITHROMBIN III IMMUNO, antithrombine III (humaine), contient de l'antithrombine III sous forme lyophilisée, stabilisée, purifiée et stérile. La teneur en antithrombine III par mg de protéines totales est comprise entre 1 et 2,5 UI¹. La teneur en antithrombine III par mg de protéines (albumine exclue) n'est pas inférieure à 3,0 UI¹.

Après reconstitution, ANTITHROMBIN III IMMUNO a un pH compris entre 6,0 et 7,5, une teneur en héparine inférieure à 0,1 UI/UI¹ d'antithrombine III, une teneur en albumine (humaine) comprise entre 12 et 40 mg/mL, une teneur en chlorure de sodium comprise entre 8 et 10 mg/mL, une teneur en glucose comprise entre 9 et 11 mg/mL, une teneur en citrate de sodium dihydraté comprise entre 0,8 et 1,5 mg/mL et une teneur en tris(hydroxyméthyl)aminométhane comprise entre 0,8 et 1,2 mg/mL. Chaque flacon d'ANTITHROMBIN III IMMUNO contient la quantité étiquetée d'antithrombine III en unités internationales (UI¹) par flacon.

ANTITHROMBIN III IMMUNO ne contient pas d'agents de conservation.

Des mesures sont prises pour la sélection des donneurs et du plasma, et des étapes d'élimination et d'inactivation virales sont intégrées au processus de fabrication pour éviter toute transmission d'agents infectieux lors de l'administration d'ANTITHROMBIN III IMMUNO. En plus des tests requis effectués lors de la sélection du plasma, tous les dons individuels de plasma font l'objet d'une mise en quarantaine pour vérifier les éventuels dons de plasma suspectés d'infection. De plus, les anticorps contre le VIH-1/ VIH-2 et le HbSag sont recherchés sur un échantillon des pools de plasma. Aussi, une recherche des séquences génomiques du VIH-1/VIH-2, HBV, HAV, VHC et du parvovirus humain B19 est réalisée à l'aide de la réaction d'amplification en chaîne de la polymérase (HIQ-PCR²).

L'efficacité des mesures prises au cours de la fabrication d'ANTITHROMBIN III IMMUNO pour éliminer et (ou) inactiver les contaminations virales éventuelles (cryoprécipitation, adsorption sur DEAE sephadex, traitement par la chaleur pendant 10 heures à 60 °C, et filtration/remplissage et lyophilisation) a été démontrée au cours des études de validation (9) sur le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), le virus de l'hépatite A (HAV) et le parvovirus humain B19 (B19V) comme virus cibles, le virus de l'encéphalite à tiques (TBE) et la diarrhée virale des bovins (BVD) comme modèles pour le virus de l'hépatite C (VHC), l'herpèsvirus de la maladie d'Aujeszky (PRV) comme modèle général pour le virus de l'hépatite B (HBV) et le virus MVM comme modèle pour le parvovirus B19. Il a été démontré que les différentes étapes étudiées entraînaient une réduction³ globale du titre viral d'un facteur > 10,7 log pour le VIH-1, > 7,3 log pour le HAV, > 12,1 log pour le HBV et > 7,9 log pour VHC et 6,0 log pour B19V.

Le risque de transmission d'une infection virale par transfusion d'AT III à des patients n'ayant pas encore reçu de sang ou de produits sanguins a été suivi dans une étude clinique prospective à l'aide des critères établis par l'*International Society for Thrombosis and Haemostasis* (10). On a évalué les données de 26 patients pour rechercher une transmission éventuelle de l'hépatite non A, non B et celles de 27 patients pour l'hépatite B. De plus, on a évalué 20 patients pour rechercher une séroconversion VHC et 78 pour une séroconversion VIH. Aucun cas de transmission virale d'hépatite ou de VIH liée au produit n'a été observé.

Durée et conditions de conservation

Conservé entre +2 °C et +8 °C, ANTITHROMBIN III IMM UNO, antithrombine III (humaine), est stable jusqu'à la date indiquée sur l'étiquette. Ne pas congeler.

ANTITHROMBIN III IMMUNO ne doit pas être utilisé après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

Utiliser la solution reconstituée immédiatement après sa préparation (ne contient pas d'agents de conservation); ne pas réfrigérer et jeter toute portion non utilisée.

