

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**P<sup>r</sup>Trecondyv<sup>®</sup>**

tréosulfan pour injection

Poudre lyophilisée, 1 g / fiole et 5 g / fiole, perfusion intraveineuse

Agents antinéoplasiques, agents alkylants

Medexus Inc.  
35, chemin Nixon, Unité 1  
Bolton, Ontario  
L7E 1K1

Date d'approbation initiale :

Le 25 juin 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 244137

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Aucune.

### TABLE DES MATIÈRES

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE .....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » .....</b>	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique .....	5
4.3 Administration .....	5
4.4 Reconstitution .....	5
4.5 Dose oubliée .....	6
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>6</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE .....</b>	<b>7</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>	<b>7</b>
7.1 Populations particulières .....	10
7.1.1 Femmes enceintes.....	10
7.1.2 Allaitement .....	10
7.1.3 Enfants.....	10
7.1.4 Personnes âgées .....	10
<b>8 effets indésirables.....</b>	<b>11</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	11
8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques (Adultes) .....	11
8.3 Effets indésirables (moins fréquents) identifiés lors des essais cliniques (Adultes)	13
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives (Adultes) .....	14
8.5 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques (Enfants).....	15
8.6 Effets indésirables (moins fréquents) identifiés lors des essais cliniques (Enfants)	15
8.7 Effets indésirables identifiés après la mise en marché.....	16
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>16</b>
9.1 Aperçu.....	16
9.2 Interactions médicament-médicaments.....	16

<b>10</b>	<b>MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>16</b>
10.1	Mode d'action.....	16
10.2	Pharmacodynamie .....	16
10.3	Pharmacocinétique .....	17
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....</b>	<b>18</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>18</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>19</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>19</b>
14.1	Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude .....	19
<b>15</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>21</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>	<b>24</b>

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

### 1 INDICATIONS

Trecondyv® (tréosulfan) est indiqué en association avec la fludarabine dans le cadre du traitement de conditionnement précédant une allogreffe de cellules souches :

- chez les patients adultes souffrant de leucémie myéloïde aiguë (AML) ou de syndrome myélodysplasique (MDS) qui sont plus à risque accru avec les traitements de conditionnement conventionnels,
- chez les patients pédiatriques de plus d'un an atteints d'AML ou de MDS.

L'administration de tréosulfan doit se faire sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de conditionnement précédant une allogreffe de cellules souches.

#### Restrictions d'emploi

Trecondyv® n'est pas indiqué chez les patients qui subissent une allogreffe de cellules souches pour une anémie de Fanconi et d'autres troubles de la réparation de l'ADN.

#### 1.1 Enfants

**Enfants (> 1 an à 18 ans) :** L'emploi de Trecondyv® n'a pas fait l'objet d'études approfondies chez la population pédiatrique .

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'indication de Trecondyv® au sein de la population gériatrique n'entraîne aucune différence d'importance en matière d'innocuité ou d'efficacité.

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire dans aucun des sous-groupes de la population plus âgée.

### 2 CONTRE-INDICATIONS

Le tréosulfan est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non-médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section « Formes posologiques, concentration, composition et emballage ».

- Maladie infectieuse active non contrôlée
- Grave insuffisance concomitante du cœur, des poumons, du foie ou des reins
- Anémie de Fanconi et autres troubles de réparation de l'ADN
- Grossesse
- Administration d'un vaccin vivant

### 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

#### Mises en garde et précautions importantes :

- Myélosuppression
- Cause une grave myélosuppression prolongée
- Une greffe de cellules souches est requise afin d'éviter les complications potentiellement fatales d'une myélosuppression prolongée

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

L'administration de Trecondyv<sup>®</sup> doit se faire sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de conditionnement précédant une allogreffe de cellules souches.

#### 4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Trecondyv<sup>®</sup> est administré en association avec la fludarabine.

La dose recommandée et le calendrier d'administration sont les suivants :

- Tréosulfan à raison de 10 g/m<sup>2</sup> de surface corporelle par jour sous forme de perfusion intraveineuse de deux heures, administrée trois jours d'affilée (jours -4, -3 et -2) avant la greffe de cellules souches (jour 0). La dose totale de tréosulfan est de 30 g/m<sup>2</sup>;
- Fludarabine à raison de 30 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle par jour sous forme de perfusion intraveineuse sur une demi-heure, administrée 5 jours d'affilée (jours -6, -5, -4, -3 et -2) avant la greffe de cellules souches (jour 0). La dose totale de fludarabine est de 150 mg/m<sup>2</sup>;
- Le tréosulfan doit être administré avant la fludarabine les jours -4, -3, -2 (schéma FT10).

Santé Canada n'a pas autorisé l'emploi de Trecondyv<sup>®</sup> chez les enfants de moins d'un an.

Aucun ajustement de la dose n'est requis en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée, mais le tréosulfan est contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance grave (voir la section **CONTRE-INDICATIONS**).

#### 4.3 Administration

Trecondyv<sup>®</sup> est destiné à l'administration intraveineuse sous forme de perfusion de deux heures. L'administration intraveineuse doit être effectuée selon une technique sécuritaire afin d'éviter toute extravasation.

Lors de la manutention du tréosulfan, on doit éviter toute inhalation et tout contact avec la peau ou les muqueuses. Tout personnel enceinte ne devrait pas manipuler d'agents cytotoxiques.

On doit envisager l'administration d'un traitement antiémétique prophylactique pendant le traitement par Trecondyv<sup>®</sup>.

#### 4.4 Reconstitution

Dissoudre Trecondyv<sup>®</sup> dans du chlorure de sodium pour injection à 0,45 % ou 0,9 %, ou du glucose

pour injection à 5 % ou de l'eau pour injection.

Trecondyv<sup>®</sup> est dissout à même son contenant d'origine en verre. On y ajoute le solvant et on agite. Les solutions reconstituées de Trecondyv<sup>®</sup> peuvent être combinées dans une fiole de verre plus grande ou dans un sac à perfusion en EVA ou en PE.

Si on observe des problèmes de solubilité lorsqu'on agite la solution, on peut prolonger le temps de repos ou réchauffer légèrement la solution reconstituée (chaleur de la main) pour améliorer la dissolution.

**Tableau 1 - Reconstitution**

Taille de la fiole	Volume de diluent à être ajouté à la fiole	Capacité approximative de la fiole	Concentration nominale par mL
1 g	20 mL	38 mL	50 mg/mL
5 g	100 mL	119 mL	50 mg/mL

La solution reconstituée de Trecondyv<sup>®</sup> demeure stable pendant 3 jours à une température de 15 °C à 30 °C. Ne pas conserver au réfrigérateur (2 °C – 8 °C), ce qui pourrait entraîner la formation d'un précipité. Ne pas utiliser la solution si elle contient un précipité [voir ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT (11)]

Puisque le tréosulfan n'a fait l'objet d'aucune étude de compatibilité, on ne doit pas le mélanger avec d'autres produits médicaux.

#### 4.5 Dose oubliée

Une dose oubliée augmenterait le risque de rejet de la greffe primaire

## 5 SURDOSAGE

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

Il n'existe aucun antidote connu pour Trecondyv<sup>®</sup> autre que la transplantation de moelle (greffe de cellules souches). Sans la transplantation de moelle, la dose recommandée de Trecondyv<sup>®</sup> constituerait une surdose de tréosulfan.

Le principal effet toxique du tréosulfan est une profonde myéloablation et une pancytopenie. Une acidose, une toxicité cutanée, des nausées, des vomissements et une gastrite peuvent également survenir. Le profil hématologique devrait être sous étroite surveillance et des mesures de soutien vigoureuses devraient être instituées, tel qu'indiquées sur le plan médical.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / Concentration/Composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Poudre lyophilisée 1 g ou 5 g par fiole	Aucun

Trecondyv® est présenté sous forme de poudre cristalline lyophilisée stérile blanche dans des fioles de verre à usage unique contenant 1 g ou 5 g de tréosulfan.

### Trecondyv® 1 g de poudre lyophilisée

Fiole de type I en verre incolore, avec bouchon de caoutchouc et capuchon d'aluminium contenant 1 g de tréosulfan.

