

## MONOGRAPHIE DU PRODUIT

### **Pr**Tréprostiniil injectable

1 mg/mL, 2,5 mg/mL, 5 mg/mL et 10 mg/mL de tréprostiniil  
(sous forme de tréprostiniil sodique)

Vasodilatateur

**Fabriqué par :**  
**Dr. Reddy's Laboratories Ltd.**  
Bachupally – 500 090 Inde

**Importé et distribué par :**  
**Dr. Reddy's Laboratories Canada Inc.**  
Mississauga (Ontario) L4W 4Y1  
Canada

Numéro de contrôle : 237082

**Date de préparation :**  
24 décembre 2021

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES .....	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	12
SURDOSAGE .....	17
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	19
STABILITÉ ET CONSERVATION .....	22
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	22
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	22
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b> .....	<b>24</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	24
ESSAIS CLINIQUES .....	25
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	28
TOXICOLOGIE .....	30
RÉFÉRENCES .....	30
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR</b> .....	<b>37</b>

## PrTréprostiniil injectable

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

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Ingrédients non médicinaux
Sous-cutanée ou intraveineuse	Solution; 1 mg/mL, 2,5 mg/mL, 5 mg/mL et 10 mg/mL de tréprostiniil	Acide chlorhydrique, métacrésol, chlorure de sodium, citrate de sodium, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Tréprostiniil injectable (tréprostiniil) est indiqué pour le traitement sous-cutané ou intraveineux à long terme de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez des patients de classe NYHA III et IV qui n'ont pas bien répondu au traitement conventionnel.

Tréprostiniil injectable ne devrait être utilisé que par des cliniciens chevronnés dans le diagnostic et le traitement de l'HTAP. Tréprostiniil injectable est un puissant vasodilatateur pulmonaire et systémique. L'instauration de Tréprostiniil injectable doit se faire dans un milieu pourvu d'un personnel et d'un équipement adéquats pour faire la surveillance physiologique et prodiguer des soins d'urgence. Tréprostiniil injectable s'administre par perfusion continue à l'aide d'un cathéter sous-cutané ou d'un cathéter veineux central à demeure mis en place chirurgicalement. Vu que le traitement par Tréprostiniil injectable peut s'employer sur de longues périodes, on devrait peser soigneusement l'aptitude du patient à administrer Tréprostiniil injectable et à gérer un système de perfusion. Pour réduire le risque d'infection, la préparation et l'administration de Tréprostiniil injectable doivent s'effectuer en appliquant des techniques aseptiques.

#### **Gériatrie (> 65 ans)**

L'innocuité et l'efficacité chez les patients gériatriques n'ont pas été établies (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées).

#### **Pédiatrie (< 16 ans)**

L'innocuité et l'efficacité chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants).

## CONTRE-INDICATIONS

Tréprostinil injectable est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité connue au médicament, aux substances de structure connexe ou à l'un ou l'autre de ses excipients. Pour obtenir la liste complète des excipients de Tréprostinil injectable, voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Conditions générales d'utilisation

Tréprostinil injectable est un puissant vasodilatateur pulmonaire et systémique. Tréprostinil injectable est indiqué pour usage sous-cutané ou intraveineux seulement.

Tréprostinil injectable ne devrait être utilisé que par des cliniciens chevronnés dans le diagnostic et le traitement de l'HTAP. Dans les essais cliniques, les ajustements posologiques ont été effectués en fonction des signes et symptômes de l'HTAP du patient et des effets secondaires de Tréprostinil injectable. On doit ajuster la posologie de Tréprostinil injectable au premier signe de récurrence ou d'aggravation des symptômes imputables à l'HTAP ou à l'apparition d'effets indésirables intolérables associés à Tréprostinil injectable (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

La décision de commencer un traitement par Tréprostinil injectable devrait tenir compte du fait qu'il y a une forte probabilité qu'un traitement sous-cutané ou intraveineux par Tréprostinil injectable soit nécessaire pendant longtemps, peut-être des années; on devrait aussi peser soigneusement l'aptitude du patient à administrer Tréprostinil injectable et à gérer un système de perfusion.

Comme c'est le cas pour tout vasodilatateur puissant, l'arrêt brusque du traitement ou de fortes réductions posologiques soudaines de Tréprostinil injectable peuvent entraîner une aggravation des symptômes d'HTAP. Un arrêt brusque du traitement par Tréprostinil injectable doit être évité dans la mesure du possible. Bien qu'au cours des essais cliniques aucun décès survenu après l'arrêt du tréprostinil n'ait été attribué directement à l'interruption du médicament, deux des 11 patients qui ont arrêté brusquement le traitement par le tréprostinil en perfusion sous-cutanée sont morts en moins de 24 heures. Même si leur décès peut avoir été lié à la détérioration de leur état clinique, il semble très approprié de cesser graduellement le traitement par Tréprostinil injectable. Seulement trois des 55 patients (5 %) ayant cessé brusquement leur traitement par le tréprostinil ont présenté une augmentation de leurs symptômes d'HTAP, et aucun patient n'a été atteint d'instabilité hémodynamique. De plus, parmi les patients qui ont arrêté brusquement le traitement par le tréprostinil, on n'a établi aucun lien entre l'arrêt brusque et l'hypertension pulmonaire de rebond.

### Risque d'infections sanguines attribuable à l'utilisation d'un cathéter

Dans le cadre d'un traitement chronique, la perfusion de Tréprostinil injectable par voie intraveineuse s'effectue à l'aide d'un cathéter veineux central à demeure. Cette voie d'administration est associée à un risque d'infections sanguines et de septicémie, qui peuvent être fatales. Par conséquent, la perfusion sous-cutanée continue (non diluée) est le mode d'administration privilégié.

### **Carcinogénèse et mutagénèse**

On n'a pas effectué d'études prolongées auprès de sujets humains pour évaluer le potentiel carcinogène du tréprostinil (voir TOXICOLOGIE pour les résultats des études menées auprès d'animaux).

### **Système endocrinien / Métabolisme**

Les sujets obèses (IMC > 30,0 kg/m<sup>2</sup>) éliminent le tréprostinil plus lentement. Comme les doses de tréprostinil passent de doses initiales très faibles à des doses qui atténuent les symptômes de la maladie tout en minimisant les effets indésirables, l'ajustement de la posologie selon le poids idéal chez les patients obèses ne devrait pas être nécessaire.

### **Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**

Une étude aiguë portant sur le tréprostinil administré par voie sous-cutanée à une dose de 10 ng/kg/min pendant 150 minutes a été menée auprès de neuf patients souffrant d'hypertension portopulmonaire et de dysfonction hépatique stable, légère ou modérée. Le tréprostinil a été bien toléré et a amélioré l'hémodynamique cardiopulmonaire. La dysfonction hépatique a diminué dans une proportion allant jusqu'à 80 % de la clairance plasmatique du tréprostinil comparativement à des volontaires adultes en santé, principalement en diminuant le volume de distribution sans modifier la demi-vie plasmatique.

On doit augmenter la dose de Tréprostinil injectable de façon plus modérée dans les cas de dysfonction hépatique, car ces patients seront probablement exposés à des concentrations systémiques supérieures par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale. Ces patients doivent être surveillés étroitement pour déceler les signes et symptômes ou l'émergence de réactions indésirables dues à un excès de tréprostinil. On n'a pas étudié l'utilisation du tréprostinil chez des patients présentant une dysfonction hépatique grave.

### **Fonction rénale**

Aucune étude n'a été menée auprès d'insuffisants rénaux. Le tréprostinil n'est que peu excrété par le rein, mais ses métabolites sont principalement excrétés par le rein. Compte tenu de l'ajustement posologique individuel recommandé pour Tréprostinil injectable, les doses de Tréprostinil injectable doivent être augmentées de façon plus conservatrice chez les insuffisants rénaux.

### ***Populations particulières***

**Femmes enceintes :** Le nombre de cas d'exposition à Tréprostinil injectable pendant la grossesse relevés lors d'essais cliniques est très limité. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte. On n'a observé aucune toxicité congénitale chez les rats avec n'importe quelle dose de tréprostinil jusqu'à 900 ng/kg/m ni chez les lapins à 50 ng/kg/min. Chez les lapines gestantes, on a observé une toxicité congénitale caractérisée par des hausses minimales dans les variations squelettiques fœtales par portée à des doses de 150 et 300 ng/kg/min et on l'a associée à la toxicité maternelle.

**Femmes qui allaitent :** On ignore si le tréprostinil est excrété dans le lait maternel. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel et peuvent nuire au

nourrisson, il faudra décider s'il faut arrêter l'allaitement ou renoncer au médicament, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

**Enfants (<16 ans) :** L'innocuité et l'efficacité chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies. Les études cliniques menées sur le tréprostinil n'ont pas porté sur un nombre suffisant de patients âgés de moins de 16 ans pour déterminer s'ils réagissent autrement que les patients plus âgés. En général, le choix de la dose chez l'enfant commande la prudence.

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Les études cliniques menées sur le tréprostinil n'ont pas porté sur un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'ils réagissent autrement que les patients plus jeunes. En général, le choix de la dose chez la personne âgée commande la prudence, compte tenu de la fréquence plus élevée d'une diminution des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque ainsi que de la coexistence plus fréquente de maladies concomitantes ou d'autres traitements pharmacologiques.

## RÉACTIONS INDÉSIRABLES

### Aperçu

L'interprétation des effets indésirables (EI) signalés durant les essais cliniques devrait être entreprise en gardant à l'esprit les événements attendus imputables à l'évolution de la maladie sous-jacente, au tréprostinil ou au mode d'administration du produit.

Il est difficile d'interpréter les effets indésirables en raison des caractéristiques cliniques de l'HTAP qui ressemblent à certains effets pharmacologiques du tréprostinil (p. ex., étourdissements, syncope). Parmi les effets indésirables probablement liés à la maladie sous-jacente figurent la dyspnée, la fatigue, la douleur thoracique, l'insuffisance cardiaque ventriculaire droite et la pâleur. Lors des essais cliniques portant sur la perfusion de tréprostinil par voie sous-cutanée, la douleur au point de perfusion et la réaction au point de perfusion ont été les effets indésirables les plus fréquents chez les sujets traités par le tréprostinil. La réaction au point de perfusion a été définie comme tout effet indésirable local autre que la douleur, un saignement ou un bleu au point de perfusion, et comprenait des symptômes tels qu'un érythème, une induration ou une éruption cutanée.

Parmi les réactions indésirables, on peut citer la diarrhée, les vomissements, la douleur à la mâchoire, l'enflure ou l'œdème, les rougeurs ou la vasodilatation, les douleurs musculaires ou aux articulations, une tension artérielle générale basse, les douleurs dans les extrémités et les nausées. On associe généralement ces symptômes aux effets pharmacologiques du tréprostinil, qu'il soit administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse.

### Réactions indésirables observées lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux de réactions indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter ceux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détection des effets indésirables associés à un médicament et pour l'approximation des taux.

**Réactions indésirables durant le traitement chronique :** Afin de faire la distinction entre les réactions indésirables au tréprostinil et celles de la maladie sous-jacente, le tableau 1 énumère les effets indésirables qui sont survenus à un taux supérieur à 1 % chez les patients atteints d’HTAP et traités par perfusion sous-cutanée de tréprostinil dans les essais cliniques contrôlés par placebo.

