

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

ANTITHROMBIN III NF

Antithrombine III (humaine)

Poudre lyophilisée et solvant pour injection/perfusion intraveineuse

450-550 UI / 10 mL À LA MISE EN CIRCULATION

900-1100 UI / 20 mL À LA MISE EN CIRCULATION

Pharmacopée Européenne

Anticoagulant

Takeda Canada Inc.
22 rue Adelaide Ouest, bureau 3800
Toronto (Ontario) M5H 4E3

Date de l'approbation initiale :
2018, JL, 13

Date de révision :
2021, AL, 30

Numéro de contrôle de la présentation : 246332

TAKEDA^{MC} et le logo de TAKEDA^{MD} sont des marques de commerce de Takeda
Pharmaceutical Company Limited, utilisés sous licence.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE – Sans objet

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

| | |
|---|-----------|
| TABLE DES MATIÈRES..... | 2 |
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... | 3 |
| 1 INDICATIONS..... | 3 |
| 1.1 Enfants..... | 3 |
| 2 CONTRE-INDICATIONS..... | 3 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 3 |
| 4.1 Considérations posologiques..... | 3 |
| 4.2 Posologie recommandée et modification posologique..... | 4 |
| 4.3 Reconstitution..... | 5 |
| 4.4 Administration..... | 6 |
| 4.5 Dose oubliée..... | 6 |
| 5 SURDOSAGE..... | 6 |
| 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE | 6 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS..... | 7 |
| 7.1 Populations particulières..... | 8 |
| 7.1.1 Femmes enceintes..... | 8 |
| 7.1.2 Allaitement..... | 8 |
| 7.1.3 Enfants..... | 8 |
| 8 EFFETS INDÉSIRABLES..... | 9 |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables..... | 9 |
| 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques..... | 9 |
| 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché..... | 9 |
| 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES..... | 9 |
| 9.1 Aperçu des interactions médicamenteuses..... | 9 |
| 9.3 Interactions médicament-comportement..... | 10 |
| 9.4 Interactions médicament-médicament..... | 10 |
| 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE..... | 10 |
| 10.1 Mode d'action..... | 10 |
| 10.2 Pharmacodynamie..... | 11 |
| 10.3 Pharmacocinétique..... | 11 |
| 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT..... | 12 |
| 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION..... | 12 |
| PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES..... | 13 |
| 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES..... | 13 |
| 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE..... | 14 |
| RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT..... | 15 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ANTITHROMBIN III NF est indiqué pour :

- 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 s'avérer particulièrement opportunes lors des interventions chirurgicales ou durant la grossesse et l'accouchement chez les sujets présentant un déficit congénital en antithrombine III.

1.1 Enfants

L'innocuité et l'efficacité chez les enfants n'ont pas encore été établies dans des essais cliniques.

2 CONTRE-INDICATIONS

ANTITHROMBIN III NF est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de la préparation ou à l'un des composants du récipient. Pour obtenir la liste complète, voir la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, composition et CONDITIONNEMENT de la monographie,

- des antécédents avérés de thrombocytopenie causée par l'héparine.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

La posologie d'ANTITHROMBIN III NF, 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.

La quantité à administrer et la fréquence d'administration doivent toujours reposer sur l'efficacité clinique et les analyses de laboratoire de chaque individu. L'activité antithrombine cible initiale dépend de la situation clinique. Lorsque l'indication d'une substitution de l'antithrombine est établie, la posologie doit être suffisante pour atteindre l'activité antithrombine cible et en maintenir une concentration efficace. 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.

En règle générale, chez les patients ayant un déficit congénital en antithrombine III, la demi-vie biologique est d'environ 2,5 jours. Dans le cas d'un déficit congénital en antithrombine III, la posologie doit être individualisée pour chaque patient en tenant compte des antécédents familiaux d'accidents thromboemboliques, des facteurs de risque cliniques courants et des concentrations plasmatiques en antithrombine III.