PRÉSENTATION

ANTITHROMBIN III IMMUNO, antithrombine III (humaine), est disponible sous forme de flacon unidosé, accompagné d'un flacon d'eau stérile pour préparations injectables (de grade Ph. Eur.) comme solvant, d'une aiguille de transfert stérile et d'une aiguille à filtre stérile, comme suit :

ANTITHROMBIN III IMMUNO (UI ¹ /flacon)	Eau stérile pour préparations injectables Ph. Eur. (mL)
450-550	10
900-1 100	20
1 350-1 650	30

Le nombre d'UI¹ d'antithrombine III est indiqué sur l'étiquette de chaque flacon.

PHARMACOLOGIE

1. Animaux

Pharmacodynamie

Bahrami et ses collaborateurs ont étudié en 1989 (11) l'effet protecteur d'ANTITHROMBIN III IMMUNO, antithrombine III (humaine), contre la mort consécutive à une CID chez des rats ayant préalablement reçu la toxine d'*E. coli*. Dans le groupe témoin non traité, 70 % des animaux sont morts de CID, alors que chez les rats traités par 400 UI d'antithrombine III en intrapéritonéale, une heure avant l'administration d'endotoxine, la mortalité n'a été que de 50 %. Les résultats de cette étude suggèrent que l'antithrombine III est efficace pour protéger contre la CID provoquée par l'endotoxémie.

De plus, l'effet pharmacodynamique est évalué régulièrement par la détermination *in vitro* de l'activité antithrombine III lors du contrôle de la qualité effectué sur les produits intermédiaires et sur le récipient final.

Pharmacocinétique

Les études de pharmacocinétique chez l'animal avec la protéine humaine ne semblent pas être pertinentes, car les données obtenues chez l'animal étant spécifiques de l'espèce, elles ne peuvent pas être extrapolées à l'homme.

2. Humains

Pharmacodynamie

L'effet du traitement par AT III sur la survie et le syndrome de défaillance multiviscérale (score du SDMV) a été évalué chez 119 patients présentant une septicémie et (ou) des complications post-opératoires (59 patients dans le groupe AT III, 60 dans le groupe placebo) dans une étude multicentrique, randomisée, contrôlée, en double aveugle, réalisée par Baudo et coll. en 1995 (12). Le score moyen du SDMV a été significativement amélioré chez tous les patients traités par l'AT III. Le traitement par AT III a également entraîné une diminution des produits de dégradation de la fibrine (fibrinogène) et une nette augmentation de la concentration en plasminogène. Aux jours 7 et 30, la mortalité a été significativement plus faible chez les patients présentant un choc septique ayant reçu le traitement de substitution par l'AT III comparativement au groupe placebo.

Dans une étude d'efficacité, contrôlée, randomisée, ouverte, réalisée par Blauhut et coll. en 1985 (13), 3 groupes de patients en état de choc présentant une CID (n = 51) ont été traités par l'AT III, l'héparine

ou l'association AT III + héparine. Dans les deux groupes sous héparine, une chute de nombre de plaquettes a été observée. Les pertes de sang liées au choc traumatique ont été significativement plus importantes dans le groupe AT III + héparine. La durée des symptômes de CID a été considérablement réduite dans les deux groupes de l'AT III (les symptômes de CID ont disparu après $42 \pm 28,2$ heures dans le groupe AT III, après $57,1 \pm 31,9$ heures dans le groupe AT III + héparine et après $110,6 \pm 48,4$ heures dans le groupe sous héparine uniquement). Ces résultats suggèrent que le traitement de substitution par AT III chez les patients en état de choc et présentant une CID est supérieur au traitement par héparine utilisé habituellement. De plus, on a conclu que l'addition d'héparine n'améliore pas l'effet de l'AT III et est possiblement associée à une thrombopénie et à des pertes de sang accrues. Vinazzer et coll. en 1986 (14) ont ultérieurement présenté les résultats obtenus chez 52 autres patients en état de choc et présentant une CID, traités par différents concentrés d'AT III, dont 15 ont reçu ANTITHROMBIN III IMMUNO. La comparaison des résultats de tous les patients admis avec un choc de stade 4 a montré qu'il y avait eu 8 décès sur 9 patients traités par l'héparine, mais seulement 7 sur 18 sous traitement de substitution par l'AT III. Les auteurs concluent que la différence présente un intérêt clinique considérable, bien qu'elle ne permette pas une évaluation statistique, car les deux traitements ont été administrés à des moments différents.

