

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

PrACTIVASE® rt-PA
alteplase pour injection
Poudre lyophilisée pour injection — 50 mg et 100 mg
Fibrinolytique

MONOGRAPHIE PORTANT SEULEMENT SUR L'INFARCTUS AIGU DU MYOCARDE

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

www.rochecanada.com

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

LES SECTIONS OU SOUS-SECTIONS QUI NE SONT PAS PERTINENTES AU MOMENT DE L'AUTORISATION NE SONT PAS ÉNUMÉRÉES.

TABLE DES MATIÈRES

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.	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
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.3 Reconstitution	7
4.4 Administration	10
5 SURDOSAGE	13
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	13
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	13
7.1 Populations particulières.....	16
Femmes enceintes	16
Femmes qui allaitent	17
Enfants et adolescents.....	17
Personnes âgées	17
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	17
8.1 Aperçu des effets indésirables	17
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	17
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	19

8.4	Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives.....	19
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation.....	19
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.....	20
10.1	Mode d'action	20
10.2	Pharmacodynamie.....	22
10.3	Pharmacocinétique.....	22
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	22
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	22
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	23
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	23
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	25
14.1	Études cliniques par indication.....	25
	Infarctus aigu du myocarde	25
15	MICROBIOLOGIE.....	28
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	28
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S	30

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ACTIVASE rt-PA (alteplase pour injection) est indiqué par voie intraveineuse chez les patients adultes afin de produire :

- 1) la lyse d'un thrombus soupçonné obstruant l'artère coronaire, associé à un infarctus myocardique transmural évolutif, et
- 2) une réduction de la mortalité associée à l'infarctus aigu du myocarde (IAM), une amélioration de la fonction ventriculaire après un IAM et une réduction de l'incidence d'insuffisance cardiaque.

Le traitement doit commencer le plus tôt possible après le début des symptômes de l'IAM. En effet, il semble que les bienfaits de ACTIVASE rt-PA soient meilleurs si le traitement commence tôt après l'apparition des symptômes.

ACTIVASE rt-PA est efficace chez les patients qui le reçoivent en perfusion accélérée moins de six (6) heures après le début des symptômes ou en perfusion de 3 heures dans les douze (12) heures après le début des symptômes. Comme le plan de l'étude GUSTO prévoyait l'admission de patients moins de 6 heures après l'apparition des symptômes de l'IAM, les données qu'elle a fournies sont insuffisantes pour qu'on puisse recommander une perfusion accélérée chez les patients qui sont traités plus de 6 heures après le début des symptômes.

Pour des renseignements sur les cas d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique aigu, consulter la monographie portant sur l'indication d'AVC ischémique aigu.

1.1 Pédiatrie

- L'innocuité et l'efficacité de ACTIVASE rt-PA chez les enfants n'ont pas été établies. Ce traitement n'est par conséquent pas recommandé chez les enfants.

1.2 Gériatrie

- Les risques associés au traitement peuvent augmenter chez les personnes âgées (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES et PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

2 CONTRE-INDICATIONS

ACTIVASE rt-PA ne doit pas être administré aux patients ayant une hypersensibilité connue à la substance active (alteplase), à tout ingrédient de la préparation ou à tout composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, consulter la section Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement de la monographie.

Vu les risques accrus d'hémorragie, le traitement par ACTIVASE rt-PA est contre-indiqué dans les cas suivants :

- hémorragie interne manifeste;
- antécédents d'accident vasculaire cérébral;

- patients recevant d'autres thrombolytiques intraveineux;
- chirurgie ou traumatisme intracrâniens ou intrarachidiens récents (au cours des deux derniers mois);
- néoplasme intracrânien, malformation artérioveineuse ou anévrisme;
- diathèse hémorragique connue;
- hypertension artérielle grave non maîtrisée (tension systolique \geq 180 mm Hg ou tension diastolique \geq 110 mm Hg ou les deux);
- réanimation cardio-respiratoire traumatique récente;
- traumatisme grave récent.

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.

Administrer ACTIVASE rt-PA le plus tôt possible après le début des symptômes.

Traitement par anticoagulants durant et après l'administration de ACTIVASE rt-PA

Jusqu'à ce jour, plus de 90 % des patients traités par ACTIVASE rt-PA ont également reçu de l'héparine en concomitance. On recommande l'administration adjuvante d'héparine intraveineuse afin de corriger le temps de céphaline. La perfusion d'héparine doit être amorcée avant que la perfusion de ACTIVASE rt-PA soit terminée.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Deux schémas posologiques sont employés pour traiter l'IAM. L'efficacité comparative de ces deux schémas n'a pas été évaluée.

PERFUSION ACCÉLÉRÉE DE 90 MINUTES

La dose totale recommandée, calculée en fonction du poids du patient, ne doit pas dépasser 100 mg. Pour les patients de plus de 67 kg, la dose recommandée est de 100 mg, administrée sous forme de bolus intraveineux de 15 mg, suivie d'une perfusion de 50 mg administrée pendant 30 minutes, puis d'une perfusion de 35 mg, administrée pendant 60 minutes.

Pour les patients de moins de 67 kg, la dose recommandée est de 15 mg, administrée sous forme de bolus intraveineux, suivie d'une perfusion de 0,75 mg/kg (sans dépasser 50 mg), administrée pendant 30 minutes, puis d'une perfusion de 0,50 mg/kg (sans dépasser 35 mg), administrée pendant 60 minutes.

La perfusion de 90 minutes n'est recommandée que jusqu'à 6 heures après l'apparition des symptômes d'IAM.

Schéma posologique : perfusion accélérée

Poids du patient		Bolus	Volume de t-PA à ajouter au sac de PVC ou à la fiole en vides (ml)	0,75 mg/kg pendant 30 minutes			0,50 mg/kg pendant 60 minutes			Dose totale de t-PA (mg) (Bolus + dose d'entretien) (Dose max. = 100 mg)
(lb)	(kg)	15 mg (15 ml) pendant 2 min		Dose perfusée (mg) (Dose max. = 50 mg)	Vitesse de la perfusion (ml/h)	Volume à perfuser (ml)	Dose perfusée (mg) (Dose max. = 35 mg)	Vitesse de la perfusion (ml/h)	Volume à perfuser (ml)	
90-94	41-42	15 ml	52 ml	31	62	31 ml	21	21	21 ml	67
95-97	43-44	15 ml	54 ml	32	64	32 ml	22	22	22 ml	69
98-104	45-47	15 ml	57 ml	34	68	34 ml	23	23	23 ml	72
105-109	48-49	15 ml	60 ml	36	72	36 ml	24	24	24 ml	75
110-114	50-51	15 ml	63 ml	38	75	38 ml	25	25	25 ml	78
115-119	52-54	15 ml	65 ml	39	78	39 ml	26	26	26 ml	80
120-124	55-56	15 ml	68 ml	41	82	41 ml	27	27	27 ml	83
125-129	57-58	15 ml	71 ml	43	86	43 ml	28	28	28 ml	86
130-134	59-60	15 ml	73 ml	44	88	44 ml	29	29	29 ml	88
135-139	61-63	15 ml	76 ml	46	92	46 ml	30	30	30 ml	91
140-144	64-65	15 ml	80 ml	48	96	48 ml	32	32	32 ml	95
145-149	66-67	15 ml	83 ml	50	100	50 ml	33	33	33 ml	98
> 149	> 67	15 ml	85 ml	50	100	50 ml	35	35	35 ml	100

1 mg = 1 ml

PERFUSION DE 3 HEURES

La dose recommandée est de 100 mg, 60 mg étant administrés pendant la première heure (de 6 à 7 mg sous forme de bolus durant les 60 à 120 premières secondes, et le restant sous forme de perfusion continue), 20 mg sont administrés par perfusion continue pendant la deuxième heure, et 20 mg sont administrés par perfusion continue pendant une à quatre heures. Pour les patients de moins de 65 kg, une dose de 1,25 mg/kg peut être justifiée. La perfusion de 3 heures n'est recommandée que jusqu'à 12 heures après l'apparition des symptômes d'IAM.

