

	<b>FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A</b>	<b>Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles</b>
--	---	--

<b>DENOMINATION DU MEDICAMENT</b>
<b>ACLOTINE®</b>

<b>CARACTERISTIQUES</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <b>Dénomination commune</b> : Antithrombine III humaine</li> <li>✓ <b>Composition qualitative et quantitative</b> :</li> <li>✓ <b>Statut</b> :    A.M.M. <input checked="" type="checkbox"/>    A.T.U. <input type="checkbox"/></li> <li>✓ <b>Classe ATC</b> : Antithrombine, B01AB02</li> <li>✓ <b>Présentation</b> :  <i>Poudre et solvant pour solution injectable :</i> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 500 UI, Flacon + solvant (Eau PPI) 5ml ; concentration 100 UI/ml</li> <li><input type="checkbox"/> 1000 UI, Flacon + solvant (Eau PPI) 10ml ; concentration 100 UI/ml</li> </ul> </li> <li>✓ <b>Laboratoire</b> : LFB – Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies</li> <li>✓ <b>Prix HT</b> : 220,00 € (prix fixé par le CEPS selon l'avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques publiés en application de l'article L. 162-16-5 du code de la sécurité sociale publié au Journal Officiel du 24/12/04)</li> </ul>

<b>HISTORIQUE DES MODIFICATIONS</b>		
Numéro de version	Date d'application	Nature des modifications
Version 1	Juin 2005	

<b>VALIDATION</b>		
Rédaction	Vérification	Approbation Président C.M.D.M.S.
Date :	Date :	Date :
Nom (s) :	Nom (s) :	Nom (s) :
Signature (s) :	Signature (s) :	Signature (s) :

	<b>FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A</b>	<b>Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles</b>
--	---	--

Groupe I : AMM et protocoles thérapeutiques définis par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, la haute autorité de santé ou l'institut national du cancer

Groupe II : indications validées scientifiquement (conférences de consensus, sociétés savantes, publications internationales, séries publiées, cas rapportés...) et indications sur justification spécifique , pédiatrie, impasse thérapeutique...

Groupe III : indications non validées ou autres : niveau national ou local

<b>RECOMMANDATIONS DE BON USAGE</b>
<b>GROUPE I :</b> Indications reconnues (AMM et protocoles thérapeutiques définis par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, la haute autorité de santé ou l'institut national du cancer)

✓ **Déficits constitutionnels en antithrombine :**

- Dans les traitements des accidents thrombo-emboliques, en association avec l'héparine, lorsque l'héparine, utilisée seule, est inefficace ;
- Dans la prévention des thromboses veineuses, en cas de situation à risque élevé (notamment lors d'une chirurgie ou d'une grossesse) lorsque le risque hémorragique ne permet pas d'utiliser des doses suffisantes d'héparine.

<p>➤ AMM : OUI <input checked="" type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/></p> <p>➤ Avis de la Commission de Transparence : 19 mai 1999</p> <p>➤ Pertinence scientifique :</p>
---

✓ **Déficits acquis sévère (< 60%) en antithrombine, dans les CIVD graves, évolutives, notamment associées à un état septique.**

<p>➤ AMM : OUI <input checked="" type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/></p> <p>➤ Avis de la Commission de Transparence : 19 mai 1999</p> <p>➤ Pertinence scientifique :</p>
---

	<b>FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A</b>	<b>Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles</b>
--	---	--

**RECOMMANDATIONS DE BON USAGE**

**GROUPE II : Indications scientifiquement validées et indications sur justification spécifique**

- ✓ **Déficits documenté en antithrombine (< 60%) lorsqu'une circulation extra-corporelle (CEC) est nécessaire :**
- Chirurgie cardiaque
  - Réchauffement externe rapide
  - Hémodiffusion continue

- AMM : OUI  NON
- Avis de la Commission de Transparence : Sans objet
- Pertinence scientifique : Revue bibliographique N°1 (Cf. Annexe N°5)

- ✓ **Déficits acquis sévère (< 60%) en antithrombine secondaire à un traitement par Asparaginase.**

- AMM : OUI  NON
- Avis de la Commission de Transparence : Sans objet
- Pertinence scientifique : Revue bibliographique N°2 (Cf. Annexe N°5)

**RECOMMANDATIONS DE BON USAGE**

**GROUPE III : Indications non validées ou autres**

**Sans objet à ce jour**

	<b>FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A</b>	<b>Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles</b>
--	---	--

