1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Actilyse® 10 mg poudre et solvant pour solution injectable/perfusion
Actilyse® 20 mg poudre et solvant pour solution injectable/perfusion
Actilyse® 50 mg poudre et solvant pour solution injectable/perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de poudre contient :
10 mg d'altéplase (correspondant à 5 800 000 UI) ou
20 mg d'altéplase (correspondant à 11 600 000 UI) ou
50 mg d'altéplase (correspondant à 29 000 000 UI) respectivement.

L'altéplase est produite par la technique de l'ADN recombinant à partir d'une lignée cellulaire CHO (Chinese Hamster Ovary).
L'activité spécifique de la substance de référence interne est de 580 000 UI/mg, cette valeur étant confirmée par comparaison avec le deuxième standard international de l'OMS pour le tPA. La spécification pour l'activité spécifique de l'altéplase est de 522 000 à 696 000 UI/mg.

Excipient(s) à effet notoire
Chaque flacon de 10 mg contient 1,0 mg de polysorbate 80 (E433).
Chaque flacon de 20 mg contient 2,0 mg de polysorbate 80 (E433).
Chaque flacon de 50 mg contient 5,0 mg de polysorbate 80 (E433).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable/perfusion.

La poudre se présente sous la forme d'un lyophilisat incolore à jaune pâle. La préparation reconstituée est une solution limpide, incolore à jaune pâle.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement thrombolytique de l'infarctus du myocarde (IDM) aigu
– Schéma thérapeutique dit "accéléré" (90 minutes) (voir rubrique 4.2) : 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" (voir rubrique 4.2) : destiné aux patients chez qui le traitement peut être débuté entre 6 et 12 heures après l'apparition des symptômes, à condition que le diagnostic ait été clairement confirmé.

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

Traitement thrombolytique après embolie pulmonaire (EP) massive à la phase aiguë avec instabilité hémodynamique
Le diagnostic devra être confirmé dans la mesure du possible par des méthodes objectives telles que l'angiographie pulmonaire ou d'autres méthodes non-invasives comme le scanner. Il n'existe pas de preuve d'un bénéfice en terme de morbi-mortalité dans cette indication.

Traitement thrombolytique de l'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique à la phase aiguë dans les 4 heures 30 suivant le dernier moment où le patient a été vu en bonne santé, et après exclusion d'une hémorragie intracrânienne

4.2 Posologie et mode d'administration

Actilyse doit être prescrit par des médecins familiarisés avec l'utilisation des traitements thrombolytiques et ayant à leur disposition les moyens de surveillance adéquats.

Le traitement par l'Actilyse devra être instauré aussitôt que possible après l'apparition des symptômes. Les recommandations suivantes concernant la posologie doivent être appliquées :

Infarctus du myocarde à la phase aiguë
Posologie
a) Schéma posologique dit "accéléré" (90 minutes) adapté aux patients en phase aiguë de l'infarctus du myocarde pouvant être traités dans les 6 heures suivant l'apparition des symptômes.

Chez les patients de poids corporel supérieur ou égal à 65 kg :

	Volume à administrer en fonction de la concentration d'altéplase	
	1 mg/mL	2 mg/mL
Bolus intraveineux de 15 mg, suivi immédiatement par	15 mL	7,5 mL
Perfusion intraveineuse à débit constant de 50 mg sur les 30 premières minutes, suivi immédiatement par	50 mL	25 mL
Perfusion intraveineuse à débit constant de 35 mg sur 60 minutes, sans dépasser la dose maximale totale de 100 mg	35 mL	17,5 mL

Chez les patients de poids corporel inférieur à 65 kg, la dose totale doit être adaptée en fonction du poids selon le schéma d'administration suivant :

	Volume à administrer en fonction de la concentration d'altéplase	
	1 mg/mL	2 mg/mL
Bolus intraveineux de 15 mg, suivi immédiatement par	15 mL	7,5 mL
Perfusion intraveineuse à débit constant de 0,75 mg/kg de poids corporel (pc) sur les 30 premières minutes, suivi immédiatement par	0,75 mL/kg (pc)	0,375 mL/kg (pc)
Perfusion intraveineuse à débit constant, de 0,5 mg/kg de poids corporel (pc) sur 60 minutes	0,5 mL/kg (pc)	0,25 mL/kg (pc)

b) Schéma posologique dit "des 3 heures" adapté aux patients souffrant d'un infarctus du myocarde en phase aiguë, chez qui le traitement est mis en œuvre entre la 6e et la 12e heure suivant l'apparition des symptômes.
Chez les patients de poids corporel supérieur ou égal à 65 kg :

	Volume à administrer en fonction de la concentration d'altéplase	
	1 mg/mL	2 mg/mL
Bolus intraveineux de 10 mg, suivi immédiatement par	10 mL	5 mL
Perfusion intraveineuse à débit constant de 50 mg sur les 60 premières minutes, suivi immédiatement par	50 mL	25 mL
Perfusion intraveineuse à débit constant de 40 mg sur 2 heures jusqu'à une dose maximale totale de 100 mg	40 mL	20 mL

Chez les patients de poids corporel inférieur à 65 kg :

	Volume à administrer en fonction de la concentration d'altéplase	
	1 mg/mL	2 mg/mL
Bolus intraveineux de 10 mg, suivi immédiatement par	10 mL	5 mL
Perfusion intraveineuse à débit constant sur 3 heures, jusqu'à la dose maximale totale de 1,5 mg/kg de poids corporel (pc)	1,5 mL/kg (pc)	0,75 mL/kg (pc)

Traitements associés
Un traitement adjuvant antithrombotique est recommandé conformément aux recommandations internationales actuelles concernant la prise en charge des patients présentant un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST.

Mode d'administration
La solution reconstituée doit être administrée par voie intraveineuse et doit être utilisée immédiatement.

Les flacons de 2 mg d'altéplase ne sont pas adaptés pour une utilisation dans cette indication. Pour les instructions avant reconstitution/administration, voir rubrique 6.6.

Embolie pulmonaire massive à la phase aiguë

Posologie
Chez les patients de poids corporel supérieur ou égal à 65 kg :

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

	Volume à administrer en fonction de la concentration d'altéplase	
	1 mg/mL	2 mg/mL
Bolus intraveineux de 10 mg sur 1 à 2 minutes, suivi immédiatement par	10 mL	5 mL
Perfusion intraveineuse à débit constant de 90 mg sur 2 heures jusqu'à une dose maximale de 100 mg de poids corporel (pc)	90 mL	45 mL

Chez les patients de poids corporel inférieur à 65 kg :

	Volume à administrer en fonction de la concentration d'altéplase	
	1 mg/mL	2 mg/mL
Bolus intraveineux de 10 mg sur 1 à 2 minutes, suivi immédiatement par	10 mL	5 mL
Perfusion intraveineuse à débit constant sur 2 heures jusqu'à la dose maximale totale de 1,5 mg/kg	1,5 mL/kg (pc)	0,75 mL/kg (pc)

Traitement associé
Après le traitement par Actilyse, une héparinothérapie doit être instaurée (ou reprise) si la valeur du aPTT est inférieure à deux fois la limite supérieure de la normale. La perfusion doit être ajustée afin de maintenir un aPTT de 50 à 70 secondes (1,5 à 2,5 fois la valeur de référence)

Mode d'administration
La solution reconstituée doit être administrée par voie intraveineuse et doit être utilisée immédiatement.
Les flacons de 2 mg d'altéplase ne sont pas adaptés pour une utilisation dans cette indication. Pour les instructions avant reconstitution/administration, voir rubrique 6.6.

Accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë

L'instauration et le suivi du traitement doivent obligatoirement s'effectuer sous la responsabilité d'un médecin formé et expérimenté en pathologies neurovasculaires (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Le traitement par Actilyse doit être initié, chez les adultes et les adolescents âgés de 16 ans ou plus (voir rubriques 4.3 et 4.4), le plus tôt possible dans les 4 heures 30 suivant le dernier moment où le patient a été vu en bonne santé, et après exclusion d'une hémorragie intracrânienne par des techniques d'imagerie adaptées. L'effet du traitement étant temps-dépendant, l'instauration précoce du traitement augmente les chances d'évolution favorable. Au-delà de 4h30 après l'apparition des symptômes de l'AVC, l'administration d'Actilyse est associée à un rapport bénéfice/risque défavorable, Actilyse ne doit donc pas être administré (voir rubrique 5.1).

Posologie
La posologie totale recommandée est de 0,9 mg d'altéplase/kg de poids corporel (dose maximale de 90 mg) en commençant par 10% de la dose totale devant être administrée comme bolus intraveineux initial, suivi immédiatement par une perfusion intraveineuse de la dose totale restante sur 60 minutes.

TABLE DES DOSES POUR L'AVC ISCHÉMIQUE A LA PHASE AIGUË			
En utilisant la concentration standard recommandée de 1 mg/mL, le volume (mL) à administrer est égal à la valeur de la dose recommandée (mg)			
Poids (kg)	Dose totale (mg)	Dose en bolus (mg)	Dose en perfusion* (mg)

40	36,0	3,6	32,4
42	37,8	3,8	34,0
44	39,6	4,0	35,6
46	41,4	4,1	37,3
48	43,2	4,3	38,9
50	45,0	4,5	40,5
52	46,8	4,7	42,1
54	48,6	4,9	43,7
56	50,4	5,0	45,4
58	52,2	5,2	47,0
60	54,0	5,4	48,6
62	55,8	5,6	50,2
64	57,6	5,8	51,8
66	59,4	5,9	53,5
68	61,2	6,1	55,1
70	63,0	6,3	56,7
72	64,8	6,5	58,3
74	66,6	6,7	59,9
76	68,4	6,8	61,6
78	70,2	7,0	63,2
80	72,0	7,2	64,8
82	73,8	7,4	66,4
84	75,6	7,6	68,0
86	77,4	7,7	69,7
88	79,2	7,9	71,3
90	81,0	8,1	72,9
92	82,8	8,3	74,5
94	84,6	8,5	76,1
96	86,4	8,6	77,8
98	88,2	8,8	79,4
100+	90,0	9,0	81,0

*administré à une concentration de 1 mg/mL sur 60 minutes, en perfusion à débit constant.

Traitement associé
Médicaments affectant la coagulation / fonction plaquettaire
La tolérance et l'efficacité de ce traitement en association avec l'héparine ou un antiaggrégant plaquettaire comme l'acide acétylsalicylique au cours des 24 premières heures suivant l'administration d'Actilyse n'ont pas été suffisamment étudiées. Par conséquent, l'administration d'héparine par voie intraveineuse ou d'un antiaggrégant plaquettaire comme l'acide acétylsalicylique doit être évitée au cours des premières 24 heures suivant

l'administration d'Actilyse en raison d'un risque hémorragique augmenté. Si l'administration d'héparine est rendue nécessaire pour d'autres indications (par exemple en prévention de thrombose veineuse profonde), la posologie ne doit pas dépasser 10 000 UI par jour, par voie sous-cutanée.

Mode d'administration
La solution reconstituée doit être administrée immédiatement, par voie intraveineuse.
Les flacons de 2 mg d'altéplase ne sont pas adaptés pour une utilisation dans cette indication.
Pour les instructions avant reconstitution/administration, voir rubrique 6.6.

Population pédiatrique

L'expérience de l'utilisation d'Actilyse chez les enfants et les adolescents est encore limitée. Actilyse est contre-indiqué pour le traitement de l'accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 16 ans (voir rubrique 4.3). La dose pour les adolescents âgés de 16 ans ou plus est la même que pour les adultes (voir rubrique 4.4 pour les recommandations sur les techniques d'imageries à utiliser en amont).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1.

Contre-indications dans les indications d'infarctus du myocarde à la phase aiguë, d'embolie pulmonaire massive à la phase aiguë, d'accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë
Actilyse est contre-indiqué dans toutes les situations de saignement :
– trouble hémorragique significatif actuel ou au cours des six derniers mois
– diathèse hémorragique connue
– hémorragie sévère ou potentiellement dangereuse, manifeste ou récente
– antécédents de lésion du système nerveux central (p.ex. néoplasie, anévrisme, intervention chirurgicale intracérébrale ou intra-rachidienne)
– accouchement récent (moins de 10 jours), ponction récente d'un vaisseau non accessible à la compression (p.ex., ponction de la veine sous-clavière ou jugulaire)
– hypertension artérielle sévère non contrôlée (voir rubrique 4.4)
– endocardite bactérienne, péricardite
– pancréatite aiguë
– ulcères gastro-intestinaux actifs, varices œsophagiennes, antécédent d'anévrisme artériel connu et/ou de, malformations artérielles ou veineuses
– néoplasie majorant le risque hémorragique
– hépatopathie sévère, y compris insuffisance hépatique, cirrhose, hypertension portale (varices œsophagiennes) et hépatite évolutive
– intervention chirurgicale ou traumatismes importants au cours des 3 derniers mois.

Contre-indications complémentaires dans l'indication d'infarctus du myocarde à la phase aiguë et dans l'embolie pulmonaire massive à la phase aiguë
– tout antécédent connu d'accident vasculaire cérébral hémorragique ou d'origine inconnue
– antécédents connus d'accident vasculaire cérébral ischémique ou d'accident ischémique transitoire (AIT) au cours des six mois précédents, sauf si l'accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë est survenu dans les 4h30 précédentes.
– Traitement par des anticoagulants oraux à dose efficace (par exemple antagonistes de la vitamine K avec un INR > 1,3) (voir rubrique 4.4)

Contre-indications complémentaires dans l'indication d'accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë
– déficit neurologique mineur ou symptômes s'améliorant rapidement avant l'initiation du traitement
– accident vasculaire cérébral jugé sévère d'après l'examen clinique (par exemple NIHSS > 25) et/ou l'examen d'imagerie réalisé à l'aide d'une technique adaptée
– antécédents connus ou suspicion d'hémorragie intracrânienne
– signes d'hémorragie intracrânienne (HIC) au scanner
– symptômes suggérant une hémorragie sous-arachnoïdienne, même si la tomodensitométrie est normale
– traitement par des anticoagulants oraux à dose efficace (par exemple antagonistes de la vitamine K avec un INR > 1,7) (voir rubrique 4.4)
– administration d'héparine au cours des 48 heures précédentes avec un temps de thromboplastine dépassant la limite supérieure de la normale du laboratoire
– antécédents d'AVC et de diabète concomitant antécédent d'accident vasculaire cérébral au cours des 3 derniers mois
– numération plaquettaires inférieures à 100 000/mm^3
– pression artérielle systolique >185 mm Hg ou pression artérielle diastolique > 110 mm Hg, lorsque la pression artérielle ne peut être réduite en dessous de ces limites par une prise en charge rigoureuse
– glycémie < 50 mg/dL (voir rubrique 4.4) ou > 400 mg/dL (< 2,8 mmol/L ou > 22,2 mmol/L).

Utilisation chez l'enfant et l'adolescent
Actilyse n'est pas indiqué pour le traitement de l'accident vasculaire cérébral à la phase aiguë chez les enfants âgés de moins de 16 ans (pour les adolescents âgés de 16 ans ou plus, voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité
Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

La présentation appropriée d'altéplase doit être choisie soigneusement en accord avec l'utilisation prévue. Le flacon de 2 mg d'altéplase n'est pas adapté pour une utilisation à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, de l'embolie pulmonaire massive à la phase aiguë ou de l'accident vasculaire cérébral ischémique (en raison d'un risque de sous-dosage important). Seuls les flacons de 10 mg, 20 mg et 50 mg sont indiqués pour ces utilisations.

