

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

INTEGRILIN 0,75 mg/ml solution pour perfusion

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution pour perfusion contient 0,75 mg d'eptifibatide.

Un flacon de 100 ml de solution pour perfusion contient 75 mg d'eptifibatide.

Excipients à effet notoire :

Contient 161 mg de sodium par flacon de 100 ml

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion

Solution limpide et incolore

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

INTEGRILIN est destiné à être utilisé en association avec l'acide acétylsalicylique et l'héparine non fractionnée.

INTEGRILIN est indiqué pour la prévention d'un infarctus du myocarde précoce chez les adultes souffrant d'angor instable ou d'infarctus du myocarde sans onde Q avec un dernier épisode de douleur thoracique survenu dans les 24 heures, s'accompagnant de modifications de l'électrocardiogramme (ECG) et/ou d'une élévation des enzymes cardiaques.

Les patients les plus susceptibles de tirer un bénéfice du traitement par INTEGRILIN sont ceux ayant un risque élevé de développer un infarctus du myocarde dans les 3-4 premiers jours après la survenue des symptômes angineux, par exemple ceux susceptibles de subir une ICP précoce (Intervention Coronarienne Percutanée) (voir rubrique 5.1).

## 4.2 Posologie et mode d'administration

Ce produit est réservé seulement à l'usage hospitalier. Il doit être administré par des médecins spécialistes de la prise en charge des syndromes coronariens aigus.

INTEGRILIN solution pour perfusion doit être utilisé en association avec INTEGRILIN solution injectable.

L'administration concomitante d'héparine est recommandée à moins qu'elle ne soit contre-indiquée pour des raisons telles que l'existence d'un antécédent de thrombocytopénie associé à la prise d'héparine (voir « administration d'héparine », section 4.4). INTEGRILIN est également indiqué pour une utilisation concomitante avec l'acide acétylsalicylique, faisant partie de la prise en charge standard des patients avec un syndrome coronarien aigu, à moins que cette utilisation ne soit contre-indiquée.

### Posologie

#### **Adultes (≥ 18 ans) présentant un angor instable (AI) ou un infarctus du myocarde sans onde Q (IDMSOQ)**

La dose recommandée est de 180 microgrammes/kg en bolus intraveineux administrée dès que possible après la confirmation du diagnostic, suivi d'une perfusion continue de 2 microgrammes/kg/min jusqu'à 72 heures, jusqu'à l'initiation d'une chirurgie par pontage aorto-coronarien (PAC) ou jusqu'à la sortie de l'établissement hospitalier (en fonction de l'évènement se produisant en premier). Si une Intervention Coronarienne Percutanée (ICP) est réalisée pendant le traitement par l'éptifibatide, poursuivre la perfusion pendant 20-24 heures après l'ICP en respectant une durée maximale de traitement de 96 heures.

#### **Chirurgie en urgence ou urgence différée**

Si un patient nécessite un traitement ou une intervention chirurgicale cardiaque en urgence ou en semi-urgence au cours du traitement par l'éptifibatide, interrompre la perfusion immédiatement. En cas d'intervention différée, arrêter la perfusion de l'éptifibatide au moment adéquat pour permettre un retour à la normale de la fonction plaquettaire.

#### **Insuffisance hépatique**

L'expérience clinique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique est très limitée. Administrer le produit avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique pour lesquels la coagulation pourrait être affectée (voir rubrique 4.3, temps de Quick). Son utilisation est contre indiquée chez les patients présentant des manifestations d'insuffisance hépatique cliniquement significatives.

#### **Insuffisance rénale**

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine  $\geq 30$  -  $< 50$  ml/min), un bolus intraveineux de 180 microgrammes/kg devra être administré, suivi d'une perfusion continue d'une dose de 1,0 microgramme/kg/min pendant toute la durée du traitement. Cette recommandation est basée sur des données de pharmacodynamie et de pharmacocinétique. Les données cliniques actuelles ne permettent pas, toutefois, de confirmer que cette modification de dose assure le maintien du bénéfice (voir rubrique 5.1). L'utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale plus sévère est contre indiquée (voir rubrique 4.3).

#### **Population pédiatrique**

L'utilisation du produit n'est pas recommandée chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans, étant donné l'insuffisance des données de tolérance et d'efficacité.

## 4.3 Contre-indications

INTEGRILIN est contre-indiqué chez les patients ayant :

- une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- un saignement documenté gastro-intestinal, génito-urinaire ou tout autre saignement anormal dans les 30 jours précédant le traitement
- un antécédent d'accident vasculaire cérébral dans les 30 jours précédant le traitement ou ayant tout antécédent d'hémorragie cérébrale
- un antécédent connu de maladie intracrânienne (néoplasme, malformation artérioveineuse, anévrisme)
- subi une chirurgie majeure ou un traumatisme sévère dans les 6 semaines précédentes
- un antécédent de diathèse hémorragique (coagulopathie)
- une thrombocytopénie ( $< 100\ 000$  plaquettes/mm<sup>3</sup>)
- un temps de Quick  $> 1,2$  fois la valeur contrôle ou International Normalized Ratio (INR)  $\geq 2,0$
- une hypertension artérielle sévère (pression sanguine systolique  $> 200$  mm Hg ou diastolique  $> 110$  mm Hg sous traitement antihypertenseur)
- une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine  $< 30$  ml/min) ou nécessitant une dialyse rénale
- une insuffisance hépatique cliniquement significative
- une administration simultanée ou prévue d'un autre inhibiteur de la glycoprotéine (GP) IIb/IIIa par voie parentérale

## 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

### **Saignements**

INTEGRILIN est un agent antithrombotique qui agit en inhibant l'agrégation plaquettaire ; par conséquent le patient doit être étroitement surveillé pour détecter la survenue de tout saignement en cours de traitement (voir rubrique 4.8). Les femmes, les personnes âgées, les patients de faible poids ou présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine  $\geq 30$  -  $< 50$  ml/min), peuvent avoir un risque plus important de saignement. Surveiller étroitement ces patients en ce qui concerne ce risque.