En cas de consommation aiguë d'antithrombine III (CID), la demi-vie peut être réduite à quelques heures seulement.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Lignes directrices concernant les posologies

Coagulation intravasculaire disséminée

La posologie d'ANTITHROMBIN III NF 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 :

$$\text{Dose (en UI}^1\text{)} = [\text{activité AT III souhaitée (\%)} - \text{activité AT III basale (\%)}] \times \text{poids corporel (en kg)} \text{ divisé par } 1 \%$$

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 NF 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 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

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 :

$$\text{Dose (en UI)} = [\text{activité AT III souhaitée (\%)} - \text{activité AT III basale (\%)}] \times \text{poids corporel (en kg)} \text{ divisé par } 2 \%$$

La dose d'entretien est également calculée à l'aide de la formule indiquée ci-dessus, sauf que le 2 % 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.

¹ Le nombre d'UI d'antithrombine III (tel que déterminé à l'aide d'un standard calibré par référence au 3^e étalon international pour l'AT III (humaine) dans des lyophilisats, Code 06/166) correspond à l'activité antithrombine III présente dans 1 mL de plasma humain normal.

4.3 Reconstitution

ANTITHROMBIN III NF, doit être conservé sous sa forme lyophilisée et reconstitué juste avant utilisation. Les fioles entamées ne doivent pas être réutilisées. Le produit ne contient pas d'agents de conservation et doit être manipulé de façon aseptique pour empêcher toute contamination.

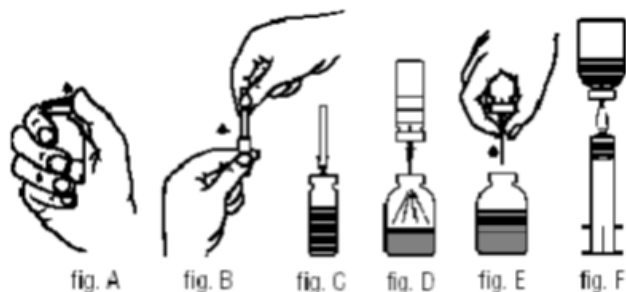
| | |
|------------------------------------|--------------------------------------|
| ANTITHROMBIN III NF (UI/fiole) | Eau stérile pour injection, Ph. Eur. |
| 450-550 à la mise en circulation | 10 |
| 900-1 100 à la mise en circulation | 20 |

Le nombre d'UI d'antithrombine III est indiqué sur l'étiquette de chaque fiole.

Pour la reconstitution, procéder comme suit :

1. Sortir la fiole non ouverte contenant l'eau stérile pour injection (solvant) du réfrigérateur pour la porter à température ambiante (sans dépasser 37 °C, 98 °F).
2. Enlever les capuchons des fioles 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 de la fiole 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 la fiole de solvant au-dessus de la fiole de lyophilisat, puis insérer rapidement l'extrémité libre de l'aiguille à travers le bouchon en caoutchouc de la fiole de lyophilisat (fig. D). Sous l'effet du vide, le solvant sera aspiré dans la fiole de lyophilisat.
6. Séparer les deux fioles en retirant l'aiguille du bouchon de la fiole de lyophilisat (fig. E). Agiter doucement la fiole 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.
8. Ne pas utiliser si la solution est trouble ou si elle contient un dépôt.

Ne pas réfrigérer après reconstitution.



4.4 Administration

ANTITHROMBIN III NF doit être administré par injection ou perfusion intraveineuse seulement.

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 4.3 **Reconstitution**, monter l'aiguille à filtre incluse sur une seringue stérile à usage unique et insérer l'aiguille dans le bouchon de la fiole (fig. F).
2. Injecter de l'air et aspirer la solution dans la seringue.
3. Retirer et jeter l'aiguille à filtre. Monter une aiguille intraveineuse appropriée ou un nécessaire à perfusion avec une aiguille à ailettes sur la seringue et injecter la solution par voie intraveineuse.

Pour la perfusion intraveineuse :

Préparer une solution d'ANTITHROMBIN III NF en suivant les directives données à la section 4.3 **Reconstitution**. Si la solution n'a pas été filtrée pendant la dissolution, un nécessaire à perfusion jetable qui contient un filtre (entre 149 micromètres et 5 micromètres) doit être utilisé.

4.5 Dose oubliée

La durée du traitement est adaptée au cas par cas. En général, l'administration d'ANTITHROMBIN III NF peut être interrompue après normalisation des paramètres de laboratoire et/ou rémission des symptômes cliniques.

