

# MONOGRAPHIE

**PrTNKase<sup>®</sup>**

tenecteplase pour injection

Poudre pour solution - 50 mg/fiole  
Stérile, lyophilisée

Agent fibrinolytique

Distribué par :  
Hoffmann-La Roche Limitée  
7070 Mississauga Road  
Mississauga (Ontario)  
L5N 5M8

Date d'approbation :  
le 17 janvier 2018

Numéro de contrôle : 210149

TNKase<sup>®</sup> est une mmarque déposée de Hoffmann-La Roche Limitée.  
Activase<sup>®</sup> rt-PA est une mmarque déposée de Genentech, Inc., utilisée sous licence.

© Copyright 2001-2018, Hoffmann-La Roche Limitée

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	10
SURDOSAGE.....	13
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	13
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	14
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	14
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>15</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	15
ESSAIS CLINIQUES .....	16
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	18
TOXICOLOGIE .....	19
RÉFÉRENCES .....	32
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>33</b>

# PrTNKase®

tenecteplase 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
Bolus i.v.	Poudre stérile, lyophilisée, pour solution 50 mg/fiole	Aucun <i>Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

TNKase (tenecteplase pour injection) est indiqué pour l'administration intraveineuse à des adultes, pour la lyse de thrombus coronariens occlusifs que l'on croit responsables d'un infarctus transmurale du myocarde en évolution, en vue de réduire la mortalité associée à l'infarctus aigu du myocarde (IAM). Le traitement doit commencer le plus tôt possible après le début des symptômes de l'IAM.

L'essai clinique ASSENT-2 a comparé une dose de TNKase, ajustée selon le poids et administrée en un bolus, à une perfusion accélérée d'Activase® (rt-PA) (alteplase) chez des patients qui se présentaient dans les 6 heures suivant l'apparition des symptômes d'IAM (voir ESSAIS CLINIQUES).

**Personnes âgées :** en ce qui concerne l'administration aux personnes âgées, voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Populations particulières, Personnes âgées.

### CONTRE-INDICATIONS

Vu le risque accru d'hémorragie, le traitement par TNKase (tenecteplase pour injection) chez des patients ayant un infarctus aigu du myocarde est contre-indiqué dans les situations suivantes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS) :

- Hémorragie interne active
- Antécédents d'accident vasculaire cérébral
- Intervention chirurgicale ou traumatisme intracrâniens ou intraspinaux dans les 2 derniers mois
- Néoplasme intracrânien, malformation artério-veineuse ou anévrisme
- Diathèse hémorragique connue
- Hypertension grave non contrôlée
- Les patients ayant une hypersensibilité à ce médicament, à tout autre ingrédient du produit ou à une composante du contenant. Pour la liste complète, voir PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

Avant l'administration de TNKase (tenecteplase pour injection), évaluer chaque cas avec soin en mettant en balance les risques du traitement et les avantages anticipés. Les risques du traitement par TNKase peuvent augmenter dans les cas suivants et doivent donc être évalués par rapport aux bienfaits espérés :

- Intervention majeure récente, p. ex. pontage aortocoronarien, accouchement, biopsie, ponction récente de vaisseaux non compressibles
- Maladie cérébro-vasculaire
- Hémorragie gastro-intestinale ou génito-urinaire récente
- Traumatisme récent
- Hypertension : TA systolique  $\geq 180$  mmHg ou TA diastolique  $\geq 110$  mmHg
- Péricardite aiguë
- Endocardite bactérienne subaiguë
- Anomalies hémostatiques, y compris les anomalies secondaires aux troubles rénaux ou hépatiques graves
- Insuffisance hépatique grave
- Grossesse
- Rétinopathie hémorragique diabétique ou autre affection ophtalmique hémorragique
- Thrombophlébite septique ou canule artério-veineuse occluse à un point sérieusement infecté
- Âge avancé (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Personnes âgées)
- Patients recevant des anticoagulants oraux, p. ex. warfarine sodique
- Administration récente d'inhibiteurs des récepteurs GP IIb/IIIa
- Tout autre état pathologique pour lequel l'hémorragie constitue un risque significatif ou une complication qui serait particulièrement difficile à traiter à cause de son emplacement

Instaurer en concomitance la prise en charge standard de l'infarctus du myocarde et le traitement par TNKase. Faire le moins possible de ponctions artérielles ou veineuses. Éviter les ponctions

artérielles non compressibles. Éviter également les ponctions veineuses jugulaires internes et sous-clavières afin de réduire au minimum les hémorragies situées à des endroits non compressibles. En cas d'hémorragie grave, interrompre immédiatement l'administration d'héparine et d'agents antiplaquettaires. Les effets de l'héparine peuvent être contrecarrés par la protamine.

Tous les activateurs du plasminogène, y compris TNKase, doivent être administrés en association avec des anticoagulants. Certains patients peuvent avoir besoin d'une autre intervention pour obtenir la reperfusion. Il est recommandé d'adhérer aux lignes directrices de l'ACC/AHA sur l'anticoagulation.

### **Hémorragie**

La complication la plus courante de l'administration de TNKase est l'hémorragie. Les hémorragies associées au traitement thrombolytique peuvent être divisées en deux grandes catégories :

- Hémorragie interne, dans des tissus intracrâniens ou rétropéritonéaux, ou dans les voies gastro-intestinales, génito-urinaires ou respiratoires;
- Hémorragie superficielle observée principalement à des points de ponction vasculaire, à des sites d'accès (p. ex. incisions veineuses, ponctions artérielles) ou au siège d'une intervention chirurgicale récente.

En cas d'hémorragie grave (non contrôlée par une pression localisée), arrêter immédiatement l'administration concomitante d'héparine ou d'agents antiplaquettaires et envisager d'instaurer un traitement approprié.

Dans les études cliniques sur TNKase, les patients recevaient à la fois de l'AAS et de l'héparine. L'administration d'héparine contribue au risque de saignement associé à TNKase. L'innocuité de l'emploi de TNKase avec d'autres agents antiplaquettaires n'a pas été adéquatement étudiée (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Éviter les injections intramusculaires ou les interventions non essentielles pendant quelques heures suivant le traitement par TNKase. Exécuter soigneusement les ponctions veineuses et les surveiller attentivement.

Si une ponction artérielle est nécessaire pendant les premières heures suivant l'administration de TNKase, il est préférable de la faire dans l'artère d'un membre supérieur facile à comprimer manuellement. Appliquer une pression durant au moins 30 minutes, mettre un pansement compressif et vérifier régulièrement qu'il n'y a pas d'hémorragie au point de ponction.

### **Thromboembolie**

L'utilisation de thrombolytiques peut augmenter le risque d'accidents thrombo-emboliques chez les patients présentant un thrombus au cœur gauche, par exemple, en raison d'un rétrécissement mitral ou d'une fibrillation auriculaire.

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

Aucune étude n'a été menée chez l'animal pour évaluer le potentiel cancérigène ou mutagène de TNKase, ni son effet sur la fécondité.

## **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 et 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. On recommande un traitement antiarythmique en présence de bradycardie ou d'hyperexcitabilité ventriculaire lors de l'administration de TNKase.

### **Emploi en cas d'intervention coronarienne percutanée (ICP)**

Chez les patients présentant un infarctus du myocarde avec un sus-décalage important du segment ST, les médecins doivent choisir entre la thrombolyse ou l'ICP comme stratégie thérapeutique principale pour la reperfusion. On peut effectuer une ICP de sauvetage ou une ICP élective subséquente après l'administration des traitements thrombolytiques si la situation s'y prête sur le plan médical. L'emploi optimal de traitements antithrombotiques et antiplaquettaires d'appoint dans ce cadre n'a cependant pas été établi.

## **Système endocrinien et métabolisme**

### **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.

## **Sensibilité / résistance**

### **Réadministration**

L'administration d'activateurs du plasminogène comme TNKase à des patients ayant déjà reçu un traitement par activateur du plasminogène n'a pas été systématiquement mise à l'étude. À 30 jours, des anticorps anti-TNKase ont été détectés chez 3 des 487 patients testés. Il s'agit de la proportion des résultats considérés comme positifs d'un test de radio-immunoprécipitation pour le dépistage d'anticorps anti-TNKase. Ces données dépendent beaucoup de la sensibilité et de la précision du dosage. D'ailleurs, plusieurs facteurs comme la manutention des échantillons, les médicaments concomitants et les maladies sous-jacentes peuvent influencer sur l'incidence obtenue à partir d'une méthode de dépistage d'anticorps. C'est pourquoi il peut être trompeur de comparer l'incidence d'anticorps anti-TNKase et celle d'anticorps dirigés contre d'autres produits. Bien que la formation soutenue d'anticorps chez des patients ayant reçu une dose de TNKase n'ait pas été documentée, la réadministration commande la prudence.

## **Hypersensibilité**

En cas de réaction anaphylactique, procéder au traitement approprié.