### Trecondyv® 5 g de poudre lyophilisée

Fiole de type I en verre incolore, avec bouchon de caoutchouc et capuchon d'aluminium contenant 5 g de tréosulfan.

Trecondyv® est offert en boîtes de 1 fiole chacune.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter l'Encadré des Mises en garde et précautions importantes au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé [Section 3].

Les mises en garde suivantes concernent les différents effets physiologiques du Trecondyv® dans un contexte d'allogreffe de cellules souches.

### **Généralités**

Le tréosulfan est considéré comme un irritant. L'application intraveineuse doit être effectuée selon une technique sécuritaire. En cas d'extravasation soupçonnée, on doit implanter des mesures générales de sécurité. Aucune mesure spécifique ne s'est avérée particulièrement recommandable.

Durant un essai clinique de phase 3 (MC-FludT.14/L Trial II) des effets indésirables apparus pendant le traitement (EIAT) ont été signalés par 92,6 % des patients du groupe traité par le tréosulfan. Les EIAT signalés le plus souvent touchaient les CSO « Troubles gastro-intestinaux », « Troubles d'ordre général et au point d'administration » et « Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs » (EIAT signalés par 68,1 %, 56,3 %, et 37,8 % des patients, respectivement).

Des EIAT de grade III selon les critères de terminologie standards pour les événements indésirables (CTCAE - *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) ont été signalés par 54,8 % des patients du groupe recevant le tréosulfan. Des effets indésirables graves (EIG) ont été rapportés par 8,5 % des patients dans le groupe tréosulfan.

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

Les affections secondaires malignes représentent des complications bien établies chez les survivants à long terme après une allogreffe de cellules souches.

Le risque possible d'une deuxième tumeur devrait être expliqué au patient. Sur la base des données humaines, le tréosulfan a été classé par l'IARC (*International Agency for Research on Cancer*) en tant que carcinogène humain du Groupe 1.

### **Cardiovasculaire**

Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque grave diagnostiquée par ÉCG et de fraction d'éjection du ventricule gauche (FÉVG) < 40 % ou de grave insuffisance pulmonaire ont été exclus de l'étude clinique pivot et, par conséquent, l'innocuité et l'efficacité de TRECONDYV chez ces patients n'ont pas été établies.

Dans le cadre du programme clinique sur le tréosulfan, des arythmies cardiaques (p. ex. fibrillation auriculaire, arythmie respiratoire sinusale) et des insuffisances cardiaques sont survenus chez 18,1 % et 1,0 % des patients adultes traités par un traitement de conditionnement à base de tréosulfan, respectivement. Les effets indésirables graves de nature cardiaque survenus pendant le traitement – dysfonctionnement systolique du ventriculaire gauche, infarctus du myocarde, tachycardie paroxystique auriculaire et dysfonctionnement du ventricule droit – ont été signalés dans le groupe traité par le tréosulfan pendant l'essai clinique de phase 3 (MC-FludT.14/L Trial II), même si aucun de ces effets n'était considéré relié au tréosulfan.

Aucune étude clinique approfondie des intervalles QT/QTc n'a été menée pour écarter l'effet de TRECONDYV sur une prolongation de l'intervalle QT *in vivo*. Les études *in vitro* sur l'activité électrophysiologique du tréosulfan sur les canaux ioniques cardiaques et les tests de potentiel proarythmique des cardiomyocytes dérivés des cellules souches pluripotentes induites (CSPi), au moyen des réseaux des microélectrodes (MEA), n'ont pas révélé de changements fonctionnels ou structurels limitant la dose.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Le tréosulfan influence modérément la capacité de conduire ou d'utiliser des machines. Il est probable que certaines réactions indésirables du tréosulfan comme la nausée, les vomissements ou l'étourdissement pourraient affecter ces fonctions.

On doit faire preuve de prudence lorsqu'on conduit ou qu'on opère un véhicule ou des machines potentiellement dangereuses.

### **Gastro-intestinal**

Les mucosités buccales (y compris de gravité très élevée) est un effet indésirable très fréquent du traitement de conditionnement par le tréosulfan précédant une allogreffe de cellules souches. (8). On recommande un traitement prophylactique des mucosités (p. ex. antimicrobiens topiques, protecteurs cutanés/barrières cutanées, glace et hygiène buccale adéquate).

### **Maladie du greffon contre l'hôte (GVHD)**

La maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) est couramment observée après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Les résultats respectifs obtenus avec le schéma à 10 g/m<sup>2</sup>/j x 3 sont présentés dans le tableau qui suit.



**Tableau 3 : Résumé des maladies du greffon contre l'hôte dans un essai contrôlé par ingrédient actif (MC-FludT.14/L Trial II)**

Paramètre	Tréosulfan	Busulfan	Valeur de <i>p</i>
Nombre de patients	268	283	
GvHD aiguë, tous grades; % (IC à 95 %)	52,8 (46,8, 58,8)	57,2 (51,5, 63,0)	0,2038
GvHD aiguë, grades III/IV; % (IC à 95 %)	6,4 (3,4, 9,3)	8,1 (4,9, 11,3)	0,4267
GvHD chronique <sup>a</sup> ; % (IC à 95 %)	61,7 (55,1, 68,3)	60,3 (53,8, 66,7)	0,9964
GvHD chronique extensive; % (IC à 95 %)	19,8 (14,5, 25,1)	28,6 (22,5, 34,7)	0,0750

### Hépatique

Les taux de transaminases, de bilirubine, de gammaglutamyl transférase et de phosphatase alcaline sont généralement accrus chez les patients qui reçoivent un traitement de conditionnement à base de tréosulfan.

### Hématologique

L'effet thérapeutique désiré du traitement de conditionnement par le tréosulfan est une profonde myélosuppression avec pancytopénie survenant chez tous les patients. Il est donc recommandé de surveiller fréquemment les numérations globulaires jusqu'à ce que le système hématopoïétique se soit rétabli. Pendant les phases de grave neutropénie (la durée médiane de la période neutropénique est de 14-17,5 jours chez les adultes et 21-24 jours chez les enfants telle qu'observée dans l'étude MC-FludT.17/M), le risque d'infection est accru.

On doit donc considérer un traitement anti-infectieux prophylactique ou empirique (bactérien, viral, fongique). On doit fournir un soutien en facteurs de croissance (G-CSF, GM-CSF), en plaquettes et/ou en globules rouges, tel qu'indiqué.

### Surveillance et épreuves de laboratoire (voir aussi la section 8.4)

Les patients qui reçoivent TRECONDYV devraient être surveillés quotidiennement, au moyen d'une formule sanguine complète, incluant le différentiel et la numération quantitative des plaquettes, jusqu'à ce que la greffe soit démontrée.

Dans le but de détecter toute hépatotoxicité, les taux de transaminases sériques, de phosphatase alcaline et de bilirubine devraient être évalués à tous les jours jusqu'au jour 28 après la greffe.

On doit surveiller la fonction cardiaque sur une base régulière chez les patients qui reçoivent TRECONDYV.

### Neurologique

Dans le cadre du programme clinique sur le tréosulfan, les maux de tête et l'étourdissement sont survenus chez 24,5 % et 9,0 % des patients adultes recevant le traitement de conditionnement à base de tréosulfan, respectivement. Les événements indésirables neurologiques graves apparus pendant le traitement – hémorragie intracrânienne et syncope – ont été rapportés dans le groupe traité par le tréosulfan lors d'un essai clinique de phase 3 (MC-FludT.14/L Trial II). Il n'y a que chez un seul patient, qui a présenté une infection de l'encéphale et une hémorragie intracrânienne comme complication secondaire à une sepsie, que l'événement a été considéré comme étant lié au tréosulfan.

### Respiratoire

Au cours du programme clinique sur le tréosulfan, l'épitéxie et la dyspnée sont survenues chez 10,3 % et 8,6 % des patients adultes recevant un traitement de conditionnement à base de tréosulfan,

respectivement. Les événements indésirables respiratoires graves apparus pendant le traitement – insuffisance respiratoire, hémorragie bronchopulmonaire et infection pulmonaire – ont été rapportés dans le groupe traité par le tréosulfan pendant un essai clinique de phase 3 (MC-FludT.14/L Trial II). Seule l'infection pulmonaire a été considérée comme étant liée au tréosulfan. On a observé une association significative entre l'âge et la toxicité respiratoire chez les enfants ayant reçu un traitement de conditionnement par le tréosulfan.

