MONOGRAPHIE

ReoPro®

Abciximab

Solution pour injection intraveineuse (2 mg/mL)

5 mL (10 mg/5 mL)

Norme pharmaceutique reconnue

Anticorps monoclonal chimérique antiplaquettaire

Janssen Biotech, Inc.

Horsham (Pennsylvanie) 19044, États-Unis

Distribué par Eli Lilly Canada Inc.
3650, avenue Danforth
Toronto (Ontario)
M1N 2E8

Date d'autorisation :
26 mars 2012

Numéro de la demande : 152659

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT 3
DESCRIPTION 3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE 3
CONTRE-INDICATIONS 4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 4
EFFETS INDÉSIRABLES 11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 17
SURDOSAGE 19
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 19
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE 20
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 20

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 21
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 21
ÉTUDES CLINIQUES 22
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE 28
TOXICOLOGIE 31
RÉFÉRENCES 34

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR 37

ReoPro®

abciximab

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Injection intraveineuse	Solution pour injection, 2 mg/mL 5 mL (10 mg/5 mL)	Phosphate de sodium, chlorure de sodium, polysorbate 80 *Pour la liste complète, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.*

DESCRIPTION

ReoPro® (abciximab) constitue le fragment Fab de l'anticorps monoclonal chimérique 7E3 (c7E3) comprenant des régions variables murines et des régions constantes humaines. ReoPro® est un dimère, lié par un pont disulfure, du fragment de la chaîne lourde Fd et de la chaîne légère intacte Lk, les deux de type IgG, de l'anticorps c7E3. ReoPro® est produit par perfusion continue dans une culture de cellules de mammifère. Il est extrait du surnageant de la culture cellulaire et purifié par une série d'étapes comportant des techniques d'inactivation virale spécifiques, la digestion par la papaïne et la chromatographie sur colonne.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ReoPro® (abciximab) est indiqué dans la prévention des complications ischémiques cardiaques comme traitement adjuvant :

- lors d'une intervention coronarienne percutanée
- en présence d'une angine instable réfractaire au traitement médical traditionnel lorsqu'une intervention coronarienne percutanée est prévue dans les 24 heures

L'emploi de ReoPro® n'a pas été étudié chez des patients non soumis à une intervention coronarienne percutanée.

ReoPro® doit être administré en association avec de l'acide acétylsalicylique et de l'héparine et

n'a été étudié que dans ce contexte.
Personnes âgées (> 65 ans) :
Voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées.*

Enfants (< 18 ans) :
Voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants.*

CONTRE-INDICATIONS

- ReoPro® (abciximab) ne doit pas être administré en cas de sensibilité connue à ReoPro®, à l'un des composants du produit ou aux anticorps monoclonaux murins. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir la section *FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT*.
- ReoPro® est contre-indiqué dans les situations cliniques suivantes : hémorragie interne active, hémorragie gastro-intestinale ou génito-urinaire récente (depuis moins de 6 semaines) d'importance clinique, antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) survenu il y a moins de 2 ans ou AVC ayant laissé des séquelles neurologiques importantes, intervention chirurgicale ou traumatisme importants récents (depuis moins de 6 semaines), néoplasme intracrânien, malformation artério-veineuse ou anévrysme, diathèse hémorragique connue ou hypertension grave non maîtrisée, thrombocytopénie préexistante, vasculite, administration intraveineuse de dextran avant l'ACTP ou intention d'en administrer pendant l'ACTP, administration d'anticoagulants oraux dans les 7 jours à moins que le temps de prothrombine soit ≤ 1,2 fois la valeur témoin.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Nécessité d'installations spécialisées

ReoPro® (abciximab) ne doit être administré qu'en milieu offrant des soins infirmiers complémentaires et des traitements médicaux spécialisés. De plus, il faut avoir accès à un laboratoire d'hématologie et à des installations permettant l'administration de produits sanguins.

Carcinogenèse et mutagenèse

Les études du pouvoir mutagène *in vitro* et *in vivo* n'ont pas démontré d'effet mutagène. Aucune étude à long terme n'a été effectuée chez l'animal pour évaluer le pouvoir cancérigène (voir *TOXICOLOGIE*).

Hématologie

ReoPro® peut augmenter le risque de saignement, plus particulièrement en présence d'un effet anticoagulant excessif produit par exemple par l'héparine ou des thrombolytiques (voir *Hémorragie sous EFFETS INDÉSIRABLES*).

Les risques d'hémorragies majeures causées par le traitement par ReoPro® sont plus élevés lorsqu'on administre des thrombolytiques et doivent être mis en balance avec les avantages thérapeutiques éventuels.

En cas d'une hémorragie grave qui se poursuit malgré l'application de pression, il faut cesser la perfusion de ReoPro® et de toute solution héparinique concomitante.

Précautions pour la prévention d'hémorragie

Les résultats de l'étude clinique EPILOG ont montré que le taux d'hémorragie était abaissé au niveau du placebo lorsqu'il y avait faible dose d'héparine adaptée en fonction du poids, retrait précoce de l'introducteur, meilleurs soins à la voie d'abord et au patient et perfusion de ReoPro® en fonction du poids.

Avant la perfusion de ReoPro®, une numération plaquettaire, le temps de prothrombine, le temps de coagulation activé (TCA) et le temps de céphaline activé doivent être obtenus en vue de relever toute anomalie hémostatique pré-existante.

Héparine à faible dose, ajustée en fonction du poids

1. Intervention coronarienne percutanée

Bolus d'héparine avant l'ACTP

Si le TCA activé est inférieur à 200 secondes avant le début de l'ACTP, on doit administrer, selon l'algorithme suivant, un bolus d'héparine initial par voie artérielle une fois l'abord établi :

TCA < 150 secondes : administrer 70 U/kg
TCA de 150 à 199 secondes : administrer 50 U/kg

Le bolus d'héparine initial ne doit pas excéder 7 000 U.

Après l'administration du bolus d'héparine, il faut attendre au moins 2 minutes avant de vérifier le TCA. Si ce dernier est inférieur à 200 secondes, il est possible d'administrer des bolus additionnels d'héparine à raison de 20 U/kg. Toutefois, si le TCA demeure toujours inférieur à 200 secondes, il faudra alors administrer des bolus additionnels d'héparine à raison de 20 U/kg jusqu'à ce qu'il soit de 200 secondes ou plus.

Dans le cas où des doses d'héparine plus élevées s'avèrent nécessaires sur le plan clinique malgré la possibilité de risques accrus d'hémorragie, il est recommandé de doser avec soin les bolus d'héparine en fonction du poids du patient et d'obtenir un TCA cible ne dépassant pas 300 secondes.

Bolus d'héparine durant l'ACTP

Pendant l'ACTP, il faut vérifier le TCA toutes les 30 minutes. S'il est inférieur à 200 secondes, des bolus additionnels d'héparine peuvent être administrés à raison de 20 U/kg. Si le TCA demeure inférieur à 200 secondes, des bolus additionnels d'héparine à raison de 20 U/kg peuvent être administrés jusqu'à l'obtention d'un TCA de 200 secondes ou plus. Il faut vérifier le TCA avant et au moins 2 minutes après chaque bolus d'héparine.

Perfusion d'héparine après l'ACTP

Il est *fortement recommandé* de cesser l'administration d'héparine dès la fin de l'intervention et de retirer l'introducteur artériel dans les 6 heures qui suivent l'ACTP. Lorsque l'administration d'héparine se poursuit après l'ACTP ou lorsque l'introducteur est enlevé plus tard, il est recommandé d'administrer une perfusion d'héparine à raison de 7 U/kg/h (voir *Précautions pour la prévention d'hémorragie : Retrait de l'introducteur de l'artère fémorale*). Peu importe les circonstances, l'administration d'héparine doit cesser au moins 2 heures avant le retrait de l'introducteur.

2. Stabilisation de l'angine instable

Un traitement anticoagulant par héparine doit être instauré et viser un temps de céphaline activé de 60 à 85 secondes. La perfusion d'héparine doit être maintenue pendant la perfusion de ReoPro®. Les modalités d'administration de l'héparine suivant une angioplastie sont expliquées plus haut sous la section 1. Intervention coronarienne percutanée.

Voie d'abord par l'artère fémorale

ReoPro® est associé à une augmentation de la fréquence des hémorragies, particulièrement au point d'insertion de l'introducteur dans l'artère fémorale. Les recommandations qui suivent ont trait spécifiquement aux soins à prodiguer à cet endroit :

Insertion de l'introducteur dans l'artère fémorale

- Lorsqu'approprié, utiliser un introducteur artériel pour établir la voie d'abord vasculaire (éviter l'usage d'un introducteur veineux).
- Au moment de l'établissement de la voie d'abord, n'effectuer la ponction que dans la paroi antérieure de l'artère ou de la veine.
- Il est *fortement déconseillé* de déterminer la structure vasculaire à l'aide d'une méthode de va-et-vient (méthode *through and through*).

Après que l'introducteur est inséré dans l'artère fémorale

- Vérifier le point d'insertion de l'introducteur et les pouls distaux dans la ou les jambes touchées toutes les 15 minutes pendant 1 heure, puis toutes les heures pendant 6 heures.
- Repos complet au lit, avec la tête du lit surélevée d'au plus 30°.
- Maintenir la ou les jambes en position allongée en bordant bien les draps (méthode *sheet tuck*) ou à l'aide d'une légère contention.
- Traiter par médicaments les douleurs à l'aine ou au dos, au besoin.
- Expliquer verbalement au patient ce qu'il devra faire à la suite de l'ACTP.

Retrait de l'introducteur de l'artère fémorale

- Cesser l'administration d'héparine au moins 2 heures avant d'enlever l'introducteur de l'artère fémorale.
- Vérifier le temps de céphaline activé ou le temps de coagulation activé avant de retirer l'introducteur artériel; ne pas enlever l'introducteur à moins que le temps de coagulation activé ne soit ≤ 175 secondes ou le temps de céphaline activé ≤ 50 secondes.
- Avec la main ou à l'aide d'un dispositif mécanique, appliquer une pression au point de ponction pendant au moins 30 minutes après avoir enlevé l'introducteur.
- Une fois l'hémostase obtenue, appliquer un pansement compressif.

Après le retrait de l'introducteur de l'artère fémorale

- Vérifier s'il n'y a pas d'hémorragie ou d'hématome dans l'aine, et prendre les pouls distaux toutes les 15 minutes pendant la première heure ou jusqu'à ce que le patient soit stabilisé et, par la suite, toutes les heures.
- Continuer le repos complet au lit, la tête du lit étant surélevée d'au plus 30°. Maintenir la ou les jambes en position allongée pendant 6 à 8 heures à la suite du retrait de l'introducteur de l'artère fémorale, 6 à 8 heures après avoir cessé l'administration de ReoPro® ou 4 heures après avoir cessé l'administration d'héparine, selon la dernière de ces éventualités à survenir.
- Enlever le pansement compressif avant le lever du patient.
- Continuer à traiter les douleurs par médicaments.

Traitement de l'hémorragie au point de ponction fémorale/Formation d'un hématome

En cas d'hémorragie à l'aine accompagnée ou non d'hématome, les modalités thérapeutiques suivantes sont recommandées :

- Abaisser la tête du lit à 0°.
- Appliquer une pression avec la main ou à l'aide d'un dispositif jusqu'à l'obtention de l'hémostase.
- Mesurer tout hématome et surveiller sa progression.
- Changer le pansement compressif, au besoin.
- Si l'héparine est administrée, obtenir le temps de céphaline activé et ajuster la dose d'héparine au besoin.
- Maintenir l'abord veineux après le retrait de l'introducteur.

Si l'hémorragie à l'aine continue ou si l'hématome s'étend pendant la perfusion de ReoPro® malgré les mesures susmentionnées, il faut cesser la perfusion de ReoPro® immédiatement et retirer l'introducteur artériel selon les lignes directrices énumérées ci-dessus. Après le retrait de l'introducteur, maintenir l'abord veineux jusqu'à ce que l'hémorragie ait cessé.