POSOLOGIES MOYENNES
<p>✓ <b><u>Groupe I :</u></b></p> <p>La dose administrée et la fréquence des injections doivent toujours être adaptées en fonction de l'efficacité clinique et du taux d'antithrombine observés. Un taux circulant d'antithrombine de 70% doit être maintenu pendant toute la durée du traitement.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b><u>Déficit constitutionnel en antithrombine</u></b> <p>L'administration de 1UI/kg d'antithrombine humaine augmente le taux circulant d'environ 2% dans les déficits constitutionnels, en dehors d'une période de thrombose.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b><u>En traitement prophylactique</u></b> : <b>30 à 50 UI/kg</b>, 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.</li> <li>- <b><u>En traitement curatif</u></b> : <b>40 à 50 UI/kg</b> tous les jours ou tous les 2 jours chez l'adulte selon l'évolution clinique et biologique</li> </ul> </li> <li>○ <b><u>Déficit acquis</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b><u>En traitement prophylactique</u></b> : <b>dose initiale de 40 à 50 UI/kg</b></li> <li>- <b><u>En traitement curatif</u></b> : <b>dose initiale de 40 à 50 UI/kg voire 100 UI/kg</b>, notamment en cas de CIVD. Les doses ultérieures, la fréquence des injections et la durée du traitement seront adaptées à l'état clinique et au suivi biologique.</li> <li>- <b><u>Remarque</u></b> : <b>Protocole Fourier</b> (<i>Revue bibliographique N°3, Cf. Annexe N°5</i>) <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b><u>Dose de charge</u></b> : 100 UI/kg</li> <li>➤ <b><u>Puis</u></b> : 40 à 50 UI/kg/j si taux AT III &lt; 60%</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
<p>✓ <b><u>Groupe II</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 1 UI/kg d'antithrombine par tranche de 2% de déficit sur la base d'un taux d'antithrombine à 60%. (Ex : pour un taux d'antithrombine de 36% ➡ Apport de 12 UI/kg d'antithrombine)</li> </ul>
<p>✓ <b><u>Groupe III</u></b></p> <p>Sans objet à ce jour</p>

	<b>FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A</b>	<b>Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles</b>
--	---	--

--

PERSONNES AUTORISEES
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <b><u>A prescrire (médecins habilités, avis staff ou experts)</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Médecin Senior</li> <li>➤ Interne en Médecine et Faisant Fonction d'Interne (F.F.I.)</li> </ul> </li> <li>✓ <b><u>A dispenser</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Pharmacien Senior</li> <li>➤ Interne en Pharmacie et Faisant Fonction d'Interne (F.F.I.)</li> <li>➤ Préparateur en Pharmacie</li> </ul> </li> <li>✓ <b><u>A administrer</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ IDE</li> </ul> </li> </ul>

ELEMENTS QUANTITATIFS
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <b><u>Nombre de patients estimés / an</u></b></li> <li>✓ <b><u>Consommation estimée (volume, valeur)</u></b></li> </ul>

ANNEXES
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <b><u>Annexe N° 1 : Modalités et modèle de prescription</u></b></li> <li>✓ <b><u>Annexe N° 2 : Modalités de dispensation</u></b></li> <li>✓ <b><u>Annexe N° 3 : Modalités de préparation et d'administration</u></b></li> <li>✓ <b><u>Annexe N° 4 : Conditions particulières de conservation</u></b></li> <li>✓ <b><u>Annexe N° 5 : Références bibliographiques</u></b></li> </ul>

	<b>FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A</b>	<b>Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles</b>
--	---	--

<b>ANNEXE N° 1</b> <b>Modalités et modèle de prescription</b>
✓ Celles des médicaments dérivés du sang (Cf. procédure générale relative à la prescription des MDS)

<b>ANNEXE N° 2</b> <b>Modalités de dispensation</b>
✓ Celles des médicaments dérivés du sang (Cf. procédure générale relative à la dispensation des MDS) ✓ Prescription hospitalière

<b>ANNEXE N° 3</b> <b>Modalités de préparation et d'administration</b>
<p>✓ <b><u>Reconstitution</u></b> :</p> <p>ACLOTINE® se présente sous la forme d'une poudre, à reconstituer extemporanément avec de l'eau pour préparations injectables selon les modalités suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Amener les deux flacons (poudre et solvant) à température ambiante.</li> <li>➤ Retirer la capsule protectrice du flacon de solvant (eau PPI) et du flacon de poudre.</li> <li>➤ Désinfecter la surface de chaque bouchon.</li> <li>➤ Retirer le capuchon protecteur cylindrique du système de transfert et insérer à fond le biseau ainsi dégagé au centre du bouchon du flacon de solvant en opérant simultanément un mouvement de rotation.</li> <li>➤ Retirer le capuchon protecteur de l'autre extrémité du système de transfert.</li> <li>➤ Maintenir les deux flacons dans une position horizontale (évent vers le haut) et enfoncer rapidement l'extrémité libre du biseau au centre du bouchon du flacon de poudre. Veiller à ce que le biseau soit toujours immergé dans le solvant pour éviter un cassage précoce du vide.</li> <li>➤ Placer immédiatement l'ensemble dans une position verticale, flacon de solvant bien au-dessus du flacon de poudre, de façon à permettre le transfert du solvant vers la poudre.</li> <li>➤ Pendant le transfert, diriger le jet de solvant sur toute la surface de la poudre. Veiller à ce que la totalité du solvant soit transférée.</li> <li>➤ A la fin du transfert, le vide est automatiquement cassé (air stérile).</li> <li>➤ Retirer le flacon vide avec le système de transfert.</li> <li>➤ Agiter modérément par un mouvement de rotation doux pour éviter la formation de mousse, jusqu'à dissolution complète de la poudre.</li> </ul> <p>La mise en solution est généralement instantanée et doit être totale en moins de 10 minutes. La solution est légèrement opalescente. Ne pas utiliser de solution présentant un aspect non homogène ou contenant un dépôt.</p>