## **Santé sexuelle**

### ***Reproduction***

Tant les hommes que les femmes en âge de procréer qui sont sexuellement actifs doivent assurer une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après la fin de celui-ci.

### ***Fonction sexuelle***

Une suppression ovarienne et une aménorrhée accompagnée de symptôme ménopausiques surviennent couramment chez les patientes préménopausées.

### ***Fertilité***

Le tréosulfan peut altérer la fertilité. Par conséquent, les hommes traités par le tréosulfan ne doivent pas concevoir un enfant pendant leur traitement et pendant jusqu'à 6 mois après la fin du traitement. On doit les inciter à s'informer sur la cryoconservation du sperme avant d'entamer le traitement en raison de la possibilité d'infertilité irréversible des suites du traitement par le tréosulfan.

## **Peau**

On a observé une augmentation de troubles cutanés (p. ex. éruption cutanée, dermatite) lorsque les patients reçoivent une hydratation contenant du bicarbonate de sodium pendant la perfusion de tréosulfan car cela pourrait accélérer la formation d'époxydes alkylants qui dépendent du pH [voir Mode d'action (10.1)]. On doit éviter la crème pour la peau les jours de chimiothérapie.

Les jeunes enfants peuvent présenter un érythème fessier en raison de l'excrétion du tréosulfan dans l'urine. On doit donc changer les couches fréquemment pendant les 6 à 8 heures suivant chaque perfusion de tréosulfan.

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

On ne détient aucune donnée quant à l'emploi du tréosulfan chez la femme enceinte. Le tréosulfan est contre-indiqué pendant la grossesse [voir CONTRE-INDICATIONS (2)].

### **7.1.2 Allaitement**

On ne sait pas si le médicament est excrété dans le lait maternel humain, mais puisque plusieurs médicaments le sont, on doit faire preuve de prudence.

On doit mettre fin à l'allaitement pendant un traitement par le tréosulfan.

### **7.1.3 Enfants**

**Enfants (> 1 an à 18 ans) :** L'emploi de Trecondyv® n'a pas fait l'objet d'études approfondies chez la population pédiatrique.

### **7.1.4 Personnes âgées**

Quatre-vingt-un (13,2 %) des 613 patients adultes traités conformément au programme d'essai

clinique sur Trecondyv® étaient âgés de plus de 65 ans.

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

L'effet thérapeutique désiré du traitement de conditionnement par le tréosulfan est une profonde myélosuppression avec pancytopénie survenant chez tous les patients. Les numérations globulaires se rétablissent généralement après la greffe médullaire.

Les réactions indésirables les plus fréquentes (> 10 %) observées dans le cadre de 5 études cliniques auprès de 613 adultes recevant un traitement de conditionnement par le tréosulfan avant une allogreffe de cellules souches, comprennent les troubles gastro-intestinaux (nausées 38,5 %, stomatite 36,4 %, vomissements 22,5 %, diarrhée 15,2 %), les augmentations des taux de bilirubine 17,9 %, la fatigue 14,8 %, les infections 12,9 %, et la neutropénie fébrile 10,9 %.

Les réactions indésirables les plus courantes (> 10 %) observées dans le cadre de deux études cliniques auprès de 115 patients pédiatriques recevant un traitement de conditionnement par le tréosulfan avant une allogreffe de cellules souches, comprennent les troubles gastro-intestinaux (stomatite 67,0 %, vomissements 41,7 %, diarrhée 34,8 %, nausées 27,8 %, douleur abdominale 17,4 %), l'hépatotoxicité 26,1 %, la pyrexie 13,0 %, les infections 12,2 %, l'augmentation des taux d'alanine aminotransférase 11,3 %, l'alopécie 10,4 %, et le prurit 10,4 %.

### **8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques (Adultes)**

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament provenant d'études cliniques sont utiles pour déterminer les effets indésirables liés au médicament et leurs taux approximatifs.

Les fréquences des réaction indésirables signalées dans le tableau qui suit sont tirées d'un essai clinique de phase III d'envergure, contrôlé par médicament actif (MC-FludT.14/L Trial II) auquel 551 patients adultes, au total, ont participé, alors qu'un schéma de conditionnement par le tréosulfan plus la fludarabine a été comparé à un schéma de conditionnement à intensité réduite comprenant le busulfan plus la fludarabine (NCT00822393). L'âge médian des patients dans l'ensemble du groupe était de 60 ans (tranche de 31 à 70); 61 % des patients étaient de sexe masculin; les maladies sous-jacentes étaient la leucémie myéloïde (64 %) et les syndromes myélodysplasiques (36 %).

Le tréosulfan était administré à raison de 10 g/m<sup>2</sup> de surface corporelle pendant 3 jours consécutifs; le busulfan était administré à raison de 3,2 mg/kg pendant 2 jours consécutifs. La fludarabine à raison de 30 mg/m<sup>2</sup> était ajouté dans les deux groupes pendant 5 jours consécutifs.

**Tableau 3 : Résumé de la fréquence (survenant chez  $\geq 5\%$  des patients traités) des effets indésirables non hématologiques attribuables au traitement par classe de système d'organes et terme préconisé (MedDRA 20.0) dans le cadre d'un essai contrôlé par médicament actif (MC-FludT.14/L Trial II)**

Effets indésirables non hématologiques attribuables au traitement (EIAT)	Fréquence (%)			
	Tous les grades d'IEAT		IEAT de grade III/IV	
Groupe de traitement	Tréosulfan n = 270	Busulfan n = 283	Tréosulfan n = 270	Busulfan n = 283
<b>Infections et infestations</b>				
Infections	27,0	23,7	15,2	9,2
<b>Troubles du système immunitaire</b>				
Réaction allergique	5,6	7,8	0,4	0,4
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>				
Anorexie	8,9	9,2	1,9	1,4
Hypomagnésémie	5,2	2,8	0	0
<b>Troubles du système nerveux</b>				
Maux de tête	5,2	6,4	0,4	0,4
Étourdissement	6,3	4,9	0	0,4
<b>Troubles de l'oreille et du labyrinthe</b>				
Vertige	4,4	8,5	0	0,7
<b>Troubles vasculaires</b>				
Hypertension	14,1	21,2	7,8	9,5
Hypotension	7,0	4,2	1,9	1,8
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>				
Épistaxis	6,7	7,8	0	0,7
Dyspnée	5,2	7,8	0,7	1,4
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>				
Mucosités buccales (stomatite)	32,2	38,2	4,4	6,0
Nausée	21,5	29,0	2,6	4,9
Vomissements	14,8	12,0	0,4	1,4
Diarrhée	5,9	11,0	1,1	0,7
Constipation	12,2	11,7	0,4	0
Douleur abdominale	10,7	9,9	1,5	0,7
<b>Troubles cutanés et des tissus cutanés</b>				
Éruption maculopapulaire	11,9	8,8	1,1	1,4
Prurit	5,9	4,2	0,4	0
Purpura	5,2	3,5	0	0

Effets indésirables non hématologiques attribuables au traitement (EIAT)	Fréquence (%)			
	Tous les grades d'IEAT		IEAT de grade III/IV	
Groupe de traitement	Tréosulfan n = 270	Busulfan n = 283	Tréosulfan n = 270	Busulfan n = 283
<b>Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs</b>				
Douleur dorsale	14,8	13,1	2,6	0,4
Douleur dorsale	13,7	9,9	0,7	0,7
Arthralgie	10,0	3,5	0,7	0,4
Douleur dans les extrémités	8,5	3,9	0,7	1,1
<b>Troubles d'ordre générale et affections au point d'administration</b>				
Fatigue	7,8	7,8	0	0
Fièvre	4,8	11,7	0,4	0,4
Œdème dans les membres	22,6	13,4	0,4	1,4
Frissons	7,4	5,7	0,4	0
Œdème localisé	5,9	4,9	0,4	0
Douleur	5,9	2,8	0,4	0
<b>Investigations</b>				
Augmentation des taux d'alanine transaminase (ALT)	7,8	4,9	4,8	2,8
Augmentation des taux d'aspartate transaminase (AST)	7,4	3,2	4,1	2,1
Augmentation des taux de bilirubine	6,3	4,2	2,2	1,4
Augmentation des taux de gammaglutamyltransférase (γGT)	5,2	10,2	3,0	8,1
Gain de poids	7,0	6,4	0	0

