

MONOGRAPHIE
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr **TRIFERIC® AVNU**

Préparation injectable de citrate de pyrophosphate ferrique

Perfusion intraveineuse

Solution de 1,5 mg de fer élémentaire/mL (sous forme de citrate de pyrophosphate ferrique)

Sans agent de conservation

Agent hématinique

Rockwell Medical, Inc.
30142 Wixom Road
Wixom, MI 48393

Date d'approbation initiale :
21 avril 2021

Importé/distribué par :
RMC Healthcare Inc.
Parksville (Colombie-Britannique)
V9P 2B1

Numéro de contrôle de la présentation : 239850

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Sans objet.

TABLE DE MATIÈRES

| | |
|--|-----------|
| RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE | 2 |
| TABLE DE MATIÈRES | 2 |
| 1 INDICATIONS | 4 |
| 1.1 Enfants..... | 4 |
| 1.2 Personnes âgées | 4 |
| 2 CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » | 5 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 5 |
| 4.1 Considérations posologiques | 5 |
| 4.2 Posologie recommandée et modification posologique..... | 5 |
| 4.3 Administration | 6 |
| 4.4 Reconstitution | 6 |
| 4.5 Dose oubliée | 6 |
| 5 SURDOSAGE | 7 |
| 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT | 7 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 7 |
| 7.1 Populations particulières | 9 |
| 7.1.1 Femmes enceintes | 9 |
| 7.1.2 Allaitement..... | 9 |
| 7.1.3 Enfants | 9 |
| 7.1.4 Personnes âgées..... | 9 |
| 8 EFFETS INDÉSIRABLES | 10 |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables | 10 |
| 8.2 Effets indésirables identifiés au cours des essais cliniques | 11 |
| 8.3 Effets indésirables peu courants (non fréquents) identifiés lors des essais cliniques | 13 |
| 8.5 Effets indésirable observés dans les essais cliniques (Enfants) | 13 |
| 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 13 |
| 9.1 Aperçu | 13 |
| 9.2 Interactions médicament-médicament..... | 14 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 9.3 | Interactions médicament-aliment..... | 14 |
| 9.4 | Interactions médicament-plante médicinale | 14 |
| 10 | MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE..... | 14 |
| 10.1 | Mode d'action | 14 |
| 10.2 | Pharmacodynamie..... | 14 |
| 10.3 | Pharmacocinétique..... | 15 |
| 11 | ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT..... | 16 |
| 12 | INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION | 16 |
| | PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... | 17 |
| 13 | RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 17 |
| 14 | ESSAIS CLINIQUES | 18 |
| 14.1 | Conception de l’essai et aspects démographiques de l’étude..... | 18 |
| 14.2 | Résultats de l’étude | 19 |
| 14.3 | Études comparatives de biodisponibilité | 20 |
| 15 | MICROBIOLOGIE | 21 |
| 16 | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE | 21 |
| | RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT | 23 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

TRIFERIC AVNU (préparation injectable de citrate de pyrophosphate ferrique) est un produit de supplémentation en fer indiqué pour :

- la supplémentation en fer dans le but de maintenir le taux d'hémoglobine chez les adultes atteints d'insuffisance rénale chronique terminale et sous hémodialyse (IRCT-SD).

L'emploi de TRIFERIC AVNU n'est pas indiqué chez les patients sous dialyse péritonéale.

L'emploi de TRIFERIC AVNU n'a pas été étudié chez les patients sous hémodialyse à domicile.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Selon les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de TRIFERIC AVNU n'ont pas été établies chez les enfants; Santé Canada n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population (voir la [section 10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Enfants](#) et la [section 8.5, Effets indésirables observés dans les essais cliniques \(Enfants\)](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Dans le cadre d'essais cliniques contrôlés, en général, aucune différence n'a été observée entre les patients âgés et les autres patients quant à l'innocuité et à l'efficacité de TRIFERIC AVNU (voir la [section 7.1.4 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

TRIFERIC AVNU (préparation injectable de citrate de pyrophosphate ferrique) est contre-indiquée chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, voir [FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT](#).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- Des réactions d'hypersensibilité graves, y compris des réactions de type anaphylactique, dont certaines menaçaient le pronostic vital et qui ont été fatales, ont été rapportées chez des patients recevant des produits à base de fer par voie parentérale (voir [la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Hypersensibilité](#)).
- Les patients doivent être suivis pour l'apparition de signes et de symptômes d'hypersensibilité pendant et après l'hémodialyse jusqu'à ce qu'ils soient cliniquement stables (voir [la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Hypersensibilité](#)).
- TRIFERIC AVNU ne doit être administré que si le personnel et les traitements sont disponibles sur-le-champ pour traiter l'anaphylaxie et d'autres réactions d'hypersensibilité (voir [la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Hypersensibilité](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Déterminer le bilan en fer du patient dans un échantillon de sang prélevé avant la dialyse. Les mesures de fer sérique réalisées après la dialyse pourraient mener à une surestimation du taux de fer sérique et à une saturation de la transferrine. Si une anémie est décelée, il faut envisager d'administrer du fer par un autre moyen pour restaurer les réserves de fer avant l'administration de TRIFERIC AVNU.
- La posologie de TRIFERIC AVNU (préparation injectable de citrate de pyrophosphate ferrique) est exprimée en mg de fer élémentaire, chaque mL contenant 1,5 mg de fer élémentaire.
- TRIFERIC AVNU ne doit être administré que si le personnel et les traitements sont disponibles sur-le-champ pour traiter l'anaphylaxie et d'autres réactions d'hypersensibilité.
- Les patients doivent être suivis pour l'apparition de signes et de symptômes d'hypersensibilité pendant et après l'hémodialyse jusqu'à ce qu'ils soient cliniquement stables.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

La posologie de TRIFERIC AVNU recommandée est de 6,75 mg de fer élémentaire non dilué en perfusion intraveineuse lente et continue pendant 3 à 4 heures, administrés dans la ligne de perfusion avant le dialyseur, la ligne de perfusion après le dialyseur ou dans une connexion séparée à la ligne sanguine veineuse pendant l'hémodialyse. Administrez TRIFERIC AVNU à chaque procédure de dialyse tant que les patients reçoivent un traitement d'hémodialyse d'entretien pour une IRC.

Une séance d'hémodialyse dure habituellement de 3 à 4 heures, à raison de 3 séances par semaine pour la plupart des patients.

Le traitement par TRIFERIC AVNU doit être arrêté si un patient reçoit un diagnostic de bactériémie ou de fongémie et pendant toute la durée du traitement antimicrobien ou pour toute autre infection systémique ou grave (voir [la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infection](#)).

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour les enfants.

4.3 Administration

Chaque ampoule contenant 6,75 mg de fer élémentaire dans 4,5 mL d'eau pour injection fournira le médicament pour une seule séance de traitement.

La solution ne contient aucun agent de conservation ni bactéricide de quelque forme que ce soit. Les ampoules ouvertes et non utilisées doivent être mises au rebut sans délai.