Un risque accru de saignement peut également être observé chez les patients recevant INTEGRILIN en administration précoce (par exemple, au moment du diagnostic) comparé à ceux chez lesquels INTEGRILIN est administré immédiatement avant l'ICP, comme observé dans l'étude « Early

ACS ». A la différence de la posologie approuvée au sein de l'Union Européenne, les patients de cet essai ont reçu un double bolus préalablement à la perfusion (voir rubrique 5.1).

Le saignement est plus fréquent au site de ponction artérielle chez les patients faisant l'objet de procédures artérielles percutanées. Tous les sites potentiels de saignement, (*i.e.*, site d'insertion du cathéter, points de ponction artérielle, veineuse ou à l'aiguille, sites après ablation du cathéter, sites gastro-intestinal et génito-urinaire) doivent être étroitement surveillés. D'autres sites potentiels de saignement tels que les systèmes nerveux central et périphérique et les sites rétropéritonéaux doivent être également étroitement surveillés.

Comme INTEGRILIN inhibe l'agrégation plaquettaire, des précautions doivent être prises lorsqu'il est utilisé avec d'autres médicaments qui affectent l'hémostase, dont la ticlopidine, le clopidogrel, les thrombolytiques, les anticoagulants oraux, les solutions de dextran, l'adénosine, la sulfapyrazone, la prostacycline, les agents anti-inflammatoires non stéroïdiens ou le dipyridamole (voir rubrique 4.5).

Il n'y a pas de données disponibles de l'utilisation d'INTEGRILIN avec les héparines de bas poids moléculaire.

L'expérience clinique avec INTEGRILIN est limitée chez les patients pour lesquels un traitement thrombolytique est généralement indiqué (*e.g.* infarctus du myocarde transmural aigu avec de nouvelles ondes Q pathologiques ou des segments ST sus-décalés ou un bloc de branche gauche sur l'ECG). En conséquence, l'utilisation d'INTEGRILIN n'est pas recommandée dans ces circonstances (voir rubrique 4.5).

La perfusion d'INTEGRILIN doit être immédiatement interrompue si des manifestations nécessitant un traitement thrombolytique surviennent ou si le patient doit bénéficier en urgence d'une intervention chirurgicale par PAC ou de la mise en place d'un ballon intra-aortique de contrepulsion diastolique.

En cas d'hémorragie sévère non contrôlable par simple pression, la perfusion d'INTEGRILIN doit être immédiatement interrompue ainsi que toute héparine non fractionnée administrée simultanément.

#### **Procédures artérielles**

Au cours du traitement par l'eptifibatide il y a une augmentation significative des taux de saignement, particulièrement au niveau de l'artère fémorale, où la gaine protectrice du cathéter est introduite. Prendre des précautions pour s'assurer que seule la paroi antérieure de l'artère fémorale est ponctionnée. Les gaines protectrices peuvent être retirées lorsque la coagulation est redevenue normale (*i.e.* lorsque le temps de coagulation activée (ACT) est de moins de 180 secondes, habituellement 2-6 heures après l'arrêt de l'héparine). Après retrait de la gaine protectrice, l'hémostase doit être étroitement surveillée.

#### **Thrombocytopénie et Immunogénicité liées aux inhibiteurs de la glycoprotéine (GP) IIb/IIIa**

INTEGRILIN inhibe l'agrégation plaquettaire, mais ne semble pas affecter la viabilité des plaquettes. Comme cela a été démontré lors des études cliniques, l'incidence de la thrombocytopénie était faible et similaire chez les patients traités par l'eptifibatide ou par placebo. Des thrombocytopénies, comprenant des thrombocytopénies aiguës d'intensité importante, ont été observées lors de l'administration de l'eptifibatide après la commercialisation (voir rubrique 4.8).

Le mécanisme d'action, qu'il s'agisse d'un mécanisme d'action immunitaire ou non, par lequel l'eptifibatide est susceptible d'induire une thrombocytopénie n'est pas totalement élucidé. Le traitement par eptifibatide a cependant été associé à des anticorps reconnaissant des récepteurs GP IIb/IIIa occupés par l'eptifibatide, suggérant ainsi un mécanisme par médiation immunitaire. La survenue d'une thrombocytopénie après une première exposition à un inhibiteur de la GP IIb/IIIa peut s'expliquer par le fait que des anticorps sont naturellement présents chez certains individus sains.

Un suivi spécifique doit être instauré, c'est-à-dire une numération plaquettaire doit être effectuée avant le traitement, dans les 6 heures suivant le début de l'administration, puis au minimum une fois par jour tout au long du traitement, ainsi qu'immédiatement en cas de signes cliniques évocateurs d'une tendance à des saignements inattendus. Ce suivi est justifié par le fait qu'une exposition répétée à tout agent ligand-mimétique de la GP IIb/IIIa (tel que l'abciximab ou l'eptifibatide) ou une première exposition à un inhibiteur de la GP IIb/IIIa peuvent être associées à des réponses thrombocytopéniques par médiation immunitaire.

En cas de diminution des plaquettes à  $< 100\ 000/\text{mm}^3$  confirmée ou en cas de survenue d'une thrombocytopénie aiguë profonde, l'arrêt du ou des médicament(s) ayant des effets thrombocytopéniques connus ou suspectés, y compris l'eptifibatide, l'héparine et le clopidogrel, doit être immédiatement envisagé. La décision de recourir à des transfusions de plaquettes doit reposer sur une évaluation clinique au cas par cas.