Il est recommandé d'administrer Actilyse au sein de structures disposant en permanence d'équipements et de traitements de réanimation.

Hypersensibilité
Les réactions d'hypersensibilité à médiation immunitaire associées à l'administration d'Actilyse peuvent être induites par la substance active altéplase ou un des excipients.
Aucune formation durable d'anticorps dirigés contre la molécule recombinante d'activateur tissulaire du plasminogène humain n'a été observée après le traitement. Il n'y a pas de données relatives à une réadministration d'Actilyse.
Il existe également un risque de réactions d'hypersensibilité, médiées par un mécanisme non immunologique.

La réaction d'hypersensibilité la plus fréquemment rapportée avec Actilyse est l'angio-œdème. Le risque peut être accru dans le cas d'un accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë et/ou par la prise d'un traitement concomitant à base d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (voir rubrique 4.5). Le risque d'angio-œdème doit être surveillé chez les patients traités avec Actilyse, pendant la perfusion et dans les 24 heures suivant la perfusion.

En cas d'apparition d'une réaction d'hypersensibilité sévère (par ex. angio-œdème), la perfusion doit être interrompue et un traitement approprié instauré immédiatement. Cela peut inclure l'intubation.

Saignements
La complication la plus fréquemment rencontrée pendant le traitement par Actilyse est le saignement. L'utilisation concomitante d'autres substances actives agissant sur la coagulation ou la fonction plaquettaire peut contribuer aux saignements (voir rubrique 4.3) (voir rubrique 4.2 pour l'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique à la phase aiguë). Durant le traitement par Actilyse, la fibrine est lysée, pouvant causer des saignements aux sites de ponction récente. Ainsi, tout traitement thrombolytique nécessite une attention particulière à tous les sites potentiels de saignements (incluant ceux faisant suite à l'insertion d'un cathéter, points de ponction artérielle ou veineuse, sièges d'incision et points de piqûre). L'utilisation de cathéters rigides, les injections intramusculaires et interventions non essentielles doivent être évitées durant le traitement par Actilyse.

Le traitement fibrinolytique et le traitement concomitant par de l'héparine doit être interrompu immédiatement en cas de survenue d'un saignement potentiellement dangereux, en particulier d'une hémorragie cérébrale. En général, il n'est cependant pas nécessaire d'administrer des facteurs de coagulation en raison de la courte demi-vie de l'altéplase et de ses faibles effets sur ces facteurs de coagulation systémiques. Dans la plupart des cas, les saignements peuvent être contrôlés par une interruption des traitements thrombolytique et anticoagulant, par l'administration d'une solution de remplissage vasculaire ou par 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 précédant la survenue de l'hémorragie. Chez les rares patients ne répondant pas à ces mesures conservatrices, l'utilisation appropriée de produits de transfusion peut être envisagée. Une transfusion de cryoprécipité, de plasma frais congelé ou de plaquettes peut être envisagée en surveillant les paramètres cliniques et biologiques après chaque administration. Le taux de fibrinogène à atteindre en cas de perfusion de cryoprécipité est de 1 g/L. Les antifibrinolytiques constituent la dernière alternative thérapeutique.

Le risque d'hémorragie intracrânienne est augmenté chez le sujet âgé, par conséquent, il y a lieu d'évaluer avec soin le rapport bénéfice/risque chez ce type de patient.

L'utilisation de l'altéplase doit prendre soigneusement en compte les risques éventuels et le bénéfice thérapeutique attendu, en particulier dans les cas suivants :
– traumatismes mineurs récents, tels que biopsies, ponction de gros vaisseaux, injections intramusculaires,
– réanimation cardio-pulmonaire ou massage cardiaque prolongé (> 2 minutes) ou traumatique.
– patients recevant un anticoagulant par voie orale : l'utilisation d'Actilyse peut être envisagée lorsque la dose ou le délai depuis la dernière prise du traitement anticoagulant rend peu probable un effet résiduel et si le(s) test(s) approprié(s) de l'activité anticoagulante du/des produit(s) concerné(s) ne montrent pas d'activité cliniquement significative sur le système de la coagulation (par exemple, un INR ≤ 1,3 (IDM aigu et EP) ou INR ≤ 1,7 (AVC ischémique) pour les antagonistes de la vitamine K ou, pour les autres anticoagulants oraux, un résultat au[x] test[s] approprié[s] ne dépassant pas la limite supérieure à la normale).

Thromboembolie
L'utilisation d'Actilyse peut augmenter le risque d'événements thromboemboliques chez les patients présentant un thrombus, par exemple un thrombus ventriculaire gauche (sténose mitrale ou fibrillation auriculaire, etc.).

Population pédiatrique
A l'heure actuelle, l'expérience de l'utilisation d'Actilyse chez l'enfant et l'adolescent est limitée.
Lorsque Actilyse est envisagé comme traitement de l'accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aigüe chez des adolescents âgés de 16 ans ou plus, sélectionnés avec attention, le bénéfice du traitement doit être attentivement évalué de manière individuelle, par rapport aux risques encourus. Ce choix est discuté avec le patient et les parents ou le tuteur le cas échéant. Les adolescents âgés de 16 ans ou plus doivent être traités selon les instructions données dans le RCP pour les patients adultes, après une technique d'imagerie appropriée, capable d'exclure les signes mimant l'accident vasculaire cérébral, et confirmant l'occlusion artérielle correspondant au trouble neurologique (voir rubrique 5.1).

Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi complémentaires dans l'indication d'infarctus du myocarde à la phase aiguë et d'embolie pulmonaire massive à la phase aiguë
Ne pas administrer une dose d'altéplase supérieure à 100 mg en raison de la majoration du risque d'hémorragie intracrânienne. Des précautions particulières doivent être prises pour s'assurer que la dose d'altéplase administrée est telle que décrite dans la rubrique 4.2.

L'utilisation de l'altéplase doit prendre soigneusement en compte les risques éventuels et le bénéfice thérapeutique attendu, en particulier chez les patients dont la pression artérielle systolique est supérieure à 160 mm Hg (voir rubrique 4.3) et chez les personnes d'un âge avancé car cela peut augmenter le risque d'hémorragie intracérébrale. Le bénéfice thérapeutique étant tout de même positif pour les patients âgés, une évaluation du rapport bénéfice/risque doit être menée avec attention.

Antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa : l'administration concomitante d'un antagoniste du récepteur GPIIb/IIIa accroît le risque hémorragique.

Mises en gardes spéciales et précautions particulières d'emploi en cas d'infarctus du myocarde à la phase aiguë
Arythmies
Une thrombolyse coronarienne peut entraîner une arythmie de reperfusion.
Une arythmie de reperfusion peut causer un arrêt cardiaque, engager le pronostic vital et nécessiter l'utilisation de thérapies antiarythmiques conventionnelles.

Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi complémentaires en cas d'accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë

Le traitement thrombolytique nécessite une surveillance adéquate. L'instauration et le suivi du traitement doivent obligatoirement s'effectuer sous la responsabilité d'un médecin formé et expérimenté en pathologies neurovasculaires et sur l'utilisation des traitements thrombolytiques, disposant des installations nécessaires pour surveiller cette utilisation. Pour la vérification du choix de traitement, des mesures de diagnostic à distance (télémédecine) peuvent être considérées comme appropriées (voir rubriques 4.1 et 4 .2).

