

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrTNKase®

tenecteplase pour injection

Poudre pour solution – 50 mg/fiole

Stérile, lyophilisée

Bolus intraveineux

Agent fibrinolytique

Hoffmann-La Roche Limited/Limitée
7070 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 5M8

Date d'autorisation initiale :
18 octobre 2001

Date de révision :
21 mars 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 268350

TNKase® est une marque déposée de Hoffmann-La Roche Limited/Limitée.

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

© 2001–2023 Hoffmann-La Roche Limited/Limitée

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.3 Reconstitution	5
4.4 Administration	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières	9
7.1.1 Femmes enceintes	9
7.1.2 Femmes qui allaitent	10
7.1.3 Enfants	10
7.1.4 Personnes âgées	10
8 EFFETS INDÉSIRABLES	10
8.1 Aperçu des effets indésirables	10
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	11
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	12
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation	12
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	12
9.3 Interactions médicament-comportement	13

9.4	Interactions médicament-médicament	13
9.5	Interactions médicament-aliment	13
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	13
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	13
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	13
10.1	Mode d'action.....	14
10.2	Pharmacocinétique.....	14
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	14
12	PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT	14
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		15
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	15
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	15
14.1	Études cliniques par indication.....	15
15	MICROBIOLOGIE.....	17
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	17
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....		30

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

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 transmural 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'étude clinique ASSENT-2 a comparé une dose de TNKase, ajustée selon le poids et administrée en un bolus, à une perfusion accélérée de ACTIVASE® (rt-PA) (alteplase) chez des patients qui se présentaient dans les 6 heures suivant l'apparition des symptômes d'IAM (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES).

Enfants

- Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

Personnes âgées

- Personnes âgées (≥ 65 ans) : en ce qui concerne l'administration aux personnes âgées, voir 7.1 Populations particulières, Personnes âgées.

2 CONTRE-INDICATIONS

Vu le risque accru d'hémorragie, le traitement par TNKase chez des patients ayant un infarctus aigu du myocarde est contre-indiqué dans les situations suivantes (voir 7 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 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- TNKase 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

14 ÉTUDES CLINIQUES).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Tableau 1 Tableau posologique

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

^a 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'acide acétylsalicylique (AAS), décrite dans 14 ÉTUDES CLINIQUES.

4.3 Reconstitution

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

1. À l'aide d'une aiguille stérile, 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 ni une solution contenant du dextrose.
2. Reconstituer de façon aseptique le contenu de la fiole de TNKase avec 10 ml d'eau stérile pour injection USP en dirigeant le jet de solvant sur la poudre pour obtenir une solution dont la concentration finale est de 5 mg/ml. 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.
4. Déterminer la dose appropriée de TNKase (voir le Tableau 1. 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, faire une inspection visuelle du produit pour déceler la présence de particules et d'une coloration anormale.

4.4 Administration

1. 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.**
2. En procédant de façon aseptique, fixer la seringue directement sur l'accès i.v.
3. Administrer TNKase reconstitué à 5 mg/ml 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 entre 2 et 8 °C, et administrer la solution dans les 8 heures qui suivent.
5. Jeter la seringue conformément au protocole.

5 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 4 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. En cas d'hémorragie, instaurer un traitement médical standard.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Bolus i.v.	Poudre stérile, lyophilisée, pour solution 50 mg/fiole	L-arginine, acide phosphorique, polysorbate 20

Description

Forme pharmaceutique

TNKase 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.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

7.1 Généralités

Avant l'administration de TNKase, évaluer chaque cas avec soin en mettant en balance les risques du traitement et les bienfaits 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 ≥ 180 mmHg ou TA diastolique ≥ 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 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.

Cancérogène et mutagène

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.

Système sanguin

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 9 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.

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.

Sensibilité et résistance

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.

En cas de réaction anaphylactique, procéder au traitement approprié.

7.1 Populations particulières

7.1.1 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 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

7.1.2 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 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

7.1.3 Enfants

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

7.1.4 Personnes âgées

Chez les patients âgés, les bienfaits de TNKase pour la mortalité doivent être soigneusement comparés au risque accru de manifestations indésirables, notamment d'hémorragie (voir Tableau 3).