Manipulation :

Préparez TRIFERIC AVNU au moyen d'une technique aseptique comme suit :

- Avant de l'utiliser, inspectez visuellement la solution TRIFERIC AVNU afin de détecter la présence d'un précipité. La solution devrait être limpide et de couleur légèrement jaune-vert.
- En la tenant par le haut, secouez l'ampoule en imprimant un seul mouvement vers le bas afin de vider le capuchon de toute solution qui s'y trouve.
- Pour ouvrir l'ampoule, faites pivoter le corps et la tête de l'ampoule dans des directions opposées jusqu'à ce que le col cède et que la tête se détache du corps.
- Fixez à l'ampoule une seringue à embout Luer-Lok de 10 mL ou de 20 mL, et prélevez le contenu de l'ampoule (6,75 mg dans 4,5 mL).
- Reliez la seringue à la tubulure de perfusion fixée avant ou après le dialyseur, ou à un autre point d'entrée à la voie veineuse.
- Installez la seringue sur une pompe à perfusion et administrez TRIFERIC AVNU (4,5 mL) en perfusion lente continue sur une période de 3 à 4 heures.
- Jetez toute portion inutilisée.

4.4 Reconstitution

Sans objet.

4.5 Dose oubliée

Si une séance d'hémodialyse prévue n'a pas eu lieu, NE PAS administrer les doses manquées. Reprendre l'administration de TRIFERIC AVNU à la séance suivante selon l'horaire prévu.

5 SURDOSAGE

Il n'existe aucune donnée sur le surdosage de la solution TRIFERIC AVNU (préparation injectable de citrate de pyrophosphate ferrique) chez les humains.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 : Formes posologiques, concentrations, composition, et conditionnement

| Voie d'administration | Forme posologique/ concentration (dosage, teneur)/ composition | Ingrédients non-médicinaux |
|-----------------------|---|----------------------------|
| Intraveineuse | Solution 1,5 mg de fer élémentaire/mL (sous forme de citrate de pyrophosphate ferrique) | Eau pour injection |

La solution TRIFERIC AVNU (préparation injectable de citrate de pyrophosphate ferrique) administrée par voie intraveineuse est une solution stérile claire, de couleur verte ou jaune verdâtre, sans agent de conservation qui contient 1,5 mg de fer élémentaire par mL d'eau pour injection et qui est présentée dans des ampoules de polyéthylène basse densité (PEBD) d'une capacité de 5 mL, mais contenant 4,5 mL de produit.

Les ampoules sont emballées dans un sachet en pellicule d'aluminium laminée.

Les ampoules de TRIFERIC AVNU sont emballées en blocs de 10 ampoules par sachet avec 4 sachets dans chaque carton, pour un total de 40 ampoules par carton.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter l'encadré [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) au début de la [Partie I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ](#).

Généralités

Déterminer le bilan en fer du patient dans un échantillon de sang prélevé avant la dialyse. Les mesures de fer sérique réalisées après la dialyse pourraient mener à une surestimation du taux de fer sérique et de la saturation de la transferrine. Si une anémie est décelée, il faut envisager d'administrer du fer par un autre moyen pour restaurer les réserves de fer avant l'administration de TRIFERIC AVNU pendant une séance d'hémodialyse.

Appareil cardiovasculaire

Dans le cadre de deux essais cliniques à répartition aléatoire, des épisodes d'hypotension lors d'une intervention ont été signalés comme effet indésirable à un taux de 21,6 % avec le citrate de pyrophosphate ferrique (CPF) pour hémodialyse et de 19,3 % avec le placebo. Des cas graves d'hypotension procédurale sont survenus chez 0,3 % des patients traités par CPF et placebo.

Systeme immunitaire

Hypersensibilite

Des reactions d'hypersensibilite graves, dont des reactions de type anaphylactique, certaines menacant la vie et ayant mene au decès, ont ete signalees chez des patients recevant des preparations de fer par voie parenterale. Les symptomes peuvent se manifester sous forme de choc, d'hypotension importante sur le plan clinique, de perte de conscience ou de collapsus.

Des reactions d'hypersensibilite ont ete signalees chez 1 (0,3 %) des 292 patients qui recevaient le citrate de pyrophosphate ferrique pour hemodialyse dans les deux essais cliniques a repartition aleatoire. Globalement, dans le cadre du programme clinique, 2 (0,1 %) des 1411 patients recevant le citrate de pyrophosphate ferrique pour hemodialyse ont signale une reaction d'hypersensibilite (hypotension lors d'une intervention et hypersensibilite au medicament).

Il faut surveiller le patient pour deceler tout signe et symptome d'hypersensibilite pendant et apres la seance d'hemodialyse jusqu'a l'atteinte d'une stabilite clinique. Le personnel et le materiel necessaires doivent etre prêts pour traiter sur-le-champ toute reaction d'hypersensibilite grave.

Fonction hepatique/biliaire/pancreatique

Les patients atteints d'hepatite B ou d'hepatite C (avec des taux d'alanine aminotransferase [ALT] et/ou d'aspartate aminotransferase [AST] constamment superieurs a deux fois la limite superieure a la normale) et les patients atteints de cirrhose ont ete exclus des etudes cliniques qui utilisaient du citrate de pyrophosphate ferrique pour hemodialyse. Les cliniciens doivent tenir compte du risque lie a l'utilisation de TRIFERIC AVNU chez ces patients.

Infection

Des preparations de fer administrees par voie intraveineuse peuvent etre nocives en presence d'une infection grave. Les patients presentant une infection evolutive bacterienne, tuberculeuse, fongique, virale ou parasitaire necessitant un traitement constant ont ete exclus des etudes cliniques portant sur le citrate de pyrophosphate ferrique pour hemodialyse. TRIFERIC AVNU ne doit pas etre administre si un patient recoit un diagnostic de bacteriemie ou de fongemie et pendant toute la duree du traitement antimicrobien pour toute infection systemique ou grave.

Sante sexuelle

Reproduction/fertilite

Dans le cadre d'une etude de fertilite male et femelle combinee menee chez des rats, le citrate de pyrophosphate ferrique a ete administre par voie intraveineuse pendant une heure, trois fois par semaine, a des doses maximales de 10 mg/kg chez les males et 40 mg/kg chez les femelles. Aucun effet nocif sur la fertilite ou la reproduction n'a ete observe (voir [la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie de la reproduction et du developpement](#)).

Veillez recommander aux femmes en age de procreer d'utiliser des mesures de contraception efficaces pour eviter une grossesse pendant le traitement par TRIFERIC AVNU.

Surveillance et épreuves de laboratoire

La réponse hématologique et les paramètres relatifs au fer, comme la ferritine sérique et la saturation de la transferrine, doivent être régulièrement surveillés au cours du traitement parentéral de supplémentation en fer.

Déterminer le bilan en fer dans un échantillon de sang prélevé avant la dialyse. Les mesures de fer sérique réalisées après la dialyse pourraient mener à une surestimation du taux de fer sérique et de la saturation de la transferrine.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe aucune donnée sur l'emploi de TRIFERIC AVNU pendant la grossesse permettant de déterminer s'il existe un risque de malformations congénitales majeures ou de fausse couche associé au médicament.

TRIFERIC AVNU peut avoir un effet nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré pendant la grossesse. Dans les études sur la reproduction animale, l'administration intraveineuse de citrate de pyrophosphate ferrique à des rates et lapines gravides au cours de l'organogenèse a entraîné des effets indésirables sur le développement à des doses toxiques pour la mère qui étaient 47 à 105 fois supérieures à la quantité théorique maximale de fer transférée aux patients avec TRIFERIC AVNU (voir [la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie de la reproduction et du développement](#)).

TRIFERIC AVNU peut être utilisé pendant la grossesse seulement si les bienfaits possibles justifient le risque auquel le fœtus pourrait être exposé.

