

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

THROMBATE III[®]

Antithrombine III (humaine)

Perfusion i.v. de 500 UI

Norme du fabricant

Anticoagulant

Fabricant :
Grifols Therapeutics Inc.
8368 US 70 Bus. Hwy West
Clayton, Caroline du Nord
27520
États-Unis

Importé et distribué par :
Grifols Canada Ltée
5060, Spectrum Way
Bureau 405
Mississauga (Ontario)
L4W 5N5
Canada

Date de révision :
3 avril 2013

Numéro de contrôle de la présentation : 158117

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	7
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	8
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	12
CONSERVATION ET STABILITÉ	13
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	13
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	14
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	14
ESSAIS CLINIQUES	14
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	15
TOXICOLOGIE	15
RÉFÉRENCES	17
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	19

THROMBATE III®

Antithrombine III (humaine)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Tableau 1 – Sommaire des renseignements sur le produit

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Intraveineuse	Solution intraveineuse à 500 UI	<i>Pour la liste complète, voir la section <u>PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</u>.</i>

DESCRIPTION

THROMBATE III® est une préparation stérile, stable, apyrogène et lyophilisée d'antithrombine III (ATIII) humaine purifiée.

THROMBATE III® est préparé à partir d'un mélange d'unités de plasma humain par modifications et raffinements apportés au fractionnement à froid à l'éthanol selon la méthode de Cohn (1). Une fois reconstitué dans de l'eau stérile pour préparations injectables USP, THROMBATE III® a un pH compris entre 6,0 et 7,5, une teneur en sodium comprise entre 110 et 210 mEq/L, une teneur en chlorure comprise entre 110 et 210 mEq/L, une teneur en alanine comprise entre 0,075 et 0,125 M et une teneur en héparine inférieure à 0,1 UI/UI d'ATIII. THROMBATE III® ne contient pas d'agent de conservation et doit être administré par voie intraveineuse.

Chaque flacon de THROMBATE III® contient la quantité d'antithrombine III indiquée sur l'étiquette en unités internationales (UI). La puissance de l'antithrombine III a été déterminée par rapport à une préparation d'antithrombine III de référence (étalon international de l'Organisation mondiale de la santé [OMS]).

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

THROMBATE III® est indiqué dans le traitement des patients atteints d'un déficit héréditaire en antithrombine III qui doivent subir une intervention chirurgicale ou obstétricale, ou qui présentent une thromboembolie.

Il faut informer les sujets présentant un déficit en ATIII du risque de thrombose lors d'une grossesse ou d'une chirurgie ainsi que du caractère héréditaire de la maladie.

Pour obtenir des renseignements sur le diagnostic des patients présentant un déficit héréditaire en antithrombine III, consulter la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : [Diagnostic](#).

CONTRE-INDICATIONS

- Emploi contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à l'un de ses ingrédients ou à des composants du contenant, ou à d'autres anticoagulants. Pour la liste complète des ingrédients, voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT **Error! Reference source not found.**

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Chez les patients qui présentent un déficit héréditaire en ATIII, l'effet anticoagulant de l'héparine est potentialisé lors d'un traitement concomitant par THROMBATE III[®]. Par conséquent, afin d'éviter toute hémorragie, il est recommandé de diminuer la dose d'héparine au cours du traitement par THROMBATE III[®].

THROMBATE III[®] est fabriqué à partir de plasma humain. Les produits fabriqués à partir de plasma humain peuvent contenir des agents infectieux tels que des virus et, en théorie, l'agent causant la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ). Pour réduire le risque de transmission d'agents infectieux, on effectue chez les donneurs de plasma des tests pour déterminer s'ils ont déjà été exposés à certains virus ou s'ils présentent certaines infections virales et on procède à l'inactivation et/ou à l'élimination de certains virus. Malgré ces mesures, il y a quand même un risque de transmission de maladies. Il se peut aussi que des agents infectieux inconnus soient présents dans ces produits. Des signes et/ou des symptômes de certaines infections virales, notamment l'hépatite C, peuvent apparaître chez les personnes qui reçoivent du sang ou des dérivés plasmatiques. DANS TOUS LES CAS, si le médecin croit qu'une infection a pu être transmise par l'entremise du produit, lui ou un autre fournisseur de soins doit en informer Grifols Canada Ltée au 1-866-482-5226. Avant de prescrire ou d'administrer le médicament à un patient, le médecin doit lui parler des risques et des avantages qui y sont associés.

Administration et manipulation

Le médicament doit être administré par voie intraveineuse seulement.

Une fois reconstitué, THROMBATE III[®] doit être administré seul et ne doit pas être mélangé à d'autres agents ni être dilué dans d'autres solutions que celle qui est fournie.

La prudence s'impose lors de l'administration de THROMBATE III[®] et de la manipulation des aiguilles. La transmission de virus, y compris le VIH (sida) et le virus de l'hépatite, est possible en cas de piqûre avec une aiguille souillée par du sang. En cas de piqûre accidentelle, il faut consulter immédiatement un médecin.

Diagnostic

Le diagnostic de déficit héréditaire en antithrombine III repose sur la présence établie d'antécédents familiaux de thrombose veineuse et de faibles taux plasmatiques d'ATIII ainsi que sur l'exclusion d'un déficit acquis.