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 doit être reconstitué de façon aseptique en ajoutant 50 ml d'eau stérile pour injection, USP à la fiole de ACTIVASE rt-PA. 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. La préparation lyophilisée reconstituée donne une solution transparente incolore ou jaune pâle, contenant 1,0 mg/ml de ACTIVASE rt-PA, et dont le pH est de 7,3. L'osmolalité de cette solution est d'environ 215 mOsm/kg.

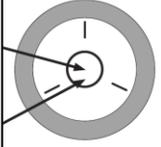
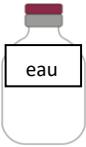
Avant de les diluer de nouveau ou de les administrer, vérifier si les médicaments pour usage parentéral ont changé de couleur ou s'ils présentent des particules en suspension, dans la mesure où la solution et le contenant le permettent. Comme ACTIVASE rt-PA ne contient aucun agent de conservation, il doit être administré dans les 8 heures qui suivent la reconstitution (lorsqu'il est conservé entre 2 et 30 °C) (voir 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 permettre la dissipation des grosses bulles. On doit éviter d'agiter la solution de façon excessive ou vigoureuse.

FIOLES DE 100 mg

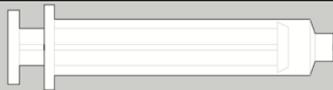
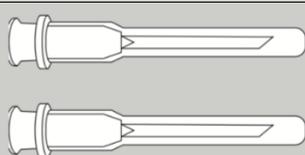
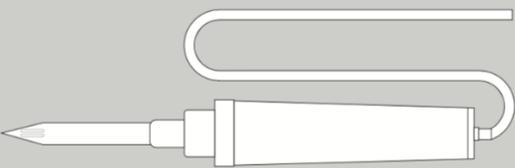
Contenu de la trousse — fiole de ACTIVASE de 100 mg

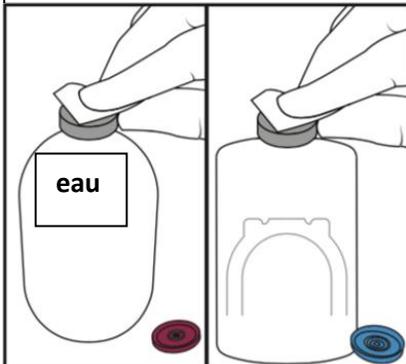
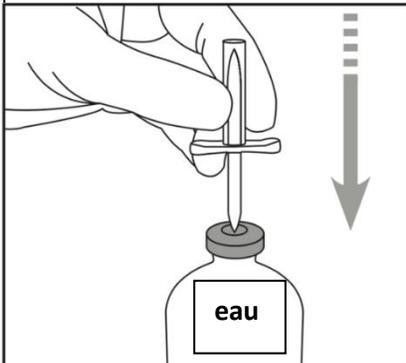
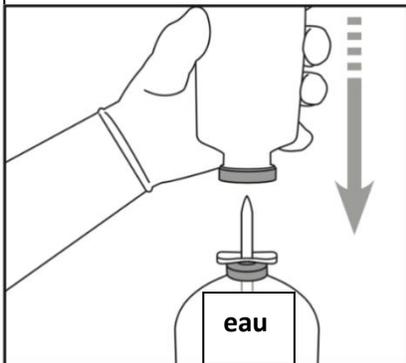
Dispositif de transfert	
Fiole de 100 mg contenant Activase (pas sous vide)	

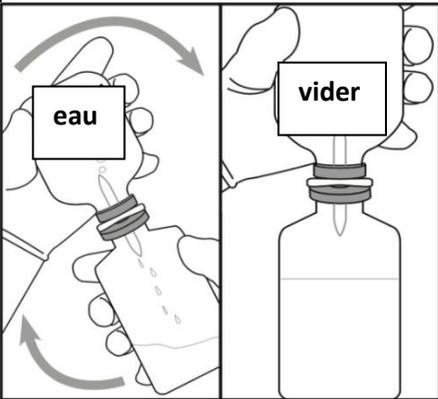
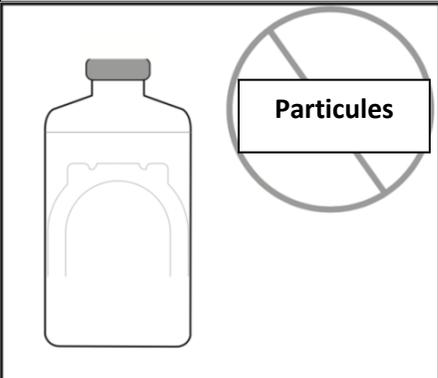
Parties du bouchon en caoutchouc de la fiole de 100 mg de Activase :	<div data-bbox="505 226 704 428" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Centre (pour le perforateur)</p> <p>Point décentré (pour l'aiguille)</p> </div> 
Fiole contenant de l'eau stérile pour injection	
Remarque : Ne pas 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 data-bbox="537 1478 675 1612" style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">Tampon d'alcool</div> <div data-bbox="716 1535 862 1669" style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block; margin-left: 20px;">Tampon d'alcool</div>
Nécessaire à perfusion i.v.	

Étape 1 : Nettoyer les bouchons	
	<ul style="list-style-type: none">• 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	
	<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>
Étape 3 : Perforer le bouchon de la fiole de ACTIVASE	
	<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>

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

PERFUSION ACCÉLÉRÉE DE 90 MINUTES

Préparer et administrer la dose de ACTIVASE rt-PA pour perfusion accélérée de la manière suivante :

- A. L'une des trois méthodes suivantes peut être employée pour la préparation du bolus :
- 1) À l'aide d'une seringue, aspirer 15 ml 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 et insérer simplement l'aiguille dans le bouchon de la fiole de ACTIVASE rt-PA.
 - 2) Après amorce de la perfusion, aspirer 15 ml à partir d'un point de ponction (auxiliaire) de la tubulure.
 - 3) Programmer la pompe à perfusion de telle sorte que le patient reçoive un bolus de 15 ml (1 mg/ml) au début de la perfusion.