## **Populations particulières**

*Femmes enceintes* : aucune étude rigoureuse ni bien contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte. Par conséquent, TNKase ne doit être administré durant la grossesse que si les bienfaits escomptés justifient les risques encourus par le fœtus (voir TOXICOLOGIE).

*Femmes qui allaitent* : on ignore si TNKase passe 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 TNKase (voir TOXICOLOGIE).

*Enfants* : l'innocuité et l'efficacité de TNKase n'ont pas été établies chez les enfants.

*Personnes âgées* : chez les patients âgés, les avantages de TNKase pour la mortalité doivent être soigneusement comparés au risque accru de manifestations indésirables, notamment d'hémorragie (voir tableau 1).

**Tableau 1 ASSENT-2 – Sujets âgés qui ont reçu TNKase**

Taux	Âge		
	< 65 ans n = 4 958 (59 %)	65-74 ans n = 2 256 (27 %)	≥ 75 ans n = 1 244 (15 %)
Mortalité à 30 jours	2,5 %	8,5 %	16,2 %
Hémorragie intracrânienne (HIC)	0,4 %	1,6 %	1,7 %
AVC quelconque	1,0 %	2,9 %	3,0 %
Hémorragie majeure*	3,1 %	6,4 %	7,7 %

\*Définie comme une hémorragie nécessitant une transfusion sanguine ou entraînant un déséquilibre hémodynamique

## **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Pendant le traitement par TNKase, la fiabilité des tests de coagulation ou des paramètres de l'activité fibrinolytique est incertaine, à moins que des précautions précises ne soient prises pour prévenir les artefacts *in vitro*. La tenecteplase est une enzyme qui demeure active *in vitro* lorsqu'elle est présente à des concentrations pharmacologiques dans le sang. Il peut donc se produire une dégradation du fibrinogène dans un échantillon sanguin prélevé pour analyse.

## RÉACTIONS INDÉSIRABLES

### Aperçu des réactions indésirables du médicament

#### Hémorragie

La réaction indésirable associée à TNKase (tenecteplase pour injection) survenant le plus fréquemment est l'hémorragie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

En cas d'hémorragie grave, arrêter l'administration concomitante d'héparine et d'agent antiplaquettaire. Les patients subissant un AVC ou une hémorragie grave risquent le décès ou une incapacité permanente.

### 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 observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables d'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.*

Les patients recevant TNKase dans l'essai ASSENT-2 avaient une incidence de 0,9 % d'hémorragie intracrânienne et de 1,8 % d'AVC. L'incidence des AVC, y compris les hémorragies intracrâniennes, augmentait avec l'âge (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Personnes âgées).

Dans l'étude ASSENT-2, on a signalé les manifestations hémorragiques suivants (voir tableau 2).

**Tableau 2 ASSENT-2 – Hémorragies non intracrâniennes**

	<b>TNKase (n = 8 461)</b>	<b>ACTIVAS E en accélééré (n = 8 488)</b>	<b>Risque relatif pour TNKase/ACTIVASE (IC à 95 %)</b>	<b>Valeur p</b>
<b>Hémorragie majeure*</b>	4,7 %	5,9 %	0,78 (0,69; 0,89)	0,0002
<b>Hémorragie mineure</b>	21,8 %	23,0 %	0,94 (0,89; 1,00)	0,0553
<b>N<sup>bre</sup> d'unités de sang transfusé Quelconque</b>	4,3 %	5,5 %	0,77 (0,67; 0,89)	0,0013



<b>1-2</b>	2,6 %	3,2 %		
<b>&gt; 2</b>	1,7 %	2,2 %		

\*Définie comme une hémorragie nécessitant une transfusion sanguine ou entraînant un déséquilibre hémodynamique

L'incidence d'hémorragie majeure non intracrânienne et le besoin de transfusion sanguine étaient statistiquement moindres chez les patients traités par TNKase que chez ceux recevant une perfusion accélérée d'ACTIVASE.

Les hémorragies majeures signalées chez au moins 1 % des patients étaient l'hématome (1,7 %) et l'hémorragie du tube digestif (1 %). Les hémorragies majeures signalées chez moins de 1 % des patients survenaient dans les voies urinaires, les points de ponction (y compris le site de cathétérisme cardiaque), la région rétropéritonéale, les voies respiratoires et des endroits non précisés. Les hémorragies mineures signalées chez au moins 1 % des patients étaient l'hématome (12,3 %), l'épistaxis (1,5 %) et des hémorragies aux sites suivants : voies urinaires (3,7 %), points de ponction (y compris le site de cathétérisme cardiaque) (3,6 %), pharynx (3,1 %), tube digestif (1,9 %) et endroits non précisés (1,3 %).

### Réactions allergiques

Des réactions de type allergique (p. ex. anaphylaxie, œdème de Quincke, œdème laryngé, éruption cutanée et urticaire) ont été signalées rarement (< 1 %) chez les patients traités par TNKase. L'anaphylaxie a été signalée chez moins de 0,1 % des patients traités par TNKase, sans toutefois que l'on puisse établir une causalité. De telles réactions répondent habituellement au traitement standard.

### Autres réactions indésirables

Les réactions indésirables graves qui suivent ont été observées chez des patients recevant TNKase dans l'essai clinique ASSENT-2. Ces réactions étant des séquelles fréquentes de la maladie sous-jacente, l'effet de TNKase sur leur incidence est inconnu. Ces manifestations menacent le pronostic vital et peuvent être mortelles.

**Tableau 3**  
\*Manifestations graves non hémorragiques  
constatées chez  $\geq 1$  % des patients de l'essai ASSENT-2

	TNKase (n = 8 258)	Activase en accéléré (n = 8 299)
<b>Manifestations cardiovasculaires</b>		
Choc cardiogénique	3 %	3 %
Hypotension	3 %	3 %
Dissociation électro-mécanique	2 %	2 %
Récidive d'infarctus du myocarde	2 %	2 %
Ischémie myocardique récurrente	2 %	2 %
Bloc auriculo-ventriculaire	1 %	1 %
<b>Manifestations respiratoires</b>		
Œdème pulmonaire	2 %	3 %

\*Manifestations indésirables rapportées sans imputation

Voici des manifestations graves non hémorragiques qui ont été observées durant l'essai ASSENT-2 à une fréquence < 1 % : arythmies, insuffisance cardiaque, arrêt cardiaque, rupture du myocarde, tamponnade cardiaque, péricardite, épanchement péricardique, régurgitation mitrale, thrombose, embolie, nausées et/ou vomissements, et fièvre.

### **Réactions indésirables observées après la commercialisation du médicament**

Les manifestations indésirables qui ont été signalées après la commercialisation du médicament concordent avec celles qui ont été observées pendant les essais cliniques de TNKase.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Interactions médicamenteuses**

Aucune étude spécifique sur l'administration de TNKase (tenecteplase pour injection) avec d'autres médicaments n'a été menée. Les patients ayant participé aux essais cliniques sur TNKase recevaient systématiquement de l'héparine et de l'AAS. L'administration d'anticoagulants (comme l'héparine et les antagonistes de la vitamine K) ou de médicaments qui altèrent la fonction plaquettaire (comme l'acide acétylsalicylique, le dipyridamole et les inhibiteurs des récepteurs GP IIb/IIIa) peut augmenter le risque d'hémorragie si elle a lieu avant, durant ou après l'administration de TNKase.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Posologie**

TNKase (tenecteplase pour injection) s'administre uniquement par voie intraveineuse. La dose totale recommandée ne doit pas dépasser 50 mg et dépend du poids du patient.

La dose du bolus, calculée en fonction du poids, doit être administrée durant 5 secondes. Le traitement doit commencer le plus tôt possible après le début des symptômes de l'IAM (voir ESSAIS CLINIQUES).

**Tableau posologique**

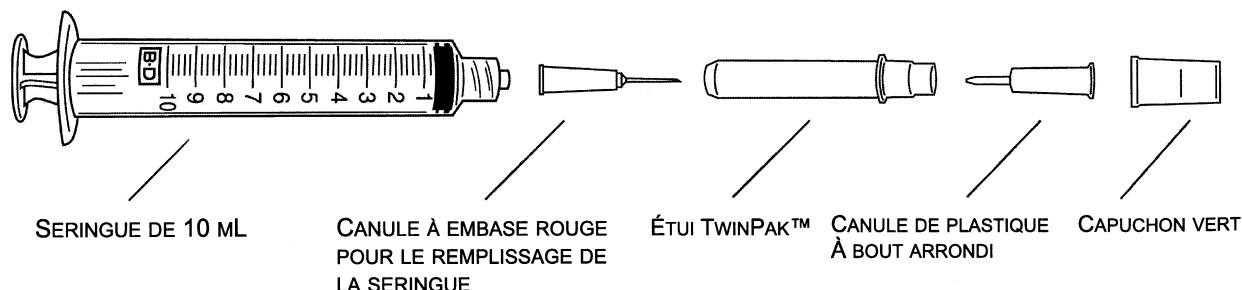
Poids du patient (kg)	TNKase (mg)	Volume de TNKase <sup>a</sup> à administrer (mL)
< 60	30	6
≥ 60 à < 70	35	7
≥ 70 à < 80	40	8
≥ 80 à < 90	45	9
≥ 90	50	10

<sup>a</sup>Volume prélevé dans une fiole de TNKase après reconstitution avec 10 mL d'eau stérile pour injection

L'innocuité et l'efficacité de TNKase ont uniquement été étudiées lors de l'administration concomitante d'héparine et d'AAS, décrite dans ESSAIS CLINIQUES.