**Tableau 1** Fréquence des effets indésirables sans égard à l’imputabilité survenant dans > 1 % des cas d’HTAP traités par perfusion sous-cutanée de tréprostinil dans les études contrôlées par placebo

	<b>Tréprostinil (n = 236) n (%)</b>	<b>Placebo (n = 233) n (%)</b>
<b><i>SURVENUE PLUS FRÉQUENTE AVEC LE TRÉPROSTINIL</i></b>		
<b>Peau et annexes</b>		
Douleur au point de perfusion	200 (84,7)	62 (26,6)
Réaction au point de perfusion	196 (83,1)	62 (26,6)
Éruption cutanée	32 (13,6)	26 (11,2)
Prurit	19 (8,1)	15 (6,4)
Dermite de contact	3 (1,3)	1 (0,4)
Transpiration	3 (1,3)	1 (0,4)
<b>Général (ensemble de l’organisme)</b>		
Céphalée	64 (27,1)	54 (23,2)
Douleur à la mâchoire	31 (13,1)	11 (4,7)
Douleur	28 (11,9)	25 (10,7)
Infection	21 (8,9)	20 (8,6)
Asthénie	11 (4,7)	7 (3,0)
Syndrome grippal	11 (4,7)	9 (3,9)
Surdose	3 (1,3)	0 (0,0)
Réaction au site de l’injection	3 (1,3)	0 (0,0)
<b>Appareil gastro-intestinal (digestif)</b>		
Diarrhée	58 (24,6)	36 (15,5)
Nausées	52 (22,0)	41 (17,6)
Anorexie	11 (4,7)	4 (1,7)
Nausées et vomissements	7 (3,0)	2 (0,9)
Méléna	5 (2,1)	0 (0,0)
Hémorragie rectale	3 (1,3)	0 (0,0)

	<b>Tréprostinil (n = 236) n (%)</b>	<b>Placebo (n = 233) n (%)</b>
<b>Cardiovasculaire</b>		
Hypotension	9 (3,8)	6 (2,6)
Tachycardie	4 (1,7)	3 (1,3)
Palpitation	3 (1,3)	2 (0,9)
<b>Hématologique et lymphatique</b>		
Anémie	3 (1,3)	3 (1,3)
<b>Métabolique et nutritionnel</b>		
Œdème	21 (8,9)	6 (2,6)
Hypokaliémie	5 (2,1)	0 (0,0)
Goutte	3 (1,3)	1 (0,4)
Déshydratation	3 (1,3)	0 (0,0)
<b>Musculo-squelettique</b>		
Myalgie	3 (1,3)	1 (0,4)
<b>Neurologique/Nerveux</b>		
Vasodilatation	25 (10,6)	11 (4,7)
Étourdissements	21 (8,9)	19 (8,2)
Insomnie	14 (5,9)	8 (3,4)
Anxiété	7 (3,0)	6 (2,6)
Paresthésie	3 (1,3)	2 (0,9)
<b>Respiratoire</b>		
Épistaxis	10 (4,2)	4 (1,7)
Rhinite	5 (2,1)	5 (2,1)
Hypoxie	4 (1,7)	1 (0,4)
<b>Génito-urinaire</b>		
Infection urinaire	4 (1,7)	3 (1,3)
<b><i>SURVENUE PLUS FRÉQUENTE AVEC PLACEBO</i></b>		
<b>Peau et annexes</b>		
Saignement/bleu au point de perfusion	79 (33,5)	102 (43,8)
<b>Hématologique et lymphatique</b>		
Ecchymoses	9 (3,8)	27 (11,6)
<b>Organisme</b>		
Douleur thoracique	10 (4,2)	20 (8,6)
Douleur abdominale	8 (3,4)	10 (4,3)
Dorsalgie	6 (2,5)	11 (4,7)
Fièvre	6 (2,5)	10 (4,3)
<b>Organisme (suite)</b>		
Cellulite	3 (1,3)	3 (1,3)
Malaise	2 (0,8)	3 (1,3)
Infection virale	1 (0,4)	3 (1,3)
Douleur au cou	2 (0,8)	5 (2,1)

	<b>Tréprostinil (n = 236) n (%)</b>	<b>Placebo (n = 233) n (%)</b>
<b>Cardiovasculaire</b>		
Insuffisance cardiaque	7 (3,0)	17 (7,3)
Hémorragie	7 (3,0)	13 (5,6)
Syncope	7 (3,0)	12 (5,2)
Bradycardie	3 (1,3)	3 (1,3)
<b>Appareil gastro-intestinal (digestif)</b>		
Vomissements	12 (5,1)	14 (6,0)
Dyspepsie	3 (1,3)	6 (2,6)
<b>Métabolique et nutritionnel</b>		
Œdème périphérique	11 (4,7)	16 (6,9)
<b>Neurologique/Nerveux</b>		
Dépression	3 (1,3)	6 (2,6)
Nervosité	1 (0,4)	3 (1,3)
<b>Respiratoire</b>		
Pharyngite	13 (5,5)	21 (9,0)
Toux	7 (3,0)	19 (8,2)
Dyspnée	8 (3,4)	19 (8,2)
Sinusite	4 (1,7)	9 (3,9)
Hypertension pulmonaire	4 (1,7)	6 (2,6)
Hémoptysie	4 (1,7)	5 (2,1)
Bronchite	2 (0,8)	6 (2,6)
<b>Génito-urinaire</b>		
Hématurie	2 (0,8)	3 (1,3)
<b>Musculo-squelettique</b>		
Crampes dans les jambes	2 (0,8)	5 (2,1)
Arthralgie	2 (0,8)	3 (1,3)

Description de l'effet indésirable selon la liste des termes privilégiés COSTART

Le tableau 2 énumère toutes les réactions indésirables signalées au cours des essais cliniques contrôlés sur des cas d'HTAP que l'on a rencontrés nettement plus souvent dans le groupe recevant le tréprostinil par perfusion sous-cutanée que dans le groupe placebo, sans égard à l'imputabilité.

**Tableau 2 Réactions indésirables survenant nettement ( $p < 0,1$ ) plus fréquemment dans le groupe sous tréprostinil en perfusion sous-cutanée que dans le groupe sous placebo, sans égard à l'imputabilité**

Description de la réaction indésirable, selon la liste des termes privilégiés COSTART	Nombre de cas Groupe tréprostinil / Groupe placebo	Valeur $p$
Toute réaction indésirable	231 / 218	0,0173
Douleur au point de perfusion	200 / 62	< 0,0001
Réaction au point de perfusion	196 / 62	< 0,0001
Diarrhée	58 / 36	0,0091
Douleur à la mâchoire	31 / 11	0,0010
Vasodilatation	25 / 11	0,0127
Œdème	21 / 6	0,0026
Anorexie	11 / 4	0,0592
Épistaxis	10 / 4	0,0904
Nausées et vomissements	7 / 2	0,0909
Hypokaliémie	5 / 0	0,0316
Méléna	5 / 0	0,0316

**Effets indésirables imputables au mode d'administration du médicament :** Lors des études contrôlées portant sur l'administration du tréprostinil par voie sous-cutanée, aucune infection liée au mode d'administration du médicament n'a été signalée. On a signalé 187 complications liées au système de perfusion chez 28 % des patients (23 % tréprostinil, 33 % placebo); 173 (93 %) ont été liées à la pompe et 14 (7 %) au système de perfusion. Huit de ces patients (4 tréprostinil, 4 placebo) ont signalé des effets indésirables non préoccupants causant des complications liées au système de perfusion. Les effets indésirables résultant de problèmes liés au mode d'administration n'ont pas entraîné d'instabilité clinique ni de détérioration rapide, bien que dans certains cas les symptômes d'HTAP sont réapparus. Ces effets se réglaient généralement en corrigeant le problème relatif à la pompe du système d'administration ou à l'ensemble de perfusion, par exemple en remplaçant la seringue ou la pile, en reprogrammant la pompe, ou en redressant une conduite de perfusion coudée. Les effets indésirables découlant de problèmes relatifs au système d'administration n'entraînaient pas une instabilité clinique ou une détérioration rapide. En plus de ces effets indésirables attribuables au système d'administration du médicament pendant l'administration sous-cutanée, les effets indésirables suivants pourraient être attribuables à la perfusion par intraveineuse, y compris l'enflure du bras, la paresthésie, les hématomes et la douleur.

Le nombre d'études cliniques effectuées avec l'administration de tréprostinil par perfusion dans un cathéter veineux central est limité. Le profil d'effets indésirables global observé dans ces études sur la perfusion intraveineuse est semblable à celui associé à l'administration de tréprostinil par perfusion sous-cutanée, comme laissait prédire la bioéquivalence établie des voies d'administration sous-cutanée et intraveineuse. Cependant, comme dans le cas de tout traitement prolongé utilisant un cathéter veineux central à demeure, cette voie d'administration s'accompagne de certains risques, y compris les suivants : douleur au point d'insertion du cathéter, infection locale, septicémie, thrombose et occlusion subséquente de la tubulure, et

défectuosités dans le système d'administration donnant lieu à un bolus ou à une dose réduite de tréprostinil qui pourraient provoquer des symptômes associés à une dose excessive ou insuffisante de tréprostinil, respectivement.

Lors d'une étude ouverte portant sur l'administration de tréprostinil par perfusion intraveineuse (n = 47), on a signalé sept cas d'infection liée au cathéter pour une période d'environ 35 années-patients, ou environ 1 infection sanguine par tranche de 5 ans d'utilisation. Selon les résultats d'une enquête menée par le CDC des États-Unis dans sept centres utilisant le tréprostinil en perfusion intraveineuse pour le traitement de l'HTAP, on observait environ un cas d'infection sanguine (définie comme toute hémoculture positive) par tranche de 3 ans d'utilisation.

Dans le cadre d'une étude de 12 semaines contrôlée par placebo menée en Inde, les patients ont été randomisés pour recevoir soit le tréprostinil en perfusion intraveineuse (n = 30) soit un placebo (n = 15). Les cas de vomissements, de céphalée, de diarrhée, de douleur à la mâchoire et de douleur aux membres ont été plus fréquents chez les patients sous tréprostinil que chez ceux sous placebo. Les effets indésirables graves ont été aussi peu fréquents dans le groupe tréprostinil que dans le groupe placebo et comprenaient : septicémie, insuffisance cardiaque congestive, embolie pulmonaire, thrombophlébite, complications liées au cathéter, septicémie à *Pseudomonas* et infection à *Pseudomonas*.

### **Réactions indésirables signalées après la commercialisation**

En plus des effets indésirables signalés lors des essais cliniques, on a relevé les événements énumérés ci-après lors de l'utilisation du tréprostinil à la suite de son homologation. Étant donné que ces effets sont signalés volontairement à partir d'une population dont le nombre de patients est inconnu, il est impossible d'en évaluer la fréquence. On a choisi d'inclure les effets énumérés ci-après en fonction d'une combinaison de facteurs, notamment leur gravité, la fréquence de leur signalement et leur association possible au traitement par le tréprostinil. Les effets indésirables en question sont les suivants : thrombophlébite associée à la perfusion intraveineuse périphérique, thrombopénie, ostéalgie, prurit, étourdissements, arthralgie, myalgie et spasmes musculaires. Le tréprostinil inhibe l'agrégation des plaquettes et augmente le risque de saignements. On a également signalé des cas peu fréquents d'éruptions généralisées, parfois de nature maculaire ou papuleuse, et de cellulite.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

Lors d'études cliniques, on n'a observé aucune manifestation clinique fâcheuse chez les patients auxquels le tréprostinil a été administré concurremment avec les classes suivantes de médicaments : anticoagulants, diurétiques, glucosides cardiotoniques, antagonistes du calcium, analgésiques, antipyrétiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, opiacés et corticostéroïdes.

### **Médicaments antihypertenseurs ou autres vasodilatateurs**

La tension artérielle peut subir une baisse additionnelle lorsque Tréprostinil injectable est administré avec des diurétiques, des antihypertenseurs ou d'autres vasodilatateurs.

### **Anticoagulants et inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire**

Lorsque des agents antiplaquettaires ou des anticoagulants sont utilisés en même temps que Tréprostinil injectable, il y a possibilité d'une augmentation du risque de saignement en raison de l'effet antiplaquettaire du tréprostinil. Toutefois, les patients recevant le tréprostinil dans les

essais cliniques ont été maintenus sous anticoagulants sans signe d'augmentation de saignement. Dans les études menées auprès de volontaires en santé, le tréprostinil n'a pas eu d'effet *in vivo* sur la pharmacodynamique de la warfarine selon l'effet sur le RIN. De plus, le tréprostinil n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique des deux énantiomères R et S de la warfarine.

## Pharmacocinétique

### Effet des inhibiteurs et des inducteurs du cytochrome P450 sur le tréprostinil

Des études de pharmacocinétique chez les humains avec une formule orale de tréprostinil (diéthanolamine de tréprostinil) ont indiqué que l'administration en concomitance de gemfibrozil, un inhibiteur de l'enzyme du cytochrome P450 (CYP) 2C8, augmente l'exposition ( $C_{max}$  et ASC) au tréprostinil. L'administration en concomitance de la rifampicine, un inducteur de l'enzyme CYP2C8, fait diminuer l'exposition au tréprostinil. L'on n'a pas déterminé si l'innocuité et l'efficacité du tréprostinil administré par la voie parentérale (par voie sous-cutanée ou par intraveineuse) sont altérées par des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP2C8.