Tableau 3 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

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Hémorragie

L'effet indésirable associé à TNKase survenant le plus fréquemment est l'hémorragie (voir 7 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.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Les patients recevant TNKase dans l'étude 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, 7.1.4 Personnes âgées).

Dans l'étude ASSENT-2, on a signalé les manifestations hémorragiques suivantes (voir Tableau 4).

Tableau 4 ASSENT-2 – hémorragies non intracrâniennes

	TNKase (n = 8 461)	ACTIVASE en accélééré (n = 8 488)	Risque relatif pour TNKase/ACTIVASE (IC à 95 %)	Valeur p
Hémorragie majeure*	4,7 %	5,9 %	0,78 (0,69–0,89)	0,0002
Hémorragie mineure	21,8 %	23,0 %	0,94 (0,89–1,00)	0,0553
N ^{bre} d'unités de sang transfusé				
Quelconque	4,3 %	5,5 %	0,77 (0,67–0,89)	0,0013
1–2	2,6 %	3,2 %		
> 2	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 de 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 %).

Autres effets indésirables

Les effets indésirables graves qui suivent ont été observés chez des patients recevant TNKase dans l'étude clinique ASSENT-2. Ces effets 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 5 * Manifestations graves non hémorragiques constatées chez ≥ 1 % des patients de l'étude ASSENT-2

	TNKase (n = 8 258)	ACTIVASE en accéléré (n = 8 299)
Manifestations cardiovasculaires		
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 %
Manifestations respiratoires		
Œdème pulmonaire	2 %	3 %

* Manifestations indésirables rapportées sans imputation

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

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. Ces réactions répondent habituellement au traitement classique.

Voici des manifestations graves non hémorragiques qui ont été observées durant l'étude 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.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Voir ci-dessous.

9.3 Interactions médicament-comportement

Les interactions avec le comportement n'ont pas été établies.

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune étude spécifique sur l'administration de TNKase avec d'autres médicaments n'a été menée.

Les patients ayant participé aux études 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.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

In vitro, TNKase présente une activité thrombolytique plasmatique similaire à celle de 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 que 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®) 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 que 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 de 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 de 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 que 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 que ACTIVASE.

10.1 Mode d'action

TNKase 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 (p. ex. l'hémorragie) ou de l'efficacité. La puissance biologique, déterminée par une mesure de la thrombolyse *in vitro*, est exprimée en unités tenecteplase. Par définition, l'activité spécifique de TNKase est de 200 unités/mg.

10.2 Pharmacocinétique

TNKase présente une pharmacocinétique biphasique dans le plasma lorsqu'il est administré en un bolus dans les cas d'infarctus aigu du myocarde. 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.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver la poudre lyophilisée TNKase à une température ambiante contrôlée ne dépassant pas 30 °C ou au réfrigérateur (de 2 à 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.

12 PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT

Sans objet

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

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.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Infarctus aigu du myocarde

ASSENT-2 était une étude internationale, randomisée, 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 ou une perfusion accélérée de 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'étude 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 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 6 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 de ACTIVASE pour ce qui est de son effet sur la mortalité à 30 jours.

Tableau 6

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 à l'insu 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 de 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 7. La relation exacte entre la perméabilité coronarienne et l'activité clinique n'a pas été établie. La relation exacte entre la perméabilité coronarienne et l'activité clinique n'a pas été établie.

Tableau 7
Taux de perméabilité dans TIMI 10B
Débit selon TIMI à 90 minutes

	ACTIVASE ≤ 100 mg (n = 311)	TNKase 30 mg (n = 302)	TNKase 40 mg (n = 148)	TNKase 50 mg (n = 76)
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 bienfaits de TNKase pour la mortalité doivent être soigneusement comparés au risque accru de manifestations indésirables, notamment d'hémorragie (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées).

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Résumé

Les études de toxicologie effectuées sur TNKase 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 de 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^e jour.

La toxicité de TNKase a été comparée directement à celle de 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 de 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 ténecteplase.