5 SURDOSAGE

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

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour aider à veiller à la traçabilité de produits biologiques, incluant de biosimilaires, les praticiens de la santé devraient reconnaître l'importance d'enregistrer la marque nominative et la dénomination commune (l'ingrédient actif), ainsi que d'autres identifiants propres aux

produits, comme le numéro d'identification de médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 1. Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

| Voie d'administration | Forme posologique / concentration / composition | Ingrédients non médicinaux |
|------------------------------|--|---|
| Intraveineuse | Poudre lyophilisée et solvant pour injection intraveineuse 450-550 UI/fiole, à la mise en circulation, avec 10 mL d'eau stérile pour injection 900-1 100 UI/fiole, à la mise en circulation, avec 20 mL d'eau stérile pour injection | Protéine, glucose, chlorure de sodium, citrate de sodium dihydraté, tris(hydroxyméthyl)aminométhane, eau stérile pour injection |

ANTITHROMBIN III NF, antithrombine III (humaine), est offerte sous forme de fiole unidose, accompagnée d'une fiole d'eau stérile pour injection (de grade Ph. Eur.) comme solvant, d'une aiguille de transfert stérile et d'une aiguille à filtre stérile.

ANTITHROMBIN III NF contient de l'antithrombine III sous forme concentrée, stabilisée, purifiée et stérile. Après reconstitution, ANTITHROMBIN III NF a un pH compris entre 6,0 et 7,5, une teneur en héparine inférieure à 0,1 UI/UI d'antithrombine III, 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 fiole d'ANTITHROMBIN III NF contient la quantité étiquetée, correspondant à l'activité fonctionnelle, d'antithrombine III en unités internationales (UI). La teneur en antithrombine III par mg de protéines plasmatiques (albumine exclue) n'est pas inférieure à 3,0 UI.

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

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

ANTITHROMBIN III NF est préparé à partir d'un pool de plasma humain, susceptible de contenir les agents qui causent des hépatites et d'autres maladies virales. Puisque ce produit est fabriqué à partir du plasma humain, le risque de transmission d'agents infectieux (p. ex., des virus et, en théorie, l'agent qui cause la maladie de Creutzfeldt-Jakob chez l'humain) ne peut pas être complètement exclu. Il en est de même pour les virus encore inconnus ou nouveaux et pour d'autres agents pathogènes. 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 en inactivant ou en éliminant les virus.

Cependant, le risque de transmission virale ne peut pas être complètement exclu avec ce produit. Des signes et/ou symptômes de certaines infections virales, notamment d'hépatite non A, non B, peuvent se développer chez les personnes recevant des perfusions de sang ou de dérivés du plasma. Une vaccination appropriée (contre l'hépatite A et B) devrait être envisagée chez les patients recevant régulièrement ou à répétition des produits dérivés du plasma humain

contenant de l'antithrombine.

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

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité sont possibles. Des réactions d'hypersensibilité et des réactions anaphylactiques ont été signalées avec l'emploi d'antithrombine III et, dans certains cas, peuvent évoluer vers une anaphylaxie grave (y compris le choc). Les patients doivent être surveillés de près pour vérifier attentivement tout symptôme pouvant survenir pendant la perfusion. En cas de choc, il convient d'administrer le traitement conformément aux normes médicales en vigueur.

Surveillance et tests de laboratoire

Surveillance clinique et épreuves de laboratoire lorsque l'antithrombine est utilisée en association avec l'héparine :

- Afin d'ajuster la posologie d'héparine et d'éviter une anticoagulation excessive, il faut vérifier régulièrement l'ampleur de l'anticoagulation (temps de céphaline activée et, selon le cas, activité anti-FXa), à des intervalles étroits et en particulier pendant les premières minutes/heures suivant le début de l'administration de l'antithrombine.
- À cause de la consommation d'antithrombine qui se produit pendant le traitement prolongé par l'héparine non fractionnée, il est recommandé de surveiller les taux plasmatiques d'AT III quotidiennement pendant le traitement afin d'ajuster la dose individuelle.
- 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 NF

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'innocuité de l'antithrombine III chez les femmes enceintes n'a pas été établie dans des essais cliniques contrôlés. Cependant, l'emploi de solutions d'antithrombine III chez des femmes enceintes est mentionné dans les publications médicales. ANTITHROMBIN III NF ne doit être administré aux femmes enceintes ou qui allaitent qu'en cas de nécessité absolue, en tenant compte du fait que la grossesse augmente le risque d'accidents thromboemboliques..

7.1.2 Allaitement

L'innocuité de l'antithrombine III chez les femmes qui allaitent n'a pas été établie dans des essais cliniques contrôlés.

