

MONOGRAPHIE

PR Cathflo[®]

alteplase, recombinant

Poudre lyophilisée pour instillation dans un cathéter – 2 mg

Agent fibrinolytique

Hoffmann-La Roche Limitée
7070 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 5M8
www.rochecanada.com

Numéro de contrôle de la présentation : 210147

Date d’approbation :
le 9 janvier 2018

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

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	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	8
SURDOSAGE.....	9
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	9
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	10
PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	10
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	10
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	11
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	11
ESSAIS CLINIQUES	11
TOXICOLOGIE	16
RÉFÉRENCES	19
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	20

PR Cathflo®

alteplase, recombinant

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
Instillation dans un cathéter	Poudre lyophilisée, 2 mg	L-arginine, polysorbate 80 et acide phosphorique

Cathflo® (alteplase, recombinant) est un activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) produit par la technique d'ADN recombinant. C'est une glucoprotéine 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, tiré d'une lignée cellulaire connue de mammifère. Le procédé de fabrication consiste en la sécrétion de l'enzyme 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'alteplase. La puissance biologique du produit est déterminée par un essai *in vitro* du temps de lyse d'un caillot et s'exprime en unités internationales. Son activité spécifique est de 59×10^4 UI/mg d'ACTIVASE® rt-PA.

Cathflo® est une poudre lyophilisée stérile, blanche ou jaune pâle, destinée à l'instillation dans un cathéter après la reconstitution avec de l'eau stérile pour injection USP.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Cathflo® (alteplase, recombinant) est indiqué pour la reperméabilisation de cathéters veineux centraux.

CONTRE-INDICATIONS

Patients ayant une hypersensibilité connue à Cathflo® (alteplase, recombinant), à tout ingrédient du produit (p. ex. la L-arginine, l'acide phosphorique ou le polysorbate 80) ou à un composant du contenant.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Outre la formation d'un thrombus, diverses causes peuvent expliquer la non-perméabilité d'un cathéter, telles qu'une mauvaise position du cathéter, une panne mécanique, une constriction due à une suture, et des dépôts lipidiques ou des précipités de médicament dans la lumière du cathéter.

Quand on tente de déterminer si un cathéter est obstrué, il ne faut pas aspirer vigoureusement, car on risquerait d'endommager la paroi vasculaire ou de briser le cathéter à parois fragiles. Il convient d'éviter une pression excessive quand on instille Cathflo[®] (alteplase, recombinant) ou tout autre médicament dans un cathéter. Une telle force pourrait causer la rupture du cathéter ou l'expulsion du caillot dans la circulation.

Hémorragie

La réaction indésirable la plus fréquente à tous les thrombolytiques, dans toutes les indications approuvées, est l'hémorragie. Certains états ont été associés à une augmentation du risque hémorragique durant un traitement thrombolytique. Comme les patients ayant un état associé à des hémorragies ont été exclus des essais pivots, Cathflo[®] n'a pas été étudié chez de tels patients. La prudence est de mise chez les patients ayant une hémorragie interne active ou ayant subi l'une des interventions suivantes dans les 48 heures précédentes : un pontage aortocoronarien, un accouchement, la biopsie d'un organe ou la ponction d'un vaisseau non compressible. Il faut également faire preuve de prudence chez les patients atteints d'une anomalie de l'hémostase (y compris les anomalies qui sont liées à un trouble hépatique ou rénal grave) ou de tout autre état pathologique au cours duquel une hémorragie constituerait un risque important ou une complication particulièrement difficile à traiter à cause de son emplacement, ou qui présentent un grand risque de complications emboliques (à cause d'une endartériectomie, d'une thrombose veineuse profonde ou d'une embolie pulmonaire récentes). Des rapports ont fait état du décès ou de l'incapacité permanente de patients qui avaient connu un accident vasculaire cérébral ou une autre hémorragie grave pendant qu'ils recevaient des doses pharmacologiques d'un thrombolytique.

En présence d'une hémorragie grave de nature critique (intracrânienne, gastro-intestinale, rétropéritonéale ou péricardique, par exemple), il convient d'interrompre le traitement par Cathflo[®] et de retirer le médicament du cathéter.

Quand on traite un cathéter infecté, le remplacement chirurgical du cathéter et une thrombolyse réussie risquent tous deux de causer une infection générale en libérant du matériel infectieux dans la circulation générale. Dans l'étude pivot d'innocuité, une septicémie est survenue chez quatre patients entre 16 minutes et 3 jours après le traitement par l'alteplase. Ces quatre patients ont répondu à une antibiothérapie (voir ESSAIS CLINIQUES : Étude d'innocuité). Cathflo[®] doit être administré avec prudence en présence d'une infection connue ou suspectée du cathéter. Il importe de respecter les règles d'asepsie, peu importe la technique de cathétérisme employée.

Système immunitaire

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité pourraient survenir pendant le traitement d'un cathéter obstrué si Cathflo[®] se retrouvait dans la circulation générale. Si l'administration de Cathflo[®] entraîne une réaction anaphylactoïde, il convient d'amorcer un traitement approprié.

Populations particulières

Grossesse

L'administration de Cathflo[®] à des femmes enceintes n'a fait l'objet d'aucune étude. Des études de toxicité animale n'ont révélé aucune toxicité maternelle ou fœtale à une dose équivalant à 33 fois la dose humaine indiquée pour la reperméabilisation d'un cathéter veineux central (CVC) obstrué (voir TOXICOLOGIE). Cathflo[®] ne doit être administré durant la grossesse que si les avantages possibles l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Allaitement

On ignore si Cathflo[®] 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 Cathflo[®].