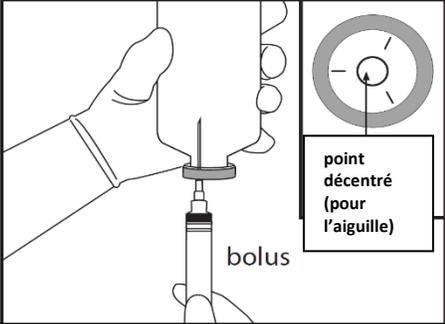
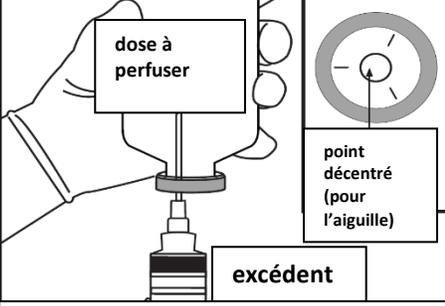
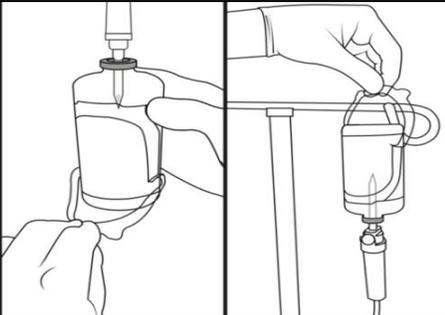
- B. Le reste de la dose de ACTIVASE rt-PA peut être administré à l'aide d'un sac en chlorure de polyvinyle ou d'une fiole en verre et un nécessaire à perfusion.

PERFUSION DE 3 HEURES

- A. L'une des trois méthodes suivantes peut être employée pour la préparation du bolus :
- 1) À l'aide d'une seringue, aspirer de 6 à 10 ml 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 et insérer simplement l'aiguille dans le bouchon de la fiole de ACTIVASE rt-PA.
 - 2) Après amorce de la perfusion, aspirer de 6 à 10 ml à partir d'un point de ponction (auxiliaire) de la tubulure.
 - 3) Programmer la pompe à perfusion de telle sorte que le patient reçoive un bolus de 6 à 10 ml (1 mg/ml) au début de la perfusion.
- B. 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	
 <p>Lire les importants renseignements à droite avant de préparer la dose.</p>	<ul style="list-style-type: none">! 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. <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>
Étape 6 : Préparer le bolus	
	<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. <ul style="list-style-type: none">! 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	
	<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. <ul style="list-style-type: none">! 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	
	<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. <ul style="list-style-type: none">! 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 et 100 mg	Acide phosphorique, L-arginine et polysorbate 80

Description

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.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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

Le traitement habituel de l'infarctus du myocarde ne doit pas tarder après qu'il a été établi que la thrombolyse a réussi. L'évaluation et le traitement d'une cardiopathie athéromateuse sous-jacente doivent être effectués selon les directives cliniques.

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.

Hémorragie

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).

L'emploi concomitant d'héparine en tant qu'agent anticoagulant augmente le risque d'hémorragie.

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).

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 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.

Dans un petit groupe de patients souffrant d'AIM, risquant peu de mourir d'une cause cardiaque (c.-à-d. sans antécédents d'infarctus du myocarde, de classe I selon Killip) et atteints d'hypertension à l'arrivée, il est possible que le risque d'un AVC compense l'effet bénéfique du traitement thrombolytique sur la mortalité.

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.

Appareil cardiovasculaire

Arythmies

La thrombolyse coronarienne peut entraîner des arythmies associées au rétablissement de l'irrigation sanguine. Ces arythmies (comme la bradycardie sinusale, le rythme idioventriculaire accéléré, la dépolarisation ventriculaire prématurée, la tachycardie ventriculaire) ne sont pas différentes de celles que l'on observe souvent au cours de l'évolution habituelle d'un infarctus aigu du myocarde et peuvent être traitées par des antiarythmiques habituels. Il est recommandé que le traitement antiarythmique de la bradycardie ou de l'hyperexcitabilité ventriculaire, ou des deux, soit disponible lorsque des perfusions de ACTIVASE rt-PA sont administrées.

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.

Utilisation d'antithrombotiques

On peut administrer de l'acide acétylsalicylique (AAS) et de l'héparine en concomitance avec la perfusion de ACTIVASE rt-PA, ou après la perfusion. Étant donné que l'héparine, l'AAS ou ACTIVASE rt-PA administrés seuls peuvent occasionner des complications hémorragiques, on recommande une surveillance attentive visant à déceler toute hémorragie, en particulier aux points de ponction artérielle.

Système immunitaire

Hypersensibilité

Les réactions anaphylactoïdes associées à l'administration de ACTIVASE 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.

Angio-œdème

Un angio-œdème a été observé pendant l'expérience clinique avec le produit depuis sa mise en marché chez des patients traités pour un IAM (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Hypersensibilité). L'angio-œdème est apparu pendant la perfusion de ACTIVASE rt-PA et 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.

Réadministration

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

Femmes enceintes

ACTIVASE 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 ne doit être administré durant la grossesse que si les bienfaits possibles l'emportent sur les risques pour le fœtus.

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.

Enfants et adolescents

L'innocuité et l'efficacité de ACTIVASE rt-PA chez les enfants n'ont pas été établies. Ce traitement n'est par conséquent pas recommandé chez les enfants.

Personnes âgées

Les risques associés au traitement peuvent augmenter chez les personnes âgées (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES et PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

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^{13,22,23}. 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 observée principalement à des sites perturbés ou envahis (p. ex. incisions veineuses, ponctions artérielles, siège d'une intervention chirurgicale récente).

Hypersensibilité

Très peu de réactions d'hypersensibilité telles que la réaction anaphylactoïde, la réaction anaphylactique, l'œdème laryngé, l'angio-œdème, les éruptions cutanées, l'urticaire et le choc ont été signalées (moins de 0,02 %). Aucune relation de cause à effet n'a été établie. 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.

Incidence d'hémorragies signalées durant le traitement par ACTIVASE

L'incidence de l'ensemble des accidents vasculaires cérébraux signalés chez des patients recevant ACTIVASE rt-PA en perfusion accélérée (90 minutes) dans l'essai GUSTO était de 1,6 %, alors que l'incidence d'accidents vasculaires cérébraux non fatals était de 0,9 %. L'incidence d'accidents vasculaires cérébraux hémorragiques, dont certains n'ont pas été fatals, était de 0,7 %. L'inspection de

données antérieures à celles de l'étude GUSTO montre que, dans six études à double insu avec placebo et répartition au hasard de patients recevant une perfusion de 3 heures de ACTIVASE rt-PA (≤ 100 mg), l'incidence de l'ensemble des accidents vasculaires cérébraux était de 1,2 % (37/3 161), comparativement à 0,9 % (27/3 092) chez les patients recevant le placebo.