## Reconstitution

### La seringue B-D® à 10 mL et le dispositif à double canule TwinPak®



**REMARQUE :** Avant de commencer la reconstitution et l'administration, lire les directives du début à la fin.

1. Enlever l'étui de la seringue B-D® de 10 mL fournie, munie d'un dispositif à double canule TwinPak® (voir l'illustration). À l'aide de la canule à embase rouge pour le remplissage de la seringue, prélever de façon aseptique 10 mL d'eau stérile pour injection USP dans la fiole de solvant fournie. Ne pas utiliser de l'eau bactériostatique pour injection USP.

Remarque : Ne pas jeter l'étui.

2. Injecter tout le contenu de la seringue (10 mL) dans la fiole de TNKase, en dirigeant le jet de solvant sur la poudre. Il n'est pas rare qu'une mousse légère se forme au moment de la reconstitution; il suffit habituellement de laisser reposer la solution pendant quelques minutes pour que les grosses bulles se dissipent.
3. Remuer délicatement la fiole d'un mouvement circulaire jusqu'à ce que le tout soit complètement dissous. **Ne pas agiter.** Reconstituée, la solution limpide est incolore à jaune pâle, a un pH d'environ 7,3 et contient 5 mg/mL de TNKase. L'osmolalité de cette solution est d'environ 290 mOsm/kg.
4. Déterminer la dose appropriée de TNKase (voir le tableau posologique) et, à l'aide de la seringue, prélever le volume correspondant de solution reconstituée (en millilitres) dans la fiole. Jeter la solution inutilisée.
5. Après le prélèvement de la dose appropriée de TNKase dans la seringue, reboucher la canule à embase rouge en l'enfonçant dans l'étui posé verticalement (capuchon vert en bas).
6. Détacher tout l'assemblage servant d'étui, y compris la canule à embase rouge, en le

dévisant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre. Remarque : L'assemblage servant d'étui comporte aussi une canule de plastique à bout arrondi et transparent; elle sert aux points d'injection i.v. à cloison.

## Administration

1. Le produit doit être inspecté visuellement avant usage afin de vérifier l'absence de particule et de changement de couleur. TNKase peut être administré après sa reconstitution à 5 mg/mL.
2. Un précipité peut se former lorsque TNKase est administré par une tubulure i.v. contenant du dextrose. Rincer les tubulures contenant du dextrose avec une solution salée avant et après le bolus de TNKase.
3. TNKase reconstitué doit être administré sous forme d'un seul bolus i.v. durant 5 secondes.
4. Comme TNKase ne contient aucun agent de conservation antibactérien, la reconstitution doit être effectuée juste avant l'utilisation. Si la solution reconstituée TNKase n'est pas utilisée immédiatement, réfrigérer la fiole de TNKase à une température de 2-8 °C et administrer la solution dans les 8 heures qui suivent.
5. Même si la seringue fournie s'adapte aux aiguilles ordinaires, elle est conçue pour les systèmes i.v. sans aiguille. Parmi les instructions ci-dessous, suivre celles qui s'appliquent au système i.v. employé.

<b>Système i.v. à cloison :</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Enlever le capuchon vert.</li><li>• Fixer la canule de plastique à bout arrondi et transparent sur la seringue.</li><li>• Enlever l'étui et accéder au site d'injection cloisonné grâce à la canule de plastique à bout arrondi.</li><li>• Comme la canule de plastique à bout arrondi a deux orifices sur les côtés, l'air ou le liquide expulsé sortira de la canule par les deux côtés; diriger les deux jets loin du visage ou des muqueuses.</li></ul>
<b>Système Luer-Lok<sup>®</sup> :</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Fixer la seringue directement sur l'accès i.v.</li></ul>
<b>Aiguille classique (non fournie dans la trousse) :</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Fixer une aiguille de gros calibre (p. ex. calibre 18) à l'embout Luer-Lok<sup>®</sup> universel de la seringue.</li></ul>

6. Jeter la seringue, la canule et l'étui conformément au protocole.

## **SURDOSAGE**

Les doses uniques supérieures à 50 mg (10 000 unités) n'ont pas fait l'objet d'études. La dose totale doit dépendre du poids du patient, sans dépasser 50 mg (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Surveiller attentivement les patients qui reçoivent une dose supérieure à la dose recommandée. Comme pour les autres thrombolytiques, les complications hémorragiques, notamment l'hémorragie intracrânienne, sont les plus importantes manifestations indésirables à TNKase (tenecteplase pour injection). En cas d'hémorragie, instaurer un traitement médical standard.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

TNKase (tenecteplase pour injection) est une forme modifiée de l'activateur tissulaire du plasminogène humain (t-PA) qui se lie à la fibrine et transforme le plasminogène en plasmine. Les études *in vitro* montrent que la transformation du plasminogène en plasmine par la tenecteplase est plus importante en présence qu'en l'absence de fibrine. En raison de cette spécificité pour la fibrine, l'activation du plasminogène circulant et la dégradation du fibrinogène circulant qui s'ensuit se réalisent à un degré moindre avec la tenecteplase qu'avec une molécule dépourvue de cette propriété. Après l'administration de 30, 40 ou 50 mg de TNKase, le fibrinogène circulant diminue de 4 à 15 % et le plasminogène circulant, de 11 à 24 %. La signification clinique de la spécificité pour la fibrine n'a pas été établie pour ce qui est de l'innocuité (l'hémorragie, p. ex.) ou de l'efficacité. La puissance biologique, déterminée par une mesure de la thromolyse *in vitro*, est exprimée en unités tenecteplase. Par définition, l'activité spécifique de TNKase est de 200 unités/mg.

### **Pharmacocinétique**

TNKase présente une pharmacocinétique biphasique dans le plasma lorsqu'il est administré en un bolus dans les cas d'infarctus aigu du myocarde (IAM). La demi-vie d'élimination plasmatique initiale de TNKase était de 20 à 24 minutes. Sa demi-vie terminale était de 90 à 130 minutes. Chez 99 des 104 patients traités par TNKase, la clairance plasmatique moyenne s'étendait de 99 à 119 mL/min.

**Distribution :** le volume de distribution initial est lié au poids et s'approche du volume plasmatique.

**Métabolisme :** la principale voie d'élimination de TNKase est le métabolisme hépatique.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver la poudre lyophilisée TNKase (tenecteplase) à une température ambiante contrôlée ne dépassant pas 30 °C ou au réfrigérateur (2-8 °C). Ne pas utiliser après la date de péremption imprimée sur la fiole.

La portion reconstituée inutilisée de TNKase (qui reste dans la fiole) peut être conservée entre 2 et 8 °C pendant un maximum de 8 heures. Après quoi, elle doit être jetée.

## **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

### **Présentation**

TNKase (tenecteplase pour injection) est fourni sous forme de poudre lyophilisée stérile dans une fiole en verre (20 mL) de 50 mg sous vide partiel.

### **Composition**

TNKase est une poudre stérile lyophilisée allant du blanc au blanc cassé, destinée à l'administration intraveineuse (i.v.) en un bolus après reconstitution avec de l'eau stérile pour injection USP. Le produit lyophilisé est composé de tenecteplase (ingrédient actif), de L-arginine, d'acide phosphorique et de polysorbate 20.

### **Conditionnement**

Chaque fiole de 50 mg de TNKase est emballée avec une fiole de 10 mL d'eau stérile pour injection USP pour la reconstitution et une seringue B-D<sup>®</sup> de 10 mL munie d'un dispositif TwinPak<sup>®</sup> à double canule.

## **PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES**

### **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**

Dénomination commune : Tenecteplase

Substance pharmaceutique : La tenecteplase est un activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) produit par la technique de l'ADN recombinant à l'aide d'une lignée cellulaire connue de mammifère (cellules ovariennes de hamsters chinois). La tenecteplase est une glycoprotéine de 527 acides aminés conçue à partir de l'ADN complémentaire (ADNc) du t-PA humain naturel en y apportant les modifications suivantes : le remplacement de la thréonine 103 par l'asparagine et de l'asparagine 117 par la glutamine dans le domaine kringle 1, le remplacement des acides aminés 296 à 299 par la tétra-alanine dans le domaine protéase.

