Monographie de produit

Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

[Pr]INJECTION DE TRÉPROSTINIL

Injection de Tréprostinil

Solution stérile pour perfusion sous-cutanée ou intraveineuse

1, 2,5, 5 et 10 mg/mL de tréprostinil (sous forme de sodium de tréprostinil)

Vasodilatateur

Marcan Pharmaceuticals Inc.
2 Gurdwara Road, Suite #400,
Ottawa, Ontario K2E 1A2

Date d'approbation : 2026-09-11

Numéro de contrôle : 503498

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

7 Mises en garde et précautions	2026-09

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie 2

Table des matières 2

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé 4

1 Indications 4

1.1 Pédiatrie 4

1.2 Gériatrie 4

2 Contre-indications 4

4 Posologie et administration 4

4.1 Considérations posologiques 4

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 5

4.3 Reconstitution 6

4.4 Administration 6

4.5 Dose oubliée 10

5 Surdose 10

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement 11

7 Mises en garde et précautions 12

Généralités 12

Cancérogenèse et génotoxicité 13

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique 13

Maladie pulmonaire veino-occlusive 13

Fonction rénale 14

Risque d'infections sanguines attribuable à l'utilisation d'un cathéter 14

7.1 Populations particulières 14

7.1.1 Grossesse 14

7.1.2 Allaitement 14
7.1.3 Enfants et adolescents 14
7.1.4 Personnes âgées 15
8 Effets indésirables 15
8.1 Aperçu des effets indésirables 15
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques 15
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation 21
9 Interactions médicamenteuses 21
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 21
9.3 Interactions médicament-comportement 21
9.4 Interactions médicament-médicament 21
10 Pharmacologie clinique 22
10.1 Mode d'action 22
10.2 Pharmacodynamie 22
10.3 Pharmacocinétique 24
11 Conservation, stabilité et mise au rebut 26
12 Instructions particulières de manipulation du produit 26
Partie 2 : Renseignements scientifiques 27
13 Renseignements pharmaceutiques 27
14 Études cliniques 28
14.1 Études cliniques par indication 28
14.2 Études de biodisponibilité comparatives 30
16 Toxicologie non clinique 32
17 Monographies de référence 39
Renseignements destinés aux patients 40

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

Injection de tréprostinil (tréprostinil) 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.

Injection de tréprostinil ne devrait être utilisé que par des professionnels de la santé chevronnés dans le diagnostic et le traitement de l'HTAP. Injection de tréprostinil est un puissant vasodilatateur pulmonaire et systémique.

L'instauration de l'injection de tréprostinil 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. Injection de tréprostinil 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.

1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (< 16 ans) : L'innocuité et l'efficacité chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir les sections 7.1.3 Enfants et adolescents et 10.3 Pharmacocinétique).

1.2 Gériatrie

Gériatrie (> 65 ans) : L'innocuité et l'efficacité chez les patients gériatriques n'ont pas été établies; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir 7.1.4 Personnes âgées).

2 Contre-indications

Injection de tréprostinil 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 la liste complète, voir 6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

Injection de tréprostinil est indiqué pour usage sous-cutané ou intraveineux uniquement. Injection de tréprostinil devrait être prescrit uniquement par des professionnels de la santé 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 du tréprostinil. On doit ajuster la posologie de l'injection de tréprostinil au premier signe de récurrence ou d'aggravation des symptômes imputables à l'HTAP ou à l'apparition d'effets indésirables intolérables associées à

l'injection de tréprostinil.

Un traitement sous-cutané par injection de tréprostinil peut être nécessaire pendant de longues périodes; on devrait examiner soigneusement l'aptitude du patient à s'injecter lui-même injection de tréprostinil et à gérer un système de perfusion. Pour réduire le risque d'infection, une technique aseptique doit être utilisée lors de la préparation et de l'administration de l'injection de tréprostinil.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Injection de tréprostinil peut être administré sans dilution supplémentaire par voie sous-cutanée, ou dilué pour administration par voie intraveineuse avec du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection ou de l'eau stérile pour préparations injectables avant l'administration à des concentrations aussi peu élevées que 0,004 mg/mL.