Enfants

L'alteplase a été étudiée chez des patients de 2 à 16 ans. Aucune manifestation indésirable liée au médicament à l'étude n'a été observée chez ces enfants. Les patients à faible poids corporel (qui pesaient au moins 10 kg, mais moins de 30 kg) ont reçu une ou deux doses d'alteplase, chacune équivalant à 110 % du volume interne de la lumière du CVC non perméable (jusqu'à concurrence de 2 mg). L'efficacité du traitement constatée dans ce sous-groupe de patients était similaire à celle observée chez les adultes.

L'alteplase n'a pas été étudiée chez des patients ayant moins de 2 ans ou pesant moins de 10 kg.

Personnes âgées

Aucune hémorragie intracrânienne (HIC), aucune embolie ni aucune hémorragie majeure n'ont été observées chez les patients âgés. L'effet de l'alteplase sur les maladies associées au vieillissement n'a pas été étudié. En général, la prudence est de mise chez les patients âgés atteints de maladies qui majorent le risque d'hémorragie.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Les interactions potentielles entre Cathflo[®] et les épreuves de laboratoire n'ont fait l'objet d'aucune étude.

Réadministration

Dans le cadre des essais cliniques sur la reperméabilisation d'un CVC, les patients ont reçu un seul traitement comprenant une ou deux doses de 2 mg/2 mL (4 mg d'alteplase au total). La réadministration de Cathflo[®] après ce traitement n'a pas été étudiée. La formation d'anticorps n'a pas été examinée chez les patients de ces essais cliniques. Par contre, lors des essais sur l'infarctus aigu du myocarde, la formation temporaire d'anticorps a été observée chez moins de

0,5 % des patients ayant reçu une seule dose de 100 mg d'ACTIVASE® rt-PA (alteplase, recombinant) par voie intraveineuse.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables au médicament

Des réactions d'hypersensibilité pourraient survenir pendant le traitement d'un cathéter obstrué si Cathflo® se retrouvait dans la circulation générale.

Aperçu des réactions indésirables au médicament

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.

Étant donné que les essais cliniques sont réalisés dans des conditions très différentes, les taux de réactions indésirables notés pendant les essais cliniques d'un médicament ne peuvent pas être comparés directement aux taux observés durant les essais cliniques d'un autre médicament et ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique courante. L'information sur les réactions indésirables tirée des essais cliniques permet, toutefois, de déterminer les manifestations indésirables qui semblent reliées au médicament étudié ainsi que leur fréquence approximative.

Ont été exclus des essais pivots les patients qui présentaient un risque élevé d'hémorragie ou d'embolie cérébrale, étaient atteints d'un état pathologique au cours duquel une hémorragie aurait constitué un risque important, avaient reçu un fibrinolytique pendant les 24 heures précédentes, ou avaient un shunt droite-gauche, un foramen ovale perméable, ou encore une anomalie septale auriculaire ou ventriculaire.

Au cours des 30 jours suivant le traitement administré dans le cadre des essais pivots, aucune HIC, aucune hémorragie majeure, aucune embolie ni aucun décès n'ont été imputés à l'alteplase. Les patients avaient des cathéters à demeure pour le traitement de maladies sous-jacentes. Les complications observées après l'instillation d'alteplase ont été attribuées aux maladies sous-jacentes, à leur évolution ou à des médicaments concomitants.

Les manifestations indésirables les plus graves qui sont survenues chez moins de 0,5 % des patients des essais pivots étaient des septicémies, des hémorragies digestives et des thromboses veineuses. Les cas d'hémorragie digestive et de thrombose veineuse ont été jugés sans rapport avec l'alteplase.

Le traitement de cathéters infectés et non perméables, que ce soit par thrombolyse ou remplacement chirurgical du cathéter, risque de libérer du liquide ou un caillot infectés dans la circulation générale. Lors des essais pivots, une septicémie a été constatée chez 4 patients traités sur 1135. Elle est survenue entre 16 minutes et 3 jours après l'instillation d'alteplase. Les 4 patients ont présenté une culture positive du sang prélevé dans le cathéter dans les 24 heures précédant ou suivant l'apparition des symptômes. Deux d'entre eux avaient une culture positive de sang périphérique prélevé dans les 24 heures précédant ou suivant l'apparition des symptômes. Deux patients sur 4 étaient fiévreux au départ.

Les réactions indésirables constatées pendant les essais pivots ne présentaient pas de différences en fonction de l'âge, du sexe, du poids ou du type de cathéter. Les réactions indésirables associées à des maladies ou à médicaments concomitants précis n'ont pas été documentées.

Cathflo® (alteplase, recombinant) a été étudié dans le cadre d'un essai ouvert et d'un essai randomisé, contrôlé par placebo et à double insu. Les données du tableau 1 reflètent l'expérience acquise chez 1144 patients traités par l'alteplase.