Le risque d'interaction avec l'alcool n'a pas été établi.

On a observé une légère interaction entre le tréprostinil et le furosémide. Une réduction de la dose de Tréprostinil injectable chez les patients recevant du furosémide n'est pas recommandée, même si les patients doivent être surveillés pour déceler tout effet indésirable excessif de Tréprostinil injectable.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### Considérations posologiques

Insuffisants hépatiques (voir Posologie chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique).

### Dose recommandée et ajustement posologique

Tréprostinil injectable peut être administré par voie sous-cutanée sans dilution supplémentaire. Dans le cas de la perfusion par voie intraveineuse, il faut diluer le médicament avant l'administration avec du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection ou avec de l'eau stérile pour préparations injectables, à des concentrations aussi peu élevées que 0,004 mg/mL.

**Dose initiale :** Tréprostinil injectable est administré par perfusion sous-cutanée ou intraveineuse continue. Il est préférable d'administrer Tréprostinil injectable par perfusion sous-cutanée, mais il est possible de l'administrer au moyen d'une ligne intraveineuse centrale si la voie sous-cutanée n'est pas tolérée en raison de douleurs ou de réactions graves au site de l'injection. Le taux de perfusion initial est 1,25 ng/kg/min. Si cette dose initiale n'est pas tolérée en raison d'effets systémiques, réduisez le taux de perfusion à 0,625 ng/kg/min.

**Ajustements posologiques :** Le but des ajustements posologiques chroniques est d'établir une dose qui atténue les symptômes d'HTAP tout en tout en minimisant les effets pharmacologiques excessifs du tréprostinil (céphalées, nausées, vomissements, agitation, anxiété et douleur ou réaction au site de la perfusion).

Le taux de perfusion devrait être augmenté en incréments de 1,25 ng/kg/min par semaine pendant les quatre premières semaines du traitement, puis de 2,5 ng/kg/min par semaine pour la durée restante de la perfusion, selon la réaction clinique. Un ajustement posologique peut être effectué plus souvent s'il est toléré et ajusté selon les signes et symptômes de l'HTAP et les effets secondaires du tréprostinil. Des symptômes liés à la dose peuvent nécessiter un ralentissement de la perfusion; toutefois, la manifestation peut se résoudre sans ajustement posologique. Si un effet indésirable s'aggrave ou devient intolérable, on doit diminuer la vitesse de perfusion ou en cesser l'administration. Un arrêt brusque de la perfusion devrait être évité (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Une perfusion de Tréprostinil injectable peut être reprise dans les quelques heures qui suivent l'interruption en utilisant la même dose. Des interruptions peuvent nécessiter un nouveau titrage de la dose de Tréprostinil injectable.

**Effets d'autres médicaments sur le tréprostinil :** L'administration en concomitance d'un inhibiteur de l'enzyme du cytochrome P450 (CYP) 2C8 (p. ex., gemfibrozil), augmente l'exposition ( $C_{max}$  et ASC) au tréprostinil. Une réduction de la dose de Tréprostinil injectable devrait être envisagée. L'administration en concomitance d'un inducteur de l'enzyme CYP2C8 (p. ex., rifampicine) fait diminuer l'exposition au tréprostinil. Une augmentation de la dose de Tréprostinil injectable devrait être envisagée.

**Posologie chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique :** Chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique légère à moyenne, il faut diminuer la dose initiale de Tréprostinil injectable à 0,625 ng/kg/min de poids corporel idéal. La dose de Tréprostinil injectable devait être augmentée de façon plus modérée dans les cas de dysfonction hépatique, et ces patients devraient être surveillés de près pour des signes et symptômes ou l'émergence d'effets indésirables attribuables à un excédent de tréprostinil. Le tréprostinil n'a pas été étudié chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique grave.

### **Dose oubliée**

Comme c'est le cas pour tout vasodilatateur puissant, l'arrêt brusque du traitement ou de fortes réductions posologiques soudaines de Tréprostinil injectable peuvent entraîner une aggravation des symptômes d'HTAP. On devrait éviter un arrêt brusque du traitement par Tréprostinil injectable, dans la mesure du possible. Bien qu'au cours des essais cliniques aucun décès survenu après l'arrêt du tréprostinil n'ait été attribué directement à l'interruption du médicament, deux des 11 patients qui ont arrêté brusquement le traitement par le tréprostinil sont morts en moins de 24 heures. Même si leur décès peut avoir été lié à la détérioration de leur état clinique, il semble très approprié de cesser graduellement le traitement par Tréprostinil injectable. Seulement trois des 55 patients (5 %) ayant cessé brusquement leur traitement par le tréprostinil ont présenté une augmentation de leurs symptômes d'HTAP et aucun patient n'a été atteint d'instabilité hémodynamique. De plus, parmi les patients qui ont arrêté brusquement le traitement par le tréprostinil, on n'a établi aucun lien entre l'arrêt brusque et l'hypertension pulmonaire de rebond.

On peut réamorcer la perfusion de Tréprostinil injectable à la même dose dans les quelques heures suivant l'interruption du traitement. Si le traitement est interrompu pour de plus longues périodes, il faudra peut-être recommencer à la dose initiale de Tréprostinil injectable.

## Administration

Une inspection visuelle de Tréprostinil injectable devrait être faite avant l'administration pour en vérifier la clarté, la présence de particules ou de précipité, la décoloration ou les fuites, lorsque la solution et le contenant le permettent. Les solutions troubles, décolorées, ou qui contiennent des particules ou des fuites ne doivent pas être utilisées. Jetez toute partie non utilisée.

Tréprostinil injectable est administré au moyen d'une pompe à perfusion ambulatoire appropriée qui devrait:

- 1) être petite et légère,
- 2) être capable de régler les vitesses de perfusion à environ 0,002 mL/h,
- 3) avoir des alarmes pour occlusion / interruption d'administration, pour pile faible, pour erreur de programmation et pour fonctionnement défectueux du moteur,
- 4) avoir une précision d'administration de  $\pm 6\%$  ou mieux, et
- 5) être actionnée sous pression positive.

Le réservoir doit être fait de polychlorure de vinyle, de polypropylène ou de verre.

**Perfusion sous-cutanée :** Tréprostinil injectable s'administre par perfusion sous-cutanée continue, sans dilution supplémentaire, à l'aide d'un cathéter sous-cutané auto-inséré, en utilisant une pompe à perfusion conçue pour une administration sous-cutanée. Pour éviter des interruptions possibles dans l'administration du médicament, le patient doit avoir accès immédiatement à une pompe et à des systèmes de perfusion cutanée de rechange.

Pour la perfusion sous-cutanée, Tréprostinil injectable s'administre sans dilution supplémentaire à une vitesse de perfusion sous-cutanée (mL/h) calculée en fonction de la dose du patient (ng/kg/min), de son poids (kg) et de la concentration (mg/mL) de Tréprostinil injectable employée. On peut utiliser le même réservoir (la même seringue) de Tréprostinil injectable non dilué pour administrer le médicament pendant un maximum de 72 heures à 37 °C.

La vitesse de perfusion sous-cutanée est calculée à l'aide de la formule suivante :

$$\text{Vitesse de perfusion sous-cutanée (mL/h)} = \frac{\text{Dose (ng/kg/min)} \times \text{Poids (kg)} \times 0,00006^*}{\text{Concentration de Tréprostinil injectable (mg/mL)}}$$

\*Facteur de conversion de 0,00006 = 60 min/h x 0,000001 mg/ng

Voici des exemples de calculs pour déterminer la vitesse de perfusion sous-cutanée :

### Exemple 1 :

La vitesse de perfusion pour administrer la dose initiale recommandée de 1,25 ng/kg/min à un patient de 60 kg en utilisant la concentration de 1 mg/mL de Tréprostinil injectable serait calculée comme suit :

$$\begin{array}{l} \text{Vitesse de} \\ \text{perfusion} \\ \text{sous-cutané} \\ \text{(mL/h)} \end{array} = \frac{1,25 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ mg/mL}} = 0,005 \text{ mL/h}$$

### Exemple 2 :

La vitesse de perfusion pour administrer la dose de 40 ng/kg/min à un patient de 65 kg en utilisant la concentration de 5 mg/mL de Tréprostinil injectable serait calculée comme suit :

$$\begin{array}{l} \text{Vitesse de} \\ \text{perfusion} \\ \text{sous-cutané} \\ \text{(mL/h)} \end{array} = \frac{40 \text{ ng/kg/min} \times 65 \text{ kg} \times 0,00006}{5 \text{ mg/mL}} = 0,031 \text{ mL/h}$$

**Perfusion intraveineuse :** Tréprostinil injectable doit être dilué avec de l'eau stérile pour préparations injectables ou du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection avant l'administration. Après dilution, Tréprostinil injectable s'administre par perfusion intraveineuse continue à l'aide d'un cathéter veineux central à demeure mis en place chirurgicalement, en utilisant une pompe à perfusion conçue pour une administration intraveineuse. Si nécessaire sur le plan clinique, on peut utiliser une canule pour perfusion intraveineuse périphérique insérée temporairement dans une grosse veine pour l'administration de Tréprostinil injectable à court terme. Le recours à la perfusion intraveineuse périphérique pendant plus de quelques heures est parfois associé à un risque accru de thrombophlébite. Pour éviter des interruptions possibles dans l'administration du médicament, le patient doit avoir immédiatement accès à une pompe et à des systèmes de perfusion de rechange. Le système de perfusion doit aussi être doté d'un filtre en ligne de 0,22 ou 0,2 µm et d'une soupape anti-siphon.

Il a été démontré qu'après dilution avec du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection ou avec de l'eau stérile pour préparations injectables, Tréprostinil injectable demeure stable à la température ambiante pendant jusqu'à 48 heures à des concentrations aussi peu élevées que 0,004 mg/mL.

Lors de l'utilisation de la pompe à perfusion et du réservoir appropriés, il faut d'abord choisir une vitesse de perfusion intraveineuse prédéterminée de façon à permettre une durée de perfusion atteignant 48 heures entre les changements de système de perfusion. Les réservoirs typiques des systèmes de perfusion intraveineuse ont un volume de 50 ou 100 mL. Une fois la vitesse de perfusion intraveineuse choisie (mL/h) et en tenant compte de la dose (ng/kg/min) et du poids (kg) du patient, on peut utiliser la formule ci-dessous pour calculer la concentration de Tréprostinil injectable pour administration intraveineuse après dilution (mg/mL) :

#### Étape 1

$$\begin{array}{l} \text{Conc. de} \\ \text{Tréprostinil} \\ \text{injectable pour} \\ \text{adm. i.v. après} \\ \text{dilution} \\ \text{(mg/mL)} \end{array} = \frac{\text{Dose (ng/kg/min)} \times \text{Poids (kg)} \times 0,00006}{\text{Vitesse de perfusion intraveineuse (mL/h)}}$$

On peut ensuite utiliser la formule ci-dessous pour calculer le volume de Tréprostinil injectable nécessaire à l'obtention de la concentration requise de Tréprostinil injectable pour administration intraveineuse après dilution, avec le réservoir particulier :

Étape 2

$$\text{Volume de Tréprostinil injectable (mL)} = \frac{\text{Concentration de Tréprostinil injectable pour adm. i.v. après dilution (mg/mL)}}{\text{Concentration de Tréprostinil injectable (mg/mL)}} \times \text{Volume total de Tréprostinil injectable en solution diluée dans le réservoir (mL)}$$

Le volume de Tréprostinil injectable calculé est alors ajouté au réservoir avec le volume suffisant de diluant pour obtenir le volume total désiré dans le réservoir.

Voici des exemples de calculs pour la perfusion intraveineuse :

**Exemple 3 :**

La concentration de la solution de Tréprostinil injectable pour administration intraveineuse après dilution serait calculée comme suit pour administrer la dose de 5 ng/kg/min à un patient de 60 kg à une vitesse de perfusion intraveineuse prédéterminée de 1 mL/h, avec un réservoir de 50 mL :

Étape 1

$$\text{Conc. de Tréprostinil injectable pour adm. i.v. après dilution (mg/mL)} = \frac{5 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ mL/h}} = 0,018 \text{ mg/mL (18 000 ng/mL)}$$

Le volume de Tréprostinil injectable (concentration de 1 mg/mL) nécessaire à l'obtention d'une concentration totale de Tréprostinil injectable après dilution de 0,018 mg/mL et d'un volume total de 50 mL serait calculé comme suit :

Étape 2

$$\text{Volume de Tréprostinil injectable (mL)} = \frac{0,018 \text{ mg/mL}}{1 \text{ mg/mL}} \times 50 \text{ mL} = 0,9 \text{ mL}$$

Pour le patient dans l'exemple 3 ci-dessus, la concentration de Tréprostinil injectable pour administration intraveineuse après dilution serait donc préparée en versant 0,9 mL de Tréprostinil injectable à la concentration de 1 mg/mL dans un réservoir approprié ainsi qu'un volume suffisant de diluant pour obtenir un volume total de 50 mL dans le réservoir. Pour cet exemple, le débit de la pompe serait réglé à 1 mL/h.

