

MONOGRAPHIE

Pr **ACTIVASE[®] 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 Limitée
7070 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 5M8

Date de révision :
le 1^{er} mai 2018

www.rochecanada.com

Numéro de contrôle de la présentation : 211421

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

© Copyright 1996 - 2018 Hoffmann-La Roche Limitée

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	12
SURDOSAGE.....	15
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	16
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	19
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	19
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	19
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	21
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	21
ESSAIS CLINIQUES	21
TOXICOLOGIE	23
RÉFÉRENCES	26
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	28

Pr **ACTIVASE®** rt-PA

alteplase pour injection

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation / concentration	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Intraveineuse (i.v.)	Poudre lyophilisée pour solution, 50 mg, 100 mg	L-arginine, acide phosphorique et polysorbate 80

ACTIVASE rt-PA (alteplase pour injection) 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).

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

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 CONTRE-INDICATIONS).
- Les patients doivent être avertis des risques et des avantages potentiels de l'emploi d'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.

CONTRE-INDICATIONS

ACTIVASE rt-PA (alteplase pour injection) 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 posologiques, composition et conditionnement de la monographie.

Vu le risque d'hémorragie pouvant entraîner une grave invalidité ou le décès, le traitement par ACTIVASE rt-PA (alteplase pour injection) 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 d'ACTIVASE rt-PA n'ont pas été évaluées. **Ce traitement est donc déconseillé dans ces cas-là.**

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Il est connu que l'emploi d'ACTIVASE rt-PA cause des hémorragies graves et augmente l'incidence d'hémorragie intracrânienne. L'administration d'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 INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et CONTRE-INDICATIONS).

Généralités

ACTIVASE rt-PA (alteplase pour injection) 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 d'ACTIVASE rt-PA cause des hémorragies graves et augmente l'incidence d'hémorragie intracrânienne. L'administration d'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 Mises en gardes 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 intracrânienne³². **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 CONTRE-INDICATIONS). Les risques du traitement par ACTIVASE rt-PA (alteplase pour injection) 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.

Hémorragie

La complication la plus fréquente durant le traitement par ACTIVASE rt-PA (alteplase pour injection) 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 d'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 d'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 d'ACTIVASE rt-PA et toute administration concomitante d'anticoagulant doivent être interrompues immédiatement; un traitement doit alors être instauré (voir la section SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU 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, c.-à-d. 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

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

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 immunitaire

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 AVC ischémique aigu (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Hypersensibilité). L'angio-œdème est apparu pendant la perfusion d'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 d'ACTIVASE rt-PA.

Hypersensibilité

Les réactions anaphylactoïdes associées à l'administration d'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.

Utilisation d'antithrombotiques

L'emploi concomitant d'héparine ou d'acide acétylsalicylique au cours des premières 24 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.

Sang

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.

Populations particulières

Grossesse

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.

Allaitement

On ignore si ACTIVASE rt-PA se retrouve dans le lait maternel. Puisqu'un grand nombre de médicaments passent dans le lait maternel, la prudence est de rigueur chez les femmes qui allaitent et qui reçoivent ACTIVASE rt-PA.

Enfants

L'innocuité et l'efficacité d'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.

Personnes âgées

Les risques du traitement sont accrus chez les personnes âgées.

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.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Pendant la perfusion d'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 d'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.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables au médicament

Hémorragie : généralités

La réaction indésirable entraînée le plus souvent par ACTIVASE rt-PA (alteplase pour injection) est l'hémorragie^{13,22,23}. 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 d'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 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.

Réactions indésirables du médicament observées au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des réactions indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter ceux constatés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux signalés dans les essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détection des manifestations indésirables d'un médicament et pour l'approximation des taux.

Dans les cas d'AVC ischémique aigu, l'incidence d'hémorragie intracrânienne, surtout symptomatique, était plus élevée chez les patients sous ACTIVASE rt-PA (alteplase) que chez les patients sous placebo (voir aussi la section MODE D'ACTION ET 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 d'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 %) 9/99 (9,1 %)	54 (17,3 %) 2/110 (1,8 %)	Valeur <i>p</i> : 0,36 5,40 (1,14; 25,63) ^a
0-10	26/136 (19,1 %)	22/139 (15,8 %)	1,26 (0,67; 2,35)
11-20	29/77 (37,7 %)	30/63 (47,6 %)	0,67 (0,34; 1,31)
> 20			

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 ($p < 0,05$).