Tableau 1. Caractéristiques démographiques et données posologiques des essais pivots

Groupe démographique		Étude d'efficacité (n = 149)	Étude d'innocuité (n = 995)
Intervalle des âges		2 à 87 ans	2 à 92 ans
Personnes âgées (65 ans ou plus)		30	282
Enfants (2-16 ans)		12	114
Faible poids corporel (10 à < 30 kg)		5	65
Sexe	féminin :	82 (35,0 %)	562 (56,5 %)
	masculin :	67 (45,0 %)	433 (43,5 %)
N ^{bre} de doses de médicament actif :	0	23 (15,4 %)	0 (0 %)
	1	94 (63,1 %)	786 (78,0 %)
	2	32 (21,5 %)	209 (21,0 %)

Hypersensibilité

Aucune réaction d'hypersensibilité n'a été constatée pendant les essais pivots, chez les patients ayant reçu par instillation une ou deux doses de 2 mg/2 mL (jusqu'à 4 mg) de Cathflo® dans la lumière de leur cathéter, pour une période allant de 30 minutes à 4 heures.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

L'interaction entre Cathflo[®] et d'autres médicaments n'a fait l'objet d'aucune étude.

L'administration concomitante de médicaments qui influencent la coagulation ou la fonction plaquettaire n'a pas été étudiée.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Cathflo[®] (alteplase, recombinant) est destiné à l'instillation dans un cathéter non perméable.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Chez les patients pesant moins de 30 kg, la dose recommandée de Cathflo[®] est égale à 110 % du volume interne de la lumière du cathéter, jusqu'à concurrence de 2 mL. Nous n'avons pas d'information sur l'efficacité et l'innocuité de doses supérieures à 2 mg. Aucune étude n'a été réalisée sur des doses totalisant plus de 4 mg (deux doses de 2 mg).

Préparation et administration

Préparation de la solution :

1. Reconstituer Cathflo[®] pour obtenir une concentration finale de 1 mg/mL :
2. Aspirer de façon aseptique 2,2 mL d'eau stérile pour injection USP (solvant non fourni). Ne pas employer d'eau bactériostatique pour injection USP pour la reconstitution, ce solvant n'ayant pas été utilisé pendant les études cliniques.
3. Injecter les 2,2 mL d'eau stérile pour injection USP dans la fiole de Cathflo[®], en dirigeant le jet de solvant dans la poudre. Il n'est pas rare qu'une mousse légère se forme; laisser reposer la solution pour permettre la dissipation des grosses bulles.
4. Appliquer un léger mouvement de rotation à la fiole jusqu'à la dissolution complète du contenu. **NE PAS AGITER**. La reconstitution donne une solution transparente, incolore ou jaune pâle, contenant 1 mg/mL de Cathflo[®] et dont le pH est d'environ 7,3.
5. Comme Cathflo[®] ne contient aucun agent de conservation antibactérien, il doit être reconstitué immédiatement avant d'être utilisé. La solution peut être administrée dans les 8 heures suivant la reconstitution si elle est conservée entre 2 et 30 °C.
6. Aspirer 2,0 mL (2,0 mg) de solution reconstituée de la fiole.

Aucun autre médicament ne doit être ajouté à la solution de Cathflo[®].

Administration :

1. Avant d'administrer le produit, vérifier s'il contient des particules ou s'il a changé de couleur.
2. Instiller la dose appropriée de Cathflo[®] (voir Dose usuelle) dans le cathéter obstrué.
3. Après une durée de séjour de 30 minutes, évaluer la perméabilité du cathéter en essayant d'aspirer du sang. Si le cathéter est perméable, passer à l'étape 6. Sinon, passer à l'étape 4.
4. Après une durée de séjour de 120 minutes, évaluer la perméabilité du cathéter en essayant d'aspirer du sang et le contenu du cathéter. Si le cathéter est perméable, passer à l'étape 6. Sinon, passer à l'étape 5.
5. Si une dose de Cathflo[®] ne suffit pas à rétablir la perméabilité, une seconde dose peut être instillée. Recommencer à l'étape 2.
6. Si la perméabilité du cathéter est rétablie, aspirer 4-5 mL de sang pour retirer Cathflo[®] et le caillot résiduel, jeter ce qui a été aspiré et rincer doucement le cathéter avec une solution à 0,9 % de chlorure de sodium USP.

Toute solution inutilisée doit être jetée.

SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, communiquer avec le centre antipoison de la région.
--

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'alteplase est une enzyme (sérine-protéase) qui a la propriété de transformer le plasminogène en plasmine. Étant fibrinodépendante, elle produit une conversion limitée du plasminogène en l'absence de fibrine. L'alteplase se lie à la fibrine du thrombus et transforme le plasminogène emprisonné en plasmine, ce qui déclenche une fibrinolyse locale.

Des études menées chez des patients souffrant d'infarctus aigu du myocarde ont démontré que l'alteplase est éliminée rapidement du plasma, sa demi-vie initiale étant inférieure à 5 minutes. L'alteplase est éliminée principalement par le foie.

Quand Cathflo[®] (alteplase, recombinant) est administré conformément aux directives de la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, les taux plasmatiques d'alteplase n'atteignent pas des valeurs pharmacologiques. Si une dose de 2 mg d'alteplase était administrée sous forme de bolus directement dans la circulation générale au lieu d'être instillée dans le cathéter, la concentration d'alteplase circulante redescendrait à une valeur endogène de 5 à 10 ng/mL en moins de 30 minutes.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver la poudre lyophilisée Cathflo[®] au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C. Ne pas l'utiliser après la date de péremption imprimée sur l'étiquette. Si le produit lyophilisé est entreposé longtemps, éviter une exposition excessive à la lumière.

PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Sans objet.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Cathflo[®] (alteplase, recombinant) est une poudre lyophilisée stérile, blanche ou jaune pâle, destinée à l'instillation dans un cathéter après la reconstitution avec de l'eau stérile pour injection USP.

Le produit lyophilisé est composé d'alteplase (ingrédient actif), de L-arginine, de polysorbate 80 et d'acide phosphorique pour ajuster le pH.

Cathflo[®] (alteplase, recombinant) est offert sous forme de poudre lyophilisée stérile, en fioles de 2 mg. Une boîte contient dix fioles de 2 mg de Cathflo[®].

Après la reconstitution, une fiole fournit 2 mg de Cathflo[®], à un pH d'environ 7,3.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Cathflo[®] (alteplase, recombinant) est un activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) produit par la technique d'ADN recombinant. Il s'agit d'une glucoprotéine 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, tiré d'une lignée cellulaire connue de mammifère. Le procédé de fabrication consiste en la sécrétion de l'enzyme 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'alteplase.

La puissance biologique du produit est déterminée par un essai *in vitro* du temps de lyse d'un caillot et s'exprime en unités internationales. Son activité spécifique est de 59×10^4 UI/mg d'ACTIVASE[®] rt-PA.

ESSAIS CLINIQUES

Études cliniques

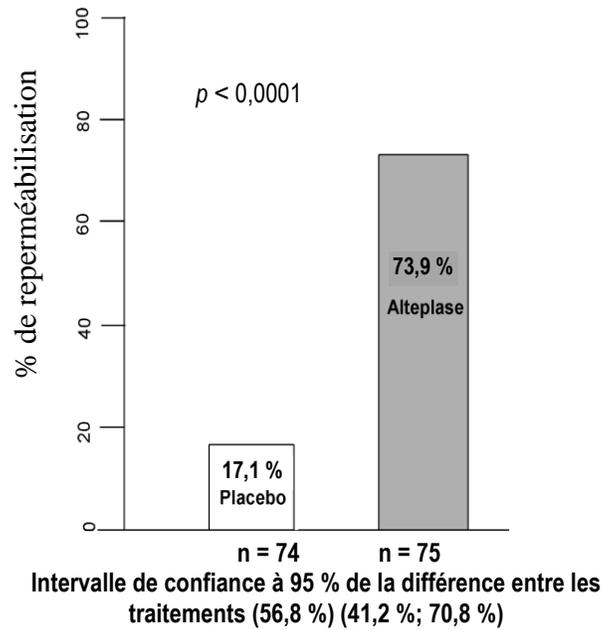
Une étude d'innocuité ouverte et une étude d'efficacité randomisée, contrôlée par placebo, à double insu ont permis d'examiner l'administration de l'alteplase chez des patients porteurs d'un cathéter veineux central (CVC) non perméable. Pour ces deux essais, on a recruté des patients porteurs d'un CVC non perméable (c'est-à-dire qu'il était impossible de prélever du sang au niveau du cathéter), à l'exclusion de ceux ayant une obstruction mécanique, non thrombotique, connue. Une angiographie n'était pas nécessaire au recrutement. Les patients atteints d'une affection qui augmente les risques d'hémorragie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS) et les patients de moins de 2 ans ou pesant moins de 10 kg étaient exclus des deux essais.

Étude d'efficacité

Sur les 150 patients recrutés pour cet essai contrôlé par placebo et à double insu, 149 ont été randomisés. Cet essai a déterminé l'efficacité d'une dose de 2 mg/2 mL d'alteplase. Les patients ont été randomisés pour recevoir soit un placebo, soit l'alteplase avec une durée de séjour de 120 minutes pour la première dose. Deux doses additionnelles ont été administrées (alteplase suivie d'alteplase, ou alteplase suivie d'un placebo respectivement) pour qu'un maximum de deux doses de médicament actif (chacune avec une durée de séjour de 120 minutes) soit administré tout en maintenant l'insu. Les manifestations indésirables graves ont été prises en note durant le traitement de 2 à 6 heures. La figure 1 illustre le taux de reperméabilisation du cathéter 120 minutes après une seule dose d'alteplase, qui était le principal critère d'évaluation de cet essai.

