

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Pr**TRENTAL®

(comprimés de pentoxifylline à libération prolongée dosés à 400 mg, norme du fabricant)

Agent vasoactif

Code de l'ATC : C04AD03

sanofi-aventis Canada Inc.  
2150, boul. Saint-Elzéar Ouest  
Laval (Québec) H7L 4A8

Date de révision :  
30 mars 2011

N° de contrôle de la présentation : 142355

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	5
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	7
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	8
SURDOSAGE .....	9
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	9
STABILITÉ ET CONSERVATION.....	10
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	10
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>11</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	11
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	12
TOXICOLOGIE .....	15
RÉFÉRENCES .....	19
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>21</b>

**PrTrental®**  
(pentoxifylline)

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et teneur</b>	<b>Ingrédients non médicinaux</b>
Orale	Comprimé à libération prolongée dosé à 400 mg	Alcool benzylique, rouge FD&C n° 3, dioxyde de titane, hydroxyéthylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylèneglycol 8000, povidone, stéarate de magnésium, talc

**INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

Trental (pentoxifylline) est indiqué pour le traitement symptomatique des patients atteints d'affections vasculaires périphériques, oblitérantes et chroniques.

Trental peut soulager les signes et les symptômes associés à l'altération du flux sanguin tels que la claudication intermittente ou les ulcères trophiques.

**CONTRE-INDICATIONS**

L'emploi de Trental (pentoxifylline) est contre-indiqué chez les patients suivants :

- patients présentant une hypersensibilité à la pentoxifylline ou aux autres xanthines telles que la caféine, la théophylline et la théobromine, ou à l'un des composants du produit ou du contenant (voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT);
- patients ayant subi un infarctus aigu du myocarde;
- patients présentant une coronaropathie grave et pour lesquels, selon l'opinion du médecin, la stimulation du myocarde peut s'avérer nocive;

- patients souffrant d'hémorragies (p. ex., hémorragies rétinienne importantes) ou à risque d'hémorragie accrue;
- patients souffrant d'ulcères gastroduodénaux ou qui ont des antécédents récents de tels ulcères.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

Aux premiers signes d'une réaction anaphylactique/anaphylactoïde, il faut cesser l'administration de Trental et consulter un médecin.

Les patients qui présentent une altération de la fonction hépatique devraient faire l'objet d'une étroite surveillance au cours du traitement par Trental, et des doses plus faibles peuvent être requises. Trental (pentoxifylline) étant presque entièrement métabolisé par le foie, l'emploi de ce médicament n'est pas recommandé chez les patients qui présentent une altération marquée de la fonction hépatique (classe C de Child-Pugh, cote > 9).

Les patients qui présentent une altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine inférieure à 80 mL/min) devraient faire l'objet d'une étroite surveillance au cours du traitement par Trental, et des doses plus faibles peuvent être requises. Trental (pentoxifylline) étant éliminé par les reins, l'emploi de ce médicament n'est pas recommandé chez les patients qui présentent une altération marquée de la fonction rénale (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min).

### **Appareil cardiovasculaire**

Tension artérielle basse ou instable : Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration de Trental (pentoxifylline) aux patients chez qui la tension artérielle est basse ou instable. Chez ces patients, toute augmentation de dose doit se faire graduellement et sous étroite surveillance.

Les patients atteints d'arythmies cardiaques graves doivent également faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement par Trental.

### **Système sanguin**

L'administration de Trental a été associée à des saignements ou à des temps de prothrombine prolongés (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Le risque de saignements peut être augmenté lors de l'emploi d'un traitement concomitant avec des agents anticoagulants ou en présence de troubles de la coagulation. Par conséquent, lors d'une utilisation concomitante avec des agents anticoagulants ou en présence de troubles de la coagulation, on devra administrer Trental avec prudence et seulement lorsque, de l'avis du médecin, l'avantage escompté l'emporte sur le risque éventuel. Une surveillance étroite s'impose.

## **Populations particulières**

### **Femmes enceintes**

Des études sur la reproduction menées chez le rat, la souris et le lapin avec des doses 23,2 et 11 fois supérieures à la dose maximale journalière chez l'humain, n'ont fait état d'aucun signe d'altération de la fertilité ou d'effet nuisible chez le fœtus dus à la pentoxifylline. Il a été démontré que le médicament traverse la barrière hémato-placentaire chez la souris. Aucune étude appropriée et bien contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte. L'emploi de Trental n'est donc pas recommandé pour les femmes enceintes ou qui peuvent le devenir à moins que les avantages anticipés pour la mère l'emportent sur les risques encourus par le fœtus.

### **Femmes qui allaitent**

La pentoxifylline et ses principaux métabolites sont excrétés dans le lait maternel, suivant une dose orale unique de 400 mg de Trental. Il faut avertir la patiente de mettre fin à l'allaitement ou d'arrêter le médicament, selon l'importance que revêt pour elle le traitement.

### **Enfants**

L'innocuité et l'efficacité de Trental n'ayant pas été établies chez les personnes de moins de 18 ans, l'usage de ce produit n'est pas recommandé dans ce groupe d'âge.

### **Personnes âgées**

Trental doit être administré avec prudence aux patients âgés parce que les concentrations plasmatiques maximales de pentoxifylline et de ses métabolites sont modérément plus élevées dans ce groupe d'âge. La fréquence de certains effets indésirables est légèrement accrue chez les personnes âgées. Il est donc recommandé d'ajuster la dose avec soin.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables 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 d'un 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.*

L'effet indésirable le plus souvent signalé lors de l'emploi de Trental (pentoxifylline) est la nausée (14 %). Les signes et les symptômes figurant dans le tableau ci-dessous ont été observés à une fréquence de 1 à 3 %, sauf indication contraire.