#### **Exemple 4 :**

La concentration de la solution de Tréprostinil injectable pour administration intraveineuse après dilution serait calculée comme suit pour administrer la dose de 30 ng/kg/min à un patient de 75 kg à une vitesse de perfusion intraveineuse prédéterminée de 2 mL/h, avec un réservoir de 100 mL :

##### Étape 1

$$\begin{array}{l} \text{Conc. de} \\ \text{Tréprostinil} \\ \text{injectable} \\ \text{pour adm. i.v.} \\ \text{après dilution} \\ \text{(mg/mL)} \end{array} = \frac{30 \text{ ng/kg/min} \times 75 \text{ kg} \times 0,00006}{2 \text{ mL/h}} = 0,0675 \text{ mg/mL} \\ \text{(67 500 ng/mL)}$$

Le volume de Tréprostinil injectable (concentration de 2,5 mg/mL) nécessaire à l'obtention d'une concentration totale de Tréprostinil injectable après dilution de 0,0675 mg/mL et d'un volume total de 100 mL serait calculé comme suit :

##### Étape 2

$$\begin{array}{l} \text{Volume de} \\ \text{Tréprostinil injectable} \\ \text{(mL)} \end{array} = \frac{0,0675 \text{ mg/mL}}{2,5 \text{ mg/mL}} \times 100 \text{ mL} = 2,7 \text{ mL}$$

Pour le patient dans l'exemple 4 ci-dessus, la concentration de Tréprostinil injectable pour administration intraveineuse après dilution serait donc préparée en versant 2,7 mL de Tréprostinil injectable à la concentration de 2,5 mg/mL dans un réservoir approprié ainsi qu'un volume suffisant de diluant pour obtenir un volume total de 100 mL dans le réservoir. Pour cet exemple, le débit de la pompe serait réglé à 2 mL/h.

## **SURDOSAGE**

Pour la gestion d'une surdose soupçonnée, prenez contact avec votre centre antipoison régional immédiatement.

Les signes et symptômes de surdose avec le tréprostinil au cours des essais cliniques sont des extensions de ses effets pharmacologiques limitant les doses et comprennent bouffées de chaleur, céphalées, hypotension, nausées, vomissements et diarrhée. La plupart de ces effets ont été spontanément résolutifs et ont disparu avec la réduction ou l'interruption du tréprostinil.

Dans les essais cliniques contrôlés, sept patients ont reçu un certain degré de surdose et dans le traitement chronique ouvert subséquent, sept autres patients ont reçu une surdose; ces manifestations provenaient de l'administration accidentelle d'un bolus de tréprostinil, d'erreurs dans le taux d'administration programmé de la pompe et de la prescription d'une dose incorrecte. La quantité de tréprostinil réellement administrée en trop a varié d'un patient à l'autre. Trois patients sous placebo dans les essais cliniques contrôlés ont reçu par inadvertance du tréprostinil à des doses initiales de 8,5, 10 et 15 ng/kg/min, respectivement. Six patients ont reçu un excès de tréprostinil en raison d'un réglage incorrect de la pompe (l'excès des doses a varié de deux à quarante-six fois la dose prescrite). Les cinq autres patients ont reçu un excès de tréprostinil en raison de l'administration accidentelle d'un bolus pendant le changement de seringue ou de tubulure. Les symptômes typiques déclenchés ont été des effets pharmacologiques prévisibles, à savoir bouffées de chaleur, céphalées, hypotension, nausées, vomissements et diarrhée. Les symptômes ont disparu avec la réduction ou l'interruption du tréprostinil pendant quelque temps. Dans deux cas seulement, l'administration excessive de tréprostinil a produit un effet hémodynamique très préoccupant (hypotension, syncope imminente). Aucun décès n'est survenu en raison d'une surdose.

Une dose de 7,5 mg de tréprostinil a été accidentellement administrée à un patient pédiatrique par l'entremise d'un cathéter veineux central. Les symptômes comprenaient des rougeurs, des céphalées, des nausées, des vomissements, une hypotension et des activités ressemblant à des crises, avec une perte de connaissance durant plusieurs minutes. Le patient s'est rétabli par la suite.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action

Le tréprostinil est un analogue benzindène tricyclique de la prostacycline (PGI<sub>2</sub>). Les principales actions pharmacologiques du tréprostinil sont la vasodilatation directe des lits vasculaires artériels pulmonaires et systémiques ainsi que l'inhibition de l'agrégation plaquettaire. Chez les animaux, les effets de vasodilatation diminuent la postcharge ventriculaire droite et gauche et augmentent le débit cardiaque et le volume d'éjection systolique. L'effet du tréprostinil sur la fréquence cardiaque chez les animaux varie selon la dose. On n'a observé aucun effet important sur la conduction cardiaque.

### Pharmacodynamie

#### Essais cliniques dans l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

**Effets hémodynamiques :** Une perfusion aiguë de tréprostinil à 10 ng/kg/m par voie intraveineuse pendant 75 minutes suivie d'une perfusion de 10 ng/kg/m par voie sous-cutanée pendant 150 minutes, chez des patients souffrant d'hypertension pulmonaire primaire, ont entraîné des hausses de l'index cardiaque (IC) et de la saturation du sang veineux en oxygène (SvO<sub>2</sub>) ainsi que des baisses de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm), de la pression auriculaire droite moyenne (PADm) et de la résistance vasculaire pulmonaire indexée (PVRI) tout en ayant peu d'effet sur la pression artérielle systémique moyenne (PASm) ou la fréquence cardiaque (FC).

On a étudié la perfusion sous-cutanée continue chronique du tréprostinil chez des patients de classe NYHA II, III ou IV souffrant d'HTAP au cours de deux études identiques de 12 semaines, à double insu, contrôlées par placebo, multicentriques, à groupes parallèles et randomisées comparant le tréprostinil avec traitement conventionnel au traitement conventionnel seul. La posologie du tréprostinil a atteint la moyenne de 9,3 ng/kg/min à la semaine 12.

Les effets hémodynamiques observés dans les deux études contrôlées par placebo sont présentés au tableau 3. Les effets hémodynamiques sous traitement chronique par le tréprostinil ont été généralement conformes aux effets pharmacologiques observés en phase aiguë. On a observé les hausses statistiquement significatives suivantes : IC et SvO<sub>2</sub>, et les baisses statistiquement significatives suivantes : PAPm, PADm, PVRI et RVS<sub>I</sub> chez les patients traités par le tréprostinil pendant 12 semaines comparativement aux patients traités par placebo. La fréquence cardiaque et la PASm sont restées inchangées. Dans les cas d'hypertension pulmonaire, une hausse de PADm et de PAPm ainsi qu'une baisse de CO et de SvO<sub>2</sub> sont prédictives de mortalité.

**Tableau 3 Hémodynamique durant l'administration chronique de tréprostinil en perfusion sous-cutanée dans les cas d'HTAP**

Paramètre hémodynamique	Valeurs initiales		Changement moyen des valeurs initiales à la semaine 12	
	Tréprostinil (n = 204-231)	Placebo (n = 215-235)	Tréprostinil (n = 163-199)	Placebo (n = 182-215)
IC (L/min/m <sup>2</sup> )	2,37 ± 0,06	2,24 ± 0,05	+ 0,12 ± 0,04*	- 0,06 ± 0,04
PAPm (mmHg)	61,8 ± 1,16	59,9 ± 0,96	- 2,3 ± 0,51*	+ 0,7 ± 0,58
PAD (mmHg)	10,3 ± 0,38	10,0 ± 0,39	- 0,5 ± 0,36*	+ 1,4 ± 0,33
PVPI (mmHg/L/min/m <sup>2</sup> )	26,51 ± 0,97	25,11 ± 0,87	- 3,54 ± 0,64*	+ 1,20 ± 0,57
RVSI (mmHg/L/min/m <sup>2</sup> )	37,87 ± 1,05	39,23 ± 1,02	- 3,54 ± 0,96*	- 0,80 ± 0,85
SvO <sub>2</sub> (%)	61,5 ± 0,70	60,2 ± 0,77	+ 2,0 ± 0,76*	- 1,4 ± 0,65
PASm (mmHg)	89,6 ± 0,92	90,7 ± 0,89	- 1,7 ± 0,86	- 1,0 ± 0,91
FC (bpm)	82,4 ± 0,83	82,1 ± 0,97	- 0,5 ± 0,80	- 0,8 ± 0,74

\*Dénote une différence statistiquement significative entre le tréprostinil et le placebo,  $p \leq 0,0005$ .

IC = index cardiaque; PAPm = pression artérielle pulmonaire moyenne; PVPI = pression vasculaire pulmonaire indexée; PADm = pression auriculaire droite moyenne, PASm = pression artérielle systémique moyenne; RVSI = résistance vasculaire systémique indexée; SvO<sub>2</sub> = saturation en oxygène veineux mixte, FC = fréquence cardiaque.

## Pharmacocinétique

Le tableau 4 présente les données d'une étude croisée randomisée à deux périodes portant sur le tréprostinil et menée auprès de volontaires normaux. Lors de cette étude, l'administration de tréprostinil par voie sous-cutanée et par voie intraveineuse à raison de 10 ng/kg/min pendant 72 heures a révélé la bioéquivalence à l'état d'équilibre, entre 48 et 72 heures.

**Tableau 4 Résumé des paramètres pharmacocinétiques du tréprostinil**

Voie d'administration du tréprostinil (10 ng/kg/min)	C <sub>max ss</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (h) moyenne géom.	t <sub>1/2</sub> (h) moyenne	ASC <sub>ss</sub> (h*ng/mL)	Clairance mL/kg/h	Volume de distribution (L/kg)
Sous-cutanée	1,39	4,13	4,61	27,63	550,8	3,28
Intraveineuse	1,47	3,45	4,41	25,69	565,8	2,82

Les comparaisons à l'état d'équilibre (ss) ont été établies à partir d'un échantillon plasmatique important entre 48 et 72 heures.

Au cours d'une étude de bilan de masse et de l'issue métabolique du [<sup>14</sup>C] tréprostinil menée auprès de volontaires en santé, 78,6 % et 13,4 % de la dose radioactive sous-cutanée ont été retrouvés dans l'urine et les fèces, respectivement, sur une période de 224 heures. On a décelé cinq métabolites dans l'urine, allant de 10,2 % à 15,5 % de la dose administrée. Ces cinq métabolites ont représenté un total combiné de 64,4 %. Trois des métabolites sont des produits de l'oxydation de la chaîne latérale 3-hydroxyoctyle, un autre est un conjugué de

glucuronide (glucuronide de tréprostinil) et le dernier n'est pas identifié. Seulement 3,7 % de la dose ont été retrouvés dans l'urine sous forme de médicament mère inchangé.

Dans une étude de pharmacocinétique chronique menée auprès de volontaires normaux soumis à des doses sous-cutanées chroniques de tréprostinil allant de 2,5 à 15 ng/kg/min, les concentrations plasmatiques de tréprostinil à l'état d'équilibre ont atteint leur pic deux fois (à 1 h et à 10 h du matin, respectivement) et leur creux deux fois (à 7 h et à 16 h, respectivement). Les pics plasmatiques ont été plus élevés d'environ 20 % à 30 % que les creux plasmatiques. Les ajustements posologiques ne sont pas jugés nécessaires en raison de la variation diurne.

**Absorption :** Le tréprostinil est rapidement et entièrement absorbé après la perfusion sous-cutanée, ayant une biodisponibilité absolue d'environ 100 %. Les concentrations à l'état d'équilibre ont été obtenues au bout d'environ 10 heures. Les concentrations chez les patients traités avec une dose moyenne de 9,3 ng/kg/min étaient d'environ 2 µg/L.

