

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### Pr **Époprosténol pour injection**

Époprosténol sodique  
0,5 ou 1,5 mg par fiole

### **Vasodilatateur**

Sandoz Canada Inc.  
110 rue de Lauzon  
Boucherville, QC  
J4B 1E6

Date de révision : 6 Décembre 2018

Numéro de contrôle de la présentation : 221995

## Pr Époprosténol pour injection

Époprosténol sodique  
0,5 ou 1,5 mg par fiole

### MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'époprosténol sodique, aussi appelé prostacycline, PGI<sub>2</sub> ou PGX, un métabolite de l'acide arachidonique, est une prostaglandine naturelle. Les deux principales actions pharmacologiques de l'époprosténol sont : 1) la vasodilatation directe des lits vasculaires artériels pulmonaire et général, et 2) l'inhibition de l'agrégation plaquettaire. Chez l'animal, les effets vasodilatateurs de l'époprosténol diminuent la postcharge ventriculaire droite et gauche et augmentent les débits cardiaque et systolique. L'effet de l'époprosténol sur la fréquence cardiaque chez l'animal varie selon la dose. À de faibles doses, on note une bradycardie à médiation vagale tandis qu'aux doses plus élevées, l'époprosténol provoque une tachycardie réflexe en réaction à la vasodilatation directe et à l'hypotension. Aucun effet important n'a été constaté sur la conduction cardiaque. Les autres effets pharmacologiques de l'époprosténol chez l'animal comprennent la bronchodilatation, l'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique et le ralentissement de la vidange gastrique.

#### Pharmacocinétique

**Absorption et distribution :** L'époprosténol est rapidement hydrolysé à pH neutre dans le sang et est également soumis à une dégradation enzymatique. Il n'existe aucun dosage chimique suffisamment sensible et spécifique permettant d'évaluer les propriétés pharmacocinétiques *in vivo* de l'époprosténol chez l'humain. Des études menées chez l'animal au moyen d'époprosténol marqué au tritium ont révélé une clairance élevée (93 mL/min/kg), un faible volume de distribution (357 mL/kg) et une brève demi-vie (2,7 minutes). Pendant les perfusions chez l'animal, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de l'époprosténol marqué au tritium ont été atteintes en 15 minutes et elles étaient proportionnelles aux vitesses de perfusion.

**Métabolisme :** De l'époprosténol marqué au tritium a été administré à des humains dans le but de déterminer les produits de son métabolisme. L'époprosténol est métabolisé en 6-céto-PGF<sub>1α</sub> (formé par dégradation spontanée) et en 6,15-dicéto-13,14-dihydro-PGF<sub>1α</sub> (formé par action enzymatique), deux métabolites exerçant une action pharmacologique d'intensité inférieure à celle de l'époprosténol dans les expériences effectuées chez l'animal. Sur une période d'une semaine, on a décelé dans l'urine et les fèces 82 % et 4 % de la dose radiomarkée administrée, respectivement. Quatorze métabolites mineurs ont également été isolés de l'urine, ce qui indique que l'époprosténol est largement métabolisé chez l'humain.

**Élimination :** La demi-vie *in vitro* de l'époprosténol dans le sang humain à 37 °C et à un pH de 7,4 est d'environ 6 minutes; la demi-vie *in vivo* de l'époprosténol chez l'humain ne devrait pas dépasser 6 minutes. La demi-vie pharmacologique *in vitro* de l'époprosténol dans le plasma humain, selon l'inhibition de l'agrégation plaquettaire, est de 10,6 minutes chez l'homme (N = 954) et de 10,8 minutes chez la femme (N = 1 024).

## Pharmacodynamique

**Effets hémodynamiques à court terme d'époprosténol sur l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) :** Les perfusions intraveineuses à court terme d'époprosténol d'une durée maximale de 15 minutes chez des patients souffrant d'HTAP idiopathique ou héréditaire ou d'HTAP causée par une maladie associée à la sclérodémie (MAS) provoquent des augmentations proportionnelles à la dose de l'index cardiaque (IC) et du débit systolique (DS), ainsi que des diminutions, également fonction de la dose, de la résistance vasculaire pulmonaire (RVP), de la résistance pulmonaire totale (RPT) et de la pression artérielle générale moyenne (PAGm). Les effets de l'injection d'époprosténol sur la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) ont été variables et mineurs.

**Effets hémodynamiques à long terme d'époprosténol sur l'HTAP idiopathique ou héréditaire :** En général, les effets hémodynamiques du traitement à long terme étaient semblables à ceux du traitement à court terme. L'IC, le DS et le taux de saturation du sang artériel en oxygène ont été augmentés tandis que la PAPm, la pression auriculaire droite (PAD), la RPT ainsi que la résistance vasculaire générale (RVG) ont été réduites chez les patients qui ont reçu de l'époprosténol en traitement continu comparativement à ceux qui ne le recevaient pas.

Le taux de survie s'est amélioré chez les patients souffrant d'HTAP idiopathique ou héréditaire de classe fonctionnelle III ou IV de la New York Heart Association (NYHA) et qui ont reçu de l'époprosténol pendant 12 semaines dans le cadre d'une étude contrôlée, multicentrique, ouverte, avec groupes parallèles et répartition aléatoire. À la fin de la période thérapeutique, 8 des 40 patients recevant le traitement standard seul étaient décédés, alors qu'aucun des 41 patients recevant de l'époprosténol n'est décédé ( $p = 0,003$ ).

Le tableau 1 indique les modifications des paramètres hémodynamiques liées au médicament chez ces patients au bout de 8 ou 12 semaines de traitement.

**Tableau 1 : Paramètres hémodynamiques pendant de l'administration à long terme d'Époprosténol chez des patients atteints d'HTAP idiopathique ou héréditaire**

Paramètres hémodynamiques	Valeurs initiales		Variation moyenne observée à la fin du traitement par rapport aux valeurs initiales*	
	Époprosténol sodique (n = 52)	Traitement classique (n = 54)	Époprosténol sodique (n = 48)	Traitement classique (n = 41)
IC (L/min/m <sup>2</sup> )	2,0	2,0	0,3**	-0,1
PAPm (mm Hg)	60	60	-5**	1
RVP (U Wood)	16	17	-4**	1
PAGm (mm Hg)	89	91	-4	-3
Paramètres hémodynamiques	Valeurs initiales		Variation moyenne observée à la fin du traitement par rapport aux valeurs initiales*	
	Époprosténol sodique (n = 52)	Traitement classique (n = 54)	Époprosténol sodique (n = 48)	Traitement classique (n = 41)
DS (mL/battement)	44	43	6**	-1
RPT (U Wood)	20	21	-5**	1

\* À 8 semaines : Injection d'époprosténol n = 10; traitement classique n = 11 (<n> est le nombre de patients dont on connaît la valeur des paramètres hémodynamiques).

À 12 semaines : Injection d'époprosténol n = 38; traitement classique n = 30 (<n> est le nombre de patients dont on connaît la valeur des paramètres hémodynamiques).

\*\* Indique une différence statistiquement significative entre le groupe recevant d'injection d'époprosténol et le groupe recevant un traitement classique.

IC = index cardiaque; PAPm = pression artérielle pulmonaire moyenne; RVP = résistance vasculaire pulmonaire; PAGm = pression artérielle générale moyenne; DS = débit systolique; RPT = résistance pulmonaire totale

**Effets hémodynamiques d'époprosténol administré en perfusion à long terme sur l'HTAP causée par une maladie associée à la sclérodermie :** L'administration à long terme d'époprosténol en perfusion continue chez des patients atteints d'HTAP causée par une MAS a fait l'objet d'un essai prospectif, ouvert, avec répartition aléatoire de 12 semaines, dans le cadre duquel on a comparé l'association d'époprosténol et du traitement classique à ce dernier utilisé seul. À l'exception de cinq patients faisant partie de la classe fonctionnelle II de la NYHA, tous les patients faisaient partie des classes fonctionnelles III ou IV. Les patients avaient essentiellement des manifestations vasculaires pulmonaires d'une collagénose, accompagnée de signes minimes de pneumopathie interstitielle et d'une capacité pulmonaire totale supérieure à 60 % de la valeur théorique. La posologie d'époprosténol a été établie tel qu'il est indiqué dans la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION. À la fin de l'étude, elle consistait, en moyenne, à administrer 11,2 ng/kg/min du médicament. Les traitements classiques différaient selon les patients : deux tiers d'entre eux ont reçu de l'oxygène et des diurétiques, 40 %, des vasodilatateurs par voie orale et un tiers, de la digoxine. On a observé une augmentation statistiquement significative de l'index cardiaque (IC), ainsi qu'une diminution statistiquement significative de la PAPm de la PAD, de la RVP et de la PAGm, chez les patients recevant d'injection d'époprosténol à long terme, comparativement à ceux qui n'en ont pas reçu. Le tableau 2 présente les variations des paramètres hémodynamiques liées au médicament observées chez ces patients au bout de 12 semaines de traitement.

**Tableau 2 : Paramètres hémodynamiques pendant l'administration à long terme d'Époprosténol chez des patients atteints d'HTAP causée par une MAS**

Paramètres hémodynamiques.	Valeurs initiales		Variation moyenne par rapport aux valeurs initiales, à la 12 <sup>e</sup> semaine.	
	Injection d'Époprosténol (n = 56)	Traitement Classique (n = 55)	Injection d'Époprosténol (n = 50)	Traitement Classique (n = 48)
PAPm (mmHg)	51	49	-5*	1
PAD (mm Hg)	13	11	-1*	1
RVP (U Wood)	14	11	-5*	1
PAGm (mm Hg)	93	89	-8*	-1

\* Indique une différence statistiquement significative entre le groupe recevant l'injection d'époprosténol et le groupe recevant un traitement classique. (<n> est le nombre de patients dont on connaît la valeur des paramètres hémodynamiques).

IC = index cardiaque; PAPm = pression artérielle pulmonaire moyenne; PAD = pression auriculaire droite; RVP = résistance vasculaire pulmonaire; PAGm = pression artérielle générale moyenne

**Effets sur le plan clinique :** Une amélioration statistiquement significative de la capacité à l'effort, mesurée à la suite d'une marche de 6 minutes, a été observée chez les patients recevant d'époprosténol en perfusion intraveineuse continue et un traitement classique, pendant

12 semaines, comparativement aux patients recevant uniquement un traitement classique. Les améliorations se sont manifestées dès la première semaine de traitement. Les augmentations de la capacité à l'effort ont été accompagnées par une atténuation statistiquement significative des symptômes de dyspnée et de fatigue, lesquels ont été évalués par le Borg Dyspnea Index et le Dyspnea Fatigue Index. À la 12<sup>e</sup> semaine, 21 des 51 patients (41 %) traités par injection d'époprosténol avaient démontré une amélioration de leur état selon les classes fonctionnelles de la NYHA, comparativement à aucun des 48 patients recevant uniquement un traitement classique.

Aucune différence statistique de la survie n'a été observée en 12 semaines chez les patients atteints d'HTAPS traités par l'injection d'époprosténol. À la fin du traitement, 4 des 56 patients (7 %) ayant reçu l'injection d'époprosténol sont décédés, contre 5 des 55 patients (9 %) recevant un traitement classique.

## INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Époprosténol pour injection (époprosténol sodique) est indiqué dans le traitement intraveineux à long terme de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) idiopathique ou héréditaire ou une maladie des tissus conjonctifs chez les patients présentant des symptômes des classes fonctionnelles III et IV de l'OMS qui ont mal répondu à un traitement classique.

Avant de commencer le traitement, il importe de soupeser les avantages escomptés d'Époprosténol pour injection en fonction des risques associés à l'utilisation du médicament et à la présence d'un cathéter veineux central à demeure.

Époprosténol pour injection ne doit être utilisé que par des médecins expérimentés dans le diagnostic et le traitement de l'HTAP idiopathique ou héréditaire ou de l'HTAP associée à une maladie des tissus conjonctifs doit être soigneusement établi à l'aide d'épreuves cliniques standard.

## CONTRE-INDICATIONS

**L'administration à long terme d'Époprosténol pour injection (époprosténol sodique) à des patients souffrant d'une insuffisance cardiaque congestive due à un dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche sévère est contre-indiquée.** Au terme d'une analyse provisoire réalisée chez 471 patients, on a interrompu un essai clinique d'envergure visant à évaluer l'effet de l'époprosténol sur la survie des patients de classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA souffrant d'une insuffisance cardiaque congestive due à un dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche sévère. Selon cette analyse, le taux de mortalité était plus élevé chez les patients recevant de l'époprosténol associé à un traitement classique que chez les patients recevant uniquement un traitement classique.

Époprosténol pour injection est également contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue ou soupçonnée au médicament ou à l'un de ses excipients ou encore aux

composés d'une structure apparentée.

Époprosténol pour injection ne doit pas être administré à long terme chez les patients qui manifestent un œdème pulmonaire à l'instauration du traitement.

