

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

PrACTIVASE® rt-PA

alteplase pour injection

Poudre lyophilisée pour injection — 50 mg et 100 mg

Fibrinolytique

MONOGRAPHIE PORTANT SEULEMENT SUR L'AVC ISCHÉMIQUE AIGU

Hoffmann-La Roche Limited/Limitée
7070 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 5M8

Date d'autorisation initiale :
31 décembre 1996
Date de révision :
26 juin 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 285964

ACTIVASE® est une marque déposée de Genentech, Inc. utilisée sous licence.

© 1996–2024 Hoffmann-La Roche Limited/Limitée

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

4 Posologie et administration, 4.3 Reconstitution	04/2024
4 Posologie et administration, 4.4 Administration	04/2024

TABLE DES MATIÈRES

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

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1. Pédiatrie.....	4
1.2. Gériatrie.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1. Considérations posologiques.....	6
4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique	6
4.3. Reconstitution	6
4.4. Administration	10
5 SURDOSAGE	12
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	13
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	14
7.1. Populations particulières.....	17
7.1.1 Femmes enceintes	17
7.1.2 Femmes qui allaitent	17
7.1.3 Enfants et adolescents.....	17
7.1.4 Personnes âgées	17
8 EFFETS INDÉSIRABLES	18
8.1. Aperçu des effets indésirables	18
8.2. Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	18

8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques .	20
8.4	Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives.....	20
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation.....	20
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	20
9.1	Interactions médicamenteuses graves.....	20
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	20
9.3	Interactions médicament-comportement.....	20
9.4	Interactions médicament-médicament.....	20
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	21
10.1.	Mode d'action	21
10.2	Pharmacodynamie.....	21
10.3	Pharmacocinétique.....	21
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	21
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	21
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	22
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	22
14	ÉTUDES CLINIQUES	24
14.1.	Études cliniques par indication.....	24
15	MICROBIOLOGIE.....	26
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	26
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S	28

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ACTIVASE rt-PA (alteplase pour injection) est indiqué pour :

- le traitement de l'**accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique aigu** chez les adultes, afin d'améliorer le rétablissement neurologique et de réduire l'incidence d'invalidité. Le traitement doit être amorcé dans les 3 heures suivant le début des symptômes d'AVC, et après que l'on a écarté la possibilité d'une hémorragie intracrânienne par une scanographie crânienne ou une autre technique d'imagerie diagnostique permettant d'en détecter la présence. Les critères d'admissibilité du protocole du *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS) doivent être entièrement respectés (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).
- Les patients doivent être avertis des risques et des avantages potentiels de l'emploi de ACTIVASE rt-PA pour cette indication.

Pour des renseignements sur les cas d'infarctus aigu du myocarde (IAM), consulter la monographie portant sur l'indication d'IAM.

1.1. Pédiatrie

- Enfants (moins de 18 ans) : l'innocuité et l'efficacité de ACTIVASE rt-PA chez les enfants (moins de 18 ans) n'ont pas été établies. Ce traitement n'est par conséquent pas recommandé chez les enfants.

1.2. Gériatrie

- Personnes âgées (plus de 77 ans) : les données tirées des études cliniques et l'expérience acquise auprès des personnes âgées laissent croire que les risques du traitement pourraient être accrus chez cette population. Chez les patients très âgés (p. ex. plus de 77 ans) recevant ACTIVASE rt-PA (dans l'étude du NINDS), la tendance au risque accru d'hémorragie intracrânienne symptomatique dans les 36 premières heures était particulièrement marquée. Des tendances analogues étaient observées pour le total des hémorragies intracrâniennes et la mortalité toutes causes à 90 jours. Les analyses d'efficacité suggèrent néanmoins une issue clinique inférieure, mais tout de même favorable, dans ces cas.

2 CONTRE-INDICATIONS

ACTIVASE rt-PA est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de sa présentation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

Vu le risque d'hémorragie pouvant entraîner une grave invalidité ou le décès, le traitement par ACTIVASE rt-PA est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- symptômes survenus depuis plus de 3 heures
- signe d'hémorragie intracrânienne lors de l'évaluation préthérapeutique
- hémorragie sous-arachnoïdienne soupçonnée lors de l'évaluation préthérapeutique

- chirurgie intracrânienne ou intrarachidienne, traumatisme crânien grave ou AVC préalable récents (au cours des 3 derniers mois)
- antécédents d'hémorragie intracrânienne
- hypertension non contrôlée au moment du traitement (p. ex. tension systolique > 185 mm Hg ou tension diastolique > 110 mm Hg)
- traitement vigoureux requis afin de ramener la tension artérielle à l'intérieur de limites spécifiées
- crise épileptique lors de la survenue de l'AVC
- hémorragie interne active
- néoplasme intracrânien, malformation artérioveineuse, anévrisme
- chirurgie importante dans les 14 jours
- hémorragie gastro-intestinale ou dans les voies urinaires dans les 21 jours précédents
- ponction artérielle à un endroit non compressible au cours des 7 jours précédents
- glycémie < 3 ou > 22 mmol/l (< 50 mg/dl ou > 400 mg/dl)
- infarctus du myocarde récent (< 3 mois) et/ou tableau clinique associé à une péricardite postérieure à un infarctus du myocarde
- diathèse hémorragique comportant, non exclusivement :
 - la prise d'anticoagulants oraux (p. ex. warfarine sodique), un ratio normalisé international (INR) > 1,7 ou un temps de Quick > 15 secondes
 - l'administration d'héparine dans les 48 heures précédant le début de l'AVC et une prolongation du temps de céphaline activé à l'arrivée
 - numération plaquettaire < 100 000/mm³

L'innocuité et l'efficacité du traitement par ACTIVASE rt-PA dans les cas de déficit neurologique mineur ou d'amélioration rapide des symptômes avant le début de l'administration de ACTIVASE rt-PA n'ont pas été évaluées. **Ce traitement est donc déconseillé dans ces cas-là.**

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- Il est connu que l'emploi de ACTIVASE rt-PA cause des hémorragies graves et augmente l'incidence d'hémorragie intracrânienne (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). L'administration de ACTIVASE rt-PA pour le traitement de l'AVC est réservée aux médecins possédant de l'expérience dans la prise en charge d'AVC aigu, dans un hôpital doté des laboratoires appropriés pour le suivi de l'état neurologique (scanographie) et hématologique du patient.
- Les critères d'admissibilité du protocole du *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS) doivent être entièrement respectés (voir 1 INDICATIONS).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1. Considérations posologiques

ACTIVASE rt-PA est conçu uniquement pour l'administration intraveineuse. Pour ce faire, employer une tubulure intraveineuse indépendante, munie d'une pompe à perfusion. Un épanchement de la perfusion de ACTIVASE rt-PA peut causer des ecchymoses ou une inflammation ou les deux. Dans ces cas, il suffit d'interrompre la perfusion au point de ponction i.v. et d'administrer un traitement local.

La tension artérielle doit être mesurée souvent, et maîtrisée durant et après l'administration de ACTIVASE rt-PA dans le traitement d'un AVC ischémique aigu. Dans l'essai du NINDS sur le t-PA et l'AVC, la tension artérielle a été maîtrisée activement ($\leq 185/110$ mm Hg) pendant 24 heures. La tension artérielle était surveillée pendant le séjour du patient à l'hôpital.

L'efficacité et l'innocuité de cette médication avec l'administration concomitante d'héparine et d'aspirine au cours des 24 premières heures suivant l'apparition des symptômes n'ont jamais été étudiées. L'emploi concomitant d'héparine ou d'acide acétylsalicylique au cours des 24 premières heures suivant le début des symptômes était interdit lors de l'essai du NINDS sur le t-PA dans les cas d'AVC. On ignore l'innocuité d'une telle association dans le traitement de l'AVC ischémique aigu (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

LA DOSE DU TRAITEMENT DE L'AVC ISCHÉMIQUE AIGU NE DOIT PAS DÉPASSER 90 mg.

4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée est de 0,9 mg/kg (maximum de 90 mg), perfusée durant 60 minutes, dont 10 % doivent être d'abord administrés en bolus intraveineux durant 1 minute. La dose totale recommandée doit être calculée en fonction du poids du patient.

4.3. Reconstitution

La solution reconstituée peut être diluée davantage immédiatement avant l'administration, jusqu'à une concentration minimale de 0,5 mg/ml. Employer pour ce faire une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %, USP ou de dextrose à 5 %, USP. Homogénéiser en renversant délicatement la fiole ou en lui imprimant un léger mouvement de rotation. Éviter l'agitation trop vive. Pour la dilution, ne pas employer une autre solution pour perfusion, comme de l'eau stérile pour injection, USP ou une solution contenant un agent de conservation.

Aucun autre médicament ne doit être ajouté à la solution de ACTIVASE rt-PA. La solution doit être administrée comme l'indique la présente section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION. Toute solution de perfusion inutilisée doit être jetée immédiatement.

FIOLES DE 50 mg

ACTIVASE rt-PA doit être reconstitué de façon aseptique en ajoutant à la fiole de ACTIVASE rt-PA le volume approprié d'eau stérile pour injection, USP qui l'accompagne (50 ml pour la fiole de 50 mg, et 100 ml pour la fiole de 100 mg).

Il est important que ACTIVASE rt-PA soit reconstitué uniquement avec de l'eau stérile pour injection, USP ne contenant pas d'agent de conservation. L'eau bactériostatique pour injection ne doit pas être utilisée.

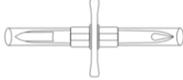
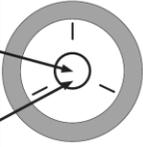
Reconstituée, la solution limpide est incolore à jaune pâle, a un pH de 7,3 et contient 1,0 mg de ACTIVASE rt-PA par ml. L'osmolalité de cette solution est d'environ 215 mOsm/kg.

Avant de les diluer de nouveau ou de les administrer, vérifier si les médicaments pour usage parentéral ont changé de couleur ou s'ils présentent des particules en suspension, dans la mesure où la solution et le contenant le permettent. ACTIVASE rt-PA ne contient aucun agent de conservation antibactérien et doit être administré dans les 8 heures qui suivent la reconstitution (lorsqu'il est conservé entre 2 et 30 °C) (voir 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT).