**Distribution :** Le volume de distribution du médicament dans le compartiment central est d'environ 14 L/70 kg de poids corporel idéal. À des concentrations *in vitro* allant de 330 à 10 000 µg/L, le tréprostinil était lié à 91 % aux protéines plasmatiques humaines.

**Métabolisme :** Le tréprostinil est en grande partie métabolisé par le foie, mais on ignore quelles enzymes particulières en sont responsables. Cinq métabolites ont été décrits (de HU1 à HU5), mais on ne connaît pas leur activité biologique ni leur sort métabolique. La structure chimique du métabolite HU1 est inconnue. HU5 est le conjugué de glucuronide du tréprostinil. Les autres métabolites sont formés par l'oxydation de la chaîne latérale 3-hydroxyoctyle (HU2) et par une oxydation supplémentaire (HU3) ou une déshydratation (HU4) subséquentes. Selon les résultats d'études *in vitro* sur les microsomes hépatiques humains, le tréprostinil n'inhibe pas les isoenzymes suivants du cytochrome P450 : CYP-1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4. On n'a pas mené d'études pour déterminer si le tréprostinil exerçait un effet inducteur sur ces enzymes.

**Excrétion :** L'élimination du tréprostinil est biphasique, la demi-vie étant d'environ 4 heures. Environ 79 % de la dose administrée est excrétée dans l'urine sous forme de médicament inchangé (4 %) et des métabolites identifiés (64 %). Environ 13 % de la dose est excrétée dans les fèces. La clairance systémique est d'environ 30 L/h chez une personne ayant un poids corporel idéal de 70 kg.

### ***Populations et circonstances particulières***

**Insuffisants hépatiques :** (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique)

**Insuffisants rénaux :** (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale)

## STABILITÉ ET CONSERVATION

Tréprostinil injectable doit être conservé à la température ambiante entre 15 et 30 °C. On ne doit pas employer une fiole de Tréprostinil injectable plus de 30 jours après la ponction initiale du bouchon en caoutchouc.

Tréprostinil injectable peut être administré sans dilution supplémentaire par voie sous-cutanée, ou dilué avec de l'eau stérile pour préparations injectables ou du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection avant l'administration à des concentrations aussi peu élevées que 0,004 mg/mL. Voir le tableau 5 pour obtenir les durées maximales d'entreposage et d'administration.

**Tableau 5 : Entreposage**

Voie	Diluant	Limites d'entreposage	Limites d'administration
s.c.	Aucun	Selon l'étiquette de la fiole	72 heures à 37 °C
i.v.	Eau stérile pour préparations injectables Chlorure de sodium à 0,9 % pour injection	4 heures à température ambiante ou 24 heures au réfrigérateur	48 heures à 40 °C

## DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Éviter tout contact avec la peau ou les yeux. Si le produit entre en contact avec la peau, laver la région atteinte immédiatement avec de l'eau et du savon et contacter le médecin. Si le produit entre en contact avec les yeux, rincer les yeux immédiatement à grande eau et contacter le médecin.

## PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tréprostinil injectable est offert en fioles multidoses de 20 mL à des concentrations de 1 mg/mL, 2,5 mg/mL, 5 mg/mL et 10 mg/mL de tréprostinil pour administration sous-cutanée ou intraveineuse.

Chaque mL de Tréprostinil injectable dosé à 1 mg/mL contient 1 mg de tréprostinil (sous forme de tréprostinil sodique) et les ingrédients non médicinaux suivants : 6,3 mg de citrate de sodium, 5,3 mg de chlorure de sodium, 3 mg de métacrésol, 0,24 mg d'hydroxyde de sodium et de l'eau pour préparations injectables. De l'acide chlorhydrique et de l'hydroxyde de sodium peuvent avoir été ajoutés pour ajuster le pH.

Chaque mL de Tréprostinil injectable dosé à 2,5 mg/mL contient 2,5 mg de tréprostinil (sous forme de tréprostinil sodique) et les ingrédients non médicinaux suivants : 6,3 mg de citrate de sodium, 5,3 mg de chlorure de sodium, 3 mg de métacrésol, 0,32 mg d'hydroxyde de sodium et de l'eau pour préparations injectables. De l'acide chlorhydrique et de l'hydroxyde de sodium peuvent avoir été ajoutés pour ajuster le pH.

Chaque mL de Tréprostinil injectable dosé à 5 mg/mL contient 5 mg de tréprostinil (sous forme de tréprostinil sodique) et les ingrédients non médicinaux suivants : 6,3 mg de citrate de sodium, 5,3 mg de chlorure de sodium, 3 mg de métacrésol, 0,62 mg d'hydroxyde de sodium et de l'eau pour préparations injectables. De l'acide chlorhydrique et de l'hydroxyde de sodium peuvent avoir été ajoutés pour ajuster le pH.

Chaque mL de Tréprostinil injectable dosé à 10 mg/mL contient 10 mg de tréprostinil (sous forme de tréprostinil sodique) et les ingrédients non médicinaux suivants : 6,3 mg de citrate de sodium, 4,0 mg de chlorure de sodium, 3 mg de métacrésol, 1,2 mg d'hydroxyde de sodium et de l'eau pour préparations injectables. De l'acide chlorhydrique et de l'hydroxyde de sodium peuvent avoir été ajoutés pour ajuster le pH.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

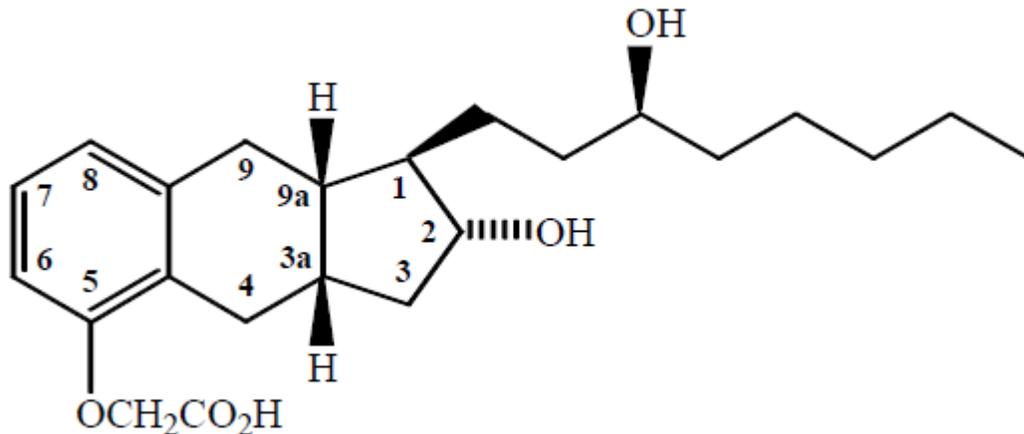
#### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Tréprostinil (le tréprostinil sodique, sel sodique soluble de tréprostinil, est formé durant le processus de fabrication du produit fini)

Nom chimique : [[(1R,2R,3aS,9aS)-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-2-hydroxy-1-[(3S)-3-hydroxyoctyle]-1 H-benz[f]inden-5-yl]oxy]acide acétique (IUCPA)

Formule moléculaire et poids moléculaire : C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub> 390,52 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Poudre de couleur blanche à crème, pratiquement insoluble dans l'eau et tampons à faible pH.

pKa : 4,5 (titrage aqueux avec éthanol à 20 % comme cosolvant).

Coefficient de partage : Le coefficient de distribution du tréprostinil dans diverses solutions tampons à divers pH indique une distribution en couches d'octanol à tous les pH (2-10).

Intervalle de fusion : PMD 120 °C et PPD 126,0 °C

## ESSAIS CLINIQUES

### Paramètres démographiques et méthodologie de l'étude

**Tableau 6** Résumé des caractéristiques démographiques des sujets pour l'étude P01:04/05 dans les cas d'HTAP

N° de l'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
P01:04 et P01:05	Études parallèles de 12 semaines, multicentriques, randomisées et à double insu comparant le tréprostinil en perfusion sous-cutanée continue au placebo	Dose moyenne de 9,3 ng/kg/min en perfusion sous-cutanée continue sur 12 semaines	470	45 (9-75) ans	81 % Femmes

HTAP = hypertension artérielle pulmonaire

Deux études de 12 semaines, à double insu, multicentriques et randomisées ont comparé la perfusion sous-cutanée continue de tréprostinil à un placebo chez un total de 470 patients de classe NYHA II (11 %), III (81 %) ou IV (7 %) souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). L'HTAP était idiopathique ou héritable chez 58 % des patients, associée à des maladies des tissus conjonctifs chez 19 % des patients, et le résultat de shunts congénitaux systémiques à pulmonaires chez 23 % des patients. L'âge moyen des sujets était de 45 ans (la plage d'âges s'étendait de 9 à 75 ans). Environ 81 % des sujets étaient de sexe féminin et 84 % étaient de race blanche. Le diagnostic d'hypertension artérielle pulmonaire avait été établi 3,8 ans plus tôt en moyenne. Le principal paramètre d'efficacité des études était l'amélioration des résultats du test de marche de 6 minutes, une mesure standard de la capacité d'exercice. De nombreuses évaluations ont fait état de symptômes liés à une insuffisance cardiaque, mais la douleur et le malaise locaux associés à la perfusion sous-cutanée de tréprostinil pourraient avoir considérablement influencé ces évaluations. Le test de marche de 6 minutes et une évaluation subjective de l'essoufflement pendant la marche (score à l'échelle Borg pour la dyspnée) ont été administrés par une personne ne participant pas aux autres aspects de l'étude. Le tréprostinil a été administré en perfusion sous-cutanée, et la dose moyenne au bout de 12 semaines était de 9,3 ng/kg/min. Les sujets ayant reçu des doses supérieures à 40 ng/kg/min étaient peu nombreux. Le traitement à l'arrière-plan, déterminé par les chercheurs, pouvait comprendre anticoagulants, vasodilatateurs oraux, diurétiques, digoxine et oxygène, mais non un antagoniste des récepteurs de l'endothéline ni l'époprosténol.

## Résultats de l'étude

**Tableau 7 Résultats de l'étude P01:04/05 menée chez des patients atteints d'HTAP**

Paramètre d'efficacité principal	Effet thérapeutique (tréprostinil en perfusion s.c. – placebo) moyenne $\pm$ erreur type (mètres)	Valeur <i>p</i>
Test de marche de 6 minutes		
Classe NYHA III	21,63 $\pm$ 7,69	0,0051
Classe NYHA IV	56,41 $\pm$ 25,55	0,0278

**Effets cliniques :** Comme les deux études de 12 semaines étaient identiques sur le plan de la méthodologie et ont été menées simultanément, les résultats ont été analysés aussi bien regroupés qu'individuellement. La capacité d'exercice, mesurée par le test de marche de 6 minutes, s'est nettement améliorée chez les patients de classe II, III et IV recevant une perfusion sous-cutanée continue de tréprostinil associée au traitement conventionnel ( $n = 232$ ) pendant 12 semaines, puisqu'il y a eu une augmentation médiane de 10 mètres dans ce groupe comparativement à ceux qui recevaient le traitement conventionnel associé au placebo ( $n = 236$ ) ( $p = 0,0064$ ). Le tableau 6 présente l'augmentation de la distance parcourue lors du test de marche de six minutes à la semaine 12 chez les patients recevant le tréprostinil atteints d'une HTAP de classe NYHA III ou IV, pour laquelle le tréprostinil est indiqué. Les améliorations, bien que non statistiquement significatives, se sont manifestées dès la semaine 6 du traitement. Les augmentations de la capacité d'exercice se sont accompagnées de diminutions statistiquement significatives de la dyspnée et de la fatigue selon l'échelle Borg de fatigue et de dyspnée. Les signes et les symptômes de l'HTAP se sont aussi atténués, et on a constaté une amélioration de la composante physique à l'échelle de qualité de vie. Il a été démontré que le tréprostinil est efficace pour le traitement de l'HTAP, qu'elle soit primitive, consécutive à la gamme de pathologies sclérodermiques ou associée à des anastomoses systémopulmonaires congénitales (réparées ou non), chez des patients de classe NYHA III ou IV n'ayant pas bien répondu au traitement conventionnel.

