

***ACTILYSE**
altéplase
FORMES et PRÉSENTATIONS

Lyophilisat pour usage parentéral IV à 10 mg :

Flacon (verre) de lyophilisat + flacon (verre) de solvant de 10 ml, boîte unitaire.

Lyophilisat pour usage parentéral IV à 20 mg :

Flacon (verre) de lyophilisat + flacon (verre) de solvant de 20 ml + une canule de transfert, boîte unitaire.

Lyophilisat pour usage parentéral IV à 50 mg :

Flacon (verre) de lyophilisat + flacon (verre) de solvant de 50 ml + une canule de transfert, boîte unitaire.

COMPOSITION

Lyophilisat :	p/ flacon		
	de 10 ml	de 20 ml	de 50 ml
Altéplase ¹ (DCI)	10 mg	20 mg	50 mg

Excipient : L-arginine, acide phosphorique concentré, polysorbate 80.

Solvant : Eau ppi.

¹ L'activité spécifique de la substance de référence interne est de 580 000 UI/mg. Ceci a été confirmé par comparaison avec le deuxième standard de l'OMS pour le rt-PA. La spécification pour l'activité spécifique des lots d'Actilyse est de 522 000 à 696 000 UI/mg.

DC/INDICATIONS

- Traitement fibrinolytique à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde :
 - Schéma thérapeutique dit accéléré (90 minutes) (cf Posologie et Mode d'administration) : destiné aux patients chez qui le traitement peut être débuté dans les 6 heures suivant l'apparition des symptômes.
 - Schéma thérapeutique dit des 3 heures (cf Posologie et Mode d'administration) : destiné aux patients chez qui le traitement peut être débuté entre 6 et 12 heures après l'apparition des symptômes, à condition que l'indication soit évidente.

L'altéplase permet de réduire le taux de mortalité à 30 jours après un infarctus du myocarde.

- Thrombolyse après embolie pulmonaire aiguë massive avec instabilité hémodynamique :

Le diagnostic devra être confirmé, dans la mesure du possible, par des méthodes objectives (angiographie, scanner).

Il n'existe pas de preuve d'un bénéfice en termes de morbi-mortalité dans cette indication.

DC/POSOLOGIE et MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

Le traitement par l'altéplase devra être instauré aussi tôt que possible après l'apparition des symptômes.

Infarctus du myocarde à la phase aiguë :

- Traitement fibrinolytique :

Si le patient peut être traité dans les 6 heures suivant l'apparition des symptômes, administrer l'altéplase selon le schéma posologique dit accéléré (90 minutes) :

- 15 mg en bolus intraveineux,
- 50 mg en perfusion pendant les 30 premières minutes,
- puis 35 mg en perfusion pendant 60 minutes jusqu'à la dose maximale de 100 mg.

Pour les patients pesant moins de 65 kg, ajuster la posologie de la façon suivante :

- 15 mg en bolus intraveineux,
- 0,75 mg/kg en 30 minutes (avec un maximum de 50 mg),
- puis 0,5 mg/kg en perfusion pendant 60 minutes (avec un maximum de 35 mg).

Si le traitement est mis en oeuvre entre la 6^e et la 12^e heure suivant l'apparition des symptômes, adopter le schéma posologique dit des 3 heures :

- 10 mg en bolus intraveineux,
- 50 mg en perfusion pendant les 60 premières minutes,
- puis 10 mg en perfusion de 30 minutes jusqu'à la dose maximale de 100 mg en 3 heures.

Pour les patients pesant moins de 65 kg, la dose totale ne doit pas excéder 1,5 mg/kg (avec une dose totale maximale de 100 mg).

- Traitement associé au traitement fibrinolytique :

- Acide acétylsalicylique :

Administration d'acide acétylsalicylique dès que possible et poursuite du traitement pendant plusieurs mois.

La posologie recommandée est de 160 à 300 mg par jour.

- Héparine non fractionnée :

L'altéplase devra être associée à une héparinothérapie pendant 24 heures ou plus, et au moins 48 heures dans le cas du traitement dit accéléré. Il est recommandé de commencer avec un bolus intraveineux de 5 000 unités avant la thrombolyse et de poursuivre par une perfusion de 1 000 unités/heure.

La perfusion doit être ajustée afin de maintenir le TCA (dont la mesure doit être répétée) entre 1,5 et 2,5 fois la valeur initiale.

Embolie pulmonaire aiguë massive avec instabilité hémodynamique :

- Thrombolyse :

Une dose totale de 100 mg doit être administrée en 2 heures. L'expérience acquise porte essentiellement sur le schéma posologique suivant :

- 10 mg en bolus intraveineux en 1 à 2 minutes,
- et 90 mg en perfusion intraveineuse pendant 2 heures.