Autres réactions indésirables

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 d'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.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

L'interaction d'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 d'ACTIVASE rt-PA.

Un angio-œdème a été observé après l'administration d'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 la section RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Hypersensibilité).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

ACTIVASE rt-PA (alteplase pour injection) 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 d'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 d'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 premières 24 heures suivant l'apparition des symptômes n'ont jamais été étudiées.

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

Posologie recommandée et modification posologique

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

Préparation et administration

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

1. À l'aide d'une seringue, aspirer le volume approprié de solution d'ACTIVASE rt-PA reconstituée (1 mg/mL) directement à partir de la fiole. Lors de l'emploi des fioles de 50 mg, ne pas aspirer d'air dans la seringue auparavant; insérer simplement l'aiguille dans le bouchon de la fiole d'ACTIVASE rt-PA. Si l'on utilise une fiole de 100 mg, insérer l'aiguille à côté de la perforation laissée par le dispositif de transfert.
2. Après amorce de la perfusion, aspirer le volume approprié 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 du volume approprié au début de la perfusion.

B. Le reste de la dose d'ACTIVASE rt-PA peut être administré de la manière suivante :

Fioles de 50 mg – Utiliser un sac en chlorure de polyvinyle ou un flacon en verre et un nécessaire à perfusion.

Fioles de 100 mg – Retirer de la fiole tout médicament en sus de la quantité prescrite pour le patient. Insérer la pointe du nécessaire à perfusion dans le point de ponction créé par le dispositif de transfert dans le bouchon de la fiole d'ACTIVASE rt-PA reconstitué. Dégager le

support en plastique transparent de l'étiquette de la fiole d'ACTIVASE rt-PA et l'utilisez pour suspendre la fiole au support pour i.v.

Reconstitution et dilution

ACTIVASE rt-PA doit être reconstitué de façon aseptique en ajoutant à la fiole d'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 qu'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 d'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. Comme ACTIVASE rt-PA ne contient aucun agent de conservation, il ne doit être reconstitué qu'immédiatement avant l'utilisation (voir ENTREPOSAGE ET STABILITÉ).

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. 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 d'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

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

Reconstituer la solution en ajoutant, à l'aide du dispositif de transfert, le contenu de la fiole de 100 mL d'eau stérile pour injection USP fournie au contenu de la fiole contenant la poudre

d'ACTIVASE rt-PA. 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. **LES FIOLES DE 100 mg NE SONT PAS SOUS VIDE.**

Veillez lire les instructions suivantes concernant la reconstitution des fioles de 100 mg et l'administration :

1. Appliquer une méthode aseptique tout au long de la reconstitution.
2. Enlever la capsule protectrice d'une fiole d'ACTIVASE rt-PA et d'une fiole d'eau stérile pour injection USP.
3. Ouvrir l'emballage du dispositif de transfert en détachant l'étiquette.
4. Enlever le capuchon protecteur de l'une des extrémités du dispositif de transfert et, en tenant la fiole d'eau stérile debout, insérer la pointe verticalement dans le centre du bouchon en caoutchouc de la fiole.
5. Enlever le capuchon protecteur de l'autre extrémité du dispositif de transfert. **NE PAS RETOURNER LA FIOLE D'EAU STÉRILE.**
6. Tenir la fiole d'ACTIVASE rt-PA à l'envers et la placer de telle sorte que le centre du bouchon en caoutchouc soit directement au-dessus de la pointe du dispositif de transfert.
7. Appuyer sur la fiole d'ACTIVASE rt-PA afin d'insérer la pointe au centre du bouchon en caoutchouc de la fiole d'ACTIVASE rt-PA.
8. Retourner les deux fioles, de sorte que la fiole d'eau stérile se retrouve à l'envers au-dessus de la fiole d'ACTIVASE rt-PA et que l'eau s'écoule à travers le dispositif de transfert. S'assurer que tout le contenu de la fiole d'eau stérile passe dans la fiole d'ACTIVASE rt-PA (il ne devrait rester qu'environ 0,5 mL d'eau stérile dans la fiole de solvant). Le transfert prend environ deux minutes.
9. Retirer le dispositif de transfert et la fiole d'eau stérile vide de la fiole d'ACTIVASE rt-PA. Jeter le dispositif de transfert et la fiole d'eau stérile vide selon les règles de sécurité de l'établissement.
10. Remuer doucement la fiole en lui imprimant un mouvement de rotation pour dissoudre la poudre d'ACTIVASE rt-PA. **NE PAS AGITER.**

