

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Actosolv 100 000 UI, poudre pour solution injectable/pour perfusion  
Actosolv 600 000 UI, poudre pour solution injectable/pour perfusion

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 100 000 UI ou 600 000 UI d'urokinase.

### Excipient à effet connu

Actosolv 600 000 UI : Chaque flacon contient 1,46 mmol de sodium, ce qui correspond à 33,63 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable/pour perfusion.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

- Embolie pulmonaire aiguë massive accompagnée d'un état cardio-vasculaire instable, en particulier chez des patients atteints d'une affection cardiaque ou pulmonaire sous-jacente.
- Thrombose récente de la veine poplitée ou d'une veine profonde plus proximale pour autant que les premiers symptômes cliniques soient apparus dans les 5 jours précédant le traitement thrombolytique.
- Embolie artérielle aiguë de moins de 72 heures ou thrombose des artères abdominales ou des membres quand une intervention chirurgicale n'est pas indiquée.
- Cathéters veineux centraux thrombosés.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

Actosolv ne doit être utilisé qu'en milieu hospitalier et sous surveillance médicale stricte.  
Ne pas injecter en intramusculaire.

La posologie dépend de la nature de l'affection et de la voie d'administration.

#### Mode d'administration

#### **Voie intraveineuse**

*Posologie faible* : 2 000 UI/kg/heure pendant 24 heures ou plus pour les thromboses veineuses et les ischémies artérielles des membres. Lors de la mise en place de la perfusion, une dose initiale de 2 000 UI/kg d'urokinase pourra être administrée en 20 minutes. Une dose normale d'héparine peut être associée à cette dose d'urokinase. Ceci nécessite cependant un contrôle biologique plus précis et plus strict.

*Posologie élevée* : 4 000 à 5 000 UI/kg/heure pendant 12 heures. Cette posologie a été utilisée dans des cas d'embolie pulmonaire, sans adjonction d'héparine. Le traitement à l'héparine est commencé après la perfusion d'urokinase.

Lors de la mise en place de la perfusion, certains auteurs préconisent l'injection d'une dose initiale de 4 400 UI/kg d'urokinase en 20 minutes.

En cas d'embolie pulmonaire grave, on peut utiliser l'urokinase à des doses très élevées : 15 000 UI/kg administrées en 10 minutes en injection unique.

Dans certains cas, l'injection d'urokinase peut être pratiquée près du lieu du thrombus ou de l'embolie :

- injection dans l'artère pulmonaire en cas d'embolie pulmonaire,
- injection intra-artérielle près du thrombus dans les ischémies aiguës des membres.

Les posologies rapportées et la durée du traitement sont variables selon les auteurs :

- environ 2 000 UI/kg/heure pendant 24 heures en cas d'embolie pulmonaire,
- environ 1 000 UI/kg/heure pour les ischémies aiguës des membres.

### **Cathéters veineux centraux thrombosés**

Deux schémas sont recommandés :

- Injection d'une solution de 10 000 UI/ml à 50 000 UI/ml; la quantité à administrer est en fonction du volume du cathéter. La repermeabilisation du cathéter est testée après un minimum de 15 minutes. Cette manipulation peut être répétée si nécessaire. En cas d'obstruction persistante, une perfusion selon le schéma ci-dessous est recommandée.
- Perfusion chez les adultes : 20 000 UI/h pour des cathéters d'hémodialyse et 40 000 UI/h pour les autres cathéters veineux centraux jusqu'à repermeabilisation sans dépasser la dose maximale de 250 000 UI
- Perfusion chez les enfants : 4 400 UI/kg/h pendant 4 heures ou selon l'évolution échographique, mais pas pendant plus de 12 heures.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

### **4.3 Contre-indications**

Absolues :

- manifestations hémorragiques en cours ou hémorragies récentes
- accident ischémique ou d'hémorragie cérébrale, datant de moins de 2 mois
- processus intracrânien évolutif
- changements incontrôlables dans l'hémostase
- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1

Sévères :

- interventions chirurgicales, y compris des biopsies d'organes, datant de moins de 10 jours
- plaie grave avec possibilité des lésions internes, datant de moins de 10 jours
- ponction de vaisseaux sanguins non accessibles à la compression, datant de moins de 10 jours
- hypertension artérielle sévère non contrôlée
- implant d'une prothèse en dacron, datant de moins de 2 mois
- hématurie ou hémorragie gastrique, datant de moins de 10 jours
- péricardite
- rétinopathie hémorragique diabétique

Légères :

- massage cardiaque
- thrombocytes < 100 000/mm<sup>3</sup>, taux de prothrombine < 50%
- insuffisance hépatique ou rénale sévère

L'administration sous forme d'infusion en cas de restauration de la perméabilité des cathéters veineux doit être réservée aux cas où plusieurs essais pour déboucher le cathéter par injection directe ont échoué. Bien que la dose administrée en infusion devrait être beaucoup plus faible que les doses administrées dans les autres indications, où il est question d'administration d'un thrombolytique, un

risque potentiel d'hémorragie existe et les contre-indications à l'administration d'urokinase doivent être respectées.