Ne pas utiliser un dispositif de transfert pour reconstituer la solution, mais plutôt une aiguille de gros calibre (p. ex. calibre 18) **et le contenu de la fiole de 50 ml d'eau stérile pour injection, USP fournie**, en dirigeant le jet d'eau stérile pour injection, USP dans le lyophilisat. **NE PAS UTILISER SI LA FIOLE N'EST PAS SOUS VIDE.** Il n'est pas anormal qu'une mousse légère se forme au moment de la reconstitution; il suffit habituellement de laisser reposer la solution pendant plusieurs minutes pour que les grosses bulles se dissipent. On doit éviter d'agiter la solution de façon excessive ou vigoureuse.

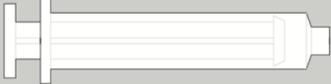
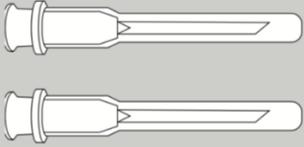
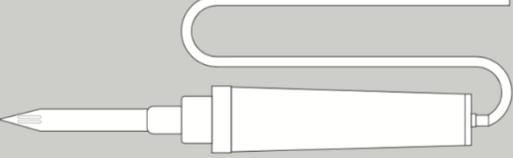
FIOLES DE 100 mg

Contenu de la trousse — fiole de ACTIVASE de 100 mg

Dispositif de transfert	
Fiole de 100 mg contenant Activase (pas sous vide)	
Parties du bouchon en caoutchouc de la fiole de 100 mg de Activase :	<div data-bbox="776 1276 967 1436"> <p>Centre (pour le perforateur)</p> <p>Point décentré (pour l'aiguille)</p> </div> 
Fiole contenant de l'eau stérile pour injection Remarque : Ne pas utiliser d'eau bactériostatique pour	

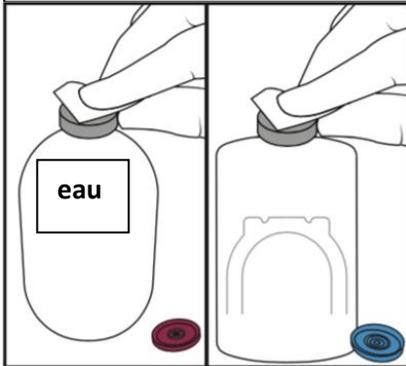
injection, USP	
Renseignements posologiques	
Mode d'emploi	

Fiole de ACTIVASE de 100 mg — autre matériel nécessaire (non compris)

1 seringue Luer pour aspirer un bolus, au besoin	
1 seringue Luer pour aspirer le volume excédentaire, au besoin	
2 aiguilles de gros calibre	
2 tampons d'alcool	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>Tampon d'alcool</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Tampon d'alcool</p> </div> </div>
Nécessaire à perfusion i.v.	

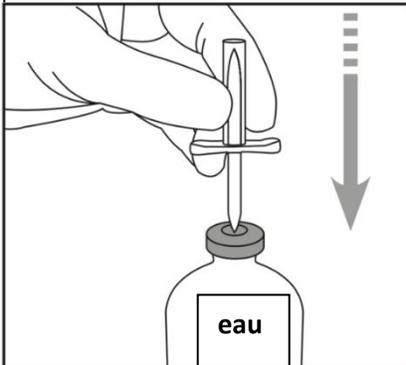
Reconstitution de ACTIVASE — fiole de 100 mg (respecter les règles de l'asepsie)

Étape 1 : Nettoyer les bouchons



- Décapsuler les deux fioles.
- Essuyer les deux bouchons en caoutchouc avec un tampon d'alcool.

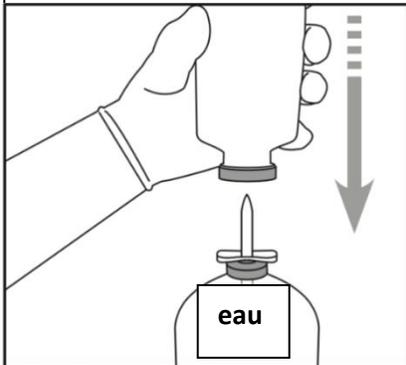
Étape 2 : Perforer le bouchon de la fiole d'eau



- Retirer la gaine de l'une ou l'autre des extrémités du dispositif de transfert (remarque : ne pas nettoyer le perforateur à l'alcool).
- Introduire le perforateur verticalement au centre du bouchon en caoutchouc de la fiole d'eau.

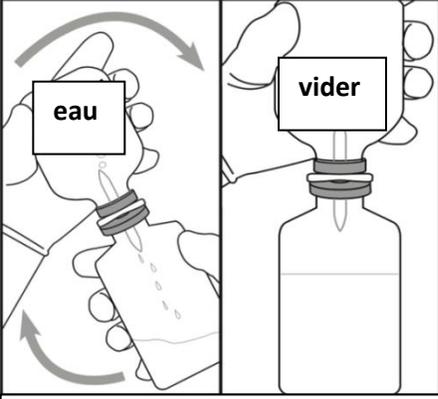
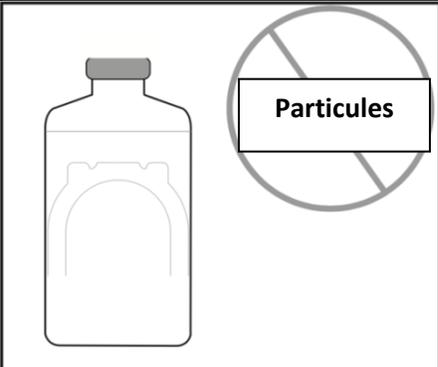
⚠ Ne pas retourner la fiole d'eau, car de l'eau pourrait fuir, ce qui fausserait la dose.

Étape 3 : Perforer le bouchon de la fiole de ACTIVASE



- Retirer la gaine de l'autre extrémité du dispositif de transfert.
- Tenir la fiole de ACTIVASE à l'envers, au-dessus du perforateur.
- Enfoncer le perforateur verticalement au centre du bouchon en caoutchouc de la fiole de ACTIVASE.

⚠ Si le perforateur n'est pas inséré au centre du bouchon en caoutchouc, celui-ci pourrait s'enfoncer dans la fiole.

Étape 4 : Inverser les fioles et transférer l'eau	
	<ul style="list-style-type: none"> • Inverser les fioles pour que celle qui contient l'eau soit sur le dessus. • Laisser la fiole d'eau se vider. • Si l'eau ne commence pas immédiatement à s'écouler ou cesse de s'écouler, remettre les fioles à l'endroit, puis les inverser de nouveau. • Faire doucement tourner et/ou inverser lentement les fioles pour dissoudre la poudre ACTIVASE. <p>⚠ Ne pas agiter les fioles pour éviter la formation excessive de mousse et la dégradation du médicament.</p>
Étape 5 : Examiner la solution	
	<ul style="list-style-type: none"> • Séparer la fiole vide et le dispositif de transfert de la fiole de ACTIVASE. • Une fois reconstituée, la solution ACTIVASE (1 mg/ml) doit être : <ul style="list-style-type: none"> ○ limpide et incolore à jaune pâle; ○ exempte de particules. • Laisser au besoin la solution reposer pendant quelques minutes pour permettre la dissipation des grosses bulles.

4.4. Administration

FIOLES DE 50 mg

L'une des trois méthodes suivantes peut être employée pour la préparation du bolus :

- À l'aide d'une seringue, aspirer le volume approprié de solution de ACTIVASE rt-PA reconstituée (1 mg/ml) directement à partir de la fiole. Ne pas aspirer d'air dans la seringue auparavant; insérer simplement l'aiguille dans le bouchon de la fiole de ACTIVASE rt-PA.
- Après amorce de la perfusion, aspirer le volume approprié à partir d'un point de ponction (auxiliaire) de la tubulure.
- Programmer la pompe à perfusion de telle sorte que le patient reçoive un bolus du volume approprié au début de la perfusion.

Le reste de la dose de ACTIVASE rt-PA peut être administré à l'aide d'un sac en chlorure de polyvinyle ou d'une fiole en verre et un nécessaire à perfusion.

FIOLES DE 100 mg

Administration de ACTIVASE — fiole de 100 mg (respecter les règles de l'asepsie)

Mise en garde concernant l'administration



Lire les importants renseignements à droite avant de préparer la dose.

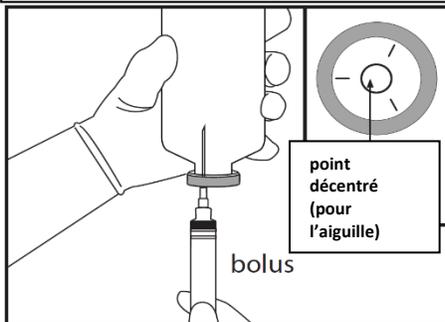
⚠ Ne pas injecter d'air dans la fiole avec la seringue.

Comme la fiole n'est pas sous vide, l'injection d'air dans la fiole peut entraîner une fuite et fausser la dose.

⚠ L'aiguille ne doit être introduite que dans l'anneau central du bouchon, en évitant le trou fait par le dispositif de transfert.

Pour retirer le médicament de la fiole, introduire l'aiguille dans l'anneau central du bouchon en caoutchouc en évitant le trou fait par le dispositif de transfert, afin qu'il n'y ait pas de fuite et que la dose ne soit pas faussée. Ne pas insérer d'aiguille en dehors de l'anneau central du bouchon.

Étape 6 : Préparer le bolus

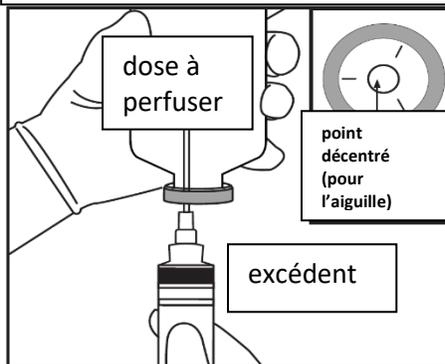


- Vérifier si un bolus est nécessaire et, le cas échéant, fixer une aiguille à une seringue Luer vide.
- Introduire l'aiguille une seule fois dans l'anneau central du bouchon en caoutchouc, en évitant le trou fait par le dispositif de transfert, et aspirer lentement le bolus.

⚠ Ne pas injecter d'air dans la fiole (peut causer une fuite).

- Le bolus peut aussi être laissé dans la fiole et administré au moyen d'une pompe à perfusion ou aspiré à partir d'un point de ponction de la tubulure.