La dose totale d'altéplase ne doit pas excéder 1,5 mg/kg chez les patients pesant moins de 65 kg.

- Traitement associé à la thrombolyse :

Héparine non fractionnée :

Après un traitement par l'altéplase, une héparinothérapie doit être instaurée (ou reprise) si le TCA est inférieur à deux fois la limite supérieure de la normale.

La perfusion doit être ajustée afin d'obtenir un TCA (dont la mesure sera répétée) compris entre 1,5 et 2,5 fois la valeur initiale.

Mode d'administration :

Voie intraveineuse stricte.

Avant l'administration, dans des conditions rigoureuses d'asepsie, dissoudre le lyophilisat d'altéplase dans de l'eau pour préparations injectables pour obtenir une concentration de 1 mg/ml.

Si nécessaire, la solution reconstituée peut être diluée à nouveau dans une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % jusqu'à une concentration minimale d'altéplase de 0,2 mg/ml.

DC/CONTRE-INDICATIONS

Comme tous les agents thrombolytiques, l'altéplase est contre-indiquée dans tous les cas de risque hémorragique élevé :

- diathèse hémorragique connue,
- hémorragie sévère ou potentiellement dangereuse, manifeste ou récente,
- antécédents d'accident vasculaire cérébral, ou de lésion sévère du système nerveux central (anévrisme, intervention chirurgicale intracrânienne ou intrarachidienne),
- rétinopathie hémorragique, diabétique par exemple (des troubles de la vision peuvent traduire une rétinopathie hémorragique),
- traumatisme sévère récent (moins de 10 jours), massage cardiaque externe traumatique, accouchement, interventions majeures, ponction récente d'un vaisseau non accessible à la compression (par exemple, ponction de la veine sous-clavière ou jugulaire),
- hypertension artérielle sévère non contrôlée,
- endocardite bactérienne, péricardite.

- pancréatite aiguë,
- ulcères digestifs documentés au cours des 3 derniers mois, varices oesophagiennes, anévrisme artériel, malformation artérielle ou veineuse,
- néoplasie majorant le risque hémorragique,
- hépatopathie sévère, y compris insuffisance hépatique, cirrhose, hypertension portale (varices oesophagiennes) et hépatite évolutive,
- patients recevant des anticoagulants oraux (cf Interactions).

DC/MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'altéplase ne doit être utilisée que par des spécialistes, familiarisés avec les agents thrombolytiques et ayant à leur disposition les moyens de surveillance adéquats. Si le risque d'hémorragie cérébrale est augmenté chez le sujet âgé, le bénéfice thérapeutique de la fibrinolyse est bien supérieur à ce risque ; par conséquent, il y a lieu d'évaluer avec soin le rapport bénéfice/risque chez ce type de patient.

A l'heure actuelle, l'expérience de l'utilisation d'altéplase chez l'enfant est limitée. Par ailleurs, comme avec tous les thrombolytiques, l'utilisation d'altéplase doit prendre soigneusement en compte les risques éventuels et le bénéfice thérapeutique attendu en particulier en cas de :

- traumatismes mineurs récents, tels que biopsies, ponction d'un vaisseau non compressible, injections intramusculaires, massage cardiaque lors d'une réanimation ;
- pathologie susceptible d'accroître un risque hémorragique ne figurant pas à la rubrique contre-indications ou traitement anticoagulant oral en cours.

Une dose supérieure à 100 mg d'altéplase ne doit pas être administrée en raison de la majoration du risque d'hémorragie intracrânienne.

On ne dispose que d'une expérience limitée de l'effet d'une seconde administration d'altéplase. Ce produit n'est pas considéré comme susceptible d'entraîner des réactions anaphylactiques. Néanmoins, en cas d'apparition d'une telle réaction, la perfusion devrait être interrompue et le traitement approprié instauré.

Par ailleurs, l'utilisation de cathéters rigides doit être évitée.

DC/INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

En cas d'association de l'altéplase avec les anticoagulants oraux et injectables, ainsi qu'avec les antiagrégants plaquettaires, l'augmentation du risque hémorragique doit être prise en compte.

L'altéplase ne doit pas être mélangée à d'autres médicaments (même l'héparine non fractionnée) dans le même flacon de perfusion ou la même tubulure veineuse.

DC/GROSSESSE et ALLAITEMENT

L'expérience de l'administration d'altéplase pendant la grossesse ou en période d'allaitement est très limitée.

Avant de traiter un accident thrombotique mettant en jeu le pronostic vital, il faut prendre en considération les bénéfices attendus et les risques potentiels.