**Effets hémodynamiques :** Comme on l'a vu précédemment au tableau 3 dans la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie, les effets hémodynamiques sous traitement chronique par le tréprostinil en perfusion sous-cutanée ont été généralement conformes aux effets pharmacologiques observés en phase aiguë. On a observé les hausses statistiquement significatives suivantes : IC et SvO<sub>2</sub>, et les baisses statistiquement significatives suivantes : PAPm, PADm, PVRI et RVSI chez les patients traités par le tréprostinil pendant 12 semaines comparativement aux patients traités par placebo. La fréquence cardiaque et la PASm sont restées inchangées. Dans les cas d'hypertension pulmonaire, une hausse de PADm et de PAPm ainsi qu'une baisse de CO et de SvO<sub>2</sub> sont prédictives de mortalité.

## Études de biodisponibilité comparative

L'étude REM01:14 était une étude de bioéquivalence ouverte, croisée, randomisée et à deux périodes comparant l'administration intraveineuse à l'administration sous-cutanée de tréprostinil chez des volontaires adultes en bonne santé. L'étude avait pour objectif de démontrer la bioéquivalence à l'état d'équilibre.

Lors de cette étude, les sujets allaient recevoir du tréprostinil par perfusion sous-cutanée et par perfusion intraveineuse à raison de 10 ng/kg/min pendant 72 heures à des fins de comparaison pharmacocinétique. Les comparaisons à l'état d'équilibre ont été établies à partir d'un échantillon plasmatique important entre 48 et 72 heures, pour chacune des deux voies d'administration. Au total, 55 volontaires adultes (60 % de sexe masculin, âge moyen de 36,2 ans et poids corporel moyen de 73,9 kg) ont reçu le médicament à l'étude et ont été inclus dans la population permettant d'évaluer l'innocuité du traitement. Cinquante et un volontaires ont reçu la perfusion de tréprostinil par les deux voies pendant au moins 24 heures et ont été inclus dans les principales analyses pharmacocinétiques.

Les tableaux 8 et 9 donnent les résultats principaux des analyses.

**Tableau 8** Résumé des principaux paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre (n = 51)

Paramètre	Statistique	i.v.	s.c.	Bioéquivalence comparative <sup>1</sup>
ASC <sub>ss</sub> (h*ng/mL)	Moyenne géométrique (durée de l'étude)	25,67	27,63	<b>92,9 (89,8, 96,1)</b>
	Moyenne géométrique	25,69	27,63	
	CV (%)	22,00	16,22	
C <sub>maxss</sub> (ng/mL)	Moyenne géométrique (durée de l'étude)	1,47	1,39	<b>106,0 (99,4, 113,0)</b>
	Moyenne géométrique	1,47	1,39	
	CV (%)	37,51	16,06	

<sup>1</sup> Estimation ponctuelle (intervalle de confiance à 90 %)  
ss = steady-state = état d'équilibre

Les intervalles de confiance à 90 % pour les rapports i.v./s.c. des moyennes géométriques corrigées se trouvent nettement à l'intérieur des limites de bioéquivalence (intervalles de confiance se situant entre 80 % et 125 %) tant pour l'ASC<sub>ss</sub> que pour la C<sub>max ss</sub>. Par conséquent, il y a bioéquivalence entre la perfusion intraveineuse de tréprostinil et la perfusion sous-cutanée de tréprostinil à l'état d'équilibre.

Les autres évaluations pharmacocinétiques effectuées ont été les suivantes : ASC<sub>0-96h</sub>, ASC<sub>inf</sub>, C<sub>max</sub>, temps observé avant l'atteinte de la concentration plasmatique maximale (T<sub>max</sub>), clairance plasmatique apparente (CL), volume de distribution apparent (V<sub>z</sub>), constante de vitesse d'élimination de la phase d'élimination terminale ( $\lambda_z$ ) et demi-vie (T<sub>1/2</sub>). Comme l'illustre le

tableau 8, ces paramètres pour les deux voies d'administration étaient comparables. On notera que la demi-vie apparente moyenne après la cessation de la perfusion intraveineuse de Tréprostinil injectable était de 4,4 heures comparativement à 4,6 heures pour la perfusion sous-cutanée.

**Tableau 9 Résumé des paramètres pharmacocinétiques pour le profil complet**

Perfusion intraveineuse (n = 51)							
Paramètre	Moy. géom.	CV (%)	Moy.	Écart type	Médiane	Min	Max
ASC <sub>inf</sub> (h*ng/mL)	76,37	16,32	77,38	12,63	76,21	55,85	102,66
ASC <sub>0-96h</sub> (h*ng/mL)	76,25	16,32	77,26	12,61	76,19	55,80	102,61
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1,68	51,57	1,82	0,94	1,62	0,95	6,73
T <sub>max</sub> (h)	21,29	74,96	36,39	27,28	51,00	2,00	69,00
λ <sub>z</sub> (1/h)	0,201	51,80	0,238	0,123	0,231	0,030	0,503
T <sub>1/2</sub> (h)	3,45	90,21	4,41	3,98	3,00	1,38	23,36
CL (mL/min/kg)	9,43	16,61	9,56	1,59	9,45	7,01	12,89
V <sub>z</sub> (L/kg)	2,82	88,29	3,65	3,22	2,68	0,95	16,76
ASC <sub>inf</sub> (h*ng/mL)	78,44	15,06	79,31	11,95	80,10	58,94	110,26
ASC <sub>0-96h</sub> (h*ng/mL)	78,34	15,10	79,21	11,96	80,05	58,91	110,22
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1,41	15,70	1,43	0,22	1,45	1,01	1,93
T <sub>max</sub> (h)	36,47	46,61	50,27	23,43	63,00	2,00	69,05
λ <sub>z</sub> (1/h)	0,168	37,21	0,182	0,068	0,182	0,039	0,367
T <sub>1/2</sub> (h)	4,13	59,04	4,61	2,72	3,82	1,89	18,00
CL (mL/min/kg)	9,18	14,95	9,28	1,39	8,99	6,53	12,22
V <sub>z</sub> (L/kg)	3,28	65,22	3,71	2,42	3,04	1,63	16,54

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacodynamie

Le tréprostinil est un analogue tricyclique benzindénique de prostacycline (PGI<sub>2</sub>, époprosténol) affichant des effets vasodilatateurs et antiagrégants plaquettaires systémiques et pulmonaires puissants lorsqu'étudiés *in vitro* et *in vivo*, et sans effets cardiaques limitatifs.

Le tréprostinil (1 - 1000 nM) entraîne une relaxation reliée à la concentration des artères mésentériques isolées précontractées du lapin et il est environ 45 fois plus puissant que la PGE<sub>2</sub>. Chez le rat anesthésié, le tréprostinil entraîne des réductions de la tension artérielle moyenne reliées à la dose lorsqu'administré par voie sous-cutanée (29 - 60 mmHg à 25 -100 µg/kg/min) ou par voie orale (35 et 55 mmHg à 1 et 5 mg/kg), respectivement. Chez le rat anesthésié, le tréprostinil intraveineux est environ 10 fois moins puissant que la PGI<sub>2</sub>. Chez le lapin anesthésié, le tréprostinil et la PGI<sub>2</sub> (140 et 200 ng/kg/min par voie i.v., respectivement) abaissent la tension artérielle moyenne de 10 et 16 mmHg, respectivement.

Chez le chat anesthésié à thorax fermé, le tréprostinil (3-30 µg/kg/min, i.v., 20 min chaque dose) entraîne une baisse reliée à la dose de la tension artérielle diastolique (22 - 74 mmHg). L'hypotension maximale survient en moins de 5 minutes et revient à la valeur initiale moins de 40 minutes après l'arrêt de la perfusion.

Chez le chat anesthésié à thorax ouvert, le tréprostinil (0,1-3,0 µg/kg/min, i.v., 20 min chaque dose) entraîne une baisse reliée à la dose de la tension artérielle systémique moyenne et de la tension artérielle pulmonaire moyenne et peu d'effet sur la fréquence cardiaque. Entre 0,3 et 3,0 µg/kg/min, le tréprostinil provoque des réductions liées à la dose des hausses induites par hypoxie de tension artérielle pulmonaire et de résistance vasculaire pulmonaire. Le tréprostinil est environ 3 à 10 fois moins puissant que la PGI<sub>2</sub> comme vasodilatateur dans des conditions hypoxiques et normoxiques.

Chez le porcelet nouveau-né anesthésié, le tréprostinil (6 et 12 µg/kg, bolus i.v.) a supprimé les hausses de résistance vasculaire pulmonaire induites par hypoxie.

Chez le chien anesthésié, des bolus intraveineux (0,32 - 3,2 µg/kg) ou des perfusions (0,1 - 1,0 µg/kg/min pendant 10 minutes) de tréprostinil entraînent des baisses de tension artérielle reliées à la dose. Des perfusions intraveineuses de tréprostinil d'une durée de 4 heures (0,1 - 3,0 µg/kg/min) entraînent des baisses reliées à la dose des tensions artérielles systémique et pulmonaire moyennes médiées par des baisses de résistance vasculaire de ces lits circulatoires. Les effets vasculaires du tréprostinil surviennent rapidement et atteignent leur effet maximal en moins de 5 à 10 minutes; le rétablissement est également rapide après l'arrêt des perfusions.

Le tréprostinil produit des effets équivalents à ceux de la PGI<sub>2</sub> sur les lits vasculaires systémiques et pulmonaires même s'il est environ 10 fois moins puissant que la PGI<sub>2</sub>. Les effets cardiaques liés au traitement par tréprostinil et PGI<sub>2</sub> comprennent de légères diminutions de l'inotropie et de la lusitropie et de légères augmentations de la fréquence cardiaque. Les changements de l'ECG observés chez le chien ont été irréguliers (survenant principalement en post-perfusion) et considérés comme n'étant pas liés au tréprostinil. Les effets cardiaques ne sont pas importants, ne sont pas reliés à la dose, ne sont pas soutenus tout au long du traitement et passent pour être généralement secondaires à l'effet vasculaire dominant et non à un effet direct sur le myocarde. Le traitement par le tréprostinil est associé à des hausses de la concentration plasmatique de l'angiotensine II reliées à la dose, qui correspondent à des baisses de la tension artérielle moyenne. Lors du prétraitement des animaux, les augmentations de concentration plasmatique de l'angiotensine II liées au traitement par le tréprostinil sont bloquées par énalapril, atténuées par digoxine et potentialisées par furosémide sans effet significatif sur le profil hémodynamique du tréprostinil.

Chez le chien conscient, des perfusions de tréprostinil (0,3 - 3 µg/kg/min, i.v. de 10 minutes chacune) produisent des baisses de la tension artérielle systolique (18-40 mmHg) et diastolique (13 - 45 mmHg) liées à la dose, accompagnées de faibles augmentations de la fréquence cardiaque (13 - 30 bpm).

Le tréprostinil n'a pas entraîné d'effets indésirables dans les évaluations pharmacologiques secondaires autonomes, respiratoires, gastro-intestinales, inflammatoires, de motilité utérine ou d'agrégation plaquettaire.

### **Pharmacocinétique**

Dans une série d'études toxicologiques et toxicocinétiques de 13 et de 26 semaines chez le rat et le chien, le tréprostinil a été introduit dans la circulation systémique par perfusion sous-cutanée ou intraveineuse continue, et on a obtenu une cinétique relativement linéaire avec l'augmentation des doses. On a aussi observé une cinétique linéaire dans les études de reproduction chez le rat et le lapin.

La liaison *in vitro* du tréprostinil marqué dans le plasma humain a été de 91,0 %, la substance n'ayant aucun effet significatif sur la liaison aux protéines plasmatiques de la digoxine ou de la warfarine.

Les études de distribution tissulaire chez le rat avec du tréprostinil marqué au tritium ou au carbone ont indiqué que la radioactivité était largement distribuée dans les tissus et qu'elle était distribuée de préférence dans les organes du compartiment central, notamment l'estomac et le tube digestif.

Les études métaboliques chez le rat et l'humain ont révélé que moins de 5 % du tréprostinil a été éliminé sans subir de changement. On a identifié cinq métabolites par CPL-SM dans l'urine humaine sans qu'un seul métabolite excède 15 % de la dose.

Les études d'équilibre et d'excrétion du tréprostinil marqué chez le rat et le chien ont montré que la dose se retrouvait dans les fèces (65 - 80 %) et l'urine (13 - 26 %). En revanche, des volontaires humains ont excrété 13,4 % et 78,6 % de la dose dans les fèces et l'urine, respectivement. La raison de cette différence est inconnue, mais il se peut que l'excrétion biliaire et la recirculation entérohépatique soient importantes chez les animaux.