### 8.3 Effets indésirables (moins fréquents) identifiés lors des essais cliniques (Adultes)

**Autres réactions indésirables observées avec le traitement de conditionnement précédant l'allogreffe de cellules souches dans le cadre de 5 essais cliniques auprès de patients adultes par classe de système d'organes et terme préconisé :**

**Troubles des systèmes sanguin et lymphatique:** Neutropénie fébrile

**Troubles cardiaques :** Arythmies cardiaques (p. ex. fibrillation auriculaire, arythmie sinusale), arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, effusion péricardique

**Troubles oculaires :** Sécheresse oculaire

**Troubles gastro-intestinaux :** Douleur buccale, gastrite, dyspepsie, dysphagie, hémorragie gastro-intestinale, hémorragie buccale, distension abdominale, douleur œsophagique ou gastro-intestinal, sécheresse buccale, colite neutropénique, œsophagite, inflammation anale, ulcération buccale

**Troubles d'ordre général et affections au point d'administration :** Œdème, frissons, douleur thoracique non cardiaque, douleur, réaction au point d'injection, sensation de froid

**Troubles hépatobiliaires :** Maladie veino-occlusive du foie, hépatotoxicité, insuffisance hépatique, hépatomégalie, douleur hépatique

**Troubles du système immunitaire :** Hypersensibilité

**Infections et infestations** : Sepsie, choc septique

**Examens physiques et épreuves de laboratoire** : Augmentation des taux de phosphatase alcalin, augmentation de la protéine C-réactive, perte de poids, augmentation du taux de créatinine dans le sang, augmentation du taux de lactico-déshydrogénase dans le sang

**Troubles du métabolisme et de la nutrition** : Hyperglycémie, acidose, diminution de la tolérance au glucose, déséquilibre électrolytique

**Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs** : Myalgie, faiblesse musculaire

**Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (incluant kystes et polypes)** : Deuxième tumeur secondaire au traitement

**Troubles du système nerveux** : Neuropathie périphérique sensorielle, hémorragie intracrânienne, encéphalopathie, trouble extrapyramidal, syncope, paresthésie

**Troubles psychiatriques** : Insomnie, état confusionnel, agitation

**Troubles rénaux et urinaires** : Insuffisance rénale aiguë, hématurie, douleur des voies urinaires, insuffisance rénale, cystite hémorragique, dysurie

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : Pneumonite, épanchement pleural, inflammation du pharynx ou du larynx, toux, douleur laryngée ou oropharyngée, hoquet, hypoxie, dysphonie

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés** : Érythème, érythrodysesthésie palmoplantaire, alopecie, érythème polymorphe, dermatite acnéiforme, éruption cutanée, hyperhidrose, sécheresse de la peau, érythème généralisé, dermatite, nécrose ou ulcère cutané, hyperpigmentation de la peau

**Troubles vasculaires** : Bouffées congestives, hématome, embolie, hémorragie

#### 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives (Adultes)

##### Hématologie

La suppression significative de la numération globulaire du patient est un épiphénomène typique de l'allogreffe de cellules souches qui survient chez tous les patients. Afin de réduire la survenue d'effets secondaires provoqués par la cytopénie (anémie : fatigue, etc., leucopénie : infections; thrombocytopénie : saignements), les patients reçoivent généralement des transfusions de sang pendant la phase aplasique critique entre la greffe médullaire et les 4 semaines qui suivent.

**Tableau 4 : Durée des cytopénies chez les patients adultes traités par le schéma FT<sub>10</sub>**

Durée (jours)	Neutropénie	Leucocytopénie	Thrombocytopénie	
	< 0,5 × 10 <sup>9</sup> /L	< 1 × 10 <sup>9</sup> /L	< 20 × 10 <sup>9</sup> /L	< 50 × 10 <sup>9</sup> /L
Médian	14	14	13	15
Percentiles 25 %/75 %	12 / 21	11 / 18	0 / 38	10 / 84

##### Chimie clinique

Une proportion significative de patients affichait déjà des paramètres biologiques hépatiques au-delà de la limite supérieure de la normale (LSN) avant le début de l'étude.

**Tableau 5 : Pourcentage des 613 patients adultes avec des valeurs biologiques au-delà de la LSN; n (% de patients)**

Temps de mesure	Paramètre biologique				
	AST	ALT	γGT	PA	Bilirubine
En début d'étude	95 (15,6 %)	165 (27,0 %)	202 (33,4 %)	73 (12,2 %)	38 (6,2 %)
Jour -3	141 (24,9 %)	189 (32,4 %)	276 (48,3 %)	57 (10,2 %)	144 (24,6 %)
Jour -1	86 (14,8 %)	183 (30,9 %)	284 (49,0 %)	42 (7,4 %)	188 (31,6 %)
Jour +6	168 (28,4 %)	336 (56,2 %)	357 (61,0 %)	56 (9,8 %)	243 (40,5 %)
Jour +14	34 (5,8 %)	125 (20,9 %)	346 (59,2 %)	122 (21,4 %)	173 (29,0 %)
Jour +28	96 (16,7 %)	157 (26,7 %)	307 (54,1 %)	116 (20,5 %)	108 (18,5 %)

AST = aspartate transaminase; ALT = alanine transaminase; γGT = gammaglutamyltransférase; PA = phosphatase alcalin

Les valeurs moyennes de créatinine étaient à l'intérieur de la limite de la normale et n'ont pas beaucoup changé pendant le traitement de conditionnement par le tréosulfan.

### 8.5 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques (Enfants)

L'innocuité du tréosulfan (10-14 g/m<sup>2</sup> pendant 3 jours d'affilée) en association avec la fludarabine (et surtout avec le thiotépa) a été évaluée dans deux études cliniques auprès de patients pédiatriques qui comptaient 70 patients souffrant d'affections malignes (leucémie aiguë myéloblastique, syndrome myélodysplasique, leucémie lymphoblastique aiguë, leucémie myélomonocytaire juvénile) et 45 patients souffrant de diverses maladies bénignes.

Comparativement aux patients adultes, les différences suivantes ont été observées. Les troubles gastro-intestinaux (75,7 % vs 62,5 %) et les troubles hépatobiliaires (27,8 % vs 1,8 %) ont été observés plus souvent chez les patients pédiatriques. La durée médiane (percentiles 25 %/75 %) de la neutropénie était de 22 (17 / 26) jours chez les patients pédiatriques avec affections malignes et de 20 (16 / 26) jours chez les patients atteints d'affections bénignes, ce qui est significativement plus long que chez les patients adultes (14 [12 / 21] jours). Toutefois, dans l'ensemble, la fréquence d'infections chez les 115 patients pédiatriques était de 12,2 %, ce qui est comparable à ce qu'on voit chez les adultes.

### 8.6 Effets indésirables (moins fréquents) identifiés lors des essais cliniques (Enfants)

***Autres réactions indésirables observées avec le traitement de conditionnement précédant l'allogreffe de cellules souches dans le cadre de 2 essais cliniques auprès de patients pédiatriques par classe de système d'organes et terme préconisé :***

**Troubles des systèmes sanguin et lymphatique:** Neutropénie fébrile

**Troubles oculaires :** Hémorragie de la conjonctive, sécheresse oculaire

**Troubles gastro-intestinaux :** Dysphagie, douleur buccale, colite neutropénique, inflammation anale, dyspepsie, proctite, douleur gastro-intestinale, constipation

**Troubles d'ordre général et affections au point d'administration :** Frissons, fatigue, douleur

**Troubles hépatobiliaires :** Maladie veino-occlusive du foie, hépatomégalie

**Examens physiques et épreuves de laboratoire :** Augmentation des taux d'aspartate aminotransférase, augmentation des taux de bilirubine, augmentation des taux de gammaglutamyltransférase

**Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Alcalose, déséquilibre électrolytique, hypomagnésémie

**Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs :** Douleur dans les extrémités

**Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (incluant kystes et polypes) :** Deuxième tumeur secondaire au traitement