## MISES EN GARDE

**Époprosténol pour injection (époprosténol sodique) doit absolument être reconstitué selon les directives au moyen du DILUANT STÉRILE spécifique pour Époprosténol pour injection. Époprosténol pour injection ne doit jamais être reconstitué ni mélangé avec d'autres médicaments ou solutions à usage parentéral avant ou durant l'administration.**

**Époprosténol pour injection ne doit pas être administré par bolus (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables pendant la phase d'augmentation de la dose).**

**Arrêt brusque du traitement :** L'arrêt brusque du traitement (y compris les interruptions de l'administration du médicament) ou des réductions importantes et soudaines de la dose d'époprosténol peuvent provoquer des symptômes associés à l'HTAP de rebond, tels que la dyspnée, les étourdissements et l'asthénie, et peuvent entraîner la mort. Lors d'essais cliniques, il y a eu de rares cas de décès jugés imputables à l'interruption du traitement par l'époprosténol. L'arrêt brusque du traitement doit donc être évité, sauf dans les situations où la vie du patient est menacée (p. ex., inconscience, collapsus, etc.).

**Œdème pulmonaire :** Une minorité de patients souffrent d'HTAP associée à une pneumopathie veino-occlusive. Certains de ces patients ont souffert d'un œdème pulmonaire à l'instauration du traitement. Si l'œdème pulmonaire survient dans les heures ou les jours qui suivent le début de la perfusion d'époprosténol, on doit envisager un diagnostic de pneumopathie veino-occlusive. Dans de tels cas, on doit envisager la cessation du traitement à l'aide d'époprosténol. Une diminution progressive des doses doit précéder l'arrêt du traitement.

Époprosténol ne doit pas être administré à long terme chez les patients qui manifestent un œdème pulmonaire à l'instauration du traitement.

**Septicémie :** La septicémie ou sepsie, risque connu associé à la présence d'un cathéter veineux central à demeure, exige l'accès immédiat à des soins médicaux spécialisés. (Voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables attribuables au système d'administration du médicament).

## PRÉCAUTIONS

Époprosténol pour injection (époprosténol sodique) est un puissant vasodilatateur pulmonaire et général. Les effets cardiovasculaires qui surviennent durant la perfusion disparaissent dans les 30 minutes suivant l'administration. L'instauration du traitement par l'époprosténol doit absolument être effectuée en milieu hospitalier par du personnel qualifié et à l'aide d'équipement adéquat permettant d'assurer la surveillance des paramètres physiologiques des patients et

l'administration de soins d'urgence.

Comme l'époprosténol est un inhibiteur puissant de l'agrégation plaquettaire, un risque accru de complications hémorragiques doit être envisagé, particulièrement chez les patients qui présentent d'autres facteurs de risque de saignement (voir Risque de saignement et Interactions médicamenteuses).

En raison du pH élevé de la solution reconstituée, on doit prendre soin d'éviter l'extravasation durant l'administration et le risque associé de lésions tissulaires.

Au début de la période d'administration à long terme, le patient doit se soumettre à un programme éducatif approfondi.

En raison du risque de complications associées au système d'administration du médicament, des soins médicaux doivent être immédiatement accessibles pendant le traitement à long terme.

L'époprosténol est administré par perfusion continue à l'aide d'un cathéter veineux central à demeure et d'une petite pompe à perfusion portative. Par conséquent, le traitement par l'époprosténol suppose l'engagement du patient à reconstituer le médicament, à l'administrer, à prendre soin du cathéter veineux central à demeure, ainsi que l'accès en tout temps à un programme d'éducation complet. Il faut s'astreindre aux techniques d'asepsie pour la préparation du médicament et l'entretien du cathéter. Il faut également savoir que même de brèves interruptions de l'administration de l'époprosténol peuvent provoquer une aggravation rapide des symptômes. Avant de décider de prendre l'époprosténol pour soigner l'HTAP, le patient doit comprendre qu'il est fort probable que le traitement doive être maintenu pendant de longues périodes, voire des années. De plus, on doit soigneusement évaluer l'aptitude du patient à accepter la présence d'un cathéter veineux à demeure et d'une pompe à perfusion et à en prendre soin.

Selon les essais cliniques, la réponse hémodynamique à l'époprosténol lors de l'administration à court terme ne concorde pas bien avec l'amélioration de la survie observée avec l'usage à long terme du médicament. La posologie d'entretien d'époprosténol doit être ajustée dès les premiers signes de récurrence ou d'aggravation des symptômes d'HTAP, ou dès la survenue d'effets indésirables reliés au médicament (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Au cours de l'administration et à la suite d'un ajustement posologique, la fréquence cardiaque et la tension artérielle en position debout et couchée doivent être surveillées étroitement pendant plusieurs heures.

Au cours du traitement permanent, les patients doivent éviter les situations qui favorisent une vasodilatation telles que les saunas, les bains chauds et les bains de soleil. Une hypotension sévère a été observée dans ces circonstances chez des patients traités à long terme par l'époprosténol en perfusion.

L'époprosténol a été associé à une augmentation de la fréquence de la bradycardie chez les patients souffrant d'HTAP et à des épisodes d'hypotension sévère, parfois mortels.

On a fait état de cas d'augmentation de la glycémie.

Si une hypotension excessive survient pendant l'administration d'époprosténol on doit réduire la dose ou cesser la perfusion. Le surdosage peut provoquer une hypotension grave, pouvant entraîner une perte de conscience (voir SURDOSAGE : SYMPTÔMES ET TRAITEMENT).

Le diluant stérile ne contient aucun agent de conservation; par conséquent un flacon ne doit être utilisé qu'une seule fois puis jeté.

### **Risque de saignement**

Un traitement anticoagulant étant habituellement recommandé chez ces patients, les temps de prothrombine doivent être surveillés. La numération des plaquettes doit également être surveillée.

### **Interactions médicamenteuses**

Des baisses additionnelles de la tension artérielle peuvent survenir lorsque l'époprosténol est administré conjointement avec des diurétiques, des antihypertenseurs ou d'autres vasodilatateurs. Époprosténol peut augmenter le risque d'hémorragie lorsque des AINS ou d'autres médicaments influant sur l'agrégation plaquettaire sont utilisés en concomitance. Dans les essais cliniques, époprosténol a été utilisé avec la digoxine, des diurétiques, des anticoagulants, des vasodilatateurs oraux et de l'oxygène d'appoint.

Les effets vasodilatateurs de l'époprosténol peuvent accroître l'action d'autres vasodilatateurs ou être accrus par l'emploi concomitant d'autres vasodilatateurs.

Lors d'une étude secondaire de pharmacocinétique menée chez des insuffisants cardiaques recevant du furosémide ou de la digoxine et chez lesquels on a amorcé un traitement par l'époprosténol, on a noté, le deuxième jour du traitement, une baisse de 13 % et de 15 % de la clairance apparente du furosémide (n = 23) et de la digoxine (n = 30), respectivement, pris par voie orale. La clairance est néanmoins revenue aux valeurs de départ avant le 87<sup>e</sup> jour de traitement. La variation de la valeur de la clairance du furosémide n'est probablement pas significative sur le plan clinique. Cependant, les patients sous digoxine pourraient présenter des hausses des concentrations de digoxine après l'instauration du traitement par l'époprosténol, ce qui pourrait être cliniquement significatif chez les patients prédisposés à la toxicité par la digoxine.

### **Fécondité**

Les études menées chez l'animal n'ont révélé aucun effet nuisible sur la fécondité. Cependant, la pertinence de ces observations chez l'humain est inconnue (voir TOXICOLOGIE).

### **Grossesse**

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte. Les études menées chez l'animal n'ont révélé aucun effet nuisible sur la gestation, le développement embryo-foetal, la parturition ou le développement postnatal. Cependant, la pertinence de ces observations chez l'humain est inconnue (voir TOXICOLOGIE).

### **Travail et accouchement**

L'administration d'époprosténol pendant le travail et l'accouchement par voie vaginale ou par césarienne n'a pas été étudiée chez l'humain.

### **Allaitement**

On ne sait pas si l'époprosténol ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être écarté. Cependant, comme de nombreux médicaments le sont, on doit envisager de cesser l'allaitement lorsque l'époprosténol est administré à des femmes qui allaitent ou de cesser le traitement par l'époprosténol en tenant compte des bienfaits de l'allaitement pour le nourrisson et du traitement pour la mère.

### **Enfants**

L'innocuité et l'efficacité de l'époprosténol chez l'enfant n'ont pas été établies.

### **Personnes âgées**

Les essais cliniques menés sur l'époprosténol ne comportaient pas un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans ou plus pour que l'on puisse déterminer si la réponse dans ce groupe d'âge diffère de celle observée chez des patients plus jeunes. En général, la dose doit être déterminée soigneusement chez les patients âgés compte tenu des risques plus élevés d'atteinte hépatique, rénale ou cardiaque, de maladies concomitantes ou de la prise d'autres médicaments.

### **Capacité d'accomplir des tâches nécessitant du jugement et des aptitudes motrices ou cognitives**

L'HTAP pulmonaire et son traitement peuvent amoindrir la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

**Pendant les essais cliniques, les effets indésirables ont été classés comme suit :** 1) effets indésirables survenus pendant la phase d'augmentation de la dose; 2) effets indésirables survenus pendant le traitement à long terme; et 3) effets indésirables associés au système d'administration du médicament.

### **Effets indésirables survenus pendant la phase d'augmentation de la dose**

Au cours des premiers essais cliniques, la dose d'époprosténol sodique était augmentée par paliers de 2 ng/kg/min jusqu'à ce que les patients manifestent une intolérance symptomatique. Les effets indésirables les plus courants et ceux ayant limité l'augmentation des doses étaient en général liés au principal effet pharmacologique de l'époprosténol, c'est-à-dire la vasodilatation. Le tableau 3 énumère par ordre décroissant de fréquence les effets indésirables signalés pendant la phase d'augmentation de la dose ainsi que le pourcentage des patients chez qui ces effets indésirables ont limité la dose. Les différences liées à l'âge (moins de 16 ans et 16 ans ou plus) dans la fréquence des effets indésirables sont présentées au tableau 4.

### **Tableau 3 : Effets indésirables survenus pendant la phase d'augmentation de la dose**

<b>Effets indésirables survenant chez ≥ 1 % des patients</b>	<b>Époprosténol sodique (n = 391) % de patients signalant un effet</b>	<b>Époprosténol sodique (n = 391) % de patients présentant un effet limitant la dose</b>
Bouffées vasomotrices	58	14
Céphalée	49	18
Nausées/vomissements	32	19
Hypotension	16	15
Anxiété, nervosité, agitation	11	7
Douleurs thoraciques	11	7
Étourdissements	8	4
Bradycardie	5	4
Douleurs abdominales	5	2
Douleurs musculo-squelettiques	3	2
Dyspnée	2	2
Dorsalgie	2	-
Sueurs	1	≤1
Dyspepsie	1	≤1
Hypoesthésie/paresthésie	1	≤1
Tachycardie	1	≤1

**Tableau 4 : Effets indésirables liés à l'âge survenus pendant la phase d'augmentation de la dose**

<b>Effets indésirables</b>	<b>&lt; 16 ans (n = 63) % de patients signalant un effet</b>	<b>≥ 16 ans (n = 328) % de patients signalant un effet</b>
Bouffées vasomotrices	14	66
Céphalée	8	57
Nausées/vomissements	40	30
Hypotension	14	16
Anxiété, nervosité, agitation	21	9
Douleurs thoraciques	0	13
Étourdissements	2	9
Bradycardie	6	5
Douleurs abdominales	6	5

### **Effets indésirables survenus pendant le traitement à long terme**

L'interprétation des effets indésirables est compliquée par le fait que les manifestations cliniques de l'HTAP peuvent être similaires à certains des effets pharmacologiques de l'époprosténol (p. ex., étourdissements, syncope). Les effets indésirables probablement liés à la maladie sous-jacente comprennent la dyspnée, la fatigue, les douleurs thoraciques, l'œdème, l'hypoxie, l'insuffisance ventriculaire droite et la pâleur. Par ailleurs, plusieurs effets indésirables peuvent être franchement imputés à l'époprosténol, notamment la douleur maxillaire, les bouffées vasomotrices, la céphalée, la diarrhée, les nausées, les vomissements, les symptômes pseudo-grippaux, l'anxiété et la nervosité.

**Effets indésirables survenus pendant le traitement à long terme de l'HTAP idiopathique ou héréditaire** : Pour aider à distinguer les effets indésirables du médicament des manifestations de la maladie sous-jacente, le tableau 5 énumère les effets indésirables dont la fréquence a varié d'au moins

10 % entre les deux groupes de sujets lors d'essais contrôlés portant sur l'HTAP idiopathique ou

héréditaire.