Mises en garde spéciales/Populations ayant une diminution du rapport bénéfice/risque
Saignements
L'hémorragie intracérébrale représente l'effet indésirable majeur du traitement de l'accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë (jusqu'à 15 % des patients sans augmentation de la mortalité globale et sans augmentation significative du critère combiné mortalité globale + handicap majeur, c'est-à-dire présentant un score sur l'échelle de Rankin modifiée (mRS) de 5 et 6).

Comparativement aux autres indications, les patients traités par Actilyse dans le cadre d'un accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë, présentent une augmentation marquée du risque d'hémorragie intracrânienne, les hémorragies survenant préférentiellement dans la zone de l'infarctus.

Cette mise en garde s'applique notamment aux cas suivants :

- plus le délai de traitement suivant l'apparition des symptômes de l'accident vasculaire cérébral augmente, plus le bénéfice clinique net diminue. C'est pourquoi l'administration d'Actilyse ne doit pas être retardée.
- les patients ayant reçu au préalable un traitement par l'acide acétylsalicylique (AAS) peuvent présenter un risque accru d'hémorragie intracérébrale et/ou de mortalité, en particulier si le traitement par Actilyse est mis en place tardivement.
- par rapport aux patients plus jeunes, les patients ayant un âge avancé (âgés de plus de 80 ans) peuvent présenter de moins bons résultats cliniques indépendamment du traitement. Ils sont également susceptibles de faire davantage d'accidents vasculaires cérébraux sévères associés à un risque absolu plus élevé d'hémorragie intracérébrale en cas de traitement par thrombolyse par rapport à l'accident vasculaire cérébral modéré traité par thrombolyse ou par rapport aux patients non traités par thrombolyse. Bien que les données disponibles montrent que le bénéfice net d'Actilyse chez les patients âgés de plus de 80 ans est plus faible que chez les patients plus jeunes, Actilyse peut être utilisé chez les patients âgés de plus de 80 ans sur la base du bénéfice et du risque individuel (voir section 5.1). Les patients ayant un âge avancé doivent être sélectionnés avec attention en prenant en compte à la fois l'état de santé général et le statut neurologique.

Groupes spécifiques ayant une diminution du rapport bénéfice/risque
Le rapport bénéfice/risque de l'administration d'Actilyse doit être soigneusement évalué chez les patients atteints d'AVC présentant les conditions suivantes :

- le bénéfice thérapeutique est diminué chez les patients ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral (voir également la rubrique 4.3) ou présentant un diabète non contrôlé. Chez ces patients, le rapport bénéfice-risque est jugé moins favorable, mais reste positif.
- chez les patients présentant une forme très légère d'accident vasculaire cérébral, les risques liés au traitement l'emportent sur le bénéfice attendu (voir rubrique 4.3).
- les patients ayant fait un accident vasculaire cérébral très sévère présentent un risque plus important d'hémorragie intracrânienne et de décès et ne doivent pas être traités par Actilyse (voir rubrique 4.3).
- les patients ayant fait des infarctus étendus ont un risque accru d'évolution défavorable (dont hémorragies sévères et décès). Le rapport bénéfice/risque doit être soigneusement évalué chez ces patients.
- chez les patients présentant un accident vasculaire cérébral, la probabilité d'évolution favorable diminue avec l'augmentation du délai de traitement depuis l'apparition des symptômes, avec l'âge, avec le degré de sévérité de l'atteinte et avec les taux élevés de la glycémie à l'admission, tandis que le risque de handicap sévère, de décès ou d'hémorragie intracrânienne augmente, indépendamment du traitement.
- convulsions au moment de la survenue de l'AVC. (Chez ces patients, un traitement thrombolytique doit être envisagé uniquement en l'absence de suspicion de stroke mimic [déficit neurologique brutal d'origine non vasculaire] ou de traumatisme crânien significatif.)
- chez les patients présentant initialement une glycémie < 50 mg/dL, la thrombolyse peut être envisagée après normalisation de la glycémie, si le diagnostic d'AVC ischémique aigu persiste (voir rubrique 4.3).

Surveillance de la pression artérielle
Une surveillance de la pression artérielle est nécessaire lors de l'administration du traitement et dans les premières 24h suivant le traitement par alteplase. Si la pression artérielle systolique est > 180 mm Hg ou si la pression artérielle diastolique est > 105 mm Hg, un traitement antihypertenseur par voie intraveineuse est recommandé.

Autres mises en garde spéciales
La reperfusion de la zone de l'ischémie peut entraîner un œdème cérébral dans la zone de l'infarctus. En raison d'un risque hémorragique accru, aucun traitement antiagrégant plaquettaire ne doit être initié dans les premières 24 heures suivant le traitement thrombolytique par l'altéplase.

Actilyse contient du polysorbate 80
Ce médicament contient 1,0 mg, 2,0 mg ou 5,0 mg de polysorbate 80 dans chaque flacon de 10 mg, 20 mg ou de 50 mg respectivement. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

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

Aucune étude d'interaction entre Actilyse et des médicaments communément administrés lors de la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, l'embolie pulmonaire massive à la phase aiguë et l'accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë n'a été spécifiquement réalisée.

Médicaments agissant sur la coagulation/fonction plaquettaire
Les produits agissant sur la coagulation ou ceux modifiant la fonction plaquettaire sont susceptibles d'accroître le risque hémorragique (qu'ils soient administrés avant, pendant ou après un traitement par alteplase). L'utilisation de ces produits doit être évitée dans les 24 heures suivant le traitement de l'AVC ischémique par Actilyse. Voir les rubriques 4.2, 4.3 et 4.4 pour l'utilisation de ces substances en prétraitement.

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
L'administration concomitante d'IEC peut augmenter le risque de survenue d'une réaction d'hypersensibilité, voir rubrique 4.4.

L'administration conjointe d'un antagoniste des récepteurs GPIIb/IIIa augmente le risque hémorragique.

4.6 Grossesse, allaitement et fertilité

Grossesse
Les données concernant l'administration d'altéplase à des femmes enceintes sont limitées. Des études non-cliniques réalisées avec l'altéplase à des doses plus élevées que celles utilisées chez l'homme ont révélé une immaturité fœtale et/ou une embryotoxicité, celles-ci étant secondaires à l'activité pharmacologique connue du produit (voir rubrique 5.3). En cas de menace du pronostic vital, il faut prendre en considération les bénéfices attendus et les risques éventuels.

Allaitement
On ne sait pas si l'altéplase est excrété dans le lait chez l'humain et les données concernant l'excrétion dans le lait animal sont limitées.
Il convient d'être prudent lors de l'utilisation d'Actilyse chez la femme qui allaite et une décision concernant l'interruption de l'allaitement pendant les 24 premières heures suivant l'utilisation d'Actilyse doit être prise.

Fertilité
Il n'y a pas de données cliniques disponibles sur la fertilité pour Actilyse. Les études noncliniques réalisées avec l'altéplase n'ont pas montré d'effets indésirables sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment associés à l'administration d'Actilyse sont les hémorragies, sous différentes formes, associées à une chute d'hématocrite et/ou de l'hémoglobinémie.

Les effets indésirables cités ci-dessous sont présentés par fréquence et par classe de systèmes d'organes. Les groupes de fréquence sont définis selon la convention suivante: Très fréquent (≥1/10), Fréquent (≥1/100, <1/10), Peu fréquent (≥1/1.000, <1/100), Rare (≥1/10.000, <1/1.000), Très rare (<1/10.000), Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

A l'exception des cas d'hémorragies intracrâniennes comme effet indésirable pour le traitement de l'accident vasculaire cérébral et des cas d'arythmies de reperfusion pour le traitement de l'infarctus du myocarde à la phase aiguë, aucune raison médicale ne laisse supposer que le profil qualitatif et quantitatif des effets indésirables d'Actilyse puisse être différent dans le cadre du traitement de l'embolie pulmonaire massive à la phase aiguë et de l'accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë ou dans le cadre du traitement de l'infarctus du myocarde à la phase aiguë .