Aucune donnée concernant l'utilisation d'INTEGRILIN n'est disponible chez les patients ayant des antécédents connus de thrombocytopénie par médiation immunitaire par d'autres inhibiteurs de la GP IIb/IIIa parentéraux. De ce fait, chez ces patients y compris ceux ayant déjà reçu de l'eptifibatide, l'administration d'eptifibatide n'est pas recommandée.

#### **Administration d'héparine**

L'administration d'héparine est recommandée à moins qu'une contre-indication ne s'y oppose (telle qu'un antécédent de thrombocytopénie associée à l'emploi d'héparine).

**AI/IDMSOQ** : Pour un patient ayant un poids  $\geq 70$  kg, il est recommandé d'administrer un bolus de 5 000 unités, suivi d'une perfusion intraveineuse continue de 1 000 unités/h. Pour un patient d'un poids  $< 70$  kg, un bolus de 60 unités/kg est recommandé, suivi d'une perfusion intraveineuse continue de 12 unités/kg/h. Le temps de céphaline avec activateur (TCA) doit être contrôlé de façon à maintenir une valeur comprise entre 50 et 70 secondes, au-dessus de 70 secondes il peut y avoir un risque plus élevé de saignement.

Si une ICP doit être effectuée dans le cadre d'un AI/IDMSOQ, contrôler le temps de coagulation activée (ACT) de façon à maintenir une valeur comprise entre 300 et 350 secondes. Interrompre l'administration d'héparine lorsque l'ACT dépasse 300 secondes ; ne pas administrer tant que l'ACT n'est pas inférieur à 300 secondes.

#### **Surveillance des résultats de laboratoire**

Avant la perfusion d'INTEGRILIN, les tests de laboratoire suivants sont recommandés afin d'identifier des anomalies préexistantes de l'hémostase : temps de Quick (TQ) et TCA, créatinine sérique, numération plaquettaire, hémoglobine ou hématocrite. L'hémoglobine, l'hématocrite, et la numération plaquettaire doivent être surveillés aussi bien dans les 6 heures qui suivent le début du traitement qu'ensuite une fois par jour pendant le traitement (ou plus souvent s'il existe une preuve d'une diminution marquée). Si la numération plaquettaire chute en dessous de  $100\ 000/\text{mm}^3$ , des numérations plaquettaires supplémentaires sont nécessaires pour écarter une pseudo-thrombocytopénie. Interrompre l'héparine non fractionnée. Chez les patients faisant l'objet d'une ICP, mesurer également l'ACT.

#### **Sodium**

Ce médicament contient 161 mg de sodium par flacon de 100 ml, ce qui équivaut à 8,1 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

## 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

### **Warfarine et dipyridamole**

INTEGRILIN ne semble pas augmenter le risque de saignement majeur et mineur associé à une utilisation concomitante de warfarine et de dipyridamole. Les patients traités par INTEGRILIN qui avaient un temps de Quick (TQ) > 14,5 secondes et recevaient simultanément de la warfarine ne semblaient pas avoir de risque plus important de saignement.

### **INTEGRILIN et traitements thrombolytiques**

Les données sur une utilisation d'INTEGRILIN chez les patients recevant des agents thrombolytiques sont limitées. Aucune preuve d'une augmentation du risque de saignement majeur ou mineur induite par l'éptifibatide lors d'association avec l'activateur tissulaire du plasminogène n'a été mise en évidence aussi bien lors de l'étude menée dans l'ICP que dans l'infarctus aigu du myocarde. L'éptifibatide semble augmenter le risque de saignement lorsqu'il est administré avec la streptokinase dans une étude sur l'infarctus aigu du myocarde. Une étude sur l'infarctus aigu du myocarde avec allongement de segment ST a montré que l'association de doses réduites de tenekteplase et d'éptifibatide, administrés de façon concomitante, comparativement à l'association d'un placebo et d'éptifibatide, augmente significativement le risque de saignements majeurs et mineurs.

Dans une étude dans l'infarctus aigu du myocarde portant sur 181 patients, l'éptifibatide (à des posologies telles qu'injection en bolus de 180 microgrammes/kg, suivie d'une perfusion jusqu'à 2 microgrammes/kg/min jusqu'à 72 heures) a été administré en association avec la streptokinase (1,5 millions d'unités sur 60 minutes). Pour les concentrations de perfusion les plus élevées (1,3 microgrammes/kg/min et 2,0 microgrammes/kg/min) étudiées, l'éptifibatide a été associé à une augmentation de l'incidence des saignements et des transfusions par comparaison à l'incidence observée lorsque la streptokinase a été administrée seule.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'éptifibatide chez la femme enceinte. Les études animales ne sont pas concluantes pour ce qui est des effets délétères sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. INTEGRILIN ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

### Allaitement

On ignore si l'éptifibatide est excrété dans le lait maternel. L'interruption de l'allaitement pendant la période de traitement est recommandée.

## 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet, INTEGRILIN étant destiné à être utilisé uniquement chez des patients hospitalisés.

## 4.8 Effets indésirables

La majorité des effets indésirables observés chez les patients traités par l'éptifibatide a été généralement liée aux saignements ou à des événements cardiovasculaires survenant fréquemment dans cette population.

### *Essais cliniques*

Les données sources utilisées pour déterminer les fréquences de survenue des effets indésirables proviennent des deux études cliniques de phase III (PURSUIT et ESPRIT). Ces études sont brièvement décrites ci-dessous.

**PURSUIT** : étude randomisée, en double-aveugle, évaluant l'efficacité et la tolérance d'Integrilin versus placebo dans la réduction de la mortalité et de la récurrence d'infarctus du myocarde chez les patients avec un angor instable ou un infarctus du myocarde sans onde Q.