Dose initiale : injection de tréprostinil est administré par perfusion sous-cutanée ou intraveineuse continue. Il est préférable d'administrer injection de tréprostinil 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.

Le but des ajustements posologiques chroniques est d'établir une dose qui atténue les symptômes d'HTAP tout en minimisant les effets pharmacologiques excessifs de l'injection de 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 de l'injection de 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 7 Mises en garde et précautions). Une perfusion de l'injection de tréprostinil 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 l'injection de tréprostinil.

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 l'injection de tréprostinil 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 l'injection de tréprostinil

devrait être envisagée (voir 9.4 Interactions médicament-médicament).

Posologie chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique

Les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée nécessiteront des ajustements posologiques. Chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique légère à moyenne, diminuez la dose initiale de l'injection de tréprostinil à 0,625 ng/kg/min de poids corporel idéal. La dose de l'injection de tréprostinil 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 l'injection de tréprostinil. Le tréprostinil n'a pas été étudié chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique grave (voir 7 Mises en garde et précautions).

4.3 Reconstitution

Produits parentéraux :

- Injection de tréprostinil ne nécessite pas de reconstitution.

4.4 Administration

Une inspection visuelle de l'injection de tréprostinil 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 la partie inutilisée.

Injection de tréprostinil 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 ±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

Injection de tréprostinil 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, injection de tréprostinil 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 l'injection de tréprostinil employée.

On peut utiliser le même réservoir (la même seringue) de l'injection de tréprostinil 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 :

$$\textbf{Vitesse de perfusion sous-cutanée (mL/h)} = \frac{\textbf{Dose (ng/kg/min)} \times \textbf{Poids (kg)} \times \textbf{0,00006*}}{\textbf{Concentration de l'injection de tréprostinil (mg/mL)}}$$

*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 l'injection de tréprostinil serait calculée comme suit :

$$\textbf{Vitesse de perfusion sous-cutanée (mL/h)} = \frac{\textbf{1,25 ng/kg/min} \times \textbf{60 kg} \times \textbf{0,00006}}{\textbf{1 mg/mL}}$$

$$= \textbf{0,005 mL/h}$$

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 l'injection de tréprostinil serait calculée comme suit :

$$\textbf{Vitesse de perfusion sous-cutanée (mL/h)} = \frac{\textbf{40 ng/kg/min} \times \textbf{65 kg} \times \textbf{0,00006}}{\textbf{5 mg/mL}}$$

$$= \textbf{0,031 mL/h}$$

Perfusion intraveineuse

Injection de tréprostinil 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, injection de tréprostinil 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 l'injection de tréprostinil 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-siphonnement.

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, injection de tréprostinil 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 l'injection de tréprostinil pour administration intraveineuse après dilution (mg/mL) :

Étape 1

$$\textbf{Concentration de l'injection de tréprostinil pour administration i.v. après dilution} \text{ (mg/mL)} = \frac{\textbf{Dose} \text{ (ng/kg/min)} \times \textbf{Poids} \text{ (kg)} \times \textbf{0,00006}}{\textbf{Vitesse de perfusion intraveineuse} \text{ (mL/h)}}$$

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

Étape 2

$$\textbf{Volume de l'injection de tréprostinil} \text{ (mL)} = \frac{\textbf{Concentration de l'injection de tréprostinil pour administration i.v. après dilution} \text{ (mg/mL)}}{\textbf{Concentration de l'injection de tréprostinil} \text{ (mg/mL)}} \times \textbf{Volume total de l'injection de tréprostinil en solution diluée dans le réservoir} \text{ (mL)}$$