7.1.2 Allaitement

Il n'existe actuellement aucune donnée sur l'emploi du citrate de pyrophosphate ferrique chez des femmes qui allaitent. On ne sait pas si le citrate de pyrophosphate ferrique est présent dans le lait maternel humain. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, des précautions doivent être prises. Il faut alors tenir compte des bienfaits de l'allaitement sur le développement et la santé du nourrisson par rapport au besoin clinique de la mère de recevoir TRIFERIC AVNU, ainsi que des effets nocifs que pourraient avoir TRIFERIC AVNU ou la maladie sous-jacente de la mère sur le nourrisson.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Selon les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de TRIFERIC AVNU n'ont pas été établies chez les enfants; Santé Canada n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population (voir [la section 8.5 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans les essais cliniques \(Enfants\)](#) et [la section 10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Enfants](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Dans les deux essais cliniques contrôlés, 99 (28,6 %) des patients âgés de 65 ans et plus ont été traités avec du citrate de pyrophosphate ferrique

pour hémodialyse. En général, aucune différence n'a été observée au cours des essais cliniques entre les patients âgés et les autres patients plus jeunes dans ces essais.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Cette section présente un aperçu des effets indésirables, toutes causes confondues. Dans le cadre de sept études de phase II/III contrôlées et non contrôlées, 1411 patients atteints d'insuffisance rénale chronique terminale et sous hémodialyse ont été exposés au citrate de pyrophosphate ferrique par le dialysat. Au total, 1020 sujets sur 1411 (72 %) ont subi un effet indésirable pendant qu'ils recevaient le citrate de pyrophosphate ferrique. Les effets indésirables les plus fréquents étaient les suivants : hypotension lors d'une intervention (20,3 %), nausées (13,0 %), symptôme provoqué par l'hémodialyse (12,7 %), diarrhée (12,5 %), complication du site de la fistule artérioveineuse (12,2 %) et céphalée (11,6 %). Un total de 427 patients (30,3 %) ont présenté un effet indésirable grave. Les effets indésirables graves les plus courants étaient les suivants : surcharge hydrique (2,3 %), hyperkaliémie (2,0 %) et pneumonie (1,8 %). Un total de 49 patients (3,5 %) ont présenté un effet indésirable qui a conduit à l'arrêt de l'étude. Les effets indésirables ayant entraîné le retrait de l'étude ont été les suivants : céphalée (0,2 %); constipation, asthénie et sensation vertigineuse (0,1 % chacun); et thrombopénie, vision trouble, nausées, sensation de froid, sensation de chaud, pyrexie, hyperbilirubinémie, hypersensibilité médicamenteuse, hypotension lors d'une intervention, enzyme hépatique augmentée et prurit généralisé (0,07 % chacun).

Dans les deux études de phase III à répartition aléatoire et contrôlées par placebo, 292 patients ont été exposés au citrate de pyrophosphate ferrique par le dialysat et 296 ont reçu un placebo sur une période maximale de 48 semaines et un nombre maximal de 166 séances de dialyse. Un total de 229 patients (78 %) dans le groupe de traitement et un total de 223 patients (75 %) dans le groupe placebo ont présenté au moins un effet indésirable. Les effets indésirables les plus fréquents observés dans le groupe de traitement qui étaient plus élevés comparativement au groupe placebo étaient les suivants : hypotension lors d'une intervention (21,6 %), spasmes musculaires (9,6 %), céphalées (9,2 %), douleur aux extrémités (6,8 %), œdème périphérique (6,8 %) et dyspnée (5,8 %). Des effets indésirables graves sont survenus chez 81 patients (27,7 %) du groupe de traitement et chez 81 patients (27,4 %) du groupe placebo. Les effets indésirables graves les plus courants survenus dans le groupe de traitement qui étaient plus élevés comparativement au groupe placebo ont été l'arrêt cardiaque (1,7 %), la thrombose de la fistule artério-veineuse (1,7 %) et l'œdème pulmonaire (1,4 %). Un total de 13 patients (4,5 %) dans le groupe de traitement et un total de 7 patients (2,4 %) dans le groupe placebo ont présenté un effet indésirable qui a conduit à l'arrêt de l'étude. Les effets indésirables ayant entraîné le retrait de l'étude dans le groupe de traitement ont été les suivants : asthénie, sensation vertigineuse et céphalée (0,6 % chacun); et thrombopénie, vision trouble, constipation, sensation de froid, sensation de chaud et hypotension lors d'une intervention (0,3 % chacun).

Des réactions d'hypersensibilité ont été signalées chez 1 (0,3 %) des 292 patients qui recevaient le citrate de pyrophosphate ferrique par le dialysat dans les deux études cliniques clés à répartition aléatoire. Globalement, dans le programme clinique, 2 (0,1 %) des 1411 patients qui ont reçu le citrate de pyrophosphate ferrique ont signalé une réaction d'hypersensibilité (hypotension lors d'une intervention et hypersensibilité médicamenteuse).

8.2 Effets indésirables identifiés au cours des essais cliniques

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

L'innocuité de TRIFERIC AVNU (préparation injectable de citrate de pyrophosphate ferrique) pour usage intraveineux a été établie en fonction d'études faites sur la solution de citrate de pyrophosphate ferrique pour hémodialyse (voir [la section 14 ESSAIS CLINIQUES](#)). Vous trouverez ci-dessous une description des effets indésirables (toutes causes confondues) présentés dans ces études concernant la solution de citrate de pyrophosphate ferrique pour hémodialyse. Dans deux études cliniques clés contrôlées par placebo et à répartition aléatoire, un total de 292 patients ont reçu du citrate de pyrophosphate ferrique pour hémodialyse sur des périodes pouvant atteindre 48 semaines au cours de la période de traitement à répartition aléatoire (voir [la section 14 ESSAIS CLINIQUES](#)). L'exposition totale moyenne au cours de la période de traitement à répartition aléatoire a été de 5 mois. Un nombre total de 296 patients ont reçu un placebo sur une période similaire. Dans les deux études, 64 % des sujets étaient des hommes, et 54 % étaient de race blanche. L'âge médian des patients était de 60 ans (plage de 20 à 89 ans).

Le [tableau 2](#) présente les effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients ayant reçu le citrate de pyrophosphate ferrique par hémodialyse et à une incidence au moins 1 % supérieure à celle du groupe placebo dans les essais cliniques à répartition aléatoire.