**Troubles du système nerveux :** Maux de tête, paresthésie, crises convulsives

**Troubles psychiatriques :** Insomnie, état confusionnel, agitation

**Troubles rénaux et urinaire :** Insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale, cystite non infectieuse

**Troubles du système reproducteur et des seins :** Érythème scrotal

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :** Douleur oropharyngée, épistaxis, hypoxie

**Trouble de la peau et des tissus sous-cutanés :** Dermatite exfoliative, éruption maculopapulaire, éruption cutanée, érythème, douleur cutanée, hyperpigmentation de la peau, ulcère cutané, érythème polymorphe, urticaire, dermatite bulleuse, dermatite acnéiforme, érythrodysesthésie palmoplantaire, érythème fessier

**Troubles vasculaires :** Hyperperméabilité capillaire, hypertension, hypotension

## 8.7 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Un rapport provenant d'un essai initié par un investigateur mené auprès d'enfants souffrant d'immunodéficiences primaires comptait quatre cas de crises convulsives survenant après un traitement de conditionnement par le tréosulfan.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Aperçu

Les interactions médicamenteuses avec le tréosulfan n'ont pas été étudiées *in vivo*. Des études *in vitro* détaillées n'ont pas complètement exclu le potentiel d'interactions entre les fortes concentrations plasmatiques de tréosulfan et les substrats du CYP3A4, du CYP2C19, ou de la P-gp.

La modélisation pharmacocinétique basée sur la physiologie avec les substrats à indice sensible comme le midazolam, l'oméprazole, et la digoxine, pour le CYP3A4, le CYP2C19, et la P-gp prévoyait une faible interaction ( $ASC_{ratio} \geq 1,25$  et  $< 2$ ) pour le CYP3A4, et le CYP2C19, et une interaction négligeable ( $ASC_{ratio} < 1,25$ ) pour la P-gp. Par conséquent, les produits médicinaux avec un indice thérapeutique étroit qui sont des substrats pour le CYP3A4 ou le CYP2C19 ne devraient pas être administrés pendant un traitement par le tréosulfan.

### 9.2 Interactions médicament-médicaments

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

## 10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

Le tréosulfan est un promédicament d'un agent alkylant bifonctionnel qui exerce une activité cytotoxique sur les cellules souches hématopoïétiques. L'activité du tréosulfan résulte de sa conversion pH-dépendante spontanée en mono-époxyde intermédiaire et en diépoxybutane.

Ces époxydes alkylants forment une liaison croisée avec le centre nucléophile de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et d'autres molécules biologiques impliquées dans diverses fonctions physiologiques et sont considérés responsables des effets immunosuppresseurs et antinéoplasiques et de la déplétion des cellules souches.

### 10.2 Pharmacodynamie

Le tréosulfan est doté d'une vaste activité antinéoplasique et antileucémique. Celle-ci a été démontrée contre des lymphomes/leucémies, sarcomes et hépatomes transplantés sur des souris et des rats, des xénogreffes de tumeurs humaines, des biopsies de tumeurs humaines et des lignées cellulaires.

Les effets immunosuppresseurs du tréosulfan sont attribués à sa toxicité contre les cellules souches hématopoïétiques primitives et engagées et les cellules T et NK, à la réduction de la cellularité des organes lymphatiques primaires et secondaires et à un effet d'exclusion sur la 'tempête de cytokine' qui précède le développement de la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) et est impliqué dans la pathogenèse du syndrome d'obstruction sinusoïdale du foie. En raison des taux élevés de prise de greffe après l'administration des doses recommandées de Trecondyv<sup>®</sup>, aucune relation dose-réponse claire quant à la prise de greffe ou au temps nécessaire pour la prise de greffe après l'allogreffe de cellules souches n'a été décrite.



### 10.3 Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques de Trecondyv® ont été étudiés chez 24 patients adultes participant à un essai prospectif portant sur un schéma tréosulfan-fludarabine précédant une allogreffe de cellules souches. Les patients ont reçu 14 g/m<sup>2</sup>/jour de tréosulfan par voie intraveineuse pendant 3 jours d'affilée.

Avec une demi-vie terminale de près de 2 heures et aucune concentration pré-dose quantifiable les deuxième et troisième jours de traitement, rien ne suggère une accumulation de Trecondyv® dans le plasma après l'administration de plusieurs doses. Les valeurs médianes de tous les paramètres pharmacocinétiques étaient tout à fait comparables pour la première et la troisième administration. D'autres paramètres pharmacocinétiques sont disponibles dans la littérature pour les doses de tréosulfan variant de 8 à 14 g/m<sup>2</sup> en perfusion de 2 heures.

**Tableau 6 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques du tréosulfan chez les patients adultes (moyennes arithmétiques ± écart type)**

Dose TRÉO g/m <sup>2</sup>	n	C <sub>max</sub> mcg/mL	ASC <sub>0-∞</sub> mcg/mL × h	Demi-vie h	CL <sub>tot</sub> mL/min	V <sub>ss</sub> L	Référence
8	4	181 ± 36	541 ± 107	1,75 ± 0,06	255 ± 59	30 ± 8	Hilger et al.
10	3	306 ± 94	940 ± 293	1,99 ± 0,61	190 ± 63	26 ± 12	
12	8	260 ± 35	898 ± 104	2,1 ± 0,5	225 ± 23	34 ± 5	Beelen et al.
14	10	322 ± 47	1104 ± 173	2,0 ± 0,6	216 ± 32	31 ± 7	
12	4	461 ± 102	1365 ± 293	1,73 ± 0,10	154 ± 35	16,9 ± 4,3	Nemecek et al.
14	12	409 ± 84	1309 ± 262	1,83 ± 0,30	185 ± 37	22,1 ± 3,8	
14	24	471 ± 87	1462 ± 261	1,84 ± 0,30	298 ± 63	46,9 ± 9,0	MC-FludT.14/L Trial I

C<sub>max</sub> = concentration plasmatique maximale; ASC<sub>0-∞</sub> = Aire sous la courbe concentration versus temps du point zéro à l'infini; CL<sub>tot</sub> = clairance totale; V<sub>ss</sub> = volume de distribution à l'état d'équilibre

#### Références :

Hilger RA et al. Clinical pharmacokinetics of intravenous treosulfan in patients with advanced solid tumors. Cancer Chemother Pharmacol. 1998; 42: 99-104

Beelen DW et al. Dose-escalated treosulfan in combination with cyclophosphamide as a new preparative regimen for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with an increased risk for regimen-related complications. Bone Marrow Transplant. 2005; 35(3):233-41

Nemecek ER et al. Conditioning with treosulfan and fludarabine followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation for high-risk hematologic malignancies. Biol Blood Marrow Transplant. 2011 Mar; 17(3):341-50

**Absorption :** Après l'administration intraveineuse, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes à la fin de la période de perfusion. Les concentrations plasmatiques maximales (moyenne ± ÉT) chez les patients adultes après une perfusion intraveineuse de 2 heures sont présentées au tableau 6.

**Distribution :** Le tréosulfan est rapidement distribué dans l'organisme; par contre, sa pénétration à travers la barrière hémato-encéphalique est plutôt limitée [voir Toxicologie non clinique (16)]. Le volume de distribution chez les patients adultes est d'environ 20–47 litres. On n'a observé aucune accumulation de la dose avec le traitement quotidien recommandé pendant 3 jours d'affilée.

Une méthode de thermophorèse à micro-échelle a démontré que le tréosulfan ne se lie pas à l'albumine sérique humaine.

**Métabolisme :** Dans des conditions physiologiques (pH 7,4, température 37 °C), le tréosulfan pharmacologiquement inactif est spontanément converti (par une voie non enzymatique) en mono-époxyde intermédiaire actif (2S,3S)-1,2-époxybutane-3,4-diol-4-méthanesulfonate) et finalement en L-diépoxybutane (2S,3S)-1,2:3,4-diépoxybutane).

**Élimination** : Les concentrations plasmatiques du tréosulfan déclinent de façon exponentielle et peuvent être définies par un modèle d'élimination de premier ordre à deux compartiments.

La demi-vie terminale ( $T_{1/2\beta}$ ) du tréosulfan administré par voie intraveineuse est d'environ 2 heures. Environ 14–40 % de la dose de tréosulfan est excrétée inchangée dans l'urine en 24 heures.