**ESPRIT** : étude en double-aveugle, multicentrique, randomisée, en groupes parallèles, contrôlée versus placebo, évaluant la tolérance et l'efficacité du traitement par éptifibatide chez des patients devant bénéficier d'une intervention coronaire percutanée (ICP) non urgente avec pose de stent.

Dans PURSUIT, les événements hémorragiques ou non ont été colligés entre la sortie de l'hôpital et la visite à J30. Dans ESPRIT, les événements hémorragiques ont été rapportés à 48 heures et à J30 pour les événements non-hémorragiques. Si l'incidence des saignements majeurs et mineurs a été classée selon les critères TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) dans les deux études PURSUIT et ESPRIT, les données de PURSUIT ont été collectées sur 30 jours alors que les données d'ESPRIT ont été limitées aux événements survenus dans les 48 heures ou jusqu'à la sortie du patient, quel que soit l'événement survenant le premier.

Les effets indésirables sont listés par classe organe et par fréquence de survenue. Les fréquences sont définies comme très fréquents ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ). Ce sont des fréquences de notifications absolues ne tenant pas compte des taux sous placebo. Pour chaque effet indésirable, si des données provenant des deux études étaient disponibles, seule l'incidence rapportée la plus élevée était utilisée pour déterminer la fréquence de cet effet indésirable.

Il est à noter que la causalité n'a pas été déterminée pour tous les effets indésirables.

<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
<i>Très fréquent</i>	Saignement (majeur et mineur, incluant point de ponction artériel fémoral, lié au PAC, gastro-intestinal, génito-urinaire, rétro-péritonéal, intracrânien, hématomèse, hématurie, oral/oropharyngé, diminution de l'hémoglobine/hématocrite et autres).
<i>Peu fréquent</i>	Thrombocytopénie.
<b>Affections du système nerveux</b>	
<i>Peu fréquent</i>	Ischémie cérébrale.
<b>Affections cardiaques</b>	
<i>Fréquent</i>	Arrêt cardiaque, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire, insuffisance cardiaque congestive, bloc auriculo-ventriculaire et fibrillation auriculaire.
<b>Affections vasculaires</b>	
<i>Fréquent</i>	Hypotension, choc, phlébite.

Les effets tels qu'arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, fibrillation auriculaire, hypotension et choc, fréquemment rapportés au cours de l'étude PURSUIT, étaient des effets liés à la pathologie sous-jacente.

L'administration de l'eptifibatide est associée à une augmentation des saignements majeurs et mineurs, classés selon les critères du groupe TIMI. A la dose thérapeutique recommandée, telle que celle utilisée dans l'étude PURSUIT chez près de 11 000 patients, les saignements ont constitué la complication la plus fréquemment rencontrée au cours du traitement par l'eptifibatide. Les complications à type de saignements les plus fréquentes étaient associées aux procédures cardiaques invasives liées au PAC ou au point de ponction fémoral.

Le saignement mineur a été défini dans l'étude PURSUIT comme une hématurie macroscopique spontanée, une hématomèse spontanée, une perte sanguine évidente accompagnée d'une diminution d'hémoglobine de plus de 3g/dL ou une diminution d'hémoglobine de plus de 4g/dL en l'absence de signe évident de saignement. Dans cette étude, un saignement mineur était une complication très fréquente ( $\geq 1/10$ ) de l'administration d'Integrilin (13,1% pour Integrilin versus 7,6% pour le placebo). Les événements à type de saignements étaient plus fréquents chez les patients recevant simultanément de l'héparine pendant qu'ils bénéficiaient d'une ICP, lorsque le TCA était supérieur à 350 secondes (voir rubrique 4.4, Administration d'héparine).

Le saignement majeur est défini dans l'étude PURSUIT à la fois comme une hémorragie intracrânienne ou une diminution de l'hémoglobine de plus de 5 g/dL. Les saignements majeurs ont été aussi très fréquents ( $\geq 1/10$ ) et plus fréquemment rapportés chez les patients traités par l'eptifibatide que chez les patients sous placebo dans l'étude PURSUIT (10,8% pour eptifibatide versus 9,3% pour le placebo), mais le saignement majeur n'était pas fréquent dans la grande majorité des patients qui ne bénéficiaient pas de PAC dans les 30 jours suivant l'inclusion. Chez les patients bénéficiant d'un PAC, l'incidence des saignements n'était pas augmentée dans le groupe de patients traités par Integrilin comparé au groupe placebo. Dans le sous-groupe de patients bénéficiant d'une ICP, les saignements majeurs ont été fréquemment observés (9,7% des patients traités par l'eptifibatide vs 4,6% des patients traités par le placebo).

L'incidence des saignements sévères ou mettant en jeu le pronostic vital a été de 1,9% avec l'eptifibatide vs 1,1% sous placebo. Le traitement par l'eptifibatide a augmenté modérément les besoins en transfusions sanguines (11,8% vs 9,3% sous placebo).

Les changements observés au cours du traitement par eptifibatide proviennent de son activité pharmacologique connue, i.e. l'inhibition de l'agrégation plaquettaire. Ainsi, les changements de paramètres biologiques associés au saignement (par exemple, le temps de saignement) sont fréquents et attendus. Aucune différence apparente n'a été observée entre les patients traités par eptifibatide ou ceux sous placebo pour les valeurs biologiques de la fonction hépatique (ASAT, ALAT, bilirubine, phosphatases alcalines) ou de la fonction rénale (créatinine sérique, urémie).

#### **Expérience après commercialisation**

<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
<i>Très rare</i>	Saignement fatal (la majorité des cas impliquaient les affections des systèmes nerveux central et périphérique : hémorragies cérébrale ou intracrânienne); hémorragie pulmonaire, thrombocytopénie aiguë d'intensité importante, hématome.
<b>Affections du système immunitaire</b>	
<i>Très rare</i>	Réactions anaphylactiques.
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
<i>Très rare</i>	Rash, anomalies au niveau du site d'injection telle qu'urticaire.

#### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

## Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé  
Division Vigilance  
Boîte Postale 97  
B-1000 Bruxelles  
Madou  
Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)  
e-mail: [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be)

## Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy  
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)  
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois  
Rue du Morvan  
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX  
Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87  
E-mail : [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr)  
ou  
Direction de la Santé Division de la Pharmacie et des Médicaments  
20, rue de Bitbourg  
L-1273 Luxembourg-Hamm  
Tél. : (+352) 2478 5592  
E-mail : [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu)  
Link pour le formulaire :  
<http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>

## 4.9 Surdosage

Chez l'homme l'expérience du surdosage avec l'eptifibatide est extrêmement limitée. Il n'y a pas eu d'observation d'effets indésirables sévères associée à une administration accidentelle de doses très élevées en bolus ou d'une perfusion rapide considérée comme un surdosage ou de doses cumulées importantes. Au cours de l'étude PURSUIT, 9 patients ont reçu un bolus et/ou une perfusion, à des doses de plus du double de la dose recommandée ou ont été identifiés par l'investigateur comme ayant été surdosés. Aucun saignement excessif n'a été observé chez ces patients, bien que l'un d'entre eux ayant fait l'objet d'un PAC ait eu un saignement modéré. De façon plus spécifique, aucun patient n'a eu de saignement intracrânien.

Un surdosage par l'eptifibatide peut potentiellement conduire à des saignements. En raison de sa demi-vie courte et de sa clairance rapide, l'activité de l'eptifibatide prend pratiquement fin à l'arrêt de la perfusion. Ainsi, bien que l'eptifibatide soit dialysable, la nécessité d'une dialyse est peu probable.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Agent antithrombotique (inhibiteur de l'agrégation plaquettaire, héparine exclue), code ATC : B01AC16

#### Mécanisme d'action

L'eptifibatide, heptapeptide cyclique de synthèse contenant six acides aminés, dont un résidu cystéine amide et un résidu mercaptopropionyl (désamino cystéinyl), est un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire appartenant à la classe des produits type RGD (arginine-glycine-aspartate).

L'eptifibatide inhibe de façon réversible l'agrégation plaquettaire en prévenant la liaison du fibrinogène, du facteur de Willebrand et des autres ligands d'adhésion aux récepteurs de la glycoprotéine (GP) IIb/IIIa.

#### Effets pharmacodynamiques

L'eptifibatide inhibe l'agrégation plaquettaire de façon dose-et concentration-dépendantes comme cela a été démontré lors du test *ex vivo* d'agrégation plaquettaire mettant en jeu l'adénosine diphosphate (ADP) et d'autres agonistes inducteurs de l'agrégation plaquettaire. L'effet de l'eptifibatide est observé immédiatement après l'administration d'un bolus intraveineux de 180 microgrammes/kg. Ce schéma posologique, lorsqu'il est suivi par une perfusion continue de 2,0 microgrammes/kg/min, entraîne chez plus de 80 % des patients une inhibition > 80 % de l'agrégation plaquettaire *ex vivo* induite par l'ADP, pour des concentrations physiologiques en calcium.

L'inhibition plaquettaire était rapidement réversible, avec un retour à la normale de la fonction plaquettaire (> 50 % d'agrégation plaquettaire) 4 heures après l'arrêt de la perfusion continue de 2,0 microgrammes/kg/min. Les mesures d'agrégation plaquettaire, induite *ex vivo* par l'ADP pour des concentrations physiologiques en calcium (anticoagulant D-phénylalaninyl-L-prolyl-L-arginine chlorométhylcétone), chez les patients présentant un angor instable ou un infarctus du myocarde sans onde Q, ont montré une inhibition concentration-dépendante avec une  $CI_{50}$  (50 % de concentration inhibitrice) d'environ 550 ng/ml et une  $CI_{80}$  (80 % de concentration inhibitrice) d'environ 1 100 ng/ml.

Les données concernant l'inhibition plaquettaire chez les patients insuffisants rénaux sont limitées. Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 30 – 50 ml/min), une inhibition de 100 % était atteinte 24 heures après l'administration de 2 microgrammes/kg/min. Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), une inhibition de 80 % a été atteinte, 24 heures après l'administration de 1 microgramme/kg/min, chez plus de 80 % des patients.

#### Efficacité et sécurité cliniques

## Etude PURSUIT

L'étude clinique pivot dans l'angor instable (AI)/infarctus du myocarde sans onde Q (IDMSOQ) était PURSUIT. Cette étude en double aveugle, randomisée, contrôlée versus placebo, a impliqué 726 centres, 27 pays et 10 948 patients présentant un AI ou un IDMSOQ. Les patients pouvaient être inclus seulement s'ils présentaient une ischémie cardiaque au repos ( $\geq 10$  minutes) dans les 24 heures précédentes et avaient :

- soit des changements du segment ST : dépression de ST  $> 0,5$  mm de moins de 30 minutes ou augmentation persistante de ST  $> 0,5$  mm ne nécessitant pas de traitement par reperfusion ou par agents thrombolytiques, inversion de l'onde T ( $> 1$  mm),
- soit une élévation des enzymes CK-MB.

Les patients étaient randomisés soit sous placebo, soit sous eptifibatide avec un bolus de 180 microgrammes/kg suivi d'une perfusion de 2,0 microgrammes/kg/min (180/2,0) ou sous eptifibatide avec un bolus de 180 microgrammes/kg suivi d'une perfusion de 1,3 microgrammes/kg/min (180/1,3).