	<b>Symptômes</b>
<b>Organisme entier</b>	Malaises
<b>Appareil cardiovasculaire</b>	Bouffées vasomotrices
<b>Système nerveux central</b>	Étourdissements/vertiges (9,4 %), céphalées (4,9 %)
<b>Appareil digestif</b>	Nausées (14 %), vomissements (3,4 %), inconfort abdominal, gonflement, diarrhée, dyspepsie

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

**Organisme entier :** douleurs/spasmes musculaires, variation pondérale, dorsalgie, mauvais goût dans la bouche, crampes dans les jambes, fièvre, faiblesse, transpiration.

**Appareil cardiovasculaire :** douleur à la poitrine, arythmie, hypertension, dyspnée, œdème, hypotension, angine, tachycardie.

**Système nerveux central :** somnolence/assoupissement, tremblements, nervosité, anxiété, confusion, insomnie, agitation.

**Appareil digestif :** sensation de brûlures abdominales, douleurs abdominales, anorexie, flatuosité, constipation, hémorragie, aigreurs d'estomac, ptyalisme, sécheresse de la bouche/de la gorge, hépatite, ictère, élévation du taux des enzymes hépatiques.

**Systèmes sanguin et lymphatique :** baisse du fibrinogène sérique, pancytopénie, purpura, thrombocytopénie, leucopénie, anémie, anémie aplasique.

**Réactions d'hypersensibilité :** prurit, éruptions cutanées, urticaire, œdème de Quincke.

**Organes des sens :** vision brouillée, scotome, larmolement, épistaxis.

**Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**

**Troubles de la fonction hépatique/biliaire :** cholestase intrahépatique.

**Troubles du système immunitaire :** réaction anaphylactique/anaphylactoïde grave prenant la forme, par exemple, d'un œdème angioneurotique, d'un bronchospasme ou, parfois, d'un choc anaphylactique.

**Infections ou infestations :** méningite aseptique.

**Analyses de laboratoire :** élévation du taux des transaminases.

**Troubles mentaux :** troubles du sommeil.

**Réactions cutanées et sous-cutanées :** rougeur cutanée.

**Troubles vasculaires :** hémorragie.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Interactions médicament-médicament

**Antiacides :** Chez les patients qui présentent des effets indésirables d'ordre digestif, il est possible d'administrer des antiacides en association avec Trental. Les études de biodisponibilité comparée n'ont démontré aucune altération de l'absorption de Trental attribuable aux antiacides.

**Agents antihypertensifs :** Trental (pentoxifylline) peut potentialiser l'action des antihypertenseurs. Il faut surveiller la tension artérielle des patients qui prennent ces agents, et une diminution de la dose des antihypertenseurs peut s'avérer nécessaire.

**Anticoagulants :** Des saignements ou des temps de prothrombine prolongés ont été rapportés chez des patients traités par Trental accompagné ou non d'anticoagulants (y compris des antagonistes de la vitamine K) ou d'inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire. Chez cette population, on recommande de surveiller l'activité anticoagulante au moment d'instaurer le traitement par la pentoxifylline ou d'en modifier la dose.

Les patients qui prennent de la warfarine doivent se soumettre à des déterminations plus fréquentes du temps de prothrombine tandis que ceux qui présentent d'autres facteurs de risque pouvant être associés à une hémorragie (comme une intervention chirurgicale récente) doivent subir un examen périodique, incluant l'hématocrite et l'hémoglobine, pour dépister les signes de saignement.

**Cimétidine :** Lors de l'utilisation concomitante de cimétidine et de pentoxifylline, il a été démontré que la cimétidine augmente de façon significative l'état d'équilibre de la concentration plasmatique de la pentoxifylline, ce qui peut augmenter le risque d'effets indésirables.

**Érythromycine :** Il n'existe aucune donnée sur l'interaction possible de Trental et de l'érythromycine. L'administration concomitante d'érythromycine et de théophylline a toutefois entraîné des hausses marquées des teneurs sériques en théophylline accompagnées de réactions

d'intoxication.

**Hypoglycémiantes :** La pentoxifylline peut potentialiser l'effet hypoglycémiant de l'insuline ou des antidiabétiques oraux. Par conséquent, un ajustement modéré de la dose de ces agents peut s'avérer nécessaire lors de l'emploi de Trental. On recommande de surveiller étroitement les patients qui reçoivent un traitement antidiabétique.

**Sympathomimétiques :** L'administration concomitante d'autres xanthines ou de sympathomimétiques peut provoquer une stimulation excessive du SNC.

**Théophylline :** Bien que le rapport de cause à effet n'ait pas été établi, l'utilisation de pentoxifylline avec la théophylline a entraîné des concentrations plasmatiques élevées de théophylline pouvant accroître le risque d'effets indésirables.

### **Interactions médicament-aliment**

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

### **Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire**

Les effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire n'ont pas été documentés.

### **Effets du médicament sur le style de vie**

Les effets du médicament sur le style de vie n'ont pas été documentés.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

La dose initiale recommandée de Trental (pentoxifylline) est de 400 mg, 2 fois par jour, après les repas. La dose d'entretien habituelle est de 400 mg, 2 ou 3 fois par jour. Il ne faut pas excéder la dose maximale de 400 mg, 3 fois par jour.

Jusqu'à 2 mois peuvent s'avérer nécessaires avant que les résultats ne soient optimaux.

Les comprimés Trental à libération prolongée dosés à 400 mg doivent être avalés entiers.