Tableau 1 Effets indésirables dans les indications d'infarctus du myocarde à la phase aiguë, d'embolie pulmonaire massive à la phase aiguë et d'accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable
Hémorragies	
Très fréquent	L'hémorragie intracérébrale représente le principal effet indésirable dans le traitement de l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu Toute hémorragie, dont celles listées dans ce tableau (ex : hémorragie intracrânienne et non intracrânienne)
Fréquent	Hémorragie intracérébrale (telle qu'hémorragie cérébrale, hématome cérébral, accident vasculaire cérébral hémorragique, transformation hémorragique d'un accident vasculaire cérébral, hématome intracrânien, hémorragie sous-arachnoïdienne) en cas de traitement d'un infarctus du myocarde aigu ou d'une embolie pulmonaire massive à la phase aiguë Hémorragie pharyngée Hémorragie gastro-intestinale (telle qu'hémorragie gastrique, hémorragie ulcéreuse gastrique, hémorragie du rectum, hématémèse, méléna, hémorragie buccale, saignements des gencives) Ecchymoses Hémorragie urogénitale (telle qu'hématurie, hémorragie des voies urinaires) Hémorragie au site d'injection (hémorragie au site de ponction, hématome au site du cathéter, hémorragie au site du cathéter)
Peu fréquent	Hémorragie pulmonaire (telle que hémoptysie, hémothorax, hémorragie des voies respiratoires) Epistaxis Otorragie
Rare	Saignements oculaires Hémopéricarde, Hémorragie retropéritonéale (telle que hématome retropéritonéal)
Fréquence indéterminée***	Saignements des organes parenchymateux (tel que hémorragie hépatique).
Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions d'hypersensibilité (par exemple éruption cutanée, urticaire, bronchospasme, angio-œdème, hypotension, choc)*
Très rare	Anaphylaxie grave
Affections du système nerveux	
Très rare	Evènements d'origine centrale (par exemple crise d'épilepsie, convulsions, aphasie, troubles de la parole, delires, troubles neuropsychiatriques aigus, agitation, confusion, dépression, psychose), souvent associés à des évènements cérébrovasculaires d'origine ischémique ou hémorragique
Affections cardiaques**	
Très fréquent	Ischémie myocardique/angor récurrent(e), hypotension et insuffisance cardiaque/ œdème pulmonaire
Fréquent	Choc cardiogénique, arrêt cardiaque et récidive d'infarctus
Peu fréquent	Arythmies de reperfusion (tel qu'arythmie, extrasystole, bloc auriculo-ventriculaire du 1er degré jusqu'au bloc complet, fibrillation/flutter auriculaire, bradycardie, tachycardie, arythmie ventriculaire, tachycardie/fibrillation ventriculaire, dissociation électromagnétique) Régurgitation mitrale, embolie pulmonaire ou autre embolie systémique, embolie cérébrale, anomalies du septum ventriculaire
Affections vasculaires	
Rare	Embolie pouvant avoir des conséquences dans les organes affectés
Fréquence indéterminée***	
Affections gastro-intestinales	
Rare	Nausées
Fréquence indéterminée***	Vomissements
Investigations	
Peu fréquent	Diminution de la pression artérielle

Fréquence indéterminée***	Augmentation de la température corporelle
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquence indéterminée***	Embolie graisseuse (embolie par des cristaux de cholestérol) pouvant avoir des conséquences dans les organes affectés
Actes médicaux et chirurgicaux	
Fréquence indéterminée***	Nécessité d'une transfusion sanguine

*Voir les rubriques 4.4 et 4.5

**Affections cardiaques
Comme avec les autres agents thrombolytiques, les évènements décrits ci-dessus dans la section respective ont été rapportés en tant que séquelles d'un infarctus du myocarde ou d'un traitement thrombolytique. Ces événements cardiaques peuvent menacer le pronostic vital et entraîner le décès.

***Calcul des fréquences
Cet effet indésirable a été observé après la commercialisation. Avec 95% de certitude, la catégorie de fréquence n'est pas supérieure à « rare », mais pourrait être plus faible. L'estimation précise de la fréquence n'est pas possible car l'effet indésirable n'a pas été décrit dans la base de données des 8299 patients des essais cliniques.

Des décès et des handicaps irréversibles ont été rapportés chez des patients ayant présenté un accident vasculaire cérébral (y compris des saignements intracrâniens) ou d'autres épisodes de saignements graves.

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration:

Belgique
Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes
Si la dose maximale recommandée est dépassée, le risque d'hémorragie intracrânienne augmente.
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.

Traitement
Dans la plupart des cas, il suffit d'attendre la régénération physiologique de ces éléments après la fin du traitement par Actilyse. Toutefois, si une hémorragie sévère se produit, la transfusion de plasma frais congelé est recommandée, ainsi que, si nécessaire, l'administration d'antifibrinolytiques de synthèse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Thrombolytiques, code ATC: B01AD02

Mécanisme d'action
Le principe actif de l'Actilyse est l'altéplase, un activateur tissulaire du plasminogène humain recombinant, c'est-à-dire 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.

Effets pharmacodynamiques
En raison de sa relative spécificité pour la fibrine, l'altéplase, à la dose de 100 mg, diminue faiblement les taux de fibrinogène circulant jusqu'à environ 60% à 4 heures, mais avec un rétablissement à plus de 80% au bout de 24 heures. Les concentrations de plasminogène et d'alpha-2-antiplasmine diminuent environ jusqu'à des taux de 20% et 35% respectivement quatre heures après le traitement mais augmentent à nouveau par la suite jusqu'à plus de 80% au bout de 24 heures. Une diminution marquée et prolongée du fibrinogène circulant ne s'observe que chez un petit nombre de patients.

Efficacité et sécurité clinique
Lors d'une étude portant sur plus de 40 000 patients présentant un infarctus du myocarde à la phase aiguë (GUSTO), l'administration de 100 mg d'altéplase en 90 minutes, avec perfusion intraveineuse 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 millions d'unités sur 60 minutes) et héparine intraveineuse ou sous-cutanée (7,3%). Le taux de reperméabilisation du vaisseau lésé a été supérieur chez les patients sous altéplase que chez ceux traités par la streptokinase, 60 et 90 minutes après la thrombolyse. Il n'y a cependant pas de différence entre les taux de reperméabilisation mesurés au bout de 180 minutes et au-delà.

La mortalité à 30 jours est plus faible sous altéplase que chez les patients ne recevant aucun traitement thrombolytique.

La libération d'alpha-hydroxybutyrate-deshydrogénase (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.

Infarctus du myocarde à la phase aiguë
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 (LATE), 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 à la phase aiguë
En cas d'embolie pulmonaire massive aiguë avec instabilité des paramètres hémodynamiques, le traitement thrombolytique par Actilyse 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.

Accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë
Dans deux études réalisées aux Etats-Unis (NINDS A/B), une proportion significativement plus élevée de patients a présenté une évolution favorable avec l'altéplase par comparaison avec le placebo (absence de handicap ou handicap mineur). Ces résultats ont été confirmés dans l'essai ECASS III (voir paragraphe ci-dessous), alors que deux études européennes et une étude américaine complémentaire réalisées entre-temps (dans des conditions non-conformes au RCP actuel du produit) n'avaient pas permis d'obtenir des preuves adéquates.