Le taux plasmatique d'ATIII peut être mesuré par des tests d'activité amidolytique sur des substrats chromogènes synthétiques, des tests de coagulation ou des immuno-essais. Ces derniers tests ne détectent pas tous les déficits héréditaires en ATIII (2).

Le taux d'ATIII des nouveau-nés de parents présentant un déficit héréditaire en ATIII doit être mesuré immédiatement après la naissance. (Des cas de thromboembolie néonatale mortelle, comme des thrombus aortiques, ont été signalés chez les enfants de femmes ayant un déficit héréditaire en antithrombine III) (3).

Le taux plasmatique d'ATIII est plus faible chez les nouveau-nés que chez les adultes, la moyenne étant d'environ 60 % chez les nourrissons normaux nés à terme (4,5). Le taux d'ATIII de nourrissons prématurés peut être beaucoup plus bas (4,5). Par conséquent, un faible taux plasmatique d'ATIII, particulièrement chez un nourrisson prématuré, n'indique pas nécessairement la présence d'un déficit héréditaire. Il est donc recommandé de discuter avec un expert de la coagulation des tests à effectuer et du traitement par THROMBATE III® chez les nouveau-nés (6).

Populations particulières

Femmes enceintes

Les études sur la reproduction effectuées chez le rat et le lapin ayant reçu des doses atteignant quatre fois la dose administrée chez l'humain n'ont révélé aucun signe d'atteinte foetale attribuable à THROMBATE III®. On ignore si THROMBATE III® peut porter atteinte au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou entraver la reproduction chez l'humain. Comme les études sur la reproduction animale ne permettent pas toujours de prédire les effets chez l'humain, ce médicament ne doit être employé durant la grossesse que s'il est manifestement nécessaire.

Femmes qui allaitent

En raison de la possibilité d'effets inconnus de THROMBATE III® chez les nourrissons allaités par des mères prenant THROMBATE III®, il faudra décider soit de cesser l'allaitement soit de mettre fin à l'administration du médicament en tenant compte de l'importance du traitement par THROMBATE III® pour la mère et des risques possibles pour le nourrisson.

Enfants (< 18 ans)

À ce jour, seuls quelques nouveau-nés et enfants ont été traités par THROMBATE III®. L'innocuité et l'efficacité du médicament chez l'enfant n'ont pas été établies.

Pour en savoir plus sur le diagnostic chez les nouveau-nés, voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Diagnostic.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Il est recommandé de surveiller les taux plasmatiques d'ATIII au cours de la période de traitement. Le taux d'activité fonctionnelle d'ATIII dans le plasma peut être mesuré par des tests d'activité amidolytique sur des substrats chromogènes ou des tests de coagulation.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Si des effets indésirables surviennent, la vitesse de perfusion du médicament doit être ralentie ou, si cela est indiqué, la perfusion doit être interrompue jusqu'à ce que les symptômes s'atténuent.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques sont utiles pour cerner les effets indésirables liés aux médicaments et pour en évaluer la fréquence.

Dans les études cliniques portant sur THROMBATE III[®], des effets indésirables ont été signalés lors de 17 des 340 perfusions administrées (5,0 %). Les effets indésirables le plus souvent signalés sont présentés au [Tableau 2](#).

Tableau 2 – Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

	THROMBATE III[®] (n = 340)
Troubles oculaires	
Vision voilée	1 (0,3 %)
Troubles gastro-intestinaux	
Dysgueusie	3 (0,9 %)
Sensation de plénitude gastro-intestinale	1 (0,3 %)
Nausées	3 (0,9 %)
Troubles généraux et réactions au point d'injection	
Douleurs thoraciques	1 (0,3 %)
Impression de serrement dans la poitrine	3 (0,9 %)
Frissons	2 (0,6 %)
Pyrexie	1 (0,3 %)
Troubles du système immunitaire	
Urticaire	1 (0,3 %)

Tableau 2 – Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

	THROMBATE III[®] (n = 340)
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs	
Crampes	2 (0,6 %)
Troubles du système nerveux	
Étourdissements	8 (2,4 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Essoufflements	1 (0,3 %)
Troubles vasculaires	
Hématome	1 (0,3 %)

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants ont été rarement signalés depuis la commercialisation de THROMBATE III[®].

Effets ayant un lien probable avec le médicament :

anémie hémolytique
hypocalcémie

Effets ayant un lien peu probable avec le médicament :

hémorragie cérébrale
hémorragie gastro-intestinale
arrêt cardiaque

Effets n'ayant pas de lien avec le médicament :

hémorragie cérébrale
arrêt cardiaque dû à une défaillance polyviscérale
insuffisance rénale

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Une fois reconstitué, THROMBATE III[®] doit être administré seul et ne doit pas être mélangé à d'autres agents ni être dilué dans d'autres solutions que celle qui est fournie.

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament confirmées ou possibles

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique
héparine	T	L'effet anticoagulant de l'héparine est potentialisé lors d'un traitement concomitant par THROMBATE III [®] .	Afin d'éviter une hémorragie, il est recommandé de diminuer la dose d'héparine au cours du traitement par THROMBATE III [®] .

Légende : E = exposé de cas; EC = essai clinique; T = théorique

Interactions médicament-aliment

Il n'y a pas d'interactions connues avec les aliments.

Interactions médicament-plante médicinale

Il n'y a pas d'interactions connues avec les plantes médicinales.