Tableau 2 : Effets indésirables (toutes causes confondues) signalés au cours de deux essais cliniques chez au moins 1 % des patients atteints d'insuffisance rénale chronique terminale et sous hémodialyse recevant du citrate de pyrophosphate ferrique par le dialysat et qui ont été ≥ 1 % fréquents que dans le groupe placebo.

| Système d'organe Terme privilégié | Solution de citrate de pyrophosphate ferrique pour hémodialyse n = 292 n (%) | Placebo n = 296 n (%) |
|---|---|---|
| Nombre total de patients ayant au moins 1 effet indésirable | 229 (78,4) | 223 (75,3) |
| Troubles cardiaques | | |
| Arrêt cardiaque | 6 (2,1) | 1 (0,3) |
| Troubles endocriniens | | |
| Hyperparathyroïdie secondaire | 3 (1,0) | 0 |
| Problèmes gastro-intestinaux | | |
| Mal de dents | 4 (1,4) | 0 |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | |
| Œdème périphérique | 20 (6,8) | 11 (3,7) |
| Pyrexie | 13 (4,5) | 9 (3,0) |
| Asthénie | 12 (4,1) | 9 (3,0) |
| Fatigue | 11 (3,8) | 6 (2,0) |
| Frissons | 6 (2,1) | 1 (0,3) |
| Hémorragie au site du cathéter | 3 (1,0) | 0 |
| Sensation de froid | 3 (1,0) | 0 |
| Œdème | 3 (1,0) | 0 |
| Infections et infestations | | |
| Infection urinaire | 13 (4,5) | 4 (1,4) |
| Infection du pied diabétique | 4 (1,4) | 0 |
| Blessures, empoisonnements et complications procédurales | | |
| Hypotension procédurale | 63 (21,6) | 57 (19,3) |
| Thrombose de la fistule artérioveineuse | 10 (3,4) | 6 (2,0) |
| Hémorragie au site de la fistule artérioveineuse | 10 (3,4) | 5 (1,7) |
| Douleurs procédurales | 6 (2,1) | 3 (1,0) |
| Blessure | 4 (1,4) | 0 |
| Anémie postopératoire | 3 (1,0) | 0 |
| Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif | | |
| Spasmes musculaires | 28 (9,6) | 24 (8,1) |
| Douleur aux extrémités | 20 (6,8) | 17 (5,7) |
| Mal de dos | 13 (4,5) | 10 (3,4) |
| Troubles du système nerveux | | |
| Céphalée | 27 (9,2) | 16 (5,4) |
| Hypoesthésie | 8 (2,7) | 1 (0,3) |
| Neuropathie périphérique | 4 (1,4) | 1 (0,3) |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | | |
| Dyspnée | 17 (5,8) | 13 (4,4) |
| Œdème pulmonaire | 6 (2,1) | 1 (0,3) |
| Douleur oropharyngée | 4 (1,4) | 1 (0,3) |
| Asthme | 3 (1,0) | 0 |
| Troubles vasculaires | | |
| Hypotension | 8 (2,7) | 5 (1,7) |

Dans la prolongation en mode ouvert des deux études clés au cours de laquelle les patients ont reçu du citrate de pyrophosphate ferrique pour hémodialyse pendant une période maximale de 68 semaines et un nombre maximal de 204 séances de dialyse, les effets indésirables étaient similaires à ceux observés au cours de la période de traitement à répartition aléatoire.

8.3 Effets indésirables peu courants (non fréquents) identifiés lors des essais cliniques

Effets indésirables peu fréquents (< 1 % toutes causes confondues), mais plus fréquents qu'avec le placebo dans les deux essais clés :

Troubles hématologiques et du système lymphatique : thrombopénie

Troubles cardiaques : angine de poitrine

Troubles oculaires : vision trouble

Troubles gastro-intestinaux : douleur abdominale haute, constipation, nausées, vomissements

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : asthénie, douleur thoracique, sensation de chaud

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité médicamenteuse

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : douleur musculosquelettique

Troubles du système nerveux : étourdissements

Troubles vasculaires : hypertension

8.5 Effets indésirable observés dans les essais cliniques (Enfants)

Une indication d'utilisation dans des populations pédiatriques n'a pas été autorisée par Santé Canada. Un nombre total de 22 enfants dont l'âge moyen était 12 ans (plage d'âge de 1 à 17 ans) ont reçu des doses uniques de citrate de pyrophosphate ferrique par perfusion intraveineuse (0,07 mg de fer élémentaire/kg) et par le dialysat (2 µM [110 µg de fer élémentaire/L]) dans le cadre d'une étude ouverte multicentrique de phase I/II, à dose unique et en deux périodes (voir [la section 10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Enfants](#)). Une douleur axillaire a été signalée comme effet indésirable modéré chez un sujet pendant l'administration du citrate de pyrophosphate ferrique par le dialysat au cours de l'hémodialyse.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Aperçu

L'administration orale concomitante de fer et de citrate de pyrophosphate ferrique n'a pas été étudiée chez les patients hémodialisés.

9.2 Interactions médicament-médicament

Le citrate de pyrophosphate ferrique n'a fait l'objet d'aucune étude clinique sur les interactions médicament-médicament. Étant donné que le fer endogène n'est pas métabolisé par les enzymes du cytochrome P450, la modulation des cytochromes P450 ne devrait pas provoquer d'interactions médicamenteuses.

D'après des études *in vitro*, le citrate de pyrophosphate ferrique n'intervient pas dans l'activité pharmacodynamique de l'héparine non fractionnée (HNF) ou de l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) (c.-à-d., l'énoxaparine ou la daltéparine).

9.3 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.4 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec les préparations de plantes médicinales n'a été établie.

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

TRIFERIC AVNU contient du fer sous forme de citrate de pyrophosphate ferrique. Le fer contenu dans le citrate de pyrophosphate ferrique est libéré dans la circulation et se lie rapidement à la transferrine qui le transporte vers les précurseurs de la lignée érythrocytaire afin de l'intégrer dans l'hémoglobine.

10.2 Pharmacodynamie

Le citrate de pyrophosphate ferrique a été administré par voie intraveineuse à des sujets en santé à des doses variant de 2,5 à 10 mg de fer élémentaire sur une période de 4 heures ou à des doses de 15 mg et de 20 mg sur une période de 12 heures. L'établissement des paramètres relatifs au fer reposait sur des données absolues et des données de référence corrigées. Après une perfusion intraveineuse de pyrophosphate ferrique, le profil pharmacocinétique des concentrations de fer lié à la transferrine (FLT) était comparable au fer sérique total.

Pharmacologie d'innocuité :

Dans le cadre d'études de pharmacologie d'innocuité effectuées chez le rat, aucun effet indésirable n'a été observé sur le système nerveux (jusqu'à 500 mg/kg) ou sur la fonction respiratoire (jusqu'à 250 mg/kg) après l'administration de citrate de pyrophosphate ferrique.

Électrophysiologie cardiaque, électrocardiographie :

Aucune étude spécifique sur l'intervalle QT/QTc n'a été menée avec le citrate de pyrophosphate ferrique chez l'humain. Chez le chien, l'administration de citrate de pyrophosphate ferrique par voie intraveineuse à des doses uniques allant jusqu'à 250 mg/kg (26 700 µg de fer/dL), la dose sans effet observé (DSEO) pour les effets cardiovasculaires déterminés chez les chiens, n'a pas affecté la pression artérielle, la fréquence cardiaque ou les paramètres d'ECG. La DSEO pour les effets sur le courant induit par le canal potassique

cardiaque humain (hERG) *in vitro* a été établie à 11 500 µg fer/dL. La DSEO pour les effets sur la durée du potentiel d'action a été établie à 1150 µg fer/dL. Les effets chez les chiens ont été observés à des concentrations de 2 à 3+ ordres de grandeur supérieurs à la concentration maximale du fer associée au citrate de pyrophosphate ferrique pouvant être théoriquement administré après une perfusion intraveineuse de citrate de pyrophosphate ferrique (6,75 mg de fer par 4,5 mL) ou pendant l'hémodialyse (11 µg fer/dL).