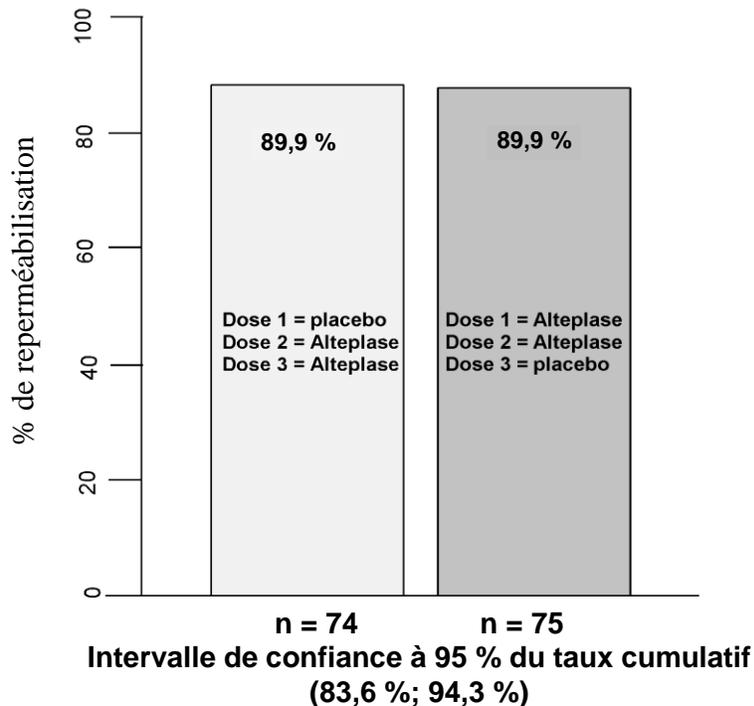
Figure 1

Taux de reperméabilisation du CVC
120 minutes après la première dose : placebo vs alteplase



Le taux de reperméabilisation du cathéter après l'administration d'un ou de deux bolus d'alteplase a également été évalué, et ces résultats sont présentés à la figure 2.

Figure 2
Taux cumulatif de reperméabilisation du CVC
après une ou deux doses d'alteplase



Des résultats similaires ont été observés avec tous les types de cathéters étudiés (à une, deux ou trois lumières, ou à chambre implantable). Aucune manifestation indésirable grave, liée au médicament à l'étude n'a été constatée pendant cet essai (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Aucune hémorragie majeure, aucune embolie, aucune hémorragie intracrânienne (HIC) ni aucun décès attribuables au médicament à l'étude n'ont été observés.

Étude d'innocuité

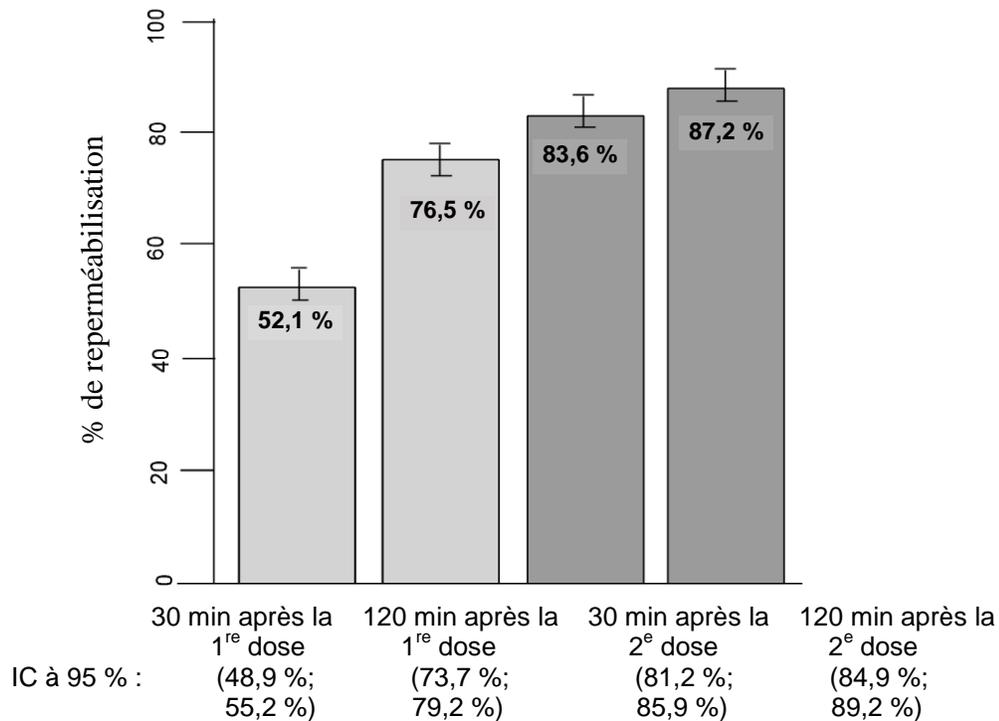
Une étude d'innocuité ouverte a regroupé 997 patients porteurs d'un CVC non perméable, dont 995 ont reçu de l'alteplase. Le principal critère d'évaluation de cet essai était l'innocuité d'une ou de deux doses de 2 mg/2 mL d'alteplase (maximum de 4 mg au total) avec une durée de séjour de 30 ou 120 minutes. Cet essai a permis de mesurer l'incidence d'HIC au cours des 5 jours suivant la fin du traitement. Les critères secondaires d'évaluation de l'innocuité étaient l'incidence d'hémorragies majeures (définies comme une perte de sang qui était importante [> 5 mL/kg], nécessitait une transfusion ou causait une hypotension) et d'embolies dans les 5 jours suivant la fin du traitement et l'incidence de manifestations indésirables graves, liées au médicament à l'étude dans les 30 jours suivant la fin du traitement.

Aucun des 995 patients traités par l'alteplase n'a présenté d'HIC. Aucune embolie n'est survenue, et 3 patients sur 995 ont été atteints d'une thrombose veineuse profonde jugée sans rapport avec l'alteplase. Trois patients ont présenté une hémorragie majeure (une hématomèse dans 2 cas et une hémorragie digestive dans 1 cas), mais ces hémorragies n'ont pas été attribuées à l'instillation d'alteplase; elles ont plutôt été imputées à une affection ou à une médication concomitante. Deux patients ont présenté une hématomèse 2 jours après le traitement par l'alteplase. L'un d'eux recevait une chimiothérapie, et l'hématomèse a été imputée à ce traitement. L'autre était un enfant recevant une radiothérapie palliative et atteint de thrombocytopenie sous-jacente; l'hématomèse a été associée à cette maladie sous-jacente. Un patient souffrant de colite ulcéreuse a présenté, 3 jours après le traitement, une hémorragie digestive qui a été attribuée à sa maladie sous-jacente.