**Tableau 5 : Effets indésirables (toutes causes), observés chez des patients atteints d'HTAP idiopathique ou héréditaire, dont la fréquence a varié d'une valeur égale ou supérieure à 10 % pendant l'administration à long terme entre le groupe d'époprosténol sodique et le groupe de traitement classique seul lors d'essais contrôlés**

Effets indésirables	Époprosténol sodique (n = 52) % de patients	Traitement classique <sup>a</sup> (n = 54) % de patients
<b>Effets plus fréquents avec époprosténol sodique</b>		
<b>Général</b>		
Frissons/fièvre/septicémie/symptômes pseudo-grippaux	25	11
<b>Cardiovasculaires</b>		
Tachycardie	35	24
Bouffées vasomotrices	42	2
<b>Gastro-intestinaux</b>		
Diarrhée	37	6
Nausées/vomissements	67	48
<b>Musculo-squelettiques</b>		
Douleur maxillaire	54	0
Myalgie	44	31
Douleur musculo-squelettique non spécifique	35	15
<b>Neurologiques</b>		
Anxiété/nervosité/tremblements	21	9
Étourdissements	83	70
Céphalées	83	33
Hypoesthésie, hyperesthésie, paresthésie	12	2
<b>Effets plus fréquents avec le traitement classique</b>		
<b>Cardiovasculaires</b>		
Insuffisance cardiaque	31	52
Syncope	13	24
Choc	0	13
<b>Respiratoires</b>		
Hypoxie	25	37

a Le traitement classique variait selon les patients et comprenait une ou toutes les classes de médicaments suivantes : anticoagulants, oxygène d'appoint, diurétiques, vasodilatateurs à prise orale et digoxine.

Des cas de thrombocytopénie, de sécheresse buccale, de lassitude, de serremments de poitrine et de saignement à divers sites (p. ex., pulmonaire, gastro-intestinal, épistaxis, intracrânien, postinterventionnel, rétropéritonéal) ont été signalés lors d'essais cliniques non contrôlés et de l'utilisation post-commercialisation chez des patients recevant l'époprosténol.

Le tableau 6 présente d'autres effets indésirables signalés par des patients souffrant d'HTAP idiopathique ou héréditaire et recevant soit l'époprosténol jumelé à un traitement classique, soit un traitement classique seul au cours des essais cliniques contrôlés; il s'agit d'effets pour lesquels la différence de fréquence entre les groupes thérapeutiques était inférieure à 10 %.

**Tableau 6 : Effets indésirables (toutes causes) dont la fréquence a varié de moins de 10 % pendant l'administration à long terme entre le groupe d'époprosténol sodique et le groupe de traitement classique seul lors d'essais contrôlés**

Effets indésirables	Époprosténol sodique (n = 52) % de patients	Traitement classique (n = 54) % de patients
<b>Général</b>		
Asthénie	87	81
<b>Cardiovasculaires</b>		
Angor	19	20
Arythmie	27	20
Bradycardie	15	9
Tachycardie supraventriculaire	8	0
Pâleur	21	30
Cyanose	31	39
Palpitations	63	61
Accident vasculaire cérébral	4	0
Hypotension	27	31
Ischémie myocardique	2	6
<b>Gastro-intestinaux</b>		
Douleur abdominale	27	31
Anorexie	25	30
Ascite	12	17
Constipation	6	2
<b>Métaboliques</b>		
Œdème	60	63
Hypokaliémie	6	4
Perte pondérale	27	24
Gain pondéral	6	4
<b>Musculo-squelettiques</b>		
Arthralgie	6	0
Douleur osseuse	0	4
Douleur thoracique	67	65
<b>Neurologiques</b>		
Confusion	6	11
Convulsions	4	0
Dépression	37	44
Insomnie	4	4
<b>Respiratoires</b>		
Accentuation de la toux	38	46
Dyspnée	90	85
Épistaxis	4	2
Épanchement pleural	4	2
<b>Peau et annexes</b>		
Prurit	4	0
Éruption cutanée	10	13
Sueurs	15	20
<b>Organes des sens</b>		
Amblyopie	8	4
Anomalies de la vision	4	0
<b>Autres</b>		
Hémorragie	19	11

Malgré le petit nombre de patients, on a observé, lors des essais contrôlés, une tendance vers une augmentation de la fréquence de bradycardie associée au traitement à long terme chez les patients âgés de moins de 16 ans par rapport aux patients de 16 ans ou plus. La bradycardie,

parfois accompagnée d'une hypotension orthostatique, est survenue chez des sujets en santé recevant des doses d'époprosténol supérieures à 5 ng/kg/min. La bradycardie associée à une chute considérable de la tension artérielle systolique et diastolique a suivi l'administration intraveineuse d'une dose d'époprosténol équivalente à 30 ng/kg/min chez des sujets conscients en santé.

**Effets indésirables survenus pendant le traitement à long terme de l'HTAP causée par une MAS:** Pour aider à distinguer les effets indésirables du médicament des manifestations de la maladie sous-jacente, le tableau 7 énumère les effets indésirables dont la fréquence a varié d'au moins 10 % entre les deux groupes de sujets lors d'essais contrôlés portant sur l'HTAP causée par une MAS.

**Tableau 7 : Effets indésirables (toutes causes), observés chez des patients atteints d'HTAP causée par une MAS, dont la fréquence a varié d'une valeur égale ou supérieure à 10 % entre le groupe d'époprosténol sodique et le groupe de traitement classique seul**

Effets indésirables	Époprosténol sodique (n = 56) % de patients	Traitement Classique (n = 55) % de patients
<b>Effets plus fréquents avec injection d'époprosténol</b>		
<b>Cardiovasculaires</b>		
Bouffées vasomotrices	23	0
Hypotension	13	0
<b>Gastro-intestinaux</b>		
Anorexie	66	47
Nausées/vomissements	41	16
Diarrhée	50	5
<b>Musculo-squelettiques</b>		
Douleur maxillaire	75	0
Douleur/douleur au cou/artralgie	84	65
<b>Neurologiques</b>		
Céphalées	46	5
<b>Peau et annexes</b>		
Ulcérations cutanées	39	24
Eczéma/éruption cutanée/urticaire	25	4
<b>Effets plus fréquents avec le traitement classique</b>		
<b>Cardiovasculaires</b>		
Cyanose	54	80
Pâleur	32	53
Syncope	7	20
<b>Gastro-intestinaux</b>		
Ascite	23	33
Reflux œsophagien/gastrite	61	73
<b>Métaboliques</b>		
Perte de poids	45	56
<b>Neurologiques</b>		
Étourdissements	59	76
<b>Respiratoires</b>		
Hypoxie	55	65

Le tableau 8 présente d'autres effets indésirables signalés par des patients souffrant d'HTAP

causée par une MAS et recevant soit l'époprosténol sodique jumelé à un traitement classique, soit un traitement classique seul au cours des essais cliniques contrôlés.

**Tableau 8 : Effets indésirables (toutes causes), observés chez des patients atteints d'HTAP causée par une MAS, dont la fréquence a varié de moins de 10 % entre le groupe époprosténol sodique et le groupe de traitement classique seul**

Effets indésirables*	Époprosténol sodique (n = 56) % de patients	Traitement Classique (n = 55) % de patients
<b>Généraux</b>		
Asthénie	100	98
Hémorragies/hémorragies au point d'injection/ Hémorragies rectales	11	2
Infections/rhinite	21	20
Frissons/fièvre/septicémie/symptômes pseudo-grippaux	13	11
<b>Cardiovasculaires</b>		
Insuffisance cardiaque/insuffisance cardiaque droite	11	13
Infarctus du myocarde	4	0
Palpitations	63	71
Choc	5	5
Tachycardie	43	42
Thrombocytopénie	4	0
Troubles vasculaires périphériques	96	100
Troubles vasculaires	95	89
<b>Gastro-intestinaux</b>		
Gonflement abdominal	4	0
Douleur abdominale	14	7
Constipation	4	2
Flatulences	5	4
<b>Métaboliques</b>		
Œdème/œdème périphérique/œdème génital	79	87
Hypercalcémie	48	51
Hyperkaliémie	4	0
Soif	0	4
<b>Musculo-squelettiques</b>		
Arthrite	52	45
Dorsalgie	13	5
Douleur thoracique	52	45
Crampe aux membres inférieurs	5	7
<b>Respiratoires</b>		
Accentuation de la toux	82	82
Dyspnée	100	100
Épistaxis	9	7
Pharyngite	5	2
Épanchement pleural	7	0
Pneumonie	5	0
Pneumothorax	4	0
Œdème pulmonaire	4	2
Troubles respiratoires	7	4
Sinusite	4	4
<b>Neurologiques</b>		
Anxiété/hyperkinésie/nervosité/tremblements	7	5
Dépression/dépression psychotique	13	4

<b>Effets indésirables*</b>	<b>Époprosténol sodique (n = 56) % de patients</b>	<b>Traitement Classique (n = 55) % de patients</b>
Hyperesthésie/hypoesthésie/paresthésie	5	0
Insomnie	9	0
Somnolence	4	2
<b>Peau et annexes</b>		
Collagénose	82	84
Prurit	4	2
Sueurs	41	36
<b>Appareil uro-génital</b>		
Hématurie	5	0
Infection des voies urinaires	7	0

\* Le tableau présente les effets indésirables signalés par au moins deux patients dans un des groupes.

### **Effets indésirables associés au système d'administration du médicament**

Les perfusions à long terme d'époprosténol sont administrées au moyen d'une petite pompe à perfusion portative reliée à un cathéter veineux central à demeure. Lors d'essais contrôlés d'une durée maximale de 12 semaines et menés auprès de patients atteints d'HTAP idiopathique ou héréditaire, jusqu'à 21 % de ces derniers ont signalé une infection locale et jusqu'à 13 %, une douleur au point d'insertion du cathéter veineux. Lors d'un essai contrôlé d'une durée de 12 semaines et mené auprès de patients atteints d'HTAP causée par une MAS, 14 % de ces derniers ont signalé une infection locale et 9 %, une douleur au point d'insertion du cathéter veineux. Au cours d'une période de suivi à long terme faisant suite aux essais menés auprès des sujets souffrant d'HTAP idiopathique ou héréditaire, on a rapporté une septicémie ou sepsie (plutôt liée au mode d'administration de l'époprosténol) au moins une fois chez 14 % des patients, soit une fréquence de 0,32 infection par personne-année chez les patients recevant d'époprosténol. En cas de doute, la septicémie doit être diagnostiquée et traitée sans tarder. Par conséquent, il est important que ces patients aient immédiatement accès à des soins médicaux spécialisés. Des infections liées au cathéter et causées par des micro-organismes qui ne sont pas toujours considérés comme pathogènes (y compris des microcoques) une rougeur au point d'injection et une occlusion du cathéter intraveineux ont été signalées. Des défauts reliés au système d'administration provoquant l'administration accidentelle d'un bolus ou une réduction de la dose d'époprosténol ont été associées à des symptômes liés respectivement à une dose excessive ou insuffisante d'époprosténol. Ces symptômes peuvent avoir des conséquences graves, voire entraîner le décès du patient (voir MISES EN GARDE, EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables survenus pendant le traitement à long terme et SURDOSAGE).

### **Autres effets indésirables**

De très rares cas de splénomégalie et d'hypersplénisme ont été observés chez une sous-population de patients atteints d'hypertension portopulmonaire et d'hypertension artérielle pulmonaire traités par de l'époprosténol.

De très rares cas d'ascites associés à l'emploi prolongé d'époprosténol ont été observés chez des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire traités par de l'époprosténol.

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

Outre les effets indésirables signalés dans les études cliniques, les effets indésirables suivants ont été rapportés de façon spontanée à divers systèmes de surveillance depuis l'homologation de l'époprosténol.

Troubles endocriniens :

- Hyperthyroïdie

Troubles cardiovasculaires

- Insuffisance cardiaque à débit élevé

## **SURDOSAGE**

Les signes et les symptômes de l'administration de doses excessives d'époprosténol sodique correspondent aux effets pharmacologiques limitants prévus du médicament, notamment les bouffées vasomotrices, la céphalée, l'hypotension et les complications de l'hypotension (p. ex., la tachycardie, les nausées, les vomissements et la diarrhée). Le traitement exigera habituellement une réduction de la dose d'époprosténol ou l'interruption de la perfusion et l'instauration de mesures de soutien appropriées au besoin; une expansion du volume plasmatique et/ou l'ajustement de l'écoulement de la pompe par exemple.

Un patient souffrant d'HTAP a reçu accidentellement 50 mL d'époprosténol pour injection à une concentration inconnue. Le patient a vomi et a perdu connaissance; sa tension artérielle était au début impossible à mesurer. L'administration d'époprosténol a été interrompue et le patient est revenu à lui en quelques secondes.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

Époprosténol pour injection ne doit pas être administré par bolus. Il est indiqué uniquement en perfusion intraveineuse continue.

Pendant la phase de détermination de la dose initiale, des hausses asymptomatiques de la pression artérielle pulmonaire coïncidant avec des augmentations du débit cardiaque sont survenues, quoique rarement. Dans ces cas, une réduction de la dose doit être envisagée, mais ces augmentations ne signifient pas qu'un traitement de longue durée soit contre-indiqué. Cependant, dans les rares cas où un œdème pulmonaire se produit, un traitement à long terme est contre-indiqué.

Le traitement à long terme par Époprosténol pour injection est ambulatoire et le médicament est administré de façon continue au moyen d'un cathéter veineux central à demeure. Sauf contre-indication, on doit administrer un anticoagulant aux patients souffrant d'HTAP idiopathique ou héréditaire et traités à l'aide d'Époprosténol pour injection afin de réduire le risque de

thromboembolie pulmonaire ou d'embolie générale associé à un foramen ovale perméable. Pour limiter le risque d'infection, il faut avoir recours aux techniques d'asepsie pour la reconstitution et l'administration d'Époprosténol pour injection, de même que pour l'entretien du cathéter. Comme ce médicament est rapidement métabolisé, même de brèves interruptions de l'administration d'Époprosténol pour injection peuvent provoquer des symptômes associés à l'hypertension artérielle pulmonaire de rebond, tels que la dyspnée, les étourdissements et l'asthénie. Avant de commencer à administrer Époprosténol pour injection, on doit considérer soigneusement le fait qu'un traitement intraveineux à l'aide d'Époprosténol pour injection sera fort probablement nécessaire pendant de longues périodes, voire des années, de même que l'aptitude du patient à accepter la présence d'un cathéter veineux à demeure et d'une pompe à perfusion et à en prendre soin.