## **SURDOSAGE**

Des cas de surdosage de Trental (pentoxifylline) ont été rapportés chez des enfants et des adultes. Les symptômes semblent tributaires de la dose; ils surviennent environ 4 à 5 heures après l'ingestion du médicament et persistent environ 12 heures. Les manifestations initiales d'un surdosage aigu de pentoxifylline peuvent être les suivantes : nausées, étourdissements, tachycardie, fièvre, saignements gastro-intestinaux, vomissements ayant une apparence de marc de café et aréflexie. La plus grande quantité ingérée était 80 mg/kg; bouffées vasomotrices, hypotension, convulsions, somnolence, perte de conscience, fièvre et nervosité se produisirent. Tous les patients se sont rétablis.

On ne connaît aucun antidote spécifique. Outre le lavage d'estomac et le traitement symptomatique, il faut prendre les mesures qui s'imposent pour maintenir la respiration, maintenir la pression artérielle générale et maîtriser les convulsions à l'aide de diazépam administré par voie intraveineuse. Chez des patients souffrant de surdosage, le charbon activé a été utilisé pour absorber la pentoxifylline.

En cas de surdosage présumé, communiquer avec le centre antipoison de votre région.

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

### **Mode d'action**

Trental (pentoxifylline) est un dérivé des xanthines. Il appartient à un groupe d'agents vasoactifs qui améliorent le flux sanguin périphérique, accentuant ainsi l'oxygénation des tissus périphériques. Le mécanisme par lequel Trental exerce cet effet n'est pas élucidé, mais il semble que les facteurs suivants soient en cause :

- À l'instar des autres dérivés des xanthines, Trental relaxe certains muscles lisses, y compris ceux des vaisseaux périphériques, entraînant ainsi une vasodilatation ou prévenant les spasmes. Le rôle de cette action peut cependant être limité chez les patients atteints d'une artériopathie oblitérante chronique si la dilatation des vaisseaux périphériques est déjà à son maximum.
- Trental améliore la flexibilité des globules rouges. Cette déformabilité érythrocytaire accrue contribue probablement à accentuer la capacité du sang à circuler dans les vaisseaux périphériques (action hémorhéologique). Les études *in vivo* et *in vitro* ayant porté sur Trental ont permis d'observer cette propriété, mais il n'a pas été possible d'établir un lien entre celle-ci et l'amélioration clinique des patients atteints d'affections

vasculaires périphériques.

- Trental favorise la désagrégation plaquettaire.

L'amélioration de la déformabilité des globules rouges et la désagrégation plaquettaire diminuent la viscosité du sang.

### **Pharmacocinétique**

La pentoxifylline est presque entièrement absorbée après son administration orale. La concentration maximale initiale de pentoxifylline est atteinte 2 à 3 heures après l'administration d'un comprimé Trental à libération prolongée dosé à 400 mg. Le métabolisme du médicament est considérable et les produits de la biotransformation sont presque exclusivement éliminés par les reins.

La consommation d'aliments avant l'administration de Trental en ralentit l'absorption sans cependant la diminuer.

### **STABILITÉ ET CONSERVATION**

Conserver à une température se situant entre 15 et 30 °C. Garder à l'abri de la lumière. Protéger de l'humidité et de la chaleur excessive.

### **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

#### **Composition**

Les comprimés Trental à libération prolongée dosés à 400 mg contiennent 400 mg de l'ingrédient actif, soit la pentoxifylline.

La composition qualitative des comprimés Trental est la suivante : pentoxifylline, alcool benzylique, rouge FD&C n° 3, dioxyde de titane, hydroxyéthylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylène glycol 8000, povidone, stéarate de magnésium, talc.

#### **Présentation**

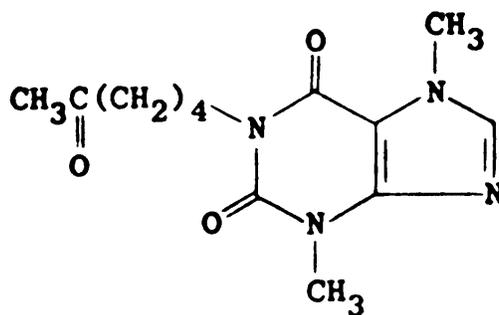
Trental est offert en comprimés pelliculés roses, oblongs, dosés à 400 mg de pentoxifylline à libération prolongée, conditionnés en boîtes de 60 comprimés (6 plaquettes alvéolées en PVC transparent et aluminium contenant 10 comprimés chacune). Les comprimés sont marqués en creux « Trental » sur une face; l'autre face est lisse.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	pentoxifylline
Nom chimique :	dihydro-3,7-diméthyl-3,7(oxohexyl-5)-1-1H-purine dione-2,6 (USAN)
Formule moléculaire :	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
Masse moléculaire :	278,3
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques : La pentoxifylline est une poudre cristalline blanche ou blanc cassé, dégageant une odeur caractéristique. Elle est très soluble dans le chloroforme, soluble dans l'eau et le méthanol, modérément soluble dans l'éthanol et légèrement soluble dans l'éther. Son point de fusion se situe entre 101 et 106 °C (plage de 3 °C).