Foyers hémorragiques possibles

Il faut porter une attention particulière à tous les endroits où l'hémorragie risque de survenir, y compris les points de ponction veineuse et artérielle, les points d'insertion de cathéter, les points de dénudation et les points de ponction par l'aiguille.

Hémorragie rétropéritonéale

ReoPro® est associé à un risque accru d'hémorragie rétropéritonéale à la suite d'une ponction vasculaire fémorale. L'utilisation d'introducteurs veineux doit être réduite au minimum et la ponction ne doit être effectuée qu'à la paroi antérieure de l'artère ou de la veine.

Hémorragie pulmonaire (principalement alvéolaire)

De rares cas d'hémorragie pulmonaire (principalement alvéolaire) ont été associés à l'emploi de ReoPro®[6]. Ce type d'hémorragie peut se manifester par l'un ou plusieurs des signes suivants, chez les patients traités par ReoPro® : hypoxémie, infiltrats alvéolaires à la radiographie pulmonaire, hémoptysie et baisse inexpliquée du taux d'hémoglobine. Les traitements par ReoPro® et tous les agents anticoagulants et autres antiplaquettaires doivent être interrompus immédiatement si l'hémorragie est confirmée.

Prophylaxie de l'hémorragie gastro-intestinale

Afin de prévenir l'hémorragie gastro-intestinale spontanée, il est recommandé d'administrer au préalable un antagoniste des récepteurs H_2 ou une solution antiacide. Des antiémétiques doivent

être administrés pour prévenir les vomissements.

Soins infirmiers généraux

Il faut éviter les interventions suivantes : ponctions artérielles et veineuses non nécessaires, injections intramusculaires, utilisation habituelle de sondes urinaires, intubation naso-trachéale, sondes naso-gastriques, brassard de tensiomètre automatique. Pour l'abord veineux, il convient d'éviter les veines qui ne peuvent être comprimées, p. ex. veines sous-clavière ou jugulaire. Pour les prélèvements sanguins, il faut envisager d'utiliser les dispositifs à système de blocage de l'héparine ou du soluté salé. Les points de ponctions vasculaires doivent être indiqués au dossier et surveillés. Il faut enlever lentement les pansements.

Surveillance du patient

Avant l'administration de ReoPro®, il faut demander les analyses suivantes : numération plaquettaire, temps de céphaline activé, temps de prothrombine et temps de coagulation activé en vue de discerner les troubles de coagulation préexistants. Il faut également vérifier l'hémoglobine et l'hématocrite avant l'administration de ReoPro®, ainsi que 12 heures et 24 heures après l'injection de ReoPro® en bolus. Une électrocardiographie (ECG) à 12 dérivations doit être réalisée au laboratoire de cathétérisme avant l'injection de ReoPro® en bolus et répétée une fois que le patient est de retour à l'unité de soins, puis une autre fois 24 heures après cette injection. Il faut prendre les signes vitaux (y compris la tension artérielle et le pouls) toutes les heures pendant les 4 premières heures qui suivent l'injection de ReoPro® en bolus, puis 6, 12, 18 et 24 heures après l'injection.

Thrombocytopénie

Afin de diminuer la possibilité de thrombocytopénie, il y a lieu d'effectuer une numération plaquettaire avant le traitement, 2 à 4 heures après l'administration du bolus de ReoPro®, et après 24 heures ou avant le congé de l'hôpital, selon la première de ces éventualités à survenir. Si le nombre de plaquettes diminue brusquement (< 100 000 cellules/µL et une diminution d'au moins 25 % des valeurs d'avant traitement), il faut procéder à d'autres numérations plaquettaires. Les spécimens destinés à ces numérations doivent être introduits dans trois tubes séparés chacun contenant soit de l'acide éthylène-diamino-tétra-acétique (EDTA), soit du citrate, soit de l'héparine afin d'exclure la possibilité de pseudothrombocytopénie due à une interaction *in vitro* avec l'anticoagulant utilisé. En cas de thrombocytopénie véritable confirmée, il faut interrompre immédiatement l'administration de ReoPro® et amorcer une surveillance et un traitement adéquats. Il faut effectuer une numération plaquettaire quotidienne jusqu'au retour des valeurs normales. Si le nombre de plaquettes chute à 60 000 cellules/µL, il faut interrompre l'administration d'héparine et d'acide acétylsalicylique, et s'il chute à moins de 50 000 cellules/µL, il faut procéder à une transfusion de plaquettes.

Lors d'une étude de registres sur la réadministration de ReoPro®, des antécédents de thrombocytopénie associée à l'utilisation antérieure de ReoPro® étaient prédictifs d'un risque accru de réapparition de la thrombocytopénie. En outre, une réadministration dans les 30 jours

était associée à des augmentations de l'incidence et de la gravité de la thrombocytopénie, tout comme un résultat positif à la recherche d'anticorps humains antichimériques (HACA) effectuée au départ, par comparaison avec les taux observés dans les études sur une première administration.

Rétablissement de la fonction plaquettaire

Des études chez l'animal ont démontré qu'une transfusion homologue de plaquettes rétablissait la fonction plaquettaire après l'administration de ReoPro®, et des transfusions de plaquettes fraîches d'un donneur choisi au hasard ont été administrées de façon empirique pour rétablir la fonction plaquettaire chez l'humain. En cas d'hémorragie grave non maîtrisée ou de nécessité d'une intervention chirurgicale, il faut déterminer le temps de saignement. Si celui-ci est supérieur à 12 minutes, il convient d'administrer 10 unités de plaquettes. ReoPro® peut être déplacé des récepteurs plaquettaires endogènes et se lier par la suite aux plaquettes transfusées. Une seule transfusion peut néanmoins se révéler suffisante pour réduire le blocage des récepteurs entre 60 et 70 %, niveau auquel la fonction plaquettaire est rétablie. Il peut être nécessaire de répéter les transfusions de plaquettes pour maintenir le temps de saignement à 12 minutes ou moins.

<u>Système immunitaire</u>

Réadministration

L'administration de ReoPro® peut entraîner la formation d'anticorps humains antichimériques ou HACA (acronyme pour *Human Anti-chimeric Antibody*) (voir *EFFETS INDÉSIRABLES*) qui peuvent causer des réactions allergiques ou des réactions d'hypersensibilité (y compris l'anaphylaxie), engendrer une thrombocytopénie ou atténuer son effet bénéfique à la réadministration. La réadministration de ReoPro® à 29 patients sans anticorps humains antichimériques n'a pas entraîné de changement dans son profil pharmacocinétique ni de réduction dans son pouvoir antiplaquettaire.

La réadministration de ReoPro® à des patients subissant une intervention coronarienne percutanée a été évaluée dans le cadre d'une étude de registres portant sur 1 342 traitements administrés à 1 286 patients. Il s'agissait d'une deuxième administration de ReoPro® pour la plupart de ces patients et d'une troisième administration ou plus pour 15 % des patients. Globalement, les patients présentaient des HACA dans une proportion de 6 % avant la réadministration, ce taux passant à 27 % après la réadministration. Aucun cas de réaction allergique grave ni d'anaphylaxie n'a été signalé. Des taux plus élevés de thrombocytopénie ont été notés au cours de l'étude sur la réadministration de ReoPro®, comparativement aux études de phase 3 sur une première administration (voir *Thrombocytopénie sous MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et sous EFFETS INDÉSIRABLES*), ce qui laisse croire que la réadministration peut être associée à des augmentations de l'incidence et de la gravité de la thrombocytopénie.

Réactions d'hypersensibilité

De très rares cas de réactions anaphylactiques ont été observés chez les patients traités par ReoPro®. Il faut avoir à portée de la main, pour usage immédiat, de l'adrénaline, des antihistaminiques et des corticostéroïdes, en plus d'un équipement de réanimation, dans l'éventualité d'une réaction d'hypersensibilité. Le traitement par ReoPro® devrait être interrompu sans tarder dès la survenue d'une réaction anaphylactique, et des mesures de réanimation appropriées doivent être mises en œuvre.

Appareil respiratoire

Les hémorragies pulmonaires associées à l'emploi de ReoPro®, bien que très rares, peuvent être des complications graves mettant la vie en danger. Elles peuvent être mal diagnostiquées et faire en sorte que des patients ne soient pas traités assez rapidement. Les symptômes respiratoires doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin que les hémorragies pulmonaires graves puissent être détectées de façon précoce chez les patients traités par ReoPro®.

Populations particulières

Femmes enceintes :
L'effet de ReoPro® sur la reproduction n'a pas été étudié chez l'animal. Les effets sur la fertilité d'animaux mâles ou femelles ne sont donc pas connus. On ignore par ailleurs si l'administration de ReoPro® à la femme enceinte peut nuire au fœtus ou modifier la capacité reproductive. ReoPro® ne devrait être administré à la femme enceinte qu'en cas de besoin manifeste.

Femmes qui allaitent :
On n'a pas encore déterminé si ce médicament est excrété dans le lait humain. Puisque de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait humain, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre ReoPro® à la femme qui allaite.

Enfants (< 18 ans) :
L'innocuité et l'efficacité de ReoPro® chez l'enfant de moins de 18 ans n'ont pas été étudiées.

Personnes âgées (> 65 ans) :
On ne dispose pas d'une expérience clinique suffisante pour déterminer si les patients âgés de 75 ans et plus réagissent différemment à ReoPro® que les patients plus jeunes.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Hémorragie

L'hémorragie était classée comme majeure ou mineure d'après les critères utilisés dans l'étude TIMI (acronyme pour *Thrombolysis in Myocardial Infarction).* Les hémorragies majeures étaient

définies comme étant soit intracrâniennes, soit une baisse du taux d'hémoglobine de plus de 5 g/dL. Les hémorragies mineures correspondaient à une hématurie macroscopique spontanée, à une hématémèse, à une baisse du taux d'hémoglobine de plus de 3 g/dL accompagnée d'une perte de sang visible ou à une baisse du taux d'hémoglobine d'au moins 4 g/dL sans perte de sang visible.

Dans l'essai EPIC où l'on utilisait une dose usuelle d'héparine non adaptée en fonction du poids, un saignement pendant les 36 premières heures était la complication la plus courante du traitement par ReoPro® (abciximab). Le taux d'hémorragie majeure, mineure et la transfusion de produits sanguins étaient environ le double. Dans environ 70 % des cas, l'hémorragie majeure sous ReoPro® a eu lieu à la voie d'abord artérielle à l'aine. Le taux d'hémorragie majeure sous ReoPro® était plus élevé au niveau gastro-intestinal, rétropéritonéal, urogénital et à d'autres endroits.

Dans l'essai EPILOG, qui succédait à l'essai EPIC, il y a eu association de l'héparine et de ReoPro®, retrait de l'introducteur et utilisation pour la voie d'abord artérielle des lignes directrices expliquées sous PRÉCAUTIONS. Le taux d'hémorragie majeure dans le groupe sous ReoPro® et dose faible d'héparine ajustée en fonction du poids n'était pas significativement différent (1,8 %) du groupe placebo (3,1 %) et il n'y a pas eu d'augmentation significative du taux d'hémorragie intracrânienne. La baisse du taux d'hémorragie obtenue dans l'essai EPILOG n'a pas été accompagnée d'une perte d'efficacité.

Le tableau 1 donne les taux d'hémorragie majeure, mineure et le taux hémorragie nécessitant transfusion obtenus dans les essais EPIC, CAPTURE et EPILOG.