### **Posologie**

L'époprosténol peut être utilisé dans le cadre d'études portant sur la vasoréactivité aiguë et visant à évaluer la capacité de vasodilatation pulmonaire.

#### **Posologie initiale**

On doit commencer les perfusions à long terme d'Époprosténol pour injection à raison de 2 ng/kg/min, puis augmenter la vitesse de perfusion jusqu'à ce que surviennent des effets pharmacologiques limitant la dose ou jusqu'à ce que la limite de tolérance au médicament soit établie et que des accroissements ultérieurs de la vitesse de perfusion ne soient pas cliniquement justifiés (voir Ajustements posologiques). Si des effets pharmacologiques limitant la dose surviennent, on doit alors ramener la vitesse de perfusion à une valeur appropriée pour une perfusion à long terme, à laquelle les effets pharmacologiques d'époprosténol sont tolérés. Lors des essais cliniques, les effets indésirables limitant la dose le plus couramment notés ont été les nausées, les vomissements, l'hypotension, la septicémie, la céphalée, les douleurs abdominales et les troubles respiratoires (la plupart des effets indésirables limitant le traitement n'étaient pas graves). Si la vitesse de perfusion initiale de 2 ng/kg/min n'est pas tolérée, on doit déterminer la dose inférieure qui sera tolérée par le patient.

Lors de l'essai contrôlé de 12 semaines mené auprès de patients atteints d'HTAP causée par une MAS, par exemple, la dose a été augmentée à partir de la valeur initiale moyenne, qui était de 2,2 ng/kg/min. Au cours des sept premiers jours de traitement, la dose a été augmentée tous les jours jusqu'à atteindre une dose moyenne de 4,1 ng/kg/min au jour 7. À la fin de la 12<sup>e</sup> semaine, la dose moyenne était de 11,2 ng/kg/min. Toutes les trois semaines, la dose était augmentée de 2 à 3 ng/kg/min en moyenne.

#### **Ajustements posologiques**

Les modifications de la vitesse de perfusion à long terme doivent se fonder sur la persistance, la récurrence ou l'aggravation des symptômes d'HTAP, ainsi que sur la survenue d'effets indésirables attribuables à des doses excessives d'époprosténol. De façon générale, on doit s'attendre à devoir augmenter la dose initiale lors d'un traitement à long terme.

Des augmentations graduelles de la dose doivent être envisagées si les symptômes d'HTAP persistent ou réapparaissent après une amélioration initiale. La vitesse de perfusion doit être augmentée par paliers de 1 à 2 ng/kg/min, à intervalles suffisamment longs pour évaluer la

réponse clinique et la tolérabilité; ces intervalles doivent être d'au moins 15 minutes. Après l'établissement d'une nouvelle vitesse de perfusion d'entretien, le patient doit être surveillé et sa tension artérielle en position couchée et debout ainsi que sa fréquence cardiaque doivent être mesurées pendant plusieurs heures pour s'assurer que la nouvelle dose est tolérée.

Pendant la perfusion à long terme, la survenue d'effets pharmacologiques limitant la dose peut nécessiter un ralentissement de la vitesse de perfusion. Cependant, il peut arriver que l'effet indésirable disparaisse sans qu'il soit nécessaire d'ajuster la dose. En général, les réductions de la dose doivent se faire graduellement par paliers de 2 ng/kg/min toutes les 15 minutes ou plus jusqu'à la disparition des effets limitants. L'arrêt brusque d'époprosténol ou des réductions importantes et soudaines des vitesses de perfusion sont à éviter. Sauf dans les situations où la vie du patient est menacée (inconscience et collapsus, p. ex.), la vitesse de perfusion de l'époprosténol ne doit être modifiée que sous la surveillance d'un médecin (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).

Chez les patients subissant une greffe de poumon, les doses d'époprosténol ont été diminuées progressivement après la mise en place d'une circulation extracorporelle.

### **Administration**

**Il faut reconstituer Époprostenol pour injection (époprosténol sodique) uniquement avec le DILUANT STÉRILE spécial pour Époprostenol pour injection.** Il ne faut absolument pas diluer ou administrer les solutions reconstituées d'Époprostenol pour injection avec d'autres solutions ou médicaments à administration parentérale (voir MISES EN GARDE). Époprostenol pour injection est administré par perfusion intraveineuse continue au moyen d'un cathéter veineux central et d'une pompe à perfusion ambulatoire tel que recommandé par le médecin. Pendant la phase d'instauration du traitement, Époprostenol pour injection peut être administré par voie périphérique.

La pompe à perfusion ambulatoire servant à administrer Époprostenol pour injection doit : 1) être petite et légère; 2) permettre d'ajuster les vitesses de perfusion par paliers de 2 ng/kg/min; 3) être munie de dispositifs d'alarme en cas d'occlusion, de fin de perfusion ou de faiblesse des piles; 4) être précise à  $\pm 6\%$  de la vitesse programmée; 5) fonctionner par pression positive (continue ou intermittente), les intervalles entre les doses n'excédant pas trois minutes aux vitesses de perfusion utilisées pour administrer Époprostenol pour injection et 6) présenter des caractéristiques de conception qui réduisent au minimum le risque d'administration accidentelle d'un bolus. Le réservoir doit être en chlorure de polyvinyle, en polypropylène ou en verre. La pompe utilisée dans les essais cliniques les plus récents était le modèle CADD-1 HFX 5100 (SIMS Deltec). Un raccord micrométrique de 60 po, à faible volume d'amorçage (0,9 mL), sans DEHP, comportant une valve d'antisiphonnage proximale et un filtre intégré de 0,22 micron a été utilisé lors des essais cliniques. La solution reconstituée doit être filtrée au moyen d'un filtre stérile de 0,22 ou 0,20 micron avant ou durant son administration.

Pour éviter toute interruption de l'administration du médicament, le patient doit disposer d'une pompe à perfusion de rechange ainsi que de nécessaires à perfusion intraveineuse additionnels. Un cathéter à lumières multiples doit être envisagé dans les cas où d'autres traitements intraveineux sont régulièrement administrés.

Selon les données préliminaires, les pompes péristaltiques pourraient avoir des avantages sur les pousse-seringues.

**Avant utilisation, la solution reconstituée d'Époprosténol pour injection doit absolument être conservée à l'abri de la lumière et réfrigérée à une température de 2 à 8 °C si elle n'est pas utilisée immédiatement. Dans ces conditions, la solution reconstituée d'Époprosténol pour injection peut être conservée pour une période ne dépassant pas 40 heures avant d'être transférée dans la pompe à perfusion. La solution reconstituée d'Époprosténol pour injection qui a été transférée dans la pompe à perfusion dans les 40 heures (c'est-à-dire qui n'a pas été conservée pendant plus de 40 heures) peut être employé pour pas plus que 8 heures. Ne pas congeler les solutions reconstituées d'Époprosténol pour injection. On doit indiquer aux patients d'utiliser Époprosténol pour injection uniquement avec le matériel fourni.**

Une fois qu'il a été placé dans la pompe, un seul réservoir de solution reconstituée d'Époprosténol pour injection peut être administré pendant une période maximale de 48 heures, en maintenant la température entre 2 et 8 °C au moyen de deux cryosacs de 6 onces placés dans un sachet froid. Les cryosacs doivent être changés toutes les douze heures, ou toutes les huit heures si la température ambiante approche 25 °C. **Pendant la conservation et l'utilisation, Époprosténol pour injection reconstitué doit absolument être à l'abri de la lumière directe du soleil. Lors de l'administration à la température ambiante (jusqu'à 25°C), les solutions reconstituées peuvent être employées pour pas plus de 12 heures.**

**Reconstitution:** Les médicaments à usage parentéral doivent faire l'objet d'une inspection visuelle permettant de déceler les particules et une coloration suspecte avant l'administration, dans la mesure où la solution et le contenant le permettent.

**Époprosténol pour injection n'est stable que s'il est reconstitué avec le DILUANT STÉRILE spécifique pour Époprosténol pour injection. Époprosténol pour injection ne doit pas être reconstitué ni mélangé avec d'autres médicaments ou solutions à usage parentéral avant ou durant l'administration.**

La concentration de la solution d'Époprosténol pour injection utilisée doit être compatible avec la pompe à perfusion, à savoir les débits de perfusion minimal et maximal, la capacité du réservoir et les critères mentionnés précédemment. Pour le traitement à long terme, Époprosténol pour injection doit être préparé dans un réservoir à médicament convenant à la pompe à perfusion et ayant un volume total d'au moins 100 mL. Époprosténol pour injection doit être préparé en utilisant deux fioles du DILUANT STÉRILE spécifique pour l'Époprosténol pour injection aux fins d'administration pour une période de 24 heures.

La préparation de la solution à perfuser et le calcul de la vitesse de perfusion doivent se faire avec soin. Les procédures suivantes doivent être suivies à la lettre.

#### **Vitesses de perfusion au cours de la phase d'augmentation de la dose**

De façon générale, les concentrations de 3000 ng/mL et de 10000 ng/mL suffisent pour

administrer entre 2 et 16 ng/kg/min du médicament chez l'adulte. Les vitesses de perfusion peuvent être calculées à l'aide de la formule suivante :

$$\text{Vitesse de perfusion (mL/h)} = \frac{\text{Dose (ng/kg/min)} \times \text{poids (kg)} \times 60 \text{ min/h}}{\text{Concentration finale (ng/mL)}}$$

On trouvera aux tableaux 9 à 12 les vitesses de perfusion pour des doses atteignant 16 ng/kg/min calculées en fonction du poids corporel du patient, de la vitesse d'administration du médicament et de la concentration de solution d'Époprosténol pour injection à utiliser. Ces tableaux peuvent servir à choisir la concentration d'Époprosténol pour injection la plus appropriée pour atteindre une vitesse de perfusion se situant entre les débits minimal et maximal de la pompe à perfusion et qui permettra d'obtenir la durée de perfusion souhaitée avec un réservoir de volume donné.

**Tableau 9 : Vitesses de perfusion d'Époprosténol pour injection à une concentration de 3000 ng/mL**

Poids du patient (kg)	Dose ou vitesse d'administration du médicament (ng/kg/min)							
	2	4	6	8	10	12	14	16
	<b>Vitesse de perfusion (mL/h)</b>							
10	--	--	1,2	1,6	2,0	2,4	2,8	3,2
20	--	1,6	2,4	3,2	4,0	4,8	5,6	6,4
30	1,2	2,4	3,6	4,8	6,0	7,2	8,4	9,6
40	1,6	3,2	4,8	6,4	8,0	9,6	11,2	12,8
50	2,0	4,0	6,0	8,0	10,0	12,0	14,0	16,0
60	2,4	4,8	7,2	9,6	12,0	14,4	16,8	19,2
70	2,8	5,6	8,4	11,2	14,0	16,8	19,6	22,4
80	3,2	6,4	9,6	12,8	16,0	19,2	22,4	25,6
90	3,6	7,2	10,8	14,4	18,0	21,6	25,2	28,8
100	4,0	8,0	12,0	16,0	20,0	24,0	28,0	32,0

**Tableau 10 : Vitesses de perfusion d'Époprosténol pour injection à une concentration de 5000 ng/mL**

Poids du patient (kg)	Dose ou vitesse d'administration du médicament (ng/kg/min)							
	2	4	6	8	10	12	14	16
	<b>Vitesse de perfusion (mL/h)</b>							
10	--	--	--	1,0	1,2	1,4	1,7	1,9
20	--	1,0	1,4	1,9	2,4	2,9	3,4	3,8
30	--	1,4	2,2	2,9	3,6	4,3	5,0	5,8
40	1,0	1,9	2,9	3,8	4,8	5,8	6,7	7,7
50	1,2	2,4	3,6	4,8	6,0	7,2	8,4	9,6
60	1,4	2,9	4,3	5,8	7,2	8,6	10,1	11,5
70	1,7	3,4	5,0	6,7	8,4	10,1	11,8	13,4
80	1,9	3,8	5,8	7,7	9,6	11,5	13,4	15,4
90	2,2	4,3	6,5	8,6	10,8	13,0	15,1	17,3
100	2,4	4,8	7,2	9,6	12,0	14,4	16,8	19,2

**Tableau 11 : Vitesses de perfusion d'Époprosténol pour injection à une concentration de 10000 ng/mL**

Dose ou vitesse d'administration du médicament (ng/kg/min)								
--	--	--	--	--	--	--	--	--