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Données *in vitro* et *in vivo* chez les animaux

#### Pharmacodynamie

L'administration intraveineuse de 10 mg/kg de pentoxifylline a produit une brève mais importante baisse de la TA chez le chien. Des doses de 5 à 15 mg/kg de pentoxifylline par voie intraveineuse ont entraîné une hausse de la fréquence cardiaque et une baisse de la résistance périphérique proportionnelles à la dose qui ont persisté pendant 30 à 60 minutes. Chez le chien, le chat et le rat, les doses i.v. de 1 à 3 mg/kg de pentoxifylline n'ont pratiquement pas influencé la tension artérielle, la fréquence cardiaque et la respiration, mais des doses plus élevées de pentoxifylline (14 à 25 mg/kg, par voie i.v.) ont provoqué une baisse de la tension artérielle et une hausse de la fréquence cardiaque, toutes deux passagères. La baisse de la TA observée chez le lapin traité par la pentoxifylline (2 à 10 mg/kg, par voie i.v.) était proportionnelle à la dose. Une légère stimulation de la respiration a été notée chez le lapin, le chat et le chien. La pentoxifylline a légèrement inhibé la réponse de la tension artérielle à l'adrénaline chez le chat et le lapin. L'administration intraveineuse de doses de 3 à 10 mg/kg de pentoxifylline ou d'aminophylline à des chats a entraîné des hausses de la dp/dt de 20 et 35 % respectivement.

L'emploi d'une sonde conductimétrique de chaleur pour mesurer indirectement l'augmentation du flux sanguin dans la musculature fémorale du chat a permis de démontrer que la pentoxifylline (10 à 50 mg/kg, par voie orale et 1 à 20 mg/kg, par voie i.v.) et la papavérine (1 mg/kg, par voie i.v.) augmentaient la circulation alors que l'aminophylline (1 à 10 mg/kg, par voie i.v.) était sans effet. La pentoxifylline (2 mg/kg, par voie i.v.) a accru aussi efficacement que la papavérine (1 mg/kg, par voie i.v.) le débit sanguin de la circulation hépatique du chat.

La pentoxifylline (5 mg/kg, par voie i.v.) a augmenté de 5,8 mm de Hg la PO<sub>2</sub> du sang de l'artère carotide chez le chat, mais cette hausse n'était que de 4,0 mm de Hg avec la papavérine (1 mg/kg, par voie i.v.). Une injection intraveineuse de 3 mg/kg d'aminophylline a entraîné une hausse de 1 mm de Hg de la PO<sub>2</sub>, alors qu'une injection intraveineuse de 5 mg/kg a entraîné une baisse de la tension de O<sub>2</sub> de 1 mm de Hg.

L'administration d'un traitement préalable par la réserpine n'a pas influencé l'effet chronotrope positif de la pentoxifylline chez le rat.

La pentoxifylline a produit une vasodilatation sur la patte arrière isolée du lapin de l'ordre de celle observée avec des doses égales d'acétylcholine.

Une préparation de cœur de cobaye isolé a permis de démontrer que la pentoxifylline (30 à 600 µg) augmente légèrement le débit coronarien, mais qu'elle n'a aucun effet significatif sur la contractilité ou la fréquence cardiaque; par contre, l'aminophylline (30 à 808 µg) exerce un effet diphase sur le débit coronarien et un léger effet inotrope négatif sans cependant modifier la fréquence cardiaque. Le propranolol (7,5 µg) n'a pas influencé l'activité de la pentoxifylline sur le débit coronarien. L'activité bronchodilatatrice de la pentoxifylline sur la chaîne trachéale isolée du cobaye était significativement supérieure à celle de l'aminophylline. La présence de  $10^{-6}$  g/mL de propranolol n'a pas modifié les résultats.

Des concentrations équivalentes de pentoxifylline et d'aminophylline ont diminué les contractions déclenchées par l'adrénaline sur la vésicule séminale isolée du cobaye.

Des doses i.v. de 50 mg/kg et de 20 mg/kg de pentoxifylline ont inhibé respectivement à 97 % et à 100 % des bronchospasmes provoqués respectivement par l'administration i.v. d'acétylcholine et d'histamine chez le cobaye.

Une préparation de lambeaux d'aorte de lapin a permis de montrer que la pentoxifylline et l'aminophylline inhibent les contractions déclenchées par la noradrénaline.

L'administration de 10 ou de 25 mg/kg de pentoxifylline par voie orale à des rats n'a pas influencé la hausse de la perméabilité capillaire causée par l'histamine.

L'administration orale (25 à 100 mg/kg) de pentoxifylline à des rats n'a pas influencé la glycémie; par contre, chez les lapins qui avaient reçu des doses (10 à 50 mg/kg) de pentoxifylline par voie i.v., la dose maximale a fait passer la glycémie de 100 à 187 mg%, 1 heure après l'administration de la substance.

L'effet stimulant de la pentoxifylline sur le système nerveux central du rat était significativement moindre que celui de l'aminophylline. La pentoxifylline (40 et 200 mg/kg, par voie orale) n'a pas empêché les convulsions causées par la nicotine chez la souris. La pentoxifylline n'influence pas de façon significative la motilité du rat et de la souris, l'apport alimentaire du rat, la durée du sommeil chez le rat et la souris traités à l'hexobarbital, la ptose, la sédation et l'hypothermie causée par la réserpine chez la souris, la catalepsie déclenchée par la perphénazine chez le rat ou le comportement combatif chez la souris. Elle n'a aucun effet anticonvulsivant, anti-inflammatoire ou anesthésique local et elle n'exerce qu'un léger effet analgésique, cholérétique, diurétique et antitussif.

Les résultats des études *in vitro* au cours desquelles la pentoxifylline a été ajoutée à du sang de volontaires humains, et ceux des études *in vivo* comportant l'administration orale ou intraveineuse de pentoxifylline à des patients atteints d'une affection vasculaire périphérique indiquent que la pentoxifylline peut améliorer l'altération de la flexibilité des érythrocytes. Selon toute évidence, les mécanismes possibles reliés à cet effet seraient attribuables à l'adénosine

triphosphate (ATP) intracellulaire puisqu'une carence en ATP diminue la flexibilité et vice versa. La pentoxifylline augmente la concentration intracellulaire en ATP des érythrocytes. Une autre étude *in vitro* menée sur des érythrocytes de rat a montré que la pentoxifylline diminue la concentration intracellulaire en  $\text{Ca}^{++}$  et augmente la phosphorylation des protéines de la membrane des érythrocytes en facilitant l'activité de la transglutaminase et de la phosphoprotéine-phosphatase qui dépend du  $\text{mg}^{++}$ . Cela se traduit par une concentration accrue des phosphoprotéines membranaires qui, selon toute probabilité, augmente la flexibilité des érythrocytes.