Le volume de l'injection de tréprostinil 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 l'injection de tréprostinil 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

$$\textbf{Concentration de l'injection de tréprostinil pour administration i.v. après dilution (mg/mL)} = \frac{\textbf{5} \text{ ng/kg/min} \times \textbf{60} \text{ kg} \times \textbf{0,00006}}{\textbf{1} \text{ mL/h}}$$

$$= \textbf{0,018} \text{ mg/mL (18 000 ng/mL)}$$

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

Étape 2

$$\textbf{Volume de l'injection de tréprostinil (mL)} = \frac{\textbf{0,018} \text{ mg/mL}}{\textbf{1} \text{ mg/mL}} \times \textbf{50} \text{ mL}$$

$$= \textbf{0,9} \text{ mL}$$

Pour le patient dans l'exemple 3 ci-dessus, la concentration de l'injection de tréprostinil pour administration intraveineuse après dilution serait donc préparée en versant 0,9 mL de l'injection de tréprostinil 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 l'injection de tréprostinil 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

$$\textbf{Concentration de l'injection de tréprostinil pour administration i.v. après dilution (mg/mL)} = \frac{\textbf{30} \text{ ng/kg/min} \times \textbf{75} \text{ kg} \times \textbf{0,00006}}{\textbf{2} \text{ mL/h}}$$

$$= \textbf{0,0675} \text{ mg/mL } \textbf{(67 500} \text{ ng/mL}\textbf{)}$$

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

Étape 2

$$\textbf{Volume de l'injection de tréprostinil (mL)} = \frac{\textbf{0,0675} \text{ mg/mL}}{\textbf{2,5} \text{ mg/mL}} \times \textbf{100} \text{ mL}$$

$$= \textbf{2,7} \text{ mL}$$

Pour le patient dans l'exemple 4 ci-dessus, la concentration de l'injection de tréprostinil pour administration intraveineuse après dilution serait donc préparée en versant 2,7 mL de l'injection de tréprostinil 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.

4.5 Dose oubliée

Comme c'est le cas pour tout vasodilatateur puissant, l'arrêt brusque du traitement ou de fortes réductions posologiques soudaines de l'injection de tréprostinil peuvent entraîner une aggravation des symptômes d'HTAP. On devrait éviter un arrêt brusque du traitement par injection de tréprostinil, dans la mesure du possible. En cas d'oubli ou d'interruption d'une dose suivante, le traitement doit être repris dès que possible. On peut réamorcer la perfusion de l'injection de tréprostinil 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 réajuster la dose de l'injection de tréprostinil.

5 Surdose

Les signes et symptômes de surdose avec injection de 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 de 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 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 de tréprostinil pendant quelque temps. Dans deux cas seulement, l'administration excessive de l'injection 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.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 1 – Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/ composition	Ingrédients non médicinaux
Sous-cutanée ou Intraveineuse	Solution, 1 mg par mL de tréprostinil en fioles multidoses de 20 mL	Acide chlorhydrique (pour ajuster le pH), métacrésol (3,0 mg), chlorure de sodium (5,3 mg), citrate de sodium dihydraté (6,3 mg), hydroxyde de sodium (0,24 mg et pour ajuster le pH), eau pour préparations injectables.
Sous-cutanée ou Intraveineuse	Solution, 2,5 mg par mL de tréprostinil en fioles multidoses de 20 mL	Acide chlorhydrique (pour ajuster le pH), métacrésol (3,0 mg), chlorure de sodium (5,3 mg), citrate de sodium dihydraté (6,3 mg), hydroxyde de sodium (0,32 mg et pour ajuster le pH), eau pour préparations injectables.

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/ composition	Ingrédients non médicinaux
Sous-cutanée ou Intraveineuse	Solution, 5 mg par mL de tréprostinil en fioles multidoses de 20 mL	Acide chlorhydrique (pour ajuster le pH), métacrésol (3,0 mg), chlorure de sodium (5,3 mg), citrate de sodium dihydraté (6,3 mg), hydroxyde de sodium (0,62 mg et pour ajuster le pH), eau pour préparations injectables.
Sous-cutanée ou Intraveineuse	Solution, 10 mg par mL de tréprostinil en fioles multidoses de 20 mL	Acide chlorhydrique (pour ajuster le pH), métacrésol (3,0 mg), chlorure de sodium (4,0 mg), citrate de sodium dihydraté (6,3 mg), hydroxyde de sodium (1,2 mg et pour ajuster le pH), eau pour préparations injectables.