L'étude ECASS III était un essai en double aveugle contrôlé versus placebo, conduit en Europe chez des patients présentant un AVC ischémique à la phase aiguë, dans une fenêtre de temps allant de 3h à 4h30 après l'apparition des symptômes. L'administration du traitement dans l'étude ECASS III était conforme au RCP européen d'Actilyse dans l'indication AVC ischémique à la phase aiguë, mis à part la borne supérieure de la fenêtre de traitement, à savoir 4h30. Le critère principal d'évaluation était le degré de handicap à 90 jours évalué par l'échelle de Rankin modifiée (mRS), classifié entre favorable (score mRS de 0 à 1) et défavorable (score mRS de 2 à 6). Un total de 821 patients (418 altéplase/403 placebo) a été randomisé. Un plus grand nombre de patients a obtenu un résultat clinique favorable avec l'altéplase (52,4%) vs placebo (45,2 % ; odds ratio [OR], 1,34 ; $IC_{95\ \%}$ [1,02 ; 1,76] ; p = 0,038). L'incidence des hémorragies intracrâniennes symptomatiques et non symptomatiques, était plus élevée avec l'altéplase qu'avec le placebo (toutes hémorragies intracrâniennes : 27,0 % vs 17,6 %, p = 0,0012 ; hémorragies intracrâniennes symptomatiques selon la définition d'ECASS III : 2,4% vs 0,2%, p=0,008). La mortalité était faible et non significativement différente entre l'altéplase (7,7 %) et le placebo (8,4 % ; p = 0,681). Les résultats de sous-groupe d'ECASS III confirment qu'un délai plus long entre l'apparition des symptômes et le début du traitement est associé à un risque majoré de mortalité et d'hémorragies intracrâniennes symptomatiques. Les résultats d'ECASS III montrent un bénéfice clinique net favorable pour Actilyse dans la fenêtre 3h-4h30, alors que les données groupées montrent que celui-ci n'est plus favorable au-delà de 4h30.

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Actilyse dans le traitement de l'AVC ischémique à la phase aiguë jusqu'à 4h30 après l'apparition des symptômes ont été évaluées dans le cadre d'un registre en cours (SITS-ISTR : « The Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Registry »). Dans cette étude observationnelle, les données de tolérance de 21 566 patients traités dans la fenêtre 0-3h ont été comparées avec les données de 2376 patients traités dans la fenêtre 3h-4h30 après le début de l'AVC ischémique à la phase aiguë. L'incidence des hémorragies intracrâniennes symptomatiques (selon la définition de l'étude SITS-MOST) a été plus élevée dans la fenêtre 3h-4h30 (2,2%) par rapport à la fenêtre 0-3h (1,7%). Les taux de mortalité à 3 mois ont été similaires, en comparant la fenêtre 3h-4h30 (12,0%) avec la fenêtre 0-3h (12,3%), avec un OR non ajusté de 0,97 ($IC_{95\%}$ [0,84 ; 1,13], p=0,70) et un OR ajusté de 1,26 ($IC_{95\%}$ [1,07 ; 1,49], p=0,005). Les données observationnelles SITS appuient les résultats des essais cliniques qui montrent que l'intervalle de temps entre l'apparition des symptômes et le début du traitement est un important facteur de prédiction de l'évolution suite au traitement par l'altéplase de l'AVC ischémique à la phase aiguë.

Patients âgés (> 80 ans)
Des méta-analyses ajustées sur des données individuelles, provenant de 6 756 patients, dont les patients âgés de plus de 80 ans, inclus dans 9 essais cliniques randomisés comparant l'altéplase à un placebo ou contrôlés en ouvert, ont été utilisées pour évaluer le rapport bénéfice-risque de l'altéplase chez des patients âgés de plus de 80 ans. La probabilité d'évolution favorable après un accident vasculaire cérébral (score mRS de 0 à 1 au 90ème jour/180) était augmentée et était associée à un meilleur bénéfice lorsque les patients étaient traités plus tôt, pour tous les groupes d'âges (p= 0,0203 pour l'interaction) et était indépendante de l'âge.

L'effet du traitement par altéplase était similaire pour les patients âgés de 80 ans ou plus jeunes [délai moyen de traitement 4,1 heures : 990/2512 patients traités par altéplase (39%) vs 853/2515 patients du groupe contrôle (34%) qui ont une évolution favorable après un accident vasculaire cérébral au 90ème jour/180 ; OR 1,25, 95% CI 1,10-1,42] et les patients âgés de plus de 80 ans [délai de traitement moyen 3,7 heures : 155/879 patients traités par altéplase (18%) vs 112/850 patients du groupe contrôle (13%) qui ont une évolution favorable après un accident vasculaire cérébral au 90ème jour/180 ; OR 1,56, 95% CI 1,17-2,08].

Chez les patients âgés de plus de 80 ans traités par altéplase dans les 3 heures ou moins, une évolution favorable après un accident vasculaire cérébral était retrouvée chez 55/302 patients (18,2%) vs 30/264 patients (11,4%) dans le groupe contrôle (OR 1,86, 95% CI 1,11-3,13) ; chez ceux traités par altéplase dans la fenêtre 3h-4h30, 58/342 patients (17%) ont eu une évolution favorable après un accident vasculaire cérébral vs 50/364 patients (13,7%) dans le groupe contrôle (OR 1,36, 95% CI 0,87-2,14).

Dans les 7 jours suivant l'administration de l'altéplase une hémorragie parenchymateuse de type 2 est survenue chez 231 (6,8%) sur 3 391 patients

versus 44 (1,3%) sur 3 365 patients dans le groupe contrôle (OR 5,55, 95%, CI 4,01-7,70).
Dans les 7 jours suivant l'administration de l'altéplase une hémorragie parenchymateuse de type 2 d'évolution fatale est survenue chez 91 (2,7%) patients versus 13 (0,4%) patients dans le groupe contrôle (OR 7,14, 95% CI 3,98-12,79).

Chez les patients âgés de plus de 80 ans traités par altéplase, une hémorragie intracrânienne d'évolution fatale est survenue dans les 7 jours après traitement chez 32/879 patients (3,6%) vs chez 4/850 patients (0,5%) du groupe contrôle (OR 7,95, 95% CI 2,79-22,60).
Sur un total de 8 658 patients âgés de plus de 80 ans et traités dans les 4h30 après le début de l'accident vasculaire cérébral, collectés dans le registre SITS-ISTR, les données de 2 157 patients traités dans la fenêtre > 3h à 4h30 après le début de l'accident vasculaire cérébral ont été comparées à celles de 6 501 patients traités en moins de 3h.
L'indépendance fonctionnelle à 3 mois (score mRS 0-2) était de 36% vs 37% (OR ajusté 0,79, 95% CI 0,68-0,92), la mortalité était de 29,0% vs 29,6% (OR ajusté 1,10, 95% CI 0,95-1,28) et l'HICs (selon la définition de SITS-MOST) était de 2,7% vs 1,6% (OR ajusté 1,62, 95% CI 1,12-2,34).