La puissance biologique, déterminée par une mesure de la thrombolyse *in vitro*, est exprimée en unités tenecteplase. Par définition, l'activité spécifique de la tenecteplase est de 200 unités/mg.

## ESSAIS CLINIQUES

ASSENT-2 était un essai international, randomisé, à double insu, à double placebo et à groupes parallèles comparant la mortalité à 30 jours chez 16 949 patients recevant un bolus i.v. de TNKase (tenecteplase pour injection) ou une perfusion accélérée d'ACTIVASE. Les critères d'admissibilité comprenaient : début de la douleur thoracique dans les 6 heures précédant la randomisation et sus-décalage du segment ST ou nouveau bloc de branche gauche à l'électrocardiogramme (ECG). Les patients étaient exclus de l'essai s'ils avaient pris un inhibiteur des récepteurs GP IIb/IIIa dans les 12 heures précédentes. La dose de TNKase était déterminée par intervalles pondéraux, selon le poids réel ou approximatif, de la façon décrite sous POSOLOGIE ET ADMINISTRATION. Tous les patients devaient recevoir 150 à 325 mg d'acide acétylsalicylique (AAS) dès que possible, suivis de 150 à 325 mg par jour. L'héparine intraveineuse était administrée dès que possible : un bolus de 4 000 unités i.v. suivi d'une perfusion de 800 U/h chez les patients pesant 67 kg ou moins, et un bolus de 5 000 unités i.v. suivi d'une perfusion de 1 000 U/h chez les patients pesant plus de 67 kg. La perfusion d'héparine se poursuivait pendant 48 à 72 heures, alors que des ajustements du débit maintenaient le temps de céphaline activé entre 50 et 75 secondes. L'administration d'inhibiteurs des récepteurs GP IIb/IIIa était déconseillée durant les 24 heures suivant la randomisation. Le tableau 5 présente les résultats se rapportant au critère primaire (mortalité à 30 jours avec ajustements non paramétriques en fonction des covariables suivantes : âge, classe Killip, fréquence cardiaque, tension artérielle systolique et site de l'infarctus) et à d'autres critères à 30 jours. Le bolus de TNKase était équivalent à la perfusion d'ACTIVASE pour ce qui est de son effet sur la mortalité à 30 jours.

**Tableau 4**

ASSENT-2

Mortalité, AVC et l'un ou l'autre, à 30 jours

Manifestations à 30 jours	TNKase (n = 8 461)	ACTIVASE en accéléré (n = 8 488)	Risque relatif TNKase/ACTIVASE (IC à 95 %)
Mortalité	6,2 %	6,2 %	1,00 (0,89; 1,12)
Hémorragie intracrânienne (HIC)	0,9 %	0,9 %	0,99 (0,73; 1,35)
AVC quelconque	1,8 %	1,7 %	1,07 (0,86; 1,35)
Décès ou AVC non mortel	7,1 %	7,0 %	1,01 (0,91; 1,13)

Le risque relatif demeurait constant quant à la mortalité et au taux d'AVC et de décès combinés, dans les sous-groupes prédéterminés par les facteurs suivants : âge, sexe, délai avant le traitement, site de l'infarctus et antécédents d'infarctus du myocarde. Dans les cas où un



traitement était assigné après plus de 4 heures, on a observé que la mortalité était moins élevée chez les patients traités par TNKase. Le nombre de patients non blancs n'était pas suffisant pour tirer des conclusions sur les différences d'efficacité selon la race.

Les groupes sous TNKase et ACTIVASE ont présenté des taux semblables d'interventions hospitalières, y compris l'angioplastie coronarienne transluminale percutanée, la pose d'une endoprothèse artérielle, l'emploi d'un ballonnet intra-aortique et le pontage coronarien.

TIMI 10B était une étude angiographique, ouverte, contrôlée, randomisée, de détermination de la dose, durant laquelle les artériogrammes coronariens ont été analysés en aveugle par un laboratoire central. Les patients (n = 837) qui se présentaient dans les 12 heures suivant le début des symptômes recevaient ACTIVASE en perfusion accélérée ou TNKase à une dose fixe de 30, 40 ou 50 mg. Après 90 minutes, ils se soumettaient à une artériographie coronarienne. Les résultats ont montré que la perfusion accélérée d'ACTIVASE et les doses de 40 mg ou de 50 mg rétablissaient la perméabilité de façon similaire. Les taux de débit 3 selon TIMI et de débit 2 ou 3 selon TIMI à 90 minutes sont présentés dans le tableau 6. La relation exacte entre la perméabilité coronarienne et l'activité clinique n'a pas été établie.

**Tableau 5**  
Taux de perméabilité dans TIMI 10B  
Débit selon TIMI à 90 minutes

	<b>ACTIVASE ≤ 100 mg (n = 311)</b>	<b>TNKase 30 mg (n = 302)</b>	<b>TNKase 40 mg (n = 148)</b>	<b>TNKase 50 mg (n = 76)</b>
Débit 3 selon TIMI	63 %	54 %	63 %	66 %
Débit 2 ou 3 selon TIMI	82 %	77 %	79 %	88 %
IC à 95 % (débit 2 ou 3 selon TIMI)	(77 %, 86 %)	(72 %, 81 %)	(72 %, 85 %)	(79 %, 94 %)

L'élaboration du schéma posologique de TNKase en fonction d'intervalles pondéraux a été effectuée à partir des résultats angiographiques de TIMI 10B et des données sur l'innocuité obtenues dans ASSENT-1, une étude non contrôlée sur l'innocuité ayant réuni 3 235 patients traités par TNKase. Les analyses exploratoires suggèrent qu'une dose ajustée en fonction du poids, de 0,5 à 0,6 mg/kg de TNKase, procure un meilleur rapport perméabilité-hémorragie que des doses fixes de TNKase administrées indistinctement à des patients dont le poids diffère grandement.

Chez les patients âgés, les avantages de TNKase pour la mortalité doivent être soigneusement comparés au risque accru de manifestations indésirables, notamment d'hémorragie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Personnes âgées).

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacologie non clinique

*In vitro*, TNKase (tenecteplase pour injection) présente une activité thrombolytique plasmatique similaire à celle d'ACTIVASE, sauf qu'il est environ 10 à 14 fois plus spécifique pour la fibrine et qu'il résiste davantage à l'inhibition par l'inhibiteur de type 1 des activateurs du plasminogène (PAI-1). Une fois ajouté à du plasma humain, TNKase consomme moins de fibrinogène par unité de masse qu'ACTIVASE.

Le lapin est l'espèce la plus employée pour étudier les thrombolytiques parce qu'elle semble être la plus pertinente pour prédire leurs propriétés fibrinolytiques chez l'humain. Dans un modèle de thrombolyse chez le lapin (shunt artério-veineux), TNKase a été environ 3 à 7 fois plus puissant que l'alteplase (ACTIVASE et Actilyse<sup>®</sup>) pour la lyse de caillots de sang entier.

Dans un modèle d'AVC par embolie chez le lapin, TNKase a été environ 5 à 10 fois plus puissant qu'ACTIVASE. Par exemple, l'activité thrombolytique d'un bolus intraveineux de 0,6 mg/kg de TNKase était comparable à celle d'une dose de 3,0 mg/kg d'ACTIVASE perfusée en une heure.

Dans un modèle de thrombose carotidienne déclenchée électriquement chez le lapin, des bolus de 1,5 mg/kg de TNKase se sont comparés favorablement à des perfusions de 9,0 mg/kg d'ACTIVASE. Ce modèle d'activité thrombolytique a permis de démontrer la supériorité de TNKase sur ACTIVASE en ce qui concerne l'incidence de reperfusion, la durée de la perméabilité et le degré de lyse.

Dans un modèle canin de thrombose coronarienne déclenchée électriquement, TNKase en bolus intraveineux de 1 mg/kg a été aussi efficace qu'ACTIVASE en perfusion intraveineuse. TNKase a toutefois présenté une incidence de perméabilité plus élevée, un taux de réocclusion plus faible et une durée de perméabilité plus longue qu'ACTIVASE.

## TOXICOLOGIE

### Résumé

Les études de toxicologie effectuées sur TNKase (tenecteplase pour injection) ont appuyé son administration sous forme de bolus intraveineux à l'humain. Des études de toxicité aiguë et subaiguë ont été réalisées chez le rat, le chien et le lapin. Le rat et le chien étant les espèces utilisées auparavant pour étudier la toxicité des thrombolytiques, notamment ACTIVASE, le programme de toxicologie de TNKase a été basé sur les nombreuses données déjà obtenues chez ces espèces. En outre, la possibilité d'une interaction entre TNKase, l'acide acétylsalicylique et l'héparine a été évaluée lors de l'étude de toxicité aiguë chez le chien.