Lors de tests *in vitro*, le tréprostinil n'a pas affiché de potentiel d'inhibition envers les isoenzymes du cytochrome P450.

### **TOXICOLOGIE**

La toxicologie préclinique du tréprostinil a été évaluée en profondeur dans une série d'études de toxicologie génétique *in vitro* et *in vivo*, d'études de toxicologie de la reproduction chez le rat et le lapin ainsi que d'études de toxicologie à dose unique et répétée chez la souris, le rat et le chien.

## Études de toxicité aiguë

Le tréprostinil a une faible toxicité aiguë lorsqu'administré par voie orale ou intraveineuse chez la souris et le rat (Tableau 10).

**Tableau 10 Incidence de décès au cours des études de toxicité aiguë**

Espèce	Nbre par groupe	Dose (mg/kg)	Voie	DLM mg/kg
Souris	10 M, 10 F 20 M, 20 F	150, 300 0	orale	150
	10 M, 10 F	0, 100	i.v.	100
Rat	10 M, 10 F 20 M, 20 F	75, 150, 300 0	orale	114 M, 92 F*
	10 M, 10 F	50, 100	i.v.	50
	20 M, 20 F	0		

DLM = Dose létale minimale

\*Dose létale médiane

Dans les études de toxicité aiguë pour l'administration sous-cutanée chez le rat et le chien, la dose maximale qui n'a pas entraîné de signes cliniques indésirables a été d'environ 400 et 500 ng/kg/min, respectivement. Chez le rat, une légère ataxie est survenue à environ 490 ng/kg/min et a rétrocedé durant la période de perfusion.

## Études de toxicité à long terme

Dans les études de toxicité à doses répétées, le tréprostinil a été bien toléré chez le rat et le chien lorsqu'administré en perfusion sous-cutanée continue pendant des périodes atteignant 6 mois ou en perfusion intraveineuse pendant des périodes atteignant 3 mois. Chez le chien, on a observé une toxicité limitant la dose qui s'est caractérisée par des changements gastro-intestinaux (vomissements, selles molles, intussusception intestinale, hypoactivité, prolapsus rectal) contribuant à la moribondité et au décès à des doses  $\geq 300$  ng/kg/min. On n'a pas observé une telle gamme de changements gastro-intestinaux au cours des études cliniques.

Tant chez le rat que chez le chien qui ont reçu du tréprostinil à des doses allant jusqu'à 450 ng/kg/min et 200 ng/kg/min, respectivement, la toxicité liée au tréprostinil s'est limitée à des réactions réversibles au point de perfusion reliées à la dose et comportaient des bosses, des masses ou nodules, des enflures, de l'érythème ou une douleur intermittente (chien seulement). L'évaluation microscopique a démontré qu'il y avait dans ces zones inflammation locale (abcès ou cellulite), œdème, fibrose ou hémorragie. Bien qu'on ait également observé ces changements chez les animaux du groupe témoin traité à la solution salée, l'incidence plus élevée et la plus forte gravité chez les témoins du groupe excipient et les groupes traités semblent indiquer que ces réactions sont liées à l'implantation de la pompe, à la technique de cathétérisme ou à une hausse de l'irritabilité de l'excipient quand il est administré en association avec le tréprostinil.

Au cours d'études de toxicité à doses répétées menées chez le rat prenant du tréprostinil, on a constaté d'autres résultats liés au traitement, notamment une rougeur réversible des membres (en raison de l'activité pharmacologique vasodilatatrice du tréprostinil) observée à toutes les doses et des hausses minimales réversibles de la numération moyenne des globules blancs, de la bilirubine totale et des poids spléniques (sans corrélation histologique) observées à 450 ng/kg/min. Chez le chien, il y a eu des baisses minimales, passagères et réversibles du poids corporel et de la consommation de nourriture ainsi que des hausses réversibles de la numération moyenne des globules blancs.

Le tréprostinil diolamine n'a présenté aucun effet cancérigène lors d'études de cancérogénicité chez la souris ou le rat. L'administration par la bouche de tréprostinil diolamine à des souris Tg.rasH2 à 0, 5, 10 et 20 mg/kg/jour chez les mâles et 0, 3, 7,5 et 15 mg/kg/jour chez les femelles une fois par jour pendant 26 semaines n'a pas fait augmenter de façon significative l'incidence de tumeurs. Les expositions obtenues aux doses les plus élevées utilisées chez les mâles et les femelles représentent environ 8 et 17 fois, respectivement, l'exposition humaine à la dose moyenne de 3,4 mg BID. L'administration par la bouche de tréprostinil diolamine à des rats Sprague-Dawley à 0, 1, 3 et 10 mg/kg/jour une fois par jour pendant 104 semaines n'a pas fait augmenter de façon significative l'incidence de tumeurs. Les expositions obtenues aux doses les plus élevées utilisées chez les mâles et les femelles représentent environ 21 et 29 fois, respectivement, l'exposition humaine.

**Tableau 11 Études de toxicité à long terme – Perfusion sous-cutanée (s.c.) ou intraveineuse (i.v.) continue**

Espèce/ souche	Nbre/ sexe/ groupe	Dose (ng/kg/min)	Durée / voie	Résultats
Rat S-D	7	0*, 0, 17, 67, 200	3 jours / s.c.	Le tréprostinil a été non irritant et bien toléré jusqu'à des doses de 200 ng/kg/min.
	85	0, 450 50, 150	2 semaines / s.c.	Manifestation d'anémie régénérative liée à la dose avec un déplacement vers des cellules plus grosses et immatures dans les groupes à dose faible ou moyenne. Relation inverse de la dose et des changements des paramètres des globules rouges.
	8	50, 150, 450, 900, 1 500	2 semaines / i.v.	Réduction du poids corporel et de la consommation d'aliments pendant la première semaine de l'étude, ainsi que de l'activité motrice, généralement aux doses moyennes et élevées. Prévalence plus élevée d'effets sur divers paramètres fonctionnels de la batterie d'observations à la dose élevée. Diminution des plaquettes, augmentation du volume plaquettaire moyen, de l'indice de distribution érythrocytaire et de la numération réticulocytaire, et modification de l'ionogramme (sodium, potassium et chlorure) aux doses moyennes et élevées.
	10	0, 50, 150, 450	1 mois / s.c.	Lésions mineures réversibles au point de perfusion et rougeur des membres.

Espèce/ souche	N <sup>bre</sup> / sexe/ groupe	Dose (ng/kg/min)	Durée / voie	Résultats
	54	0*, 0, 450 50, 150	3 mois / s.c.	Lésions cutanées réversibles, œdème, inflammation autour de la pompe dans tous les groupes. Les changements hématologiques et biochimiques ont été influencés par de fréquentes interventions chirurgicales pour remplacer la pompe.
	15	50, 300, 900	13 semaines / i.v.	Réduction de la numération plaquettaire et rougeur de la peau aux doses moyennes et élevées.
	15	0*, 0, 50, 150, 450	6 mois / s.c.	Le tréprostinil a été généralement bien toléré. Légères augmentations des globules blancs, de la bilirubine totale et des poids spléniques (toutes réversibles) à forte dose. Rougeur réversible des membres. Lésions, bosses, enflures ou épaissement de la peau autour du point de perfusion – tous les groupes et plus fréquemment à forte dose.
Chien, Beagle	1	100, 200 (avec divers tampons)	4 jours / s.c.	Diminution de l'appétit et/ou diarrhée. Bosses et/ou enflures molles au point de perfusion et autour du point de perfusion.
	32	0, 600 → 400 50, 200	2 semaines / s.c.	Vomissements et selles molles. Lésions et/ou hémorragie et congestion au point de perfusion. Deux mâles soumis à une forte dose ont fait des intussusceptions intestinales, dont un avec prolapsus rectal.
	2	50, 100, 200, 400	2 semaines / i.v.	Selles molles ou liquides et réduction du gain de poids à toutes les doses, mais plus prononcées à la dose élevée. Réduction de la consommation d'aliments à la dose moyenne. Effet sur les plaquettes et sur le volume plaquettaire moyen aux doses plus élevées; l'hémorragie jéjunale chez un animal soumis à une forte dose et les changements macroscopiques associés dans le tube digestif d'autres animaux ont tous été considérés comme liés au traitement.
	4	50, 100, 200	13 semaines / i.v.	Selles molles ou liquides, rougeur de la peau du pavillon des oreilles, du museau ou de la mâchoire inférieure aux doses moyennes et élevées, réduction du poids corporel et de la consommation d'aliments chez les animaux soumis à une forte dose, et hausse du volume plaquettaire moyen chez les mâles soumis à une forte dose et chez les femelles soumises à des doses moyennes et élevées; tous ces effets ont été réversibles après une période de rétablissement de 4 semaines.
	3	0*, 0, 50, 150 → 100, 300 → 200	13 semaines / s.c.	Hausse réversible des globules blancs liée à la dose. Rougeur de la peau et au point de perfusion. Douleur occasionnelle à la palpation du point de perfusion. Décoloration foncée, masses ou épaissement au point de perfusion et alentour, avec corrélation histologique d'œdème, d'hémorragie, de fibrose et de cellulite dans tous les groupes; incidence et/ou sévérité moindres dans le groupe témoin traité à la solution salée.

Espèce/ souche	N <sup>bre</sup> / sexe/ groupe	Dose (ng/kg/min)	Durée / voie	Résultats
	4	0*, 0, 50, 100, 200	6 mois / s.c.	Rougeur de la peau. Douleur occasionnelle à la palpation du point de perfusion. Bosses et/ou enflures réversibles au point de perfusion et alentour, résultats histologiques indiquant cellulite, œdème, fibrose et hémorragie dans tous les groupes; incidence/sévérité moindres dans le groupe sous solution salée.

S-D = Sprague-Dawley

\*Solution physiologique salée.

## Mutagenicité

Le tréprostinil n'est pas mutagène ou clastogène selon les dosages de toxicologie génétique *in vitro* et *in vivo* (tableau 12).

**Tableau 12 Études de mutagenicité *in vivo* et *in vitro***

Étude	Espèce	Dose/Concentration	Résultats
Test d'Ames	<i>Salmonella typhimurium</i>	Jusqu'à 5000 µg/plaque avec ou sans activation métabolique S9	Le tréprostinil n'a pas été mutagène à des concentrations 500 µg/plaque. (Au-delà de ces concentrations, la toxicité du tréprostinil envers les souches bactériennes d'essai a empêché une évaluation plus poussée des résultats.)
Analyse des mutations bactériennes inverses	<i>Salmonella typhimurium</i> <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	Jusqu'à 5000 µg/plaque avec ou sans activation métabolique S9	Le tréprostinil n'a pas été mutagène à des concentrations 5000 µg/plaque.
Analyse des mutations du lymphome de la souris	Lignée cellulaire L5178Y du lymphome de la souris	300 et 400 µg/mL avec ou sans activation métabolique S9	Le tréprostinil a été négatif relativement à l'induction de mutations directes à une gamme de concentrations.
Test du micronoyau	Rats Sprague-Dawley	0, 500, 1000, 1500 ng/kg/min	Le tréprostinil a été négatif dans ce test.

## Reproduction et tératologie

Le tréprostinil n'a pas eu d'effet sur la reproduction, le produit de conception, le développement précoce et la croissance chez les rats adultes prenant jusqu'à 450 ng/kg/min par perfusion sous-cutanée continue. L'administration de tréprostinil par perfusion sous-cutanée continue au cours de l'organogenèse majeure n'a pas été tératogène chez la rate gestante à des doses atteignant 900 ng/kg/min (tableau 13).

Chez la lapine gestante, on a observé une toxicité de développement caractérisée par des hausses minimales de variations squelettiques fœtales/portée à des doses de 150 et 300 ng/kg/min et on l'a associée à une toxicité maternelle. On n'a observé aucune toxicité de développement chez les lapins à 50 ng/kg/min.

Dans l'étude sur le développement pré- et postnatal chez le rat prenant du tréprostinil en perfusion sous-cutanée continue à des doses de 50, 150 ou 450 ng/kg/min, l'indice d'accouplement F1 a diminué (non de façon statistiquement significative) à 450 ng/kg/min. Il n'y a eu aucun autre changement lié au traitement dans cette étude, et le niveau sans effet nocif observé (*NOAEL*) pour la toxicité maternelle F0 a été de 450 ng/kg/min, le *NOAEL* conservateur pour la toxicité de reproduction mâle et femelle F1 a été de 150 ng/kg/min, et le *NOAEL* pour la toxicité de reproduction F0 et pour la toxicité de développement F1 et F2 a été de 450 ng/kg/min.