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

Il n'y a pas d'effets connus sur les résultats des épreuves de laboratoire.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Les recommandations posologiques sont fournies à titre de lignes directrices générales pour le traitement seulement. Les doses d'attaque et d'entretien et les intervalles posologiques exacts doivent être déterminés pour chaque patient, en se fondant sur l'état clinique du patient, sa réponse au traitement et le taux plasmatique réel d'ATIII atteint. Dans certaines situations, comme après une chirurgie (7,8), dans les cas d'hémorragie ou de thrombose aiguë (9,10) et durant l'administration d'héparine par voie intraveineuse (8,11,12), on a signalé une réduction de la durée d'activité *in vivo* de THROMBATE III[®] perfusé, ce qui nécessite alors une administration plus fréquente de THROMBATE III[®].

Dose recommandée et ajustement posologique

Chaque flacon de THROMBATE III[®] fournit l'activité fonctionnelle d'ATIII indiquée sur l'étiquette, exprimée en unités internationales (UI). La puissance de l'antithrombine III a été déterminée par rapport à une préparation d'antithrombine III de référence (étalon international de l'Organisation mondiale de la santé [OMS]).

La dose doit être déterminée sur une base individuelle selon le taux plasmatique d'antithrombine III (ATIII) mesuré avant le traitement jusqu'à l'atteinte du taux plasmatique d'ATIII normal chez l'humain (100 %). La dose de THROMBATE III[®] peut être calculée d'après la formule représentée par l'

Équation 1.

Équation 1 – Calcul de la dose de THROMBATE III[®]

$$\text{Dose nécessaire (en UI)} = \frac{[(\text{taux d'ATIII souhaité}) - (\text{taux d'ATIII initial})^a] \times \text{poids (kg)}}{1,4}$$

^a exprimé en % du taux normal, selon le résultat d'un test d'activité fonctionnelle de l'ATIII

La formule ci-dessus est fondée sur une récupération *in vivo* progressive escomptée de 1,4 % supérieure au taux d'activité initial par UI de THROMBATE III[®] administrée par kg de poids corporel. Ainsi, chez une personne pesant 70 kg qui présente un taux d'activité initial d'ATIII de 57 %, la dose initiale de THROMBATE III[®] permettant d'augmenter l'activité plasmatique d'ATIII jusqu'à 120 % serait de $[(120-57) \times 70]/1,4 = 3\ 150$ UI au total.

Toutefois, la récupération de l'activité peut varier et les taux devraient être déterminés au début de la perfusion et 20 minutes après celle-ci. Les doses ultérieures peuvent être calculées en fonction de la récupération obtenue après l'administration de la première dose. Ces recommandations ne sont fournies qu'à titre indicatif pour le traitement. La dose d'attaque et les intervalles exacts entre les doses d'entretien doivent être déterminés pour chaque patient.

Après l'administration de la dose initiale de THROMBATE III[®], il est recommandé de surveiller les taux plasmatiques d'ATIII au moins toutes les 12 heures et avant la perfusion suivante de THROMBATE III[®] afin de maintenir des taux plasmatiques d'ATIII supérieurs à 80 %. Dans certaines situations, comme après une chirurgie (10), dans les cas d'hémorragie ou de thrombose aiguë (9,10) et durant l'administration d'héparine par voie intraveineuse (8,11,12), la demi-vie de l'antithrombine III (humaine) est plus courte. Dans ces cas, il faut surveiller plus fréquemment les taux plasmatiques d'ATIII et administrer THROMBATE III[®] au besoin.

Lorsque l'administration d'une perfusion de THROMBATE III[®] est indiquée chez un patient présentant un déficit héréditaire en ATIII afin de maîtriser un épisode thrombotique aigu ou de prévenir une thrombose après une intervention chirurgicale ou obstétricale, il convient de hausser le taux d'ATIII jusqu'à un taux normal et de maintenir ce taux pendant 2 à 8 jours, selon l'indication du traitement, le type et l'étendue de la chirurgie, l'affection médicale en présence, les antécédents du patient et le jugement du médecin. L'administration concomitante d'héparine dans chacune de ces situations doit être fondée sur le jugement clinique du médecin.

À titre de recommandation générale, le programme thérapeutique suivant peut être utilisé au départ, en modifiant le programme en fonction des taux plasmatiques réels d'ATIII obtenus :

- a) Calculer une dose d'attaque initiale de THROMBATE III[®] pour élever l'activité plasmatique d'ATIII jusqu'à 120 %, en supposant une hausse escomptée de 1,4 % supérieure à l'activité plasmatique initiale d'ATIII (activité fonctionnelle) par UI de THROMBATE III[®] administrée par kg de poids corporel. Par conséquent, si une personne présente un taux initial d'ATIII de 57 %, la dose initiale de THROMBATE III[®] devrait être de $(120-57)/1,4 = 45$ UI/kg.
- b) Mesurer avant la perfusion et 20 minutes après celle-ci (activité maximale), les taux plasmatiques d'antithrombine III après la dose d'attaque initiale, 12 heures plus tard et juste

avant la perfusion suivante (activité minimale). Mesurer par la suite les taux d'antithrombine III avant chaque perfusion et 20 minutes après jusqu'à ce que des taux maximaux et minimaux prévisibles aient été atteints; ces taux d'activité se situent généralement entre 80 et 120 % et ils peuvent être maintenus par l'administration, toutes les 24 heures, de doses d'entretien équivalant à 60 % de la dose d'attaque initiale. Les ajustements de la dose d'entretien et/ou de l'intervalle posologique doivent être faits selon les taux plasmatiques réels d'ATIII qui ont été obtenus.