TNKase n'a produit aucun effet toxique inattendu après l'administration d'une seule dose atteignant 50 mg/kg chez le rat et 30 mg/kg chez le lapin et le chien. La dose la plus élevée administrée aux lapins et aux chiens est à peu près 57 fois plus élevée (en fonction du poids corporel) que la dose clinique prévue (approximativement 0,53 mg/kg), ce qui revient à un facteur d'innocuité égal à 57 environ. Les effets observés de TNKase sur la coagulation étaient ceux qu'on prévoyait en se fondant sur les propriétés pharmacologiques connues de cette classe d'agents. TNKase s'est avéré antigénique chez le lapin et le chien après une seule dose; en effet, les chiens qui ont reçu une nouvelle dose de 30 mg/kg deux semaines après la première sont morts après avoir présenté des signes marqués d'anaphylaxie. Il ne s'agit pas là d'une réponse inattendue après l'administration d'une protéine hétérologue. Par ailleurs, la présence d'arginine dans le véhicule a occasionné un œdème de Quincke chez le chien, mais cet effet semble dépendre de l'espèce puisqu'on n'a relevé aucun signe d'œdème de Quincke chez le rat ou le lapin et qu'une telle réaction n'est pas associée à l'administration du véhicule d'ACTIVASE chez l'humain. L'administration d'acide acétylsalicylique et d'héparine avec TNKase n'a pas potentialisé l'effet de ce dernier sur les paramètres de la coagulation et n'en a pas majoré la toxicité.

L'administration quotidienne de TNKase à des rats pendant 15 jours à des doses atteignant 10 mg/kg a été bien tolérée. L'administration d'au plus 3 mg/kg de TNKase à des rats n'a pas produit d'effet sur les paramètres de pathologie clinique. Comme on s'y attendait, les rats traités avec TNKase présentaient des anticorps anti-TNKase le 16<sup>e</sup> jour.

La toxicité de TNKase a été comparée directement à celle d'ACTIVASE dans le cadre d'une étude à doses multiples chez le chien. L'administration de TNKase à raison d'une dose atteignant 10 mg/kg par jour pendant au moins 8 jours de même que la perfusion d'ACTIVASE à raison de 90 minutes par jour pendant 14 jours ont été bien tolérées et ont produit, sur la coagulation du sang, les effets prévus en fonction de leurs propriétés pharmacologiques. Aux doses de 1 mg/kg ou plus, TNKase a déclenché une réponse immune anaphylactique, incluant la formation d'anticorps anti-TNKase en neuf jours de traitement ou moins, chez le chien. Les animaux qui ont reçu ACTIVASE ont, eux aussi, présenté une réponse anaphylactique, mais elle était moins intense. Des anticorps anti-ACTIVASE étaient détectables après 14 jours ou moins. De telles réactions sont prévisibles après l'administration d'une protéine hétérologue. Comme lors de l'étude de toxicité aiguë chez le chien, tous les traitements ont occasionné un œdème de Quincke à cause de la présence d'arginine dans les véhicules.

Des études pharmacologiques de toxicité cardiovasculaire, respiratoire, rénale et comportementale ont été réalisées pour déterminer les effets toxiques de TNKase sur ces systèmes organiques. TNKase n'a pas exercé d'effets sur ces systèmes à des doses de 3 mg/kg ou moins.

Une série d'études ont été menées pour évaluer les effets de TNKase sur la lapine gravide et le développement de ses fœtus. Chez le lapin, l'administration de doses i.v. multiples de TNKase s'est révélée toxique pour la mère et l'embryon. Des lapines gravides recevant 0,5, 1,5 et 5,0 mg/kg/jour ont subi une hémorragie vaginale mortelle. Les morts embryonnaires résultaient de l'hémorragie maternelle, aucune anomalie fœtale n'ayant été observée. Une dose i.v. unique de TNKase ne provoque pas de toxicité maternelle ni embryonnaire chez le lapin. Dans les études sur la toxicité menée chez le lapin, la dose i.v. unique de TNKase à laquelle aucun effet toxique pour la mère ni pour le fœtus ne peut être observé était donc de 5 mg/kg (environ 8 à 10 fois la dose chez l'humain). Aucune toxicité n'a été constatée après l'administration d'une seule dose de TNKase durant la période d'organogenèse chez la lapine. Par contre, l'administration de plusieurs doses de TNKase a causé une toxicité embryonnaire et maternelle ainsi que le décès à compter des jours de gestation 13 à 17 chez la lapine.

Les tableaux qui suivent présentent les résultats des principales études sur la toxicité et la reproduction et de diverses études spéciales qui ont été effectuées sur la tenecteplase.

**Tableau 6 : Études de toxicité aiguë**

N° de l'étude	Type de l'étude	Espèce/ Souche	N <sup>bre</sup> / sexe/ groupe	Voie d'admin.	Dose (mg/kg)	Facteur d'innocuité estimé <sup>a</sup>	N° de lot de la tenecteplase	Durée de l'étude	Lieu de l'étude
						Rapport selon le poids corporel			
94-086-0218 (Covance 6281-318)	Une seule dose chez le rat (BPL)	Rat/Crl:CD (SD) BR VAF/Plus	5/M 5/F	IV (bolus)	0	—	M4-RD312	2 semaines	Covance
					0,5	0,79			
					5,0 <sup>b</sup>	7,9			
					50,0	79			
<p><b>Remarques :</b> Aucun signe clinique de toxicité reliée à l'agent étudié n'a été observé. L'administration d'une seule dose de tenecteplase atteignant 50 mg/kg a été bien tolérée et n'a donné lieu à aucun signe de toxicité.</p>									
94-092-0218 (Covance 6281-323)	Une seule dose chez le lapin (BPL)	Lapin Hra: (NZW) SPF	5/M 5/F	IV (bolus)	0	—	M4-RD312	2 semaines	Covance
					0,3	0,48			
					3,0	4,8			
					30,0	48			
<p><b>Remarques :</b> L'administration d'une seule dose de tenecteplase a été bien tolérée et n'a causé aucun signe de toxicité à des doses atteignant 30 mg/kg. L'administration de tenecteplase a produit des effets pharmacologiques prévus sur la coagulation, comme l'ont démontré les évaluations de pathologie clinique. Quatorze jours après l'administration, les animaux traités avec la tenecteplase présentaient des anticorps anti-tenecteplase dont le titre dépendait de la dose administrée.</p>									

**Tableau 6 : Études de toxicité aiguë (suite)**

N° de l'étude	Type de l'étude	Espèce/ Souche	N <sup>bre</sup> / sexe/ groupe	Voie d'admin.	Groupe	Dose (mg/kg)	Facteur d'innocuité estimé <sup>a</sup>	N° de lot de la tenecteplase	Durée de l'étude	Lieu de l'étude
							Rapport selon le poids corporel			
94-090-0218 (Covance 6281-322)	Une seule dose, suivie d'une nouvelle dose le jour 14, chez le chien beagle (BPL)	Chien/ beagle	2/M 2/F	IV (bolus)	1	0	—	M4-RD312	3 semaines	Covance
					2	0,3	0,48			
					3	3,0	4,8			
					4	30,0	48			
					5	0 + AAS + héparine <sup>c</sup>	—			
					6	0,3 + AAS + héparine <sup>c</sup>	0,48			
					7	3,0 + AAS + héparine <sup>c</sup>	4,8			
					8	30,0 + AAS + héparine <sup>c</sup>	48			

**Remarques :** L'injection intraveineuse d'une seule dose de tenecteplase atteignant 30 mg/kg a été bien tolérée et a produit des effets pharmacologiques prévus sur la coagulation. L'administration de tenecteplase avec de l'AAS et de l'héparine n'a pas semblé potentialiser les effets de la tenecteplase. Cette dernière n'a pas influé sur les poids corporels, les gains de poids corporel cumulatifs et la consommation d'aliments. La tenecteplase et son véhicule ont causé un œdème de Quincke susceptible d'être dû à la présence d'arginine dans le véhicule. L'administration de tenecteplase a produit une réponse antigénique qui dépendait de la dose. Les chiens du groupe à dose élevée (30 mg/kg) qui ont reçu une nouvelle dose le jour 14 ont présenté des titres d'anticorps élevés de même que des signes de choc anaphylactique avant de mourir. Il ne s'agit pas d'une réponse inattendue après l'administration d'une protéine hétérologue.

<sup>a</sup> On a estimé le facteur d'innocuité en calculant le rapport entre, d'une part, la dose, l'exposition plasmatique ou la concentration maximale chez l'espèce étudiée et, d'autre part, la valeur correspondante pour l'humain selon l'essai clinique de phase II.

<sup>b</sup> En se fondant sur les résultats de l'analyse selon la dose, on a déterminé que ces animaux avaient reçu 10 mg/kg.