Tableau 1 : Nombre de patients ayant eu une hémorragie non reliée à un pontage coronarien (%) Essais EPIC, EPILOG et CAPTURE

Essai EPIC

	Placebo (n = 696)	ReoPro® (bolus + perfusion) (n = 708)
Hémorragie majeure[a]	23 (3,3)	75 (10,6)
Hémorragie mineure	64 (9,2)	119 (16,8)
Hémorragie nécessitant transfusion[b]	14 (2,0)	55 (7,8)

Essai CAPTURE

	Placebo (n = 635)	ReoPro® (n = 630)
Hémorragie majeure[a]	12 (1,9)	24 (3,8)
Hémorragie mineure	13 (2,0)	30 (4,8)
Hémorragie nécessitant transfusion[b]	9 (1,4)	15 (2,4)

Essai EPILOG

	Placebo et dose usuelle d'héparine (n = 939)	ReoPro® et dose usuelle d'héparine (n = 918)	ReoPro® et faible dose d'héparine (n = 935)
Hémorragie majeure[a]	10 (1,1)	17 (1,9)	10 (1,1)
Hémorragie mineure	32 (3,4)	70 (7,6)	37 (4,0)
Hémorragie nécessitant transfusion[b]	10 (1,1)	7 (0,8)	6 (0,6)

[a] Les hémorragies multiples ne sont comptabilisées qu'une seule fois par patient en retenant celle classée dans la catégorie la plus grave. Les hémorragies multiples classées dans une même catégorie sont également comptabilisées une seule fois par patient.
[b] Transfusion de concentré de globules rouges ou de sang entier.

Malgré le peu de données, le traitement par ReoPro® n'était pas associé à un taux d'hémorragie majeure prolongée dans les cas de pontage coronarien. Certains cas d'hémorragie prolongée ont nécessité une transfusion de plaquettes pour corriger le temps de saignement avant la chirurgie (voir *Restauration de la fonction plaquettaire sous MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Le taux total d'hémorragie intracrânienne et d'AVC non hémorragique dans les trois essais de base était comparable : 7/2 225 (0,31 %) pour les groupes placebo et 10/3 112 (0,32 %) pour les groupes ReoPro®. Le taux d'hémorragie intracrânienne était de 0,13 % pour les groupes placebo et de 0,19 % pour les groupes ReoPro®.

Des cas d'hémorragie pulmonaire ayant suivi l'administration de ReoPro® et mené au décès ont été signalés. Dans plusieurs cas, les patients avaient reçu au moins deux autres médicaments administrés de façon concomitante ou également tenus pour suspects, comme l'héparine ou l'aspirine. L'issue n'était pas mentionnée dans la plupart des cas, mais environ 2 cas sur 3 ont eu des conséquences mortelles. D'après les données sur l'exposition au médicament, la fréquence des cas signalés d'hémorragie pulmonaire est de moins de 1 cas parmi 10 000 patients (voir *Hémorragie pulmonaire sous MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Thrombocytopénie

Dans les essais cliniques sur ReoPro®, la baisse de la numération plaquettaire était plus fréquente sous ReoPro® que sous le placebo. Ainsi, le taux global de thrombocytopénie (numération plaquettaire inférieure à 100 000 cellules/µL) dans les essais EPIC, EPILOG et CAPTURE était de 0,5 % sous placebo et de 2,9 % sous ReoPro® bolus + perfusion. Le taux de thrombocytopénie était le plus bas dans l'essai EPILOG : 1,5 % sous placebo, 2,6 % sous ReoPro® avec dose usuelle d'héparine ajustée en fonction du poids et 2,5 % sous ReoPro® avec faible dose d'héparine ajustée en fonction du poids. Dans l'essai EPILOG, on a également observé les taux les plus faibles de transfusion de plaquettes parmi les patients traités par ReoPro® : 1,6 % sous ReoPro® avec dose usuelle d'héparine ajustée en fonction du poids, 0,9 % sous ReoPro® avec faible dose d'héparine ajustée en fonction du poids et 1,1 % sous placebo.

Au cours d'une étude sur la réadministration de ReoPro® menée auprès de patients recevant ReoPro® pour la deuxième fois ou plus (voir *Réadministration sous MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*), l'incidence de thrombocytopénie, tous degrés de gravité confondus, a été de 5 % et l'incidence de thrombocytopénie profonde, de 2 % (< 20 000 cellules/µL). Des antécédents de thrombocytopénie liée à l'administration de ReoPro®, à une réadministration dans les 30 jours et à la présence d'HACA avant la réadministration étaient des facteurs associés à une augmentation du risque de thrombocytopénie.

Des 14 patients ayant présenté une thrombocytopénie associée à la prise antérieure de ReoPro®, 7 (50 %) ont présenté de nouveaux épisodes de thrombocytopénie. Parmi les 130 patients chez qui l'intervalle de réadministration avait été de 30 jours ou moins, 25 (19 %) ont présenté une thrombocytopénie, qui était grave chez 19 d'entre eux. Une thrombocytopénie était observée chez 11 (15 %) des 71 patients présentant des HACA au départ, qui était grave chez 7 d'entre eux.

Anticorps humains antichimériques (HACA)

L'administration de ReoPro® peut entraîner la production d'anticorps humains antichimériques. Leur présence a été observée chez environ 5,8 % des patients sous ReoPro® dans les essais EPIC,

EPILOG et CAPTURE. Les réactions d'hypersensibilité ou allergiques n'étaient pas plus nombreuses dans le groupe ReoPro® que dans le groupe placebo. Voir aussi *Réactions d'hypersensibilité sous MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*.

Au cours d'une étude sur la réadministration de ReoPro® (voir *Réadministration sous MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*), les patients présentaient des HACA avant la réadministration dans une proportion globale de 6 %, ce taux ayant augmenté à 27 % après la réadministration. Parmi les 36 sujets qui recevaient ReoPro® pour la quatrième fois ou plus, la présence d'HACA était observée après la réadministration chez 16 sujets (44 %). Aucune réaction allergique grave ni aucune réaction anaphylactique n'ont été signalées. La présence d'HACA était associée à une augmentation du risque de thrombocytopénie (voir *Thrombocytopénie sous MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Les données reflètent le pourcentage de patients ayant obtenu des résultats considérés comme positifs à la recherche d'anticorps anti-ReoPro® par la méthode ELISA et dépendent largement de la sensibilité et de la spécificité du test. De plus, divers facteurs peuvent jouer sur la fréquence observée de cas d'anticorps, notamment la manipulation des échantillons, le moment du prélèvement des échantillons, les médicaments pris en concomitance et une affection sous-jacente. Pour ces raisons, la comparaison des fréquences auxquelles on retrouve des anticorps anti-ReoPro®, d'une part, et des anticorps dirigés contre d'autres produits, d'autre part, peut conduire à des conclusions erronées.

Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables au médicament qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables du médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Le tableau 2 présente les effets indésirables liés au médicament autres que les hémorragies, les hémorragies intracrâniennes et la thrombocytopénie, et observés chez ≥ 1 % des patients des groupes ReoPro® ou placebo, d'après les résultats regroupés des essais EPIC, EPILOG et CAPTURE.

Tableau 2 – Effets indésirables liés au médicament chez les patients des essais EPIC, EPILOG et CAPTURE

	ReoPro® bolus + perfusion n = 3 111 (%)	**Placebo n = 2 226 (%)**
Troubles cardiaques		
Bradycardie	4,5 %	3,5 %
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	13,6 %	11,5 %

Vomissements	7,3 %	6,8 %
Troubles généraux et réactions au point d'injection		
Douleur thoracique	11,4 %	9,3 %
Douleur au point de ponction	3,6 %	2,6 %
Douleur abdominale	3,1 %	2,2 %
Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif		
Dorsalgie	17,6 %	13,7 %
Troubles du système nerveux		
Céphalées	6,4 %	5,5 %
Troubles vasculaires		
Hypotension	14,4 %	10,3 %
Œdème périphérique	1,6 %	1,1 %

Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques (< 1 %)

Troubles généraux et réactions au point d'injection : réactions au point d'injection
Troubles du système immunitaire : réactions allergiques

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit
Des cas d'anaphylaxie, parfois fatals, ont été observés et signalés, quoique très rarement, depuis la commercialisation de Reopro®. De très rares cas d'hémorragies gastro-intestinales ont également été rapportés depuis la commercialisation de ReoPro®.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune étude officielle sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée avec ReoPro®. ReoPro® a été administré à des patients atteints de cardiopathie ischémique prenant concurremment un vaste éventail de médicaments pour le traitement de l'angine, de l'infarctus du myocarde et de l'hypertension. Ces médicaments comprenaient de l'héparine, de la warfarine, des bêta-bloquants, des inhibiteurs des canaux calciques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des dérivés nitrés intraveineux et oraux et de l'acide acétylsalicylique. L'héparine, les autres anticoagulants, les thrombolytiques et les antiagrégants plaquettaires sont associés à une augmentation de la fréquence des hémorragies. Puisque ReoPro® inhibe l'agrégation plaquettaire, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on l'utilise conjointement avec d'autres médicaments qui modifient l'hémostase.

En présence d'HACA, des réactions allergiques ou d'hypersensibilité peuvent se manifester lors de l'administration d'autres anticorps monoclonaux pour diagnostic ou pour traitement.

Emploi de thrombolytiques, d'anticoagulants et d'autres antiagrégants plaquettaires
Puisque ReoPro® inhibe l'agrégation plaquettaire, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on l'utilise conjointement avec d'autres médicaments qui modifient l'hémostase, tels que l'héparine, les anticoagulants oraux comme la warfarine, les thrombolytiques et les antiagrégants plaquettaires autres que l'acide acétylsalicylique, comme le dipyridamole, la ticlopidine ou les

dextrans à faible poids moléculaire.

En raison des préoccupations soulevées par l'observation d'effets synergiques sur les saignements, ReoPro® devrait être utilisé avec circonspection chez les patients ayant reçu un traitement thrombolytique par voie générale. Au cours de l'essai GUSTO V, des patients ayant subi un infarctus aigu du myocarde ont été répartis au hasard pour recevoir soit un traitement d'association par ReoPro® et une demi-dose de Reteplase, soit une dose complète de Reteplase en monothérapie[7]. Lors de cet essai, l'incidence d'hémorragies non intracrâniennes modérées ou graves a augmenté chez les patients ayant reçu l'association de ReoPro® et d'une demi-dose de Reteplase, par comparaison avec les patients ayant reçu la monothérapie par Reteplase (4,6 % et 2,3 %, respectivement). Cette augmentation était par ailleurs plus prononcée chez les patients de plus de 75 ans. Une tendance à l'augmentation de l'incidence d'hémorragies intracrâniennes chez les patients traités par l'association de ReoPro® et d'une demi-dose de Reteplase, comparativement aux patients ayant reçu Reteplase en monothérapie, a également été observée dans ce groupe d'âge uniquement.

Si une intervention urgente s'impose en raison de symptômes rebelles, on recommande de tenter tout d'abord de corriger la situation au moyen d'une ACTP et d'administrer ReoPro®. Si l'ACTP ou toute autre mesure appropriée se révèlent infructueuses, et si l'angiographie suggère qu'une thrombose est à l'origine du trouble, on peut envisager l'administration d'un traitement thrombolytique d'appoint par voie intracoronarienne. Avant de procéder à toute intervention chirurgicale, il faut déterminer le temps de saignement par la méthode d'Ivy et s'assurer qu'il est de 12 minutes ou moins (voir *Rétablissement de la fonction plaquettaire sous MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- L'innocuité et l'efficacité de ReoPro® (abciximab) n'ont été étudiées que lors de l'administration concomitante d'héparine et d'acide acétylsalicylique.
- L'acide acétylsalicylique doit être administré par voie orale à une dose quotidienne de 300 à 325 mg.
- Les lignes directrices sur le traitement anticoagulant par l'héparine se trouvent dans la section *Précautions pour la prévention d'hémorragie sous MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*.
- Lorsque l'ACTP est infructueuse, il y a lieu d'interrompre la perfusion continue de ReoPro® puisqu'il n'existe aucune preuve de l'efficacité de ReoPro® dans ce contexte.
- En cas d'hémorragie grave qui ne peut être maîtrisée par compression, il faut cesser immédiatement l'administration de ReoPro® et d'héparine (voir *Rétablissement de la fonction plaquettaire sous MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Posologie recommandée et ajustement posologique

Adultes

Dose recommandée de ReoPro® : bolus intraveineux de 0,25 mg/kg, suivi d'une perfusion intraveineuse continue de 0,125 µg/kg/min (maximum de 10 µg/min).