Population pédiatrique
Des données observationnelles non-randomisées et non comparatives, chez les patients âgés de 16-17 ans qui ont présenté un AVC avec la confirmation d'un traitement par l'altéplase, ont été obtenues à partir du registre SITS-ISTR (Safe Implementation of Treatments in Stroke – International Stroke Thrombolysis Register, un registre international indépendant). Entre 2003 et fin 2017, un total de 25 patients âgés de 16 à 17 ans, avec une utilisation confirmée d'altéplase ont été enregistrés dans le registre SITS. La dose médiane d'altéplase utilisée dans ce groupe de patient était de 0,9 mg/kg (entre 0,83 et 0,99 mg/kg). Parmi ces 25 patients, 23 ont reçu le traitement dans les 4,5 heures après le début des symptômes de l'AVC (19 dans les 3h, 4 dans les 3 à 4,5 h, 1 dans les 5 à 5,5 h, 1 cas non rapporté). Le poids des patients était compris entre 56 et 90 kg. La plupart des patients présentaient, au départ, un AVC modéré ou modéré à sévère avec un score NIHSS médian de 9.0 (entre 1 et 30). Nonante jours après le traitement, les scores mRS étaient disponibles pour 21 patients sur 25 et sur ces 21 patients, 14 avaient un score mRS compris entre 0 et 1 (aucun symptôme ou pas d'handicap significatif) et 5 autres avaient un score mRS = 2 (handicap léger). Cela signifie que 19 patients sur 21 (plus de 90%) des patients ont eu un résultat favorable au 90ème jour selon le score mRS. L'issue du traitement rapportée pour les 2 patients restants était soit un handicap modéré à sévère (mRS =4 ; n=1), soit le décès (mRS = 6) dans les 7 jours (n=1).
Pour 4 patients, le score mRS n'a pas été rapporté au 90ème jour. La dernière information disponible a montré que 2 patients sur 4 avaient un score mRS égal à 2 au 7ème jour et 2 patients sur 4 ont rapporté une nette amélioration globale au 7ème jour.
Des données de sécurité concernant les évènements indésirables tels que les hémorragies et les œdèmes étaient également disponibles dans le registre. Sur les 25 patients dans cette tranche d'âge de 16-17 ans, aucun n'a eu d'hémorragie intracérébrale symptomatique (HICs, saignement d'HIC de type PH2). Cinq cas ont développé un œdème cérébral après le traitement par altéplase. Sur ces 5 patients, 4 ont soit rapportés un score mRS compris entre 0 et 2 au 90ème jour, soit ont montré une amélioration globale au 7ème jour après le traitement. Un patient avait un score mRS = 4 (handicap modéré à sévère) rapporté au 90ème jour. Aucun de ces cas n'a été d'issue fatale.
En résumé, il y a eu 25 cas rapportés à partir du registre SITS pour des patients âgés de 16 à 17 ans présentant un accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë et qui ont été traités par altéplase selon les recommandations données pour les adultes. Malgré le faible effectif de l'échantillon ne permettant pas l'analyse statistique, les résultats globaux montrent une tendance positive à l'utilisation de la dose utilisée chez l'adulte pour ces patients. Les données ne semblent pas montrer d'augmentation du risque d'hémorragie intracérébrale symptomatique ou d'œdème, comparé à l'adulte.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'altéplase est rapidement éliminée de la circulation sanguine et est essentiellement métabolisée au niveau hépatique (clairance plasmatique : 550-680 mL/min). Dans des conditions physiologiques, la majeure partie de l'altéplase dans la circulation sanguine est liée à l'inhibiteur. La clairance hépatique de l'altéplase n'est pas limitée par la présence d'autres protéines, y compris les inhibiteurs de l'altéplase. Les complexes d'altéplase et de son inhibiteur sont éliminés sous forme d'altéplase libre. 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.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les essais de toxicité subchronique chez le rat et le singe n'ont pas mis en évidence d'effet inattendu.
Les tests de mutagenèse n'ont pas mis en évidence de potentiel mutagène.
Aucun effet tératogène n'a été observé après perfusion intraveineuse de doses pharmacologiquement actives chez la femelle gestante.
L'administration de plus de 3 mg/kg/jour a induit une embryotoxicité (mortalité embryonnaire, retard de croissance) chez la lapine. Aucun effet sur le développement péri- et post-natal et sur les paramètres de la fertilité n'a été observé à des doses allant jusqu'à 10 mg/kg/jour chez le rat.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre
Arginine
Acide phosphorique (E 338) (pour l'ajustement du pH)
Polysorbate 80 (E 433).

Solvant
Eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

La solution reconstituée peut être diluée à nouveau dans une solution stérile injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) jusqu'à une concentration minimale de 0,2 mg d'altéplase par mL.

La dilution de la solution reconstituée au moyen d'eau pour préparations injectables ou d'un soluté sucré (dextrose par exemple) n'est pas recommandée car cela augmente la turbidité de la solution reconstituée.

Actilyse ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments (y compris avec l'héparine) que ce soit dans le même flacon de perfusion ou dans le même cathéter.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert
2 ans pour Actilyse 10 mg poudre et solvant pour solution injectable/perfusion
3 ans pour Actilyse 20 mg et 50 mg poudre et solvant pour solution injectable/perfusion

Solution reconstituée
La stabilité de la solution reconstituée a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre + 2°C et + 8°C et pendant 8 heures à +25°C.

Du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après reconstitution. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant usage sont de la responsabilité de l'utilisateur, et ne doivent normalement pas dépasser 24h entre +2°C et +8°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.
A conserver à une température ne dépassant pas +25°C.
Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre :
Flacons (verre stérile) de 10, 20 ou 50 mL, munis de bouchons stériles (butylé, siliconé) avec un capuchon de type « flip-off » (aluminium/plastique).

Solvant :
Pour les présentations de 10 mg, 20 mg et 50 mg, l'eau pour préparations injectables est conditionnée en flacons de 10, 20 ou 50 mL, en fonction de la taille des flacons de poudre.
Les flacons d'eau pour préparations injectables sont fermés par un bouchon (caoutchouc) avec un capuchon (aluminium/plastique) de type « flip-off ».

Canules de transfert (avec les présentations de 20 et 50 mg uniquement).

Présentations :

10 mg :
Un flacon de 467 mg de poudre pour solution pour perfusion
Un flacon de 10 mL d'eau pour préparations injectables

20 mg :
Un flacon de 933 mg de poudre pour solution pour perfusion
Un flacon de 20 mL d'eau pour préparations injectables
Une canule de transfert

50 mg :
Un flacon de 2 333 mg de poudre pour solution pour perfusion
Un flacon de 50 mL d'eau pour préparations injectables
Une canule de transfert

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Afin d'obtenir une concentration finale de 1 mg d'altéplase par mL, le volume total de solvant fourni doit être introduit dans le flacon contenant le lyophilisat d'Actilyse. Une canule de transfert est fournie à cet effet avec les présentations de 20 et 50 mg. Pour le flacon de 10 mg, une seringue doit être utilisée.

Afin d'obtenir une concentration finale de 2 mg d'altéplase par mL, seule la moitié du volume de solvant fourni doit être utilisée (voir tableau ci-dessous). Dans ce cas, une seringue doit toujours être utilisée pour introduire le volume requis de solvant dans le flacon contenant le lyophilisat d'Actilyse.

Dans des conditions rigoureuses d'asepsie, dissoudre l'altéplase (10, 20 ou 50 mg) dans un volume d'eau pour préparations injectables conformément au tableau suivant, afin d'obtenir une concentration finale soit de 1 mg d'altéplase/mL, soit de 2 mg d'altéplase/mL :

Quantité de poudre d'Actilyse	**10 mg**	**20 mg**	**50 mg**
(a) Volume d'eau stérile pour préparations injectables à ajouter à la poudre	10 mL	20 mL	50 mL
Concentration finale :	1 mg d'altéplase/mL	1 mg d'altéplase/mL	1 mg d'altéplase/mL
(b) Volume d'eau stérile pour préparations injectables à ajouter à la poudre	5 mL	10 mL	25 mL
Concentration finale :	2 mg d'altéplase/mL	2 mg d'altéplase/mL	2 mg d'altéplase/mL

La solution reconstituée doit alors être administrée par voie intraveineuse. La solution reconstituée de 1 mg/mL peut être diluée davantage avec une solution injectable stérile de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) jusqu'à une concentration minimale de 0,2 mg/mL car l'apparition de turbidité

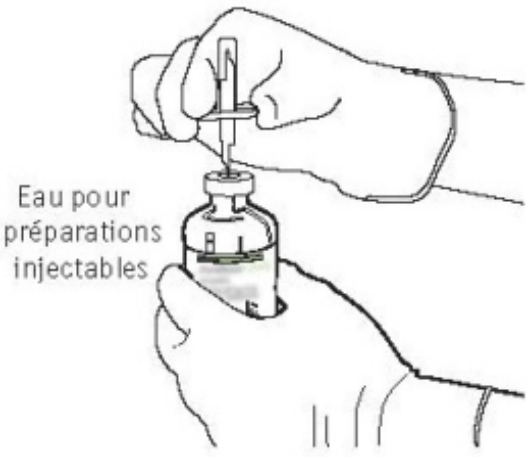
dans la solution reconstituée ne peut être exclue. Il n'est pas recommandé de diluer davantage la solution reconstituée de 1 mg/mL au moyen d'eau pour préparations injectables ou d'un soluté sucré (dextrose par exemple, en raison d'une formation accrue de turbidité dans la solution reconstituée). Actilyse ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments (pas même avec de l'héparine) dans le même flacon de perfusion.