La perfusion a été poursuivie jusqu'à la sortie de l'hôpital, jusqu'au pontage aorto-coronarien (PAC) ou jusqu'à 72 heures, en fonction de l'évènement survenant le premier. Si ICP était réalisée, la perfusion de l'eptifibatide était poursuivie pendant 24 heures après la procédure, ce qui correspondait à une durée de perfusion jusqu'à 96 heures.

Le bras 180/1,3 a été arrêté après une analyse intermédiaire, comme cela était spécifié dans le protocole, lorsqu'il est apparu que les deux bras de traitement actif présentaient une incidence similaire en matière de saignement.

Les patients étaient surveillés selon les standards de traitement habituels du site investigateur ; les fréquences des angiographies, ICP et du PAC différaient par conséquent largement d'un site à l'autre et d'un pays à l'autre. Parmi les patients inclus dans PURSUIT, 13 % ont eu une ICP au cours de la perfusion de l'eptifibatide, parmi lesquels environ 50 % ont reçu un stent intracoronaire ; 87 % ont été surveillés médicalement (sans ICP au cours de la perfusion de l'eptifibatide).

La grande majorité des patients a reçu de l'acide acétylsalicylique (75-325 mg une fois par jour). L'héparine non fractionnée était administrée par voie intraveineuse ou sous-cutanée selon le choix du médecin, le plus souvent sous forme d'un bolus intraveineux de 5 000 U suivi par une perfusion continue de 1 000 U/h. Un TCA de 50-70 secondes était recommandé. Un total de 1 250 patients a subi une ICP dans les 72 heures suivant la randomisation, avec une administration intraveineuse d'héparine non fractionnée afin de maintenir un temps de coagulation activée (ACT) de 300-350 secondes.

Le premier critère d'évaluation de l'étude était le décès quelle que soit la cause ou tout nouvel infarctus du myocarde (IDM) (évalué par un comité des évènements cliniques en aveugle) dans les 30 jours suivant la randomisation. Le composant IDM pouvait être défini comme un infarctus asymptomatique avec une élévation enzymatique des CK-MB ou une nouvelle onde Q.

Par comparaison au placebo, l'eptifibatide administré à la dose 180/2,0 a diminué de façon significative l'incidence des principaux évènements d'évaluation (Tableau 1) : cela représente environ 15 évènements évités pour 1 000 patients traités :

Temps	Placebo	Eptifibatide	Valeur de p
30 jours	743/4 697 (15,8 %)	667/4 680 (14,3 %)	0,034 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>: Différence entre placebo et eptifibatide selon le test du  $\chi^2$  de Pearson.

Les résultats du critère d'évaluation principal étaient essentiellement dus à la prévention de la survenue d'un infarctus du myocarde.

La diminution de l'incidence des principaux évènements d'évaluation chez les patients recevant l'eptifibatide est apparue tôt au cours du traitement (dans les 72-96 heures) et cette diminution s'est maintenue pendant 6 mois, sans effet significatif sur la mortalité.

Les patients les plus susceptibles de tirer un bénéfice du traitement par l'eptifibatide sont ceux ayant un risque élevé de développer un infarctus du myocarde dans les 3-4 jours après la survenue de l'angor aigu.

Selon les données épidémiologiques, une incidence plus grande d'évènements cardiovasculaires a été associée à certains indicateurs, par exemple :

- âge,
- fréquence cardiaque ou pression sanguine élevée,
- douleur cardiaque ischémique récurrente ou persistante,
- changements marqués de l'ECG (en particulier anomalies du segment ST),
- enzymes ou marqueurs cardiaques élevés (*i.e.* CK-MB, troponines) et
- insuffisance cardiaque.

L'étude PURSUIT a été menée à une période où les standards de prise en charge des syndromes coronariens aigus étaient différents de ceux d'aujourd'hui en ce qui concerne l'utilisation de la thienopyridine et l'utilisation en routine des stents intracoronaires.

## Etude ESPRIT

ESPRIT (Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with eptifibatide Therapy) était une étude en double aveugle, randomisée, contrôlée versus placebo sur 2064 patients devant bénéficier d'une ICP non urgente avec pose d'un stent intracoronaire.

Tous les patients étaient pris en charge selon les standards de traitement habituels et étaient randomisés pour recevoir soit le placebo soit l'eptifibatide (2 bolus de 180 microgrammes/kg et une perfusion continue jusqu'à la sortie de l'hôpital ou jusqu'à un maximum de 18-24 heures).

Le premier bolus et la perfusion étaient démarrés simultanément, immédiatement avant le début de la procédure d'ICP et suivis d'un second bolus 10 minutes après le premier. La perfusion était de 2,0 microgrammes/kg/min pour les patients présentant un taux de créatinine sérique  $\leq 175$  micromoles/l ou de 1,0 microgramme/kg/min pour ceux ayant des taux de créatinine sérique allant de  $> 175$  micromoles/l à 350 micromoles/l.

Dans le bras eptifibatide, pratiquement tous les patients ont reçu de l'aspirine (99,7 %), et 98,1 % ont reçu une thienopyridine, (clopidogrel 95,4 % ; ticlopidine 2,7 %). Le jour de l'ICP, avant la réalisation du geste d'angioplastie, 53,2 % ont reçu une thienopyridine (clopidogrel 52,7 % ; ticlopidine 0,5 %) – la plupart en dose de charge (bolus de 300 mg ou davantage). Le bras placebo était comparable (aspirine 99,7 %, clopidogrel 95,9 %, ticlopidine 2,6 %).

Durant l'étude ESPRIT, il a été utilisé un schéma simplifié du dosage d'héparine au cours de l'ICP qui consistait en un bolus initial de 60 unités/kg

avec un objectif d'ATC de 200 à 300 secondes à atteindre pendant la procédure. Le critère principal de l'étude regroupait le décès, l'IDM, la nécessité d'une revascularisation en urgence du vaisseau coronarien cible et d'un recours à un traitement de sauvetage antithrombotique d'urgence par un inhibiteur de la glycoprotéine IIb/IIIa dans les 48 heures suivant la randomisation.