Stabilisation d'une angine instable : bolus suivi d'une perfusion administrés jusqu'à 24 heures avant l'intervention prévue.

Prévention des complications cardiaques ischémiques en cas d'intervention coronarienne percutanée lorsque ReoPro® n'est pas déjà perfusé : bolus administré 10 à 60 minutes avant l'intervention, suivi d'une perfusion pendant 12 heures.

Mode d'administration

1. Avant l'administration, il convient d'examiner soigneusement à l'œil nu les médicaments parentéraux à la recherche de toute particule opaque. Les préparations de ReoPro® contenant manifestement des particules opaques NE doivent PAS être utilisées.
2. Des réactions d'hypersensibilité sont à prévoir lors de l'administration de solutions protéiques comme ReoPro®. Il faut avoir à portée de la main pour usage immédiat de l'adrénaline, de la dopamine, de la théophylline, des antihistaminiques et des corticostéroïdes. En cas de symptômes de réaction allergique ou anaphylactique, il faut interrompre la perfusion et administrer un traitement approprié.
3. L'administration de ReoPro®, comme celle de tout médicament parentéral, doit s'effectuer dans des conditions d'asepsie.
4. Prélever à l'aide d'une seringue la quantité de ReoPro® requise pour l'injection en bolus. Faire passer à travers un filtre stérile, apyrogène, à faible liaison protéique et à pores de 0,2 ou 0,22 µm (Millipore SLGV025LS ou l'équivalent).
5. Prélever à l'aide d'une seringue la quantité de ReoPro requise pour la perfusion continue. Injecter dans un contenant pour perfusion renfermant soit un soluté salé stérile à 0,9 % ou du dextrose à 5 %. Perfuser ce mélange selon le débit calculé à l'aide d'une pompe à perfusion continue. Filtrer le mélange soit au moment de sa préparation en employant un filtre stérile pour seringue, apyrogène, à faible liaison protéique et à pores de 0,2 ou 0,22 µm (Millipore SLGV025LS ou l'équivalent) ou bien au moment de la perfusion en employant un filtre stérile intégré, apyrogène, à faible liaison protéique, dont les pores sont de 0,2 ou 0,22 µm (Abbott n° 4524 ou l'équivalent).
6. Jeter toute portion inutilisée à la fin de la perfusion.
7. Bien qu'aucune incompatibilité avec les solutés de perfusion intraveineuse ou les médicaments cardio-vasculaires d'usage courant n'ait été observée, on recommande d'administrer ReoPro dans une tubulure de perfusion séparée, dans la mesure du possible, et de ne pas le mélanger avec d'autres médicaments.
8. Aucune incompatibilité n'a été observée avec les flacons de verre, les sacs en chlorure de polyvinyle et le matériel d'administration.

SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage par ReoPro® (abciximab) n'a été observé au cours des essais cliniques chez l'humain. Consulter cependant la section *Rétablissement de la fonction plaquettaire sous MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*.

En cas de surdosage présumé, communiquer avec le centre antipoison le plus proche.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

ReoPro® (abciximab) constitue le fragment Fab de l'anticorps monoclonal chimérique 7E3. Il se lie de façon sélective au récepteur de la glycoprotéine IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) situé à la surface des plaquettes chez l'humain. ReoPro® inhibe l'agrégation plaquettaire en prévenant la fixation du fibrinogène, du facteur de Von Willebrand et d'autres molécules adhésives aux sites récepteurs des GP IIb/IIIa sur les plaquettes activées. ReoPro® se lie également avec une affinité semblable aux récepteurs ($\alpha_v\beta_3$) de la vitronectine situés sur les plaquettes et sur les cellules endothéliales vasculaires et les cellules musculaires lisses. Ces récepteurs activent le mécanisme de coagulation des plaquettes et de prolifération des cellules endothéliales vasculaires et des cellules musculaires lisses.

Pharmacodynamie

Chez l'humain, l'administration intraveineuse de doses uniques de ReoPro® en bolus de 0,15 à 0,30 mg/kg a entraîné un blocage des récepteurs plaquettaires des GP IIb/IIIa qui est proportionnel à la dose, ainsi qu'une inhibition de la fonction plaquettaire, également proportionnelle à la dose, comme le démontrent l'agrégation plaquettaire *ex vivo* en réponse à l'adénosine diphosphate (ADP) ou l'allongement du temps de saignement. Deux heures après l'injection des deux doses les plus fortes (0,25 et 0,30 mg/kg), plus de 80 % des récepteurs des GP IIb/IIIa étaient bloqués et l'agrégation plaquettaire en réponse à une solution d'ADP 20 µM était presque abolie. Ces deux doses ont allongé le temps de saignement médian à plus de 30 minutes comparativement à une valeur de base d'environ 5 minutes.

Chez l'humain, l'administration intraveineuse d'un bolus unique de 0,25 mg/kg suivi d'une perfusion continue de 10 µg/min pendant des périodes de 12 à 96 heures a entraîné une inhibition importante et soutenue de la fonction plaquettaire (agrégation plaquettaire *ex vivo* en réponse à l'ADP 5 ou 20 µM inférieure à 20 % des valeurs de base et temps de saignement supérieur à 30 minutes) pendant toute la durée de la perfusion chez la plupart des patients. Des résultats équivalents ont été obtenus avec une perfusion ajustée en fonction du poids chez des patients dont le poids allait jusqu'à 80 kg (0,125 µg/kg/min jusqu'à un maximum de 10 µg/min). Lorsque le bolus de 0,25 mg/kg a été suivi d'une perfusion de 5 µg/min pendant 24 heures, l'inhibition initiale de l'agrégation plaquettaire a été similaire, mais elle ne s'est pas maintenue tout au long de la période de perfusion. L'arrêt de la perfusion entraînait en général le retour de la fonction plaquettaire aux valeurs initiales en 24 à 48 heures.

Pharmacocinétique

À la suite de l'administration intraveineuse de ReoPro®, les concentrations plasmatiques du médicament sous forme libre ont diminué très rapidement, la demi-vie de la phase initiale étant de plusieurs minutes et celle de la phase terminale d'environ 30 minutes. Cette élimination plasmatique est probablement reliée à une fixation rapide aux récepteurs plaquettaires des GP IIb/IIIa (on trouve approximativement 80 000 à 100 000 récepteurs des GP IIb/IIIa à la surface de chaque plaquette).

Après un bolus intraveineux unique de ReoPro®, les effets inhibiteurs sur la fonction plaquettaire, évalués d'après l'inhibition de l'agrégation plaquettaire, étaient manifestes en 10 minutes. L'anticorps demeure présent dans la circulation pendant 15 jours ou plus sous forme liée aux plaquettes. Son élimination en fonction du temps suit une courbe monoexponentielle.

L'administration intraveineuse de ReoPro® en bolus de 0,25 mg/kg suivi d'une perfusion continue de 5 ou 10 µg/min pendant des périodes de 12 à 96 heures ont donné des concentrations plasmatiques totales relativement constantes à partir du premier point d'évaluation (habituellement 2 heures), quelles que soient la vitesse ou la durée de la perfusion. Bien que les concentrations plasmatiques totales résultant de la perfusion de 5 µg/min n'aient été que légèrement inférieures à celles résultant de la perfusion de 10 µg/min, la perfusion de 5 µg/min ne parvenait pas à inhiber efficacement la fonction plaquettaire pendant toute la durée de la période de perfusion. À la fin de la période de perfusion, les concentrations plasmatiques ont d'abord chuté rapidement pendant environ 6 heures puis ont ensuite poursuivi leur déclin beaucoup plus lentement.

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Les fioles doivent être entreposées entre 2 et 8 °C (36 et 46 °F). Ne pas congeler. Ne pas agiter. Ne pas utiliser après la date de péremption. Jeter toute portion inutilisée qui reste dans la fiole.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

ReoPro® (abciximab) est offert en solution pour injection intraveineuse dans des fioles de 5 mL (10 mg). Conditionnement unitaire.

PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : abciximab (ReoPro®)

Dénomination chimique : abciximab

Poids moléculaire : 47 615 daltons

Propriétés physicochimiques : ReoPro® se présente sous forme d'une solution transparente, incolore, stérile et apyrogène pour administration intraveineuse. Chaque mL contient 2 mg d'abciximab dans une solution tamponnée (pH de 7,2) de phosphate de sodium 0,01 M, de chlorure de sodium 0,15 M et de polysorbate 80 à 0,001 %. Aucun agent de conservation n'a été ajouté.

Caractéristiques du produit

ReoPro® (abciximab) est constitué du fragment Fab de l'anticorps monoclonal chimérique, qui se lie aux récepteurs plaquettaires des GP IIb/IIIa. L'abciximab est le résultat du clivage par la papaïne de l'anticorps monoclonal chimérique 7E3 intact formé de régions variables de liaison à l'antigène de l'anticorps monoclonal murin 7E3 et de régions constantes de l'$IgG_{1\kappa}$ humaine.

ÉTUDES CLINIQUES

Données démographiques et plan des études

Tableau 3 – Résumé des données démographiques des patients ayant participé à des études cliniques portant sur une indication en particulier

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe (% de femmes)
Essai EPIC	Multicentrique, à double insu, contrôlé par placebo	Bolus de ReoPro® (0,25 mg/kg)/ perfusion de ReoPro® (10 µg/min) pendant 12 heures			
		Bolus + perfusion	708	60,0 ± 10,6 (26, 83)	27,9 %
		Bolus	695		
		Placebo	696		
Essai EPILOG	Randomisé, à double insu, multicentrique et contrôlé par placebo	Bolus de ReoPro® (0,25 mg/kg)/ perfusion de ReoPro® (0,125 µg/kg/min – maximum de 10 µg/min) pendant 12 heures + héparine			
		ReoPro® + faible dose d'héparine	935	59,7 ± 11,0 (29, 89)	27,9 %
		ReoPro® + dose usuelle d'héparine	918		
		Placebo + dose usuelle d'héparine	939		

Essai EPIC

L'essai EPIC (acronyme pour *Evaluation of c7E3 to Prevent Ischemic Complications*) était un essai multicentrique, à double insu et contrôlé par placebo portant sur l'administration de ReoPro® (abciximab) dans des cas d'angioplastie coronarienne transluminale percutanée ou d'athérectomie (ACTP)[1-3]. Dans cet essai, 2 099 patients âgés de 26 à 83 ans et fortement exposés à une occlusion soudaine du vaisseau coronarien traité ont été répartis au hasard en 3 groupes pour être soumis à l'un des traitements suivants : 1) administration d'un bolus de ReoPro® (0,25 mg/kg) suivi d'une perfusion de ReoPro® (10 µg/min) pendant 12 heures (groupe

traité par bolus et perfusion); 2) administration d'un bolus de ReoPro® (0,25 mg/kg) suivi d'une perfusion de placebo (groupe traité par bolus seulement); 3) administration d'un bolus de placebo suivi d'une perfusion de placebo (groupe traité par placebo). Les patients à risque élevé pendant ou après l'ACTP étaient ceux qui présentaient une angine instable ou qui avaient subi un infarctus du myocarde sans ondes Q (n = 489), ceux qui avaient subi un infarctus aigu du myocarde avec ondes Q dans les 12 heures suivant l'apparition des symptômes (n = 66) et ceux à risque élevé en raison de la morphologie coronaire ou des caractéristiques cliniques (n = 1 544). Le traitement par le produit à l'étude dans chacun de ces 3 groupes a été amorcé de 10 à 60 minutes avant le début de l'ACTP. Tous les patients ont reçu un premier bolus intraveineux d'héparine (10 000 à 12 000 unités) et, par la suite, des bolus allant jusqu'à 3 000 unités, mais sans dépasser un total maximal de 20 000 unités durant l'ACTP. La perfusion d'héparine a été poursuivie pendant 12 heures afin de maintenir une élévation thérapeutique du temps de céphaline activé (de 1,5 à 2,5 fois la valeur normale). À moins de contre-indication, de l'acide acétylsalicylique (325 mg) a été administré par voie orale deux heures avant le moment prévu de l'intervention, puis une fois par jour par la suite.