Bien que l'incidence d'accidents vasculaires cérébraux, y compris les accidents hémorragiques, augmente avec l'âge, le traitement par perfusion accélérée de ACTIVASE rt-PA réduit le taux de mortalité même chez les personnes âgées. En effet, dans un sous-groupe prédéfini de sujets de plus de 75 ans composant 12 % des patients admis dans l'étude GUSTO, l'incidence d'accidents vasculaires cérébraux était de 4,0 % chez ceux qui ont reçu une perfusion accélérée de ACTIVASE rt-PA, de 2,8 % chez ceux qui ont reçu de la streptokinase (héparine intraveineuse) et de 3,2 % chez ceux qui ont reçu de la streptokinase (héparine sous-cutanée) (voir le tableau 1). L'incidence de mortalité toutes causes confondues ou d'accidents vasculaires cérébraux après 30 jours était cependant de 20,6 % dans le sous-groupe ayant reçu une perfusion accélérée de ACTIVASE rt-PA, de 21,5 % dans celui ayant reçu la streptokinase (héparine intraveineuse) et de 22,0 % dans celui ayant reçu la streptokinase (héparine sous-cutanée).

Tableau 1

	rt-PA		SK (i.v.)		SK (s.c.)	
	%	%	Valeur <i>p</i>	%	Valeur <i>p</i>	
Accident vasculaire cérébral	1,6 %	1,4 %	0,32	1,2 %	0,03	
Hémorragie intracrânienne	0,7 %	0,6 %	0,22	0,5 %	0,02	
AVC chez les sujets de plus de 75 ans	4,0 %	2,8 %	0,09	3,2 %	0,27	
Hémorragie intracrânienne chez les sujets de plus de 75 ans	2,0 %	1,1 %	0,06	1,3 %	0,17	

La valeur *p* est fournie aux fins de comparaison avec le rt-PA.

Dans des études menées auprès de plus de 1 300 patients ayant reçu des doses différentes de ACTIVASE rt-PA sous forme de perfusion de 3 heures, l'incidence d'hémorragie interne significative (estimée à 250 ml ou plus) a été la suivante :

- région gastro-intestinale : 5 %
- région génito-urinaire : 4 %

L'incidence d'hémorragie modérée ou grave observée auprès de plus de 10 000 patients [étude GUSTO] par suite de l'administration d'une perfusion accélérée de 100 mg ou moins de ACTIVASE rt-PA a été la suivante :

- région gastro-intestinale : 1,5 %

- région génito-urinaire : 0,5 %

L'incidence d'hémorragie intracrânienne observée avec des doses allant jusqu'à 120 mg (par perfusion de 3 heures) a été de 0,4 %, valeur ayant augmenté à 1,3 % avec des doses supérieures à 120 mg (120 à 180 mg). Chez les patients traités par 100 mg ou moins (perfusion accélérée, ajustement posologique en fonction du poids) de ACTIVASE rt-PA, l'incidence d'hémorragie intracrânienne a été de 0,7 %. La dose totale maximale de ACTIVASE rt-PA ne doit pas dépasser 100 mg pour le traitement de l'infarctus aigu du myocarde.

Des décès sont survenus ainsi que des handicaps permanents chez les patients ayant été victimes d'accident vasculaire cérébral ou d'une autre forme d'hémorragie grave.

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

Sans objet

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les réactions indésirables suivantes ont été observées chez des patients recevant ACTIVASE 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 sur leur incidence est inconnu.

Les patients souffrant d'infarctus du myocarde peuvent subir les complications potentiellement fatales suivantes : choc cardiogène, arythmies, bloc AV, œdème pulmonaire, insuffisance cardiaque, arrêt cardiaque, ischémie récurrente, récurrence d'infarctus du myocarde, rupture du myocarde, régurgitation mitrale, épanchement péricardique, péricardite, tamponnade cardiaque, thrombose ou embolie veineuse, dissociation électromécanique. D'autres réactions indésirables ont été signalées, principalement la nausée et les vomissements, l'hypotension et la fièvre.

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.

Des cas d'angio-œdème ont été observés après l'administration de ACTIVASE rt-PA chez des patients traités en concomitance par un inhibiteur de l'ECA. Toutefois, la signification de cette observation n'a pas été déterminée (voir APERÇU DES EFFETS INDÉSIRABLES, Hypersensibilité).

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 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.

Environ 80 % des patients souffrant d'un infarctus myocardique transmural diagnostiqué moins de 4 heures après le début des symptômes présentent une occlusion de l'artère coronaire responsable de l'infarctus.

Pharmacologie détaillée

Effet sur la coagulation

ACTIVASE rt-PA diffère des autres activateurs du plasminogène parce qu'il est fibrinodépendant. Plusieurs facteurs peuvent expliquer la fibrinolyse relativement sélective produite par ACTIVASE rt-PA, c'est-à-dire l'activation localisée du système fibrinolytique : la grande affinité de cet activateur tissulaire du plasminogène pour la fibrine, l'activation fibrinodépendante de l'activateur tissulaire du plasminogène et la coprécipitation du plasminogène à l'intérieur du caillot fibrineux. Par conséquent, ACTIVASE rt-PA dissout le caillot *in vivo* sans entraîner d'effets généraux importants.

Deux études contrôlées sur des cas d'infarctus aigu du myocarde ont mesuré les taux de fibrinogène

plasmatique circulant après la perfusion d'activateurs. Les résultats obtenus avec ACTIVASE rt-PA ont été comparés à ceux d'un activateur non sélectif, la streptokinase. Dans la première étude, les taux de fibrinogène circulant (mesurés par la détermination de la vitesse de coagulation) étaient d'environ 61 % de la valeur initiale chez les patients traités par ACTIVASE rt-PA et d'environ 12 % chez ceux qui avaient reçu la streptokinase. Dans la seconde étude, les taux de fibrinogène après le traitement (mesurés par la méthode de précipitation par le phosphate de sodium) étaient d'environ 75 % de la valeur initiale avec ACTIVASE rt-PA et de 53 % avec la streptokinase.

Dans un essai comparatif mené par le *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI) dans des cas d'IAM, et portant sur la réponse en fonction de trois différentes doses de ACTIVASE rt-PA, les taux plasmatiques initiaux de fibrinogène (mesurés par la méthode de précipitation de 1 à 2 heures après la perfusion) étaient de 96 %, de 90 % et de 77 % pour les doses de 80 mg, de 100 mg et de 150 mg respectivement.

En général, il semble que des taux de fibrinogène excédant environ 100 mg par décilitre soient importants pour maîtriser la plupart des hémorragies. Dans deux études multicentriques portant sur la dégradation du fibrinogène circulant produite par ACTIVASE rt-PA dans des cas d'IAM, moins de 5 % des patients présentaient des taux de fibrinogène inférieurs à 100 mg % (mg/dl — mesurés par des techniques de précipitation). Dans deux études multicentriques portant sur ACTIVASE rt-PA dans des cas d'IAM, moins de 25 % des patients présentaient des taux de fibrinogène inférieurs à 100 mg % (mesurés par les techniques du temps de coagulation). Par contre, un essai multicentrique comparant ACTIVASE rt-PA à la streptokinase a révélé une incidence de taux de fibrinogène inférieurs à 100 mg % dans le groupe streptokinase (mesurée par les techniques du temps de coagulation) de 95 %.