Dans une étude *in vivo* menée chez le rat pour vérifier la propriété de désagrégation des plaquettes, des doses de 3,6 et 12 mg/kg de pentoxifylline par voie intraveineuse ont réduit l'agrégation des plaquettes aux cellules cancéreuses « collantes » (carcinosarcome-256-Walker) et ont inhibé leur attachement à l'endothélium. Une baisse de l'indice d'agrégation plaquettaire proportionnelle à la dose a été observée chez les singes qui avaient reçu des doses de 6, 12, 18 et 24 mg/kg de pentoxifylline par voie intraveineuse. La méthode de Born a permis de démontrer que chez l'homme la pentoxifylline inhibe l'agrégation plaquettaire stimulée par l'ADP.

Des concentrations de pentoxifylline et d'aminophylline de  $10^{-3}$  et  $10^{-4}$ M ont augmenté, *in vitro*, la lipolyse causée par l'adrénaline (tissu adipeux de l'épididyme du rat). *In vivo*, les 2 produits (10 mg/kg, par voie i.v.) ont inhibé de façon significative la production de glycérine déclenchée par l'adrénaline (même tissu) et diminué la quantité d'acides gras libres.

### **Pharmacocinétique**

La radioactivité a été mesurée dans le plasma et les tissus organiques de beagles traités par 3,0 mg/kg de pentoxifylline marquée au  $^{14}\text{C}$  administrés par voie orale. Les teneurs sanguines maximales moyennes (2,1  $\mu\text{g/mL}$ ) ont été observées une heure après l'administration de la dose. La courbe de la teneur plasmatique en fonction du temps avait un profil d'élimination diphasique avec un  $t_{1/2}$  à 0,8 heure et à 30 heures. Plus de 80 % de la substance radioactive était retrouvée dans l'urine en moins de 24 heures. Au moment de la concentration sanguine maximale, les concentrations les plus élevées se retrouvaient dans la vésicule biliaire (110,0  $\mu\text{g/g}$ ), le rein, le foie et la vessie (4,8  $\mu\text{g/g}$ ); les concentrations les plus faibles ont été décelées dans le cerveau (0,40  $\mu\text{g/g}$ ), la graisse, le cœur et les gonades (1,3  $\mu\text{g/g}$ ).

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

#### TOXICITÉ AIGUË (DL<sub>50</sub>) DE LA PENTOXIFYLLINE

ESPÈCE	VOIE	DL <sub>50</sub> (mg/kg)
Souris	orale	1385
	i.v.	197
	i.p.	239
Rat (SD)	orale	1772
	i.v.	231

La toxicité se traduisait par un ptialisme chez les animaux qui avaient reçu les doses orales, une respiration rapide ou irrégulière, des convulsions toniques et cloniques et une parésie.

Les lapins ont survécu à l'administration d'une dose de 50 mg par voie i.v.; les signes et les symptômes de toxicité étaient similaires à ceux observés chez le rat. Les chiens ont survécu à des doses de 160 mg administrés par voie i.v. et de 320 mg administrés par voie orale. Ils présentaient de l'agressivité et de l'ataxie après l'administration orale et de l'agressivité, de la peur, des vomissements et de la diarrhée après l'administration intraveineuse.

### Toxicité subaiguë et chronique

#### **Souris – administration i.v. pendant 14 jours :**

Des groupes de 8 femelles âgées de 12 semaines ont reçu des doses quotidiennes de 0, 12,5, 25, 50 ou 100 mg/kg de pentoxifylline. Une souris du groupe ayant reçu la dose maximale est morte après 6 jours. La mort a été précédée de dyspnée et de convulsions cloniques. Les autres animaux de ce groupe ont présenté une diminution de leur activité spontanée et gardaient leurs yeux fermés.

#### **Souris – administration orale pendant 78 semaines :**

Quatre groupes de 20 mâles et femelles ont reçu des doses quotidiennes de 0, 50, 150 ou 450 mg/kg de pentoxifylline incorporée à leur ration alimentaire. Cinq animaux de chaque sexe ont été sacrifiés dans chacun des groupes après 26 et 52 semaines. À la fin de l'étude de 78 semaines, les animaux restants ont été gardés en observation pendant 13 semaines sans médicament. Les mâles qui avaient reçu la dose maximale présentaient, par rapport aux témoins, la plus grande fréquence de bronchectasie, de kystes rénaux, d'atrophie testiculaire, de dilatation

de la vessie et d'hyperplasie de la moelle osseuse. Les femelles du groupe ayant reçu la dose maximale présentaient, par rapport aux témoins, la plus grande fréquence de broncheectasie, de dégénérescence graisseuse du foie, de dégénérescence graisseuse et d'amyloïdose du rein, d'hyperplasie de la rate, d'hyperplasie et de fibrose de la moelle osseuse et d'ostéoporose.

Une fréquence accrue de tumeurs bénignes des ovaires et de l'utérus a été observée, ainsi qu'un angiosarcome hépatique chez un animal de chaque sexe dans le groupe traité par la dose élevée.