Étape 7 : Éliminer le volume excédentaire

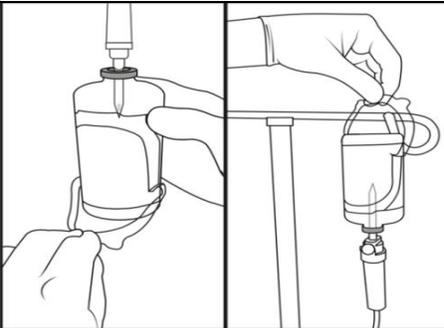


- Vérifier si la fiole contient un volume excédentaire et, le cas échéant, fixer une aiguille à une seringue Luer vide.
- Introduire l'aiguille une seule fois dans l'anneau central du bouchon en caoutchouc, en évitant le trou fait par le dispositif de transfert, et aspirer lentement le volume excédentaire.

⚠ Ne pas injecter d'air dans la fiole (peut causer une fuite).

- Éliminer le volume excédentaire.
- Laisser la dose à perfuser dans la fiole.

Étape 8 : Perforer et suspendre la fiole



- Insérer le perforateur d'un dispositif à perfusion i.v. au centre du bouchon en caoutchouc de la fiole, dans l'orifice pratiqué avec le dispositif de transfert.

⚠ Ne pas pratiquer un autre orifice dans le bouchon de la fiole, car une fuite pourrait s'ensuivre.

- Dégager le support en plastique transparent de l'étiquette de la fiole.
- Suspendre la fiole au support pour i.v. et administrer en respectant le protocole de l'établissement.

5 SURDOSAGE

Le surdosage peut entraîner de graves hémorragies. En cas d'hémorragie grave dans une région critique, interrompre immédiatement la perfusion de ACTIVASE rt-PA et de tout autre anticoagulant concomitant. Au besoin, l'hémorragie peut être traitée avec du sang entier ou des hématies concentrées, afin de compenser la perte de sang et de faire régresser la tendance au saignement. En cas de déplétion cliniquement importante du fibrinogène, on peut administrer du plasma frais congelé ou un cryoprécipité.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau — Formes pharmaceutiques, concentrations/teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/concentration /teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse (i.v.)	Poudre lyophilisée pour solution, 50 mg, 100 mg	Acide phosphorique, L-arginine et polysorbate 80

Formes pharmaceutiques

ACTIVASE rt-PA est offert sous forme de poudre lyophilisée stérile, en fioles sous vide de 50 mg et en fioles ordinaires de 100 mg.

Composition

Le produit lyophilisé est composé d'alteplase (ingrédient médicinal), de L-arginine, d'acide phosphorique et de polysorbate 80.

Conditionnement

ACTIVASE rt-PA est offert dans les formats suivants :

- boîtes contenant chacune une (1) fiole de 50 mg de ACTIVASE rt-PA et une (1) fiole de 50 ml d'eau stérile pour injection, USP pour la préparation d'une solution stérile de ACTIVASE rt-PA;
- boîtes contenant chacune une (1) fiole de 100 mg de ACTIVASE rt-PA, une (1) fiole de 100 ml d'eau stérile pour injection, USP et un dispositif de transfert pour la préparation d'une solution stérile de ACTIVASE rt-PA.

Description

ACTIVASE rt-PA est un activateur tissulaire du plasminogène produit par la technique d'ADN recombinant. C'est une glucoprotéine fibrinolytique purifiée et stérile, constituée de 527 acides aminés. L'alteplase est synthétisée à partir de l'ADN complémentaire (ADNc) codant pour l'activateur tissulaire du plasminogène naturel d'origine humaine. Le procédé de fabrication consiste en la sécrétion de la sérine-protéase alteplase dans un milieu de culture par une lignée cellulaire connue de mammifère au sein de laquelle est incorporé par génie génétique l'ADNc codant pour l'activateur tissulaire du plasminogène.

ACTIVASE rt-PA est une poudre stérile lyophilisée allant du blanc au blanc cassé, destinée à l'administration intraveineuse après reconstitution avec de l'eau stérile pour injection, USP.

Le produit lyophilisé est composé d'alteplase (ingrédient médicinal), de L-arginine, d'acide phosphorique et de polysorbate 80.

De l'acide phosphorique et/ou de l'hydroxyde de sodium ont pu être utilisés avant la lyophilisation pour ajuster le pH.

La puissance biologique du produit final est déterminée par un essai *in vitro* du temps de lyse d'un caillot et s'exprime en unités internationales (58×10^4 UI/mg ACTIVASE rt-PA).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.

Généralités

ACTIVASE rt-PA doit être administré dans un hôpital où les techniques appropriées pour le diagnostic et la surveillance sont facilement accessibles.

La ponction des artères non compressibles doit être évitée. On doit faire le moins possible de ponctions artérielles ou veineuses. En cas d'hémorragie grave, le traitement par ACTIVASE rt-PA et par l'héparine doit être interrompu immédiatement. Les effets de l'héparine peuvent être contrecarrés par la protamine.

Il est connu que l'emploi de ACTIVASE rt-PA cause des hémorragies graves et augmente l'incidence d'hémorragie intracrânienne. L'administration de ACTIVASE rt-PA pour le traitement de l'AVC est réservée aux médecins possédant de l'expérience dans la prise en charge de l'AVC (voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES).

Une étude menée sur un autre produit d'alteplase, Actilyse, dans le traitement d'un AVC ischémique aigu, porte à croire que des doses dépassant 0,9 mg/kg sont associées à un risque accru d'hémorragie intracrânienne. **Ne pas utiliser des doses supérieures à 0,9 mg/kg (maximum de 90 mg) pour le traitement de l'AVC ischémique aigu.**

Compte tenu du poids des preuves, le traitement d'un AVC ischémique aigu dont les symptômes sont apparus il y a plus de trois heures n'est pas recommandé (voir 2 CONTRE-INDICATIONS). Les risques du traitement par ACTIVASE rt-PA de l'AVC ischémique aigu pourraient être accrus dans les conditions suivantes, et il importe de les mettre en balance avec les avantages escomptés :

- déficit neurologique important (p. ex. cote de l'échelle d'évaluation de l'AVC [NIHSS] > 22) à l'arrivée. Le risque d'hémorragie intracrânienne est accru dans ces cas.
- signes majeurs d'infarctus à ses débuts à la scanographie crânienne (œdème substantiel, effet de masse, déviation de la ligne médiane).

ACTIVASE rt-PA peut être administré avant que l'on obtienne les résultats des épreuves de coagulation, chez les patients qui n'ont pas reçu d'héparine ni d'anticoagulants oraux récemment. Cependant, il y a lieu d'arrêter la perfusion si le ratio normalisé international (INR) préthérapeutique est supérieur à 1,7, si le temps de Quick préthérapeutique est supérieur à 15 secondes ou si on détecte une prolongation du temps de céphaline activé.

Le traitement est réservé aux établissements possédant des ressources appropriées pour l'évaluation et le traitement de l'hémorragie intracrânienne.

Appareil cardiovasculaire

Thromboembolie

- L'utilisation de thrombolytiques, y compris ACTIVASE, peut accroître le risque de manifestations thromboemboliques en présence d'un thrombus dans le cœur gauche, p. ex. sténose mitrale ou fibrillation auriculaire.

Embolie due au cholestérol

- Quelques rares cas d'embolie due au cholestérol ont été signalés chez les patients traités par

tous les types de thrombolytiques, mais l'incidence véritable de ces cas est inconnue. Ce trouble grave, potentiellement fatal, est également associé à des interventions vasculaires effractives (p. ex. cathétérisme cardiaque, angiographie, chirurgie vasculaire) et au traitement anticoagulant. Le tableau clinique de l'embolie due au cholestérol comprend le *livedo reticularis*, le syndrome de l'« orteil violet », l'insuffisance rénale aiguë, la gangrène des doigts, l'hypertension, la pancréatite, l'infarctus du myocarde, l'infarctus cérébral, l'infarctus de la moelle épinière, l'occlusion de l'artère de la rétine, l'infarctus de l'intestin et la rhabdomyolyse.

Système sanguin et lymphatique

La complication la plus fréquente durant le traitement par ACTIVASE rt-PA est l'hémorragie. Le genre d'hémorragie associée au traitement thrombolytique peut être divisé en deux catégories principales :

- hémorragie interne dans les voies gastro-intestinales, génito-urinaires, respiratoires et les régions rétropéritonéales ou intracrâniennes;
- hémorragie superficielle observée principalement à des sites perturbés ou envahis (p. ex. incisions veineuses, ponctions artérielles, siège d'une intervention chirurgicale récente).

La fibrine étant lysée pendant la perfusion de ACTIVASE rt-PA, une hémorragie peut se produire aux points de ponction récents. Par conséquent, comme pour tout autre thrombolytique, il faut faire extrêmement attention aux sites d'hémorragie possible pendant le traitement par ACTIVASE rt-PA (p. ex. points d'insertion du cathéter, points de ponction artérielle ou veineuse, sièges d'incision veineuse et points de ponction par aiguille).

On a rapporté de rares cas mortels d'hémorragie associés à une intubation traumatique chez des patients recevant ACTIVASE rt-PA.

Il faut éviter de faire des injections intramusculaires ou de pratiquer des interventions non essentielles sur le patient durant le traitement par ACTIVASE rt-PA ou immédiatement après. Les ponctions veineuses doivent être effectuées avec le plus grand soin et uniquement lorsqu'elles sont requises.

S'il faut pratiquer une ponction artérielle durant la perfusion de ACTIVASE rt-PA, il est préférable de le faire dans l'artère d'un membre supérieur facile à comprimer manuellement. Une pression doit être exercée pendant au moins 30 minutes et on doit appliquer un bandage de contention tout en vérifiant régulièrement qu'il n'y a pas d'hémorragie au point de ponction.

Si une hémorragie grave (irrépressible par pression locale) survient dans une zone critique, la perfusion de ACTIVASE rt-PA et toute administration concomitante d'anticoagulant doivent être interrompues immédiatement; un traitement doit alors être instauré (voir 5 SURDOSAGE).