### **Populations particulières et états pathologiques**

**Enfants (> 1 an à 18 ans)** : L'emploi de Trecondyv<sup>®</sup> n'a pas fait l'objet d'études approfondies chez la population pédiatrique.

**Personnes âgées** : Entre les patients de < 50 ans et ceux de ≥ 50 ans, seules de petites différences ont été remarquées dans les paramètres pharmacocinétiques.

**Sexe** : Les valeurs médianes de la  $C_{max}$ , de l'ASC, de la demi-vie, de la clairance totale et du volume de distribution étaient plutôt comparables entre les hommes et les femmes.

**Insuffisance hépatique** : Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée avec le tréosulfan chez les patients souffrant de grave insuffisance hépatique, car ces patients ont généralement été exclus des allogreffes de cellules souches.

**Insuffisance rénale** : Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée avec le tréosulfan chez les patients souffrant de grave insuffisance rénale, car ces patients ont généralement été exclus des allogreffes de cellules souches. Environ 14–40 % du tréosulfan est excrété dans l'urine; toutefois, on n'a observé aucune influence de la fonction rénale sur la clairance globale du tréosulfan.

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

Les fioles de Trecondyv<sup>®</sup> qui ne sont pas ouvertes doivent être entreposées à température ambiante, soit entre 15 °C et 30 °C.

Lorsque Trecondyv<sup>®</sup> est dissout dans le chlorure de sodium pour injection à 0,45 % ou 0,9 % ou dans le glucose pour injection à 5 % ou dans l'eau pour injection, il demeure stable pendant 3 jours s'il est entreposé entre 15 °C et 30 °C.

Ne pas réfrigérer (2 °C – 8 °C) car un précipité pourrait se former. Ne pas utiliser la solution si elle contient un précipité.

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Trecondyv<sup>®</sup> est un médicament cytotoxique. Veuillez suivre les procédures particulières applicables en matière de manutention et d'élimination.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

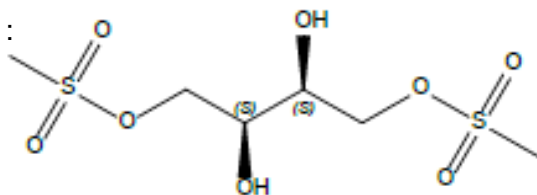
#### Substance pharmaceutique

Nom commun : tréosulfan

Nom chimique : (2S,3S)-2,3-dihydroxy-4-(méthanesulfonyloxy)butyl méthanesulfonate

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub>; 278,3 g/mol

Formule développée :



#### Propriétés physicochimiques :

Aspect physique : Poudre cristalline blanche

pKa : 12,84

Solubilité (25 °C) : 13 % (m/v) dans l'acétone; 7 % (m/v) dans l'eau; 1 % (m/v) dans l'éthanol à 96 %; 0,05 % (m/v) dans le chloroforme

La solubilité du tréosulfan dans l'eau à un pH de 1 à 8 à 37 °C est de 150 à 200 mg/mL.

### 14 ESSAIS CLINIQUES

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

**Tableau 7 – Résumé des données démographiques sur les patients pour les essais cliniques portant sur les allogreffes de cellules souches**

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe (homme/femme)
MC-FludT.14/L Trial I	Étude de phase III, ouverte, en groupes parallèles, par groupes séquentiels, randomisée, contrôlée par médicament actif,	<u>Groupe tréosulfan :</u> 14 g/m <sup>2</sup> /j Perfusion IV (2 heures) Jours -6 à -4 avant la greffe médullaire (jour 0)	168	57,3 (21-70) ans	76 / 92

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe (homme/femme)
	auprès de patients adultes souffrant de leucémie aiguë myéloblastique ou de syndrome myélodysplasique	<u>Groupe de contrôle FB</u> 3,2 mg/kg/j Perfusion IV (2 heures) Jours -4 à -2 avant la greffe médullaire (jour 0)	152	57,8 (24-70) ans	85 / 67
MC-FludT.14/L Trial II	Étude de phase III, ouverte, en groupes parallèles, randomisée, contrôlée par médicament actif, auprès de patients adultes souffrant de leucémie aiguë myéloblastique ou de syndrome myélodysplasique	<u>Groupe tréosulfan :</u> 10 g/m <sup>2</sup> /j Perfusion IV (2 heures) Jours -4 à -2 avant la greffe médullaire (jour 0)	270	59,3 (37-70) ans	163 / 107
		<u>Groupe de contrôle FB</u> 3,2 mg/kg/j Perfusion IV (2 heures) Jours -4 à -3 avant la greffe médullaire (jour 0)	283	59,9 (31-70) ans	173 / 110

FB = Fludarabine plus busulfan

MC-FludT.14/L comprend deux études distinctes contrôlées par médicament actif qui diffèrent par le schéma de tréosulfan utilisé. Les deux essais comparaient le tréosulfan/fludarabine avec un schéma de conditionnement à intensité réduite (RIC) de busulfan/fludarabine (FB2) auprès de patients âgés et/ou présentant une comorbidité souffrant de leucémie aiguë myéloblastique ou de syndrome myélodysplasique qui ne sont pas éligibles pour le schéma MAC standard. Dans le premier essai, on a utilisé une dose de tréosulfan de 14 g/m<sup>2</sup>/j × 3 jours (schéma FT<sub>14</sub>). Une analyse intérimaire après l'inclusion de 330 patients a démontré une incidence légèrement plus élevée de mortalité liée à la transplantation dans le groupe expérimental, principalement en raison d'un taux accru d'infections à cause de la durée significativement prolongée de la neutropénie comparativement au schéma RIC FB2. Pour réduire la durée de la neutropénie, la dose de tréosulfan était réduite de 14 à 10 g/m<sup>2</sup>/j × 3 jours et les jours d'administration du tréosulfan changeaient de -6/-5/-4 à -4/-3/-2 dans l'essai subséquent, Trial II (schéma FT<sub>10</sub>). L'essai Trial II est considéré comme l'étude pivot parce que le schéma posologique utilisé représente le schéma posologique final proposé pour les patients adultes souffrant d'affections malignes (voir 4.2). Le rapport d'étude final de cet essai est fondé sur 570 patients.

#### Résultats de l'étude

La survie sans événements (SSE) à 2 ans était le paramètre d'évaluation principal de l'étude pivot 14/L Trial II. La supériorité du schéma tréosulfan versus celui du busulfan pouvait être démontré. Les analyses de la SSE à 2 ans pour divers sous-groupes prédéfinis (type de donneur, groupe de risque, maladie, groupe d'âge, score *HCT-CI* [Indice de comorbidité spécifique à la greffe de cellules souches], état de rémission en début d'étude, et diverses combinaisons de ces paramètres) étaient toujours en faveur du schéma de tréosulfan (rapport de risque [RR] du schéma FT<sub>10</sub> vs FB2 < 1), avec une seule exception (groupe de risque II des patients souffrant de maladie résiduelle minimale; RR 1,18 [IC à 95 % 0,61, 2,26]).

Les résultats des paramètres d'évaluation primaires et secondaires sont résumés dans le Tableau 8.

**Tableau 8 – Résultats de l'étude 14/L Trial II auprès de patients adultes atteints de leucémie aiguë myéloblastique ou de syndrome myélodysplasique à 2 ans (Ensemble d'analyse intégrale)**

Paramètre	Groupe tréosulfan % (IC à 95 %)	Groupe busulfan % (IC à 95 %)	Rapport de risques (IC à 95 %)	Valeur de p
Nombre de patients	268	283		
Survie sans événements <sup>a</sup>	65,7 (59,5, 71,2)	51,2 (45,0, 57,0)	0,64 (0,49, 0,84) <sup>b</sup>	0,00058 <sup>b,d</sup>
Survie globale <sup>a</sup>	72,7 (66,8, 77,8)	60,2 (54,0, 65,8)	0,64 (0,48, 0,87) <sup>b</sup>	0,0037 <sup>b</sup>
Incidence cumulative de mortalité sans rechute	12,0 (8,0, 15,9)	20,4 (15,5, 25,2)	0,63 (0,41, 0,97) <sup>c</sup>	0,0343 <sup>c</sup>
Incidence cumulative de rechute/progression	22,0 (16,9, 27,1)	25,2 (20,0, 30,3)	0,82 (0,59, 1,16) <sup>c</sup>	0,2631 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Fondés sur les estimés Kaplan-Meier; <sup>b</sup> ajusté selon le type de donneur, le groupe de risque et le centre selon de modèle de régression Cox;  
<sup>c</sup> ajusté pour le type de donneur en tant que facteur et le groupe de risque en tant que strate selon le modèle Fine & Gray; <sup>d</sup> Valeur de P pour la supériorité des essais

### Études pédiatriques

Chez les patients pédiatriques, une étude a été menée avec un schéma de conditionnement qui consistait en 10, 12 ou 14 g/m<sup>2</sup>/j × 3 jours de tréosulfan (Jours -6/-5/-4) plus de la fludarabine (30 mg/m<sup>2</sup>/j, Jours -7 à -3). L'innocuité et l'efficacité n'ont pu être établies basées sur cette étude.