#### **Rat – administration i.v. pendant 14 jours :**

Des groupes de 10 femelles ont reçu des doses quotidiennes de 0, 12,5, 25, 50 ou 100 mg/kg. Quatre des 10 rates qui recevaient 100 mg/kg gardaient les yeux fermés et présentaient une baisse d'activité spontanée, une démarche chancelante, du ptialisme et des convulsions cloniques et toniques. Ces 4 rates sont mortes et l'autopsie a révélé des hémorragies pulmonaires.

#### **Rat – administration i.v. pendant 30 jours :**

Des groupes de 10 mâles et de 10 femelles ont reçu des doses quotidiennes de pentoxifylline de 0, 10, 25 ou 50 mg/kg. Une légère baisse du cholestérol et du cholestérol estérifié a été observée chez les mâles qui recevaient les doses de 25 et 50 mg/kg, alors qu'une légère hausse de la glycémie moyenne était notée avec les doses de 25 et 50 mg/kg chez les femelles. Une dégénérescence périlobulaire du foie avec formation de gouttelettes d'hyaline a été observée dans tous les groupes, mais elle semblait plus accentuée chez les rats recevant les 2 doses les plus élevées. Les femelles qui ont reçu la dose maximale ont présenté une fréquence accrue de calcification des tubes rénaux.

#### **Rat – administration orale pendant 78 semaines :**

Des groupes de 70 mâles et 70 femelles ont reçu des doses quotidiennes de 0, 50, 150 ou 450 mg/kg de pentoxifylline incorporée à leur ration alimentaire. Cinq animaux de chaque sexe ont été sacrifiés dans chacun des groupes après 52 et 78 semaines. À la fin de l'étude de 78 semaines, les animaux restants ont été gardés en observation pendant 26 semaines sans médicament. Une baisse significative du gain pondéral a été observée dans le groupe qui recevait la dose moyenne; à la fin du suivi de 6 mois, le poids s'était normalisé. Dans le groupe traité par la dose maximale, le gain pondéral était moindre. À la fin du suivi de 6 mois, le poids des femelles s'était normalisé mais non celui des mâles. Le taux de mortalité chez les mâles traités avec la dose maximale avait augmenté de façon significative. La cause du décès était similaire tant chez les animaux traités que chez les témoins, mais ceux qui avaient reçu de la pentoxifylline présentaient plus souvent des stries congestives du foie, une cardiosclérose et des cicatrices cardiaques, une dilatation de l'utérus et une atrophie du thymus (femelles seulement). Le groupe recevant la dose maximale a présenté une fréquence accrue de tumeurs de cellules interstitielles des testicules, mais la différence n'était pas importante. Une hausse significative des fibroadénomes mammaires (femelles) a été constatée dans le groupe qui avait reçu la dose

maximale.

### **Chien – administration i.v. pendant 30 jours :**

Des groupes de 3 mâles et de 3 femelles beagles ont reçu des doses de 0, 10, 25 et 63 mg/kg de pentoxifylline à raison de 5 jours par semaine pendant 6 semaines. Après l'injection du médicament, les chiens se léchaient les babines, et présentaient des vomissements, un manque de coordination, de la crainte et une accélération de la fréquence cardiaque proportionnelle à la dose. Une certaine dégénérescence des tubes rénaux et une congestion du foie ont été observées avec les doses de 25 et 63 mg/kg. La dose de 63 mg/kg a également entraîné une congestion de la rate.

### **Chien – administration orale pendant 1 an :**

Des groupes de 3 mâles et de 3 femelles beagles ont reçu des doses quotidiennes de 0, 32, 100, 320 ou 400 mg/kg de pentoxifylline. L'administration du médicament donnait lieu à un manque de coordination, à du ptyalisme et à une modification du caractère. Les doses de 320 et 400 mg/kg ont entraîné des décès causés par un œdème pulmonaire focal ou important et une congestion marquée de la muqueuse intestinale. Une acétonurie a été observée de la 2<sup>e</sup> à la 26<sup>e</sup> semaine chez certains chiens des 3 doses les plus élevées. À la 52<sup>e</sup> semaine, l'acétonurie ne pouvait plus être détectée. La formation de cellules géantes dans les testicules a été observée chez 2 chiens du groupe 320 mg/kg qui sont morts. Un granulome des ganglions lymphatiques est apparu chez 1 chien du groupe témoin et chez 2 autres qui recevaient 320 mg/kg.

## **Reproduction et tératologie**

### **Souris – administration i.v. :**

Des souris ont reçu 0, 12,5, 25 ou 50 mg/kg de pentoxifylline du 15<sup>e</sup> jour de la gestation jusqu'au 21<sup>e</sup> jour de la lactation. Les animaux ont tous été sacrifiés entre les 21<sup>e</sup> et 23<sup>e</sup> jours. Certains petits de la génération F<sub>1</sub> ont été élevés et accouplés. Les femelles et les petits de la génération F<sub>2</sub> ont été élevés jusqu'au sevrage, puis sacrifiés. Tous les autres petits de la génération F<sub>1</sub> ont été sacrifiés à la 10<sup>e</sup> semaine. Aucun effet significatif n'a été observé sur la grossesse et le développement des fœtus.

### **Rat – administration orale :**

Des groupes de 10 mâles et de 20 femelles ont reçu des doses quotidiennes de 0, 57, 170 ou 570 mg/kg de pentoxifylline au cours des 10 semaines qui ont précédé l'accouplement et également pendant toute la gestation et la lactation. Cinquante pour cent des femelles ont été sacrifiées au 13<sup>e</sup> jour de la gestation et les autres ont pu continuer à s'occuper de leurs petits jusqu'au sevrage.