Poids du patient (kg)	4	6	8	10	12	14	16
	<b>Vitesse de perfusion (mL/h)</b>						
20	--	--	1,0	1,2	1,4	1,7	1,9
30	--	1,1	1,4	1,8	2,2	2,5	2,9
40	1,0	1,4	1,9	2,4	2,9	3,4	3,8
50	1,2	1,8	2,4	3,0	3,6	4,2	4,8
60	1,4	2,2	2,9	3,6	4,3	5,0	5,8
70	1,7	2,5	3,4	4,2	5,0	5,9	6,7
80	1,9	2,9	3,8	4,8	5,8	6,7	7,7
90	2,2	3,2	4,3	5,4	6,5	7,6	8,6
100	2,4	3,6	4,8	6,0	7,2	8,4	9,6

**Tableau 12 : Vitesses de perfusion d'Époprosténol pour injection à une concentration de 15000 ng/mL**

	<b>Dose ou vitesse d'administration du médicament (ng/kg/min)</b>						
Poids du patient (kg)	4	6	8	10	12	14	16
	<b>Vitesse de perfusion (mL/h)</b>						
30	--	--	1,0	1,2	1,4	1,7	1,9
40	--	1,0	1,3	1,6	1,9	2,2	2,6
50	--	1,2	1,6	2,0	2,4	2,8	3,2
60	1,0	1,4	1,9	2,4	2,9	3,4	3,8
70	1,1	1,7	2,2	2,8	3,4	3,9	4,5
80	1,3	1,9	2,6	3,2	3,8	4,5	5,1
90	1,4	2,2	2,9	3,6	4,3	5,0	5,8
100	1,6	2,4	3,2	4,0	4,8	5,6	6,4

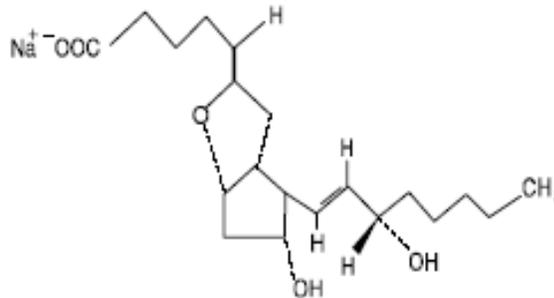
### **Vitesses de perfusion au cours de la perfusion à long terme**

Des solutions plus concentrées que celles qui sont mentionnées dans les tableaux ci-dessus peuvent être nécessaires dans certains cas lorsqu'une augmentation de la vitesse d'administration du médicament est justifiée. En général, il convient d'augmenter la dose quotidienne d'Époprosténol pour injection avec le temps.

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Substance pharmaceutique

Nom propre :	Époprosténol sodique
Nom chimique : [Chem. Abstr]	Prosta-5,13-diène-1-acide oïque, 6,9-époxy- 11,15-dihydroxy-, sel de sodium (1 :1), (5Z, 9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 13E, 15S)-
Nom chimique : [USAN]	sel monosodique (5Z, 9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 13E, 15S)- 6,9-époxy- 11, 15-dihydroxyprosta-5, 13-diène-1-acide oïque
Formule développée :	



Formule moléculaire : C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>NaO<sub>5</sub>

Masse moléculaire : 374,45 g/mol

Description: L'époprosténol sodique est une poudre blanche à blanc cassé qui fond à diverses températures entre 140 à 170 °C. Elle est très soluble dans l'eau, le méthanol et l'éthanol, et légèrement soluble dans hydrocarbures aliphatiques.

## COMPOSITION

Époprosténol pour injection est présenté sous forme de poudre lyophilisée pour reconstitution pour injection.

Chaque fiole d'Époprosténol pour injection contient de l'époprosténol sodique équivalent à 0,5 mg d'époprosténol ou 1,5 mg d'époprosténol.

Ingrédients non médicinaux : 50 mg de mannitol, 3,76 mg de glycine, 2,93 mg de chlorure de sodium et 2,0 mg d'hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH).

Le DILUANT STÉRILE est présenté dans une fiole de verre de 50 mL contenant 94 mg de glycine, 73,3 mg de chlorure de sodium, de l'hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH) et de l'eau pour injection Ph.Eur. pour obtenir un volume final de 50 mL.

BOUCHON SANS LATEX: Le bouchon ne contient aucun caoutchouc naturel sec.

## ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver les fioles d'Époprosténol pour injection à une température entre 15 et 25 °C. Protéger de la lumière.

Conserver les fioles de DILUANT STÉRILE pour Époprosténol pour injection à une température entre 15 et 25 °C. **Ne pas congeler.**

### Solutions reconstituées

**Époprosténol pour injection ne doit être reconstitué qu'avec le DILUANT STÉRILE spécifique pour Époprosténol pour injection.** La solution reconstituée d'Époprosténol pour injection a un pH de 10,3 à 10,8.

Le diluant et la solution reconstituée doivent faire l'objet d'un examen visuel pour s'assurer de l'absence de particules étrangères et/ou de changement de l'aspect physique. Jeter tout produit présentant l'une ou l'autre de ces anomalies.

**Préparation :** La concentration de la solution d'Époprosténol pour injection utilisée pour la détermination de la dose initiale ou le traitement à long terme doit être compatible avec la pompe à perfusion, à savoir les débits de perfusion minimal et maximal, la capacité du réservoir et les critères mentionnés précédemment (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration). Pour le traitement à long terme, Époprosténol pour injection doit être préparé dans un réservoir à médicament convenant à la pompe à perfusion et ayant un volume total d'au moins 100 mL. Époprosténol pour injection doit être préparé en utilisant deux fioles du DILUANT STÉRILE spécifique pour Époprosténol pour injection aux fins d'administration pour une période de 24 heures. Le tableau 13 présente les instructions à suivre pour la préparation des différentes concentrations d'Époprosténol pour injection.

**Tableau 13 : Reconstitution et instructions de dilution**

Instructions	Pour préparer 100 mL de solution dont la concentration finale sera de
Dissoudre le contenu d'une fiole dosé à 0,5 mg dans 5 mL de DILUANT STÉRILE. Prélever 3 mL de la solution obtenue et y ajouter une quantité suffisante de DILUANT STÉRILE pour obtenir 100 mL.	3000 ng/mL
Dissoudre le contenu d'une fiole dosé à 0,5 mg dans 5 mL de DILUANT STÉRILE. Prélever toute la solution obtenue et y ajouter suffisamment de DILUANT STÉRILE pour obtenir 100 mL.	5000 ng/mL
Dissoudre le contenu de deux fioles dosés à 0,5 mg dans 5 mL de DILUANT STÉRILE chacun. Prélever toute la solution obtenue et y	10000 ng/mL

ajouter suffisamment de DILUANT STÉRILE pour obtenir 100 mL.	
Dissoudre le contenu d'une fiole dosé à 1,5 mg dans 5 mL de DILUANT STÉRILE. Prélever toute la solution obtenue et y ajouter suffisamment de DILUANT STÉRILE pour obtenir 100 mL.	15000 ng/mL

**Avant utilisation, la solution reconstituée d'Époprosténol pour injection doit absolument être conservée à l'abri de la lumière et réfrigérée à une température de 2 à 8 °C si elle n'est pas utilisée immédiatement. Dans ces conditions, la solution reconstituée d'Époprosténol pour injection peut être conservée pour une période ne dépassant pas 40 heures avant d'être transférée dans la pompe à perfusion. La solution reconstituée d'Époprosténol pour injection qui a été transférée dans la pompe à perfusion dans les 40 heures (c'est-à-dire qui n'a pas été conservée pendant plus de 40 heures) peut être employé pour pas plus que 8 heures. Ne pas congeler les solutions reconstituées d'Époprosténol pour injection.**

Une fois qu'il a été placé dans la pompe, un seul réservoir de solution reconstituée d'Époprosténol pour injection peut être administré pendant une période maximale de 48 heures, en maintenant la température entre 2 et 8 °C au moyen de deux cryosacs de 6 onces placés dans un sachet froid. Les cryosacs doivent être changés toutes les douze heures, ou toutes les huit heures si la température ambiante approche 25 °C. **Pendant la conservation et l'utilisation, Époprosténol pour injection reconstitué doit absolument être à l'abri de la lumière directe du soleil. Une fois administré à la température ambiante (jusqu'à 25°C), les solutions reconstituées peuvent être employées pour pas plus que 12 heures.**

## FORMES POSOLOGIQUES ET CONDITIONNEMENT

Époprosténol pour injection est présenté sous forme de poudre lyophilisée dans une fiole de verre, boîte de un.

- Fiole contenant de l'époprosténol sodique équivalent à 0,5 mg d'époprosténol;
- Fiole contenant de l'époprosténol sodique équivalent à 1,5 mg d'époprosténol.

Le DILUANT STÉRILE est présenté dans une fiole de verre de 50 mL avec une fermeture en caoutchouc et un capuchon d'aluminium/polypropylène.

BOUCHON SANS LATEX: Le bouchon ne contient aucun caoutchouc naturel sec.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Paramètres pharmacodynamiques

**Pharmacologie cardiovasculaire :** L'époprosténol sodique exerce une activité relaxante vasculaire *in vitro*, ainsi qu'une activité vasodilatatrice générale, pulmonaire et coronarienne *in vivo*, sans pour autant entraîner d'effets importants à l'électrocardiographie.

Chez des rats anesthésiés, l'époprosténol sodique (0,125 à 64 mcg/kg IV) a provoqué des diminutions proportionnelles à la dose des pressions sanguines systolique et diastolique (jusqu'à 100 mm Hg) de même qu'une tachycardie réflexe (jusqu'à 66 battements/min). Des réductions

proportionnelles à la dose de la tension artérielle moyenne (jusqu'à 40 mm Hg) accompagnées de tachycardie (jusqu'à 80 battements/min) ont été observées chez des rats conscients recevant le médicament à raison de 0,1 à 1 mcg/kg/min par voie intraveineuse.

Chez des chiens anesthésiés, l'époprosténol sodique (0,01 à 0,3 mcg/kg/min IV) a produit des diminutions proportionnelles à la dose de la résistance périphérique totale (27 à 61 %), de la tension artérielle moyenne (15 à 61 %) et de la résistance vasculaire pulmonaire (32 à 44 %), ainsi que des augmentations du débit cardiaque qui étaient elles-mêmes fonction des hausses proportionnelles à la dose du débit systolique (+ 40 % à 0,3 mcg /kg/min).

Chez des chiens conscients, l'administration intra-artérielle d'époprosténol sodique (0,1-1 mcg/kg/min) a provoqué des diminutions proportionnelles à la dose du travail ventriculaire gauche (-39 % à 1 mcg/kg/min) et de la tension artérielle moyenne (-28 % à 1 mcg/kg/min). À la dose la plus forte, le débit sanguin dans l'artère pulmonaire et l'artère rénale a été augmenté de 45 % et de 43 % respectivement, tandis que le débit sanguin dans la plupart des autres organes a accusé des diminutions proportionnelles à la dose.

Chez des chats anesthésiés, les hausses de la tension artérielle pulmonaire et de la résistance vasculaire pulmonaire consécutives à une hypoxie ont été réduites (de 70 %) et abolies, respectivement, par l'époprosténol sodique (0,3 mcg/kg/min IV).

L'époprosténol sodique agit par l'intermédiaire d'un récepteur membranaire spécifique, par transduction d'un signal faisant intervenir la cascade des seconds messagers de l'adénylcyclase/AMP cyclique.

**Effets neuropharmacologiques :** L'époprosténol sodique administré en un seul bolus intraveineux à des souris (1 à 10 mg/kg) ou à des rats (0,1 mcg/kg à 100 mg/kg) conscients exerce des effets relativement mineurs sur le comportement jusqu'à ce qu'on atteigne de fortes doses. Des baisses de la température corporelle et une rougeur périphérique constituent des effets courants de la vasodilatation causée par ce médicament.

**Effets respiratoires :** L'époprosténol sodique exerce des effets bronchodilatateurs chez des cobayes et des chiens soumis à une bronchoconstriction provoquée par l'histamine, l'acétylcholine et la  $PGF_{2\alpha}$ .

**Effets gastro-intestinaux :** L'époprosténol sodique produit *in vivo* et *in vitro*, chez le rat et sur du tissu isolé de rat, une inhibition proportionnelle à la dose de la sécrétion d'acide gastrique provoquée par l'histamine et la pentagastrine. Une inhibition proportionnelle à la dose des lésions gastriques provoquées par l'éthanol a également été observée chez le rat. La vidange gastrique peut être diminuée.

**Effets endocriniens:** Les effets de l'époprosténol sodique sur les taux d'hormones antéhypophysaires circulantes ont été étudiés chez le rat. Bien que l'administration par voie sous-cutanée de 1 mg/kg d'époprosténol sodique pendant sept jours consécutifs n'ait produit aucun effet, une dose de 60 mg/kg/jour a provoqué une diminution du taux plasmatique d'hormone lutéinisante sans toutefois affecter la FSH (hormone folliculo-stimulante). On n'a observé

aucune différence notable du poids de l'hypophyse et aucune lésion liée au médicament n'a été décelée par microscopie optique. Dans une épreuve biologique de lutéolyse chez des primates, une dose de 11,5 mg/kg d'époprosténol sodique en injection intramusculaire n'a produit aucun signe de lutéolyse (diminution du taux de progestérone).

L'injection sous-cutanée de 30 mg/kg d'époprosténol sodique à deux singes (*Erythrocebus patas*) mâles a provoqué une augmentation évidente et persistante du taux de cortisol plasmatique, mais n'a pas eu d'effet sur les hormones thyroïdiennes T3 et T4.