SURDOSAGE

Le surdosage peut entraîner de graves hémorragies. En cas d'hémorragie grave dans une région critique, interrompre immédiatement la perfusion d'ACTIVASE rt-PA (alteplase pour injection) 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 la prise en charge de tout surdosage soupçonné, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Effet sur la coagulation

ACTIVASE rt-PA (alteplase pour injection) 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^{3,4}. Par conséquent, ACTIVASE rt-PA dissout le caillot *in vivo* sans entraîner d'effets généraux importants^{2,33}.

Deux essais contrôlés sur l'infarctus aigu du myocarde (IAM) ont mesuré les taux plasmatiques de fibrinogène 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 streptokinase⁶. 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 streptokinase⁷.

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 d'ACTIVASE rt-PA, les taux plasmatiques initiaux de fibrinogène (mesurés par la méthode de précipitation 1 à 2 heures après la perfusion) étaient de 96 %, de 90 % et de 77 % pour les doses de 80 mg, 100 mg et 150 mg respectivement⁵.

En général, il semble que des taux de fibrinogène excédant environ 100 mg par décilitre soient importants pour maîtriser la plupart des hémorragies¹. 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)^{6,7}. 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)^{5,7}. Par contre, un essai multicentrique comparant ACTIVASE rt-PA à la streptokinase chez des patients ayant subi un IAM 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 %⁸.

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/mL¹⁸.

Études sur l'AVC ischémique aigu

Deux essais à double insu, contrôlés par placebo (les parties 1 et 2 de l'essai du NINDS sur le t-PA et l'AVC) ont été menés sur des sujets ayant un AVC ischémique aigu³¹. Les deux essais portaient sur des patients dont le déficit neurologique était mesurable, pour lesquels on a procédé à une sélection et à l'instauration du traitement à l'étude dans les 3 heures suivant les premiers symptômes. Une scanographie crânienne était effectuée avant le traitement pour confirmer l'absence d'hémorragie intracrânienne. En outre, les patients étaient exclus si leur état impliquait des risques de saignement (voir CONTRE-INDICATIONS) ou si leur déficit neurologique était mineur, si les symptômes s'amélioraient rapidement avant le traitement à l'étude, ou encore si leur glycémie était < 50 ou > 400 mg/dL.

Après la randomisation, les patients recevaient soit ACTIVASE rt-PA (alteplase pour injection) à raison de 0,9 mg/kg (maximum de 90 mg), soit un placebo. Un bolus initial de 10 % de la dose d'ACTIVASE rt-PA était administré pendant 1 minute, avant la perfusion intraveineuse continue du reste de la dose pendant 60 minutes (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Chez les patients qui n'avaient pas pris récemment d'anticoagulants oraux ni d'héparine, le traitement à l'étude était administré avant que l'on obtienne les résultats des épreuves de coagulation. Cependant, on arrêtait la perfusion si le temps de Quick préthérapeutique était supérieur à 15 secondes ou si on détectait une prolongation du temps de céphaline activé. Même si l'inscription des patients se faisait indépendamment du fait qu'ils aient pris ou non de l'acide acétylsalicylique (AAS), on interdisait l'administration d'anticoagulants ou d'antiplaquettaires durant les premières 24 heures suivant l'apparition des symptômes.