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du fer sérique a été étudiée chez les sujets en bonne santé qui ont reçu du citrate de pyrophosphate ferrique à une dose unique de 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg et 10 mg de fer élémentaire par voie intraveineuse pendant 4 heures. Après correction pour le taux de fer basal, la SSC et la C_{max} du fer sérique de référence corrigé ont augmenté de façon proportionnelle à la dose. Le fer sérique a rapidement été éliminé en raison de sa demi-vie d'environ 1,48 heure. La clairance moyenne variait de 0,406 à 0,556 L/heure, et le volume de distribution apparent moyen variait de 0,765 à 0,859 L après 4 heures d'administration intraveineuse de citrate de pyrophosphate ferrique. Les données pharmacocinétiques sont présentées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Paramètres pharmacocinétiques du fer corrigé en fonction des valeurs de référence par traitement

| Traitement* | Statistiques | SSC _{fin} (h*µg/dL) | CL (dL/h) | C _{max} (µg/dL) | t _{1/2} (h) | Vz (dL) |
|------------------------|--------------|---------------------------------|--------------|-----------------------------|-------------------------|------------|
| 2,5 mg fer élémentaire | Moyenne | 579 | 4,06 | 113 | 1,3 | 7,65 |
| 5,0 mg fer élémentaire | Moyenne | 903 | 5,11 | 151 | 1,19 | 8,43 |
| 7,5 mg fer élémentaire | Moyenne | 1460 | 4,59 | 228 | 1,29 | 8,59 |
| 10 mg fer élémentaire | Moyenne | 1820 | 5,56 | 261 | 1,04 | 8,33 |

*n = 6 pour chaque traitement

Populations particulières et états pathologiques

Enfants :

Une indication d'utilisation dans des populations pédiatriques n'a pas été autorisée par Santé Canada. Dans le cadre d'une étude de pharmacocinétique et d'innocuité menée chez 22 enfants atteints d'insuffisance rénale chronique terminale et sous hémodialyse dont l'âge moyen était de 12 ans (plage de 1 à 17 ans), du citrate de pyrophosphate ferrique a été administré par voie intraveineuse à raison de 0,07 mg de fer élémentaire/kg. Pour les enfants dans le groupe d'âge de 6 à 12 ans (n = 4) et du groupe d'âge de 12 à 18 ans (n = 14), la pharmacocinétique du citrate de pyrophosphate ferrique corrigé en fonction des valeurs de référence est comparable à celle observée chez les adultes atteints d'insuffisance rénale chronique terminale et sous hémodialyse. Une diminution d'environ 22 % de la C_{max} et de 34 % du SSC_{fin} pour le fer total sérique a été observée dans le groupe d'âge de moins de 6 ans (n = 3) par rapport aux patients adultes atteints d'insuffisance rénale chronique terminale et sous hémodialyse.

Sexe : Aucune interaction entre traitements ni aucun problème d'innocuité significative n'ont été associés au sexe.

Grossesse et allaitement : Il n'existe aucune donnée sur l'emploi de TRIFERIC AVNU pendant la grossesse ou l'allaitement.

Origine ethnique : Aucune interaction entre traitements ni aucun problème d'innocuité significative n'ont été associés à la race.

Insuffisance hépatique : Aucune étude n'a été menée chez des sujets atteints d'une maladie hépatique grave dans le cadre du programme de mise au point clinique.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver les ampoules dans leur sachet d'aluminium de manière à les protéger de la lumière et à température ambiante (de 15 à 30 °C). Ne pas congeler.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

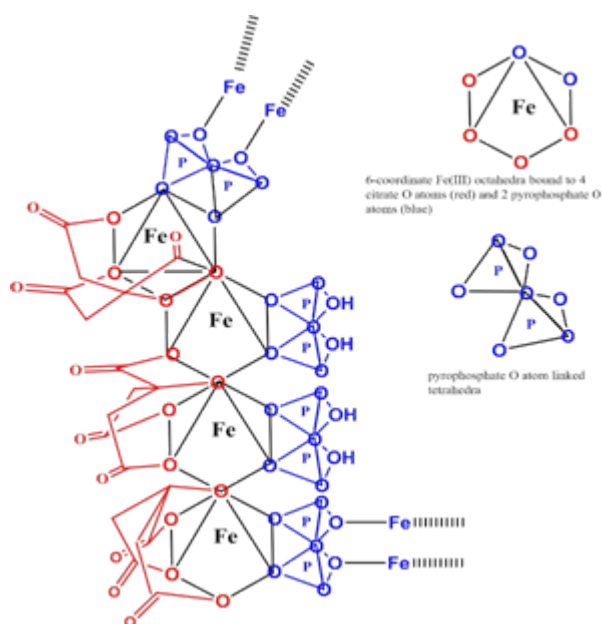
Nom propre : citrate de pyrophosphate ferrique

Noms chimiques : cation de fer (3+), 2-oxydopropane-1,2,3-tricarboxylate, diphosphate acide propane-1,2,3-tricarboxylique, 2-hydroxy-, fer (3+), diphosphate

Formule moléculaire : $[\text{Fe}_4^{3+}(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_3(\text{P}_2\text{O}_7)_3]$

Masse moléculaire : 1313

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : TRIFERIC AVNU (citrate de pyrophosphate ferrique) ne contient aucun centre asymétrique.

Le citrate de pyrophosphate ferrique est une poudre amorphe de couleur jaune à verte. La substance médicamenteuse ne fond pas et ne change pas d'état lorsque la température est inférieure à 300 °C. La décomposition thermique a été observée à une température de 263 ± 3 °C. Le citrate de pyrophosphate ferrique est librement soluble dans l'eau (> 100 g/L) et complètement insoluble dans la plupart des solvants organiques (méthanol, acétone, tétrahydrofurane, diméthylformamide, diméthylsulfoxyde). Une solution à 5 % dans l'eau a un pH d'environ 6.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

Tableau 4 : Résumé des données démographiques des essais cliniques sur la supplémentation en fer pour maintenir le taux d'hémoglobine chez les adultes atteints d'insuffisance rénale chronique terminale et sous hémodialyse

| N° de l'étude | Méthodologie | Posologie, voie d'administration, durée | Nombre de sujets (n) | Âge moyen (tranche) | Sexe (%) | Race (%) |
|---------------|--|--|---|---------------------|------------------|---|
| Étude 1 | Répartition aléatoire, simple insu (patient), avec deux groupes parallèles et contrôle par placebo | Citrate de pyrophosphate ferrique : 110 µg de fer élémentaire/L de dialysat; Placebo 48 semaines | 305 patients atteints d'insuffisance rénale chronique terminale et sous hémodialyse | 59 ans (23-89) | H (68) F (32) | Blanc (55,2) Noir (32,1) Autre (12,7) |
| Étude 2 | Répartition aléatoire, simple insu, avec contrôle par placebo | Citrate de pyrophosphate ferrique : 110 µg de fer élémentaire/L de dialysat; Placebo 48 semaines | 294 patients atteints d'insuffisance rénale chronique terminale et sous hémodialyse | 60 ans (20-89) | H (59) F (41) | Blanc (53,5) Noir (39,9) Autre (6,6) |

L'innocuité et l'efficacité du citrate de pyrophosphate ferrique chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique terminale et sous hémodialyse ont été évaluées dans deux études cliniques clés à répartition aléatoire, à simple insu et contrôlées par placebo.