**Effets rénaux :** En conditions basales, l'époprosténol sodique cause des modifications ambiguës du débit urinaire et de l'excrétion d'ions. Après une ischémie, la fonction rénale est préservée par un traitement à l'époprosténol sodique. Chez le lapin, l'époprosténol a causé une diminution proportionnelle à la dose du taux de filtration glomérulaire.

**Agrégation des plaquettes:** L'époprosténol sodique est le plus puissant antiagrégant plaquettaire connu, une profonde inhibition de l'agrégation ayant été observée chez pratiquement toutes les espèces, tant *in vivo* qu'*ex vivo*. Des temps de saignement plus longs ont été observés chez le rat et le chien.

### **Paramètres pharmacocinétiques**

**Absorption et devenir :** L'époprosténol est rapidement hydrolysé à pH neutre dans le sang et est également soumis à une dégradation enzymatique. Dans une étude chez le lapin, après un bolus IV de 107 mg/kg d'époprosténol-<sup>3</sup>H sodique, la clairance était de 93 mL/min/kg, le volume de distribution, de 357 mL/kg et la demi-vie terminale, de 2,7 min. Dans une autre étude effectuée chez le lapin, après une dose de 85 mg/kg d'époprosténol-<sup>3</sup>H sodique, la clairance était de 256 mL/min/kg, le volume de distribution, de 1015 mL/kg et la demi-vie terminale, de 2,9 min. Lorsque des lapins ont reçu des perfusions intraveineuses d'époprosténol sodique tritié (entre 4,2 et 604 ng/kg/min), les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre ont été atteintes en moins de 15 minutes après le début des perfusions et ont augmenté linéairement avec la hausse de la vitesse de perfusion. Une étude menée chez le chat (100 ng/kg/min d'époprosténol-<sup>3</sup>H sodique) et employant les mêmes méthodes d'analyse a indiqué que l'état d'équilibre était atteint 60 minutes après le début de la perfusion.

**Distribution tissulaire :** Des études portant sur la distribution tissulaire ont été réalisées chez des rats à qui l'on avait donné des doses d'époprosténol sodique tritié par voie intraveineuse ou sous-cutanée. Les concentrations de tritium ont baissé rapidement dans les deux cas. Les taux de radioactivité les plus élevés ont été observés dans les reins, le foie et l'intestin grêle et les taux les plus faibles, dans le cerveau et le tissu adipeux. Quinze minutes après l'administration d'une dose par voie intraveineuse, environ le tiers de la radioactivité était décelée dans le foie.

**Élimination et métabolisme :** L'époprosténol subit une hydrolyse chimique rapide à l'état physiologique pour donner la 6-céto-PGF<sub>1α</sub>. De plus, le métabolisme de l'époprosténol fait intervenir la déshydrogénation du radical hydroxyle en C15, la réduction de la double liaison 13,14-trans, une oxydation β et une oxydation ω ou ω-1. Des métabolites compatibles avec toutes ces réactions chimiques ont été retrouvés lors d'études *in vitro* et *in vivo* menées chez le rat, le chien et le singe. De plus, des métabolites glucuroconjugés ont été isolés de la bile de rat après administration d'époprosténol sodique. On a décrit l'époxydation dépendante du

cytochrome P<sub>450</sub> de l'époprosténol *in vitro*. Tous les métabolites observés chez l'animal sont essentiellement inactifs à l'exception de la 6-céto-PGE<sub>1</sub>, qui a été décelée chez le chien mais non chez aucune autre espèce. Le foie et les reins pourraient être les principaux organes responsables de ce métabolisme.

Les substances dérivées de l'époprosténol sont excrétées rapidement dans l'urine et les fèces après la prise d'époprosténol sodique. Le chien excrète dans l'urine près de 90 % de la dose administrée alors que chez le rat, on observe une répartition plus uniforme dans l'urine et les fèces. Le singe excrète 45,2 % de la dose dans l'urine tandis que la portion excrétée dans les fèces n'a pas été déterminée.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

**Rongeurs** : Les études de toxicité aiguë de l'époprosténol sodique chez les rongeurs ont donné les résultats ci-dessous :

Espèce/Souche	Nbre/groupe	Dose (mg/kg)	Voie	DL <sub>50</sub> (mg/Kg)
Souris Evans-1	10M, 10F	0/ 0,1/ 0,3/ 1/ 10	IV	> 10
Souris Evans-1	10M, 0 F	0/ 0,003/ 0,03/0,1/ 0,3/ 1	IV	--
Rat Wistar	5M, 5 F	0/ 0,0001/ 0,01/ 1/ 100 25/ 35/ 50/ 70/ 80/ 100	IV	66,3

Chez la souris, la DL<sub>50</sub> n'a pu être estimée parce que la dose maximale d'époprosténol de 10 mg/kg n'a été létale que pour 1 mâle sur 10 et pour aucune des 10 femelles.

Une dose de 0,0001 mg/kg d'époprosténol n'a eu aucun effet. Les effets de l'époprosténol sodique ont été observés chez des souris ayant reçu des doses aussi faibles que 0,003 mg/kg. À des doses supérieures à 0,01 mg/kg par voie intraveineuse, on a observé une paralysie flasque, une hypoactivité, une ataxie, la perte ou la diminution du réflexe de redressement, une respiration difficile lente ou profonde, un ptosis et une horripilation. Les signes de toxicité observés de deux à cinq minutes après l'administration d'une dose de 0,03 à 10 mg/kg, notamment une diminution de l'activité, une bradypnée, l'hypothermie, l'ataxie et des rougeurs, ont disparu deux heures après le traitement. Une hypothermie fonction de la dose, survenue peu de temps après les autres signes, était prédominante 10 minutes après l'administration mais indétectable après deux heures. À l'exception d'une hémorragie pulmonaire chez une souris mâle recevant 10 mg/kg, il n'y a eu aucune lésion macroscopique chez aucun autre animal. Les rats ayant reçu des doses de 100 mg/kg par voie intraveineuse ont présenté une détresse respiratoire et un collapsus et sont morts dans les dix minutes qui ont suivi le traitement.

### Toxicité subaiguë et toxicité subchronique

Espèce/Souche	Nbre/groupe	Doses	Voie	Durée (jours)	Observations liées au médicament
Rat SD	5M, 5F	0/ 56/ 180/ 560 ng/kg/min	IV continue	14	Perte de poids, rougeurs de la peau et numération plaquettaire

Espèce/ Souche	Nbre/ groupe	Doses	Voie	Durée (jours)	Observations liées au médicament
					diminuée.
<b>Chien Beagle</b>	2M, 2F	0/ 12,5/ 40/ 125 ng/kg/min	IV continue	30	Vomissements, selles molles, numération plaquettaire diminuée, diminution significative de la numération leucocytaire.
<b>Chien Beagle</b>	2M, 2F	125 ng/kg/min	IV continue	30	Rétrocession de la thrombopénie et des modifications hématologiques
<b>Singe</b> ( <i>Erythrocebus patas</i> )	2M, 2F	0/ 0,01/ 0,1/ 1 mcg/kg/min	IV (1 h/jour 3x/semaine)	14	Vomissements, diarrhée, diminution de la tension artérielle, tachycardie, nécrose focale dans le cœur (1 singe), augmentation significative du temps de saignement et de la glycémie.
<b>Rat Wistar</b>	0M, 2F	0/ 1/ 10/ 30/ 60 mg/kg	SC	7	Hypotension. Modifications de l'ÉCG (ischémie myocardique), nécrose dans le cœur.
<b>Rat Wistar</b>	15M, 15F	0/ 1/ 10 100 mcg/kg	SC	14	Rougeurs de la peau, hypotension, modifications de l'ÉCG (ischémie myocardique)
<b>Singe</b> ( <i>Erythrocebus patas</i> )	1M, 0F	Doses Croissantes 0/ 1/ 10/ 30/ 60 mg/kg	SC	5	Rougeurs de la peau, hypotension (toutes les doses); nécrose dans le cœur.

### Cancérogénicité

Aucune épreuve biologique du pouvoir cancérogène de l'époprosténol sodique n'a été réalisée.

### Mutagénicité

Des études préliminaires ont révélé que l'époprosténol sodique était non mutagène dans l'épreuve de Ames sur *Salmonella*, non clastogène dans l'épreuve du micronoyau chez le rat et ne causait aucune lésion de l'ADN dans l'épreuve d'éluion alcaline (voir plus bas).

Étude	Espèce	Nbre/groupe	Dose/ concentration	Durée
Épreuve de Ames	<i>Salmonella typhimurium</i>	SO <sup>1</sup>	Jusqu'à 2000 mcg./boîte de Pétri	SO <sup>1</sup>
Épreuve du micronoyau	Rat	10 M, 0F	0/ 10/ 20/ 40 mg/kg IP	1 jour
Épreuve d'éluion alcaline	<i>In vitro</i>	SO <sup>1</sup>	Jusqu'à une concentration de 3 mM.	SO <sup>1</sup>

<sup>1</sup>: Sans objet

### Reproduction et tératologie

Dans le premier volet d'une étude portant sur la reproduction chez le rat, des mâles ont reçu 0, 10, 30 ou 100 mcg/kg/jour d'époprosténol sodique par voie sous-cutanée pendant 60 jours avant l'accouplement et durant une période d'accouplement de 14 jours. Les femelles ont été traitées 14 jours avant l'accouplement, et durant les périodes d'accouplement, de gestation et de

lactation. On n'a décelé aucun effet lié au traitement sur la fertilité, que ce soit chez la génération parentale ou chez les rats de la première génération de descendants. Les cycles œstraux des femelles F<sub>0</sub> étaient normaux. Les gestations, les étapes du développement et les tests de comportements ont tous été jugés normaux.

Il n'y a pas eu d'effet tératogène sur les fœtus de rates et de lapines ayant reçu de l'époprosténol sodique par injection sous-cutanée à des doses de 1, de 10 et de 100 mcg/kg/jour pendant les périodes critiques de l'organogenèse. La gestation, la parturition et les soins donnés aux petits ont tous été normaux chez les rats ayant reçu des doses de 0, de 10, de 30 et de 100 mcg/kg/jour par voie sous-cutanée.

Étude	Espèce/ Souche	Nbre/ groupe	Voie	Dose et fréquence	Observation liées au médicament
<b>Volet I Fertilité</b>	Rat SD	12 M, 24 F	SC	0/ 10/ 30/ 100 mcg/Kg/jour (60 jours)	Dépression (toutes les doses), ataxie (30 et 100 mcg/kg); pas d'effet sur la fertilité.
<b>Volet II Tératologie</b>	Rat Wistar	20 F	SC	0/ 1/ 10/ 100 mcg/kg/jour Jours 6 à 16 de la gestation	Pas d'effet tératogène
<b>Volet III Périodes périnatale et postnatale</b>	Rat SD	24 F	SC	0/ 10/ 30/ 100 mcg/kg/jour Du jour 15 de la gestation au jour 21 postpartum	Dépression (toutes les doses), ataxie (30 et 100 mcg/kg); léger retard de la parturition ; diminution significative du taux de survie des ratons.
<b>Volet II Tératologie</b>	Lapin DB	15 F	SC	0/ 1/ 10/ 100 mcg/kg/jour Jours 6 à 18 de la gestation	Pas d'effet tératogène évident; difficultés techniques dans cette étude.
<b>Volet II Tératologie</b>	Lapin DB	44 F	SC	0/ 100 mcg/kg/jour Jours 6 à 18 de la gestation.	Rougeurs de la peau, hypotension, Pas d'effet tératogène.

### Autres études de toxicité

**Irritation dermique** : Aucune modification histopathologique n'a été observée à la suite de l'application de 0,1 mL d'époprosténol sodique (1 mg/mL) trois fois en un jour sur la peau abrasée de souris CFLP.

**Toxicité des produits d'hydrolyse** : La toxicité subaiguë de la 6-céto-PGF<sub>1α</sub>, un produit de l'hydrolyse de l'époprosténol, a été étudiée chez le singe (*Erythrocebus patas*). Une dose de 1 mcg/kg/min administrée par perfusion intraveineuse pendant 60 minutes, trois fois par semaine pendant deux semaines n'a eu aucun effet toxique ou pharmacodynamique.