7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité chez les enfants n'ont pas encore été établies dans des essais cliniques. Des publications médicales font mention de l'emploi de solutions d'antithrombine III en pédiatrie pour l'indication non approuvée du syndrome de détresse respiratoire chez le nourrisson et semblent indiquer un risque accru d'hémorragie intracrânienne et de mortalité sans qu'aucun effet bénéfique ait été démontré.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des 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 (p. 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 à l'aide des principes actuels relatifs au traitement des chocs.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

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.

L'innocuité 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.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été signalés après la mise en marché. Ils sont énumérés conformément à la classification par système organique selon le MedDRA puis, lorsque possible, selon le terme privilégié par ordre de gravité.

Troubles du système nerveux : tremblement

Troubles vasculaires : bouffées de chaleur

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité, réaction anaphylactique cutanée

Réactions selon la classification

Thrombocytopénie induite par l'héparine et médiée par des anticorps (type II).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Aperçu des interactions médicamenteuses

La substitution de l'antithrombine pendant l'administration d'héparine à raison d'une posologie thérapeutique augmente le risque d'hémorragie. L'effet anticoagulant de l'héparine est

potentialisé par le traitement concomitant par ANTITHROMBIN III NF, antithrombine III (humaine). Ainsi, pour éviter les hémorragies, il est recommandé de diminuer la posologie de l'héparine pendant le traitement par ANTITHROMBIN III NF.

La demi-vie de l'antithrombine peut considérablement diminuer pendant le traitement concomitant par l'héparine à cause du renouvellement accéléré de l'antithrombine.

9.3 Interactions médicament-comportement

On ne dispose pas d'information sur les effets de l'ANTITHROMBIN III NF sur la capacité de conduire une automobile ou d'opérer toute machinerie lourde.

9.4 Interactions médicament-médicament

Ce produit pharmaceutique ne doit pas être mélangé à d'autres produits pharmaceutiques.

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 l'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 thrombocytopénie 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.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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. Des concentrations plasmatiques comprises entre 140 µg et 300 µg/mL 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 chuter à 40 % de la normale ou plus bas 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 NF, 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.

10.2 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 postopératoires (59 patients dans le groupe AT III, 60 dans le groupe placebo) dans une étude multicentrique, avec répartition aléatoire, contrôlée, à double insu, réalisée par Baudo et ses collaborateurs en 1995. Le score moyen du SDMV a été significativement amélioré chez tous les patients traités par l'AT III. Le traitement par l'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 que chez ceux du groupe placebo.

Dans une étude d'efficacité, contrôlée, avec répartition aléatoire, ouverte, réalisée par Blauhut et ses collaborateurs en 1985, 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 du 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 l'AT III chez les patients en état de choc et présentant une CID est supérieur au traitement par l'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 thrombocytopenie et à des pertes de sang accrues. Vinazzer et ses collaborateurs en 1986 ont ultérieurement présenté les résultats obtenus chez 52 autres patients en état de choc et présentant une CID, traités par différents lyophilisats d'AT III, dont 15 ont reçu ANTITHROMBIN III. 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 ses collaborateurs (1989), 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 aortocoronarien 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 procuré 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 l'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.

10.3 Pharmacocinétique

Élimination

Comme le montrent les études cliniques, la récupération in vivo et la demi-vie d'ANTITHROMBIN III NF dépendent de l'état clinique du patient et de l'état de coagulation au

moment de la perfusion. Chez les individus normaux et chez les patients ayant un déficit congénital en AT III, 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 NF, 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 CID aiguë.

Ainsi, l'augmentation moyenne du pourcentage d'activité AT III après perfusion de 1 unité d'ANTITHROMBIN III NF 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..

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

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

Ne pas congeler ANTITHROMBIN III NF.

Administrer ANTITHROMBIN III NF immédiatement après reconstitution. Ne pas réfrigérer après reconstitution.

L'équipement d'administration et toute solution reconstituée inutilisée d'AT III doivent être éliminés de manière adéquate.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

L'ANTITHROMBIN III NF, antithrombine III (humaine), ne contient pas d'agents de conservation. Elle doit donc être reconstituée juste avant l'administration. Il faut employer une technique aseptique pendant tout le processus de reconstitution, et la solution doit être utilisée immédiatement après sa préparation.