Essai EPILOG

Dans l'essai EPILOG (acronyme pour *Evaluation of PTCA to Improve Long-term Outcome by c7E3 GPIIb/IIIa Receptor Blockade*) randomisé, à double insu, multicentrique et contrôlé par placebo, ReoPro® a été administré à une vaste population de patients soumis à une ACTP (sauf les cas d'infarctus du myocarde [IM] et d'angine instable qui répondaient aux critères de risques élevés définis dans l'essai EPIC)[4]. Le but était de vérifier l'hypothèse selon laquelle une faible dose d'héparine adaptée en fonction du poids du patient, le retrait précoce de l'introducteur, de meilleurs soins à la voie d'abord et une perfusion de ReoPro® en fonction du poids peuvent réduire significativement le taux d'hémorragie tout en maintenant l'efficacité de ReoPro® observée dans l'essai EPIC. L'essai EPILOG comportait les trois groupes suivants : ReoPro® conjointement avec la dose usuelle d'héparine adaptée en fonction du poids corporel[1]; ReoPro® conjointement avec une faible dose d'héparine adaptée en fonction du poids corporel[2]; placebo conjointement avec la dose usuelle d'héparine adaptée en fonction du poids corporel. Le schéma posologique de ReoPro® était le même que dans l'essai EPIC, sauf que la dose de la perfusion continue était adaptée en fonction du poids du patient lorsque le poids ne dépassait pas 80 kg[3]. Le protocole prévoyait également de meilleurs soins aux patients et à la voie d'abord et recommandait fortement un retrait précoce de l'introducteur. Le tableau 5 présente les taux d'événements composant le paramètre principal à 30 jours (méthode de Kaplan-Meier) dans chacun des groupes de traitement, d'après l'analyse selon l'intention de traiter des 2 792 patients répartis au hasard. L'objectif de réduire le taux d'hémorragie a été atteint : le taux d'hémorragie majeure dans les groupes ReoPro® a été abaissé au niveau de celui obtenu dans le groupe placebo (voir *Hémorragie sous EFFETS INDÉSIRABLES*).

---

[1] Bolus d'héparine de 100 U/kg ajusté en fonction du poids pour atteindre un temps de coagulation activé (TCA) ≥ 300 secondes (bolus initial maximal de 10 000 unités).

[2] Bolus d'héparine de 70 U/kg ajusté en fonction du poids pour atteindre un TCA de 200 secondes (bolus initial maximal de 7 000 unités).

[3] Bolus de ReoPro de 0,25 mg/kg administré de 10 à 60 minutes avant l'ACTP, suivi immédiatement d'une perfusion de 0,125 µg/kg/min (maximum de 10 µg/min) pendant 12 heures.

Résultats des études

Essai EPIC

Le principal paramètre était la survenue des événements suivants dans les 30 jours suivant l'ACTP : décès, IM ou nécessité d'une intervention urgente en raison d'une ischémie récidivante (c.-à.-d. ACTP urgente, intervention urgente de pontage coronarien par greffe, pose d'une endoprothèse coronarienne [stent] ou d'une pompe à ballonnet intra-aortique). Le tableau 4 présente les taux d'événements composant le paramètre principal à 30 jours (méthode de Kaplan-Meier) dans chacun des groupes de traitement, d'après l'analyse selon l'intention de traiter de tous les patients répartis au hasard. Dans le groupe bolus et perfusion, le taux des événements était 4,5 % moins élevé que celui du groupe placebo, soit une différence significative sur le plan statistique, tandis que dans le groupe bolus seulement, il était 1,3 % moins élevé, soit une différence non significative. Dans le groupe bolus et perfusion, ce taux était moins élevé dans les 3 sous-groupes à risque élevé : cas d'angine instable, d'infarctus aigu du myocarde dans les 12 heures suivant l'apparition des symptômes et cas présentant d'autres caractéristiques cliniques ou morphologiques à risque élevé. L'efficacité du traitement était la plus marquée dans les 2 premiers sous-groupes, et la plus faible dans le troisième sous-groupe.

Tableau 4 : Taux des événements du paramètre principal à 30 jours – Essai EPIC

Événements	Placebo (n = 696)	Bolus (n = 695)	Bolus + perfusion (n = 708)
		Nombre de patients (%)	
Taux des événements[a]	89 (12,8)	79 (11,5)	59 (8,3)
valeur *p* par rapport au placebo		0,428	0,008
Taux de chaque événement[b]			
Décès	12 (1,7)	9 (1,3)	12 (1,7)
Infarctus aigus du myocarde chez les survivants	55 (7,9)	40 (5,8)	31 (4,4)
Interventions urgentes chez les survivants n'ayant pas subi d'infarctus aigu du myocarde	22 (3,2)	30 (4,4)	16 (2,2)

[a] Les patients qui ont présenté plus d'un événement dans les 30 premiers jours ne sont comptés qu'une seule fois.

[b] Les événements sont comptabilisés une seule fois par patient en retenant l'événement classé sous la catégorie la plus grave selon l'ordre décroissant suivant (décès, IM aigu, intervention urgente).

Le taux des événements composant le paramètre principal dans le groupe bolus et perfusion a baissé surtout dans les 48 premières heures et cette baisse s'est maintenue jusqu'aux évaluations faites à l'aveugle à 30 jours[1], 6 mois[2] et 3 ans[3]. Au suivi de 6 mois, ce taux est demeuré moins élevé dans le groupe bolus et perfusion (12,3 %) que dans le groupe placebo (17,6 %) ($p = 0,006$ comparativement au placebo). À 3 ans, la réduction absolue du nombre d'événements s'est maintenue pour se fixer à un taux de 19,6 % dans le groupe bolus et perfusion et de 24,4 % dans le groupe placebo ($p = 0,027$).

Essai EPILOG

Le tableau 5 présente les taux d'événements composant le paramètre principal à 30 jours (méthode de Kaplan-Meier) dans chacun des groupes de traitement, d'après l'analyse selon l'intention de traiter des 2 792 patients répartis au hasard. L'objectif de réduire le taux d'hémorragie a été atteint : le taux d'hémorragie majeure dans les groupes ReoPro® a été abaissé au niveau de celui obtenu dans le groupe placebo (voir *Hémorragie sous EFFETS INDÉSIRABLES*).

Tableau 5 : Taux des événements du paramètre principal à 30 jours – Essai EPILOG

Taux des événements	Placebo + dose usuelle d'héparine (n = 939)	ReoPro® + dose usuelle d'héparine (n = 918)	ReoPro® + faible dose d'héparine (n = 935)
	Nombre de patients (%)		
Décès ou IM[a]	85 (9,1)	38 (4,2)	35 (3,8)
valeur *p* par rapport au placebo		< 0,0001	< 0,0001
Décès, IM ou intervention urgente[a]	109 (11,7)	49 (5,4)	48 (5,2)
valeur *p* par rapport au placebo		< 0,0001	< 0,0001
Taux de chaque événement[b]			
Décès	7 (0,8)	4 (0,4)	3 (0,3)
IM chez les survivants	78 (8,4)	34 (3,7)	32 (3,4)
Interventions urgentes chez les survivants n'ayant pas subi d'IM aigu	24 (2,6)	11 (1,2)	13 (1,4)

[a] Les patients qui ont présenté plus d'un événement dans les 30 premiers jours ne sont comptés qu'une seule fois.

[b] Les événements sont comptabilisés une seule fois par patient en retenant l'événement classé sous la catégorie la plus grave selon l'ordre décroissant suivant (décès, IM aigu, intervention urgente).

Comme dans l'essai EPIC, le taux des événements dans les groupes ReoPro® a baissé surtout dans les 48 premières heures et cette baisse s'est maintenue jusqu'aux évaluations faites à l'aveugle à 30 jours et à 6 mois. Au suivi de 6 mois, le taux de décès, d'IM ou d'intervention urgente est demeuré moins élevé dans les groupes ReoPro® et dose usuelle d'héparine (8,3 %) et ReoPro® et faible dose d'héparine (8,4 %) que dans le groupe placebo (14,7 %) ($p < 0,001$ pour les deux groupes ReoPro® comparativement au groupe placebo).

La baisse proportionnelle du taux de décès et d'IM et celle du taux de décès, d'IM et d'intervention urgente étaient semblables en présence d'un risque élevé ou faible, quoique le taux général des événements fût supérieur en présence d'un risque élevé. La baisse proportionnelle des taux des événements était également semblable indépendamment du type d'intervention coronarienne (angioplastie transluminale percutanée, athérectomie, pose d'une endoprothèse coronarienne [stent]).

La mortalité était rare dans les essais EPIC et EPILOG. Le taux de mortalité dans l'essai EPIC était semblable dans tous les groupes. Dans l'essai EPILOG, le taux de mortalité était moins élevé dans les groupes ReoPro® que le groupe placebo. Dans les deux essais, le taux d'IM aigu était sensiblement moins élevé dans les groupes ReoPro®; les IM sans ondes Q étaient plus

fréquents, mais pour les groupes ReoPro®, le taux d'IM avec ou sans ondes Q était moins élevé, de même que le taux d'interventions urgentes, surtout en raison du taux moins élevé d'ACTP urgente et, dans une moindre mesure, du taux de pontage coronarien urgent.

Angine instable

Données démographiques et plan de l'étude

Tableau 6 - Résumé des données démographiques des patients ayant participé à des études cliniques portant sur une indication en particulier

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe (% de femmes)
Essai CAPTURE	Randomisé, à double insu, multicentrique et contrôlé par placebo	Bolus de ReoPro® (0,25 mg/kg)/ perfusion de ReoPro® (10 µg/min)			
		ReoPro®	630	60,8 ±10,0	27,3 %
		Placebo	635	(32, 80)	

Essai CAPTURE
Dans l'essai CAPTURE (acronyme pour *Chimeric Anti-Platelet Therapy in Unstable Angina Refractory to Standard Medical Therapy*) randomisé, à double insu, multicentrique et contrôlé par placebo, on cherchait à déterminer si un traitement antiplaquettaire énergique pouvait diminuer les complications ischémiques et stabiliser une angine instable réfractaire au traitement médical traditionnel lorsqu'une intervention coronarienne percutanée était prévue[5]. À la différence des essais EPIC et EPILOG, l'essai CAPTURE comportait, en plus d'un traitement traditionnel, l'administration d'un placebo ou de ReoPro® allant jusqu'à 24 heures avant une ACTP qui se poursuivait pendant 1 heure après l'ACTP. La posologie de ReoPro® était de 0,25 mg/kg en bolus, lequel était suivi d'une perfusion continue à un débit de 10 µg/min. La dose usuelle d'héparine était ajustée en fonction du poids. Il n'y avait pas de dose d'héparine dite faible prévue au protocole et les introducteurs artériels étaient laissés en place pendant environ 40 heures.

Résultats de l'étude

Essai CAPTURE
Le tableau 7 présente les taux d'événements composant le paramètre principal à 30 jours (méthode de Kaplan-Meier) dans chacun des groupes de traitement, d'après l'analyse selon l'intention de traiter des 1 265 patients répartis au hasard.