La perfusion intraveineuse de doses pharmacologiquement actives d'altéplase n'a été associée à aucun effet tératogène chez l'animal gravide. Chez le lapin, une embryotoxicité (mortalité embryonnaire, retard de croissance) n'est apparue qu'à des doses supérieures à 3 mg/kg/jour.

Des doses allant jusqu'à 10 mg/kg/jour n'ont eu aucun effet sur le développement péri- et postnatal ni sur les paramètres de fertilité chez le rat.

DC/EFFETS INDÉSIRABLES

Troubles de l'hémostase : Les troubles hémorragiques associés à une chute de l'hématocrite et de l'hémoglobine constituent les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés. Ils peuvent schématiquement être définis selon deux catégories :

- saignements superficiels, en général consécutifs à des ponctions ou à des lésions de vaisseaux ;
- hémorragies internes : digestives, urogénitales, rétro-péritonéales ou affectant le SNC, ou hémorragies des organes parenchymateux.

En effet, quelques cas de pertes sanguines significatives, d'origine digestive, urogénitale ou rétro-péritonéale, ont été constatés lors du développement clinique.

Des ecchymoses, une épistaxis et des gingivorragies surviennent relativement fréquemment, mais ne nécessitent habituellement aucun traitement spécifique.

Lors d'études au cours desquelles les patients ont été traités selon les pratiques habituelles, c'est-à-dire sans cathétérisme aigu du cœur gauche, il n'a été que rarement nécessaire de faire appel à des transfusions sanguines.

Les hémorragies intracrâniennes ont été rares (moins de 1 % des cas).

Le traitement fibrinolytique doit être interrompu en cas d'apparition d'une hémorragie potentiellement dangereuse. Il n'est cependant pas nécessaire, en règle générale, d'administrer des facteurs de coagulation en raison de la courte demi-vie de l'altéplase et de ses faibles effets sur ces facteurs.

Dans la plupart des cas, les saignements peuvent être contrôlés par une interruption du traitement thrombolytique et anticoagulant, par un remplacement volumique ou une pression manuelle sur le vaisseau lésé. On peut envisager de recourir à la protamine en cas d'administration d'héparine dans les 4 heures qui suivent l'apparition des symptômes.

Chez les patients ne répondant pas à ces mesures conservatrices, il peut être indiqué d'effectuer une transfusion de cryoprécipités, de plasma fraîchement congelé ou de plaquettes, en surveillant les paramètres cliniques et biologiques après chaque administration.

Le taux de fibrinogène à atteindre en cas de perfusion de cryoprécipités est de 1 g/l. Les antifibrinolytiques constituent la dernière alternative thérapeutique.

Une embolisation par des cristaux de cholestérol ou une embolisation thrombotique, pouvant avoir des conséquences dans les organes affectés (par exemple insuffisance rénale en cas d'atteinte rénale), ont parfois été observées.

Autres troubles : La reperfusion induite par l'altéplase, lors du traitement d'un infarctus du myocarde, s'accompagne souvent de troubles du rythme cardiaque qui peuvent nécessiter l'administration d'antiarythmiques classiques.

Des nausées, des vomissements, une chute de la pression artérielle et une hyperthermie ont été parfois observés. Ces manifestations peuvent également être secondaires à l'infarctus du myocarde.

Des réactions anaphylactiques (urticaire, bronchospasme, hypotension) ont été signalées dans des cas isolés, mais n'ont jamais pu être imputées au produit.

Aucune formation d'anticorps cliniquement notable n'a été observée après administration d'altéplase.

Aucune réaction allergique manifestement attribuée à l'altéplase n'a été décrite pour l'instant.

DC/SURDOSAGE

Malgré la relative spécificité de l'altéplase pour la fibrine, un surdosage peut entraîner une diminution cliniquement significative des taux de fibrinogène et des autres facteurs de la coagulation. Dans la plupart des cas, il suffit d'attendre la régénération physiologique de ces éléments après la fin du traitement par l'altéplase. Toutefois, s'il se produisait des hémorragies importantes, la transfusion de plasma frais congelé ou de sang frais serait recommandée, ainsi que l'administration éventuelle d'antifibrinolytiques de synthèse.

PP/PHARMACODYNAMIE

Thrombolytique, fibrinolytique (B : sang et organes hématopoïétiques).

L'altéplase est une glycoprotéine qui active la biotransformation du plasminogène en plasmine. Après administration intraveineuse, l'altéplase circulante reste relativement inactive. Elle n'est activée qu'après liaison à la fibrine et induit alors la conversion du plasminogène en plasmine, entraînant ainsi la dissolution du caillot de fibrine.