## RÉFÉRENCES

1. Barst RJ. Pharmacologically induced pulmonary vasodilation in children and young adults with primary pulmonary hypertension. *Chest* 1986;89(4):497-503.
2. Bihari DJ, Smithies M, Pozniak A, Gimson A. A comparison of direct and indirect measurements of oxygen delivery and consumption: the effects of prostacyclin in two human volunteers. *Scand J Clin Lab Invest* 1987;188:37-45.
3. Bush A, Busst CM, Millar A, Syrett N. Time course of the effects of epoprostenol on effective pulmonary blood flow in normal volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1988;25(3):341-348.
4. Eysmann SB, Palevsky HI, Reichel N, Hackney K, Douglas PS. Echo/doppler and hemodynamic correlates of vasodilator responsiveness in primary pulmonary hypertension. *Chest* 1991;99(5):1066-1071.
5. Higenbottam TW, Spiegelhalter D, Scott JP, Fuster V, Dinh-Xuan AT, Caine N et al. Prostacyclin (epoprostenol) and heart-lung transplantation as treatments for severe pulmonary hypertension. *Br Heart J* 1993; 70(4):366-370.
6. Higenbottam T, Wheeldon D, Wells F, Wallwork J. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin). *Lancet* 1984;1(8385):1046-1047.
7. Jones DK, Higenbottam TW, Wallwork J. Treatment of primary pulmonary hypertension intravenous epoprostenol (prostacyclin). *Br Heart J* 1987; 57(3):270-278.
8. Palevsky HI, Fishman AP. Comparison of acute hemodynamic responses to prostacyclin with standard vasodilators in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 1988;93 (3;Suppl):179s.
9. Rozkovec A, Stradling JR, Shepherd G, MacDermott J, Oakley CM, Dollery CT. Prediction of favourable responses to long term vasodilator treatment of pulmonary hypertension by short term administration of epoprostenol (prostacyclin) or nifedipine. *Br Heart J* 1988; 59(6):696-705.
10. Scott JP, Higenbottam TW, Smyth RL, Wallwork J. Acute pulmonary hypertensive crisis in a patient with primary pulmonary hypertension treated by both epoprostenol (prostacyclin) and nitroprusside. *Chest* 1991;99(5):1284-1285.
11. FLOLAN® pour injection par GlaxoSmithKline Inc., Monographie de Produit, Numéro de contrôle : 213177. Date de révision : 30 avril 2018.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

#### Pr Époprosténol pour injection (époprosténol sodique)

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation d'Époprosténol pour injection pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent feuillet n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'Époprosténol pour injection.

**Veillez lire attentivement ce feuillet en entier avant de commencer à prendre le médicament.** Conservez-le. Vous aurez peut-être besoin de le consulter de nouveau. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

**Époprosténol pour injection est un médicament très difficile à administrer. Il faut préparer le médicament dans des conditions rigoureuses. Vous devez vous renseigner sur le médicament, le dispositif d'administration (le cathéter veineux central) et la pompe. Vous devez avoir un proche qui est prêt à apprendre en même temps que vous et à être disponible en cas de besoin. Le médecin ou l'infirmière vous enseignera, à vous et à cette personne, à préparer le médicament et à l'administrer au moyen de la pompe.**

#### Les raisons d'utiliser ce médicament :

Époprosténol pour injection est utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), une affection qui se traduit par une élévation de la tension dans les principaux vaisseaux sanguins des poumons.

#### Les effets de ce médicament :

Époprosténol pour injection réduit la tension artérielle pulmonaire en dilatant les vaisseaux sanguins.

#### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Vous ne devez pas utiliser Époprosténol pour injection si vous :

- êtes allergique (hypersensible) à l'époprosténol, l'ingrédient médicamenteux contenu dans l'Époprosténol pour injection, à l'un des ingrédients qui entrent dans la composition d'Époprosténol pour injection (voir « Les ingrédients non médicamenteux sont » plus bas) ou à des médicaments semblables.
- souffrez d'insuffisance cardiaque.
- avez eu du liquide dans les poumons (œdème pulmonaire) lorsque vous avez amorcé le traitement par Époprosténol pour Injection.

Si vous pensez que ces restrictions vous concernent, parlez-en à votre médecin avant de prendre Époprosténol pour injection.

#### L'ingrédient médicamenteux est :

l'époprosténol sodique.

#### Les ingrédients non médicamenteux importants sont :

Les ingrédients non médicamenteux contenus dans Époprosténol pour injection et le diluant sont les suivants : glycine, mannitol, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et eau pour injection.

#### Les formes posologiques sont :

Époprosténol pour injection est présenté sous forme de poudre, en flacons de verre contenant 0,5 mg ou 1,5 mg d'époprosténol.

Le diluant stérile pour Époprosténol pour injection est présenté en fioles de verre de 50 mL.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser Époprosténol pour injection si vous :

- avez un problème de saignement.
- êtes enceinte, pensez que vous l'êtes peut-être ou projetez de le devenir. Votre médecin tiendra compte des avantages escomptés du traitement par Époprosténol pour injection pendant votre grossesse et des risques qu'il pourrait comporter pour le fœtus.
- allaitez. On ne sait pas si les ingrédients qui entrent dans la composition d'Époprosténol pour injection peuvent passer dans le lait maternel.
- avez moins de 18 ans.

AVANT d'utiliser Époprosténol pour injection, il faut dissoudre (reconstituer) la poudre dans le liquide spécifique (diluant stérile) fourni.

#### **Conduite automobile et utilisation de machines :**

L'hypertension artérielle pulmonaire et votre traitement peuvent avoir un effet sur votre capacité de conduire et de faire fonctionner des machines. Évitez donc de conduire ou d'utiliser des machines si vous ne vous sentez pas bien.

Il faut interrompre le traitement par Époprosténol pour injection de façon graduelle. En y mettant fin trop rapidement, vous risqueriez de subir des effets secondaires graves, tels que des étourdissements, une faiblesse et des difficultés respiratoires.

Si une défectuosité de la pompe à perfusion ou du cathéter vous empêche de recevoir le traitement par Époprosténol pour injection, rendez-vous sans tarder à l'urgence d'un centre hospitalier.

La septicémie ou sepsie (« infection du sang ») est un effet secondaire grave qui survient fréquemment chez les personnes traitées par Époprosténol pour injection. Elle donne lieu à divers symptômes, notamment des frissons, avec ou sans tremblements, et la fièvre. Si vous venez à présenter ces symptômes, rendez-vous sans tarder à l'urgence d'un centre hospitalier.

Évitez les activités qui favorisent une baisse de la tension artérielle, notamment les saunas, les bains de soleil et les bains chauds.

Votre médecin vous demandera de fournir régulièrement un échantillon de votre sang afin de vérifier s'il coagule bien.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme c'est le cas avec la plupart des médicaments, il pourrait y avoir des interactions entre Époprosténol pour injection et d'autres médicaments. Informez votre médecin, l'infirmière ou votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Certains médicaments peuvent influencer sur le mode d'action d'Époprosténol pour injection ou augmenter le risque d'effets secondaires. Époprosténol pour injection peut aussi influencer sur le mode d'action de certains médicaments, notamment les suivants :

- médicaments utilisés pour prévenir la formation de caillots sanguins;
- médicaments utilisés pour dissoudre les caillots sanguins;
- médicaments utilisés pour traiter l'insuffisance cardiaque; médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle;
- médicaments utilisés pour traiter l'angine de poitrine (douleur thoracique);
- autres médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire;
- médicaments utilisés pour traiter l'inflammation ou la douleur (aussi appelés « AINS »);
- digoxine (médicament utilisé pour traiter les maladies cardiaques);
- diurétiques (médicaments qui augmentent l'excrétion de l'urine).

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

### Dose habituelle-Adultes :

Votre médecin déterminera la dose d'Époprosténol pour injection et la durée du traitement qui vous conviennent le mieux. La dose prescrite se fonde sur votre poids corporel et le type de maladie dont vous êtes atteint. Cette dose pourrait être augmentée ou réduite, selon votre réponse au traitement.

Époprosténol pour injection est administré par perfusion continue intraveineuse lente (goutte-à-goutte).

### Surdose :

Consultez d'urgence un médecin si vous pensez avoir utilisé une trop forte dose d'Époprosténol pour injection. Les symptômes de surdose sont notamment les maux de tête, les nausées, les vomissements, la diarrhée, l'accélération du pouls, une sensation de chaleur ou des picotements, l'impression d'être sur le point de s'évanouir (faiblesse ou étourdissements), la perte de conscience et le collapsus.

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

### Administration :

#### **Premier traitement**

Vous recevrez votre premier traitement dans un centre hospitalier. Votre médecin pourra ainsi surveiller votre réaction au traitement et déterminer la dose qui vous convient le mieux.

Époprosténol pour injection vous sera administré par perfusion. On augmentera la dose jusqu'à ce qu'elle permette de soulager vos symptômes sans provoquer d'effets secondaires ingérables. Une fois que le médecin aura déterminé la dose qui vous convient le mieux, un tube appelé cathéter veineux central sera inséré de façon permanente dans une des grosses veines situées dans la partie supérieure de votre poitrine (veine centrale). Ce cathéter est mis en place parce que Époprosténol pour injection doit être administré par perfusion contrôlée continue.

Votre médecin décidera quel type de cathéter vous convient le mieux. Le cathéter est un mince tube mou et flexible qui est inséré sous anesthésie locale dans une salle d'opération. Pendant cette intervention, on maintient des conditions stériles pour éviter le risque d'infection. Vous ne sentirez pas le cathéter à l'intérieur de votre corps. Le cathéter a été doucement poussé en place à l'intérieur de votre poitrine. Il possède un manchon en dacron qui est placé sous la peau. Ceci maintient le cathéter en place et permet d'éviter les infections. Le cathéter peut également être fixé par des points de suture. L'extrémité du cathéter est située dans une veine qui mène à l'entrée de votre cœur. Par l'entremise du cathéter, une pompe à perfusion acheminera directement au cœur la quantité prescrite de médicament.

L'infirmière vous expliquera la méthode d'entretien du cathéter et comment garder la peau autour du point de sortie du cathéter propre et à l'abri des infections. De plus, vous apprendrez à changer le pansement et à protéger votre peau. Le médecin et l'infirmière s'assureront que vous n'avez pas de difficulté à prendre soin du point de sortie du cathéter. Il est très important que vous suiviez soigneusement toutes leurs instructions (voir « méthode d'entretien du cathéter veineux central » plus bas).

En cas de fièvre soudaine, communiquez avec votre médecin aussitôt que possible.

#### **Traitement continu**

Le médecin ou l'infirmière vous apprendra à préparer et à administrer Époprosténol pour injection et vous indiquera comment interrompre le traitement au besoin. Il faut interrompre le traitement par Époprosténol pour injection de façon graduelle. Il est très important que vous suiviez soigneusement toutes les instructions du médecin ou de l'infirmière.

#### **Méthode de reconstitution de l'Époprosténol pour injection**

Époprosténol pour injection est présenté sous forme de poudre dans une fiole de verre. Avant de l'utiliser, il faut dissoudre (reconstituer) la poudre dans le liquide (diluant stérile) fourni et l'utiliser selon les directives de votre médecin. FLOLAN ne doit être utilisé qu'avec le matériel fourni. N'utilisez pas FLOLAN si la solution est trouble, si elle contient des particules, si elle a changé de couleur ou s'il y a une fuite. Ce liquide ne contient aucun agent de conservation. Tout restant de dose doit donc être jeté.

Les instructions suivantes portent sur la reconstitution de Époprosténol pour injection. **Elles devraient compléter celles que vous a données le médecin ou l'infirmière.**

**Il faut reconstituer Époprosténol pour injection au moyen du diluant stérile spécifique pour Époprosténol pour injection. La solution reconstituée d'Époprosténol pour injection ne doit pas être mélangée à d'autres solutions ou médicaments avant ou durant l'administration.**

Votre médecin vous dira quelle quantité d'Époprosténol pour injection et de diluant stérile vous devrez utiliser pour préparer votre réserve quotidienne. La méthode générale de reconstitution de la solution d'Époprosténol pour injection est décrite ci-dessous.

1. Premièrement, nettoyez votre surface de travail et rassemblez votre matériel. Lavez-vous les mains soigneusement et ouvrez ensuite tous les emballages. Enlevez les capuchons des fioles contenant le diluant stérile spécifique pour Époprosténol pour injection et nettoyez le dessus des fioles avec des tampons d'alcool.
2. Après avoir nettoyé les dessus des fioles et retiré le matériel des emballages, fixez une aiguille sur la seringue. Désengagez la seringue en tirant légèrement sur le piston et en le repoussant. Aspirez de l'air dans la seringue; la quantité d'air que vous aspirez doit être égale à la quantité de diluant stérile qui doit être prélevée de la fiole selon les instructions reçues. Insérez l'aiguille dans le bouchon en caoutchouc de la fiole et appuyez sur le piston afin d'injecter l'air dans la fiole. Une fois que tout l'air a été injecté, tirez doucement sur le piston pour prélever la quantité prescrite de diluant stérile. Sans retirer l'aiguille de la fiole, retournez cette dernière et la seringue puis tapotez la seringue pour faire monter les bulles d'air. Si nécessaire, appuyez doucement sur le piston pour faire sortir les bulles d'air et ensuite prélevez encore un peu de diluant stérile jusqu'à ce que la seringue contienne le volume requis. Une fois que le volume requis a été aspiré dans la seringue, retirez l'aiguille de la fiole.
3. Insérez maintenant l'aiguille de la seringue au travers du bouchon en caoutchouc de la fiole d'Époprosténol pour injection et injectez doucement le diluant stérile vers la paroi de la fiole. Dirigez toujours le jet de diluant stérile vers la paroi de la fiole et injectez le liquide doucement pour ne pas faire mousser le produit. Laissez la pression s'équilibrer avant de retirer la seringue de la fiole. Mélangez ensuite Époprosténol pour injection en faisant tourner doucement la fiole. Retournez la fiole pour récupérer la poudre non dissoute qui pourrait s'être accumulée dans le haut. **Ne secouez jamais la fiole.** Si

vous préparez plus d'une fiole d'Époprosténol pour injection, répétez simplement ce processus.