## 15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Le traitement subchronique de quatre semaines par voie intraveineuse de rats par 10, 50 ou 150 mg de tréosulfan/kg p.c./jour (dose humaine équivalente [DEH]: 1,6, 8,1, ou 24,3 mg/kg p.c./jour) a entraîné des changements hématologiques, des poids réduits de la rate et du thymus dans un contexte d'atrophie lymphoïde et de dépression médullaire. On a observé une infiltration lymphohistiocytaire dans la musculature squelettique et des signes d'hématurie, de préférence chez les animaux mâles. La dose sans effet observable (DSEO) était en-deçà de 10 mg /kg p.c./jour. Une exposition systémique linéaire liée à la dose des animaux au tréosulfan et aux mono-époxydes de tréosulfan était évidente, sans accumulation ou différences spécifiques au sexe. Des administrations intraveineuses uniques de 500 mg/kg p.c. de tréosulfan (DEH : 81 mg/kg p.c.) aux rats juvéniles (jour postnatal 10) et jeunes adultes (jour postnatal 34 – 35) ont révélé une très faible pénétration de la barrière hémato-encéphalique par le tréosulfan. Les concentrations de tréosulfan dans le tissu cérébral étaient plus faibles que dans le plasma de 95 % – 98 %. Toutefois, on a retrouvé une exposition 3 fois plus élevée dans le tissu cérébral des rats juvéniles par rapport aux jeunes adultes.

Le traitement subchronique des rats juvéniles du jour postnatal 10 à 35 avec des doses de 10, 50 ou 100 mg/kg p.c. de tréosulfan (dose équivalente humaine (DEH) : 1,6, 8,1, 16,2 mg/kg p.c.) a entraîné des changements hématologiques complètement réversibles dans tous les groupes posologiques. Un développement physique légèrement retardé indiqué par un poids corporel réduit, des poids relatifs des organes réduits, et un temps légèrement réduit d'ouverture vaginale ont été remarqués chez les rats recevant la dose la plus élevée.

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

## RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

**PrTrecondyv®**

### **tréosulfan pour injection, poudre lyophilisée**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **Trecondyv** 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 **Trecondyv**.

#### **Mises en garde et précautions importantes**

**Myélosuppression** : L'effet escompté de Trecondyv est la myélosuppression, en vue de vous préparer pour une greffe de cellules souches du sang d'un donneur. Cette condition est très grave et potentiellement mortelle. La seule façon de récupérer d'une myélosuppression est la greffe de cellules souches du sang. Votre professionnel de la santé surveillera étroitement la santé de vos cellules sanguines pendant la prise de Trecondyv ainsi qu'après votre greffe. Les faibles taux de cellules sanguines dureront plus longtemps chez les enfants et les adolescents que chez les adultes. Si vous ressentez l'un ou l'autre des symptômes suivants, parlez-en sans tarder à votre professionnel de la santé :

- symptômes d'infection, y compris fièvre, frissons, mal de gorge, ulcères buccaux
- faiblesse, fatigue
- ecchymoses faciles, saignement de nez, des gencives ou de la bouche, petits points rouges sur la peau
- éruption cutanée
- essoufflement
- pâleur de la peau, des lèvres et des lits unguéaux

#### **Pourquoi Trecondyv est-il utilisé?**

Trecondyv est utilisé en association avec la fludarabine en vue de préparer les patients à recevoir une greffe de cellules souches du sang d'un donneur :

- chez les adultes présentant des cancers du sang, soit une leucémie myéloïde aiguë (AML) ou un syndrome myélodysplasique (MDS), qui ne peuvent tolérer les traitements par les préparations conventionnelles,
- chez les enfants et les adolescents de plus d'un an présentant une leucémie myéloïde aiguë (AML) ou un syndrome myélodysplasique (MDS).

#### **Comment Trecondyv agit-il?**

Trecondyv contient l'ingrédient médicinal le tréosulfan, qui fait partie d'une famille de médicaments appelée agents alkylants. Trecondyv est utilisé pour préparer les patients en vue d'une greffe de cellules souches sanguines. Trecondyv détruit les cellules de moelle osseuse. Ceci permet la greffe ou transplantation de nouvelles cellules souches du sang d'un donneur entraînant la production de cellules sanguines saines.

## Quels sont les ingrédients de Trecondyv?

Ingrédients médicinaux : tréosulfan

Ingrédients non médicinaux : aucun

## Trecondyv est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Poudre lyophilisée 1 g/fiole ou 5 g/fiole

### Ne prenez pas Trecondyv si vous :

- êtes allergique (hypersensible) au tréosulfan
- avez une infection non traitée
- avez de graves problèmes cardiaque, pulmonaire, hépatique ou rénale
- êtes né avec un trouble de la réparation de l'ADN, une affection qui diminue la capacité de l'organisme à réparer l'ADN (qui transporte votre information génétique), comme l'anémie de Fanconi
- êtes enceinte, ou croyez que vous pourriez l'être
- avez reçu dernièrement, ou devez recevoir sous peu, un vaccin vivant, comme le vaccin ROR (rougeole-oreillons-rubéole) ou le vaccin contre la varicelle

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Trecondyv, 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 des problèmes cardiaques ou pulmonaires
- si vous allaitez. Vous ne devez pas allaiter pendant la prise de Trecondyv

### Autres mises en garde que vous devriez connaître :

**Risque de cancer :** Trecondyv peut accroître le risque de développer ultérieurement un autre cancer.

- **Conduite de véhicules et utilisation de machines :** Trecondyv peut causer de la nausée, des vomissements et des étourdissements, ce qui pourrait affecter votre capacité à conduire ou utiliser des machines. Attendez de voir comment vous répondez à Trecondyv avant de conduire ou d'utiliser des machines.
- **Ulcères buccaux :** L'inflammation des tissus de la bouche et les ulcères buccaux sont des effets secondaires fréquents de Trecondyv. Pour aider à réduire l'inflammation et les ulcères dans la bouche, vous pouvez :
  - Pratiquer une bonne hygiène buccale (garder votre bouche et vos dents propres).
  - Utiliser des rince-bouches qui tuent les bactéries (antimicrobiens) ou qui forment une barrière protectrice sur les tissus.
  - Appliquer de la glace sur les tissus dans la bouche. Ceci réduira la circulation sanguine, ainsi que la quantité de Trecondyv qui atteint ces tissus.
- **Analyses sanguines :** Trecondyv est un médicament qui tue les cellules, utilisé pour réduire le nombre de cellules sanguines. À la dose recommandée, c'est l'effet désiré. Vous subirez des analyses de sang régulièrement en cours de traitement pour s'assurer que vos numérations globulaires ne chutent pas trop. Votre professionnel de la santé effectuera également des analyses sanguines pour surveiller la santé de votre foie et de votre cœur, ainsi que pour vérifier la présence d'autres effets secondaires. Votre professionnel de la santé décidera quand effectuer les analyses sanguines et en interprétera les résultats.