Administration

THROMBATE III[®] doit être administré par voie intraveineuse.

Tous les médicaments destinés à une administration par voie parentérale doivent être inspectés visuellement avant usage afin de déceler la présence possible de particules et tout changement de couleur, lorsque la solution et le contenant le permettent.

La vitesse d'administration doit être adaptée selon la réponse de chaque patient; une administration de la dose complète en 10 à 20 minutes est généralement bien tolérée.

Reconstitution

Avant son administration, THROMBATE III[®] doit être reconstitué avec de l'eau stérile pour préparations injectables USP, à la température ambiante. THROMBATE III[®] doit être préalablement filtré au moyen de l'aiguille à filtre stérile fournie dans l'emballage, et doit être administré dans les 3 heures suivant sa reconstitution. THROMBATE III[®] peut être perfusé en 10 à 20 minutes.

Tableau 4 – Reconstitution de THROMBATE III[®]

Code du produit	Puissance approximative de l'ATIII	Volume de diluant à ajouter au flacon
603-20	500 UI	10 mL

Transvasement sous vide

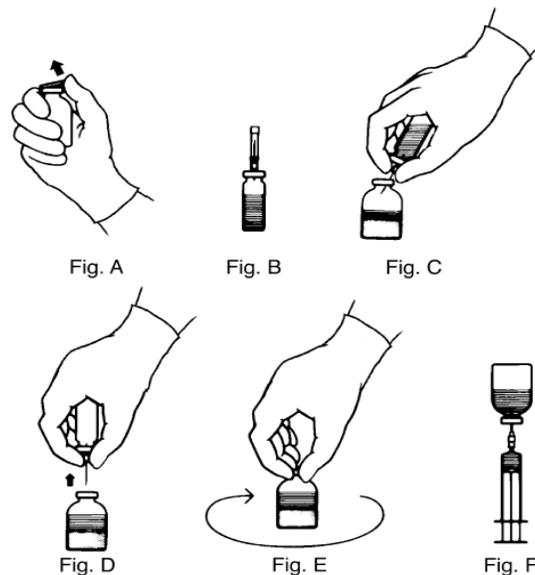
1. THROMBATE III[®] et le diluant doivent être à la température ambiante avant la reconstitution.
2. Retirer la bande thermorétractable du flacon de THROMBATE III[®]. **Si la bande thermorétractable est absente ou si elle montre des signes d'altération, ne pas utiliser le produit et en informer immédiatement Grifols Canada Ltée.**
3. Enlever les capuchons de plastique de chaque flacon (Figure 1 : A). Nettoyer la surface exposée des bouchons (gris) de chaque flacon avec un tampon d'alcool et laisser sécher. Après les avoir nettoyés, ne pas laisser les bouchons entrer en contact avec quoi que ce soit avant l'administration.
4. Retirer doucement la gaine de plastique de l'extrémité la plus courte de l'aiguille de transvasement. Insérer l'aiguille exposée au centre du bouchon sur le flacon de diluant. (Figure 1 : B).
5. Retirer doucement la gaine de l'autre extrémité de l'aiguille de transvasement en la tournant.
6. Retourner le flacon de diluant et insérer l'autre extrémité de l'aiguille qui y est enfoncée dans le flacon du médicament concentré en gardant l'aiguille à un angle de 45° (Figure 1 : C). Le jet de diluant est ainsi dirigé contre la paroi du flacon du médicament concentré, ce qui

minimise le moussage. Sous l'effet du vide, le diluant passe dans le flacon du médicament concentré*.

7. Une fois le transvasement du diluant terminé, retirer le flacon de diluant et l'aiguille de transvasement (Figure 1 : D).
8. Immédiatement après l'ajout du diluant, remuer continuellement d'un mouvement rotatif jusqu'à dissolution complète (Figure 1 : E). La formation de mousse est normale, mais il faut éviter la formation d'une quantité excessive. Examiner ensuite la solution avant de l'administrer pour s'assurer qu'elle ne contient pas de particules et qu'elle n'a pas changé de couleur.
9. Nettoyer de nouveau le dessus du flacon de la solution de THROMBATE III[®] reconstituée avec un tampon d'alcool et laisser sécher.
10. Fixer l'aiguille à filtre stérile fournie à la seringue stérile, puis aspirer la solution de THROMBATE III[®] dans la seringue par l'aiguille à filtre (Figure 1 : F).
11. Remplacer l'aiguille à filtre par une aiguille d'injection ou à ailettes convenable pour administration. Jeter l'aiguille à filtre dans un contenant imperforable.
12. Si le même patient utilise plusieurs flacons de THROMBATE III[®], le contenu de multiples flacons peut être transvasé dans la même seringue par les aiguilles à filtre fournies.

* Si le flacon du concentré n'est plus sous vide, utiliser une seringue stérile pour aspirer l'eau stérile du flacon de diluant et l'injecter dans le flacon du médicament concentré, en dirigeant le jet de liquide contre la paroi du flacon.