Ne pas utiliser si la solution est trouble ou si elle contient un dépôt.

Ne pas réfrigérer après reconstitution.

Si on utilise des dispositifs autres que ceux fournis avec l'ANTITHROMBIN III NF, s'assurer d'utiliser un filtre adéquat. Un nécessaire à perfusion jetable qui contient un filtre (entre 149 micromètres et 5 micromètres) doit être utilisé.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Antithrombine III (humaine), Ph. Eur.

Nom chimique : Sans objet

Formule et masse moléculaire : L'antithrombine III humaine est une alpha-2 glycoprotéine plasmatique qui appartient à la superfamille des serpins (inhibiteur de la protéase sérine). La masse moléculaire relative de l'antithrombine III humaine est de 58 200.

L'antithrombine III est une alpha-2 globuline dont le poids moléculaire varie entre 58 000 et 65 000 daltons.

Formule de structure : L'antithrombine III humaine est une chaîne polypeptidique unique de 432 acides aminés comprenant trois ponts disulfures et quatre sites de glycosylation. Elle contient deux domaines fonctionnels importants. Le premier renferme le centre réactif qui constitue un site de clivage des protéinases comme la thrombine, lequel est nécessaire pour la formation d'un complexe stable protéinase-inhibiteur. Le second est un domaine de liaison glycosaminoglycane mis en jeu dans l'interaction avec l'héparine et les substances apparentées, laquelle accélère l'inhibition de la thrombine

Propriétés physicochimiques : L'antithrombine III est une glycoprotéine plasmatique synthétisée dans le foie. 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 des facteurs d'activation de contact, le système intrinsèque et le complexe facteur VIIa/facteur tissulaire. L'héparine potentialise fortement l'activité antithrombine III; les effets anticoagulants de l'héparine dépendent de la présence d'antithrombine III.

Norme pharmaceutique : Le nombre d'UI d'antithrombine III (tel que déterminé à l'aide d'un standard calibré par référence au 3e étalon international pour l'AT III (humaine) dans des lyophilisats, Code 06/166) correspond à l'activité antithrombine III présente dans 1 mL de plasma humain normal.

Caractéristiques du produit

ANTITHROMBIN III NF est fabriqué à partir d'un pool de plasma humain pour fractionnement, recueilli par plasmaphérèse ou obtenu à partir de dons de sang entier.

Inactivation virale

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 NF. 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, du VHB, du VHA, du VHC et du parvovirus humain B19 est réalisée à l'aide de la réaction d'amplification en chaîne de la polymérase (HIQ-PCR).

Les mesures standard (y compris le traitement par la chaleur, la nanofiltration, la purification des cryosurnageants et la précipitation au sulfate d'ammonium) sont considérées comme efficaces pour l'inactivation/l'élimination des virus enveloppés comme le VIH, le VHB et le VHC, ainsi que pour le VHA et le parvovirus B19, lesquels sont des virus non enveloppés.

L'efficacité des mesures prises au cours de la fabrication d'ANTITHROMBIN III NF pour éliminer et/ou inactiver les contaminations virales éventuelles (adsorption sur DEAE-Sephadex, traitement par la chaleur pendant 10 heures à 60 °C, précipitation de sulfate d'ammonium et nanofiltration) a été démontrée au cours des études de validation sur le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), le virus de l'hépatite A (VHA) et le parvovirus humain B19 (B19V) comme virus cibles et la diarrhée virale des bovins (BVD) comme modèles pour le virus de l'hépatite C (VHC), le virus pseudo-rabique (VPR) comme modèle général pour le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus minute de la souris (MVM) comme modèle pour le parvovirus B19V. Il a été démontré que les différentes étapes étudiées entraînaient une réduction globale du titre viral d'un facteur $\geq 14,8$ log pour le VIH-1, $\geq 16,3$ log pour le VHA, $\geq 13,9$ log pour le VHB, $\geq 13,9$ log pour le VHC, $> 14,1$ log pour le MVM et 7,2 log pour le 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*. 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.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Animaux

On a évalué la toxicité aiguë sur 3 lots d'ANTITHROMBIN III IMMUNO chez des souris NMRI en utilisant 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 subaiguë et chronique ainsi que les études sur la reproduction et la recherche d'effets mutagènes ou cancérogènes 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'humain.