<sup>c</sup> Pour évaluer les effets d'une interaction possible entre la tenecteplase et des thrombolytiques d'appoint couramment utilisés, les animaux des groupes 5 à 8 ont reçu 162,5 mg d'acide acétylsalicylique (AAS) oralement, environ 24 et 2 heures avant l'administration de tenecteplase ou de son véhicule. Immédiatement après l'administration de tenecteplase ou de son véhicule, ces animaux ont reçu une injection intraveineuse d'héparine (100 unités/kg; 2 mL/kg), suivie d'une perfusion intraveineuse d'héparine (50 unités/kg/h; 1 mL/h) pendant à peu près 4 heures.

**Tableau 7 : Études de toxicité subaiguë**

N° de l'étude	Type de l'étude	Espèce/ Souche	N <sup>bre</sup> / sexe/ groupe	Voie d'admin.	Dose (mg/kg)	Facteur d'innocuité estimé <sup>a</sup>	N° de lot de la tenecteplase	Durée de l'étude	Lieu de l'étude
						Rapport selon le poids corporel			
94-087-0218 (Covance 6281-317)	Plusieurs doses chez le rat (BPL)	Rat/Crl:CD (SD) BR VAF/Plus	10-15/M 10-15/F	IV (bolus quotidien)	0	—	M4-RD312	4 semaines	Covance
					0,3	0,5			
					1,0	1,6			
					3,0	5,0			
					10,0	16			

**Remarques :** L'injection quotidienne de bolus intraveineux de tenecteplase pendant 2 semaines ou moins a été bien tolérée et n'a pas produit d'effets indésirables observables, à des doses atteignant 10 mg/kg. Le jour 16, les animaux traités avec la tenecteplase avaient développé des anticorps anti-tenecteplase, dont le titre dépendait de la dose.

**Tableau 7 : Études de toxicité subaiguë (suite)**

N° de l'étude	Type de l'étude	Espèce/ Souche	N <sup>bre</sup> / sexe/ groupe	Voie d'admin.	Dose (mg/kg)	Facteur d'innocuité estimé <sup>a</sup>	N° de lot	Durée de l'étude	Lieu de l'étude
						Rapport selon le poids corporel			
94-091-0218 (Covance 6281-321)	Plusieurs doses chez le chien beagle (BPL)	Chien/ beagle	4-6/M 4-6/F	Tenecteplase IV (bolus quotidien)	0	—	M4-RD313 (Tenecteplase)	4 semaines	Covance
					0,3	0,48			
					1,0	1,6			
					3,0	4,8			
				10,0	16				
				ACTIVASE (perfusion quotidienne de 90 minutes)	0	—	Y9509AX (ACTIVASE)		
10,0 (ACTIVASE)	4,8 <sup>b</sup>								

**Remarques :** L'administration quotidienne de bolus intraveineux de 0,3 mg/kg de tenecteplase pendant au moins 9 jours a été bien tolérée et n'a pas produit de signes de toxicité chez le chien. Des doses plus élevées de tenecteplase (1, 3 ou 10 mg/kg) et d'ACTIVASE (10 mg/kg) ont produit, en fonction de la dose, les effets pharmacologiques exagérés prévus sur les paramètres de la coagulation. L'administration de multiples doses de 1 mg/kg ou plus de tenecteplase a produit une incidence et une gravité accrues d'hémorragie périvasculaire au niveau du foie et d'hémorragie autour de la vésicule biliaire et dans les ganglions lymphatiques, comparativement aux chiens ayant reçu le véhicule de la tenecteplase ou 0,3 mg/kg de tenecteplase. Ces derniers résultats concordent avec l'action pharmacologique prévue de la tenecteplase dans des tissus, après un traumatisme causé par une atteinte vasculaire due à la manutention de l'animal. Le fait que l'incidence et la gravité de ces hémorragies étaient moindres chez les animaux sous ACTIVASE a été attribué aux différences dans l'exposition et le mode d'administration. Les animaux ont formé des anticorps dirigés contre la tenecteplase et ACTIVASE, leur titre étant fonction de la dose. Tous les traitements ont donné lieu à un œdème de Quincke, qui était peut-être dû à la présence d'arginine dans les véhicules. La tenecteplase a produit une réponse immune liée à la dose, compatible avec une anaphylaxie, chez les animaux ayant reçu 1 mg/kg ou plus; cette réponse a été constatée chez les animaux sous ACTIVASE, mais elle était moins prononcée. Ce n'est pas une réponse inattendue après l'administration d'une protéine hétérologue.

<sup>a</sup> On a estimé le facteur d'innocuité en calculant le rapport entre, d'une part, la dose, l'exposition plasmatique ou la concentration maximale chez l'espèce étudiée et, d'autre part, la valeur correspondante pour l'humain selon l'essai clinique de phase II.

<sup>b</sup> Calcul basé sur une dose de 2,1 mg/kg d'ACTIVASE chez l'humain



**Tableau 8 : Études spéciales de toxicité**

N° de l'étude	Type de l'étude	Espèce/ Souche	N <sup>bre</sup> / sexe/ groupe	Voie d'admin.	Dose (mg/kg)	Facteur d'innocuité estimé <sup>a</sup>		N° de lot	Durée de l'étude	Lieu de l'étude
						Rapport selon le poids corporel				
94-088-0218 (Covance 6281-319)	Compatibilité sanguine et hémolyse <i>in vitro</i> (BPL)	Humain et chien beagle	S.O.	S.O.	0 5 mg/mL	S.O.	S.O.	M4-RD312	25-45 minutes	Covance
<p><b>Remarques :</b> Ni hémolyse, ni incompatibilité n'ont été observées avec la tenecteplase à une concentration de 5 mg/mL ou avec son véhicule après leur mélange à des volumes égaux de sang, de sérum ou de plasma d'humain ou de chien beagle.</p>										
94-089-0218 (Covance 6281-320)	Tolérance locale à une dose IV (BPL)	Lapin Hra: (NZW) SPF	9/M	IV (bolus)	0 5 mg/mL	S.O.	S.O.	M4-RD312	1 semaine	Covance
<p><b>Remarques :</b> Une rougeur et une enflure locales sont apparues après l'administration de l'agent à l'étude. Elles étaient peut-être causées par des aspects mécaniques de l'injection et exacerbées par l'activité pharmacologique de la tenecteplase. Aucune manifestation clinique ni constatation histopathologique évocatrices d'une irritation locale n'ont été attribuées à la tenecteplase.</p>										

**Tableau 8 : Études spéciales de toxicité (suite)**

N° de l'étude	Type de l'étude	Espèce/ Souche	N <sup>bre</sup> / sexe/ groupe	Voie d'admin.	Dose (mg/kg)	Facteur d'innocuité estimé <sup>a</sup>	N° de lot	Durée de l'étude	Lieu de l'étude
						Rapport selon le poids corporel			
93-539-0210 (Covance 6281-320)	Étude pilote sur l'administration de plusieurs doses au chien beagle (non-BPL)	Chien/ beagle	2/M 2/F	ACTIVASE (perfusion IV)	0	—	Y9509AX	2 semaines	Covance
					3	1,4 <sup>b</sup>			
					10	4,8 <sup>b</sup>			
					30	14,2 <sup>b</sup>			
					Solution salée	0			

**Remarques :** L'administration intraveineuse quotidienne d'ACTIVASE à des chiens pendant au moins 7 jours (30 mg/kg) ou 14 jours (3 ou 10 mg/kg) a produit des effets pharmacologiques prévus sur la coagulation, comme l'ont démontré les évaluations de pathologie clinique et les saignements aux points de ponction veineuse. Les élévations de taux plasmatique d'histamine occasionnées par ACTIVASE le jour 9 étaient probablement dues à une réponse antigénique à l'agent étudié puisque tous les animaux qui ont reçu ACTIVASE ont présenté des anticorps anti-ACTIVASE. Les jours 8 et 9, le traitement a été interrompu prématurément dans le groupe sous 30 mg/kg à cause de signes prononcés d'hypotension. En général, dans les 2-8 minutes après le début de la perfusion, les chiens perdaient leur coordination ou ne pouvaient plus se tenir debout. Un ptyalisme et des muqueuses pâles étaient habituellement observés. La baisse tensionnelle constatée chez les chiens sous 30 mg/kg était peut-être reliée à l'augmentation des taux d'histamine.