Les risques du traitement par ACTIVASE rt-PA peuvent augmenter dans les cas suivants et doivent donc être évalués par rapport aux bienfaits espérés :

- intervention majeure récente (au cours des 10 derniers jours), p. ex. pontage aortocoronarien, accouchement, biopsie, ponction récente des vaisseaux non compressibles;
- preuves cliniques ou antécédents d'ischémie cérébrale transitoire;
- hémorragie gastro-intestinale ou génito-urinaire récente (au cours des 10 derniers jours);
- traumatisme récent (au cours des 10 derniers jours);
- hypertension : tension systolique > 175 mm Hg ou tension diastolique > 110 mm Hg ou les deux;
- antécédents ou preuves cliniques d'hypertension artérielle chez un patient ayant plus de 70 ans;

- âge avancé, p. ex. plus de 75 ans;
- péricardite aiguë;
- endocardite bactérienne subaiguë;
- anomalies hémostatiques y compris les anomalies hémostatiques secondaires aux troubles rénaux ou hépatiques graves;
- troubles notables de la fonction hépatique, p. ex. temps de Quick prolongé;
- grossesse;
- rétinopathie hémorragique diabétique ou autre affection ophtalmique hémorragique;
- thrombophlébite septique ou canule artérioveineuse occluse à un point sérieusement infecté;
- patients recevant des anticoagulants oraux, p. ex. warfarine sodique;
- tout autre état pathologique au cours duquel l'hémorragie constitue un risque significatif ou une complication qui serait particulièrement difficile à traiter à cause de son emplacement.

En raison du grand risque d'erreur de diagnostic, il faut faire preuve de diligence quand on pose un diagnostic d'AVC ischémique aigu chez un patient dont la glycémie est inférieure à 50 mg/dl ou supérieure à 400 mg/dl.

Systeme immunitaire

Un angio-œdème a été observé pendant l'expérience clinique avec le produit depuis sa mise en marché chez des patients traités pour un AVC ischémique aigu (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et 8 EFFETS INDÉSIRABLES). L'angio-œdème est apparu pendant la perfusion de ACTIVASE rt-PA ou jusqu'à 2 heures après celle-ci. Dans bien des cas, les patients recevaient en concomitance un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). Il faut surveiller l'apparition de signes d'hypersensibilité pendant la perfusion et plusieurs heures après celle-ci chez les patients traités par ACTIVASE rt-PA. Si des signes d'hypersensibilité apparaissent, p. ex. réaction anaphylactoïde ou angio-œdème, instaurer rapidement le traitement approprié (p. ex. antihistaminiques, corticostéroïdes ou épinéphrine par voie intraveineuse) et mettre fin à la perfusion de ACTIVASE rt-PA.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Pendant la perfusion de ACTIVASE rt-PA, un test de coagulation ou des mesures de l'activité fibrinolytique peuvent être effectués si on le désire. Cependant, on ne peut pas se fier à la mesure courante du fibrinogène, ni des produits de dégradation du fibrinogène, et cette analyse ne doit pas être effectuée à moins que des précautions spécifiques ne soient prises pour empêcher les artefacts *in vitro*. En effet, ACTIVASE rt-PA est une sérine-protéase qui demeure active *in vitro* lorsqu'elle est présente en concentrations pharmacologiques dans le sang. Il peut donc se produire une dégradation du fibrinogène dans un échantillon sanguin prélevé pour analyse. Le prélèvement d'échantillons sanguins sur l'aprotinine (150 à 200 unités/ml) peut, dans une certaine mesure, atténuer ce phénomène.

Sensibilité et résistance

Les réactions anaphylactoïdes associées à l'administration de ACTIVASE rt-PA sont rares et peuvent être causées par une hypersensibilité à l'alteplase (substance active) ou à l'un ou l'autre des excipients. Dans de rares cas, une réaction d'hypersensibilité d'issue fatale a été signalée.

Il existe peu de données sur la réadministration de ACTIVASE rt-PA. La réadministration doit être entreprise avec précaution. La formation transitoire d'anticorps a été constatée chez moins de 0,5 % des patients qui ont reçu un seul traitement par ACTIVASE rt-PA. Néanmoins, s'il se produit une réaction anaphylactoïde, interrompre immédiatement la perfusion et amorcer un traitement approprié.

7.1. Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

ACTIVASE rt-PA a produit un effet embryocide chez des lapins quand il a été administré par voie intraveineuse à des doses environ deux fois plus élevées (3 mg/kg) que la dose humaine pour un IAM. Aucune toxicité maternelle ou fœtale n'a été observée quand des rates et des lapines gravides ont reçu 0,65 fois (1 mg/kg) la dose humaine durant la période d'organogenèse.

Aucune étude contrôlée adéquate n'a été entreprise chez des femmes enceintes. ACTIVASE rt-PA ne doit être administré durant la grossesse que si les avantages possibles l'emportent sur les risques pour le fœtus.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si ACTIVASE rt-PA se retrouve dans le lait maternel chez l'humain. Comme beaucoup de médicaments le sont, des précautions s'imposent.

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants (moins de 18 ans) : l'innocuité et l'efficacité de ACTIVASE rt-PA chez les enfants (moins de 18 ans) n'ont pas été établies. Ce traitement n'est par conséquent pas recommandé chez les enfants.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (plus de 77 ans) : les données tirées des études cliniques et l'expérience acquise auprès des personnes âgées laissent croire que les risques du traitement pourraient être accrus chez cette population. Chez les patients très âgés (p. ex. plus de 77 ans) recevant ACTIVASE rt-PA (dans l'étude du NINDS), la tendance au risque accru d'hémorragie intracrânienne symptomatique dans les 36 premières heures était particulièrement marquée. Des tendances analogues étaient observées pour le total des hémorragies intracrâniennes et la mortalité toutes causes à 90 jours. Les analyses d'efficacité suggèrent néanmoins une issue clinique inférieure, mais tout de même favorable, dans ces cas.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1. Aperçu des effets indésirables

Hémorragie : généralités

La réaction indésirable entraînée le plus souvent par ACTIVASE rt-PA est l'hémorragie. Des décès ont été signalés chez les patients ayant présenté une hémorragie grave. Le type d'hémorragie associée au traitement thrombolytique peut se diviser en deux grandes catégories :

- hémorragie interne comprenant les voies gastro-intestinales, génito-urinaires, respiratoires et les régions rétropéritonéales ou intracrâniennes;
- hémorragie superficielle due à la lyse de la fibrine dans le clou hémostatique. Le traitement par ACTIVASE rt-PA nécessite donc une attention particulière aux sites de saignement potentiels comme les incisions veineuses, le point d'insertion d'un cathéter, les ponctions artérielles ou le siège d'une intervention chirurgicale récente.

Les hémorragies autres que l'hémorragie intracrânienne observées durant les études sur l'AVC ischémique aigu concordaient avec le profil d'innocuité général de ACTIVASE rt-PA. Dans l'essai du NINDS sur le t-PA et l'AVC (parties 1 et 2) la fréquence des hémorragies nécessitant une transfusion de globules rouges était de 6,4 % chez les patients sous ACTIVASE rt-PA et de 3,8 % chez les patients sous placebo ($p = 0,19$, d'après le test de Mantel-Haenszel du Chi carré).

HYPERSENSIBILITÉ

Des réactions d'hypersensibilité telles que la réaction anaphylactoïde, la réaction anaphylactique, l'œdème laryngé, les éruptions cutanées, l'urticaire, l'angio-œdème et le choc (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS) ont été signalées. Aucune relation de cause à effet n'a été établie. Ces réactions répondent habituellement au traitement classique. Dans de rares cas, une réaction d'hypersensibilité d'issue fatale a été signalée.

8.2. Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Dans les cas d'AVC ischémique aigu, l'incidence d'hémorragie intracrânienne, surtout symptomatique, était plus élevée chez les patients sous ACTIVASE rt-PA que chez les patients sous placebo (voir aussi 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Le tableau 1 compare les incidences d'hémorragie intracrânienne et de nouvel AVC ischémique après un traitement par ACTIVASE rt-PA par rapport au placebo, dans une compilation de l'analyse sur l'innocuité ($n = 624$) des parties 1 et 2. Les données indiquent une augmentation significative des hémorragies intracrâniennes après l'administration de ACTIVASE rt-PA, surtout pour ce qui est des hémorragies intracrâniennes symptomatiques dans les 36 premières heures. L'hémorragie intracrânienne symptomatique est survenue au cours des 36 premières heures chez 2 des 312 sujets sous placebo (0,6 %) et 20 des 312 sujets sous ACTIVASE rt-PA (6,4 %) ($p < 0,01$). Les facteurs prédictifs

possibles d'une hémorragie intracrânienne symptomatique dans les 36 premières heures étaient les suivants : cote NIHSS initiale, fibrinogène < 200 mg/dl, numération plaquettaire < 150 000/ μ l. Ces prédicteurs étaient identiques dans les deux groupes expérimentaux.

Tableau 1. Essai du NINDS sur l'AVC et le t-PA – Innocuité

	Compilation des parties 1 et 2		
	Placebo (n = 312)	ACTIVASE rt-PA (n = 312)	Valeur p^2
Total d'hémorragie intracrânienne ¹	20 (6,4 %)	48 (15,4 %)	< 0,01
Symptomatique	4 (1,3 %)	25 (8,0 %)	< 0,01
Asymptomatique	16 (5,1 %)	23 (7,4 %)	0,32
Symptomatique dans les 36 heures	2 (0,6 %)	20 (6,4 %)	< 0,01
Nouvel AVC ischémique (3 mois)	17 (5,4 %)	18 (5,8 %)	

¹ Au cours de la période de suivi. L'hémorragie intracrânienne symptomatique était définie comme une brusque détérioration clinique suivie d'une confirmation de l'hémorragie par scanographie. L'hémorragie intracrânienne asymptomatique était définie comme une hémorragie intracrânienne détectée par une scanographie routinière de suivi sans détérioration clinique préalable.

² Test exact de Fisher

Le tableau 2 présente le taux de mortalité toutes causes à 90 jours ainsi que la mortalité et le risque relatif dans divers intervalles de cote NIHSS initiale. Les patients recevant ACTIVASE rt-PA n'ont pas présenté une plus grande incidence de mortalité à 90 jours ni d'invalidité grave, mais dans les deux groupes expérimentaux, la mortalité à 90 jours était plus élevée chez les sujets ayant une cote NIHSS initiale élevée. Comme pour toute analyse de sous-groupe, ces résultats doivent être considérés avec discernement. Il semble néanmoins que les patients sous ACTIVASE rt-PA ayant au départ une cote NIHSS supérieure à 20 présentaient une tendance (non significative) à une mortalité plus élevée. Étant donné que ce sous-groupe ne correspondait qu'à 22 % des sujets de l'étude du NINDS, les proportions calculées proviennent donc de petits dénominateurs. L'interprétation des analyses de sous-groupe nécessite de la prudence, mais ces chiffres ont pour but d'aider les médecins à évaluer le rapport risque-avantage de chaque cas.