Une septicémie est survenue chez un patient de 65 ans qui ne présentait pas de symptômes d'infection au départ et qui a commencé à avoir des frissons et une dyspnée 16 minutes après l'instillation d'alteplase. Les cultures d'échantillons de sang périphérique et du cathéter prélevés 51 minutes après l'instillation d'alteplase étaient positives. Ce patient s'est rétabli après avoir été traité par des vasopresseurs et des antibiotiques intraveineux. Une septicémie est apparue chez un autre patient sans symptômes d'infection au départ; une confusion, une léthargie et une fièvre sont apparues moins de 24 heures après l'instillation d'alteplase. L'échantillon de sang prélevé au niveau du cathéter dans les 24 heures suivant l'instillation d'alteplase a donné une culture positive, tandis que la culture de sang périphérique était négative. Ce patient s'est rétabli. Une septicémie est aussi apparue chez un patient qui était fiévreux au départ et qui a eu une culture de sang périphérique positive dans les 24 heures suivant l'instillation d'alteplase. Cette septicémie a nécessité une antibiothérapie et le retrait de l'étude après une seule instillation d'alteplase, avant la reperméabilisation du cathéter. Ce patient s'est rétabli. La septicémie n'a pas été imputée au médicament à l'étude. Enfin, une septicémie est survenue 3 jours après l'instillation d'alteplase chez un patient fiévreux au départ. Cette septicémie a imposé une antibiothérapie et a été attribuée à une maladie sous-jacente. Le patient s'est rétabli. La septicémie n'a pas été imputée au médicament à l'étude.

L'efficacité d'une ou de deux doses de 2 mg/2 mL d'alteplase a aussi été étudiée à titre de critère d'évaluation secondaire de cette étude d'innocuité ouverte. La figure 3 illustre la proportion des patients dont la perméabilité du cathéter était rétablie 30 ou 120 minutes après une ou deux doses d'alteplase; ces résultats concordent avec ceux de l'étude d'efficacité.

Figure 3
Taux cumulatif de reperméabilisation du CVC
en fonction de la durée de séjour après l'administration d'alteplase



Des résultats similaires ont été observés avec tous les types de cathéters étudiés (à une, deux ou trois lumières, ou à chambre implantable).

Sur les 995 patients de cette étude d'innocuité, 114 (11,5 %) étaient des enfants de 2 à 16 ans. Aucun d'eux n'a subi une HIC, une embolie ou une autre manifestation indésirable grave liée au médicament à l'étude après le traitement par l'alteplase. L'efficacité du traitement constatée dans ce sous-groupe de patients était similaire à celle observée chez les adultes.

Autre étude à l'appui : Essai de Haire

En 1994, Haire et ses collègues ont réalisé un essai randomisé, à double insu et à groupes parallèles pour comparer l'efficacité d'une dose de 2 mg/2 mL d'alteplase (n = 28) à celle d'une dose de 10 000 U/2 mL d'urokinase (n = 22) pour reperméabiliser un cathéter veineux central présentant, à l'angiographie, une obstruction due à un thrombus³. Une ou deux doses d'un médicament à l'étude (alteplase ou urokinase) ont été administrées pour éliminer l'obstruction. Le médicament à l'étude a été injecté dans le cathéter non perméable et n'a pas été perturbé pendant 2 heures. À la fin de cette période, la perméabilité a été évaluée, et une seconde dose du même médicament a été administrée pour une autre période de 2 heures. La perméabilité du

cathéter a été évaluée à l'insu par une seule personne. Le cathéter était jugé perméable s'il était possible de prélever du sang et de perfuser une solution sans résistance ni malaises.

Une analyse indépendante des données a démontré que la première dose d'alteplase avait donné lieu à un taux de reperméabilisation supérieur à celui de l'urokinase (64 % vs 45 %, $p = 0,25$). Après une ou deux doses, l'alteplase avait produit un taux cumulatif de reperméabilisation plus élevé que celui de l'urokinase (89 % vs 64 %, $p = 0,04$). Aucune manifestation indésirable, notamment aucune hémorragie, aucune embolie ni aucune septicémie, n'a été signalée dans les deux groupes. Ces résultats concordent avec ceux des essais pivots.

TOXICOLOGIE

L'innocuité de l'administration pharmacologique d'alteplase a été évaluée pour l'indication de l'infarctus aigu du myocarde (IAM), au moyen d'études de toxicité aiguë et subaiguë menées chez des rats, des chiens et des singes.

Toxicologie aiguë

1. Des rats ont été surveillés pendant quatorze jours après avoir reçu des doses uniques de 0,5, 1,5 et 5,0 mg/kg d'alteplase en bolus intraveineux. Des études additionnelles sur la toxicité aiguë ont été menées chez des rats à des doses d'alteplase 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 à l'alteplase n'a été observé à l'autopsie finale.
2. Des singes cynomolgus ont reçu des doses de 1, 3 et 10 mg/kg d'alteplase perfusées par voie intraveineuse pendant 60 minutes. Tous les animaux semblaient normaux pendant toute la période d'observation de 7 jours.