Aucune toxicité embryofœtale et aucun effet cancérogène ou mutagène n'ont été associés à ANTITHROMBIN III IMMUNO.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

ANTITHROMBIN III NF **Antithrombine III (humaine)**

Poudre lyophilisée et solvant pour injection/perfusion intraveineuse

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre ANTITHROMBIN III NF et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de ANTITHROMBIN III NF.

Pourquoi ANTITHROMBIN III NF est-il utilisé ?

- ANTITHROMBIN III NF est utilisé pour le traitement et/ou la prévention des troubles thrombotiques et thromboemboliques chez les personnes présentant un déficit congénital en antithrombine III.
- ANTITHROMBIN III NF peut être utilisé lors d'interventions chirurgicales ou pendant la grossesse et l'accouchement chez les sujets présentant un déficit congénital en antithrombine III.

Comment ANTITHROMBIN III NF agit-il ?

ANTITHROMBIN III NF traite et/ou prévient les accidents thrombotiques ou thromboemboliques en augmentant temporairement le taux plasmatique d'antithrombine III et en réduisant la coagulation du sang.

Quels sont les ingrédients dans ANTITHROMBIN III NF ?

Ingrédients médicinaux : protéine antithrombine III humaine

Ingrédients non médicinaux : Glucose, protéine, chlorure de sodium, citrate de sodium dihydraté, eau stérile pour injection.

ANTITHROMBIN III NF ne contient aucun agent de conservation

ANTITHROMBIN III NF est disponible sous les formes posologiques suivantes :

ANTITHROMBIN III NF est offert sous forme de poudre lyophilisée qui doit être reconstituée dans de l'eau stérile avant son injection/sa perfusion intraveineuse. ANTITHROMBIN III NF est présenté dans des fioles en verre contenant :

- 450-550 unités internationales (UI) par fiole, à la mise en circulation, avec 10 mL d'eau stérile pour injection;
- 900-1 100 UI par fiole, à la mise en circulation, avec 20 mL d'eau stérile pour injection.

La quantité exacte d'antithrombine III (en UI) est indiquée sur l'étiquette de chaque fiole.

Ne prenez pas ANTITHROMBIN III NF si :

- votre médecin confirme que vous présentez des troubles thrombotiques ou thromboemboliques
- vous présentez une hypersensibilité au produit ou avez des antécédents avérés de thrombocytopénie causée par l'héparine

Vous ne devez pas utiliser ANTITHROMBIN III NF si vous présentez une hypersensibilité au produit ou avez des antécédents avérés de thrombocytopénie causée par l'héparine

Pour éviter des effets secondaires et afin de garantir une bonne utilisation du médicament, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ANTITHROMBIN III NF. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

ANTITHROMBIN III NF est préparé à partir de plasma humain, susceptible de contenir les agents qui causent des hépatites et d'autres maladies virales. Il en est de même pour les virus encore inconnus ou nouveaux et pour d'autres agents pathogènes.

AVANT d'employer ANTITHROMBIN III NF, parlez à votre médecin ou à votre pharmacien si :

- vous suivez ou avez l'intention de suivre un traitement par l'héparine;
- vous êtes enceinte ou pourriez l'être;
- vous allaitez.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec ANTITHROMBIN III NF:

Les médicaments qui peuvent interagir avec ANTITHROMBIN III NF comprennent :

- **L'héparine** – Les effets d'ANTITHROMBIN III NF peuvent être activés en présence d'héparine. Veuillez consulter votre médecin avant d'utiliser l'antithrombine III en association avec un traitement par l'héparine.

ANTITHROMBIN III NF ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Comment prendre ANTITHROMBIN III NF :

Reconstitution :

ANTITHROMBIN III NF doit être reconstitué juste avant son utilisation. Les fioles entamées ne doivent pas être réutilisées. Le produit ne contient pas d'agents de conservation et doit être manipulé de façon aseptique pour empêcher toute contamination.

Avant de continuer, vérifiez que la date de péremption figurant sur la fiole ou l'emballage d'ANTITHROMBIN III NF n'est pas passée.