Une autre façon de mesurer l'activation fibrinolytique systémique consiste à suivre l'élévation des produits de dégradation du fibrinogène et de la fibrine (PDF). Dans une étude comparant ACTIVASE rt-PA à la streptokinase dans des cas d'IAM, les PDF ont augmenté à 0,75 mg/ml dans le groupe traité par la streptokinase, alors que dans le groupe traité par ACTIVASE rt-PA, ils n'ont atteint que 0,10 mg/ml.

Études sur l'infarctus du myocarde

On a démontré, dans des études contrôlées par angiographie, que l'administration intraveineuse de ACTIVASE rt-PA améliore rapidement et de façon significative l'irrigation du vaisseau coronaire obstrué. Dans l'étude TIMI (thrombolyse dans l'infarctus du myocarde) (contrôlée par angiographie 90 minutes après le début du traitement thrombolytique), parrainée par le *National Heart, Lung and Blood Institute* et menée auprès de 316 patients dans 13 centres pour comparer les effets thrombolytiques intraveineux de ACTIVASE rt-PA et de la streptokinase, ACTIVASE rt-PA a produit une reperfusion chez 66 % des patients comparativement à 36 % chez les patients traités par la streptokinase. Au cours d'une phase subséquente non comparative de la même étude, qui comprenait 139 patients, ACTIVASE rt-PA a produit une reperfusion chez 73 % des patients qui avaient reçu au moins de 70 à 100 mg pendant 90 minutes. Une seconde étude randomisée, *The European Cooperative Trial*, a démontré la même efficacité de ACTIVASE rt-PA intraveineux.

Le taux de recanalisation obtenu avec une dose de 70 mg égale celui obtenu avec une dose de 100 mg après 90 minutes, mais la dose de 100 mg provoque la thrombolyse plus rapidement. Le tableau qui suit résume les résultats de l'étude ouverte TIMI sur les réponses aux doses :

POURCENTAGE DE VAISSEaux RECANALISÉS		
Temps écoulé depuis le début de la perfusion	Dose pendant les 90 premières minutes	
	70 mg	100 mg
30 minutes	24 %	42 %
60 minutes	57 %	68 %
90 minutes	71 %	76 %
Nombre de patients	83	62

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. Il n'y a pas de différence entre la demi-vie plasmatique initiale dominante observée après une perfusion de 3 heures ou après une perfusion accélérée dans l'infarctus aigu du myocarde (IAM). 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 : alteplase pour injection

Nom chimique : alteplase

Formule moléculaire et masse moléculaire :

La masse théorique du rt-PA est de 65 000 daltons.

Les figures 1 et 2 montrent la séquence d'acides aminés.

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).

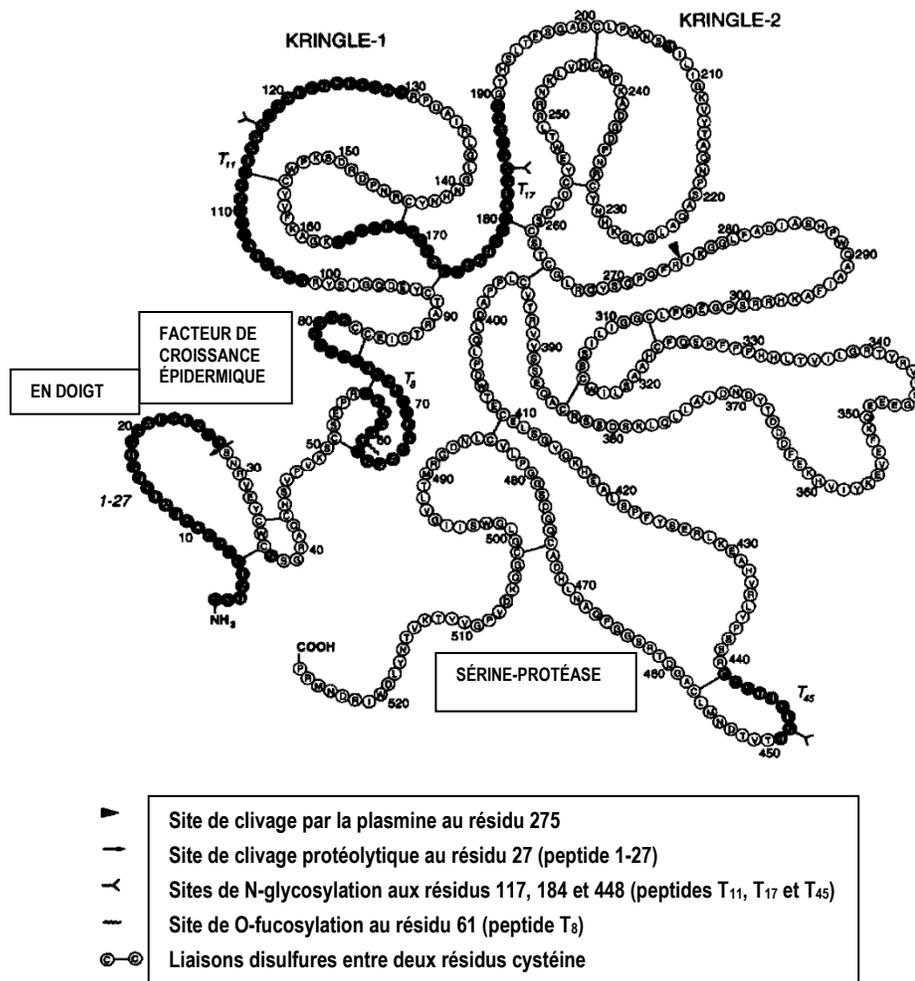


FIGURE 2

rt-PA (527 résidus)

SYQVICRDEKTQMIYQQHQSWLRPVLRSNRVEYCWNSGRAQCHSVPVKSCSEPRCFNG
GTCQQALYFSDVCQCPEGFAGKCCEIDTRATCYEDQGISYRGTWSTAESGAECTNWSS
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 rt-PA 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 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).

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Infarctus aigu du myocarde

Études chez les patients présentant un infarctus aigu du myocarde

Deux schémas posologiques de ACTIVASE rt-PA ont été étudiés chez les patients ayant présenté un IAM : une perfusion en accéléré et une perfusion s'échelonnant sur 3 heures. L'efficacité comparative de ces deux schémas posologiques n'a pas été évaluée.

Il n'existe aucune différence dans la demi-vie plasmatique dominante initiale lors d'une perfusion accélérée ou d'une perfusion de 3 heures dans les cas d'IAM.