**Tableau 8 : Études spéciales de toxicité (suite)**

N° de l'étude	Type de l'étude	Espèce/ Souche	N <sup>bre</sup> / sexe/ groupe	Voie d'admin.	Dose (mg/kg)	Facteur d'innocuité estimé <sup>a</sup>	N° de lot	Durée de l'étude	Lieu de l'étude
96-361-0366 (Genentech)	Plusieurs doses chez le lapin (non-BPL)	Lapin Hra:(NZW) SPF	3/F	IV	0	—	D9821AX	3 semaines	Genentech
					1	1,6			
					3	4,8			
					10	16			
<p><b>Remarques :</b> L'administration quotidienne de tenecteplase a donné lieu à la formation d'anticorps chez tous les animaux traités, au plus tard le 8<sup>e</sup> jour de l'étude. Les animaux sous tenecteplase, peu importe la dose reçue, ont saigné au point d'injection par cathéter après l'administration de tenecteplase. Un saignement est un effet pharmacologique prévu d'un thrombolytique comme la tenecteplase. Vers la fin du traitement (entre le 9<sup>e</sup> et le 13<sup>e</sup> jour), le saignement était moins prononcé. Cette altération de l'effet pharmacologique a coïncidé avec la formation d'anticorps anti-tenecteplase. Sur la base des résultats de cette étude, on peut prévoir que, durant des études ultérieures, la production d'anticorps anti-tenecteplase modifiera fort probablement les évaluations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la tenecteplase si les animaux sont traités quotidiennement pendant 7 jours ou plus.</p>									
97-066-0218 (HLS GET1)	Étude sur la toxicité cardio- vasculaire chez le singe (BPL)	Singe cynomolgus	3/F	IV	0	—	M3-RD622	10 jours	HLS
					0,003	0,0048			
					0,03	0,048			
					0,3	0,48			
					3	4,8			
30	48								
<p><b>Remarques :</b> L'administration d'un bolus intraveineux de tenecteplase à des doses atteignant 3,0 mg/kg a été bien tolérée et n'a pas altéré les paramètres cardiovasculaires évalués dans le cadre de cette étude sur le singe cynomolgus. L'administration de tenecteplase à raison de 30 mg/kg (environ 57 fois la dose clinique prévue) sous forme de bolus intraveineux a entraîné une ataxie, une hypotension, une altération de l'onde T à l'ECG et un saignement à des points de ponction veineuse antérieure. Il s'agit d'effets pharmacologiques exagérés auxquels on s'attend avec l'administration d'une dose si élevée d'un thrombolytique.</p>									

**Tableau 8 : Études spéciales de toxicité (suite)**

N° de l'étude	Type de l'étude	Espèce/ Souche	N <sup>bre</sup> / sexe/ groupe	Voie d'admin.	Dose (mg/kg)	Facteur d'innocuité estimé <sup>a</sup>	N° de lot	Durée de l'étude	Lieu de l'étude
						Rapport selon le poids corporel			
98-302-0218 (BI U95-2113)	Étude sur la toxicité cardio- vasculaire et respiratoire chez le lapin (non-BPL)	Lapin/ NZW	3/M 3/F	IV	0	—	B9813AX/ G124G	3 heures	Boehringer Ingeheim
					0,03	0,048			
					0,1	0,16			
					0,3	0,48			
					1	1,6			
3	4,8								
<b>Remarques :</b> L'administration intraveineuse d'une seule dose de tenecteplase atteignant 3 mg/kg n'a pas exercé d'effet aigu (dans les 30 minutes suivant la dose) sur les fonctions respiratoire et cardiovasculaire chez le lapin.									
98-303-0218 (BI U95-2122)	Étude de toxicité générale (comportem ent) chez la souris (non- BPL)	Souris (SPF)	5/M 5/F	IV	0	—	B9813AX/ G124G	24 heures	Boehringer Ingeheim
					1	1,6			
					3	4,9			
					10	16			
<b>Remarques :</b> En général, le comportement des souris n'a pas été modifié par l'administration intraveineuse de tenecteplase (1, 3 et 10 mg/kg). Une perte des réflexes de préhension et d'arrivée au sol a été observée; elle dépendait de la dose et ne semblait pas être causée par un relâchement musculaire. Les souris du groupe sous 3 mg/kg préféraient rester dans le centre de la cage et présentaient une légère hausse de température corporelle.									

**Tableau 8 : Études spéciales de toxicité (suite)**

N° de l'étude	Type de l'étude	Espèce/ Souche	N <sup>bre</sup> / sexe/ groupe	Voie d'admin.	Dose (mg/kg)	Facteur d'innocuité estimé <sup>a</sup>	N° de lot	Durée de l'étude	Lieu de l'étude
						Rapport selon le poids corporel			
98-306-0218 (BI U98-2718)	Toxicité rénale chez le chien (non-BPL)	Chien beagle	8/F	IV	0	—	NF6529AM04	1 semaine	Boehringer Ingeheim
						1,6			
						4,8			
						14			
<p><b>Remarques :</b> L'administration intraveineuse de tenecteplase (1-9 mg/kg) n'a pas exercé d'effets majeurs sur la fonction rénale de chiens conscients. Les effets indésirables observés après l'administration du véhicule et de toutes les doses de tenecteplase étaient dus au fait que le chien ne tolère pas l'arginine contenue dans le véhicule.</p>									
98-304-0218 (BI U98-2566)	Tolérance locale à une seule dose IA (BPL)	Lapin: Chbb:NZW	2/M	IA	0	S.O.	NF 6532 AM01/3	11 jours	Boehringer Ingeheim
			2/F		5 mg/mL				
<p><b>Remarques :</b> L'administration intra-artérielle de tenecteplase (5 mg/mL) dans les artères coronaires droite et gauche de lapins a été bien tolérée. Les hématomes constatés au point d'injection des lapins traités avec la tenecteplase étaient fort probablement dus aux aspects mécaniques de l'injection et exacerbés par l'activité pharmacologique de la tenecteplase.</p>									
98-305-0218 (BI U98-2567)	Tolérance locale à une seule dose PV (BPL)	Rat: Chbb: THOM (SPF)	4/M	PV	0	S.O.	NF 6532 AM01/3	24 heures	Boehringer Ingeheim
			4/F		5 mg/mL				
<p><b>Remarques :</b> Une seule injection paraveineuse de tenecteplase (5 mg/mL) a été bien tolérée chez le rat. Un léger saignement au niveau des tissus entourant la veine a été observé chez 3 femelles traitées sur 4. Cette réaction n'est pas considérée comme un symptôme d'irritation; on croit plutôt qu'elle était fort probablement due aux aspects mécaniques de l'injection et exacerbée par l'activité pharmacologique de la tenecteplase. Cette manifestation n'a pas été relevée chez les autres rats traités (1 femelle et 4 mâles).</p>									

<sup>a</sup> On a estimé le facteur d'innocuité en calculant le rapport entre, d'une part, la dose, l'exposition plasmatique ou la concentration maximale chez l'espèce étudiée et, d'autre part, la valeur correspondante pour l'humain selon l'essai clinique de phase II.

<sup>b</sup> Calcul basé sur une dose de 2,1 mg/kg d'ACTIVASE chez l'humain

**Tableau 9 : Études sur la reproduction et le développement**

N° de l'étude	Type de l'étude	Espèce/ Souche	N <sup>bre</sup> / sexe/ groupe	Voie d'admin.	Dose (mg/kg)	Facteur d'innocuité estimé <sup>a</sup>	N° de lot	Durée de l'étude	Lieu de l'étude
						Rapport selon le poids corporel			
96-440-0218 (Argus 107-012)	Étude sur le développement chez la lapine gravide (BPL)	Lapine Hra: (NZW) SPF	18/F	IV	0	—	D9821AX	1 mois	Argus
					0,5	0,79			
					1,5	2,4			
					5	7,9			
					Solution salée	—			
<p><b>Remarques :</b> L'administration quotidienne de bolus intraveineux de tenecteplase à des doses atteignant 5 mg/kg entre les 6<sup>e</sup> et 10<sup>e</sup> jours de gestation n'a provoqué ni toxicité maternelle, ni toxicité sur le développement des fœtus (des effets tératogènes par exemple). L'administration quotidienne du véhicule de la tenecteplase entre les 6<sup>e</sup> et 10<sup>e</sup>, les 11<sup>e</sup> et 14<sup>e</sup>, ou les 15<sup>e</sup> et 18<sup>e</sup> jours de gestation n'a provoqué ni toxicité maternelle, ni toxicité sur le développement des fœtus (des effets tératogènes par exemple). L'administration quotidienne de bolus intraveineux de tenecteplase à des doses □ 0,5 mg/kg entre les 11<sup>e</sup> et 14<sup>e</sup>, ou les 15<sup>e</sup> et 18<sup>e</sup> jours de gestation a produit une toxicité maternelle et fœtale.</p>									
97-234-0218 (Argus 107-015)	Étude sur le véhicule chez la lapine gravide (non-BPL)	Lapin Hra: (NZW) SPF	4-6/F	IV	0	S.O.	M3-RD622 (L-arginine)	1 mois	Argus
					(Véhicule avec L-arginine)				
					0	S.O.	27797-17 (D-arginine)		
<p><b>Remarques :</b> L'administration de bolus intraveineux des deux véhicules de tenecteplase (contenant soit de la L-arginine, soit de la D-arginine) entre les 6<sup>e</sup> et 18<sup>e</sup> jours de gestation a été bien tolérée et n'a entraîné ni toxicité maternelle, ni troubles macroscopiques au niveau du développement, chez le lapin. L'utilisation de canules intraveineuses Abbocath-T a été bien tolérée et n'a provoqué aucune mortalité maternelle ni avortement.</p>									