- Résultats de l'étude Gusto :

Lors d'une étude portant sur plus de 40 000 patients présentant un infarctus du myocarde à la phase aiguë, l'administration de 100 mg d'altéplase en 90 minutes, avec perfusion IV concomitante d'héparine, a été associée à un taux de mortalité à 30 jours plus faible (6,3 %) que celui enregistré sous streptokinase (1,5 million d'unités) et héparine non fractionnée IV ou SC (7,3 %).

60 et 90 minutes après la thrombolyse, le taux de repermeabilisation du vaisseau lésé chez les patients sous altéplase a été supérieur à celui constaté chez ceux traités par la streptokinase.

Il n'y a cependant pas eu de différence entre les taux de repermeabilisation mesurés au bout de 180 minutes et au-delà.

La mortalité à 30 jours s'est révélée plus faible chez les patients sous altéplase que chez ceux qui ne recevaient aucun traitement thrombolytique.

La libération d'alpha-hydroxyburate-déshydrogénase (HBDH) est diminuée.

Par rapport à l'absence de traitement thrombolytique, le traitement par l'altéplase a montré qu'il préservait la fonction ventriculaire globale et la mobilité pariétale locale.

- Résultats de l'étude Late :

Une étude contrôlée contre placebo, menée chez des patients traités 6 à 12 heures après l'apparition des symptômes par 100 mg d'altéplase en 3 heures, a montré une diminution du taux de mortalité à 30 jours.

En présence de signes évidents d'infarctus du myocarde, un traitement instauré jusqu'à 24 heures après l'apparition de la symptomatologie peut s'avérer bénéfique.

- Embolie pulmonaire massive aiguë :

En cas d'embolie pulmonaire massive aiguë avec instabilité des paramètres hémodynamiques, le traitement thrombolytique par l'altéplase réduit rapidement la taille du thrombus et diminue la pression artérielle pulmonaire.

On ne dispose pas d'éléments sur le taux de mortalité dans cette indication.

- En raison de sa relative spécificité pour la fibrine, l'altéplase, à la dose de 100 mg, diminue légèrement les taux de fibrinogène circulant (jusqu'à environ 60 % à 4 heures, mais avec une nouvelle augmentation à plus de 80 % au bout de 24 heures).
 - Les concentrations de plasminogène et d'alpha-2-antiplasmine diminuent respectivement d'environ 20 % et 35 % quatre heures après le traitement, mais augmentent à nouveau par la suite, jusqu'à plus de 80 % au bout de 24 heures.
- Une diminution nette et prolongée du fibrinogène circulant ne s'observe que chez un petit nombre de patients.
- L'altéplase ne présente aucun risque d'antigénicité.

PP/PHARMACOCINÉTIQUE

L'altéplase est rapidement éliminée de la circulation sanguine et est essentiellement métabolisée au niveau hépatique (clairance plasmatique : 550-680 ml/min).

La demi-vie plasmatique est de 4 à 5 minutes. Ainsi, après 20 minutes, moins de 10 % de la valeur initiale sont encore présents dans le plasma.

Une demi-vie d'élimination de 40 minutes environ a été calculée pour la fraction résiduelle située dans le compartiment profond.

PP/SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les essais de toxicité subchronique chez le rat n'ont pas mis en évidence d'effet inattendu.

Les tests de mutagenèse n'ont mis en évidence aucun signe de potentiel mutagène.

DP/INCOMPATIBILITÉS

La solution reconstituée peut être diluée dans une solution stérile de sérum physiologique (0,9 %) dans la proportion maximale de 1 volume pour 5 volumes. Toutefois, cette dilution ne doit pas être réalisée dans l'eau pour préparations injectables ou dans des solutions glucosées pour perfusion.

L'altéplase ne doit pas être mélangée à d'autres médicaments (y compris l'héparine), dans le même flacon pour perfusion ou dans le même cathéter.

DP/CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

Après reconstitution : la solution peut être conservée 8 heures à température inférieure à + 25 °C ; 24 heures à température comprise entre + 2 °C et + 8 °C (réfrigérateur).

LISTE I

AMM 557 184.2 (1991, révisée 1996) 10 mg.
558 529.3 (1987, révisée 1996) 20 mg.
558 530.1 (1987, révisée 1996) 50 mg.

Réservé à l'usage hospitalier. Collect.

BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE

37-39, rue Boissière. 75116 Paris

Direction pharmaceutique : Tél : 01 44 34 65 65

Information médicale et pharmacovigilance :

12, rue André-Huet, 51100 Reims

Information médicale : Tél : 03 26 50 45 33

Pharmacovigilance : Tél : 03 26 50 47 70