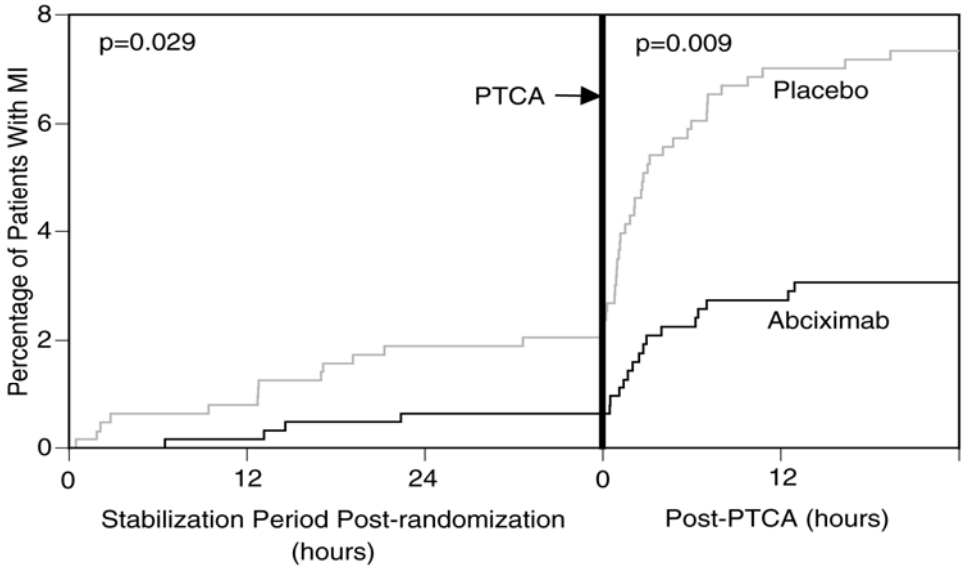
Tableau 7 : Taux des événements du paramètre principal à 30 jours – Essai CAPTURE

Taux des événements	Placebo (n = 635)	ReoPro® (n = 630)
	Nombre de patients (%)	
Décès, IM ou intervention urgente[a]	101 (15,9)	71 (11,3)
valeur *p* par rapport au placebo		*p* = 0,012
Taux de chaque événement[b]		
Décès	8 (1,3)	6 (1,0)
IM chez les survivants	49 (7,7)	24 (3,8)
Interventions urgentes chez les survivants n'ayant pas subi d'IM aigu	44 (6,9)	41 (6,6)

[a] Les patients qui ont présenté plus d'un événement dans les 30 premiers jours ne sont comptés qu'une seule fois.

[b] Les événements sont comptabilisés une seule fois par patient en retenant l'événement classé dans la catégorie la plus grave selon l'ordre décroissant suivant (décès, IM aigu, intervention urgente).

La figure 1 montre la courbe du taux d'infarctus du myocarde (méthode de Kaplan-Meier) pour les périodes allant de la randomisation à l'angioplastie et de l'angioplastie à 24 heures plus tard. On peut observer une réduction du nombre d'IM avant et après l'angioplastie. Les résultats à 30 jours concordent avec ceux des essais EPIC et EPILOG en rapport avec la réduction plus importante des IM et des revascularisations urgentes compris dans le taux composite des événements.



Pourcentage de patients avec IM
PTCA = ACTP
Période de stabilisation après la randomisation (heures) Après l'ACTP (heures)

Figure 1 : Pourcentage d'infarctus du myocarde avant et après l'ACTP (méthode de Kaplan-Meier)

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Études *in vitro*
La fixation à l'antigène et le pouvoir d'inhibition de l'agrégation plaquettaire du fragment Fab de l'anticorps monoclonal (AcM) chimérique 7E3 ont été étudiés de façon exhaustive. Mis en présence de plaquettes prélevées chez l'humain, le singe cynomolgus et le babouin, le fragment Fab de l'AcM chimérique 7E3 a inhibé l'agrégation plaquettaire proportionnellement à la dose. On a observé des caractéristiques similaires de liaison aux récepteurs des GP IIb/IIIa isolés par affinité chez l'humain.

Études chez l'animal
Afin de déterminer si la capacité de l'AcM 7E3 d'inhiber l'agrégation plaquettaire est en corrélation avec un pouvoir thérapeutique envers la maladie vasculaire, l'AcM 7E3 a été étudié dans plusieurs modèles de maladie vasculaire oblitérante chez l'animal. Ces études ont été effectuées chez le chien, le singe et le babouin parce que l'AcM 7E3 interagit par réaction croisée avec le récepteur plaquettaire des GP IIb/IIIa chez le chien et les primates non humains. Parce que les fragments $F(ab')_2$ et Fab de l'AcM murin 7E3 et le fragment Fab de l'AcM chimérique 7E3 sont équivalents sur le plan fonctionnel relativement à la fixation aux récepteurs plaquettaires des GP IIb/IIIa et à l'inhibition de l'agrégation plaquettaire, les études d'efficacité précliniques effectuées avec l'un ou l'autre de ces produits expérimentaux fournissent des données valables pour déterminer les possibilités d'usage clinique reliées à l'inhibition de l'agrégation plaquettaire par l'AcM 7E3.

Établissement de la relation dose-effet in vivo : Une étude de la relation dose-effet menée chez le chien a établi que des doses de 0,81 mg/kg du fragment $F(ab')_2$ de l'AcM murin 7E3 ont bloqué 85 % des récepteurs des GP IIb/IIIa et presque complètement aboli l'agrégation plaquettaire en réponse à l'ADP 30 minutes après la perfusion[8]. L'inhibition de l'agrégation plaquettaire et le nombre de sites récepteurs des GP IIb/IIIa bloqués ont tous deux diminué progressivement dans les jours qui ont suivi. Aucun effet nocif manifeste n'a été décelé; il n'y a pas eu d'hémorragie spontanée ni de signes de coagulopathie.

Équivalence in vivo *des fragments Fab et $F(ab')_2$ de l'AcM 7E3* : Une comparaison directe de l'activité *in vivo* des fragments Fab et $F(ab')_2$ de l'AcM murin 7E3 a été effectuée chez le singe cynomolgus[9]. On a constaté que les deux fragments de l'AcM murin 7E3 inhibaient au même degré l'agrégation plaquettaire déclenchée par l'ADP. Le blocage des récepteurs plaquettaires des GP IIb/IIIa était également comparable dans les 2 groupes. Pour comparer le pouvoir immunogène des fragments Fab et $F(ab')_2$ de l'AcM murin 7E3, les animaux ont reçu plusieurs injections subséquentes d'anticorps. Les résultats de cette étude comparée ont établi que même si l'activité antiplaquettaire *in vivo* des fragments Fab et $F(ab')_2$ de l'AcM murin 7E3 était comparable, le pouvoir immunogène du fragment Fab était moindre[9].

Prévention de la thrombose aux sites de lésion de la paroi vasculaire : Le fragment $F(ab')_2$ de l'AcM murin 7E3 a été testé *in vivo* dans des modèles de formation de thrombi plaquettaires dans des artères sténosées (les coronaires chez le chien et les carotides chez le singe) mis au point par Folts[10,11]. Ce type de modèle a été spécialement conçu pour simuler le cas des vaisseaux partiellement sténosés par des lésions athéroscléreuses sous-jacentes chez les patients qui subissent une ischémie intermittente aiguë à la suite d'une lésion (bris ou fissure) des plaques athéroscléreuses, comme dans l'angine instable et l'occlusion soudaine consécutive à une ACTP (circulation cardiaque) ou les crises d'ischémie transitoire (circulation cérébrale)[12]. Une dose intraveineuse de fragments $F(ab')_2$ de l'AcM murin 7E3 (0,8 mg/kg), qui inhibe complètement l'agrégation plaquettaire *ex vivo*, a non seulement aboli les cycles thrombotiques, mais a aussi prévenu leur retour en réponse à une variété de stimuli. À l'occasion, une dose d'aussi peu que 0,1 mg/kg, qui n'inhibait l'agrégation plaquettaire qu'à 41 %, pouvait également abolir la formation de thrombi. Des travaux plus récents chez le singe ont démontré que les fragments Fab de l'AcM murin 7E3 et de l'AcM chimérique 7E3 sont aussi efficaces que le fragment $F(ab')_2$ de l'AcM murin 7E3 pour abolir la formation de thrombi *in vivo* dans le modèle de Folts[13].

Modèle expérimental de thrombose consécutive à une lésion interne par courant direct : Mickelson et ses collègues[14] ont confirmé que le fragment $F(ab')_2$ de l'AcM 7E3 prévient la thrombose coronaire dans un modèle expérimental de lésion de la paroi vasculaire chez le chien. Dans ce modèle, on produit une lésion de l'intima au site de la sténose en envoyant un courant anodique direct qui entraîne des oscillations spontanées du débit sanguin coronarien précédant finalement une occlusion thrombotique complète. Comparativement à ce que l'on a observé chez les animaux témoins, une dose de 0,8 mg/kg de fragments $F(ab')_2$: 1) a empêché l'occlusion thrombotique de l'artère circonflexe du cœur, 2) a inhibé l'agrégation plaquettaire, 3) a réduit au minimum le dépôt de plaquettes sur l'endothélium vasculaire lésé et dans les thrombi constitués et 4) a stabilisé le débit sanguin dans l'artère circonflexe pendant 5 heures après la lésion.

L'AcM 7E3 a aussi été étudié dans un modèle expérimental de thrombose aiguë consécutive à une lésion produite par une angioplastie coronaire chez le chien[15]. Cette étude a établi un modèle efficace d'occlusion aiguë imputable au dépôt de plaquettes à la suite d'une lésion artérielle profonde réalisée au moyen d'un ballonnet. L'administration du fragment $F(ab')_2$ de l'AcM murin 7E3 avant l'angioplastie a empêché la formation de thrombi aussi bien occlusifs que non occlusifs chez 8 chiens. L'acide acétylsalicylique n'a été, au contraire, que partiellement efficace.

Modèle expérimental d'angioplastie coronaire : Bates et ses collègues[15] ont effectué des études pour déterminer si le fragment $F(ab')_2$ de l'AcM murin 7E3 pouvait prévenir la thrombose aiguë consécutive à une angioplastie coronaire dans un modèle expérimental chez le chien. Une angioplastie coronaire a été effectuée dans l'artère interventriculaire antérieure de chiens prétraités par une injection en bolus de 0,8 mg/kg de fragments $F(ab')_2$ de l'AcM murin 7E3, ou de 325 mg d'acide acétylsalicylique, ou de solution salée témoin. Cette étude a démontré que le fragment $F(ab')_2$ de l'AcM murin 7E3 était supérieur à l'acide acétylsalicylique pour inhiber l'agrégation plaquettaire, la thrombose et l'occlusion aiguë.

Amélioration de l'efficacité thrombolytique : Plusieurs études ont analysé l'efficacité thrombolytique de l'association de l'AcM 7E3 à des agents thrombolytiques dans différents modèles de thrombose artérielle chez le chien et des primates. Toutes ont démontré que l'adjonction de l'AcM 7E3 à un traitement thrombolytique traditionnel améliore la thrombolyse et prévient la réocclusion.

Modèle expérimental par instillation dans une coronaire : Pour évaluer le rôle de l'AcM 7E3 dans l'amélioration de la puissance d'un activateur du plasminogène de type tissulaire produit par recombinaison génétique (rt-PA), Yasuda et ses collègues[16] ont utilisé un modèle de thrombose coronaire localisée lors d'une intervention à thorax ouvert chez le chien. Un thrombus préformé a été placé au site d'une lésion de l'intima immédiatement adjacent à un segment étranglé de l'artère interventriculaire antérieure chez des animaux héparinisés. La perfusion intraveineuse du rt-PA seul à une vitesse de 15 µg/kg/min (rt-PA bicaténaire) ou de 30 µg/kg/min (rt-PA monocaténaire) pendant 30 à 60 minutes n'a pas réussi à prévenir la réocclusion malgré l'anticoagulation héparinique. L'injection intraveineuse de 0,8 mg/kg de fragments $F(ab')_2$ de l'AcM murin 7E3 conjointement avec le rt-PA a empêché la réocclusion pendant une période d'observation de 2 heures. L'anticorps a aboli l'agrégation plaquettaire déclenchée par l'ADP et a prolongé le temps de saignement.