Dans une étude clinique prospective, contrôlée, ouverte, menée par Fagiano et coll. (1989) (15), l'effet de l'AT III pour inverser une absence partielle ou totale de réponse à l'héparine a été évalué chez trois groupes de patients ($n = 20$ dans chaque groupe) devant subir un pontage aorto-coronarien par greffe (groupe 1 : réponse normale – témoin positif; groupe 2 : réponse diminuée – témoin négatif; groupe 3 : réponse diminuée et traitement par AT III IMMUNO). Dans le groupe de traitement de substitution, l'AT III a entraîné une normalisation de la réponse à l'héparine ainsi que des pertes de sang et de la quantité de sang transfusé. Les auteurs ont conclu à partir de ces résultats que le traitement par AT III permet d'obtenir un effet anticoagulant suffisant chez les patients présentant une réponse diminuée à l'héparine, ce qui évite d'avoir à administrer de fortes doses d'héparine avec le risque de complications hémorragiques qui en résulte.

Pharmacocinétique

L'évaluation clinique de la récupération *in vivo* et de la demi-vie d'ANTITHROMBIN III IMMUNO a montré que ces paramètres dépendent de l'état de santé du patient et de son état de coagulation au moment de la perfusion.

Chez les individus sains (1,2,3) et chez les patients asymptomatiques avec un déficit congénital en AT III, la demi-vie de l'AT III est > 2 jours. **Lors d'une coagulopathie aiguë de consommation (CID), la demi-vie peut être réduite à quelques heures.** À titre d'exemple, dans deux études réalisées avec ANTITHROMBIN III IMMUNO (6,7), la demi-vie moyenne d'élimination a été respectivement de 4,25 et 4,4 heures chez des patients présentant une CID aiguë contre 20 et 25 heures chez les patients sans CID. La récupération *in vivo* moyenne a été de 38 % et 47 % avec la CID aiguë contre 78 % et 83 % sans CID aiguë.

Dans ces études et dans d'autres, la demi-vie et la récupération *in vivo* ont été étudiées sur un nombre total de 136 patients ayant reçu ANTITHROMBIN III IMMUNO dans le traitement des différents stades du choc. Ces études ont montré que l'activité de l'antithrombine III augmentait de 1 % par unité d'ANTITHROMBIN III IMMUNO administrée par kg de poids corporel, chez les patients présentant une coagulation intravasculaire disséminée (CID), alors que l'augmentation attendue était de 2 % chez les patients présentant un déficit en antithrombine III sans coagulopathie de consommation.

TOXICOLOGIE

Humains

Sur les 365 patients pour lesquels l'efficacité a été évaluée, soit dans des études cliniques, soit dans des rapports de cas, aucun effet indésirable lié au produit n'a été signalé.

De plus, la surveillance pharmaco-épidémiologique montre que pendant la période visée par le rapport, soit du 1^{er} janvier 1990 au 31 mars 1995, au cours de laquelle 269,2 millions d'unités d'ANTITHROMBIN III IMMUNO, antithrombine III (humaine), ont été distribuées dans le monde, aucun effet indésirable lié au produit n'a été signalé à IMMUNO.

La sécurité virale a été évaluée dans une étude clinique prospective : des patients traités par AT III et n'ayant pas reçu au préalable de sang ou de produits sanguins ont été suivis et on a recherché des signes d'hépatite virale transmise par transfusion à l'aide des critères de l'*International Society for Thrombosis and Haemostasis*. Vingt-six patients ont été évalués pour l'hépatite non A, non B et 27 pour l'hépatite B. De plus, on a évalué 20 patients pour rechercher une séroconversion VHC et 78 pour une séroconversion VIH. Aucun cas de transmission d'hépatite virale ou de VIH liée au produit n'a été observé (10).

Animaux

On a évalué la toxicité aiguë (16) sur 3 lots d'ANTITHROMBIN III IMMUNO chez des souris NMRI en utilisant entre 1 250 et 5 000 UI d'AT III par kg de poids corporel. Aucun animal n'est mort ou n'a présenté de signes de toxicité, même à la plus forte dose administrée.

La recherche de toxicité anormale est réalisée systématiquement pour chaque lot de produit sur les souris et les cobayes dans le cadre du contrôle de la qualité.

Les études de toxicité subaiguës et chroniques ainsi que les études sur la reproduction et la recherche d'effets mutagènes ou cancérigènes n'ont pas été réalisées car l'administration répétée d'antithrombine III aurait sûrement provoqué la formation d'anticorps chez ces animaux. Les résultats obtenus sur le modèle animal n'auraient donc pas pu être extrapolés à l'homme.