Aucun effet significatif de l'alteplase n'a été observé sur les électrocardiogrammes, la fréquence cardiaque, la pression artérielle systolique ou les paramètres hématologiques. Conformément à son activité pharmacologique, l'alteplase a causé une fibrinolyse significative à des doses de 3 et de 10 mg/kg. Deux heures et quatre heures après la perfusion d'alteplase, 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 d'alteplase. Après 24 heures, les paramètres n'étaient pas significativement différents de ceux des groupes témoins. L'alteplase 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 comme comparables et normaux entre

les animaux traités et ceux faisant partie du groupe témoin recevant l'excipient, sauf en ce qui concerne de petits changements dans les valeurs hématologiques, dont une diminution significative de la valeur moyenne des érythrocytes, de l'hémoglobine et de l'hématocrite comparativement à celle du groupe témoin. Ces changements concordent avec une anémie bénigne et sont survenus principalement chez les femelles ayant reçu 3 et 10 mg/kg/jour.

2. Des chiens ont reçu des doses de 0,5, 1,0 et 1,5 mg/kg/jour (par perfusion intraveineuse de 6 heures) pendant 14 jours. Aucune toxicité générale liée à l'alteplase 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 de l'alteplase 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.

Toxicologie de la reproduction

L'alteplase a produit un effet embryocide (augmentation du taux de perte après l'implantation) chez des lapines quand il a été administré par voie intraveineuse à des doses environ 100 fois (3 mg/kg) plus élevées que la dose humaine indiquée pour la reperméabilisation d'un CVC obstrué. Aucune toxicité maternelle ou fœtale n'a été observée quand des rates et des lapines gravides ont reçu, durant la période d'organogenèse, 33 fois (1 mg/kg) la dose humaine indiquée pour la reperméabilisation d'un CVC obstrué. La dose intraveineuse d'alteplase sans effet observable sur la mère ou le développement des petits était de 1 mg/kg/jour (environ 33 fois la dose humaine indiquée pour la reperméabilisation d'un CVC obstrué).

Sommaire sur la toxicologie

Les études sur la toxicité aiguë et subaiguë de l'alteplase chez le rat, le chien et le singe 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 de 10 mg/kg/jour pendant 14 jours; l'hémorragie détectée au point d'injection pourrait en être la

cause. L'alteplase a produit un effet embryocide chez des lapines qui avaient reçu des doses environ 100 fois plus élevées que la dose destinée à l'humain. Aucune toxicité maternelle ou fœtale n'a été observée quand des rates et des lapines gravides ont reçu 33 fois la dose destinée à l'humain.

L'alteplase est administrée par perfusion intraveineuse dans les cas d'infarctus aigu du myocarde (IAM) et d'AVC ischémique aigu (AIA), tandis que son instillation dans un cathéter veineux central (CVC) vise à le reperméabiliser. Ce dernier mode d'administration (instillation) ne ressemble pas de près aux méthodes utilisées dans un certain nombre d'études sur la toxicité de l'alteplase, mais les doses totales indiquées dans l'IAM et l'AIA dépassent la dose instillée dans un CVC. La perfusion accélérée, de 90 minutes, d'alteplase dans les cas d'IAM commence par l'administration d'un bolus de 15 mg. Si toute la dose de 2 mg était, par erreur, injectée sous forme de bolus dans la circulation générale au lieu d'être instillée dans le cathéter conformément aux renseignements thérapeutiques, la dose injectée serait 7,5 fois moindre que le bolus d'alteplase administré au début du traitement d'un IAM (2 mg vs 15 mg). Par conséquent, les études de toxicologie effectuées sur l'alteplase et décrites ci-dessus viennent appuyer l'instillation de Cathflo® (alteplase, recombinant) dans un cathéter obstrué pour en restaurer la perméabilité, avec un plus grand facteur de sécurité comparativement à la dose approuvée actuellement pour le traitement de l'IAM.

RÉFÉRENCES

1. Collen D, Lijnen HR. Fibrinolysis and the control of hemostasis. In: Stamatoyannopoulos G, Nienhui AW, Majerus PW, Varmus H, editors. *The molecular basis of blood diseases*, 2nd edition. Philadelphia: Saunders, 1994:662-88.
2. Tanswell P, Tebbe U, Neuhaus K-L, Glasle-Schwarz L, Wojick J, Seifried E. Pharmacokinetics and fibrin specificity of alteplase during accelerated infusions in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1071-5.
3. Haire WD, Atkinson JB, Stephens LC, Kotulak GD. Urokinase versus recombinant tissue plasminogen activator in thrombosed central venous catheters: a double-blinded, randomized trial. *Thromb Haemost* 1994;72:543-7.
4. Califf RM, Topol EJ, George BS, Boswick JM, Abbottsmith C, Sigmon KN, *et al.*, and the Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. Hemorrhagic complications associated with the use of intravenous tissue plasminogen activator in treatment of acute myocardial infarction. *Am J Med* 1988;85:353-9.
5. Bovill EG, Terrin ML, Stump DC, Berke AD, Frederick M, Collen D, *et al.* Hemorrhagic events during therapy with recombinant tissue-type plasminogen activator, heparin, and aspirin for acute myocardial infarction: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI), phase II trial. *Ann Int Med* 1991;115:256-65.
6. Pearson ML and The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for prevention of intravascular device-related infections. Hospital Infection Program; Atlanta (GA): CDC April, 1995.
7. Ponc D, Irwin D, Haire, WD *et al.* Recombinant tissue plasminogen activator (alteplase) for restoration of flow in occluded central venous access devices. *JVIR* 2001;12:951-55.
8. Deitcher SR, Fesen MR, Kiproff PM *et al.* Safety and efficacy of alteplase for restoring function in occluded central venous catheters: results of the Cardiovascular thrombolytic to Open Occluded Lines trial. *J Clin Oncol* 2002;20: 317-24.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