Les études clés ont recruté des patients présentant un taux d'hémoglobine (Hb) de 9 g/dL à 12 g/dL, une saturation de transferrine supérieure à 20 % et une concentration de ferritine sérique supérieure à 200 µg/L. La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction de la valeur d'Hb mesurée avant la répartition et par la dose d'ESA au moment de la répartition. Les sujets admissibles ont été répartis dans un rapport 1:1 pour recevoir du citrate de pyrophosphate ferrique ajouté à un concentré de bicarbonate dans une concentration finale de 110 µg de fer élémentaire/L dans un dialysat ou un placebo (dialysat standard sans citrate de pyrophosphate ferrique) administré 3 à 4 fois par semaine pendant l'hémodialyse. L'administration du médicament à l'étude a été suspendue pendant au moins 4 semaines si l'un des critères suivants était satisfait : saturation de transferrine supérieure avant la dialyse > 50 %; ou une concentration de ferritine sérique > 1 200 µg/L. Les sujets devaient poursuivre le traitement qui leur avait été attribué au hasard jusqu'à l'atteinte de critères préétablis relatifs à l'Hb et à la ferritine, indiquant la nécessité de modifier le traitement de l'anémie, ou jusqu'à la fin des 48 semaines. La plupart des patients recevaient initialement une dose stable d'agents stimulant l'érythropoïèse (ASE). Après la répartition aléatoire, le produit d'ASE, la dose ou la voie d'administration ne devaient pas être modifiés et l'administration de fer par voie orale ou intraveineuse n'était pas autorisée.

Le principal critère d'évaluation des études était la variation moyenne du taux d'Hb entre le début et la période de fin de traitement (taux d'Hb moyen au cours du dernier sixième [1/6] de la période de traitement à répartition aléatoire). Environ 18 % des patients ont poursuivi l'étude jusqu'à la fin des 48 semaines prévues.

Les critères d'évaluation secondaires incluaient la variation de la concentration en hémoglobine dans les réticulocytes et de la ferritine entre le début de l'étude et la période de fin de traitement, ainsi que la variation du taux de fer sérique avant la dialyse entre le début de l'étude et la période de fin de traitement.

Le tableau 5 présente les variations moyennes des paramètres relatifs à l'hémoglobine et au fer dans chaque groupe de traitement entre le début de l'étude et la période de fin de traitement dans la population en intention de traiter.

14.2 Résultats de l'étude

Tableau 5 : Variation du taux d'hémoglobine (Hb), de ferritine, d'hémoglobine dans les réticulocytes et de saturation de transferrine entre le début de l'étude et la période de fin de traitement

| Paramètre | Étude 1 | | Étude 2 | |
|--|--|--------------------|--|--------------------|
| | Citrate de pyrophosphate ferrique n = 152 | Placebo n = 153 | Citrate de pyrophosphate ferrique n = 147 | Placebo |
| Taux d'hémoglobine initial Moyenne ± écart-type, g/L | 109,6 (5,92) | 109,1 (6,32) | 109,6 (6,05) | 109,4 (6,22) |
| Variation du taux d'hémoglobine entre le début et la période de fin de traitement Moyenne ± écart-type, g/L | -0,3 (11,47) [†] | -3,8 (12,40) | -0,8 (11,52) [†] | -4,4 (11,57) |
| Taux de ferritine initial* Moyenne (écart-type), µg/L | 507,7 (194,77) | 511,3 (209,68) | 513,8 (200,68) | 478,8 (201,22) |
| Taux de ferritine, variation entre le début et la période de fin de traitement* Moyenne (écart-type), µg/L | -72,3 (133,40) | -143,1 (188,28) | -67,1 (164,39) | -122,7 (269,70) |
| Hémoglobine dans les réticulocytes initiale* Moyenne (écart-type), pg | 32,36 (1,985) | 32,57 (1,953) | 32,56 (2,234) | 32,54 (1,921) |
| Hémoglobine dans les réticulocytes, variation entre le début et la période de fin de traitement* Moyenne (écart-type), pg | -0,23 (1,203) | -0,91 (1,413) | -0,56 (1,459) | -0,86 (1,480) |
| Saturation de transferrine initiale* Moyenne (écart-type), % | 28,1 (8,23) | 27,1 (7,79) | 27,9 (8,23) | 28,2 (8,56) |
| Saturation de transferrine, variation entre le début et la période de fin de traitement* Moyenne (écart-type), % | -1,1 (9,16) | -3,0 (7,70) | -0,9 (7,65) | -3,7 (7,33) |

[†] $p < 0,05$ pour le principal paramètre d'efficacité

* Valeurs calculées en utilisant tous les patients avec des données de référence et de suivi. La taille de l'échantillon varie entre 149 et 151 dans l'étude SFP-4 et entre 141 et 143 dans l'étude SFP-5.

14.3 Études comparatives de biodisponibilité

L'étude 3 a été menée chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique terminale et sous hémodialyse pour établir l'équivalence lorsque le citrate de pyrophosphate ferrique est administré par hémodialyse comparativement à lorsqu'il est administré par voie intraveineuse dans la ligne artérielle (avant le dialyseur) et dans la ligne veineuse (après le dialyseur).

L'étude 3 était une étude clé, d'équivalence clinique croisée à répartition aléatoire en ouvert menée chez des adultes atteints d'insuffisance rénale chronique terminale et sous hémodialyse. Chaque patient a reçu une hémodialyse initiale suivie de trois traitements dans un ordre aléatoire. Les traitements étaient les suivants : A) TRIFERIC AVNU à 6,5 mg de fer par voie intraveineuse avant le dialyseur; B) profil de fer basal sur une période de 4 heures; D) citrate de pyrophosphate ferrique à 2 µM (110 µg fer/L) par hémodialyse; V) TRIFERIC AVNU à 6,5 mg de fer par voie intraveineuse après le dialyseur. La séance d'hémodialyse durait 4 heures, et les perfusions intraveineuses étaient administrées pendant 3 heures.

L'administration intraveineuse de TRIFERIC AVNU, soit avant le dialyseur (traitement A), soit après le dialyseur (traitement V), a mené à des expositions au Fe_{total} et au fer lié à la transferrine dans le plasma (C_{max} et SSC_{fin}) ainsi qu'à une exposition au fer total dans le sérum comparables à celles observées après l'administration de citrate de pyrophosphate ferrique par le dialysat (traitement D) selon la C_{max} et la SSC_{fin} indiquées au tableau 6 (25 patients ont été inclus dans cette analyse).

Tableau 6 : Résumé de l'analyse principale de l'évaluation de la biodisponibilité relative du fer total et du fer lié à la transferrine dans le plasma (principal critère d'évaluation)

| Analyte dans le plasma | Traitement du test ^a | Paramètre | Moyenne géométrique selon les moindres carrés (test) | Moyenne géométrique selon les moindres carrés (référence) ^b | Test / référence ^b (%) | Intervalle de confiance à 90 % |
|---------------------------|---------------------------------|-----------------------|--|--|-----------------------------------|--------------------------------|
| Fe_{total} | A | C_{max} (µg/dL) | 211,39 | 207,52 | 101,9 | (93,3 - 111,2) |
| | | SSC_{fin} (h*µg/dL) | 1524,50 | 1489,88 | 102,3 | (94,7 - 110,6) |
| | V | C_{max} (µg/dL) | 194,41 | 207,52 | 93,7 | (85,8 - 102,2) |
| | | SSC_{fin} (h*µg/dL) | 1441,95 | 1489,88 | 96,8 | (89,6 - 104,6) |
| Fer lié à la transferrine | A | C_{max} (µg/dL) | 193,71 | 186,73 | 103,7 | (97,5 - 110,4) |
| | | SSC_{fin} (h*µg/dL) | 1419,92 | 1411,27 | 100,6 | (91,4 - 110,8) |
| | V | C_{max} (µg/dL) | 178,25 | 186,73 | 95,5 | (89,7 - 101,6) |
| | | SSC_{fin} (h*µg/dL) | 1288,90 | 1411,27 | 91,3 | (82,9 - 100,6) |

^a Test = traitement A = artériel; TRIFERIC AVNU à 6,5 mg par voie intraveineuse avant le dialyseur x 3 heures; traitement V = veineux; TRIFERIC AVNU à 6,5 mg par voie intraveineuse après le dialyseur x 3 heures.