**Tableau 13 Études de reproduction et de tératologie – Perfusion sous-cutanée continue**

Étude	Espèce/ souche	N <sup>bre</sup> / groupe	Dose (ng/kg/min)	Durée	Résultats
Segment I Fertilité et performance générale de reproduction	Rat Sprague- Dawley	25 M 25 F	0, 50, 150, 450	M : 10 semaines (av. l'accouplement) et 2 sem (accouplement). F : 2 sem (av. l'accouplement), 2 sem (accouplement) et jusqu'au JG 6	Le <i>NOAEL</i> a été de 50 ng/kg/min pour la toxicité systémique chez le mâle et la femelle adultes, et $\geq$ 450 ng/kg/min pour la toxicité de reproduction et de développement.
Segment II Tératologie	Rat Sprague- Dawley	25 F accou- plées	0, 50, 150, 450, 900	JG 6-20	Le <i>NOAEL</i> a été de 150 et $\geq$ 900 ng/kg/min pour la toxicité maternelle et de développement, respectivement.
	Lapin néo- zélandais blanc	20 F accou- plées	0, 50, 150, 300	JG 6-19	Aucun <i>NOAEL</i> n'a été établi pour la toxicité maternelle; il a été de 50 ng/kg/min pour la toxicité de développement.
Segment III Péri-postnatal	Rat Sprague- Dawley	25 F accou- plées	0, 50, 150, 450	JG 6-21	Le <i>NOAEL</i> a été de 450 ng/kg/min pour la toxicité maternelle F0; de 150 ng/kg/min pour la descendance F1; et de 450 ng/kg/min pour la toxicité de reproduction F0 et la toxicité de développement F1 et F2.

JG = Jour gestationnel

## RÉFÉRENCES

1. Simonneau, G., Barst, R.J., Galie, N., Naeije, R., Rich, S., Bourge, R., Keogh, A., Oudiz, R., Frost, A., Blackburn, S., Crow, J.W., Rubin, L.J. Continuous Subcutaneous Infusion of Treprostinil, a Prostacyclin Analogue, in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:800-4.
2. Vachiery, JL., Hill, N., Zwicke, D., Barst, R.J., Blackburn, S., Naeije, R. Transitioning From IV Epoprostenol to Subcutaneous Treprostinil in Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* 2002;121:1561-5
3. Monographie de REMODULIN<sup>®</sup>, solution, 1 mg/mL, 2,5 mg/mL, 5 mg/mL et 10 mg/mL de tréprostiniil (sous forme de tréprostiniil sodique), numéro de contrôle de la présentation 203551, United Therapeutics Corporation, 13 juin 2017.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

### VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

#### PrTréprostnil injectable

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre Tréprostnil injectable et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements au sujet de 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 Tréprostnil injectable.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

- Dans le cadre d'un traitement prolongé, la perfusion de Tréprostnil injectable par voie intraveineuse s'effectue à l'aide d'un cathéter veineux central à demeure. Cette voie d'administration est associée à un risque d'infections sanguines et de septicémie (infection sanguine, fièvre, mal de tête, fatigue), qui peuvent être fatales.
- On devrait éviter un arrêt brusque du traitement ou de fortes réductions soudaines de la dose de Tréprostnil injectable, car cela peut entraîner une aggravation des symptômes d'hypertension artérielle pulmonaire.
- Tréprostnil injectable est indiqué pour l'administration par voie sous-cutanée (non dilué) ou intraveineuse (dilué) seulement.
- Pour réduire le risque d'infection, la préparation et l'administration de Tréprostnil injectable doivent s'effectuer en appliquant des techniques stériles.
- Tréprostnil injectable ne devrait être utilisé que par des médecins ayant de l'expérience dans le diagnostic et le traitement de l'HTAP. L'instauration du traitement par Tréprostnil injectable doit se faire par un professionnel de la santé dans un milieu pourvu d'équipement pour surveiller l'état du patient et prodiguer des soins d'urgence.
- Il faut faire preuve de prudence lors de l'augmentation des doses de Tréprostnil injectable chez les patients présentant des problèmes hépatiques ou rénaux.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

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

Tréprostnil injectable est indiqué pour le traitement sous-cutané (administré sous la peau) ou intraveineux

(injecté directement dans une veine) à long terme de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez des patients de classe NYHA III et IV qui n'ont pas bien répondu au traitement conventionnel.

##### Les effets de ce médicament

Tréprostnil injectable a pour effet d'élargir les vaisseaux sanguins dans les poumons et l'organisme en général et d'empêcher les plaquettes dans le sang de s'assembler en un tout adhérent. Il peut en résulter une certaine amélioration du fonctionnement du cœur et de la capacité d'exercice.

##### Quels sont les ingrédients de Tréprostnil injectable?

Ingrédient médicinal : tréprostnil

Ingrédients non médicinaux : acide chlorhydrique, chlorure de sodium, citrate de sodium, eau pour préparations injectables, hydroxyde de sodium et métacrésol (0,3 %).

##### Les formes posologiques :

Tréprostnil injectable est offert en fioles multidoses de 20 mL aux concentrations de 1,0 mg/mL, 2,5 mg/mL, 5,0 mg/mL et 10,0 mg/mL de tréprostnil. Aucune dilution n'est nécessaire pour l'administration de Tréprostnil injectable par voie sous-cutanée. Dans le cas de la perfusion par voie intraveineuse, il faut diluer le médicament avant l'administration avec du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection ou avec de l'eau stérile pour préparations injectables, à des concentrations aussi peu élevées que 0,004 mg/mL.

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

L'utilisation de Tréprostnil injectable est déconseillée chez les patients ayant une hypersensibilité (allergie) connue à l'ingrédient actif, à l'un ou l'autre de ses ingrédients non médicinaux ou à des composés semblables.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Tréprostnil injectable afin de prévenir tout effet secondaire et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- votre foie ou vos reins ne fonctionnent pas correctement;
- vous êtes enceinte ou vous allaitez;
- vous avez moins de 16 ans ou plus de 65 ans;
- vous êtes allergique à Tréprostnil injectable, c'est-à-dire au tréprostnil sodique, à l'acide chlorhydrique, au chlorure de sodium, au citrate de sodium, à l'hydroxyde de sodium, au métacrésol ou aux constituants de l'emballage.

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

**Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Tréprostinil injectable :** La baisse de la tension artérielle et l'inhibition de l'agrégation plaquettaire produites par Tréprostinil injectable risquent de s'accroître si on administre en même temps d'autres médicaments qui modifient la tension artérielle (diurétiques, antihypertenseurs, vasodilatateurs) ou qui inhibent l'agrégation plaquettaire (anticoagulants).

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

### Comment prendre Tréprostinil injectable :

Tréprostinil injectable peut s'employer sur de longues périodes. Il faut donc bien prendre en considération votre capacité d'utiliser Tréprostinil injectable et de vous occuper correctement d'une pompe et d'aiguilles. Votre professionnel de la santé décidera si Tréprostinil injectable vous sera administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse, et il vous montrera comment utiliser la pompe. C'est lui qui déterminera la dose initiale de votre traitement et qui vous indiquera à quel moment changer votre dose de Tréprostinil injectable. Tréprostinil injectable s'administre par perfusion **sous-cutanée (sous la peau)** continue, à l'aide d'un cathéter (tube) auto-inséré, en utilisant une pompe à perfusion conçue pour une administration sous-cutanée. Tréprostinil injectable peut aussi être dilué et administré par perfusion **intraveineuse (dans la veine)** continue, à l'aide d'un cathéter mis en place chirurgicalement, en utilisant une pompe à perfusion conçue pour une administration intraveineuse.

**Posologie habituelle :** Une fois que vous aurez commencé votre traitement par Tréprostinil injectable, votre médecin ajustera la vitesse de perfusion de façon à établir la dose à laquelle les symptômes d'HTAP s'atténuent, tout en limitant les effets secondaires de Tréprostinil injectable.

**Surdosage :** Si vous pensez avoir reçu une dose excessive de Tréprostinil injectable en raison :

- de l'administration accidentelle d'un bolus,
- d'erreurs dans le taux d'administration programmé de la pompe,
- ou autre raison,

Si vous pensez que vous ou une autre personne dont vous prenez soin avez pris un trop grand nombre de comprimés Tréprostinil injectable, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :** Pour éviter des interruptions possibles dans l'administration du médicament, le patient doit avoir accès à une pompe à perfusion et à des systèmes de perfusion de rechange.

## MESURES À PRENDRE EN CAS D'EFFETS SECONDAIRES

### Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Tréprostinil injectable

Cette liste ne comprend pas tous les symptômes ou effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Tréprostinil injectable. Si vous présentez un effet secondaire qui n'est pas mentionné ici, communiquez avec votre professionnel de la santé. Consultez également la rubrique « Mises en garde et précautions ».

Les effets secondaires signalés le plus souvent chez les patients recevant Tréprostinil injectable par voie sous-cutanée sont la douleur et la réaction au point de perfusion (rougeur ou éruption cutanée). Les effets secondaires suivants sont généralement considérés comme étant liés aux effets de Tréprostinil injectable, qu'il soit administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse : mal de tête, diarrhée, nausées, éruption cutanée, douleur à la mâchoire, vasodilatation, étourdissements, œdème et hypotension (faible tension artérielle, évanouissement). Les effets indésirables possiblement attribuables à l'administration intraveineuse comprennent les infections liées à l'usage d'un cathéter ou d'une tubulure (rougeur, sensibilité, enflure ou pus au point de perfusion), la septicémie (infection sanguine, fièvre, mal de tête, fatigue), l'enflure du bras, les paresthésies (engourdissements), l'hématome (un bleu) et la douleur.

Contactez votre professionnel de la santé en cas de tout effet secondaire pour en obtenir le traitement approprié.

### EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
		Uniquement s'il s'agit d'un effet grave	Dans tous les cas	
<b>Courants</b>	Douleur au point de perfusion	✓		
	Réaction au point de perfusion Rougeur/éruption	✓		
	Élargissement des vaisseaux sanguins	✓		
	Étourdissements, enflure	✓		
<b>Peu courants</b>	Faible tension artérielle, évanouissement		✓	
	Infection liée à la tubulure i.v. (rougeur, sensibilité, enflure ou pus au point de perfusion)		✓	

Septicémie (infection sanguine, fièvre, mal de tête, fatigue)		✓	
Saignements accrus		✓	

### **DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En visitant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medefect-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

### **POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

#### **Pour obtenir de plus amples renseignements au sujet de Tréprostinil injectable :**

- Parlez à votre professionnel de la santé
- Trouvez la monographie de produit complète préparée pour des professionnels de la santé et qui inclut les présents Renseignements pour le consommateur en vous rendant 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 Web du fabricant (<http://www.drreddys.com>) ou en communiquant avec Dr. Reddy's Laboratories Canada Inc. par téléphone au 1 855 845-1739

Ce dépliant a été préparé par Dr. Reddy's Laboratories Ltd.

**Fabriqué par :**  
**Dr. Reddy's Laboratories Ltd.**  
Bachupally – 500 090 Inde

**Importé et distribué par :**  
**Dr. Reddy's Laboratories Canada Inc.**  
Mississauga (Ontario) L4W 4Y1 Canada

### **COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Il faut conserver Tréprostinil injectable à la température ambiante et ne pas le congeler ni l'exposer à des températures élevées. Il faut examiner la fiole de Tréprostinil injectable pour s'assurer qu'elle n'est pas endommagée et que le contenu est limpide.

On ne doit pas employer une fiole de Tréprostinil injectable plus de 30 jours après la ponction initiale du bouchon en caoutchouc. Durant son utilisation, un réservoir unique (seringue) de Tréprostinil injectable non dilué peut être administré pendant une période de jusqu'à 72 heures à 37 °C.

Tréprostinil injectable dilué en solution (pour l'administration intraveineuse) peut être administré à 40 °C sur une période maximale de 48 heures une fois dilué à des concentrations aussi peu élevées que 0,004 mg/mL dans du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection ou dans de l'eau stérile pour préparations injectables. Inspectez le liquide aussi souvent que possible pour en vérifier la limpidité et pour confirmer l'absence de particules et de fuites. Si la solution est trouble, ou si on y voit des particules ou un signe de fuite, il faut la jeter. Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Dernière révision : 24 décembre 2021