Essai GUSTO — Perfusion accélérée de 90 minutes

Une perfusion accélérée de ACTIVASE rt-PA pendant 90 minutes chez des patients souffrant d'infarctus aigu du myocarde a fait l'objet d'un essai multicentrique international (GUSTO), mené auprès de 41 021 patients répartis au hasard dans les quatre groupes de traitements thrombolytiques suivants : perfusion accélérée de ACTIVASE rt-PA (< 100 mg pendant 90 minutes) plus héparine intraveineuse; streptokinase ($1,5 \times 10^6$ unités pendant 60 minutes) plus héparine intraveineuse; streptokinase ($1,5 \times 10^6$ unités pendant 60 minutes) plus héparine sous-cutanée; ACTIVASE rt-PA ($1,0$ mg/kg pendant 60 minutes) en association avec de la streptokinase ($1,0 \times 10^6$ unités pendant 60 minutes). Les patients ont reçu de l'acide acétylsalicylique (AAS) quotidiennement. Les résultats de cet essai sont présentés dans le tableau 2.

La mortalité après 30 jours dans le groupe recevant la perfusion accélérée de ACTIVASE rt-PA était de 1 % inférieure (réduction du risque relatif de 14 %) à celle observée dans le groupe recevant de la streptokinase (héparine intraveineuse ou sous-cutanée). En outre, l'incidence de mortalité après 30 jours toutes causes confondues ou d'AVC à issue non fatale observée dans le groupe recevant ACTIVASE rt-PA était de 1 % inférieure (réduction du risque relatif de 12 %) à celle observée dans le groupe recevant la streptokinase (héparine intraveineuse) et de 0,8 % (réduction du risque relatif de 10 %) inférieure à celle observée dans le groupe recevant de la streptokinase (héparine sous-cutanée). Les données recueillies au cours d'un suivi d'un an suggèrent que le médicament a un effet bénéfique soutenu sur la mortalité. L'analyse de sous-groupes de patients en fonction de l'âge, de l'emplacement de l'infarctus et du temps écoulé depuis l'apparition des symptômes jusqu'à l'administration du traitement thrombolytique a démontré chaque fois une diminution de la mortalité après 30 jours dans le groupe ayant reçu la perfusion accélérée de ACTIVASE rt-PA. Chez les patients de plus de 75 ans, un sous-groupe prédéfini composant 12 % des patients inscrits à l'étude, l'incidence d'AVC a été de 4,0 % dans le groupe ayant reçu la perfusion accélérée de ACTIVASE rt-PA, de 2,8 % dans celui ayant reçu la streptokinase (héparine intraveineuse) et de 3,2 % dans celui ayant reçu la streptokinase (héparine sous-cutanée); l'incidence de mortalité après 30 jours toutes causes confondues ou d'AVC à issue non fatale a été de 20,6 % dans le groupe ayant reçu la perfusion accélérée de ACTIVASE rt-PA, de 21,5 %

dans celui ayant reçu la streptokinase (héparine intraveineuse) et de 22,0 % dans celui ayant reçu la streptokinase (héparine sous-cutanée).

Perfusion de 3 heures chez des patients souffrant d'infarctus aigu du myocarde

Chez les patients étudiés ayant subi une coronarographie avant et après la perfusion, l'emploi de ACTIVASE rt-PA a produit une reperfusion des vaisseaux occlus établis dans les 90 minutes après le début du traitement thrombolytique chez environ 70 % des patients. Dans deux études auprès de 145 patients, l'administration de ACTIVASE rt-PA a produit la reperfusion chez 73 % des patients ayant reçu de 70 à 100 mg (40,6 à 58 x 10⁶ UI) pendant 90 minutes. Au cours de deux essais contrôlés à double insu avec répartition au hasard des patients ayant subi un infarctus aigu du myocarde, la fonction ventriculaire s'est améliorée et l'incidence d'insuffisance cardiaque congestive clinique a diminué chez les patients ayant reçu une perfusion de 80 à 100 mg de ACTIVASE rt-PA par rapport à ceux ayant reçu un placebo.

Comparativement à celui des patients ayant reçu un placebo, le taux de survie après 30 jours de ceux qui ont reçu ACTIVASE rt-PA s'est amélioré dans l'étude ASSET, étude à double insu comprenant 5 013 patients recevant soit ACTIVASE rt-PA, soit un placebo en perfusion dans les 5 heures suivant l'apparition des symptômes d'IAM. En effet, le taux global de mortalité après un mois était de 7,2 % dans le groupe ayant reçu ACTIVASE rt-PA et de 9,8 % dans le groupe ayant reçu le placebo en perfusion ($p = 0,001$). Cet écart était encore apparent après 6 mois (10,4 % dans le groupe ayant reçu ACTIVASE rt-PA et 13,1 % dans le groupe ayant reçu le placebo, $p = 0,008$).

Dans l'étude LATE, comprenant 5 711 patients ayant reçu une perfusion d'alteplase (100 mg pendant 3 heures) ou d'un placebo moins de 6 à 24 heures après le début des symptômes d'IAM, le taux de mortalité après 35 jours était de 8,9 % dans le groupe ayant reçu ACTIVASE rt-PA et de 10,3 % dans le groupe ayant reçu le placebo (valeur p non significative). L'analyse préspecifiée du taux de survie en fonction d'un traitement administré moins de 12 heures après le début des symptômes démontre que la réduction de la mortalité est significativement supérieure chez les patients ayant reçu ACTIVASE rt-PA, le taux de mortalité chez ceux-ci étant de 8,9 %, comparativement à 12,0 % chez les patients ayant reçu un placebo ($p = 0,0229$).

Résultats de l'étude

Tableau 2. Résultats de l'essai GUSTO

PARAMÈTRE	PERFUSION ACCÉLÉRÉE DE ACTIVASE RT-PA (HÉPARINE I.V.)	STREPTOKINASE (HÉPARINE I.V.)	VALEUR P*	STREPTOKINASE (HÉPARINE S.C.)	VALEUR P*
Mortalité après 30 jours	6,3 %	7,3 %	0,003	7,3 %	0,007
Mortalité après 30 jours ou AVC à issue non fatale	7,2 %	8,2 %	0,006	8,0 %	0,036
Mortalité après 24 heures	2,4 %	2,9 %	0,009	2,8 %	0,029

* La valeur p bilatérale est donnée à titre comparatif pour le groupe recevant la perfusion accélérée de ACTIVASE rt-PA et le groupe témoin recevant la streptokinase.

Le tableau 3 présente l'ensemble des épisodes survenus à l'hôpital chez tous les patients ainsi que chez ceux qui étaient encore en vie après 30 jours.