Dans une autre étude, Gold et ses collègues[17], utilisant le modèle canin décrit plus haut, ont administré des bolus intraveineux de rt-PA seul ou en association avec le fragment $F(ab')_2$ de l'AcM murin 7E3 pour déterminer si on pouvait accélérer la thrombolyse en plus de prévenir la réocclusion. Dans ce modèle, il y a eu réocclusion chez les animaux traités par 450 µg/kg de rt-PA seul. On a observé, au contraire, une accélération de la thrombolyse sans réocclusion subséquente lors des injections en bolus de 0,8 mg/kg de fragments $F(ab')_2$ de l'AcM murin 7E3 seuls, sans rt-PA.

Ziskind et ses collègues ont démontré un effet bénéfique similaire lors de l'adjonction du fragment $F(ab')_2$ de l'AcM murin 7E3 à l'association thrombolytique de rt-PA et d'un activateur monocaténaire du plasminogène de type urinaire (ressemblant à l'urokinase) (scu-PA) dans le même modèle de thrombose coronaire chez le chien[18]. Bien que diverses combinaisons posologiques de rt-PA et de scu-PA aient exercé des effets synergiques sur la thrombolyse, tous les animaux ont subi une réocclusion. La réocclusion a été abolie par l'adjonction d'une dose unique préthérapeutique de 0,6 mg/kg de fragments $F(ab')_2$ de l'AcM murin 7E3.

Modèle expérimental par éversion d'une artère coronaire : La capacité du fragment $F(ab')_2$ de l'AcM murin 7E3 d'intensifier la thrombolyse par le rt-PA a aussi été étudiée dans un modèle de thrombus coronarien riche en plaquettes chez le chien au moyen de l'éversion d'un segment de l'artère circonflexe du coeur[19]. Dans ce modèle de thrombolyse coronarienne très résistante, où dans aucun cas le rt-PA seul n'avait réussi à effectuer une thrombolyse durable, le fragment $F(ab')_2$ de l'AcM murin 7E3 a pu faciliter et maintenir la reperméabilisation, et cela, avec des

doses moindres de rt-PA. Là encore, une reperméabilisation soutenue a été obtenue chez quelques rares animaux grâce à la perfusion de fragments $F(ab')_2$ de l'AcM murin 7E3 seuls, sans rt-PA.

Modèle expérimental de lésion de l'intima par courant direct : L'efficacité du fragment $F(ab')_2$ de l'AcM murin 7E3 comme adjuvant du traitement thrombolytique a été démontrée chez le chien par Fitzgerald et ses collègues[20] à partir d'un modèle de thrombose coronaire consécutive à une lésion de l'intima causée par un courant électrique. Ils ont comparé l'adjonction de divers antiagrégants plaquettaires à 10 μg/kg/min de rt-PA. Comparativement à la prostacycline (PGI_2), à l'acide acétylsalicylique et à la thromboxane A_2 (TXA_2) administrés en doses suffisantes pour inhiber l'agrégation plaquettaire, seul le fragment $F(ab')_2$ de l'AcM murin 7E3 a permis une accélération de la thrombolyse sans réocclusion, et cela, à des doses thrombolytiques moindres.

Modèle expérimental par instillation d'un thrombus dans l'artère fémorale chez le babouin : Le fragment Fab de l'AcM chimérique 7E3 a été étudié dans un modèle de formation d'un thrombus sous l'action de la thrombine chez le babouin[21], modèle semblable à celui mis au point par Gold et ses collèges chez le chien[22]. Un thrombus occlusif a d'abord été instillé dans l'artère fémorale d'animaux héparinisés, qui ont ensuite reçu des bolus intraveineux de rt-PA conjointement avec le fragment Fab de l'AcM chimérique 7E3 ou de l'acide acétylsalicylique. Comparativement à l'adjonction de l'acide acétylsalicylique au rt-PA, l'adjonction du fragment Fab de l'AcM chimérique 7E3 a entraîné une reperméabilisation plus rapide et plus stable de l'artère fémorale du babouin avec une dose totale moindre de rt-PA.

TOXICOLOGIE

Études de toxicité aiguë par voie intraveineuse

Études à dose unique : On a injecté à des rats Sprague-Dawley une solution salée ou le fragment Fab de l'AcM chimérique 7E3 à raison de 26,4 mg/kg. Aucun décès n’est survenu et aucun signe de toxicité reliée au médicament n'a été observé. L'autopsie n'a révélé aucun changement pathologique macroscopique.

Les études portant sur l'administration d'une dose intraveineuse unique à des singes cynomolgus ont révélé que le fragment Fab de l'AcM chimérique 7E3 était bien toléré à des doses allant jusqu'à 8 μg/kg. Un saignement gingival transitoire, un saignement de nez et des ecchymoses ont été observés après l'administration du médicament.

Études de toxicité à doses multiples par voie intraveineuse

Étude d'un mois chez le rat : Des rats ont reçu le fragment Fab de l'AcM chimérique 7E3 une fois par jour pendant 30 jours à raison de 0, 0,5, 5,0 ou 10,0 mg/kg/jour. Aucun décès n’est survenu et aucun signe de toxicité jugé relié au fragment Fab de l'AcM chimérique 7E3 n'a été observé

durant l'étude.

Étude de deux jours chez le singe : Le fragment Fab de l'AcM chimérique 7E3 a été administré à des singes cynomolgus en bolus de 0,3 mg/kg suivi immédiatement d'une perfusion de 0,45 µg/kg/min. Aucun signe de toxicité jugé relié au fragment Fab de l'AcM chimérique 7E3 n'a été observé.

Étude de quatre jours chez le singe : L'injection du fragment Fab de l'AcM chimérique 7E3 en bolus de 0,6 µg/kg suivi immédiatement d'une perfusion intraveineuse de 0,8 µg/kg/min pendant 96 heures a été bien tolérée chez le singe rhésus.

Étude de deux semaines chez le singe : Des singes cynomolgus ayant reçu le fragment Fab de l'AcM chimérique 7E3 une fois par jour par voie intraveineuse pendant 14 jours à des doses allant jusqu'à 1 µg/kg/jour ont bien toléré le médicament pendant la première semaine de traitement. Du 11e au 13e jour, des signes de toxicité importants se sont aggravés et multipliés dans tous les groupes thérapeutiques, en particulier chez les animaux recevant la dose élevée. Le traitement a été interrompu en raison d'une détérioration de l'état et de certains paramètres hématologiques de quelques singes. Comme on peut s'y attendre après l'administration répétée de bolus intraveineux d'une protéine étrangère, on a décelé des anticorps simiens antichimériques dans le sérum des animaux chez tous les groupes ayant reçu le fragment Fab de l'AcM chimérique 7E3, réponse immunitaire qui a déclenché une thrombocytopénie suivie d'hémorragies et d'anémie durant la deuxième semaine de traitement. Après une période de rétablissement de 2 semaines, on a observé des preuves de la réversibilité des effets.

Interaction avec d'autres médicaments

L'administration concomitante du fragment Fab de l'AcM chimérique 7E3 (bolus de 0,3 µg/kg suivi d'une perfusion de 0,45 ou 0,5 µg/kg/min pendant 48 heures) avec l'héparine (bolus de 100 U/kg suivi d'une perfusion de 50 U/kg/h pendant 48 heures), le rt-PA (Activase® à raison de 1,25 mg/kg pendant 3 heures ou streptokinase à raison de 30 000 U/kg pendant 1 heure) et l'acide acétylsalicylique (dose orale de 25 mg/jour) a été bien tolérée chez le singe rhésus.

Études de réactivité croisée avec des tissus humains *in vitro*

Des études immunohistochimiques ont démontré que le fragment Fab de l'AcM murin 7E3 et le fragment Fab de l'AcM chimérique 7E3 réagissaient avec les plaquettes provenant de frottis sanguins et les mégacaryocytes dans la moelle osseuse à 3 dilutions différentes. Aucune réactivité croisée n'a été observée avec d'autres tissus ou organes.

Études du pouvoir mutagène *in vitro* et *in vivo*

Le pouvoir mutagène du fragment Fab de l'AcM chimérique 7E3 a été évalué au cours de

3 essais séparés. Le fragment Fab de l'AcM chimérique 7E3 n'a pas démontré d'activité mutagène dans le test *in vitro* de mutation directe dans des cellules de mammifères (cellules ovariennes de hamster chinois [CHO] mises en présence d'hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transférase [HPRT] : CHO-HPRT), ni dans l'analyse *in vitro* des aberrations chromosomiques (cellules CHO), ni dans le test de formation de micronoyaux *in vivo* chez la souris.

RÉFÉRENCES

1. EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Eng J Med* 1994; 300:956-961.

2. Topol EJ, Califf RM, Weisman HF *et al.* Randomised trial of coronary intervention with antibody against platelet IIb/IIIa integrin for reduction of clinical restenosis: results at six months. *Lancet* 1994:343:881-886.

3. Topol EJ, Ferguson JJ, Weisman HF *et al*. for the EPIC Investigators. Long term protection from myocardial ischemic events in a randomized trial of brief integrin blockade with percutaneous coronary intervention. *JAMA* 1997;278:479-484.

4. EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Eng J Med* 1997;336:1689-1696.

5. CAPTURE Investigators. Randomized placebo-controlled trial of abciximab before, during and after coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. *Lancet* 1997;349:1429-1435.

6. Kalra S, Bell MR, Rihal CS. Alveolar Hemorrhage as a Complication of Treatment with Abciximab. *Chest* 2001;120:126-131.

7. Données internes.

8. Coller BS, Scudder LE. Inhibition of dog platelet function by *in vivo* infusion of $F(ab')_2$ fragments of a monoclonal antibody. *Blood* 1985;66:1456-1459.

9. Jordan RE, Wagner CL, McAleer MF, Spitz MS, Mattis JA. Evaluation of the potency and immunogenicity of 7E3 $F(ab')_2$ and Fab fragments in monkeys. *Circ* (Suppl III) 1990;82:661.

10. Coller BS, Folts JD, Scudder LE, Smith SR. Antithrombotic effect of a monoclonal antibody to the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in an experimental animal model. *Blood* 1986;68:783-786.

11. Coller BS, Folts JD, Smith SR, Scudder LE, Jordan R. Abolition of *in vivo* platelet thrombus formation in primates with monoclonal antibodies to the platelet GPIIb/IIIa receptor. *Circ* 1989;80:1766-1773.

12. Sherman CT, Litvock F, Grundfest W, Lee M, Hickey A, Chaux A, Kass R, Blanche C, Matloff J, Morgenstern L, Ganz W, Swan HJC, Forrester J. Coronary angioscopy in patients with unstable angina pectoris. *N Eng J Med* 1986;315:913-919.

13. Folts Jd, University of Wisconsin, Madison, WI. Personal Communication.

14. Mickelson JK, Simpson PJ, Lucchesi BR. Antiplatelet monoclonal F(ab')$_2$ antibody directed against the platelet GPIIb/IIIa receptor complex prevents coronary artery thrombosis in the canine heart. *J Mol Cell Cardiol* 1989;21:393-405.

15. Bates ER, McGillem MJ, Mickelson JK, Pitt B, Mancini GBJ. A monoclonal antibody against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor complex prevents platelet aggregation and thrombosis in a canine model of coronary angioplasty. *Circ* 1991;84:2463-2469.

16. Yasuda T, Gold HK, Fallon JT, Leinbach RC, Guerrero JL, Scudder LE, Kanke M, Shealy D, Ross MJ, Collen D, Coller BS. Monoclonal antibody against the platelet glycoprotein (GP) IIb/IIIa receptor prevents coronary artery reocclusion after reperfusion with recombinant tissue-type plasminogen activator in dogs. *J Clin Invest* 1988;81:1284-1291.

17. Gold HK, Coller BS, Yasuda T, Saito T, Fallon JT, Guerrero JL, Leinbach RC, Ziskind AA, Collen D. Rapid and sustained coronary artery recanalization with combined bolus injection of recombinant tissue-type plasminogen activator and monoclonal antiplatelet GPIIb/IIIa antibody in a canine preparation. *Circ* 1988;77:670-677.