Le diagnostic d'IDM était porté en fonction des valeurs de CK-MB du laboratoire centralisé. Pour conduire à ce diagnostic dans les 24 heures qui suivaient la procédure ICP, il fallait avoir obtenu au moins 2 valeurs de CK-MB  $\geq 3$  x la limite supérieure de la normale ; dans ces conditions, une validation par le Comité des Evénements Cliniques (CEC) de l'étude n'était pas nécessaire. Un IDM pouvait également être rapporté après validation par le CEC du rapport d'un investigateur.

Les résultats du critère principal (critère composite quadruple regroupant décès, IDM, nécessité d'une revascularisation en urgence du vaisseau coronarien cible (RUVVC) et recours à un traitement de secours antithrombotique d'urgence dans les 48 heures) ont montré une réduction relative de 37 % et une réduction absolue de 3,9 % dans le groupe eptifibatide (6,6 % d'événements versus 10,5 %,  $p = 0,0015$ ). Les résultats du critère principal étaient principalement dus à la réduction de la survenue d'IDM enzymatique, identifiée comme étant l'apparition d'une élévation précoce des enzymes cardiaques après l'ICP (80 des 92 IDM dans le groupe placebo versus 47 des 56 IDM dans le groupe eptifibatide). La pertinence clinique de tels IDM enzymatiques est encore controversée.

Des résultats similaires ont également été obtenus pour les 2 critères secondaires évalués à 30 jours : un critère composite triple regroupant décès, IDM et nécessité d'une revascularisation en urgence du vaisseau coronarien cible, et le critère composite double plus robuste de décès et IDM.

La réduction de l'incidence de ces événements du critère principal chez les patients recevant de l'eptifibatide est apparue tôt au cours du traitement. Il n'y a pas eu d'augmentation ultérieure de ce bénéfice et ce jusqu'à 1 an.

### ***Prolongation du temps de saignement***

L'administration de l'eptifibatide en bolus intraveineux ou en perfusion multiplie jusqu'à 5 fois le temps de saignement. Cette augmentation est facilement réversible à l'arrêt de la perfusion avec un retour à la normale des temps de saignement dans les 6 (2-8) heures environ. Lorsqu'il est administré seul, l'eptifibatide n'exerce pas d'effet significatif sur le temps de Quick (TQ) ou sur le temps de céphaline activateur (TCA).

### ***Etude EARLY-ACS***

EARLY-ACS (Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome) était une étude évaluant la stratégie précoce de traitement par eptifibatide contre placebo (avec utilisation provisionnelle retardée d'eptifibatide en salle de cathétérisme), en association avec des traitements anti-thrombotiques (ASA, héparine non fractionnée (HNF), bivalirudine, fondaparinux ou héparines de bas poids moléculaire), chez les sujets présentant un risque élevé de syndrome coronarien aigu, sans sus-décalage du segment ST. Les patients devaient bénéficier d'une stratégie invasive pour une prise en charge supplémentaire, après avoir reçu le médicament à l'étude sur une période allant de 12 à 96 heures. Les patients ont pu être pris en charge médicalement, bénéficier d'une greffe de pontage aorto-coronarien (PAC) ou bénéficier d'une intervention coronarienne percutanée (ICP). A la différence de la posologie approuvée au sein de l'Union Européenne, dans l'étude un double bolus du médicament a été utilisé (à 10 minutes d'intervalle) préalablement à la perfusion.

Le traitement standard précoce par eptifibatide dans cette population de patients avec un syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST à risque élevé, faisant l'objet d'un traitement optimal et pris en charge selon une stratégie invasive n'a pas entraîné de diminution statistiquement significative du critère composite principal d'évaluation regroupant taux de décès, IDM, revascularisation en urgence pour récurrence ischémique et recours à un traitement de secours anti-thrombotique d'urgence dans les 96 heures, comparé à une stratégie provisionnelle retardée par eptifibatide (9,3 % pour les patients traités par une stratégie précoce par eptifibatide vs. 10,0 % pour les patients traités par une stratégie provisionnelle retardée par eptifibatide) ; odds ratio = 0,920 ; IC 95 % = 0,802 - 1,055 ;  $p = 0,234$ ). Les saignements sévères de la classification GUSTO (menaçant le pronostic vital), ont été peu fréquents et comparables dans les deux groupes de traitement (0,8 %). Des saignements modérés ou sévères de la classification GUSTO (menaçant le pronostic vital) sont survenus significativement plus fréquemment dans le groupe avec traitement précoce par eptifibatide (7,4 % vs. 5,0 % pour le traitement provisionnel retardé par eptifibatide ;  $p < 0,001$ ). Des différences similaires ont été observées pour les hémorragies majeures selon les critères TIMI (118 [2,5 %] avec le traitement standard précoce vs. 83 [1,8 %] avec stratégie provisionnelle retardée ;  $p = 0,016$ ).

Aucun bénéfice statistiquement significatif n'a pu être démontré pour la stratégie standard précoce par eptifibatide dans le sous-groupe de patients pris en charge médicalement ou au cours des périodes de prise en charge médicale préalablement à l'ICP ou au PAC.