Figure 1 – Étapes de la reconstitution de THROMBATE III[®]



ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La prévalence du déficit héréditaire en ATIII est estimée à un cas sur 2 000 à 5 000 dans la population générale (13,14). La voie de transmission est de type autosomique dominant. Chez les personnes présentant ce déficit, des épisodes spontanés de thrombose et d'embolie pulmonaire peuvent être associés à des taux d'ATIII situés entre 40 et 60 % du taux normal (14). Ces épisodes surviennent habituellement après l'âge de 20 ans; le risque augmente avec l'âge, de même qu'après une chirurgie, pendant la grossesse et l'accouchement. La fréquence rapportée des événements thromboemboliques dans les cas de déficit héréditaire en antithrombine III (ATIII) au cours de la grossesse est de 70 %. Plusieurs études ont signalé l'utilisation bénéfique des concentrés d'antithrombine III (humaine) pendant la grossesse chez les femmes présentant un déficit héréditaire (6,15,16). Dans de nombreux cas, toutefois, aucun facteur déclencheur ne peut être décelé pour la thrombose veineuse ou l'embolie pulmonaire (14). Plus de 85 % des personnes présentant un déficit héréditaire en ATIII ont connu au moins un épisode thrombotique avant l'âge de 50 ans (14). Chez environ 60 % des patients, la thrombose est récurrente. Des signes cliniques d'embolie pulmonaire sont observés chez 40 % des personnes atteintes (14). Chez certaines personnes, le traitement par des anticoagulants oraux entraîne une augmentation des taux endogènes d'ATIII et peut donc être efficace dans la prévention de la thrombose chez ces patients (14,17).

L'antithrombine III (ATIII), une alpha₂-glycoprotéine ayant un poids moléculaire de 58 000 daltons, est normalement présente dans le plasma humain à une concentration d'environ 12,5 mg/dL (18,19) et constitue le principal inhibiteur plasmatique de la thrombine (13). L'inactivation de la thrombine par l'ATIII se produit par la création d'un lien covalent entre les deux dans un rapport 1:1, formant ainsi un complexe stœchiométrique inactif; la formation de ce complexe découle de l'interaction entre une sérine active de la thrombine et un site réactif de l'arginine situé sur l'ATIII (13). L'ATIII peut aussi inactiver d'autres composants de la cascade de coagulation, notamment les facteurs IXa, Xa, XIa et XIIa, ainsi que la plasmine (13).

La neutralisation des sérines-protéases par l'ATIII est lente en l'absence d'héparine, mais est grandement accélérée en présence d'héparine (13). Comme l'effet antithrombotique thérapeutique *in vivo* de l'héparine est dû à l'ATIII, l'héparine est inefficace en l'absence partielle ou totale d'ATIII (13,14,17,20,21).

Au cours des études cliniques, les patients présentant un déficit héréditaire en ATIII et des antécédents de thromboembolie ont été traités de façon prophylactique par THROMBATE III®. Aucun de ces patients n'a manifesté de complication thrombotique. De plus, le traitement par THROMBATE III® a inversé la résistance à l'héparine chez deux patients présentant un déficit héréditaire en ATIII ayant été traités pour une thrombose ou une thromboembolie. Pour obtenir plus de détails, consulter la PARTIE II de la monographie du produit : [ESSAIS CLINIQUES](#)

Pharmacodynamique

Voir

ACTION ET PHARMACOLOG : Mode d'action.

Pharmacocinétique

Au cours d'études cliniques sur THROMBATE III[®], menées auprès de 10 sujets asymptomatiques présentant un déficit héréditaire en ATIII, la récupération moyenne *in vivo* de l'activité d'ATIII a été de 1,6 % par unité administrée par kg, selon les tests immunologiques sur l'ATIII, et de 1,4 % par unité administrée par kg, selon les tests d'activité fonctionnelle de l'ATIII (22). Le délai moyen d'élimination pour atteindre 50 % (le temps écoulé pour atteindre 50 % de l'activité plasmatique maximale après l'administration d'une dose initiale) était d'environ 22 heures et la demi-vie biologique était de 2,5 jours, selon les tests immunologiques, ou de 3,8 jours, selon les tests d'activité fonctionnelle de l'ATIII. Ces valeurs sont comparables à celles de la demi-vie de l'antithrombine III (humaine) radiomarquée qui ont été mentionnées dans la littérature, soit de 2,8 à 4,8 jours (7,9,23).

Durée de l'effet

Voir

ACTION ET PHARMACOLOG: Pharmacocinétique.

CONSERVATION ET STABILITÉ

THROMBATE III[®] doit être conservé à une température ne dépassant pas 25 °C. Éviter le gel, car les flacons de diluant pourraient se briser.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

THROMBATE III[®] est présenté dans des flacons à dose unique contenant l'activité d'antithrombine III nécessaire exprimée en unités internationales (500 UI), indiquée sur l'étiquette de chaque flacon. L'emballage contient également une quantité suffisante d'eau stérile pour préparations injectables USP (10 mL), une aiguille de transvasement stérile biseautée aux deux extrémités et une aiguille à filtre stérile.

Une fois reconstitué dans de l'eau stérile pour préparations injectables USP, THROMBATE III[®] a un pH compris entre 6,0 et 7,5, une teneur en sodium comprise entre 110 et 210 mEq/L, une teneur en chlorure comprise entre 110 et 210 mEq/L, une teneur en alanine comprise entre 0,075 et 0,125 M et une teneur en héparine inférieure à 0,1 UI/UI d'ATIII.