^{PR}Cathflo®
(alteplase, recombinant)

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament

Cathflo (alteplase, recombinant) est utilisé pour rétablir le fonctionnement normal des dispositifs d'accès veineux central.

Effets de ce médicament

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

Circonstances où il est déconseillé de prendre ce médicament

Patients qui ont une hypersensibilité à l'alteplase, à tout ingrédient du produit ou à un composant du contenant.

Ingrédient médicinal

alteplase, recombinant

Ingrédients non médicinaux importants

L-arginine, polysorbate 80 et acide phosphorique

Présentation

- Cathflo (alteplase, recombinant) est offert sous forme de poudre lyophilisée stérile, en fioles de 2 mg.
- Une boîte contient dix fioles de 2 mg de Cathflo.
- Après la reconstitution, une fiole fournit 2 mg de Cathflo, à un pH d'environ 7,3.

Votre professionnel de la santé prendra les précautions suivantes :

- Afin de ne pas endommager la paroi vasculaire ni briser le cathéter à parois fragiles, ne pas aspirer vigoureusement pour tenter de déterminer si un cathéter est obstrué.
- Éviter d'instiller Cathflo (alteplase, recombinant) dans le cathéter avec une pression excessive. Une telle force pourrait causer la rupture du cathéter ou l'expulsion du caillot dans la circulation.
- Agir avec prudence chez les patients qui :
 - ont un trouble hémorragique ou des antécédents récents d'hémorragie;
 - ont récemment subi une intervention chirurgicale majeure;
 - souffrent d'insuffisance hépatique grave;
 - ou sont exposés à un risque élevé de complications emboliques (p. ex. caillots de sang qui se fragmentent, qui passent dans le sang et obstruent un vaisseau sanguin).

Si une hémorragie grave survient à un endroit critique (p. ex. à l'intérieur du crâne, dans l'intestin, l'estomac ou le cœur), le traitement par Cathflo doit être interrompu, et le médicament doit être retiré du cathéter.

Cathflo doit être administré avec prudence en présence d'une infection connue ou suspectée sur cathéter. Il importe de respecter les règles d'asepsie, peu importe la technique de cathétérisme employée.

Des réactions d'hypersensibilité pourraient survenir pendant le traitement d'un cathéter obstrué si Cathflo se retrouvait dans la circulation générale. Si l'administration de Cathflo® entraîne une réaction anaphylactoïde, il convient d'amorcer un traitement approprié.

Populations particulières

Femmes enceintes

L'utilisation de Cathflo chez les femmes enceintes n'a pas été étudiée. Cathflo ne doit être administré durant la grossesse que si les avantages possibles l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Femmes qui allaitent

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

On ignore si Cathflo 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 Cathflo.

Enfants

L'alteplase a été étudiée chez des patients de 2 à 16 ans. Aucune manifestation indésirable liée au médicament à l'étude n'a été observée chez ces enfants.

L'alteplase n'a pas été étudiée chez des patients ayant moins de 2 ans ou pesant moins de 10 kg.

Personnes âgées

L'effet de l'alteplase sur les maladies associées au vieillissement n'a pas été étudié. En général, la prudence est de mise chez les patients âgés atteints de maladies qui majorent le risque d'hémorragie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'interaction entre Cathflo et d'autres médicaments n'a fait l'objet d'aucune étude. L'utilisation en même temps de Cathflo et de médicaments qui influencent la coagulation ou la fonction plaquettaire n'a pas été étudiée.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Cathflo (alteplase, recombinant) doit être administré (instillé) par un professionnel de la santé dans un cathéter obstrué.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Chez les patients pesant moins de 30 kg, la dose recommandée de Cathflo est égale à 110 % du volume interne de la lumière du cathéter, jusqu'à concurrence de 2 mL. Nous n'avons pas d'information sur l'efficacité et l'innocuité de doses supérieures à 2 mg. Aucune étude n'a été réalisée sur des doses totalisant plus de 4 mg (deux doses de 2 mg).

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.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité pourraient survenir pendant le traitement d'un cathéter obstrué si Cathflo se retrouvait dans la circulation générale. Si l'administration de Cathflo® entraîne une réaction anaphylactoïde, il convient d'amorcer un traitement approprié.

En cas d'effet inattendu pendant votre traitement par Cathflo, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

- Conserver la poudre lyophilisée Cathflo au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C.
- Ne pas l'utiliser après la date de péremption imprimée sur l'étiquette.
- Si le produit lyophilisé est entreposé longtemps, éviter une exposition excessive à la lumière.

**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**
- **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.

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.

Dernière révision : le 9 janvier 2018

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



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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Ce document ainsi que la monographie complète, préparée à l'intention des professionnels de la santé, se trouvent à l'adresse suivante : 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.