Tableau 1 Études sur la toxicité aiguë

N° de l'étude	Type de l'étude	Espèce/souche	N ^{bre} /Sexe/Groupe	Voie d'admin	Dose (mg/kg)	Facteur d'innocuité estimé ^a	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-RD 312	2 semaines	Covance
					0,5	0,79			
					5,0 ^b	7,9			
					50,0	79			
<p>Remarques : 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-RD 312	2 semaines	Covance
					0,3	0,48			
					3,0	4,8			
					30,0	48			
<p>Remarques : 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>									
94-090-0218 (Covance 6281-322)	Une seule dose, suivie d'une nouvelle dose le jour 14, chez le chien	Chien/beagle	2/M	IV (bolus)	1	0	M4-RD312	3 semaines	Covance
			2/F						

beagle
(BPL)

2	0,3
3	3,0
4	30,0
5	0 + AAS + héparine ^c
6	0,3 + AAS + héparine ^c
7	3,0 + AAS + héparine ^c
8	30,0 + AAS + héparine ^c

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 là d'une réponse inattendue après l'administration d'une protéine hétérologue.

- ^a 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'étude clinique de phase II.
- ^b En se fondant sur les résultats de l'analyse selon la dose, on a déterminé que ces animaux avaient reçu 10 mg/kg.
- ^c 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'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 2 Études spéciales de toxicité

N° de l'étude	Type de l'étude	Espèce/Souche	N ^{bre} /sexe/groupe	Voie d'admin.	Dose (mg/kg)	Facteur d'innocuité estimé ^a	N° de lot	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/Pluss	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			
<p>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.</p>									
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	4,8 ^b					

(ACTIVASE)

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 de 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. Il ne s'agit pas là d'une réponse inattendue après l'administration d'une protéine hétérologue.

- ^a 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'étude clinique de phase II.
- ^b Calcul basé sur une dose de 2,1 mg/kg de ACTIVASE chez l'humain

Tableau 3 Études spéciales de toxicité

N° de l'étude	Type de l'étude	Espèce/Souche	N ^{bre} /sexe /groupe	Voie d'admin.	Dose (mg/kg)	Facteur d'innocuité estimé ^a	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	SO	SO	0 5 mg/ml	SO S O	M4- RD3 12	25- 45 minutes	Covance
<p>Remarques : 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	SO S O	M4- RD3 12	1 semaine	Covance
<p>Remarques : 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>									
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	ACTIVA SE (perfusion IV)	0	—	Y950 9AX	2 semaines	Covance
					3	1,4 ^b			
					10	4,8 ^b			
					30	14,2 ^b			
					0 0	— —			
					Solution salée				

Remarques : L'administration intraveineuse quotidienne de 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 ptialisme 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.

96–361– 0366 (Genentech)	Plusieurs doses chez le lapin (non-BPL)	Lapin Hra:(NZ W) SPF	3/F	IV	0	—	D98 21A X	3 semaines	Genentech
					1	1,6			
					3	4,8			
					10	16			

Remarques : L'administration quotidienne de tenecteplase a donné lieu à la formation d'anticorps chez tous les animaux traités, au plus tard le 8^e 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^e et le 13^e 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.

97–066– 0218 (HLS GET1)	Étude sur la toxicité cardio-vasculaire chez le singe (BPL)	Singe cynomolgus	3/F	IV	0	—	M3-RD6 22	10 jours	HLS
					0,003	0,0048			
					0,03	0,048			
					0,3	0,48			
					3	4,8			
					30	48			

Remarques : 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.

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	—	B981 3AX/ G12 4G	3 heures	Boehringer Ingeheim
					0,03	0,048			
					0,1	0,16			
					0,3	0,48			
					1	1,6			
					3	4,8			

Remarques : 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 (comportement) chez la souris (non-BPL)	Souris (SPF)	5/M 5/F	IV	0	—	B981 3AX/ G12 4G	24 heures	Boehringer Ingeheim
					1	1,6			
					3	4,9			
					10	16			

Remarques : 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.

98-306-0218 (BI U98-2718)	Toxicité rénale chez le chien (non-BPL)	Chien beagle	8/F	IV	0	—	NF6 529 AMO 4	1 semaine	Boehringer Ingeheim
					1	1,6			
					3	4,8			
					9	14			

Remarques : 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.