Dans une analyse post-hoc de l'étude clinique EARLY-ACS, l'évaluation du bénéfice/risque d'une réduction de la dose chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée n'est pas concluante. Le pourcentage d'événement du critère principal était de 11,9 % chez les patients ayant reçu une dose réduite (1 microgramme/kg/min) vs 11,2 % chez les patients ayant reçu une dose standard (2 microgrammes/kg/min) lorsque l'eptifibatide était administré selon le traitement standard précoce ( $p = 0,81$ ). Avec une administration provisionnelle retardée d'eptifibatide, le pourcentage d'événement était de 10 % vs 11,5 % chez les patients ayant respectivement reçu une dose réduite et une dose standard ( $p = 0,61$ ). Des hémorragies majeures selon les critères TIMI sont survenues chez 2,7 % des patients ayant reçu une dose réduite (1 microgramme/kg/min) vs 4,2 % chez les patients ayant reçu la dose standard (2 microgrammes/kg/min) lorsque l'eptifibatide était administré selon le traitement standard précoce ( $p = 0,36$ ). Avec une administration provisionnelle retardée d'eptifibatide, les événements majeures selon les critères TIMI étaient de 1,4 % vs 2,0 % chez les patients ayant reçu respectivement une dose réduite et une dose standard ( $p = 0,54$ ). Il n'a pas été observé de différences notables des taux de saignements sévères selon la classification GUSTO.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'eptifibatide a une pharmacocinétique linéaire et dose-proportionnelle pour des doses administrées en bolus comprises entre 90 et 250 microgrammes/kg et par perfusion entre 0,5 et 3,0 microgrammes/kg/min. Pour une perfusion de 2,0 microgrammes/kg/min, les concentrations plasmatiques moyennes d'eptifibatide à l'état d'équilibre sont comprises entre 1,5 et 2,2 microgrammes/ml chez les patients atteints de pathologie coronarienne. Ces concentrations plasmatiques sont atteintes rapidement lorsque la perfusion est précédée d'un bolus intraveineux de 180 microgrammes/kg. La fixation aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 25 %. Au sein d'une même population, la demi-vie d'élimination plasmatique est approximativement de 2,5 heures, la clairance plasmatique est de 55 à 80 ml/kg/h et le volume de distribution d'environ 185 à 260 ml/kg.

Chez les volontaires sains, l'excrétion rénale représente approximativement 50 % de la clairance corporelle totale ; environ 50 % de la quantité excrétée est inchangée. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/min), la clairance de l'eptifibatide est réduite d'environ 50 % et les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont approximativement doublées.

Aucune étude d'interaction pharmacocinétique spécifique n'a été réalisée. Cependant, lors d'une étude pharmacocinétique de population il n'y avait pas de preuve d'une interaction pharmacocinétique entre l'eptifibatide et les médicaments co-administrés suivants : amlodipine, aténolol, atropine, captopril, céfazoline, diazépam, digoxine, diltiazem, diphenhydramine, énalapril, fentanyl, furosémide, héparine, lidocaïne, lisinopril, métoprolol, midazolam, morphine, dérivés nitrés, nifédipine, et warfarine.

## 5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de toxicologie réalisées avec l'eptifibatide comprennent des études en dose unique et en doses répétées chez le rat, le lapin et le singe, des études sur la fonction de reproduction chez le rat et le lapin, des études *in vitro* et *in vivo* sur le potentiel mutagène et des études de tolérance locale, d'hypersensibilité et d'immunogénicité. Aucun effet toxique inattendu pour un produit disposant d'un tel profil pharmacologique n'a été noté et les observations se sont avérées prédictives de la clinique humaine, avec les saignements comme principal effet indésirable. Aucun potentiel mutagène de l'eptifibatide n'a été observé.

Les études de tératologie ont été réalisées par perfusion intraveineuse continue d'eptifibatide chez la rate en gestation avec des doses quotidiennes totales allant jusqu'à 72 mg/kg/jour (environ 4 fois la dose recommandée maximale journalière chez l'homme déterminée par rapport à la surface corporelle) et la lapine en gestation avec des doses quotidiennes totales allant jusqu'à 36 mg/kg/jour (environ 4 fois la dose recommandée maximale journalière chez l'homme déterminée par rapport à la surface corporelle). Ces études n'ont révélé aucun effet négatif de l'eptifibatide sur la fertilité ou sur le fœtus. Des études sur la fonction de reproduction chez l'animal où l'eptifibatide montrerait une activité pharmacologique similaire à celle chez l'homme ne sont pas disponibles. Par conséquent ces études ne sont pas adaptées pour évaluer la toxicité de l'eptifibatide sur la fonction de reproduction (voir rubrique 4.6).

Le potentiel carcinogène de l'eptifibatide n'a pas été évalué au cours d'études d'administration à long terme.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Acide citrique monohydraté  
Hydroxyde de sodium  
Eau pour préparations injectables

### 6.2 Incompatibilités

INTEGRILIN n'est pas compatible avec le furosémide.

En l'absence d'études de compatibilité, INTEGRILIN ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés sous la rubrique 6.6.

### 6.3 Durée de conservation

3 ans

### 6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

### 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Un flacon de 100 ml de verre de type I, muni d'un bouchon en caoutchouc butyle et scellé à l'aide d'une capsule aluminium.

### 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les études de compatibilité physique et chimique indiquent qu'INTEGRILIN peut être administré au travers d'un cathéter intraveineux en ligne avec du sulfate d'atropine, de la dobutamine, de l'héparine, de la lidocaïne, de la mépéridine, du métoprolol, du midazolam, de la morphine, de la nitroglycérine, de l'activateur tissulaire du plasminogène, ou du vérapamil. INTEGRILIN est compatible avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % et avec une solution de glucose à 5 % dans du Normosol R, en présence ou en l'absence de chlorure de potassium.

Avant utilisation, inspecter le contenu du flacon. Ne pas utiliser en cas de présence de particules ou de changement de couleur. Il n'est pas nécessaire de protéger la solution d'INTEGRILIN de la lumière lors de l'administration.

Tout médicament non utilisé doit être éliminé après ouverture.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irlande

## 8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/99/109/001

## 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 1<sup>er</sup> juillet 1999  
Date de dernier renouvellement : 9 juillet 2009

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

09/2021 (version 27)