- **Graves effets secondaires au niveau du cœur et des poumons** : Trecondyv peut causer de graves effets secondaires au niveau du cœur et des poumons. On vous surveillera de près pour déceler tout signe de ces effets secondaires. Voir le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** ci-dessous, pour de plus amples renseignements.
- **Contraception pour les hommes et les femmes** : Les hommes et les femmes doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant la prise de Trecondyv et pendant les 6 mois suivant la dernière dose. Vous ne devez pas tomber enceinte ni concevoir un enfant pendant la prise de Trecondyv ni pendant 6 mois après la fin du traitement, car Trecondyv pourrait être nocif pour votre bébé à naître ou celui de votre conjointe. Parlez à votre professionnel de la santé des options contraceptives qui vous conviennent le mieux.
- **Fertilité chez les hommes et les femmes** : Trecondyv pourrait vous rendre infertile. Ceci veut dire que vous pourriez ne plus pouvoir tomber enceinte ou concevoir un enfant après avoir pris Trecondyv. Chez les femmes, Trecondyv peut faire en sorte que vous cessiez d'ovuler et vous pourriez également cesser d'avoir vos règles, ce qui peut provoquer des symptômes de ménopause, même si vous n'êtes pas préménopausée. Vous devriez discuter des moyens de préserver votre fertilité avec votre professionnel de la santé avant de commencer à prendre Trecondyv. Les patients de sexe masculin devraient considérer la préservation de sperme avant de commencer à prendre Trecondyv.
- **Érythème fessier** : L'érythème fessier avec ulcération de la peau entourant l'anus peut survenir chez les enfants qui portent des couches. C'est parce que Trecondyv passe dans l'urine, ce qui peut endommager la peau. On doit procéder aux changements de couches plus souvent au cours des 6 à 8 heures suivant chaque dose de Trecondyv.

**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 Trecondyv :**

Trecondyv vous sera administré par un professionnel de la santé qui a l'expérience de préparer les patients en vue d'une greffe de cellules souches sanguines. On l'administre par perfusion (goutte-à-goutte) dans une veine avant la greffe de cellules souches du sang.

#### **Dose habituelle :**

Trecondyv est utilisé en association avec la fludarabine. Votre professionnel de la santé décidera de votre dose, qui sera calculée selon votre taille et votre poids. Vous recevrez Trecondyv sous forme de perfusion de 2 heures une fois par jour pendant 3 jours avant la greffe de cellules souches sanguines. Vous recevrez également de la fludarabine sous forme de perfusion sur 30 minutes une fois par jour pendant 5 jours avant la greffe de cellules souches sanguines. Le schéma ressemble à ceci :

Jour -6 : fludarabine

Jour -5 : fludarabine

Jour -4 : Trecondyv suivi de fludarabine

Jour -3: Trecondyv suivi de fludarabine

Jour -2 : Trecondyv suivi de fludarabine

Jour -1 : aucun médicament

Jour 0 : greffe des cellules souches sanguines



## Surdosage :

Si vous pensez avoir reçu trop de Trecondyv, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences de l'hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

## Dose oubliée :

Vous recevrez Trecondyv à l'hôpital, sous la supervision de votre professionnel de la santé, toutefois, si vous croyez qu'une dose de Trecondyv a été oubliée, parlez-en à votre professionnel de la santé le plus tôt possible.

## Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Trecondyv?

En prenant Trecondyv, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

## Les effets secondaires graves peuvent comprendre :

- diminution de l'appétit, indigestion
- constipation
- gain de poids
- fatigue
- trouble du sommeil (insomnie)
- maux de tête
- étourdissements
- bouffées congestives
- douleur dans les bras et les jambes, dorsalgie
- douleur musculaire
- sécheresse oculaire

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>TRÈS COURANT</b> <b>Myélosuppression</b> : infections (fièvre, frissons, mal de gorge, ulcères buccaux), faiblesse, fatigue, ecchymoses faciles, saignement du nez, des gencives ou de la bouche, petits points rouges sur la peau, éruption cutanée, essoufflement, pâleur de la peau, des lèvres et des lits unguéaux		✓	
<b>Stomatite</b> : inflammation des tissus dans la bouche, douleur buccale, ulcères buccaux, saignement dans la bouche		✓	

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Problèmes gastro-intestinaux :</b> diarrhée, nausée, vomissement, maux de ventre	✓		
<b>Alopécie :</b> perte des cheveux		✓	
<b>COURANT</b> <b>Sepsie (infection du sang) :</b> fièvre, frissons, très faible température corporelle, uriner moins souvent, battements cardiaques rapides, nausée, vomissements, diarrhée, peau tachetée ou décolorée, pouvant entraîner un choc septique ou la mort.			✓
<b>Problèmes de rythme cardiaque :</b> les battements de cœur sont irréguliers, trop rapides ou trop lents		✓	
<b>Hypertension artérielle :</b> maux de tête, essoufflement	✓		
<b>Hypotension artérielle :</b> sensation de tête légère, étourdissements et évanouissements, surtout lorsqu'on se lève d'une position assise ou couchée	✓		
<b>Difficulté à avaler</b>	✓		
<b>Problèmes de peau :</b> éruption cutanée avec points rouges plats ou surélevés, rougeurs, démangeaisons, peau sèche, ulcères cutanés, ampoules, changement de couleur de la peau	✓		
<b>Douleur osseuse</b>	✓		
<b>Problèmes rénaux :</b> mictions moins fréquentes, sang dans les urines, nausée, vomissements, enflure des bras ou des jambes, fatigue		✓	
<b>Œdème :</b> enflure des mains ou des pieds	✓		
<b>PEU COURANT</b> <b>Hyperglycémie :</b> miction	✓		

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
fréquente, soif, faim			
<b>Problèmes du système nerveux (comme hémorragie ou lésion cérébrale) :</b> faiblesse ou paralysie des bras, des jambes ou du visage, problèmes d'élocution, maux de tête importants, ressentir ou entendre des choses qui n'existent pas, perte de conscience, confusion, désorientation, tremblements, crises convulsives, contractions musculaires			✓
<b>Confusion</b>	✓		
<b>Neuropathie périphérique (problèmes des nerfs des bras ou des jambes) :</b> engourdissement, sensibilité réduite ou accrue, picotements, sensation de brûlure	✓		
<b>Vertiges :</b> sensation que tout tourne ou tourbillonne	✓		
<b>Problèmes pulmonaires (inflammation du poumon, liquide autour du poumon) :</b> essoufflement, toux sèche, fatigue, sensation de lourdeur ou de serrement dans la poitrine, douleur thoracique		✓	
<b>Problèmes hépatiques (y compris insuffisance hépatique) :</b> jaunissement du blanc des yeux ou de la peau, démangeaisons, urine foncée, selles pâles, gain de poids, gonflement de l'abdomen et douleur abdominale, perte d'appétit, essoufflement, désorientation ou confusion (plus courant chez les enfants et les adolescents)		✓	
<b>Douleur thoracique</b>	✓		
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Réaction allergique</b> : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			✓
<b>Saignements gastro-intestinaux</b> : sang dans les selles, vomissement de sang			✓
<b>Réaction au point d'injection</b> : douleur, rougeur ou enflure au point d'injection	✓		
<b>Insuffisance cardiaque</b> : essoufflement à l'effort or en position couchée, fatigue, faiblesse, enflure des jambes, des chevilles et des pieds, battements de cœur rapides ou irréguliers, toux ou respiration sifflante avec phlegmes teintés de sang		✓	
<b>Crise cardiaque</b> : douleur thoracique, essoufflement, faiblesse, sensation de tête légère, douleur ou inconfort au niveau de la mâchoire, du cou, du dos, de l'épaule ou du bras			✓
<b>Embolie pulmonaire (caillot de sang dans le poumon)</b> : essoufflement, douleur thoracique soudaine surtout lors de l'inspiration, toux sanguinolente			✓
<b>Thrombose (caillot de sang)</b> : enflure, douleur, rougeur et chaleur dans un bras ou une jambe		✓	
<b>Évanouissement</b>		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant 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 signaler tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'emploi des produits de santé à Santé Canada :

- en visitant la page web sur la Déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/.html>) pour l'information relative à la déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

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

### **Entreposage :**

Trecondyv sera entreposé par votre professionnel de la santé.

### **Pour en savoir davantage au sujet de Trecondyv, vous pouvez :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document est disponible sur le site web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site web du fabricant [www.medexus.com](http://www.medexus.com), ou en composant le 1-877-633-3987.

Le présent dépliant a été rédigé par Medexus Inc.

Dernière révision : le 25 juin 2021