4. Le médecin ou l'infirmière vous informera de la quantité de la solution reconstituée d'Époprosténol pour injection à prélever. Tirez d'abord doucement sur le piston et remplissez la seringue d'une quantité d'air égale à la quantité d'Époprosténol pour injection à prélever. N'oubliez pas d'essuyer le dessus des fioles avec un tampon d'alcool. Insérez ensuite l'aiguille au travers du bouchon de la fiole d'Époprosténol pour injection et injectez l'air. Puis, tirez doucement le piston pour aspirer la solution reconstituée d'Époprosténol pour injection dans la seringue. Faites sortir l'air qui pourrait se trouver dans la seringue de la manière décrite à l'étape 2 plus haut. Retirez l'aiguille et replacez le capuchon sur la seringue.
5. Vous êtes maintenant prêt à injecter Époprosténol pour injection dans votre cassette. Enlevez le capuchon de la tubulure de la cassette; ensuite, retirez avec précaution l'aiguille de la seringue, jetez-la de la manière appropriée et fixez la seringue à la tubulure de la cassette. Tout en tenant la cassette d'une main et en vous appuyant sur la table, poussez sur le piston de la seringue pour injecter la solution dans la cassette. Lorsque la seringue est vide, serrez la pince sur la tubulure près de la seringue, détachez la seringue et fermez la tubulure à l'aide du capuchon rouge.
6. Vous allez maintenant prélever le contenu des fioles de diluant stérile et l'injecter dans la cassette. Fixez une nouvelle aiguille sur une seringue de 60 cc et désengagez la seringue en tirant et en poussant tour à tour le piston. Ensuite, aspirez avec la seringue une quantité d'air égale à la quantité de diluant stérile à prélever de la première fiole. N'oubliez pas d'essuyer le dessus de la fiole de diluant stérile avec un tampon d'alcool avant d'y insérer l'aiguille. Lorsque le dessus de la fiole est sec, insérez l'aiguille de la seringue au travers du bouchon en caoutchouc, injectez de l'air dans la fiole et laissez le liquide monter dans la seringue. Étant donné que la seringue est plus grosse, ce sera peut-être plus facile si vous la tenez à la verticale. Injectez plus d'air au besoin jusqu'à ce que vous ayez prélevé tout le contenu de la fiole. Enlevez l'air qui pourrait être dans la seringue de la manière décrite à l'étape 2 plus haut. Une fois que la fiole est vide, laissez la pression s'équilibrer avant de retirer l'aiguille de la fiole. Il pourrait sinon s'échapper du liquide de la seringue ou de la fiole et vous devriez alors tout recommencer depuis le début. Retirez l'aiguille de la fiole et replacez le capuchon sur la seringue.
7. Vous êtes maintenant prêt à injecter dans la cassette la première seringue remplie de diluant stérile. Pour ce faire, enlevez le capuchon de la tubulure de la cassette. Retirez ensuite avec précaution l'aiguille de la seringue, jetez-la de la manière appropriée et fixez la seringue à la tubulure de la cassette. Relâchez la pince qui serre la tubulure de la cassette et injectez avec soin la solution dans la cassette. Lorsque la seringue est vide, serrez la pince sur la tubulure

près de la seringue, détachez la seringue et placez le capuchon sur la tubulure de la cassette. Répétez ce processus pour transférer de la fiole à la cassette la quantité de diluant stérile précisée par le médecin ou l'infirmière.

8. Après avoir transféré la quantité requise de diluant stérile, laissez la seringue fixée à la tubulure de la cassette pendant que vous mélangez la solution. Retournez doucement la cassette au moins 10 fois pour mélanger complètement Époprosténol pour injection. Vous devez maintenant enlever tout l'air qui pourrait être présent dans la cassette.
9. Pour retirer l'air de la cassette, vous devez d'abord rassembler les bulles d'air. Faites simplement tourner la cassette jusqu'à ce que toutes les petites bulles se joignent pour former une grosse poche d'air. Penchez ensuite doucement la cassette pour amener la poche d'air à l'endroit où la tubulure est reliée au sac. Pour retirer l'air de la cassette, desserrez la pince et tirez le piston de la seringue jusqu'à ce que le liquide s'écoule dans la tubulure. Serrez alors la pince sur la tubulure près du raccord, débranchez la tubulure et remplacez le capuchon rouge. Pour éviter toute erreur, inscrivez sur la cassette la date et l'heure où vous avez préparé Époprosténol pour injection.

Placez maintenant la cassette au réfrigérateur jusqu'au moment de l'emploi. Posez-la sur la tablette du haut pour éviter de renverser tout aliment ou liquide sur la cassette. Assurez-vous de toujours avoir une cassette prête à l'emploi en réserve.

#### **Méthode d'administration d'Époprosténol pour injection au moyen d'une pompe à perfusion continue**

Vous utiliserez une pompe pour recevoir le médicament de manière continue. Le mode d'emploi peut varier selon la marque et le modèle de la pompe que vous utilisez. Pour éviter toute interruption de l'administration d'Époprosténol pour injection, vous devez disposer d'une pompe à perfusion de rechange ainsi que de nécessaires à perfusion intraveineuse.

Le médecin ou l'infirmière vous donnera des instructions détaillées sur l'emploi et l'entretien de la pompe et des accessoires particuliers que vous utiliserez pour administrer le médicament (remplacement des piles de la pompe, cassette et tubulure, p. ex.).

Une fois placée dans la pompe, la solution reconstituée d'Époprosténol pour injection peut être maintenue à une température se situant entre 2 et 8 °C pendant une période maximale de 48 heures au moyen de 2 cryosacs de 6 onces placés dans un « sachet froid ». **Veillez à changer les cryosacs toutes les 12 heures, ou toutes les 8 heures si la température ambiante approche 25 °C. Pendant la conservation et l'utilisation, il faut absolument garder Époprosténol pour injection à l'abri de la lumière.**

#### **Méthode d'entretien du cathéter veineux central**

Changez le pansement au point de sortie du cathéter 1 ou 2 fois par semaine, ou plus souvent, au besoin.

Vous aurez besoin du matériel suivant : trousse de pansements, 2 contenants stériles, solution antiseptique de povidone iodée,

tampons de gaze, alcool à 70 %, pommade antiseptique de povidone iodée, coton-tiges stériles, ruban adhésif (non allergène), pansement transparent de 10 cm x 12 cm ou de 6 cm x 7 cm.

**Maintenez des conditions stériles en tout temps. Si vous pensez avoir contaminé quelque chose, jetez le matériel et recommencez.**

1. Rassemblez le matériel.
2. Stabilisez le cathéter pendant que vous enlevez le vieux pansement transparent.
3. Ouvrez la trousse de pansements stériles.
4. Versez de l'alcool dans un contenant stérile.
5. Versez de la solution antiseptique de povidone iodée dans un contenant stérile.
6. Mettez de la pommade antiseptique de povidone iodée sur le champ stérile.
7. Ouvrez les pansements transparents sur le champ stérile.
8. Enlevez l'ancien pansement transparent.
9. Nettoyez le point de sortie du cathéter à l'aide de tampons de gaze de 2 x 2 po imbibés de solution antiseptique de povidone iodée. En vous éloignant progressivement du cathéter (jusqu'à 8 cm), tamponnez avec des mouvements circulaires.
10. Répétez l'étape précédente 3 fois.
11. **Ne revenez jamais vers le point de sortie du cathéter avec le même tampon.**
12. Répétez les étapes 9 et 10 avec un tampon de gaze de 2 x 2 po imbibé d'alcool.
13. Appliquez de la pommade antiseptique de povidone iodée sur le point de sortie du cathéter à l'aide d'un coton-tige stérile.
14. Appliquez un nouveau pansement transparent stérile.
15. Fixez le cathéter à la peau avec du ruban adhésif en utilisant une boucle anti-contrainte.

#### **PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES**

Les effets secondaires pourraient comprendre les suivants :

- Maux de tête
- Douleur à la mâchoire
- Diarrhée, nausées, vomissements
- Maux ou douleurs d'estomac, sécheresse de la bouche
- Douleur (à la poitrine, aux os, aux muscles et/ou aux articulations)
- Anxiété, nervosité et/ou agitation
- Éruption cutanée
- Douleur et/ou rougeur au point d'injection
- Sueurs, rougeur du visage (bouffées de chaleur)
- Fatigue, faiblesse
- Pâleur de la peau

Si l'un de ces effets vous incommode gravement, informez-en votre médecin, l'infirmière ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Fréquence	Symptôme / effet	Consultez votre médecin, l'infirmière ou votre pharmacien		Consultez immédiatement un médecin
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	<b>Saignement et baisse du nombre de plaquettes</b> : saignement qui dure plus longtemps que d'habitude ou qui ne peut être interrompu, bleus qui se forment plus facilement que d'habitude, fatigue et faiblesse.		✓	
	<b>Hypotension ou rythme cardiaque inhabituellement rapide ou lent</b> : des Étourdissement, un évanouissement et une sensation de tête légère peuvent survenir lorsque vous passez de la position couchée ou assise à la position debout	✓		
	<b>Septicémie ou sepsie (infection du sang)</b> : frissons, avec ou sans tremblements, et fièvre			✓
Peu fréquent	<b>Accumulation de liquide dans les poumons (oedème pulmonaire)</b> : enflure ou difficultés respiratoires.			✓
Rare	<b>Infection au point d'injection</b> : rougeur, sensibilité, enflure ou pus au point d'injection.			✓
Très rare	<b>Ascites</b> : Enflure due à une accumulation de liquide dans l'abdomen.		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Fréquence	Symptôme / effet	Consultez votre médecin, l'infirmière ou votre pharmacien		Consultez immédiatement un médecin
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
	<b>Hyperthyroïdie (hyperactivité de la glande thyroïde)</b> : Perte de poids, rythme cardiaque rapide, transpiration, élimination fréquentes de selles, cheveux et/ou peau minces et secs, sueurs, anxiété, nervosité		✓	
	<b>Hypertrophie de la rate</b> : gêne dans la partie supérieure gauche de l'abdomen, sensation de plénitude ou douleur, difficultés à digérer un repas copieux		✓	
	<b>Réaction au point d'injection</b> : sensibilité, sensation de brûlure, picotements, enflure, rougeur, formation de vésicules sur la peau ou desquamation (peau qui pèle)			✓
	<b>Obstruction du cathéter</b> : étourdissements, faiblesse et difficultés respiratoires			✓
	<b>Crise cardiaque</b> : Serrement de poitrine; douleur irradiant jusque dans le bras ou la mâchoire et s'accompagnant d'essoufflement, de nausées et de sensation de tête légère			✓
	<b>Le coeur pompe trop de sang (insuffisance cardiaque à débit élevé)</b> : entraînant une toux persistante, un essoufflement, la fatigue, l'enflure des jambes et de l'abdomen en raison de l'accumulation de liquide.			

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout

*effet inattendu ressenti lors de la prise d'ÉpoprosténoI pour injection, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

### COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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

N'utilisez pas ÉpoprosténoI pour injection après la date de péremption inscrite sur l'étiquette.

Conservez les fioles d'ÉpoprosténoI pour injection à une température de 15 à 25 °C, à l'abri de la lumière dans leur emballage, jusqu'au moment de les utiliser.

Conservez les fioles de diluant stérile pour ÉpoprosténoI pour injection à une température de 15 à 25 °C. **Ne congelez pas.**

#### Solution reconstituée

Avant utilisation, la solution reconstituée d'ÉpoprosténoI pour injection doit absolument être conservée à l'abri de la lumière et réfrigérée à une température de 2 à 8 °C si elle n'est pas utilisée immédiatement. Dans ces conditions, la solution reconstituée d'ÉpoprosténoI pour injection peut être conservée pour une période ne dépassant pas 40 heures avant d'être transférée dans la pompe à perfusion. La solution reconstituée d'ÉpoprosténoI pour injection qui a été transférée dans la pompe à perfusion dans les 40 heures (c'est-à-dire qui n'a pas été conservée pendant plus de 40 heures) peut être employé pour pas plus que 8 heures. **Ne pas congeler** la solution reconstituée d'ÉpoprosténoI pour injection. **Pendant la conservation et l'utilisation, ÉpoprosténoI pour injection reconstitué doit absolument être à l'abri de la lumière directe du soleil. Lors de l'administré à la température ambiante (jusqu'à 25°C), les solutions reconstituées peuvent être employées pour pas plus de 12 heures.**

### **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  
[www.canada.ca/fr/santecanada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effetsindesirables.html](http://www.canada.ca/fr/santecanada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effetsindesirables.html)
- 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 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 au [www.canada.ca/fr/santecanada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effetsindesirables.html](http://www.canada.ca/fr/santecanada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effetsindesirables.html).

**REMARQUE :** Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Pour obtenir une copie de ce document et la monographie complète de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, contactez : Sandoz Canada Inc., au :

1-800-361-3062

ou faites une demande écrite à l'adresse suivante :

110 rue de Lauzon  
Boucherville, (QC), Canada  
J4B 1E6

ou par courriel à :  
[medinfo@sandoz.com](mailto:medinfo@sandoz.com)

Ce feuillet a été rédigé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 6 Décembre 2018