L'étude initiale (1^{re} partie du NINDS, n = 291) évaluait l'amélioration neurologique 24 heures après le début de l'AVC. Le critère d'évaluation primaire, soit la proportion de sujets ayant une amélioration de 4 points ou plus dans l'échelle NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*) ou un rétablissement complet (cote NIHSS = 0), ne différait pas significativement entre les groupes de traitement. Une analyse secondaire suggérait néanmoins une association entre de meilleurs résultats après 3 mois et le traitement par ACTIVASE rt-PA, d'après les échelles d'évaluation de l'AVC suivantes : indice de Barthel, échelle modifiée de Rankin, échelle de résultats de Glasgow et NIHSS.

La seconde étude (2^e partie du NINDS, n = 333) évaluait le résultat clinique à 3 mois comme résultat primaire. Un résultat favorable était défini comme une invalidité minimale ou nulle selon les quatre échelles d'évaluation de l'AVC : cote ≥ 95 sur l'indice de Barthel, > 1 sur l'échelle modifiée de Rankin, cote de 1 sur l'échelle de résultats de Glasgow et ≤ 1 sur la NIHSS. Le tableau 3 compare les groupes sous ACTIVASE rt-PA et sous placebo pour ce qui est des quatre échelles de résultats, considérées individuellement ou ensemble (équations d'estimation généralisée) (pour les données sur l'innocuité, voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Dans

l'étude, une issue favorable où l'invalidité était minime ou nulle est survenue chez au moins 11 % plus de patients sous ACTIVASE rt-PA que sous placebo, quelle que soit l'échelle employée. Les analyses secondaires ont relevé une constante amélioration neurologique et fonctionnelle d'après les quatre échelles, comme le montraient les cotes médianes. Ces résultats concordaient hautement avec les effets du traitement après 3 mois observés dans la 1^{re} partie.

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

Analyse	Fréquence d'un résultat favorable ¹				
	Placebo (n = 165)	ACTIVASE rt-PA (n = 168)	Différence absolue (IC à 95 %)	Fréquence relative ² (IC à 95 %)	Valeur <i>p</i> ³
Équations d'estimation généralisée (multivariées)	-	-	-	1,34 (1,05; 1,72)	0,02
Indice de Barthel	37,6 %	50,0 %	12,4 % (3,0; 21,9)	1,33 (1,04; 1,71)	0,02
Échelle modifiée de Rankin	26,1 %	38,7 %	12,6 % (3,7; 21,6)	1,48 (1,08; 2,04)	0,02
Échelle de Glasgow	31,5 %	44,0 %	12,5 % (3,3; 21,8)	1,40 (1,05; 1,85)	0,02
NIHSS	20,0 %	31,0 %	11,0 % (2,6; 19,3)	1,55 (1,06; 2,26)	0,02

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

² Une valeur > 1 indique une fréquence de rétablissement en faveur du traitement par ACTIVASE rt-PA.

³ La valeur *p* de fréquence relative provient des équations d'estimation généralisées avec association logarithmique.

On a évalué statistiquement la modification potentielle de l'efficacité thérapeutique par l'emploi antérieur d'acide acétylsalicylique sur l'ensemble de la population à l'étude (parties 1 et 2) (dans le groupe placebo, n = 312; 73 sujets avaient pris de l'acide acétylsalicylique et dans le groupe ACTIVASE rt-PA, n = 312; 102 avaient pris de l'acide acétylsalicylique). Aucune preuve

formelle de la modification de l'effet thérapeutique n'a été détectée en fonction de l'emploi antérieur d'acide acétylsalicylique.