Tableau 3. Interventions et épisodes cliniques intrahospitaliers¹

	TOUS LES PATIENTS			SURVIVANTS APRÈS 30 JOURS ²		
	SK (RÉUNIS) %		ACTIVASE %	SK (RÉUNIS) %		ACTIVASE %
Récidive d'infarctus	3,9		4,1	3,4		3,6
Choc cardiogène	6,5	** *	5,0	3,2	** *	2,3
Pontage aortocoronarien	8,3		9,0	8,6		9,2
Angioplastie transluminale percutanée de l'artère touchée ³	14,3		14,6	14,8		15,2
Insuffisance cardiaque ou œdème pulmonaire	16,7	** *	15,0	14,3	**	13,1
Ischémie récurrente	20,3		19,7	20,1		19,6
Hypotension prolongée	12,8	** *	10,0	9,4	** *	7,0
Bloc auriculoventriculaire du 2 ^e ou du 3 ^e degré	8,9	** *	7,3	7,6	** *	6,2
Tachycardie ventriculaire	6,5	*	5,7	4,8		4,4
Fibrillation ventriculaire	6,9	*	6,2	5,0		4,6
Asystole	6,0	**	5,1	1,9		1,7
Fibrillation/flutter auriculaire	9,9	**	8,7	9,1	**	8,0
Régurgitation mitrale aiguë	1,5		1,3	1,3		1,1
Sonde de Swan-Ganz	12,6	**	11,5	11,5		10,7
Cardioversion	9,8	**	8,6	7,4	*	6,7
Angiographie	55	*	56,5	57,4	*	58,9

¹ Épisodes différents du décès, de l'AVC ou de l'hémorragie

² Patients encore vivant après 30 jours

³ Artère liée à l'infarctus

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Une sous-étude angiographique de l'étude GUSTO a permis de recueillir des données sur la perméabilité de l'artère responsable de l'infarctus. Les résultats figurent dans le tableau 4. Le taux de réocclusion observé était semblable dans les trois groupes de traitement.

Tableau 4

Perméabilité	Administration accélérée de ACTIVASE rt-PA			Streptokinase (héparine i.v.)			Streptokinase (héparine s.c.)		
	TIMI 2 ou 3	TIMI 3	(N)	TIMI 2 ou 3	TIMI 3	(N)	TIMI 2 ou 3	TIMI 3	(N)
90 minutes	81,3 % *	54,8 % *	(272)	59,0 %	30,7 %	(261)	53,5 %	27,3 %	(260)
180 minutes	76,3 %	41,3 %	(80)	72,4 %	38,2 %	(76)	71,6 %	34,7 %	(95)
24 heures	88,9 %	39,5 %	(81)	87,5 %	47,2 %	(72)	82,1 %	56,7 %	(67)
De 5 à 7 jours	83,3 %	63,9 %	(72)	90,9 %	67,5 %	(77)	78,7 %	58,7 %	(75)

* $p < 0,001$ comparativement à la streptokinase et à l'héparine i.v. ou s.c. Aucune différence significative dans les autres groupes de traitement.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

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

- 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.
- 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 pathologiques ou physiologiques 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 concordent 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.

Pourquoi utilise-t-on ACTIVASE rt-PA?

ACTIVASE rt-PA (alteplase pour injection) est indiqué par voie intraveineuse chez les patients adultes afin de produire :

- la lyse d'un thrombus soupçonné obstruant l'artère coronaire, associé à un infarctus myocardique transmural évolutif, et
- une réduction de la mortalité associée à l'infarctus aigu du myocarde (IAM), une amélioration de la fonction ventriculaire après un IAM et une réduction de l'incidence d'insuffisance cardiaque.

Comment ACTIVASE rt-PA agit-il?

Lorsque ACTIVASE rt-PA est introduit dans la circulation générale, 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 :

- hypersensibilité à l'alteplase, à tout ingrédient de la préparation ou à tout composant du contenant;
- trouble hémorragique ou antécédents de saignements;
- antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC);
- patients recevant d'autres anticoagulants par voie intraveineuse;
- intervention chirurgicale récente ou traumatisme récent;

- tumeur au cerveau, anomalie des vaisseaux sanguins ou anévrisme;
- hypertension (« haute pression ») non maîtrisée (c.-à-d. tension systolique > 180 mm Hg ou tension diastolique > 110 mm Hg);
- réanimation cardio-respiratoire traumatique récente.

La complication la plus fréquente durant le traitement par ACTIVASE rt-PA est l'hémorragie. L'utilisation d'héparine (un anticoagulant) en même temps que ACTIVASE rt-PA contribue au risque d'hémorragie.

Consultez votre professionnel de la santé avant 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 :

- intervention chirurgicale majeure 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 \geq 175 mm Hg et tension artérielle diastolique \geq 110 mm Hg ou les deux);
- 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.

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 ci-dessous 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).

Comment utiliser ACTIVASE rt-PA?

ACTIVASE rt-PA doit être administré par voie intraveineuse seulement par un professionnel de la santé ayant reçu la formation nécessaire.

Posologie recommandée et ajustement posologique

ACTIVASE rt-PA peut être utilisé dans la prise en charge de l'IAM suivant deux schémas posologiques.

Perfusion accélérée de 90 minutes

La dose totale recommandée, calculée en fonction du poids du patient, ne doit pas dépasser 100 mg.

- Pour les patients de plus de 67 kg, la dose recommandée est de 100 mg, administrée sous forme de bolus intraveineux de 15 mg, suivie d'une perfusion de 50 mg administrée pendant 30 minutes, puis d'une perfusion de 35 mg, administrée pendant 60 minutes.

- Pour les patients de moins de 67 kg, la dose recommandée est de 15 mg, administrée sous forme de bolus intraveineux, suivie d'une perfusion de 0,75 mg/kg (sans dépasser 50 mg), administrée pendant 30 minutes, puis d'une perfusion de 0,50 mg/kg (sans dépasser 35 mg), administrée pendant 60 minutes.

La perfusion de 90 minutes n'est recommandée que jusqu'à 6 heures après l'apparition des symptômes d'IAM.

Perfusion de 3 heures

La dose recommandée est de 100 mg, 60 mg étant administrés pendant la première heure (de 6 à 7 mg sous forme de bolus durant les 60 à 120 premières secondes, et le restant sous forme de perfusion continue), 20 mg sont administrés par perfusion continue pendant la deuxième heure, et 20 mg sont administrés par perfusion continue pendant une à quatre heures.

Pour les patients de moins de 65 kg, une dose de 1,25 mg/kg peut être justifiée. La perfusion de 3 heures n'est recommandée que jusqu'à 12 heures après l'apparition des symptômes d'IAM.

Pour en savoir plus sur la préparation et l'administration, veuillez consulter la partie I de la monographie, RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS 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.

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

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.

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 d'un cathéter, ponction, intervention chirurgicale)
- Nausées et/ou vomissements, hypotension artérielle et fièvre
- Chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde, des manifestations liées à la maladie peuvent survenir et entraîner la mort.

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			
Saignement gastro-intestinal (5,0 %)		✓	
Saignement génito-urinaire (voies urinaires) (4,0 %)		✓	
Hémorragie intracérébrale (saignement à l'intérieur du crâne) (1,3 %)		✓	
INCONNU			
Hémorragie interne touchant les poumons		✓	
Thromboembolie		✓	
Embolie due au cholestérol		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant 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.

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.