^b Référence = traitement D = hémodialyse; citrate de pyrophosphate ferrique à 2 µM par le dialysat x 4 heures.

Les résultats de cette étude révèlent que TRIFERIC AVNU administré par voie intraveineuse avant le dialyseur (ligne artérielle) ou après le dialyseur (chambre compte-gouttes veineuse) a été équivalent au citrate de pyrophosphate ferrique administré par le dialysat selon les mesures du Fe_{total} dans le plasma, du fer lié à la transferrine dans le plasma et du fer total dans le sérum.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Dans les études de toxicité à doses répétées effectuées chez des rats, l'administration de citrate de pyrophosphate ferrique par perfusion intraveineuse d'une heure à raison de trois fois par semaine pendant 26 semaines a provoqué une irritation locale au site de perfusion et une accumulation de fer dans de nombreux tissus. La dose sans effet indésirable observé (DSEIO) a été déterminée comme étant $\leq 2,3/1,2/0,2$ mg de fer/kg (la dose a été réduite deux fois de 2,3 mg de fer/kg à 1,2 mg de fer/kg et à 0,2 mg de fer/kg pendant l'étude). Une accumulation de fer tissulaire similaire et une irritation locale au site de perfusion ont été observées après l'administration répétée de citrate de pyrophosphate ferrique chez le chien. Alors que les chiens ont toléré une perfusion intraveineuse de citrate de pyrophosphate ferrique à des doses allant jusqu'à 3,5 mg de fer/kg administrés trois fois par semaine par perfusion intraveineuse jusqu'à 39 semaines, aucune DSEIO n'a pas été déterminée. Les effets liés au citrate de pyrophosphate ferrique comprenaient une accumulation de fer dans les tissus et une incidence accrue de microgranulomes hépatiques à toutes les doses, une hyperplasie lymphoïde de la muqueuse de la vésicule biliaire minime chez quelques chiens à $\geq 2,3$ mg de fer/kg et une basophilie tubulaire rénale minimale chez deux femelles à 3,5 mg de fer/kg. Les doses dans ces études étaient de 2 à 6 fois la dose moyenne de TRIFERIC AVNU administrée aux humains (0,1 mg de fer/kg) trois fois par semaine.

Cancérogénicité :

Aucune étude n'a été menée pour évaluer le potentiel carcinogène du citrate de pyrophosphate ferrique.

Génotoxicité :

Le citrate de pyrophosphate ferrique a montré un effet clastogène lors du test d'aberrations chromosomiques *in vitro* dans des cellules ovariennes du hamster chinois (CHO) en présence d'activation métabolique. Le citrate de pyrophosphate ferrique n'a montré aucun effet mutagène lors du test bactérien de mutation inverse (test d'Ames) *in vitro* ni d'effet clastogène lors du test d'aberrations chromosomiques *in vitro* dans des cellules CHO en l'absence d'activation métabolique ou lors du test *in vivo* du micronoyau de souris.

Toxicologie de la reproduction et du développement :

Dans le cadre d'une étude combinée portant sur la fertilité mâle et femelle et les premiers stades de développement embryonnaire effectuée chez le rat, du citrate de pyrophosphate ferrique a été administré par voie intraveineuse pendant une heure trois fois par semaine à des doses allant jusqu'à 1,2 mg de fer/kg chez les mâles et 4,7 mg de fer/kg chez les femelles. Aucun effet indésirable sur la fertilité ou la reproduction n'a été noté. La dose toxique pour la mère de 4,7 mg/kg de citrate de pyrophosphate ferrique n'a eu aucun effet toxique sur l'embryon en développement. Ces niveaux de toxicité pour la reproduction sans effet observé dans l'étude sont de 12 à 46 fois la dose administrée à l'homme (0,1 mg de fer élémentaire/kg) de TRIFERIC AVNU trois fois par semaine.

Dans le cadre d'études de toxicité pour le développement embryofœtal, le citrate de pyrophosphate ferrique a été administré par perfusion intraveineuse d'une heure à des rates et des lapines gravides pendant la phase d'organogenèse. Aucune toxicité pour la mère ou pour le développement n'a été observée à des doses maximales de 3,5 mg de fer/kg chez les rates (35 fois la dose de fer administrée à l'homme par TRIFERIC AVNU) et de 2,3 mg de fer/kg chez les lapines (23 fois la dose de fer administrée à l'homme par TRIFERIC AVNU). Des doses toxiques pour la mère ont eu un effet sur le développement embryofœtal, entraînant une perte post-implantation attribuable à des résorptions précoces, un placenta anormal, un faible poids fœtal et des malformations à la tête et aux vertèbres du fœtus à une dose de 10,5 mg de fer/kg chez les rates (105 fois la dose de fer administrée à l'homme par TRIFERIC AVNU) et des malformations vertébrales à une dose de 4,7 mg de fer/kg chez les lapines (47 fois la dose de fer administrée aux humains par TRIFERIC AVNU).

Une étude portant sur le développement pré- et postnatal a été menée chez des rates gravides qui ont reçu des doses maximales de 10,5 mg de fer/kg de citrate de pyrophosphate ferrique par voie intraveineuse. La dose toxique pour la mère de 10,5 mg de fer/kg (105 fois la dose de fer administrée à l'homme par TRIFERIC AVNU) a entraîné des réductions du nombre de rejetons vivants et du poids corporel des rejetons. Aucun effet négatif n'a été observé sur la survie des rejetons à des doses maximales de 3,5 mg de fer/kg (35 fois la dose de fer administrée à l'homme par TRIFERIC AVNU), ni sur le comportement, la maturation sexuelle et les paramètres de reproduction des rejetons à n'importe quelle dose.

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

TRIFERIC® AVNU

Préparation injectable de citrate de pyrophosphate ferrique

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **TRIFERIC AVNU** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **TRIFERIC AVNU**.

Mises en garde et précautions importantes

- Les médicaments injectables à base de fer peuvent provoquer des réactions allergiques graves, y compris la mort (anaphylaxie).
- N'utilisez TRIFERIC AVNU que si le personnel est en mesure de traiter sans délai des réactions allergiques sévères.
- Vous serez suivi pour vérifier si des signes et des symptômes de réactions allergiques apparaissent pendant et après votre traitement d'hémodialyse.

Pourquoi TRIFERIC AVNU est-il utilisé?

TRIFERIC AVNU est utilisé pour maintenir le taux de fer chez les patients adultes atteints d'insuffisance rénale chronique pendant une hémodialyse.

Comment TRIFERIC AVNU agit-il?

Le fer contenu dans TRIFERIC AVNU est utilisé pour reconstituer les taux de fer que votre organisme perd pendant l'hémodialyse. Le fer est un élément essentiel de vos globules rouges qui transportent l'oxygène partout dans votre organisme.