Tableau 2. Mortalité toutes causes à 90 jours en fonction de la cote NIHSS initiale

Cote NIHSS initiale	Placebo (n = 312)	ACTIVASE rt-PA (n = 312)	Risque relatif et IC à 95 %
Mortalité toutes causes à 90 jours	64 (20,5 %)	54 (17,3 %)	Valeur p : 0,36
0-10	9/99 (9,1 %)	2/110 (1,8 %)	5,40 (1,14; 25,63) ^a
11-20	26/136 (19,1 %)	22/139 (15,8 %)	1,26 (0,67; 2,35)
> 20	29/77 (37,7 %)	30/63 (47,6 %)	0,67 (0,34; 1,31)

Un risque relatif supérieur à 1 dénote un avantage pour les patients sous ACTIVASE rt-PA. (Si l'intervalle de confiance à 95 % inclut 1, la différence n'était pas significative pour la taille d'échantillon en question.)

^a Différence significative ($p < 0,05$).

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Sans objet

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Données d'étude clinique

Sans objet

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les réactions indésirables suivantes ont été observées chez des patients recevant ACTIVASE rt-PA durant des essais cliniques ou après la commercialisation du produit. Ces réactions étant des séquelles fréquentes de la maladie sous-jacente, l'effet de ACTIVASE rt-PA sur leur incidence est inconnu.

Emploi dans les cas d'AVC ischémique aigu : œdème cérébral, hernie cérébrale, crise convulsive, nouvel AVC ischémique, embolie. Ces manifestations peuvent menacer le pronostic vital et entraîner la mort.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Sans objet

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Sans objet

9.3 Interactions médicament-comportement

Sans objet

9.4 Interactions médicament-médicament

L'interaction de ACTIVASE rt-PA avec d'autres médicaments n'a pas été étudiée. En plus du saignement associé à des anticoagulants tels que l'héparine et à la warfarine, les médicaments qui modifient la fonction plaquettaire (tels que l'acide acétylsalicylique) peuvent augmenter le risque d'hémorragie s'ils sont administrés avant, pendant ou après la perfusion de ACTIVASE rt-PA.

Un angio-œdème a été observé après l'administration de ACTIVASE rt-PA à des patients recevant également un inhibiteur de l'ECA. L'importance de cette observation n'a toutefois pas été déterminée (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1. Mode d'action

ACTIVASE rt-PA est une sérine-protéase ayant la propriété de transformer le plasminogène en plasmine. Ce produit est fibrinodépendant. ACTIVASE rt-PA produit une conversion minimale du plasminogène en l'absence de fibrine. Lorsque ACTIVASE rt-PA est introduit dans la circulation générale, il se lie à la fibrine du thrombus et transforme le plasminogène emprisonné en plasmine, déclenchant une fibrinolyse locale sans effets généraux notables. L'administration de ACTIVASE rt-PA entraîne une diminution (de 20 à 30 %) du fibrinogène circulant. On observe également une réduction des taux de plasminogène et d' α_2 -antiplasmine.

10.2 Pharmacodynamie

Sans objet

10.3 Pharmacocinétique

Élimination

ACTIVASE rt-PA, qui possède une demi-vie initiale de moins de 5 minutes, est éliminé rapidement du plasma circulant. Éliminé principalement par le foie, ACTIVASE rt-PA possède une clairance plasmatique d'environ 500 ml/min.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Une fois lyophilisé, ACTIVASE rt-PA demeure stable jusqu'à la date de péremption imprimée sur la fiole s'il est conservé à une température contrôlée de 2 à 30 °C. Le produit lyophilisé doit être protégé d'une exposition lumineuse trop intense s'il est conservé pendant une période prolongée.

La portion reconstituée inutilisée de ACTIVASE rt-PA (dans la fiole) peut être conservée entre 2 et 30 °C pendant un maximum de 8 heures. Après quoi, toute portion non utilisée de la solution reconstituée doit être jetée. Il n'est pas nécessaire de protéger le produit de la lumière pendant la reconstitution ou la perfusion.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Sans objet

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : ACTIVASE® rt-PA

Nom chimique : alteplase pour injection

Formule moléculaire, formule développée et masse moléculaire :

Figure 1 : la séquence linéaire du rt-PA. Les résidus d'acides aminés sont identifiés par le code à une seule lettre. Les liaisons disulfures sont représentées par des lignes continues reliant les résidus cystéine.

Il y a 17 liaisons disulfures dans le rt-PA entre les résidus cystéine (voir la Figure 1).

FIGURE 1

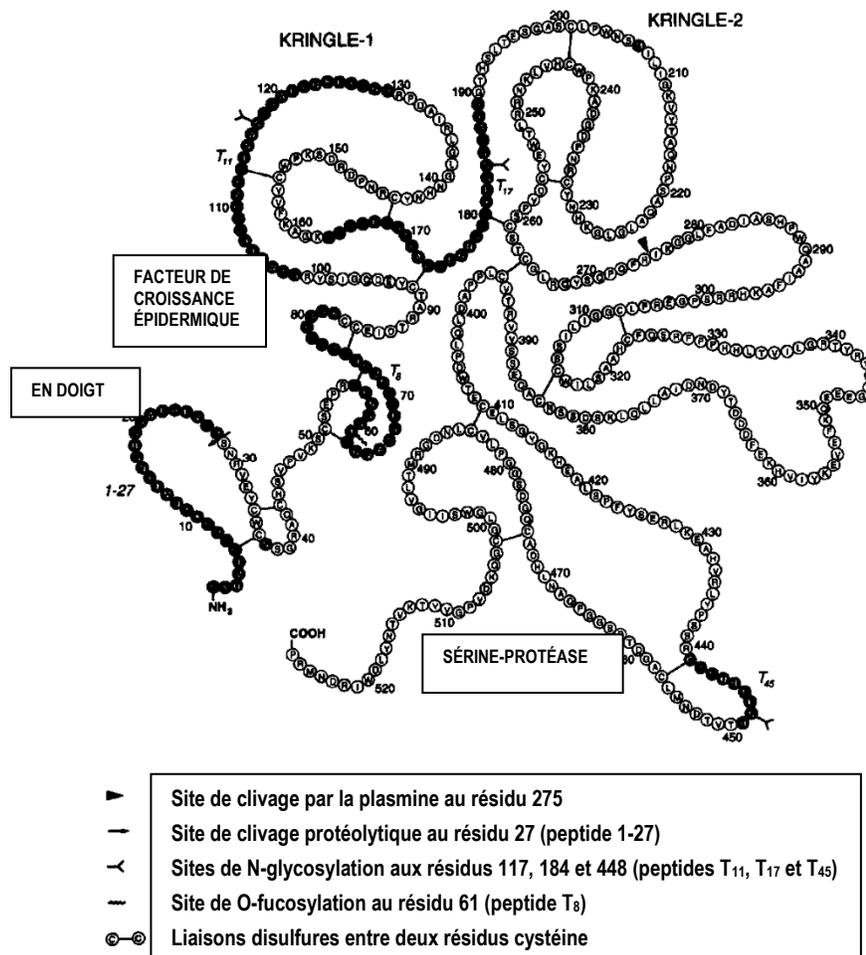


FIGURE 2

rt-PA (527 résidus)

SYQVICRDEKTQMIYQQHQSWLRPVLRSNRVEYCWNSGRAQCHSVPVKSCSEPRCFNG
GTCQQALYFSDVCQCPEGFAGKCCEIDTRATCYEDQGISYRGTWSTAESGAECTNWNS
ALAQKPYSGRRPDAIRLGLGNHNYCRNPDRDSKPWCYVFKAGKYSSEFCSTPACSEGNSDC
YFGNGSAYRGTHSLTESGASCLPWNSMILIGKVYTAQNPSAQUALGLGKHNYCRNPDGDAK
PWCHVLKNRRLTWEYCDVPSCSTCGLRQYSQPQFRIKGGLFADIASHPWQAAIFAKHRRSP
GERFLCGGILISSCWILSAAHCFQERFPPHHLTVILGRTYRVVPGEEEQKFEVEKYIVHKEFDD
DTYDNDIALQLKSDSSRCAQESSVVRTVCLPPADLQLPDWTECELSGYGKHEALSPFYSERL
KEAHVRLYPSSRCTSQHLLNRTVTDNMLCAGDTRSGGPQANLHDACQGDSGGPLVCLND
GRMTLVGIISWGLGCGQKDVPGVYTKVTNYLDWIRDNMRP

La glucoprotéine purifiée est constituée de 527 acides aminés dont le poids moléculaire approximatif est de 65 000 daltons.

La masse moléculaire relative est comprise entre 55 et 66 kDa, telle que déterminée par l'électrophorèse sur gel de polyacrylamide en présence de sulfate de sodium dodécylsulfate (SDS). Activase® est une protéine de 59 kDa. Avec l'ajout de fractions glucidiques, le poids moléculaire apparent tel que déterminé par l'électrophorèse sur gel de polyacrylamide en présence de SDS se rapproche davantage de 65 kDa.

Propriétés physicochimiques :

Le profil de migration du rt-PA en focalisation isoélectrique comporte plusieurs bandes à un pH entre 5,8 et 8,4. Le point isoélectrique (pI) du rt-PA montre de l'hétérogénéité en raison de la déamidation, de la protéolyse et de l'acide sialique.

Caractéristiques du produit :

ACTIVASE rt-PA est un activateur tissulaire du plasminogène produit par la technique d'ADN recombinant. C'est une glucoprotéine fibrinolytique purifiée et stérile, constituée de 527 acides aminés. L'alteplase est synthétisée à partir de l'ADN complémentaire (ADNc) codant pour l'activateur tissulaire du plasminogène naturel d'origine humaine. Le procédé de fabrication consiste en la sécrétion de la sérine-protéase alteplase dans un milieu de culture par une lignée cellulaire connue de mammifère au sein de laquelle est incorporé par génie génétique l'ADNc codant pour l'activateur tissulaire du plasminogène.

ACTIVASE rt-PA est une poudre stérile lyophilisée allant du blanc au blanc cassé, destinée à l'administration intraveineuse après reconstitution avec de l'eau stérile pour injection, USP.

Le produit lyophilisé est composé d'alteplase (ingrédient médicamenteux), de L-arginine, d'acide

phosphorique et de polysorbate 80.

De l'acide phosphorique et/ou de l'hydroxyde de sodium ont pu être utilisés avant la lyophilisation pour ajuster le pH.

La puissance biologique du produit final est déterminée par un essai *in vitro* du temps de lyse d'un caillot et s'exprime en unités internationales (58×10^4 UI/mg ACTIVASE rt-PA).