98-304-0218 (BI U98-2566)	Tolérance locale à une seule dose IA (BPL)	Lapin: Chbb:NZ W	2/M 2/F	IA	0 5 mg/ml	SO	NF 6532 AMO 1/3	11 jours	Boehringer Ingeheim
<p>Remarques : 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 4/F	PV	0 5 mg/ml	SO	NF 6532 AMO 1/3	24 heures	Boehringer Ingeheim
<p>Remarques : 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>									

- ^a 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'étude clinique de phase II.
- ^b Calcul basé sur une dose de 2,1 mg/kg de ACTIVASE chez l'humain

Tableau 4 Études sur la reproduction et le développement

N° de l'étude	Type de l'étude	Espèce/Souche	N ^{bre} /sexe/groupe	Voie d'admin.	Dose (mg/kg)	Facteur d'innocuité estimé ^a	N° de lot	Durée de l'étude	Lieu de l'étude
						Rapport selon le poids corporel			
96440–0218 (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>Remarques : L'administration quotidienne de bolus intraveineux de tenecteplase à des doses atteignant 5 mg/kg entre les 6^e et 10^e 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^e et 10^e, les 11^e et 14^e, ou les 15^e et 18^e 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^e et 14^e, ou les 15^e et 18^e 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	SO	M3-RD622 (L-arginine)	1 mois	Argus
					(Véhicule avec L-arginine)				
					0	SO	27797-17 (D-arginine)		
					(Véhicule avec				

D-arginine)									
<p>Remarques : L'administration de bolus intraveineux des deux véhicules de tenecteplase (contenant soit de la L-arginine, soit de la D-arginine) entre les 6^e et 18^e 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>									
97– 177– 0218 (Genentech)	Étude sur le véhicule chez la lapine gravide (non-B PL)	Lapin Hra: (NZW) SPF	6/F	IV	0 (Véhicule avec L-arginine)	SO	M3-RD622 (L-arginine)	22 jours	Genentech
					0 (Véhicule avec D-arginine)	SO	27797-29 (D-arginine)		
					Solution salée	SO			
<p>Remarques : 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^e et 18^e 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^e 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-B PL)	Lapin Hra: (NZW) SPF	4/F	IV	5	7,9	D9821AX	22 jours	Genentech
<p>Remarques : Les lapines gravides qui ont reçu une seule dose intraveineuse de 5 mg/kg de tenecteplase le 13^e, 14^e, 15^e, 16^e ou 17^e 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^e et 15^e jours de gestation ont présenté un amaigrissement et un saignement périvaginal et sont mortes au plus tard le 16^e 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</p>									

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.

- ^a 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'étude clinique de phase II.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrTNKase®

tenecteplase pour injection

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir **TNKase** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **TNKase** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on TNKase?

- TNKase 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.

Comment TNKase agit-il?

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.

Quels sont les ingrédients de TNKase?

Ingrédient médicinal : tenecteplase

Ingrédients non médicinaux : L-arginine, acide phosphorique, polysorbate 20

TNKase se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

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

N'utilisez pas TNKase dans le cas suivant :

- 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

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser TNKase, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel, ainsi que de tous vos problèmes, notamment :

- 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

Autres mises en garde

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec TNKase :

- 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.

Comment utiliser TNKase?

- 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.

Dose 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.

Surdose

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

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez reçu une trop grande quantité de TNKase, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TNKase?

Lorsque vous recevez TNKase, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Comme tous les médicaments, 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.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Hémorragie mineure		✓	✓
FRÉQUENT			
Hémorragie majeure		✓	✓
PEU FRÉQUENT			
Réactions de nature allergique (enflure de la peau et de la gorge, éruptions cutanées, urticaire)		✓	✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Conserver les fioles à moins 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.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur TNKase :

- communiquez avec votre professionnel de la santé.
- consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.rochecanada.com) ou peut être obtenu en composant le 1-888-762-4388.

Le présent feuillet a été rédigé par Hoffmann-La Roche Limited/Limitée.

© 2001–2023 Hoffmann-La Roche Limited/Limitée

TNKase[®] est une marque déposée de Hoffmann-La Roche Limited/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 Limited/Limitée
Mississauga (Ontario) L5N 5M8

Dernière révision : 21 mars 2023