	<b>FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A</b>	<b>Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles</b>
--	---	--

<b>ANNEXE N° 3 (Suite) Modalités de préparation et d'administration</b>	
✓	<p><b><u>Reconstitution</u> (suite) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Aspirer le produit dans une seringue stérile à l'aide de l'aiguille-filtre fournie.</li> <li>➤ Retirer l'aiguille-filtre de la seringue et la remplacer par une aiguille épicroânienne ou une aiguille intraveineuse.</li> <li>➤ Expulser l'air de la seringue et piquer la veine après désinfection.</li> </ul> <p>✓ <b><u>Administration</u> :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Injecter lentement par voie intraveineuse en une seule fois, immédiatement après reconstitution, sans dépasser un débit de 4 ml par minute.</li> </ul> <p>✓ <b><u>Élimination</u> :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Toute fraction de solution restante soit être éliminée de manière appropriée.</li> </ul>

<b>ANNEXE N° 4 Conditions particulières de conservation</b>	
✓	<p><b><u>Avant reconstitution</u> :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ ACLOTINE® doit être conservé à l'abri de la lumière, à une température ne dépassant pas 25°C.</li> <li>➤ Ce produit ne doit en aucun cas être congelé.</li> </ul> <p>✓ <b><u>Après reconstitution</u> :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Une utilisation immédiate est recommandée.</li> </ul>

	<b>FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A</b>	<b>Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles</b>
--	---	--

**ANNEXE N° 5  
Références bibliographiques**

✓ **Revue bibliographique n° 1 (Antithrombine, CEC et Hémofiltration)**

- Kazuhiro H., Masaaki Y., Tatsuumi S., et al. "Heparin and antithrombin III levels during cardiopulmonary bypass: correlation with subclinical plasma coagulation". Ann thorac Surg; 1994; 54: 799-805.
- Hunt B.J., Parratt R.N., Segal H.C., et al. "Activation of coagulation and fibrinolysis during cardiothoracic operations". Ann thorac Surg; 1998; 65: 712-718.
- Meral Kanbak. "The treatment of heparin resistance with antithrombin III in cardiac surgery". Can J Anesth; 1999; 46:6; pp 581-585
- Kern F.H., Morana N.J., Sears J.J. et al. "Coagulation defects in neonates during cardiopulmonary bypass". Ann thorac Surg; 1992; 54: 541-546.
- Lehot J.J., Bastien O. "Anti-coagulation en circulation extracorporelle : approche pratique". Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation; 2004; 23: 566-567.
- Levy J.H., Montes F., Szlam F. et al. "The in vitro effects of antithrombin III on the activated coagulation time in patients on heparin therapy". Anesth Analg; 2000; 90: 1076-1079.
- Szefer J. "Control and treatment of hemostasis in cardiovascular surgery: The experience of La Pitié Hospital with patients on total artificial heart". The international Journal of Artificial Organs; 1995; 10: 633-648.
- Lemmer H.J., Despotis G.J. "Antithrombin III concentrate to treat heparin resistance in patients undergoing cardiac surgery". J Thorac Cardiovasc Surg; 2002; 123: 213-217.
- Bastien O., French P., Paulus S. et al. "Antithrombin III deficiency during continuous venovenous hemodialysis". Contrib Nephrol; 1995; 116: 154-158.
- Honore P.M., Joannes-Boyau O. "High volume hemofiltration in sepsis: a comprehensive review of rationale, clinical applicability, potential indications and recommendations for future research". The International Journal of Artificial Organs; 2004; 12: 1077-1082.
- Langley P.G., Keays R., Hugues R.D. et al. "Antithrombin III supplementation reduces heparin requirement and platelet loss during hemodialysis of patients with fulminant hepatic failure". Hepatology; 1991; 14: 251-256.

✓ **Revue bibliographique n° 2 (Antithrombine et traitement par L-Asparaginase)**

- Mitchell L., Andrew M., Hanna K. et al. "Trend to efficacy and safety using antithrombin concentrate on prevention of thrombosis in children receiving L-Asparaginase for acute lymphoblastic leukemia". Thromb Haemost; 2003; 90: 235-244.
- Matsuzaki A., Suminoe A., Hara T. "Antithrombin III supplementation in childhood acute lymphoblastic leukemia treated with L-Asparaginase". Pediatric Hematology and Oncology; 2002; 19: 601-603.
- Protocole GRAALL-2003 (LAL – 15-59 ans)

✓ **Revue bibliographique n° 3 (Protocole Fourier)**

- Fourier F., Chopin C., Huart J.J. et al. "Double blind placebo-controlled study of antithrombin III concentrates in septic shock with disseminated intravascular coagulation". Chest; 1993; 104: 882-88.