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1. Études cliniques par indication

Accident vasculaire cérébral ischémique aigu

Sommaire de l'étude du NINDS

L'étude du *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS) sur l'AVC ischémique aigu³¹ comportait 624 patients randomisés dans un essai à double insu contrôlé par placebo où le t-PA était administré par voie intraveineuse à raison de 0,9 mg/kg jusqu'à un maximum de 90 mg, dont 10 % étaient d'abord administrés en bolus durant 1-2 minutes, puis le reste en perfusion durant 60 minutes. Les patients étaient traités dans les 3 heures suivant le moment bien défini où les symptômes sont apparus, après que la possibilité d'hémorragie intracrânienne a été écartée par une scanographie crânienne informatisée. Le protocole comportait encore d'autres critères d'exclusion (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

L'efficacité à 3 mois mesurée par les échelles de résultats est présentée ci-dessous (tableau 4).

Sommaire de l'étude CASES

L'étude CASES (*Canadian ACTIVASE rt-PA for Stroke Effectiveness Study*) était un programme clinique mené, après la mise en marché du produit, en collaboration avec le Canadian Stroke Consortium, la Fondation des maladies du cœur du Canada, la Canadian Stroke Society et le Réseau canadien contre les accidents cérébrovasculaires. Les chercheurs à la tête de l'étude CASES ont recruté 1135 patients qui ont été traités avec ACTIVASE rt-PA par voie i.v. lors d'une étude par observation menée selon un protocole prospectif, multicentrique et non contrôlé afin d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de ACTIVASE rt-PA et de comparer ses résultats avec ceux d'études randomisées antérieures. Un total de 60 centres ont participé : 27 (45 %) hôpitaux universitaires/de soins tertiaires et 33 (55 %) hôpitaux communautaires. Dix de ces centres (tous des hôpitaux universitaires/de soins tertiaires) ont recruté 61 % des patients; ces dix centres étaient des hôpitaux à volume élevé (au moins 1 patient par mois). On n'a observé aucune différence dans les taux de résultats positifs ou d'hémorragies intracrâniennes symptomatiques entre les centres à volume élevé et à faible volume, pas plus qu'entre les hôpitaux universitaires/de soins tertiaires et les hôpitaux communautaires. Cette observation n'a pas été influencée par un ajustement en fonction de multiples variables. Les patients étaient des personnes âgées (âge médian, 73 ans, âge moyen, 70 ans) et la distribution entre hommes et femmes était à peu près égale (53,5 % et 46,5 %, respectivement). La gravité de l'AVC était significative (cote médiane sur la NIHSS = 14) et semblable à la gravité observée dans l'étude du NINDS.

L'incidence d'hémorragies intracrâniennes symptomatiques atteignait 4,6 %, soit un chiffre comparable au taux de 6,4 % noté dans l'étude du NINDS. Parmi les cas d'hémorragie intracrânienne symptomatique, 39 sur 52 (75 %) sont décédés à l'hôpital. Les résultats après 3 mois étaient comparables aux résultats de l'étude du NINDS : 30 % des patients présentaient un examen neurologique normal ou quasi normal (cote de 0 ou 1 sur la NIHSS) et 38 % présentaient soit une

absence d'invalidité fonctionnelle, ou soit un retour au niveau fonctionnel antérieur, tel qu'évalué par l'échelle modifiée de Rankin.

Résultats de l'étude

Tableau 4. Essai du NINDS sur le t-PA et l'AVC, 2^e partie, Résultats – Efficacité à 3 mois

	FRÉQUENCE D'UN RÉSULTAT FAVORABLE ¹		
	Placebo (n = 165)	ACTIVASE rt-PA (n = 168)	Différence absolue (IC à 95 %)
Analyse			
Indice de Barthel	37,6 %	50,0 %	12,4 % (3,0; 21,9)
Échelle modifiée de Rankin	26,1 %	38,7 %	12,6 % (3,7; 21,6)
Échelle de Glasgow	31,5 %	44,0 %	12,5 % (3,3; 21,8)
NIHSS	20,0 %	31,0 %	11,0 % (2,6; 19,3)

¹ Un résultat favorable est défini comme un rétablissement sans invalidité ou avec une invalidité minimale.

Le protocole du NINDS exigeait une étroite surveillance des patients : la tension artérielle systolique y était activement maintenue à moins de 185 mm Hg et la tension diastolique, à moins de 110 mm Hg pendant 24 heures. La tension artérielle était surveillée pendant le séjour hospitalier. L'administration intraveineuse de labétalol en bolus de 10 mg durant 1-2 minutes toutes les 10-20 minutes était recommandée dans le cadre du protocole du NINDS, si la tension artérielle dépassait ces limites, afin de réduire le risque d'hémorragie intracrânienne.

Les risques du traitement par ACTIVASE rt-PA et ses avantages potentiels doivent être mis en balance dans les cas suivants :

1. Déficit neurologique important (p. ex. cote de l'échelle d'évaluation de l'AVC [NIHSS] > 22) à l'arrivée. De tels patients courent un risque accru d'hémorragie cérébrale (risque relatif de 1,8; IC à 95 % : 1,2-1,9).
2. Œdème cérébral substantiel (hypodensité aiguë) ou effet de masse apparent à la scanographie avant le traitement. Les variations scanographiques majeures indiquant un infarctus à ses débuts sont associées à des risques accrus d'hémorragie cérébrale.

De plus amples renseignements sur l'étude du NINDS sont présentés dans la section 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

L'innocuité de l'administration pharmacologique du rt-PA a été évaluée par des études de toxicité aiguë et subaiguë chez les rats, les chiens et les singes.

Toxicologie aiguë

1. Des rats ont été surveillés pendant quatorze jours après avoir reçu des doses de 0,5, 1,5 et 5,0 mg/kg de rt-PA en bolus intraveineux. Des études additionnelles sur la toxicité aiguë ont été menées chez des rats à des doses de rt-PA de 1, 3 et 10 mg/kg administrées sous forme de bolus intraveineux. Dans toutes les études, aucune mort n'a été enregistrée, aucun signe toxique significatif n'a été observé et nul changement macroscopique lié au rt-PA n'a été observé à l'autopsie finale.
2. Des singes cynomolgus ont reçu des doses de 1, 3 et 10 mg/kg de rt-PA perfusé par voie intraveineuse pendant 60 minutes. Tous les animaux semblaient normaux pendant toute la période d'observation de 7 jours.

Aucun effet significatif du rt-PA n'a été observé sur les électrocardiogrammes, la fréquence cardiaque, la tension artérielle systolique ou sur les paramètres hématologiques. Conformément à son activité pharmacologique, le rt-PA a causé une fibrinogénolyse significative à des doses de 3 et 10 mg/kg. Deux heures et quatre heures après la perfusion de rt-PA, les taux de fibrinogène avaient diminué. Dans le groupe ayant reçu une dose de 3 mg/kg, le taux de fibrinogène correspondait à environ 60 % de la valeur observée dans le groupe témoin recevant l'excipient. Dans le groupe ayant reçu 10 mg/kg, le taux de fibrinogène correspondait à environ 18 % de la valeur observée dans le groupe témoin. Les produits de dégradation du fibrinogène et de la fibrine avaient augmenté 2 heures et 4 heures après la perfusion du rt-PA. Après 24 heures, les paramètres n'étaient pas significativement différents de ceux des groupes témoins. Le rt-PA n'a pas entraîné de changements physiologiques ou pathologiques inattendus chez les singes cynomolgus.

Toxicologie subaiguë

1. Des rats ont reçu quotidiennement des doses de 1, 3 et 10 mg/kg pendant 14 jours par la veine de la queue. Tous les résultats ont été considérés comparables et normaux entre les animaux traités et ceux faisant partie du groupe témoin recevant l'excipient, sauf en ce qui concerne de petits changements dans les valeurs hématologiques, dont une diminution significative de la valeur moyenne des érythrocytes, de l'hémoglobine et de l'hématocrite comparativement à celle du groupe témoin. Ces changements concordaient avec une anémie bénigne et sont survenus principalement chez les femelles ayant reçu 3 et 10 mg/kg/jour.
2. Des chiens ont reçu des doses de 0,5, 1,0 et 1,5 mg/kg/jour (par perfusion intraveineuse de 6 heures) pendant 14 jours. Aucune toxicité générale liée à ACTIVASE rt-PA n'a été observée quelle qu'ait été la dose administrée; aucune toxicité générale n'a été observée non plus chez les chiens du groupe témoin, recevant l'excipient.

3. Des chiens Beagle ont reçu du rt-PA en perfusion i.v. pendant 6 heures à raison de 1, 2, 3 et 10 mg/kg/jour pendant 14 jours. Des changements hématologiques concordant avec une anémie bénigne ont été observés (p. ex. diminution de l'hémoglobine, de l'hématocrite et des érythrocytes) dans les groupes ayant reçu 3 et 10 mg/kg/jour. Les analyses biochimiques sériques et les examens d'urine étaient comparables aux valeurs du groupe témoin. Peu de changements, voire aucun, ont été observés relativement aux taux de fibrinogène et aux produits de dégradation du fibrinogène dans les échantillons plasmatiques obtenus approximativement 18 heures après la fin de la perfusion. Les électrocardiogrammes étaient normaux dans tous les groupes posologiques. L'examen macroscopique et microscopique a révélé une hémorragie et une fibrose aux points d'injection; cette observation a été faite dans tous les groupes posologiques, y compris chez certains chiens du groupe témoin.

En outre, une hémorragie a été observée dans des sites éloignés du point d'injection, dont divers endroits des voies gastro-intestinales chez 4 des 6 chiens ayant reçu 10 mg/kg/jour. Le poids des organes était comparable entre les animaux traités et ceux du groupe témoin.

Sommaire de la toxicologie aiguë et subaiguë

Les études sur la toxicité aiguë et subaiguë chez les rats, les chiens et les singes n'ont démontré aucune toxicité aiguë générale. Dans les études sur la toxicité subaiguë, une toxicité générale significative n'a été observée que chez les chiens ayant reçu des doses de 10 mg/kg/jour pendant 14 jours; il s'agissait de sites hémorragiques, principalement dans les voies gastro-intestinales. Une anémie bénigne a été observée chez les rats et les chiens aux doses de 3 et 10 mg/kg/jour pendant 14 jours; l'hémorragie détectée au point d'injection pourrait en être la cause.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

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

ACTIVASE rt-PA

alteplase pour injection

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ou recevoir **ACTIVASE rt-PA** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **ACTIVASE rt-PA** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

- Il est connu que **ACTIVASE rt-PA** cause des hémorragies graves et augmente l'incidence d'hémorragie à l'intérieur du crâne.
- L'administration de **ACTIVASE rt-PA** pour le traitement de l'AVC est réservée aux médecins qui possèdent de l'expérience dans la prise en charge de l'AVC aigu, dans un hôpital.

