

MONOGRAPHIE

Pr ACTIVASE[®] 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 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	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	12
SURDOSAGE.....	16
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	17
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	17
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	17
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	19
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	19
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	30

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 et 100 mg	L-arginine, acide phosphorique et polysorbate 80

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

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 d'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 GUSTO¹³ 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.

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 les risques accrus d'hémorragie, le traitement par ACTIVASE rt-PA (alteplase pour injection) 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 (pression systolique \geq 180 mm Hg ou pression diastolique \geq 110 mm Hg ou les deux);
- réanimation cardio-respiratoire traumatique récente;
- traumatisme grave récent.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

ACTIVASE rt-PA (alteplase pour injection) doit généralement 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 (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).

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

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).

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 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 : pression systolique ≥ 175 mm Hg ou pression 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 d'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.

Système immunitaire

Hypersensibilité

Les réactions anaphylactoïdes associées à l'administration d'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 d'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 d'ACTIVASE rt-PA.

Utilisation d'antithrombotiques

On peut administrer de l'acide acétylsalicylique (AAS) et de l'héparine en concomitance avec la perfusion d'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.

Populations particulières

Grossesse

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 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 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, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

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}. 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 rétro-péritonéales 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.

Réactions indésirables au 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.

Incidence d'hémorragies signalées durant le traitement par ACTIVASE

L'incidence de l'ensemble des accidents vasculaires cérébraux signalés chez des patients recevant ACTIVASE en perfusion accélérée (90 minutes) dans l'étude GUSTO¹³ 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 d'ACTIVASE (≤ 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^{9,17,25-28}.

Bien que l'incidence d'accidents vasculaires cérébraux, y compris les accidents hémorragiques, augmente avec l'âge, le traitement par perfusion accélérée d'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 GUSTO¹³, l'incidence d'accidents vasculaires cérébraux était de 4,0 % chez ceux qui ont reçu une perfusion accélérée d'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 d'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)¹³.

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 d'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 d'ACTIVASE rt-PA a été la suivante :

région gastro-intestinale : 1,5 %
 région génito-urinaire : 0,5 %

L'incidence d'ecchymose, d'hémorragie rétropéritonéale, d'épistaxis et d'hémorragie gingivale signalée dans les études sur ACTIVASE rt-PA était de 1 % ou moins.

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) d'ACTIVASE rt-PA, l'incidence d'hémorragie intracrânienne a été de 0,7 %. La dose totale maximale d'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 grave²⁴.

Autres réactions indésirables

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 d'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.

Réactions indésirables au médicament signalées après la commercialisation

Voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Réactions indésirables au médicament observées au cours des essais – *Autres réactions indésirables*.

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.

Des cas d'angio-œdème ont été observés après l'administration d'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 RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Hypersensibilité).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

ACTIVASE rt-PA (alteplase pour injection) ne doit être administré que par voie intraveineuse au moyen d'une sonde intraveineuse réservée à cette seule fin et reliée à 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.

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

Traitement par anticoagulants durant et après l'administration d'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 d'ACTIVASE rt-PA soit terminée.

Posologie recommandée et modification 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 minutes¹³.

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 15 mg (15 mL) pendant 2 min	Volume de t-PA à ajouter au sac de PVC ou à la fiolle en verre vides (mL)	0,75 mg/kg pendant 30 minutes			0,50 mg/kg pendant 60 minutes			Dose totale de tPA (mg) (Bolus + dose d'entretien) (Dose max. = 100 mg))
(lb)	(kg)			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 perfu- sion (mL/h)	Volume à per- fuser (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

Préparation et administration

Préparer et administrer la dose d'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 d'ACTIVASE rt-PA reconstituée (1 mg/mL) directement à partir de la fiolle. 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 fiolle d'ACTIVASE rt-PA. Si l'on utilise une fiolle de 100 mg, insérer l'aiguille à côté de la perforation laissée par le dispositif de transfert.
- 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 d'ACTIVASE rt-PA peut être administré de la manière suivante :

Fioles de 50 mg : utiliser un sac en chlorure de polyvinyle ou une fiole en verre et un nécessaire à perfusion.