Dernière révision : 26 juin 2024

© 1996–2024 Hoffmann-La Roche Limited/Limitée

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

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

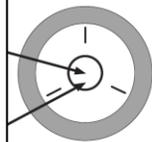


Fiole contenant ACTIVASE
(pas sous vide)



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

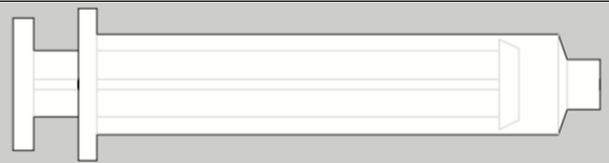
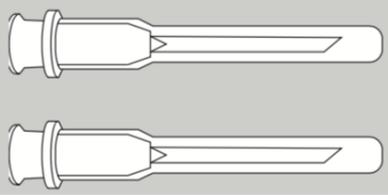
Remarque :

Ne pas utiliser d'eau bactériostatique pour injection, USP



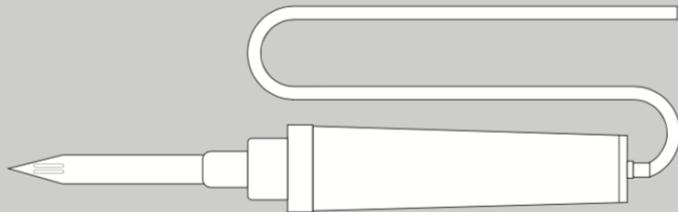
Renseignements posologiques

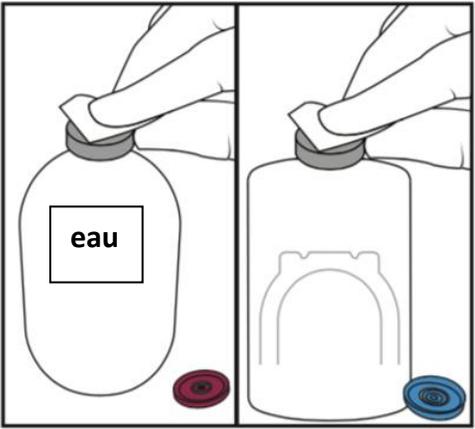
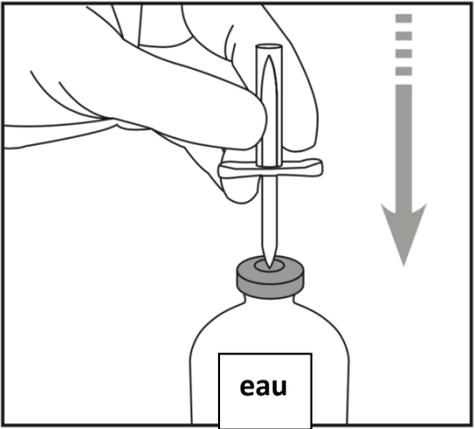
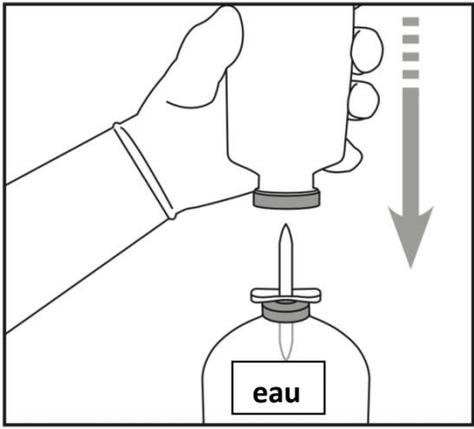
Mode d'emploi

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	

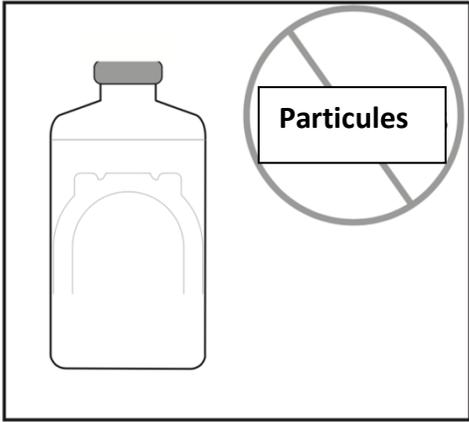


Nécessaire à perfusion i.v.

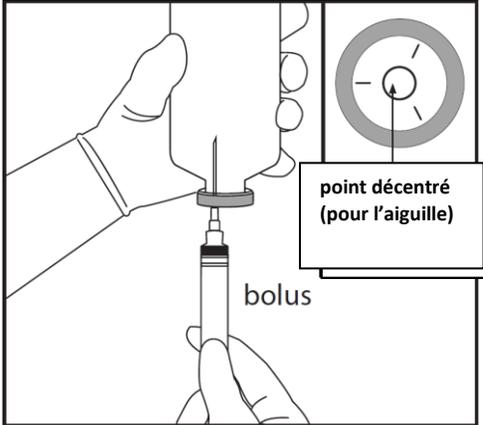
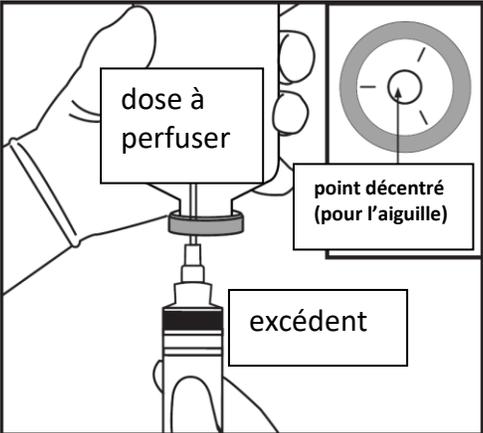
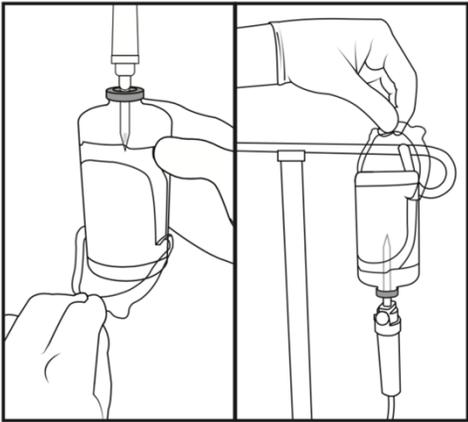


Activase® (alteplase)	Activase® (alteplase)	Activase® (alteplase)
Reconstitution (respecter les règles de l'asepsie)		
Étape 1 : Nettoyer les bouchons	Étape 2 : Perforer le bouchon de la fiole d'eau	Étape 3 : Perforer le bouchon de la fiole de Activase
		
<ul style="list-style-type: none"> ● Décapsuler 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. 	<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>! Ne pas retourner la fiole d'eau, car de l'eau pourrait fuir, ce qui fausserait la dose.</p>	<p>! Si le perforateur n'est pas inséré au centre du bouchon en caoutchouc, celui-ci pourrait s'enfoncer dans la fiole.</p>
--	---	--

<p>Activase® (alteplase)</p>	<p>Activase® (alteplase)</p>	<p>Activase® (alteplase)</p>
<p>Reconstitution (respecter les règles de l'asepsie)</p>		<p>Mise en garde concernant l'administration</p>
<p>Étape 4 : Inverser les fioles et transférer l'eau</p>	<p>Étape 5 : Examiner la solution</p>	
		

<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>	<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. ● Laisser au besoin la solution reposer pendant quelques minutes pour permettre la dissipation des grosses bulles. 	<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 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).