Pourquoi utilise-t-on **ACTIVASE rt-PA**?

- **ACTIVASE rt-PA** est indiqué pour le traitement de l'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique aigu chez les adultes, afin d'améliorer le rétablissement neurologique et de réduire l'incidence d'invalidité.

Comment **ACTIVASE rt-PA** agit-il?

- Lorsque **ACTIVASE rt-PA** est introduit dans la circulation sanguine, il se lie à la fibrine (protéine qui empêche l'écoulement du sang) dans les caillots de sang et transforme le plasminogène emprisonné en plasmine (ce qui brise les caillots de fibrine).

Quels sont les ingrédients de **ACTIVASE rt-PA**?

Ingrédient(s) médicinal(aux) : alteplase

Ingrédients non médicinaux importants : acide phosphorique, L-arginine et polysorbate 80

ACTIVASE rt-PA se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

- boîtes contenant chacune une (1) fiole de 50 mg de **ACTIVASE rt-PA** et une (1) fiole de 50 ml d'eau stérile pour injection, USP pour la préparation d'une solution stérile de **ACTIVASE rt-PA**;
- boîtes contenant chacune une (1) fiole de 100 mg de **ACTIVASE rt-PA**, une (1) fiole de 100 ml d'eau stérile pour injection, USP et un dispositif de transfert pour la préparation d'une solution stérile de **ACTIVASE rt-PA**.

N'utilisez pas ACTIVASE rt-PA dans les cas suivants :

Si vous avez :

- une hypersensibilité à l'alteplase, à tout ingrédient de la préparation ou à tout composant du contenant;
- des symptômes apparus depuis plus de 3 heures;
- un trouble hémorragique ou des antécédents récents de saignements;
- subi récemment une intervention chirurgicale majeure ou un traumatisme;
- une hypertension non maîtrisée (« haute pression », p. ex. tension artérielle systolique > 185 mm Hg ou tension artérielle diastolique > 110 mm Hg);
- besoin d'un traitement pour diminuer votre tension artérielle;
- eu une crise convulsive au moment où l'AVC est survenu;
- une tumeur au cerveau, une anomalie des vaisseaux sanguins ou un anévrisme;
- eu récemment un saignement du tube digestif ou des voies urinaires;
- subi récemment une ponction artérielle;
- une glycémie anormale;
- eu récemment une crise cardiaque ou une inflammation de la muqueuse du cœur.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser ACTIVASE rt-PA, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- troubles graves perturbant le fonctionnement des nerfs, de la moelle épinière ou du cerveau;
- signes majeurs d'un début d'infarctus tels qu'une enflure, une masse qui grossit ou une déviation de la ligne médiane (détectées à la tomодensitométrie);
- intervention chirurgicale récente ou traumatisme récent;
- signes cliniques ou antécédents d'accidents ischémiques transitoires;
- hémorragie récente dans le tube digestif ou les voies urinaires;
- hypertension (c'est-à-dire tension artérielle systolique ≥ 175 mm Hg et/ou tension artérielle diastolique ≥ 110 mm Hg);
- antécédents ou signes cliniques d'hypertension chez un patient de plus de 70 ans;
- âge de plus de 75 ans;
- problèmes touchant le cœur ou le rythme cardiaque;
- insuffisance hépatique grave;
- grossesse;
- infection ou inflammation grave;
- prise de médicaments qui nuisent à la coagulation du sang (p. ex. warfarine sodique);
- prise de médicaments qui dissolvent les caillots de sang;
- embolie due au cholestérol;
- glycémie anormale.

Autres mises en garde

- **Le traitement n'est pas recommandé chez les patients ayant des troubles du fonctionnement des nerfs, de la moelle épinière ou du cerveau ou ayant des symptômes qui s'atténuent rapidement.**
- La complication la plus fréquente durant le traitement par ACTIVASE rt-PA (alteplase pour injection) est l'hémorragie.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec ACTIVASE rt-PA :

- les anticoagulants tels que l'héparine et la warfarine;
- les médicaments qui altèrent la fonction plaquettaire (tel que l'acide acétylsalicylique);
- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Comment utiliser ACTIVASE rt-PA?

- ACTIVASE rt-PA est conçu pour être utilisé seulement par voie intraveineuse.

Dose habituelle

La dose recommandée est de 0,9 mg/kg (maximum de 90 mg), perfusée durant 60 minutes, dont 10 % doivent être d'abord administrés en bolus intraveineux durant 1 minute. La dose totale recommandée doit être calculée en fonction du poids du patient.

Pour en savoir plus sur la préparation et l'administration, veuillez consulter la partie I de la monographie, RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ, à la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

Surdose

Le surdosage peut entraîner de graves hémorragies.

En cas d'hémorragie grave dans une région critique, interrompre immédiatement la perfusion de ACTIVASE rt-PA et de tout autre anticoagulant concomitant. Au besoin, l'hémorragie peut être traitée avec du sang entier ou des hématies concentrées, afin de compenser la perte de sang et de faire régresser la tendance au saignement.

En cas de déplétion cliniquement importante du fibrinogène, on pourrait vous administrer du plasma frais congelé ou un cryoprécipité.

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de ACTIVASE rt-PA, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ACTIVASE rt-PA?

Comme tous les médicaments, ACTIVASE rt-PA peut avoir des effets secondaires. Certains des effets secondaires associés à ACTIVASE rt-PA sont énumérés ci-dessous.

- Réaction de type allergique, p. ex. réaction anaphylactoïde, réaction anaphylactique, enflure de la gorge, angio-œdème, éruption cutanée, urticaire, choc
- Sites d'hémorragie potentiels résultant d'une intervention effractive récente (p. ex. insertion de cathéter, ponction, intervention chirurgicale)

En cas d'effet inattendu pendant votre traitement par ACTIVASE rt-PA, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

Dans tous les cas, le professionnel de la santé décidera s'il faut arrêter ou non d'administrer le médicament.

Lorsque vous prenez ou recevez ACTIVASE rt-PA, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Enflure ou pression élevée dans le cerveau, tremblements incontrôlables (crise convulsive), nouvel AVC ischémique, embolie		✓	
Hémorragie interne dans le tube digestif, les voies urinaires ou les poumons ou à l'intérieur du crâne		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Conservez entre 2 et 30 °C. Protégez d'une exposition lumineuse trop intense.

La portion reconstituée inutilisée de ACTIVASE rt-PA (dans la fiole) peut être conservée entre 2 et 30 °C pendant un maximum de 8 heures, après quoi toute portion non utilisée de la solution reconstituée doit être jetée.

Il n'est pas nécessaire de protéger le produit de la lumière pendant la reconstitution ou la perfusion.

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

Pour en savoir plus sur ACTIVASE rt-PA :

- communiquez avec votre professionnel de la santé;
- consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant <http://www.rochecanada.com>, ou peut être obtenu en composant le 1-888-762-4388.

Le présent feuillet a été rédigé par Hoffmann-La Roche Limited/Limitée.

© 1996–2024 Hoffmann-La Roche Limited/Limitée

ACTIVASE® est une marque déposée de Genentech, Inc., utilisée sous licence.

Dernière révision : 26 juin 2024

Activase®

(alteplase)

pour perfusion

100 mg (58 millions d'UI)



Lire le mode d'emploi avant de préparer Activase®

Mode d'emploi

Consulter la notice d'emballage pour obtenir tous les renseignements posologiques

Activase® (alteplase)

Contenu de la trousse

Dispositif de transfert



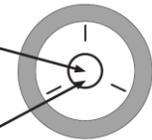
Fiole contenant ACTIVASE
(pas sous vide)



Parties du bouchon en caoutchouc de la fiole de ACTIVASE :

Centre
(pour le
perforateur)

Point décentré
(pour l'aiguille)



Fiole contenant de l'eau stérile pour injection

Remarque :

Ne pas utiliser d'eau bactériostatique pour injection, USP



Renseignements posologiques

Mode d'emploi

Activase® (alteplase)

Autre matériel nécessaire

(non compris)

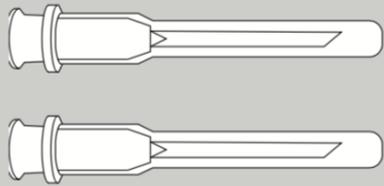
1 seringue Luer pour aspirer un bolus, au besoin



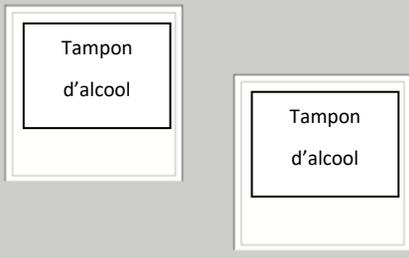
1 seringue Luer pour aspirer le volume excédentaire, au besoin



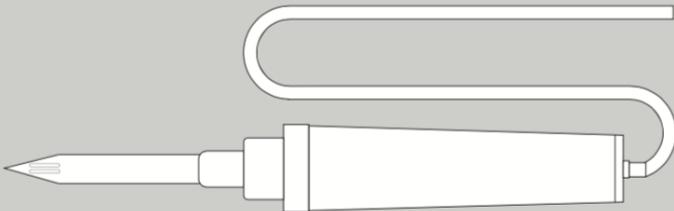
2 aiguilles de gros calibre



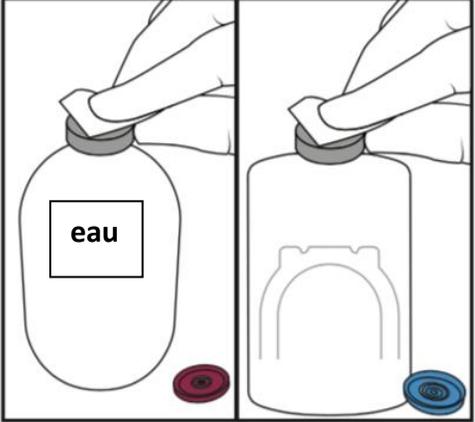
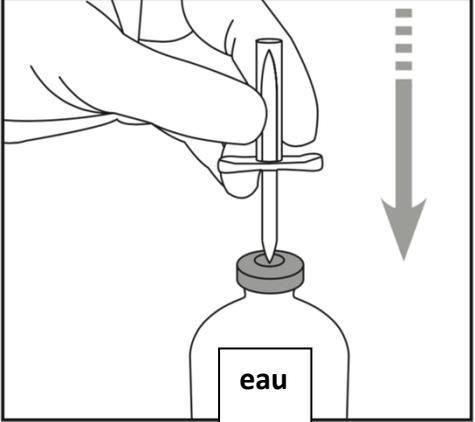
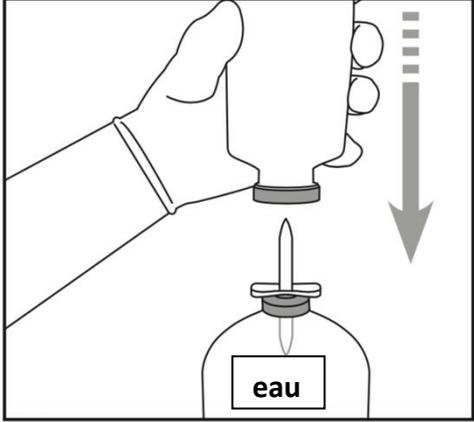
2 tampons d'alcool