Fioles de 100 mg : 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.

PERFUSION DE 3 HEURES

La dose recommandée est de 100 mg, 60 mg étant administrés pendant la première heure (6 à 7 mg sous forme de bolus durant les premières 60 à 120 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^{20,21}. La perfusion de 3 heures n'est recommandée que jusqu'à 12 heures après l'apparition des symptômes d'IAM.

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 6 à 10 mL 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 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 d'ACTIVASE rt-PA peut être administré de la manière suivante :

Fioles de 50 mg : utiliser un sac en chlorure de polyvinyle ou une fiole en verre et un nécessaire à perfusion.

Fioles de 100 mg : 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 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. La préparation lyophilisée reconstituée donne une solution transparente incolore ou jaune pâle, contenant 1,0 mg/mL d'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 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 du chlorure de sodium pour injection à 0,9 % USP ou du dextrose pour injection 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 d'ACTIVASE rt-PA. La solution doit être administrée comme l'indique la 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 permettre la dissipation des grosses bulles. 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.** Veuillez lire les instructions fournies 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

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 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. 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.

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^{10,11,12}.

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 ce temps, 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 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).

ESSAIS CLINIQUES

Études chez les patients présentant un infarctus aigu du myocarde

Deux schémas posologiques d'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.

Une perfusion accélérée d'ACTIVASE rt-PA pendant 90 minutes chez des patients souffrant d'infarctus aigu du myocarde a fait l'objet d'une étude multicentrique internationale (GUSTO)¹³, menée auprès de 41 021 patients répartis au hasard dans les quatre groupes de traitements thrombolytiques suivants : perfusion accélérée d'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 cette étude sont présentés dans le tableau 2. La mortalité après 30 jours dans le groupe recevant la perfusion accélérée d'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 mortalité³⁰.

Tableau 2

PARAMÈTRE	PERFUSION ACCÉLÉRÉE D'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 d'ACTIVASE rt-PA et le groupe témoin recevant la streptokinase.

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 d'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 d'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 d'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).

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 GUSTO¹⁴ 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 d'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)
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.

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 d'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^{5,11,12,16}. Dans deux études auprès de 145 patients, l'administration d'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 minutes⁵. 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 clinique a diminué chez les patients ayant reçu une perfusion de 80 à 100 mg d'ACTIVASE rt-PA par rapport à ceux ayant reçu un placebo¹⁷.

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 ($p = 0,001$)²⁶. 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 ($p = 0,0229$)²¹.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

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 importants².

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 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 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'infarctus du myocarde

On a démontré, dans des études contrôlées par angiographie, que l'administration intraveineuse d'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 d'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 streptokinase¹¹. 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 70 à 100 mg pendant 90 minutes. Une seconde étude randomisée, *The European Cooperative Trial*, a démontré la même efficacité d'ACTIVASE rt-PA intraveineux⁵.

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 doses⁵ :

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

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 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 concordaient avec une anémie bénigne et sont survenus principalement chez les femelles ayant reçu 3 et 10 mg/kg/jour.
- 2) Des chiens ont reçu des doses de 0,5, 1,0 et 1,5 mg/kg/jour (par perfusion intraveineuse de 6 heures) pendant 14 jours. Aucune toxicité générale liée à ACTIVASE rt-PA n'a été observée quelle qu'ait été la dose administrée; aucune toxicité générale n'a été observée non plus chez les chiens du groupe témoin, recevant l'excipient.
- 3) Des chiens Beagle ont reçu du rt-PA en perfusion i.v. pendant 6 heures à raison de 1, 2, 3 et 10 mg/kg/jour pendant 14 jours. Des changements hématologiques concordant avec une anémie bénigne ont été observés (p. ex. diminution de l'hémoglobine, de l'hématocrite et des érythrocytes) dans les groupes ayant reçu 3 et 10 mg/kg/jour. Les analyses biochimiques sériques et les examens d'urine étaient comparables aux valeurs du groupe témoin. Peu de changements, voire aucun, ont été observés relativement aux taux de fibrinogène et aux produits de dégradation du fibrinogène dans les échantillons plasmatiques obtenus approximativement 18 heures après la fin de la perfusion. Les électrocardiogrammes étaient normaux dans tous les groupes posologiques. L'examen macroscopique et microscopique a révélé une hémorragie et une fibrose aux points d'injection; cette observation a été faite dans tous les groupes posologiques, y compris chez certains chiens du groupe témoin.