Quels sont les ingrédients de TRIFERIC AVNU?

Ingrédient médicamenteux : citrate de pyrophosphate ferrique

Ingrédient non médicamenteux : eau pour injection

TRIFERIC AVNU est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Solution, 1,5 mg de fer élémentaire par mL

Ne prenez pas TRIFERIC AVNU si :

- vous êtes allergique au citrate de pyrophosphate ferrique ou à l'un de ses ingrédients. En cas de doute, parlez-en à votre professionnel de la santé avant de prendre TRIFERIC AVNU.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TRIFERIC AVNU, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez déjà eu des réactions **allergiques** à d'autres médicaments injectables contenant du fer. Les réactions allergiques peuvent inclure une baisse significative de la pression artérielle, un choc, une perte de conscience et/ou un collapsus.
- vous avez une **infection sévère**;
- votre pression **artérielle est basse**;

- votre taux de fer est bas ou vous êtes **anémique**;
- vous avez des **problèmes de foie** (hépatite, cirrhose)

Autres mises en garde à connaître :

Grossesse et allaitement :

Si vous êtes enceinte, prévoyez le devenir ou pensez l'être, il existe des risques spécifiques dont vous devriez discuter avec votre professionnel de la santé.

- Utilisez une méthode contraceptive efficace pendant le traitement. Parlez à votre professionnel de la santé des méthodes de contraception qui pourraient vous convenir pendant cette période.
- Vous allaitez ou prévoyez d'allaiter

Suivi et tests

Votre médecin effectuera des analyses de sang pour surveiller votre taux de fer pendant votre traitement par TRIFERIC AVNU.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Comment prendre TRIFERIC AVNU :

- TRIFERIC AVNU sera administré par un professionnel de la santé qualifié.
- Vous recevrez TRIFERIC AVNU dans un lieu où toute réaction allergique pourra être traitée immédiatement. Vous serez suivi attentivement pendant et après le traitement d'hémodialyse.
- Votre professionnel de la santé doit s'assurer que TRIFERIC AVNU est correctement préparé avant de vous l'administrer.
- La dose habituelle est de 4,5 mL de TRIFERIC AVNU en un seul traitement d'hémodialyse.
- Le médicament sera lentement perfusé dans votre veine.
- La perfusion durera environ de 3 ou 4 heures.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de TRIFERIC AVNU, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si votre dose prévue a été oubliée, informez-en votre professionnel de la santé à votre prochain traitement de dialyse.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TRIFERIC AVNU?

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

Les effets secondaires de TRIFERIC AVNU peuvent inclure les suivants :

- Mal au dos
- Vision floue
- Frissons
- Constipation

- Diarrhée
- Vertiges
- Sensation de chaleur ou de froid
- Fièvre
- Céphalée
- Démangeaisons cutanées
- Faiblesse musculaire ou spasme
- Nausées
- Douleurs dans les mains, les bras, les jambes, les pieds
- Douleurs d'estomac
- Jambes ou mains enflées
- Fatigue
- Mal de gorge
- Mal de dents
- Vomissements
- Faiblesse
- Blessures ou coupures

| Effets secondaires graves et mesure à prendre | | | |
|--|--|-------------------|---|
| Symptôme ou effet | Communiquez avec votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement |
| | Seulement si l'effet est grave | Dans tous les cas | |
| FRÉQUENT | | | |
| Chute soudaine de la pression artérielle ou pression artérielle basse : étourdissements, évanouissements, vertiges, trouble de vision, nausées, vomissements, fatigue (peuvent survenir lorsque vous passez de la position couchée ou assise à la position debout) | | | √ |
| Surcharge hydrique : prise de poids, gonflement, toux ou essoufflement | | √ | |
| Infection des voies urinaires (infection du système urinaire, y compris les reins, les uretères, la vessie et l'urètre) : douleurs ou sensation de brûlure en urinant, mictions fréquentes, sang dans les urines, douleurs dans le bassin, urine forte odeur, urine trouble | | √ | |
| Asthme : difficulté à respirer et toux, oppression thoracique, respiration sifflante ou sifflement lors de la respiration | | √ | |
| Problèmes au site de la fistule artérioveineuse (connexion entre la veine et l'artère) | | √ | |

| Effets secondaires graves et mesure à prendre | | | |
|---|--|-------------------|---|
| Symptôme ou effet | Communiquez avec votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement |
| | Seulement si l'effet est grave | Dans tous les cas | |
| Hyperparathyroïdie secondaire (affection thyroïdienne) : douleurs abdominales, faiblesse, douleurs osseuses et articulaires | | √ | |
| Hyperkaliémie (taux élevés de potassium dans le sang) : anomalie dans les tests de laboratoire | | √ | |
| Arrêt cardiaque (crise cardiaque) : pression ou douleurs de compression entre les omoplates, dans la poitrine, la mâchoire, le bras gauche ou le haut de l'abdomen, essoufflement, étourdissements, fatigue, étourdissements, peau moite, transpiration, indigestion, anxiété, sensation de de faiblesse, sensation de battements irréguliers possible | | | √ |
| Neuropathie périphérique : sensations d'engourdissement, picotements et fourmillements, faiblesse du corps | | √ | |
| Œdème pulmonaire (excès de liquide dans les poumons) : difficulté à respirer qui s'aggrave avec l'activité ou en position couchée, essoufflement extrême, respiration sifflante ou haletante, peau froide et moite, rythme cardiaque irrégulier, toux qui produit des expectorations mousseuses, lèvres teintées de bleu | | √ | |
| Infection diabétique du pied : douleurs, ulcère avec écoulement de pus | | √ | |
| Pneumonie (infection des poumons) : douleurs thoraciques lorsque vous respirez ou toussiez, confusion, toux pouvant produire des mucosités, fatigue, fièvre, transpiration et frissons, nausées, vomissements ou diarrhée, essoufflement | | | √ |
| PEU FRÉQUENT | | | |
| Réaction allergique – pouvant parfois menacer la vie, démangeaisons intenses, urticaire, nausées, enflure au visage, aux lèvres, à la langue ou à la gorge, difficulté à respirer, rougeur de la peau, pression artérielle basse ou étourdissements | | | √ |

| Effets secondaires graves et mesure à prendre | | | |
|--|--|-------------------|---|
| Symptôme ou effet | Communiquez avec votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement |
| | Seulement si l'effet est grave | Dans tous les cas | |
| Douleurs thoraciques : oppression ou douleurs dans la poitrine | | √ | |
| Thrombopénie (faible taux de plaquettes sanguines) : ecchymoses ou saignements plus longs que d'habitude si vous vous blessez, fatigue et faiblesse | | √ | |
| Hyperbilirubinémie (taux élevés de bilirubine dans le sang) : jaunisse (jaunissement de la peau ou du blanc des yeux), urine foncée, perte d'appétit, fatigue | | √ | |

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conservez à une température de 15 à 30 °C. Protégez de la lumière. Ne congélez pas le produit. Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de TRIFERIC AVNU :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie intégrale, rédigée à l'attention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), sur le site du fabricant www.trifericavnu.com, ou encore en composant le 1-855-333-4315.

Le présent dépliant a été rédigé par Rockwell Medical, Inc.

TRIFERIC AVNU est importé/distribué par RMC Healthcare Inc., Parksville
(Colombie-Britannique) V9P 2B1

Dernière révision : 21 avril 2021