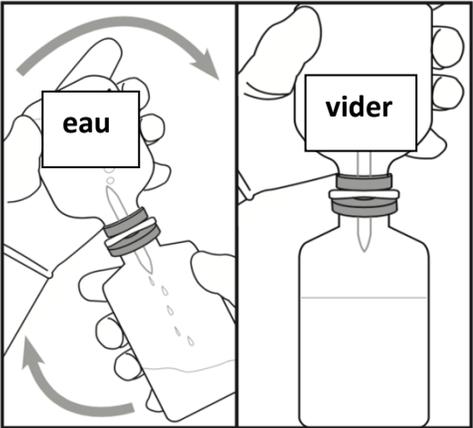
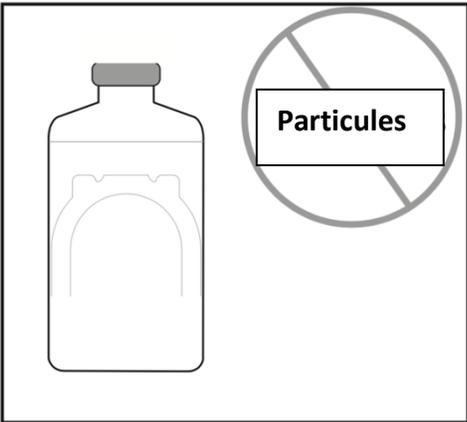


Nécessaire à perfusion i.v.

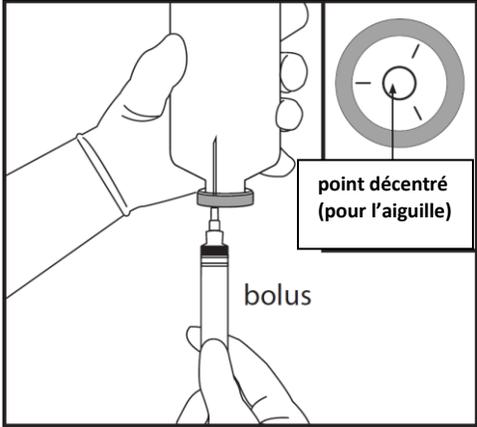
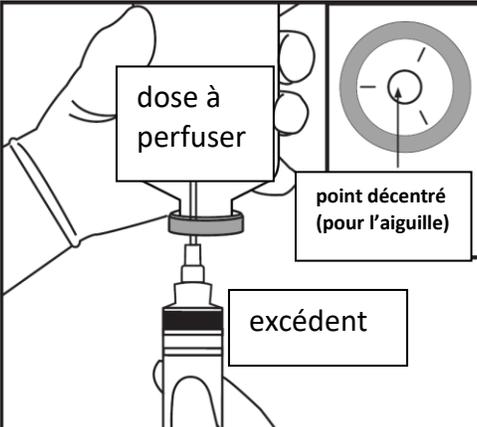
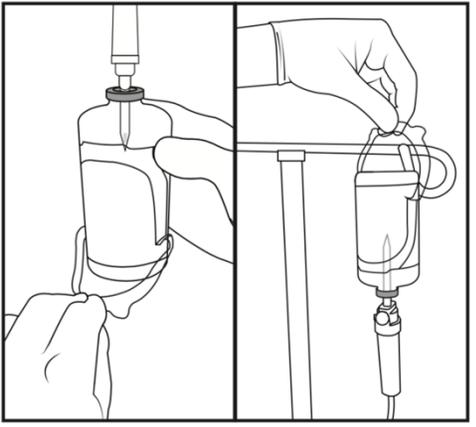


Activase® (alteplase)	Activase® (alteplase)	Activase® (alteplase)
Reconstitution (respecter les règles de l'asepsie)		
Étape 1 : Nettoyer les bouchons	Étape 2 : Perforer le bouchon de la fiole d'eau	Étape 3 : Perforer le bouchon de la fiole de ACTIVASE

		
<ul style="list-style-type: none"> • Décapsuler les deux fioles. • Essuyer les deux bouchons en caoutchouc avec un tampon d'alcool. 	<ul style="list-style-type: none"> • Retirer la gaine de l'une ou l'autre des extrémités du dispositif de transfert (remarque : ne pas nettoyer le perforateur à l'alcool). • Introduire le perforateur verticalement au centre du bouchon en caoutchouc de la fiole d'eau. <p>⚠ Ne pas retourner la fiole d'eau, car de l'eau pourrait fuir, ce qui fausserait la dose.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Retirer la gaine de l'autre extrémité du dispositif de transfert. • Tenir la fiole de ACTIVASE à l'envers, au-dessus du perforateur. • Enfoncer le perforateur verticalement au centre du bouchon en caoutchouc de la fiole de ACTIVASE. <p>⚠ Si le perforateur n'est pas inséré au centre du bouchon en caoutchouc, celui-ci pourrait s'enfoncer dans la fiole.</p>

Activase® (alteplase)	Activase® (alteplase)	Activase® (alteplase)
Reconstitution (respecter les règles de l'asepsie)		Mise en garde concernant l'administration
Étape 4 : Inverser les fioles et transférer l'eau	Étape 5 : Examiner la solution	
		
<ul style="list-style-type: none"> • Inverser les fioles pour que celle qui contient l'eau soit sur le dessus. • Laisser la fiole d'eau se vider. • Si l'eau ne commence pas immédiatement à s'écouler ou cesse de s'écouler, remettre les 	<ul style="list-style-type: none"> • Séparer la fiole vide et le dispositif de transfert de la fiole de ACTIVASE. • La solution ACTIVASE ne doit pas : <ul style="list-style-type: none"> ○ avoir changé de couleur; ○ contenir des particules. 	<p>Lire les importants renseignements ci-dessous avant de préparer la dose.</p> <p>⚠ Ne pas injecter d'air dans la fiole avec la seringue.</p> <p>Comme la fiole n'est pas sous vide, l'injection d'air dans la fiole</p>

<p>fioles à l'endroit, puis les inverser de nouveau.</p> <ul style="list-style-type: none">● Faire doucement tourner et/ou inverser lentement les fioles pour dissoudre la poudre ACTIVASE. <p>⚠ Ne pas agiter les fioles pour éviter la formation excessive de mousse et la dégradation du médicament.</p>	<ul style="list-style-type: none">● Laisser au besoin la solution reposer pendant quelques minutes pour permettre la dissipation des grosses bulles.	<p>peut entraîner une fuite et fausser la dose.</p> <p>⚠ L'aiguille ne doit être introduite que dans l'anneau central du bouchon, en évitant le trou fait par le dispositif de transfert.</p> <p>Pour retirer le médicament de la fiole, introduire l'aiguille dans l'anneau central du bouchon en caoutchouc en évitant le trou fait par le dispositif de transfert, afin qu'il n'y ait pas de fuite et que la dose ne soit pas faussée. Ne pas insérer d'aiguille en dehors de l'anneau central du bouchon.</p>
--	--	--

Activase® (alteplase)	Activase® (alteplase)	Activase® (alteplase)
Administration (respecter les règles de l'asepsie)		
Étape 6 : Préparer le bolus	Étape 7 : Éliminer le volume excédentaire	Étape 8 : Perforer et suspendre la fiole
		

<ul style="list-style-type: none"> • Vérifier si un bolus est nécessaire et, le cas échéant, fixer une aiguille à une seringue Luer vide. • Introduire l'aiguille une seule fois dans l'anneau central du bouchon en caoutchouc, en évitant le trou fait par le dispositif de transfert, et aspirer lentement le bolus. <p>! Ne pas injecter d'air dans la fiole (peut causer une fuite).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le bolus peut aussi être laissé dans la fiole et administré au moyen d'une pompe à perfusion ou aspiré à partir d'un point de ponction de la tubulure. 	<ul style="list-style-type: none"> • Vérifier si la fiole contient un volume excédentaire et, le cas échéant, fixer une aiguille à une seringue Luer vide. • Introduire l'aiguille une seule fois dans l'anneau central du bouchon en caoutchouc, en évitant le trou fait par le dispositif de transfert, et aspirer lentement le volume excédentaire. <p>! Ne pas injecter d'air dans la fiole (peut causer une fuite).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Éliminer le volume excédentaire. • Laisser la dose à perfuser dans la fiole. 	<ul style="list-style-type: none"> • Insérer le perforateur d'un dispositif à perfusion i.v. au centre du bouchon en caoutchouc de la fiole, dans l'orifice pratiqué avec le dispositif de transfert. <p>! Ne pas pratiquer un autre orifice dans le bouchon de la fiole, car une fuite pourrait s'ensuivre.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dégager le support en plastique transparent de l'étiquette de la fiole. • Suspendre la fiole au support pour i.v. et administrer en respectant le protocole de l'établissement.
---	---	---

Remarques sur l'administration

- ACTIVASE s'administre uniquement par voie intraveineuse.
- Ne pas ajouter un autre médicament aux solutions pour perfusion contenant ACTIVASE.
- Un épanchement de la perfusion de ACTIVASE peut causer des ecchymoses ou une inflammation. Si un épanchement se produit, interrompre la perfusion au point de ponction i.v. et administrer un traitement local.
- Consulter les renseignements posologiques complets afin d'obtenir d'autres directives pour la dilution.

Conservation et stabilité

- Protéger la fiole de ACTIVASE lyophilisé d'une exposition lumineuse trop intense.
- ACTIVASE ne contient aucun agent de conservation antibactérien et doit être administré dans les 8 heures qui suivent la reconstitution (lorsqu'il est conservé entre 2 et 30 °C).