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

Sommaire de la toxicologie aiguë et subaiguë

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

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* April 13, 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.
10. De Wood MA, Spores J, Notske R, *et al.* Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *New Eng J Med* 1980; 303: 897-902.
11. TIMI Study Group. Intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: a progress report. *New Eng J Med* 1985; 312: 915-916.
12. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, *et al.* Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial, Phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. *Circulation* 1987; 76: 142-54.
13. GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic

strategies for acute myocardial infarction. *New Eng J Med* 1993; 329: 673-82.

14. GUSTO angiographic investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *New Eng J Med* 1993; 329: 1615-22.
15. Carney RJ, *et al.* Randomized angiographic trial of recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) in myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 17-23.
16. Collen D, Topol EJ, Tiefenbrunn AJ, *et al.* Coronary thrombolysis with recombinant human tissue-type plasminogen activator: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 1984;70: 1012-17.
17. Guerci A, Gerstenblith G, Brinker J, Gottlieb S. A double-blinded, placebo-controlled, randomized trial of t-PA with subsequent randomization to elective PTCA for acute MI. *Circulation* 1987; 76:259.
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.
19. Califf RM, Stump D, Thornton D, *et al.* Haemorrhagic complications after tissue plasminogen activator (t-PA) therapy for acute myocardial infarction. *Circulation* 1987; 76: IV-1.
20. Topol EJ, George BS, Kereiakes DJ, *et al.* Comparison of two dose regimens of intravenous tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 61:723-28.
21. LATE Study Group. Late assessment of thrombolytic efficacy (LATE) study with alteplase 6 - 24 hours after onset of acute myocardial infarction. *Lancet* 1993; 342: 759-66.
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.
24. Gore JM, Sloan M, *et al.* Intracerebral haemorrhage, cerebral infarction and subdural hematoma after acute myocardial infarction and thrombolytic therapy in the thrombolysis in myocardial infarction study. *Circulation* 1991; 83: 448-59.
25. O'Rourke M, Baron D, Keogh A, *et al.* Limitation of myocardial infarction by early infusion of recombinant tissue-type plasminogen activator. *Circulation* 1988; 77:

1311-15.

26. Wilcox RG, von der Lippe G, Olsson CG, *et al.* Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction. ASSET. *Lancet* 1988; 2: 525-30.
27. Van de Werf F, Arnold AER, *et al.* Intravenous tissue plasminogen activator size of infarct, left ventricular function, and survival in acute myocardial infarction. *Br Med J* 1988; 297: 1374-9.
28. National Heart Foundation of Australia Coronary Thrombolysis Group. Coronary thrombolysis and coronary salvage by tissue plasminogen activator given up to 4 hours after onset of myocardial infarction. *Lancet* 1988; 1:203-7.
29. Barbash GI, *et al.* Repeat infusions of recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute myocardial infarction and early recurrent myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16:779-83.
30. Mark DB, *et al.* Cost effectiveness of thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator as compared with streptokinase for acute myocardial infarction. *New Eng J Med* 1995; 332:1418-1424

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

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 (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.

Effets de ce médicament

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).

Circonstances où il est déconseillé de prendre ce médicament

- 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.

Ingrédient médicinal

alteplase

Ingrédients médicinaux 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

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

L'utilisation d'héparine (un anticoagulant) en même temps qu'ACTIVASE rt-PA contribue au risque d'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 :

- 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 ≥ 175 mm Hg et tension artérielle diastolique ≥ 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.

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).
-

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Considérations posologiques

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

Posologie recommandée et modification 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 (6 à 7 mg sous forme de bolus durant les premières 60 à 120 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 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 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.

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 ce temps, 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.