18. Ziskind AA, Gold HK, Yasuda T, Kanke M, Guerrero JL, Fallon JT, Saito T, Collen D. Synergistic combinations of recombinant human tissue-type plasminogen activator and human single-chain urokinase-type plasminogen activator. *Circ* 1989;79:393-399.

19. Yasuda T, Gold HK, Leinbach RC, Saito T, Guerrero JL, Jang I-K, Holt R, Fallong JT, Collen D. Lysis of plasminogen activator-resistant platelet-rich coronary artery thrombus with combined bolus injection of recombinant tissue-type plasminogen activator and antiplatelet GPIIb/IIIa antibody. *J Am Coll Card* 1990;16:1728-1735.

20. Fitzgerald DJ, Wright F, Fitzgerald GA. Increased thromboxane biosynthesis during coronary thrombolysis. *Circ Res* 1989;65:83-94.

21. Kohmura C, Gold HK, Yasuda T, Holt R, Nedelman MA, Guerrero JL, Weisman HF, Collen D. A chimeric murine/human antibody Fab fragment directed against the platelet GPIIb/IIIa receptor enhances and sustains arterial thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator in baboons. *Artherio Thromb* 1993;13:1837-1842.

22. Gold HK, Gimple LW, Yasuda T, Leinbach RC, Werner W, Jordan R, Berger H, Collen D, Coller B. Pharmacodynamic study of $F(ab')_2$ fragments of murine monoclonal antibody 7E3 directed against human platelet glycoprotein IIb/IIIa in patients with unstable angina pectoris. *J Clin Invest* 1990;86:651-659.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

ReoPro®
abciximab

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de ReoPro® et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne pas tous les renseignements au sujet de ReoPro®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :
ReoPro® est utilisé chez les patients qui doivent subir une angioplastie (voir la section « Qu'est-ce que l'angioplastie? » ci-dessous) dans les buts suivants :

- ReoPro® est utilisé (en association avec l'héparine et l'aspirine) pour prévenir la formation de caillots sanguins dans le cœur durant et après l'angioplastie.

- ReoPro® est également utilisé (en association avec l'héparine et l'aspirine) pour abaisser le risque à court terme de crise cardiaque quand une angioplastie est prévue au cours du mois suivant. Le médicament est utilisé à cette fin chez les patients qui présentent une douleur thoracique en raison d'un faible apport en sang au cœur (angine instable) et qui ne répondent pas au traitement habituel.

Qu'est-ce que l'angioplastie?
L'angioplastie vise à dégager les artères obstruées autour du cœur. Le médecin acheminera délicatement un outil spécialisé par une artère (généralement à partir de l'aine) afin de réduire ou d'éliminer le blocage.
ReoPro® peut être utilisé dans trois types d'angioplastie :

- Angioplastie par ballonnet, utilisant un ballonnet gonflable pour comprimer la plaque contre la paroi artérielle
- Athérectomie, utilisant un outil tranchant pour dégager l'artère bouchée
- Insertion dans l'artère d'une endoprothèse expansible en métal afin de maintenir l'ouverture de l'artère

Effets de ce médicament :
L'ingrédient actif, l'abciximab, est un fragment de l'anticorps monoclonal chimérique formé de régions murines et humaines. Les anticorps monoclonaux sont des protéines qui reconnaissent d'autres protéines particulières et s'y lient. ReoPro® appartient à un groupe de médicaments appelés antithrombotiques, et se lie aux plaquettes dans votre sang pour aider à prévenir les caillots sanguins.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :
Votre médecin examinera vos antécédents médicaux afin de déterminer si vous présentez un risque accru que surviennent des effets indésirables associés à ReoPro®.
Pour prévenir le risque accru d'hémorragies, ReoPro® ne doit pas être administré :

- si vous présentez une hémorragie interne;
- si vous présentez une hémorragie intestinale. Les symptômes comprennent vomissement de sang, présence de sang dans les fèces ou selles noires.
- si vous avez subi un accident vasculaire cérébral au cours des deux dernières années;
- si vous avez subi une chirurgie (ou un traumatisme) à la tête ou à la colonne vertébrale, ou toute autre chirurgie majeure au cours des deux derniers mois;
- si vous avez un cancer du cerveau;
- si vous avez des troubles hémorragiques graves ou un très faible nombre de plaquettes dans votre sang;
- si vous présentez une hypertension non maîtrisée;
- si vous présentez un gonflement anormal dans l'un de vos vaisseaux sanguins (anévrisme);
- si vous présentez un trouble hépatique grave;
- si vous devez subir une dialyse en raison d'une insuffisance rénale.

ReoPro® ne doit pas vous être administré si vous présentez une allergie (hypersensibilité) :

- à l'abciximab, à l'un des autres ingrédients de ReoPro® ou au groupe de médicaments appelés anticorps monoclonaux murins.

Si vous croyez appartenir à l'une de ces catégories, il est important d'en discuter avec votre médecin. ReoPro® ne doit pas être pris dans ces circonstances.

Ingrédient médicinal :
abciximab

Ingrédients non médicinaux importants :
Phosphate de sodium, chlorure de sodium, polysorbate 80. Aucun agent de conservation n'a été ajouté.

Pour obtenir la liste complète des ingrédients non médicinaux, voir la partie I de la monographie.

Formes posologiques :
Ce que ReoPro® renferme

- ReoPro® à 2 mg/mL est offert en solution pour injection ou perfusion renfermant 10 milligrammes d'abciximab (ingrédient actif) dissous dans 5 millilitres d'eau pour injection.

Aspect de ReoPro® et contenu de l'emballage
L'emballage de ReoPro® à 2 mg/mL renferme une fiole de verre de 10 mL portant une étiquette et remplie d'un liquide clair et incolore (ReoPro®).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser ReoPro®, consultez votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous prenez un médicament qui éclaircit le sang ou tout autre médicament qui a un effet sur la coagulation sanguine ou le nombre de plaquettes dans le sang (voir la section « INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES »);

- si vous avez déjà pris ReoPro®, puisque ceci pourrait augmenter votre risque de présenter une réduction du nombre de plaquettes dans votre sang ou de subir une réaction allergique (hypersensibilité);

- si vous croyez appartenir à l'une des catégories décrites précédemment, il est important d'en discuter avec votre médecin.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments qui peuvent interagir avec ReoPro® comprennent :
Médicaments qui éclaircissent le sang ou tout autre médicament qui a un effet sur la coagulation sanguine (« anticoagulants ») ou le nombre de plaquettes dans le sang (« antiplaquettaires »). Il est particulièrement important d'informer votre médecin si des thrombolytiques vous ont été administrés pour débloquer vos artères. L'administration de ReoPro® en association avec ces médicaments peut augmenter le risque d'hémorragies.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :
L'infirmière ou le médecin injectera la solution ReoPro® dans une de vos veines à l'aide d'une seringue. C'est ce qu'on appelle une injection en bolus.

Après cette injection, l'infirmière, le médecin ou le pharmacien remplira une poche de perfusion de solution ReoPro® diluée; cette poche sera reliée par un tube à une aiguille insérée dans l'une de vos veines. C'est ce qu'on appelle une perfusion.
ReoPro® vous sera administré selon l'une des modalités suivantes, en fonction de votre état :

Si vous êtes sur le point de subir une angioplastie, le médecin vous administrera une injection en bolus de 10 à 60 minutes avant le début de l'intervention. La perfusion sera amorcée après l'injection du bolus et sera poursuivie pendant 12 heures après la fin de l'intervention.

Si vous êtes atteint d'angine instable (douleur thoracique attribuable à un faible apport sanguin au cœur) et que vous devez subir une angioplastie, votre médecin vous administrera une injection en bolus jusqu'à 24 heures avant l'intervention prévue. La perfusion sera amorcée après l'injection du bolus et sera poursuivie pendant 12 heures après la fin de l'intervention.

Posologie
Le médecin déterminera la dose de ReoPro® de la façon suivante :

La dose de l'injection en bolus sera établie en fonction de votre poids corporel. La dose est de 0,25 milligramme par kilogramme de poids corporel.

La dose de la perfusion est également établie en fonction de votre poids corporel. La dose est de 0,125 microgramme par kilogramme par minute, jusqu'à un maximum de 10 microgrammes par minute.

Après l'intervention
Après l'angioplastie, le médecin ou l'infirmière appliquera délicatement un pansement au site de ponction artérielle pour arrêter tout saignement. L'alitement complet du patient est nécessaire, et la jambe à partir de laquelle l'angioplastie a été réalisée doit être maintenue allongée pendant au moins 6 à 8 heures. Le médecin et l'infirmière vous surveilleront attentivement, et votre pouls et votre tension artérielle seront mesurés plusieurs fois. Des analyses de sang seront

réalisées régulièrement afin de surveiller le nombre de cellules sanguines.

Surdosage :
Aucun cas de surdosage par ReoPro® n'a été observé au cours des essais chez l'humain.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

EFFETS INDÉSIRABLES ET MESURES À PRENDRE

Comme tout autre médicament, ReoPro® peut causer des effets indésirables chez certaines personnes. Si vous présentez l'un des effets indésirables suivants, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien	
		Seulement en cas d'effets indésirables graves	Dans tous les cas
Fréquent	Saignement (y compris ecchymose, éruption cutanée rouge pourpre, saignement de nez, saignement vaginal, sang dans l'urine ou les fèces)		√
	Faible taux de plaquettes. Les symptômes comprennent la formation excessive ou facile d'ecchymoses, saignement sous la peau, saignement de nez ou des gencives.		√
	Douleur thoracique		√
	Douleur abdominale		√
	Faible fréquence cardiaque		√
	Nausées ou vomissements		√

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien	
	Douleur au point d'injection	√	
	Douleur au dos	√	
	Maux de tête	√	
	Enflure des bras ou des jambes		√
	Très faible tension artérielle. Les symptômes comprennent des étourdissements ou une sensation de faiblesse.		√
Peu fréquent	Saignement intracrânien. Les symptômes comprennent douleur à la tête, troubles de l'élocution, de la vue ou de l'ouïe, engourdissement ou manque de sensibilité, problèmes de locomotion ou d'équilibre.		√
	Accumulation de sang autour du cœur se manifestant par une combinaison de symptômes : fréquence cardiaque rapide, douleur thoracique, essoufflement, sudation et fatigue.		√
	Saignement dans les poumons. Les symptômes comprennent crachats sanglants, respiration sifflante, respiration rapide et obstruction des voies respiratoires.		√

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien	
	Restriction grave de la capacité à respirer. Les symptômes comprennent essoufflement, respiration rapide et peu profonde.		√
	Saignement dans les intestins. Les symptômes comprennent vomissement de sang, présence de sang dans les fèces et selles noires.		√
	Réactions allergiques. Les symptômes comprennent éruption cutanée, démangeaisons, enflure de la peau et difficulté à respirer.		√

Cette liste d'effets indésirables n'est pas complète. Si vous ressentez des effets inattendus pendant votre traitement par ReoPro®, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Le médecin ou tout autre professionnel de la santé respectera les directives suivantes pour la manipulation et la conservation de ReoPro® :

- Garder ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.
- Conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C).
- Ne pas congeler.
- Ne pas agiter.
- Ne pas utiliser ReoPro® après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette sur la fiole (après les lettres EXP). La date de péremption correspond au dernier jour du mois inscrit.
- Ne pas utiliser ReoPro® si des particules opaques sont observées dans le liquide, ou si ce dernier est d'une coloration anormale.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à 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
  - par la poste au : Programme Canada Vigilance
    Santé Canada
    Indice postal 0701E
    Ottawa (Ontario) K1A 0K9

  Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web MedEffet^MC Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets indésirables, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas des conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez vous procurer ce document et la monographie complète du produit rédigée pour les professionnels de la santé à l'adresse :
http://www.lilly.ca
ou en communiquant avec Eli Lilly Canada Inc.
au : 1-888-545-5972

Ce dépliant a été préparé par :
Janssen Inc.

Dernière révision : 12 mars 2012