Des analyses multivariées exploratrices portant sur les deux études (n = 624) visaient à détecter les facteurs prédictifs potentiels d'hémorragie intracrânienne et les sources de modification de l'effet thérapeutique. Chez les patients qui présentaient un déficit neurologique grave (NIHSS > 22) ou qui étaient très âgés (p. ex. plus de 77 ans) sous ACTIVASE rt-PA, les tendances au risque accru d'hémorragie intracrânienne symptomatique dans les 36 premières heures étaient particulièrement marquées. Chez de tels patients, des tendances analogues étaient observées pour le total des hémorragies intracrâniennes et la mortalité toutes causes à 90 jours. Toutefois, chez ces patients, si le risque était défini à la fois par le décès et par l'invalidité grave, le groupe sous placebo ne se distinguait pas du groupe sous ACTIVASE rt-PA. Les analyses d'efficacité du traitement par ACTIVASE rt-PA suggèrent des résultats cliniques atténués, mais encore favorables, pour les patients d'âge avancé ou accusant un déficit neurologique grave à l'arrivée.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

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 entreposé pendant une période prolongée. La portion reconstituée inutilisée d'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.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Présentation

ACTIVASE rt-PA (alteplase pour injection) 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 d'ACTIVASE rt-PA et une (1) fiole de 50 mL d'eau stérile pour injection USP pour la préparation d'une solution stérile

d'ACTIVASE rt-PA.

- Boîtes contenant chacune une (1) fiole de 100 mg d'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 d'ACTIVASE rt-PA.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

ACTIVASE rt-PA (alteplase pour injection) 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. Lorsqu'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^{1,2,3,4}. L'administration d'ACTIVASE rt-PA entraîne une diminution (20 à 30 %) du fibrinogène circulant^{5,6,7,8,9}. On observe également une réduction des taux de plasminogène et d' α_2 -antiplasmine.

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.

ESSAIS CLINIQUES

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 % était d'abord administré 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 CONTRE-INDICATIONS).

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

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)³⁴.
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 cérébrale³⁴.

De plus amples renseignements sur l'étude du NINDS sont présentés dans la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

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 d'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.

TOXICOLOGIE

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 pression 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 de 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 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.

RÉFÉRENCES

1. Ludbrook PA. Thrombolytic therapy with t-PA. *Cardiovasc Med* February 1986;37-44.
2. Shafer KE, Jaffe AS. Thrombolytic therapy: current and potential uses. *Drug Ther* October 1983;95-117.
3. Hoylaerts M, Rijken DC, Lijnen HR, Collen D. Kinetics of the activation of plasminogen by human tissue plasminogen activator. *J Biol Chem* 1982;257(6):2912-19.
4. Tiefenbrunn AJ, Sobel BE. Tissue-type plasminogen activator (t-PA): an agent with promise for selective thrombolysis. *Int J Cardiol* 1985;7:82-6.
5. Mueller H, Rao AK, Forman SA *et al.* Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI): comparative studies of coronary reperfusion and systemic fibrinogenolysis with two forms of recombinant tissue-type plasminogen activator. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:479-90.
6. Verstraete M, Bory M, Collen D, Erbel R, Lennane RJ, *et al.* Randomised trial of intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *Lancet* 1985;842-7.
7. TIMI Study Group. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial: Phase I findings. *New Eng J Med* 1985;312:932-6.
8. Collen D, Bounameaux H, De Cock F, Lijnen H, Verstraete M. Analysis of coagulation and fibrinolysis during intravenous infusion of recombinant human tissue-type plasminogen activator in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1986;73:511-17.
9. Topol EJ, Morris DC, Smalling RW *et al.* A multicentre randomized placebo controlled trial of a new form of intravenous recombinant tissue type plasminogen activator (Activase®) in acute myocardial infarction. *J Am Coll Card* 1987;9:1205.
13. GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *New Eng J Med* 1993;329:673-82.
18. Reduto LA, Smalling RW, Freund GC, Gould KL. Intracoronary infusion of streptokinase in patients with acute myocardial infarction: effects of reperfusion on left ventricular performance. *Am J Cardiol* 1981;48:403-9.
22. Califf RM, Topol EJ, *et al.* Haemorrhagic complications associated with the use of intravenous tissue plasminogen activator in treatment of acute myocardial infarction. *Am J Med* 1988;353-9.