THROMBATE III[®] ne contient pas d'agent de conservation.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	THROMBATE III [®]
Nom chimique :	Antithrombine III (ATIII)
Poids moléculaire :	58 000 daltons

Caractéristiques du produit

THROMBATE III[®] est une préparation stérile, stable, apyrogène et lyophilisée d'antithrombine III (ATIII) humaine purifiée.

Inactivation virale

L'élimination et l'inactivation de virus avec et sans enveloppe pendant le processus de fabrication de THROMBATE III[®] ont été validées au cours d'études de laboratoire sur des échantillons artificiellement traités. Le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) a été choisi comme virus pertinent pour les produits sanguins, le virus de la diarrhée virale des bovins a été choisi comme modèle du virus de l'hépatite C, alors que le virus de la pseudorange a été choisi comme modèle du virus de l'hépatite B et des virus de l'herpès. Le virus de l'hépatite A (VHA) et le réovirus de type 3 ont été choisis comme virus sans enveloppe pertinents pour les produits sanguins en raison de leur résistance à l'inactivation par des procédés physiques et chimiques. De plus, le parvovirus porcine a été choisi comme modèle du parvovirus humain B19.

L'élimination et/ou l'inactivation de virus avec et sans enveloppe par le procédé de fabrication de THROMBATE III[®] ont été validées dans le cadre d'études de laboratoire réalisées sur un modèle à échelle réduite du processus comportant l'utilisation d'une vaste gamme de virus dotés de propriétés physicochimiques diverses. Le processus de fabrication de THROMBATE III[®] comprend deux étapes d'inactivation/d'élimination spécifiques des virus : un traitement à la chaleur à 60 °C ± 0,5 °C pendant au moins 10 heures pour inactiver les virus ainsi qu'une nanofiltration pour éliminer efficacement les virus dont la taille est aussi petite que 18 nm.

ESSAIS CLINIQUES

Dans le cadre des études cliniques sur THROMBATE III[®], aucun des 13 patients présentant un déficit héréditaire en ATIII et des antécédents de thromboembolie ayant reçu THROMBATE III[®] à 16 occasions différentes en prophylaxie, en raison d'un risque thrombotique élevé (11 interventions chirurgicales, 5 accouchements), n'a manifesté de complication thrombotique. L'héparine a été également administrée dans 3 des 11 cas d'intervention chirurgicale. Huit patients présentant un déficit héréditaire en ATIII ont été traités par THROMBATE III[®] et par de

l'héparine en raison de complications thrombotiques ou thromboemboliques majeures, et 7 patients se sont rétablis. Le traitement par THROMBATE III[®] a inversé la résistance à l'héparine chez deux patients présentant un déficit héréditaire en ATIII qui étaient traités pour une thrombose ou une thromboembolie.

Au cours d'une recherche clinique menée sur THROMBATE III[®], aucun des 12 sujets suivis pendant une durée médiane de 8 mois (intervalle de 2 à 19 mois) après avoir reçu THROMBATE III[®] n'a produit d'anticorps contre le virus d'immunodéficience humaine (VIH-1). Aucun des 14 sujets suivis pendant au moins 3 mois n'a présenté de signe manifeste d'hépatite B ou d'hépatite C.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

La cinétique d'élimination des concentrés d'antithrombine III (humaine) a été examinée chez les lapins. La demi-vie biologique moyenne de l'ATIII (humaine) a été comparée à celle d'une ATIII très purifiée provenant de produits du sang de lapins non traités à la chaleur. Les deux préparations présentaient des cinétiques d'élimination comparables au cours de la phase de distribution et de la phase catabolique. Chez le lapin, la demi-vie de l'ATIII (humaine) circulante était comparable à la demi-vie de l'ATIII des produits de sang de lapins non traités à la chaleur.

Pharmacologie humaine

Dans le cadre d'études cliniques sur THROMBATE III[®] menées auprès de 10 sujets asymptomatiques présentant un déficit héréditaire en ATIII, la récupération moyenne *in vivo* de l'activité d'ATIII était de 1,6 % par unité administrée par kg (selon les tests immunologiques sur l'ATIII) et de 1,4 % par unité administrée par kg (selon les tests d'activité fonctionnelle de l'ATIII) (22). La demi-vie moyenne d'élimination était d'environ 22 heures et la demi-vie biologique était de 2,5 jours, selon les tests immunologiques, ou de 3,8 jours, selon les tests d'activité fonctionnelle de l'ATIII (22).

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë de l'antithrombine III (humaine) administrée par voie intraveineuse a été déterminée chez la souris, le rat et le lapin. Les DL₅₀ intraveineuses obtenues étaient supérieures à 156 mL/kg, à 125 mL/kg et à 21,6 mL/kg, respectivement. Des études sur l'administration de doses répétées ont été réalisées sur des lapins. L'ATIII (humaine) a été administrée aux animaux par voie intraveineuse à une dose de 9,6 mL/kg pendant cinq jours consécutifs. La concentration d'ATIII (humaine) utilisée au cours de ces études était de 55,4 UI/mL. Aucun effet indésirable sur le gain de poids corporel, l'hématologie ou la chimie sanguine n'a été observé chez les lapins. L'examen histopathologique des tissus a montré l'absence de tout effet indésirable lié à l'administration d'ATIII.