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

L'administration simultanée d'héparine et d'urokinase dans une perfusion à des doses égales ou inférieures à 2 000 UI/kg/h., ou en bolus, implique que soient prises en considération les contre-indications et précautions d'emploi spécifiques à l'héparinothérapie ainsi que l'état de la coagulation sanguine.

La surveillance biologique peut consister en une détermination du temps de thromboplastine partielle activée et de la teneur en fibrinogène entre la 6<sup>ème</sup> et la 12<sup>ème</sup> heure. Un allongement du temps de thromboplastine partielle activée de deux à trois fois doit être obtenu pendant toute la durée du traitement.

En cas de doses élevées (4 000 à 5 000 UI/kg/h), on pourra également déterminer le temps de lyse du caillot et éventuellement un dosage du plasminogène et des antiplasmines sera effectué.

Le risque d'hémorragie doit être évalué par rapport au risque inhérent à l'affection dans les cas suivants :

- Hypertension artérielle bien supportée avec tension systolique supérieure à 200 mm Hg ou tension diastolique supérieure à 100 mm Hg. Fond d'œil stade III/IV.
- Risque accru d'hémorragies suite à : injection intramusculaire, cathéter vésical à demeure, intubation, douleurs gastro-intestinales avec ulcère ne saignant pas, traumatisme récent, avortement, post-partum immédiat, affections du système urogénital.
- Endocardite bactérienne.
- Maladie mitrale et fibrillation auriculaire.
- Affections hépatiques, cirrhose sans hémorragies.
- Affections rénales, entre autre sur lithiases rénales.
- Maladies pulmonaires caverneuses.
- Bronchite sévère.
- Pancréatite aiguë.
- Suspicion de modifications artériosclérotiques des vaisseaux sanguins, par exemple après 70 ans.
- Néoplasmes, carcinome de la prostate, thrombocytopénie après radiothérapie ou chimiothérapie.
- Réanimation cardio-pulmonaire avec massage cardiaque.
- Affections sévères, thrombose septique.
- Grossesse: surtout les 18 premières semaines. Compte tenu du taux élevé d'inhibiteurs de l'urokinase présents et qui augmentent progressivement jusqu'au terme de la grossesse, il existe un risque d'inefficacité du traitement. On ne dispose pas d'expérience concernant la période d'allaitement.
- Thrombose veineuse profonde, datant de plus de 14 jours.
- Obstructions artérielles chroniques avec risque de formation d'emboles, datant de plus de 6 semaines.
- Anomalies biologiques : le traitement est contre-indiqué en cas d'allongement du temps de prothrombine ou en cas d'allongement du temps de thromboplastine partielle activée (APTT) ou du temps de coagulation activé (ACT) à moins que ces anomalies ne soient dues à l'utilisation antérieure d'antivitamines K ou d'héparine. Il suffit alors d'attendre quelques heures ou d'instaurer un traitement pour compenser ou neutraliser le déficit.

#### Ces médicaments contiennent du sodium

Actosolv 100 000 UI contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement "sans sodium". Actosolv 600 000 UI contient 33,6 mg de sodium par flacon ce qui équivaut à 1,7 % 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'interactions

Des antifibrinolytiques comme l'aprotinine et l'acide tranexamique inhibent l'activité d'Actosolv. Un traitement simultané ou préalable avec des anticoagulants ou des médicaments agissant sur la formation ou la fonction des thrombocytes (inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, dextrans) peuvent augmenter le risque d'hémorragies.

Si le patient a reçu de l'héparine antérieurement, on peut neutraliser l'activité de celle-ci en administrant du sulfate de protamine avant la thrombolyse. Le temps de thromboplastine partielle activée ne sera pas supérieur au double des valeurs normales avant de commencer le traitement. Chez des patients traités au préalable avec des dérivés coumariniques, le temps de prothrombine doit être de 50% et montrer une tendance à la hausse avant que l'on n'instaure la perfusion d'Actosolv.

#### 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

##### Grossesse

Vu ses propriétés pharmacologiques le produit ne sera pas utilisé en cas de grossesse, surtout pendant les 18 premières semaines.

##### Allaitement

On ne dispose d'aucune donnée concernant l'utilisation d'Actosolv durant la période d'allaitement et le produit ne peut par conséquent pas être utilisé.

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

Sans objet.

#### 4.8 Effets indésirables

##### Troubles généraux et anomalies au site d'administration

- Episodes fébriles : la fièvre peut être abaissée par des médicaments antipyrétiques.
- Des réactions allergiques isolées peuvent survenir avec bouffées de chaleur, urticaire, dyspnée et hypotension.