**Tableau 9 : Études sur la reproduction et le développement (suite)**

N° de l'étude	Type de l'étude	Espèce/ Souche	N <sup>bre</sup> / sexe/ groupe	Voie d'admin.	Dose (mg/kg)	Facteur d'innocuité estimé <sup>a</sup>	N° de lot	Durée de l'étude	Lieu de l'étude
						Rapport selon le poids corporel			
97-177-0218 (Genentech)	Étude sur le véhicule chez la lapine gravide (non-BPL)	Lapin Hra: (NZW) SPF	6/F	IV	0 (Véhicule avec L-arginine)	S.O.	M3-RD622 (L-arginine)	22 jours	Genentech
					0 (Véhicule avec D-arginine)	S.O.	27797-29 (D-arginine)		
					Solution salée	S.O.			
<p><b>Remarques :</b> L'administration de bolus intraveineux de solution salée et de deux véhicules de tenecteplase (contenant soit de la L-arginine, soit de la D-arginine) entre les 6<sup>e</sup> et 18<sup>e</sup> jours de gestation a été bien tolérée et n'a pas provoqué de toxicité maternelle chez le lapin. Les animaux ont été sacrifiés le 22<sup>e</sup> jour de gestation; des nombres normaux de petits et de résorptions fœtales ont été observés dans tous les groupes de traitement.</p>									
97-244-0218 (Genentech)	Étude de toxicité chez la lapine gravide (non-BPL)	Lapin Hra: (NZW) SPF	4/F	IV	5	7,9	D9821AX	22 jours	Genentech
<p><b>Remarques :</b> Les lapines gravides qui ont reçu une seule dose intraveineuse de 5 mg/kg de tenecteplase le 13<sup>e</sup>, 14<sup>e</sup>, 15<sup>e</sup>, 16<sup>e</sup> ou 17<sup>e</sup> jour de gestation n'ont pas présenté de signes de toxicité. Les lapines qui ont reçu de multiples doses intraveineuses de 5 mg/kg de tenecteplase entre les 13<sup>e</sup> et 15<sup>e</sup> jours de gestation ont présenté un amaigrissement et un saignement périvaginal et sont mortes au plus tard le 16<sup>e</sup> jour de gestation. De plus, des signes d'œdème pulmonaire étaient manifestes chez les lapines ayant reçu plusieurs doses. Par contre, les doses multiples n'ont pas modifié le nombre de petits par portée. Les effets indésirables de la tenecteplase chez la lapine gravide semblent être dus à la répétition des doses, et non pas à l'administration d'une seule dose durant un jour particulier de la gestation.</p>									

<sup>a</sup> On a estimé le facteur d'innocuité en calculant le rapport entre, d'une part, la dose, l'exposition plasmatique ou la concentration maximale chez l'espèce étudiée et, d'autre part, la valeur correspondante pour l'humain selon l'essai clinique de phase II.

## RÉFÉRENCES

1. ASSENT-2 Investigators. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet* 1999;354:716-22.
2. Cannon CP, Gibson CM, McCabe CH, Adgey AAJ, Schweiger MJ, Sequeira RF *et al.* TNK-tissue plasminogen activator compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction. Results of the TIMI 10B trial. *Circulation* 1998;98:2805-14.
3. Van de Werf F, Cannon CP, Luyten A, Houbracken K, McCabe CH, Berioli S *et al.* Safety assessment of a single bolus administration of TNK-tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: the ASSENT I trial. *Am Heart J* 1999;137:786-91.



## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

### PrTNKase® tenecteplase pour injection

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'homologation de TNKase 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 TNKase. Pour toute question au sujet du médicament, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Raisons d'utiliser ce médicament

TNKase (tenecteplase pour injection) est administré aux adultes pour traiter l'infarctus aigu du myocarde (crise cardiaque). Le traitement doit commencer le plus tôt possible après le début des symptômes.

##### Effets de ce médicament

TNKase appartient à un groupe de médicaments appelés thrombolytiques. Ce médicament intervient dans le processus de dissolution des caillots sanguins qui se sont formés dans les vaisseaux sanguins du cœur, ce qui aide à prévenir les dommages causés par les crises cardiaques. Lorsqu'il a été administré au bon moment, ce médicament a permis de sauver des vies.

##### Circonstances où il est déconseillé de prendre ce médicament

- si vous êtes allergique à TNKase ou à tout autre ingrédient de ce produit.

De plus, TNKase ne vous sera pas administré par votre médecin si vous avez présentement ou avez eu récemment une maladie qui vous rend plus susceptible d'avoir une hémorragie, par exemple :

- un trouble hémorragique ou des saignements récents,
- un accident vasculaire cérébral,
- une opération majeure ou un traumatisme récent au niveau du cerveau ou de la colonne vertébrale,
- une tumeur dans le cerveau,
- une anomalie des vaisseaux sanguins ou un anévrisme,
- une hypertension artérielle grave.

##### Ingrédient médicinal

L'ingrédient actif de TNKase est la tenecteplase.

##### Ingrédients non médicinaux

L-arginine, acide phosphorique, polysorbate 20.

##### Présentation

Une fiole contenant 50 mg (10 000 unités) de TNKase à préparer pour une injection intraveineuse

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de vous administrer TNKase, votre médecin passera en revue les risques possibles reliés à votre état de santé présent ou passé, y compris :

- une opération majeure récente,
- un accident vasculaire cérébral,
- un saignement récent dans l'appareil gastro-intestinal ou les voies urinaires,
- un traumatisme récent,
- l'hypertension artérielle,
- des problèmes de cœur ou de battements cardiaques,
- un trouble hémorragique,

- une insuffisance hépatique grave,
- une grossesse,
- une infection ou une inflammation grave,
- un âge avancé,
- la prise de médicaments qui influent sur la coagulation du sang.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments qui ont un effet sur la coagulation du sang peuvent augmenter le risque qu'une hémorragie se produise avant, durant ou après le traitement par TNKase.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

TNKase est administré en une seule injection dans une veine. Votre médecin vous administrera TNKase le plus tôt possible après le début des douleurs dans la poitrine.

### Posologie habituelle

Le médecin calcule la dose de TNKase en fonction du poids corporel, la dose maximale étant de 50 mg (10 000 unités). D'habitude, le traitement comprend également de l'acide acétylsalicylique (AAS) et de l'héparine.

### Surdosage

Un surdosage pourrait augmenter le risque d'hémorragie. Il faut surveiller de près tout patient qui reçoit plus que la dose recommandée.

## EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, TNKase peut produire des effets secondaires.

L'effet secondaire le plus fréquent de TNKase est une hémorragie. La plupart du temps, l'hémorragie est mineure, mais il peut se produire une hémorragie majeure, qui nécessite une transfusion sanguine ou qui occasionne une instabilité de la tension artérielle pouvant diminuer le débit sanguin vers les organes. Si une hémorragie majeure survient, votre médecin arrêtera l'administration de tout médicament susceptible d'aggraver l'hémorragie. Les patients qui subissent un accident vasculaire cérébral ou une hémorragie grave risquent la mort ou une incapacité permanente.

Des réactions de nature allergique, comme l'enflure de la peau et de la gorge, des éruptions cutanées ou l'urticaire, peuvent se produire.

Des effets secondaires graves au niveau du cœur et des poumons ont été observés chez des patients recevant TNKase. Ces effets sont souvent causés par la maladie sous-jacente. Ils peuvent menacer la vie et entraîner la mort.

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu pendant votre traitement par TNKase, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

## COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Conserver les fioles au-dessous de 30°C ou au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C.

La solution reconstituée peut être gardée pendant 8 heures au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C.

## **DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS**

**Vous pouvez déclarer toute réaction indésirable soupçonnée associée à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :**

- **En ligne au**  
[www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- **Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345**
- **En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :**
  - **par télécopieur, au numéro sans frais**  
**1-866-678-6789, ou**
  - **par la poste au :**  
**Programme Canada Vigilance**  
**Santé Canada**  
**Indice postal 1908C**  
**Ottawa (Ontario)**

**K1A 0K9**

**Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices concernant la déclaration de réactions indésirables sont disponibles sur le site MedEffet™ Canada au [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).**

***REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à 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.***

Ce document ainsi que la monographie complète de TNKase, préparée à l'intention des professionnels de la santé, se trouvent à l'adresse suivante : [www.rochecanada.com](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 17 janvier 2018

© Copyright 2000-2018, Hoffmann-La Roche Limitée

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

Toutes les autres marques de commerce sont la propriété de leur détenteur respectif.



Hoffmann-La Roche Limitée  
Mississauga (Ontario) L5N 5M8

**POUR DE PLUS AMPLES  
RENSEIGNEMENTS**