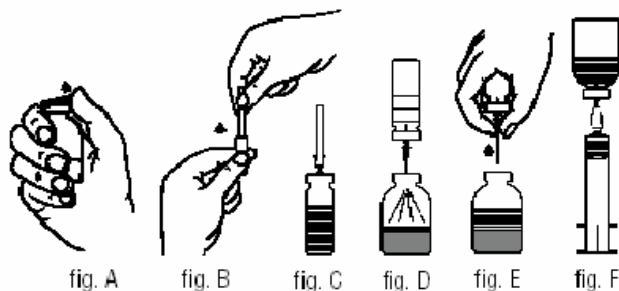
Pour la reconstitution, procéder comme suit :

1. Sortir la fiole non ouverte contenant l'eau stérile pour injection (solvant) du réfrigérateur pour

la porter à température ambiante (sans dépasser 37 °C).

2. Enlever les capuchons des deux fioles 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 avec 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 de la fiole 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 la fiole de solvant au-dessus de la fiole de lyophilisat, puis insérer rapidement l'extrémité libre de l'aiguille à travers le bouchon en caoutchouc de la fiole de lyophilisat (fig. D). Sous l'effet du vide, le solvant sera aspiré dans la fiole de lyophilisat.
6. Séparer les deux fioles en retirant l'aiguille du bouchon de la fiole de lyophilisat (fig. E). Agiter doucement la fiole 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. 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 en suivant les directives ci-dessus (voir la section **Reconstitution**), monter l'aiguille à filtre incluse sur une seringue stérile à usage unique et insérer l'aiguille dans le bouchon de la fiole (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 ailettes sur la seringue et injecter la solution par voie intraveineuse.

Pour la perfusion intraveineuse :

Préparer une solution d'ANTITHROMBIN III NF en suivant les directives ci-dessus (voir la section **Reconstitution**). Si la solution n'a pas été filtrée pendant la dissolution, un nécessaire à

perfusion jetable qui contient un filtre (entre 149 micromètres et 5 micromètres) doit être utilisé.

Dose habituelle :

La posologie d'ANTITHROMBIN III NF, 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.

Coagulation intravasculaire disséminée (CID) :

La posologie d'ANTITHROMBIN III NF est établie en fonction de votre activité antithrombine III 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 %.

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 votre activité antithrombine III à intervalles réguliers.

Surdosage :

Aucun symptôme de surdosage n'est connu pour ANTITHROMBIN III NF.

Si vous croyez avoir pris trop de ANTITHROMBIN III NF, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Dose oubliée :

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

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ANTITHROMBIN III NF ?

- Comme c'est le cas de tout autre produit préparé à partir de la partie liquide du sang (plasma), des réactions allergiques graves peuvent se produire, bien qu'elles soient rares.
- Si vous présentez de la fièvre, des éruptions cutanées, des nausées, un haut-le-cœur, des essoufflements, vous devez arrêter d'utiliser ANTITHROMBIN III NF.
- En cas de choc, il faut avoir recours aux soins médicaux appropriés.
- Les réactions allergiques légères peuvent être prises en charge avec des antihistaminiques.

Les effets secondaires suivants ont été signalés :

- Tremblements (involontaires)
- Bouffées de chaleur

En prenant ANTITHROMBIN III NF, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux énumérés dans cette liste. Si vous ressentez des effets secondaires non énumérés ici,

contactez votre professionnel de la santé.

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ;
- ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- Ne pas congeler ANTITHROMBIN III NF. Conserver ANTITHROMBIN III NF au réfrigérateur entre 2 et 8 °C.
- ANTITHROMBIN III NF ne doit pas être administré après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.
- ANTITHROMBIN III NF doit être utilisé immédiatement après sa préparation.
- Ne pas réfrigérer après reconstitution.
- Toute portion non utilisée de la solution reconstituée doit être jetée.
- Ne pas utiliser si la solution est trouble ou si elle contient un dépôt.
- Si on utilise des dispositifs autres que ceux fournis avec l'ANTITHROMBIN III NF, s'assurer d'utiliser un filtre adéquat. Un nécessaire à perfusion jetable qui contient un filtre (entre 149 micromètres et 5 micromètres) doit être utilisé.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de ANTITHROMBIN III NF, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur les médicaments pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant <https://www.takeda.com/fr-ca/antithrombin-iiimp>, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-268-2772.

Le présent dépliant a été rédigé par

Takeda Canada Inc.

22, rue Adelaide Ouest, bureau 3800
Toronto (Ontario) M5H 4E3

Dernière révision : 30-AVR-2021

TAKEDA^{MC} et le logo de TAKEDA^{MD} sont des marques de commerce de Takeda
Pharmaceutical Company Limited, utilisés sous licence.