Le nombre des résorptions, surtout les résorptions précoces, était plus grand dans les groupes qui avaient reçu la dose maximale. Ce groupe comportait aussi moins de petits élevés jusqu'au sevrage.

**Rat – administration orale et i.v. :**

Des groupes de 20 femelles ont reçu des doses de 0, 57, 100 ou 570 mg/kg, par voie orale ou 0,8, 3,2 ou 12,5 mg/kg par voie i.v., du 6<sup>e</sup> ou du 7<sup>e</sup> jour jusqu'au 16<sup>e</sup> jour de la gestation. L'étude sur l'administration i.v. regroupait 2 groupes témoins. Un de ces groupes a reçu un volume de NaCl physiologique similaire à celui des groupes traités alors que l'autre ne recevait rien du tout. Au 20<sup>e</sup> jour de la gestation, les fœtus ont été retirés par opération césarienne. Le nombre des fœtus était significativement moindre dans le groupe traité par la dose orale maximale et le nombre des sites de résorptions était accru. Aucune anomalie fœtale n'a été notée. La dose i.v. la plus élevée a entraîné une légère baisse du nombre des fœtus et une hausse des résorptions.

**Rat – administration orale :**

Des groupes de 20 à 24 femelles gravides ont reçu des doses quotidiennes de pentoxifylline de l'ordre de 0, 57, 170 ou 570 mg/kg par sonde gastrique à compter du 17<sup>e</sup> jour de la gestation jusqu'à 21 jours après la mise bas. Tous les animaux ont été sacrifiés entre les 21<sup>e</sup> et 23<sup>e</sup> jours. Aucun effet médicamenteux n'a été observé.

**Lapin – administration i.v. et orale :**

Des groupes de 10 femelles gravides ont reçu des doses quotidiennes de pentoxifylline de l'ordre de 0, 26,5, 80 ou 265 mg/kg, par voie orale ou 1, 3,2 ou 10 mg/kg, par voie i.v. Aucun effet médicamenteux n'a été observé.

## RÉFÉRENCES

1. Angelkort B. Influence of pentoxifylline (Trental 400) on microcirculation, poststenotic blood pressure and walking capacity in patients with chronic occlusive arterial disease. *IRCS Med Sci* 1977;5:370.
2. Angelkort B. Platelet function, plasma coagulation and fibrinolysis in chronic arterial occlusive disease. *Med Welt* 1979;30:1239.
3. Angelkort B. Influence of pentoxifylline on erythrocyte deformability in peripheral occlusive arterial disease. *Curr Med Res Opin* 1979;6:255.
4. Bauman JC. Doppler ultrasonic blood pressure measurements in limbs with occlusive arterial disease in normal lower extremities under treatment with pentoxifylline. *IRCS Med Sci* 1976;4:93.
5. Bollinger A, Frei C. Double-blind study of pentoxifylline against placebo in patients with intermittent claudication. *Pharmacotherapy* 1977;2:557-562.
6. Dettori AG, *et al.* Acenocoumarol and pentoxifylline in intermittent claudication. A controlled clinical study. *Angiology* 1989;40(4),Part I:237-248.
7. Ehrly AM. The effect of pentoxifylline on the flow properties of human blood. *Curr Med Res Opin* 1978;5:608-613.
8. Ehrly AM, Saeger-Lorenz K. Increased capillary flow rate of erythrocyte in hyperosmolar human blood by the addition of pentoxifylline. Dans : *Microcirculation*, Vol. 1. Eds. Graysorl J, Zingg W. Plenum Press, New York et Londres 1976;165-166.
9. Gastpar H, Ambrus JL, Ambrus CM, *et al.* Study of platelet aggregation in-vivo III. Effect of pentoxifylline. *J Med* 1977;8:191.
10. Heidrich H, Schlichting K, Ott M. Change in blood viscosity due to pentoxifylline. *IRCS Med Sci* 1976;4:368.
11. Porter JM, Cutler BS, Lee BY, *et al.* Pentoxifylline in the treatment of intermittent claudication: a double-blind trial with objective assessment. *Am Heart J* 1982;104(1): 66-72.
12. Schindler H. The clinical use of pentoxifylline. *Pharmacotherapy* 1977;2(1):66-73.

13. Schubotz R. Double-blind trial of pentoxifylline in diabetics with peripheral vascular disorders. *Pharmacotherapy* 1976;1:172-179.
14. Stefanovich V. The biochemical mechanism of action of pentoxifylline. *Pharmacotherapy* 1978;2(1):5-16.
15. Stefanovich V. Effect of pentoxifylline on energy rich phosphates in rat's erythrocytes. *Res Comm Chem Path Pharmacol* 1975;10:747.
16. Stefanovich V. Concerning specificity of the influence of pentoxifylline on various cyclic AMP phosphodiesterases. *Res Comm Chem Path Pharmacol* 1974;8:673.
17. United States Pharmacopeial Conventions, Inc. USP DI, 13<sup>e</sup> édition 1993;1:2203.
18. Usvatova LJ, Koschkin VM, Musin II, *et al.* The haemodynamic and metabolic effects of pentoxifylline and papaverine in peripheral arterial disease. *Pharmacotherapy* 1978; 2(1):51-57.
19. Weed RI, LaCelle PL, Merrill EW. Metabolic dependence of red cell deformability. *J Clin Invest* 1969;48:795.
20. Weithmann KV. Pentoxifylline, its influence on interaction between blood vessel wall and platelets. *IRCS Med Sci* 1980;8:293.

## IMPORTANT : À LIRE ATTENTIVEMENT

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

**Pr TRENTAL®**  
(comprimés de pentoxifylline  
à libération prolongée)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée pour Trental, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Trental. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Raisons d'utiliser ce médicament :

Votre médecin vous a prescrit Trental pour le traitement de troubles vasculaires (de la circulation sanguine) chroniques dans vos extrémités (jambes et bras).