Toxicologie de la reproduction

Les études sur la reproduction effectuées chez des rats et des lapins ayant reçu des doses allant jusqu'à 320 UI/kg n'ont révélé aucun signe probant d'effet tératogène sur le fœtus animal attribuable à l'antithrombine III (humaine). Chez les lapins, la dose quotidienne sans effet nocif observé pour la femelle (toxicité maternelle) se situait à 2,6 mL/kg/jour (160 UI/kg) et la dose quotidienne sans effet nocif sur le développement du fœtus, à 5,2 mL/kg/jour (320 UI/kg).

RÉFÉRENCES

1. Cohn EJ, Srong LE, Hughes WLJ, Mulford DJ, Ashworth JN, Melin M, *et al.* Preparation and properties of serum and plasma proteins: IV. A system for the separation into fractions of the protein and lipoprotein components of biological tissues and fluids. *J Am Chem Soc* 1946;68(3):459-75.
2. Sas G, Blasko G, Banhegyi D, Jako J, Palos LA. Abnormal antithrombin III (antithrombin III "Budapest") as a cause of a familial thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 1974;32(1):105-15.
3. Bjarke B, Herin P, Blomback M. Neonatal aortic thrombosis. A possible clinical manifestation of congenital antithrombin 3 deficiency. *Acta Paediatr Scand* 1974;63(2):297-301.
4. Hathaway WE. Perinatal coagulation (monographs in neonatology). New York: Grune & Stratton; 1978.
5. Peters M, Jansen E, ten Cate JW, Kahle LH, Ockelford P, Breederveld C. Neonatal antithrombin III. *Br J Haematol* 1984;58(4):579-87.
6. Hellgren M, Tengborn L, Abildgaard U. Pregnancy in women with congenital antithrombin III deficiency: experience of treatment with heparin and antithrombin. *Gynecol Obstet Invest* 1982;14(2):127-41.
7. Knot EA, de Jong E, ten Cate JW, Iburg AH, Henny CP, Bruin T, *et al.* Purified radiolabeled antithrombin III metabolism in three families with hereditary AT III deficiency: application of a three-compartment model. *Blood* 1986;67(1):93-8.
8. Marciniak E, Gockerman JP. Heparin-induced decrease in circulating antithrombin-III. *Lancet* 1977;2(8038):581-4.
9. Collen D, Schetz J, de Cock F, Holmer E, Verstraete M. Metabolism of antithrombin III (heparin cofactor) in man: effects of venous thrombosis and of heparin administration. *Eur J Clin Invest* 1977;7(1):27-35.
10. Mannucci PM, Boyer C, Wolf M, Tripodi A, Larrieu MJ. Treatment of congenital antithrombin III deficiency with concentrates. *Br J Haematol* 1982;50(3):531-5.
11. Kakkar VV, Bentley PG, Scully MF, MacGregor IR, Jones NA, Webb PJ. Antithrombin III and heparin. *Lancet* 1980;1(8159):103-4.
12. O'Brien JR, Etherington MD. Effect of heparin and warfarin on antithrombin III. *Lancet* 1977;2(8050):1231.

13. Rosenberg RD. Actions and interactions of antithrombin and heparin. *N Engl J Med* 1975;292(3):146-51.
14. Thaler E, Lechner K. Antithrombin III deficiency and thromboembolism. *Clin Haematol* 1981;10(2):369-90.
15. Brandt P. Observations during the treatment of antithrombin-III deficient women with heparin and antithrombin concentrate during pregnancy, parturition, and abortion. *Thromb Res* 1981;22(1-2):15-24.
16. Samson D, Stirling Y, Woolf L, Howarth D, Seghatchian MJ, de Chazal R. Management of planned pregnancy in a patient with congenital antithrombin III deficiency. *Br J Haematol* 1984;56(2):243-9.
17. Marciniak E, Farley CH, DeSimone PA. Familial thrombosis due to antithrombin 3 deficiency. *Blood* 1974;43(2):219-31.
18. Murano G, Williams L, Miller-Andersson M, Aronson DL, King C. Some properties of antithrombin-III and its concentration in human plasma. *Thromb Res* 1980;18(1-2):259-62.
19. Rosenberg RD, Bauer KA, Marcum JA. Antithrombin III, the heparin-antithrombin system. In: Murano G, editor. *Reviews of hematology*. Westbury, NY: PJD Publications; 1986. p. 351-416.
20. Blauhut B, Necek S, Kramar H, Vinazzer H, Bergmann H. Activity of antithrombin III and effect of heparin on coagulation in shock. *Thromb Res* 1980;19(6):775-82.
21. Winter JH, Fenech A, Ridley W, Bennett B, Cumming AM, Mackie M, *et al.* Familial antithrombin III deficiency. *Q J Med* 1982;51(204):373-95.
22. Schwartz RS, Bauer KA, Rosenberg RD, Kavanaugh EJ, Davies DC, Bogdanoff DA. Clinical experience with antithrombin III concentrate in treatment of congenital and acquired deficiency of antithrombin. The Antithrombin III Study Group. *Am J Med* 1989;87(3B):53S-60S.
23. Tengborn L, Frohm B, Nilsson LE, Nilsson IM. Antithrombin III concentrate: its catabolism in health and in antithrombin III deficiency. *Scand J Clin Lab Invest* 1981;41(5):469-77.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

THROMBATE III®

Antithrombine III (humane)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de THROMBATE III® pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne contient donc pas tous les renseignements pertinents sur THROMBATE III®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

Le déficit héréditaire en antithrombine III est une maladie génétique qui entraîne de faibles taux d'antithrombine III, une protéine du sang. Si la quantité d'antithrombine III dans le sang est insuffisante, des caillots sanguins anormaux peuvent se former et causer des lésions aux organes.