##### Affections hématologiques et du système lymphatique

- Légers saignements, en général au niveau du site d'injection.
- Hémorragies internes sévères, affectant par exemple le système gastro-intestinal, hépatique ou uro-génital. Des hémorragies cérébrales et rétropéritonéales peuvent également survenir.
- En cas d'hémorragies sévères, interrompre le traitement et administrer un inhibiteur de protéinase aux doses suivantes : commencer avec 500 000 KIU<sup>1</sup> puis administrer 200 000 KIU toutes les 4 heures. Il est conseillé d'administrer également des antifibrinolytiques synthétiques. Si nécessaire, substituer les facteurs de coagulation sanguine.

##### Investigations

- Une augmentation réversible des transaminases sériques peut se produire.

##### Remarques :

En cas d'embolie pulmonaire aiguë ou récidivante, ne pas interrompre le traitement à l'urokinase, afin de dissoudre les embolies. Durant la lyse dans des artères périphériques obstruées, une embolisation distale ne peut être exclue.

Le risque de transmission d'agents infectieux, qui ne peut jamais être totalement exclu lors de l'administration de médicaments d'origine humaine, est extrêmement limité grâce aux procédés d'extraction et de purification. Le procédé de fabrication comporte des étapes au cours desquelles les virus sont éliminés et désactivés. La stérilité d'Actosolv a été validée, en particulier en ce qui concerne les virus HIV1 et HIV2, le virus de l'herpès et le papillomavirus. De plus, l'absence d'anticorps contre les hépatites B et C est contrôlée systématiquement. Aucun cas d'infection virale n'a jamais été rapporté suite à l'administration d'urokinase extraite d'urine humaine.

---

<sup>1</sup> KIU : Kininogenin Inactivator Units

### 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 :

#### **Belgique**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance :

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto: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](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

### **4.9 Surdosage**

En cas d'hémorragies survenant suite à un surdosage, le traitement thrombolytique doit être immédiatement arrêté et les mesures suivantes doivent être prises :

- l'hémorragie sera combattue à l'aide des agents antithrombolytiques habituels : inhibiteurs de protéases et acide tranexamique. Ces médicaments seront réservés aux cas graves, vu la courte demi-vie de l'urokinase. C'est seulement après cette neutralisation que pourront être envisagées des transfusions sanguines.
- transfusion sanguine.
- en cas d'hypofibrinogénémie (inférieure à 1 g/l), du plasma frais sera administré, sous contrôle biologique, de manière à ramener le fibrinogène au-dessus de 1,5 à 2 g/l.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Activateur du plasminogène, utilisé pour la dissolution des caillots sanguins, code ATC : B01AD04

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

L'urokinase est un activateur du plasminogène, produit par le rein et excrété dans les urines; elle entraîne une activation du système fibrinolytique en transformant le plasminogène en plasmine. Etant d'origine humaine, elle ne possède pas le potentiel antigénique des activateurs du plasminogène d'origine non humaine.

L'urokinase étant rapidement éliminée du sang, une perfusion goutte à goutte est indiquée.

La demi-vie est de 2 à 3 minutes.

L'activité fibrinolytique subsiste pendant 10 à 15 minutes aux posologies intraveineuses habituelles.

Il existe une bonne corrélation entre l'activité fibrinolytique et la dose d'urokinase administrée en fonction du poids corporel.

L'urokinase est captée essentiellement par le foie et les reins.

Le foie joue un rôle important dans la clairance de l'urokinase : l'activité dans le plasma est prolongée chez le patient souffrant de cirrhose.

Cinq minutes après l'injection d'urokinase, 2,5% sont retrouvés dans la bile sous forme active.

2% de la dose administrée sont retrouvés dans les urines sous forme active, 80% sous forme inactive (chez l'animal en 72 heures).

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Sans objet.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Glycine (E 640)  
Acide acétique (pour l'ajustement du pH)  
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)  
Acétate de sodium

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

Après dissolution dans le volume prescrit d'eau pour injection, Actosolv peut être conservé à 20°C pendant maximum 12 h.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).  
Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.  
Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir rubrique 6.3.

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

Boîte contenant 1 flacon

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Afin d'éviter toute dénaturation du principe actif, la mise en solution du lyophilisat doit se faire avec 2 ml ou 12 ml d'eau pour injection pour Actosolv 100 000 et Actosolv 600 000 respectivement. La solution obtenue sera diluée dans le volume nécessaire de chlorure de sodium à 0,9% ou de glucose ou de fructose 5%.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

EUMEDICA Pharmaceuticals GmbH  
Basler Straße 126  
DE-79540 Lörrach  
Allemagne

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

Actosolv 100 000 UI BE140777  
LU: 2008069827  
Actosolv 600 000 UI BE156834  
LU: 2008069828

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation

Actosolv 100 000 UI 09 mars 1988  
Actosolv 600 000 UI 09 janvier 1992

Date de dernier renouvellement

26 mai 2008

Sur prescription médicale

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation : 03/2025