Aucune toxicité embryo-foetale et aucun effet cancérigène ou mutagène n'ont été associés à l'ANTITHROMBIN III IMMUNO.

Les données sur l'efficacité des étapes d'élimination et (ou) d'inactivation virales au cours du procédé de fabrication ont été décrites précédemment dans le chapitre intitulé « Pharmacologie clinique » (9).

RÉFÉRENCES

1. Carlsson T et coll. *In vivo* behaviour of human radioiodinated antithrombin III: distribution among three physiologic pools. *Blood* 1985;66(1):13-19.
2. Collen D et coll. Metabolism of antithrombin III (heparin cofactor) in man: effects of venous thrombosis and heparin administration. *Eur J Clin Invest* 1977;7:27-35.
3. De Swart CAM et coll. Elimination of intravenously administered radiolabelled antithrombin III and heparin in humans. *Thromb Haemost* 1984;52:66-70.
4. Schwartz R et coll. Clinical experience with antithrombin III concentrate in treatment of congenital and acquired deficiency of antithrombin. *Am J Med* 1989;87/88:38-53S.
5. Menache D et coll. Evaluation of the safety, recovery and half-life and clinical efficacy of antithrombin III (human) in patients with hereditary antithrombin III deficiency. *Blood* 1990;75(1):33-39.
6. Blauhut B et coll. Substitution therapy with an antithrombin III concentrate in shock and DIC. *Thromb Res* 1982;27:271-278.
7. Vinazzer H. Preliminary report on the recovery and on the biological half-of antithrombin III. *In: Wenzel E et coll. (ed.): Antithrombin III - biochemistry, function, assay and clinical significance. Ann Univ Sarav Med* 1983;Suppl. 3:185-187.
8. Blanco A et coll. Prophylaxis during surgery in antithrombin III deficiency with low dose of concentrates. *Thromb Res* 1989;56:497-499.
9. Données internes.
10. Preiss D et coll. Clinical results from safety studies with prothrombin complex concentrate and antithrombin III concentrate. *Der Anästhesist* 1991;40:2.
11. Bahrami S et coll. Therapeutic modalities to ameliorate endotoxin-induced DIC in rats. Second Vienna Shock Forum, 1989:977-982.
12. Baudo F et coll. Antithrombin III (ATIII) replacement therapy in patients with sepsis and/or post surgical complications requiring hemodynamic and/or respiratory support: a controlled, double blind, randomized, multicenter study. Résumé présenté lors du XIII^e Congrès de la Société internationale d'hématologie, du 3 au 8 septembre 1995, Istanbul, Turquie.
13. Blauhut B et coll. Substitution therapy with an antithrombin III concentrate in shock and DIC: a randomized study. *Thromb Res* 1985;39:81-89.
14. Vinazzer H et coll. Further experience with ATIII substitution in shock and DIC. *Thromb Res* 1986 Suppl. VI;131:198.
15. Fagiano G et coll. Prophylactic use of antithrombin III for protection of hemostatic balance in patients undergoing cardiopulmonary bypass. Résumé présenté lors du 4^e Congrès annuel de l'*European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology*. Uppsala, Suède, du 14 au 16 juin 1989.
16. Données internes.

- ¹ Le nombre d'UI d'antithrombine III (tel que déterminé à l'aide d'un standard calibré par référence au 2^e étalon international pour l'AT III (humaine) dans des concentrés, Code 96/520) correspond à l'activité antithrombine III présente dans 1 mL de plasma humain normal.
- ² HIQ-PCR = *Hyland Immuno Quality-Assured Polymerase Chain Reaction* (technique d'amplification en chaîne par polymérase conforme aux normes de qualité de Hyland Immuno). Cette méthode permet de déterminer de façon fiable 500 équivalents-génomes/mL des virus énumérés, la sensibilité réelle de la HIQ-PCR étant au-dessous de ce niveau. Par conséquent, tous les pools qui ont été testés et se sont révélés positifs conduisent à l'exclusion des étapes suivantes de fabrication. Aucune corrélation n'a été établie entre l'infectivité et le retrait des pools contenant ces taux d'équivalents génomiques des lots de fabrication.
- ³ Les facteurs de réduction globaux ont été calculés conformément aux notes explicatives européennes du CSP sur les études de validation virale (CPMP/BWF/268/95/Final).