THROMBATE III® est utilisé chez les patients ayant un déficit héréditaire en antithrombine III lors d'une chirurgie ou d'une grossesse, pendant l'accouchement ou en présence d'un caillot sanguin.

Effets de ce médicament :

THROMBATE III® remplace la portion manquante de la protéine antithrombine III chez les patients ayant un déficit héréditaire en antithrombine III.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas THROMBATE III® si vous avez déjà eu une réaction allergique à l'antithrombine III en injection ou à tout autre ingrédient du médicament.

Ingrédient médicinal :

THROMBATE III® contient la protéine antithrombine III humaine.

Ingrédients non médicinaux :

THROMBATE III® contient également du sodium, du chlorure, de l'alanine (acide aminé) et de l'héparine. Il ne contient pas d'agent de conservation.

Présentation :

THROMBATE III® est présenté en flacon contenant une dose unique de 500 UI.

Comme d'autres produits fabriqués à partir de plasma humain (une composante du sang), THROMBATE III® peut contenir des virus ou d'autres agents à l'origine d'une infection ou d'une maladie. Toutefois, les méthodes de fabrication de THROMBATE III® permettent de détruire ou d'éliminer ces agents lorsqu'ils sont présents. N'hésitez pas à discuter avec votre médecin ou votre pharmacien des risques et des bienfaits associés au produit.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser THROMBATE III® si :

- vous êtes enceinte ou vous allaitez;
- vous avez déjà eu une réaction allergique à l'antithrombine III ou à l'un des ingrédients du médicament.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

THROMBATE III® augmente les effets de l'héparine. Si vous recevez actuellement de l'héparine, vous devez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Voir aussi les sections AU SUJET DE CE MÉDICAMENT : Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament, et EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle

Les doses exactes à administrer et le moment de les administrer varient d'un patient à l'autre. Votre médecin déterminera la dose de THROMBATE III® qui vous convient et à quel moment vous devez recevoir vos traitements. Les injections sont données par un médecin, une infirmière ou une personne soignante ayant la formation appropriée.

Dose oubliée

Il est important que vous receviez THROMBATE III® conformément aux directives de votre médecin ou de votre pharmacien. Si votre médecin vous a mentionné que plusieurs traitements sont nécessaires, vous devriez le consulter si vous avez manqué un des rendez-vous pour votre injection.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Au cours des études cliniques menées chez des patients recevant THROMBATE III[®], les effets secondaires les plus fréquents étaient les suivants : crampes abdominales, sensation de plénitude gastro-intestinale, ecchymoses et enflure, douleurs à la poitrine, impression de serrement dans la poitrine, frissons, étourdissements, fièvre, vision voilée, altération du goût, urticaire, essoufflements, sensation de tête légère et nausées.

Contactez immédiatement votre médecin si, pendant votre traitement par THROMBATE III[®] ou après la fin du traitement, vous ressentez l'un ou l'autre des effets secondaires suivants :

- frissons ou fièvre
- impression de serrement dans la poitrine
- douleurs à la poitrine
- urticaire
- essoufflements
- crampes abdominales graves
- étourdissements graves ou sensation de tête légère
- nausées graves

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si un effet inattendu survient pendant votre traitement par THROMBATE III[®], communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

THROMBATE III[®] doit être conservé à une température ne dépassant pas 25 °C. Il ne doit pas être congelé ni utilisé après la date de péremption.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets secondaires graves et inattendus des médicaments par l'entremise du Programme Canada Vigilance. Si vous croyez que vous avez une réaction grave ou inattendue au médicament, vous pouvez en informer Canada Vigilance :

par téléphone (sans frais) :	866-234-2345
par télécopieur (sans frais) :	866-678-6789
en ligne :	www.santecanada.gc.ca/medeffet
par courriel :	CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca
par la poste :	Bureau national de Canada Vigilance Division de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés Direction des produits de santé commercialisés Pré Tunney, Indice postal : 0701C Ottawa (Ontario) K1A 0K9

REMARQUE : Si vous avez besoin d'information sur le traitement d'un effet secondaire, veuillez contacter votre fournisseur de soins de santé avant de communiquer avec Canada Vigilance. Le Programme Canada Vigilance n'offre aucun service de consultation médicale.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour obtenir le présent dépliant ainsi que la monographie de produit intégrale préparée pour les professionnels de la santé, veuillez communiquer avec le distributeur, Grifols Canada Ltée, au 1-866-482-5226.

Ce dépliant a été préparé par :

Grifols Therapeutics Inc. (fabricant)
8368 US 70 Bus. Hwy West
Clayton, Caroline du Nord
27520
États-Unis

Grifols Canada Ltée (distributeur et importateur)
5060, Spectrum Way, Bureau 405
Mississauga (Ontario)
L4W 5N5
Canada

Dernière révision : 3 avril 2013