23. Bovill EG, Terrin ML, *et al.* Haemorrhagic events during therapy with recombinant tissue-type plasminogen activator, heparin, and aspirin for acute myocardial infarction. *Ann Int Med* 1991;115:256-65.
31. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke t-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *New Engl J Med.* 1995;333:1581B7.
32. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, *et al.* For the ECASS Study Group. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995;274:1017B25.
33. Lynden PD, Zivin JA, Clark WA, Madden K, Sasse KC, Mazzarella V, Terry RD, Press GA. Tissue plasminogen activator-mediated thrombolysis of cerebral emboli and its effect on hemorrhagic infarction in rabbits. *Neurology* 1989;39:703-708.
34. The NINDS t-PA Stroke Study Group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. *Stroke* 1997;28:2109-2118.
35. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998;352:1-15.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **ACTIVASE® rt-PA**
alteplase pour injection

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'homologation d'ACTIVASE rt-PA pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux patients. Ce feuillet est un résumé et ne contient pas tous les renseignements pertinents sur ACTIVASE rt-PA. Pour toute question au sujet du médicament, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament

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.

Effets de ce médicament

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).

Circonstances où il est déconseillé de prendre ce médicament

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.

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.

Ingrédient médicamenteux

alteplase

Ingrédients non médicamenteux importants

L-arginine, acide phosphorique et polysorbate 80

Présentation

ACTIVASE rt-PA est offert dans les formats suivants :

1. Boîtes contenant chacune une (1) fiole de 50 mg d'ACTIVASE rt-PA et une (1) fiole de 50 mL d'eau stérile pour injection USP pour la préparation d'une solution stérile d'ACTIVASE rt-PA.
2. Boîtes contenant chacune une (1) fiole de 100 mg d'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 d'ACTIVASE rt-PA.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Il est connu qu'ACTIVASE rt-PA cause des hémorragies graves et augmente l'incidence d'hémorragie à l'intérieur du crâne.

L'administration d'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.

La complication la plus fréquente durant le traitement par ACTIVASE rt-PA (alteplase pour injection) est l'hémorragie.

AVANT de vous donner ACTIVASE rt-PA, votre médecin va évaluer les risques possibles en se basant sur votre état de santé et vos antécédents, notamment si vous êtes/avez été dans l'une des situations suivantes :

- 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 tomodensitométrie);
- 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.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec ACTIVASE rt-PA englobent :

- 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.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

ACTIVASE rt-PA (alteplase pour injection) 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 % doit être d'abord administrée 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 d'ACTIVASE rt-PA (alteplase pour injection) 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.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

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.
- Hémorragie interne dans le tube digestif, les voies urinaires ou les poumons ou à l'intérieur du crâne.
- Sites d'hémorragie potentiels résultant d'une intervention effractive récente (p. ex. insertion de cathéter, ponction, intervention chirurgicale).
- Enflure ou pression élevée dans le cerveau, tremblements incontrôlables (crise convulsive),

nouvel AVC ischémique, embolie.

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.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Conserver à une température comprise entre 2 et 30 °C. Protéger d'une exposition lumineuse trop intense.

La portion reconstituée inutilisée d'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.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez signaler toute réaction indésirable soupçonnée associée à l'utilisation des produits de santé au programme Canada Vigilance d'une des trois façons suivantes :

- **En ligne, à l'adresse**
www.santecanada.gc.ca/medeffet
- **Par téléphone (sans frais) : 1-866-234-2345**
- **En remplissant un formulaire de déclaration du programme Canada Vigilance et en le faisant parvenir :**
 - **par télécopieur (sans frais)**
au 1-866-678-6789 ou
 - **par courrier à :**

**Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9**

On peut trouver des étiquettes préaffranchies, le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices pour la déclaration des réactions indésirables sur le site Web MedEffet™ Canada, à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Si vous voulez obtenir de l'information sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Il est possible d'obtenir ce document ainsi que la monographie complète, préparée à l'intention des professionnels de la santé, à l'adresse <http://www.rochecanada.com> ou en communiquant avec le promoteur, Hoffmann-La Roche Limitée, au 1-888-762-4388.

Le présent feuillet a été préparé par Hoffmann-La Roche Limitée.

Dernière révision : le 1^{er} mai 2018

© Copyright 1996 – 2018 Hoffmann-La Roche Limitée

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