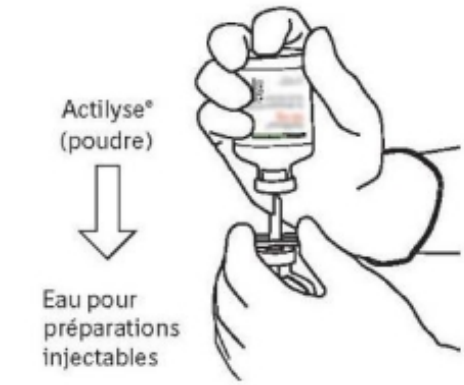
Pour les incompatibilités, voir rubrique 6.2.

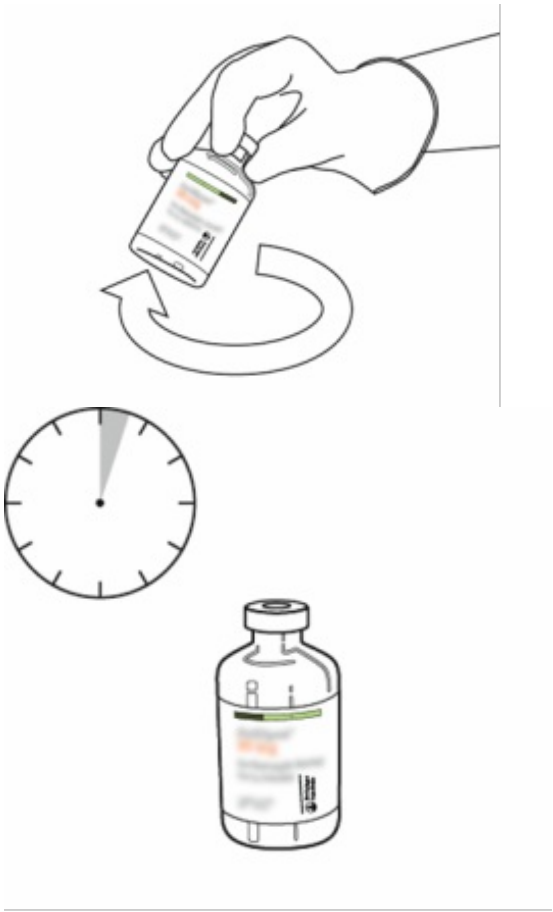
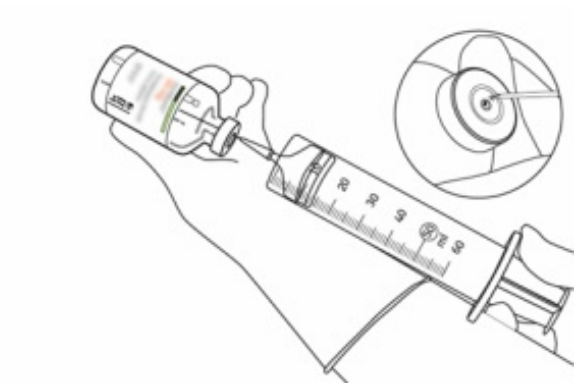
La solution reconstituée est destinée à un usage unique. Toute solution non utilisée ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Instructions pour la reconstitution d'Actilyse

1	Reconstituez immédiatement avant administration	
2	Retirez le capuchon protecteur des deux flacons contenant l'eau pour préparations injectables et la poudre d'Actilyse, en soulevant les capuchons avec le pouce.	
3	Essuyez le haut du caoutchouc de chaque flacon à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool.	

4	Sortez la canule de transfert* de son étui. Ne désinfectez pas ou ne stérilisez pas la canule de transfert, elle est stérile. Retirez l'un de ses capuchons.	
5	Tenez le flacon contenant l'eau pour préparations injectables en position verticale et sur une surface stable. Sur le dessus du flacon, percez le bouchon en caoutchouc avec la canule de transfert, de façon verticale et bien au centre du bouchon, en pressant doucement mais fermement, sans tourner.	
6	Tenez fermement le flacon contenant l'eau pour préparations injectables et la canule de transfert avec une seule main, à l'aide des deux rabats de chaque côté de la canule. Retirez le capuchon restant sur le dessus de la canule de transfert	

7	Tenez fermement le flacon contenant l'eau pour préparations injectables et la canule de transfert avec une seule main, à l'aide des deux rabats de chaque côté de la canule. Prenez le flacon d'Actilyse contenant la poudre et tenez-le verticalement au-dessus de la canule de transfert en positionnant l'extrémité pointue de la canule de transfert bien au centre du bouchon. Poussez verticalement le flacon contenant la poudre sur la canule de transfert, doucement mais fermement et sans tourner, jusqu'à la perforation du caoutchouc du bouchon	 
8	Retournez les deux flacons de manière à ce que l'eau pour préparations injectables puisse remplir complétement le flacon contenant la poudre	 

9	Retirez le flacon vide qui contenait l'eau pour préparations injectables en même temps que la canule de transfert. Ils peuvent être jetés.	
10	Prenez le flacon contenant la solution reconstituée d'Actilyse et agitez doucement jusqu'à dissoudre tout reste de poudre, mais ne remuez surtout pas, cela produira de la mousse. S'il reste des bulles, laissez la solution reposer quelques minutes et attendre la disparition des bulles.	
11	La solution reconstituée représente 1 mg/mL d'altéplase. Elle doit être claire et incolore voire jaune pâle et ne doit pas contenir de particules.	
12	Prélevez la quantité nécessaire en utilisant uniquement une aiguille et une seringue. N'utilisez pas le même trou de perforation que celui de la canule de transfert pour éviter toute fuite.	
13	Utilisez immédiatement. Ne conservez pas la solution non utilisée.	

(*si une canule de transfert est incluse dans la boîte. La reconstitution peut aussi être faite avec une seringue et une aiguille.)

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

Boehringer Ingelheim SComm
Avenue Arnaud Fraiteur 15-23
1050 Bruxelles

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Belgique :
Actilyse 10 mg poudre et solvant pour solution injectable/perfusion : BE154341
Actilyse 20 mg poudre et solvant pour solution injectable/perfusion : BE140332
Actilyse 50 mg poudre et solvant pour solution injectable/perfusion : BE140323

Luxembourg :
Actilyse 10 mg poudre et solvant pour solution injectable/perfusion : LU2000055880
Actilyse 20 mg poudre et solvant pour solution injectable/perfusion : LU2000055879
Actilyse 50 mg poudre et solvant pour solution injectable/perfusion : LU2000055878

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

a. Date de première autorisation :

Actilyse 10 mg poudre et solvant pour solution injectable/perfusion : 13.05.1991
Actilyse 20 mg poudre et solvant pour solution injectable/perfusion : 20.01.1988
Actilyse 50 mg poudre te solvant pour solution injectable/perfusion : 20.01.1988

b. Date de renouvellement de l'autorisation : 19.01.2015

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de révision : 04/2026
Date d'approbation : 04/2026