##### Effets de ce médicament :

Trental appartient à une classe de médicaments appelée *agents vasoactifs*. Ces produits permettent d'améliorer la circulation sanguine dans les membres et d'augmenter l'oxygénation de leurs tissus.

##### Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas prendre Trental si :

- vous êtes allergique à ce produit ou à d'autres xanthines telles que la caféine, la théophylline et la théobromine, ou à l'un des ingrédients qui entrent dans la composition du produit;
- vous souffrez d'une maladie du cœur;
- vous avez des saignements non maîtrisés ou êtes à risque d'en avoir;
- vous présentez un ulcère gastroduodéal (à l'estomac).

##### Ingrédient actif :

Pentoxifylline

##### Ingrédients non médicinaux :

Alcool benzylique, rouge FD&C n° 3 (colorant), dioxyde de titane, hydroxyéthylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylène glycol 8000, povidone, stéarate de magnésium, talc.

##### Formes posologiques :

Comprimés de 400 mg à libération prolongée

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin AVANT d'utiliser Trental si :

- vous avez une maladie ou un trouble du foie;
- vous avez une maladie ou un trouble des reins;
- vous avez un trouble de la coagulation;
- vous êtes enceinte;
- vous allaitez;
- vous avez une tension artérielle basse ou instable.
- vous avez de graves arythmies cardiaques (battements cardiaques irréguliers).
- vous êtes diabétique.

La plupart des patients peuvent conduire un véhicule automobile ou faire fonctionner des machines pendant qu'ils prennent Trental, mais comme ces activités exigent de l'attention, vous ne devez pas les pratiquer avant de savoir si vous tolérez bien votre médicament.

#### INTERACTIONS AVEC LE MÉDICAMENT

Il peut arriver que certains médicaments entrent en interaction avec d'autres médicaments. Vous devez donc informer votre médecin ou votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de médicaments d'ordonnance, en vente libre, ou de produits de santé naturels. Vous devez informer votre médecin en particulier si vous prenez l'un ou l'autre des médicaments suivants :

- les médicaments utilisés pour réduire la tension artérielle (comme les inhibiteurs de l'ECA et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II);
- les sympathomimétiques (comme les amphétamines);
- les médicaments utilisés pour traiter l'asthme (comme la théophylline);
- les médicaments utilisés pour traiter le diabète;
- les anticoagulants (comme l'héparine et la warfarine);
- l'érythromycine (un antibiotique);
- les médicaments utilisés pour traiter les ulcères (comme la cimétidine).

### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Ce médicament a été prescrit pour vous. Ne le donnez pas à d'autres personnes, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres. Vous ne devez pas non plus prendre ce médicament pour traiter un problème de santé autre que celui pour lequel il vous a été prescrit.

Il est important que vous preniez Trental comme votre médecin vous l'a prescrit.

#### Dose habituelle :

On prescrit habituellement les comprimés Trental à raison de 400 mg, 2 ou 3 fois par jour. Cette dose pourra être ajustée selon votre état de santé.

Il ne faut pas dépasser la dose maximale de 400 mg, 3 fois par jour.

Vous devez prendre les comprimés entiers avec de l'eau, après les repas. Vous devez toujours respecter l'intervalle prescrit entre chacune des prises du médicament. Ne modifiez jamais votre dose de Trental, à moins que votre médecin vous ait dit de le faire.

#### Surdose :

**En cas de surdosage accidentel, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez aucun symptôme.**

Si vous devez vous rendre chez le médecin ou à l'hôpital, apportez votre contenant de Trental avec vous.

### EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

En plus de ses effets bénéfiques, Trental peut, comme tous les médicaments, causer des effets non souhaités. Les plus fréquents sont :

- nausées, vomissements,
- maux de tête, étourdissements (sensation de tête légère),
- inconfort abdominal,
- gonflement,
- diarrhée,
- dyspepsie (brûlures d'estomac),
- bouffées vasomotrices et
- malaise.

## IMPORTANT : À LIRE ATTENTIVEMENT

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE</b>				
<b>Symptôme ou effet</b>		<b>Consultez votre médecin ou votre pharmacien</b>		<b>Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien</b>
		<b>Effets secondaires graves seulement</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
Peu fréquent	Réaction allergique ou réaction cutanée (démangeaisons, enflure, taches rouges et vésicules)			✓
Peu fréquent	Douleurs dans la poitrine			✓
Peu fréquent	Difficultés à respirer			✓
Peu fréquent	Saignements anormaux (saignements autour des yeux ou présence de sang dans les selles)			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effets inattendus pendant votre traitement par Trental, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

### COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez vos comprimés à la température ambiante (entre 15 et 30 °C). Gardez-les à l'abri de la lumière. Protégez-les aussi de l'humidité et de la chaleur excessive.

N'utilisez pas les comprimés après la date indiquée sur l'emballage.

Rapportez les comprimés restants à votre pharmacien, à moins que votre médecin vous

demande de les conserver chez vous.

Comme tous les médicaments, Trental doit être gardé hors de la portée des enfants.

### **SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES 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](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais : 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
  - par télécopieur, au numéro sans frais : 1-866-678-6789
  - par la poste au:  
Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 0701C  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada à : [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

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

## RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse [www.sanofi-aventis.ca](http://www.sanofi-aventis.ca), ou en communiquant avec le promoteur, sanofi-aventis Canada Inc., au 1-800-265-7927.

Ce dépliant a été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

Dernière révision : 30 mars 2011