Conditionnement

L'injection de tréprostinil (tréprostinil) à usage sous-cutané ou intraveineux est disponible sous les formes suivantes :

Fioles multidoses de 20 mg/20 mL (1 mg/mL) : fiole en verre transparent de 20 mL munie d'un bouchon en caoutchouc gris foncé de 20 mm et d'un opercule jaune MT à ouverture par pression de 20 mm. Chaque boîte contient une fiole de 20 mL.

Fioles multidoses de 50 mg/20 mL (2,5 mg/mL) : fiole en verre transparent de 20 mL munie d'un bouchon en caoutchouc gris foncé de 20 mm et d'un opercule MT bleu de 20 mm à ouverture par rabattement. Chaque boîte contient une fiole de 20 mL.

Fioles multidoses de 100 mg/20 mL (5 mg/mL) : fiole en verre transparent de 20 mL munie d'un bouchon en caoutchouc gris foncé de 20 mm et d'un opercule MT vert à ouverture par pression de 20 mm. Chaque boîte contient une fiole de 20 mL.

Fioles multidoses de 200 mg/20 mL (10 mg/mL) : fiole en verre transparent de 20 mL munie d'un bouchon en caoutchouc gris foncé de 20 mm et d'un opercule MT rouge de 20 mm à ouverture par rabattement. Chaque boîte contient une fiole de 20 mL.

7 Mises en garde et précautions

Généralités

La décision d'instaurer un traitement par injection de tréprostinil doit être prise en tenant compte du fait qu'il est très probable que ce traitement par injection de tréprostinil, administré par voie sous-cutané ou intraveineux soit nécessaire pendant longtemps, peut-être des années; l'aptitude du patient à s'administrer injection de tréprostinil et à gérer un système de perfusion doit également être évaluer soigneusement.

Comme c'est le cas pour tout vasodilatateur puissant, l'arrêt brusque du traitement ou de fortes réductions posologiques soudaines de l'injection de tréprostinil peuvent entraîner une aggravation des symptômes d'HTAP. Un arrêt brusque du traitement par injection de tréprostinil doit être évité dans la mesure du possible.

Bien qu'au cours des essais cliniques aucun décès survenu à l'interruption de tréprostinil n'ait été attribué directement à l'arrêt du médicament, 2 des 11 patients ayant arrêté brusquement le traitement par 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. Seulement 3 des 55 patients (5 %) ayant cessé brusquement leur traitement par 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 tréprostinil, on n'a établi aucun lien entre l'arrêt brusque et l'hypertension pulmonaire de rebond.

Cancérogenèse et génotoxicité

On n'a pas effectué d'études prolongées auprès de sujets humains pour évaluer le potentiel carcinogène du tréprostinil (voir 16 Toxicologie non clinique pour les résultats des études menées auprès d'animaux).

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 jusqu'à 80 % la clairance plasmatique du tréprostinil comparativement à des sujets adultes en santé, principalement en diminuant le volume de distribution sans modifier la demi-vie plasmatique.

On doit augmenter la dose de l'injection de tréprostinil 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 l'injection de tréprostinil. On n'a pas étudié l'utilisation du tréprostinil chez des patients présentant une dysfonction hépatique grave.

Maladie pulmonaire veino-occlusive

Des cas d'œdème pulmonaire ont été signalés avec des vasodilatateurs utilisés chez des patients atteints de maladie pulmonaire veino-occlusive. Par conséquent, si des signes d'œdème pulmonaire surviennent lors de l'administration de l'injection de tréprostinil chez des patients atteints d'HTAP, l'éventualité d'une maladie pulmonaire veino-occlusive doit être envisagée.

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 injection de tréprostinil, les doses de l'injection de tréprostinil doivent être augmentées de façon plus conservatrice chez les insuffisants rénaux.

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

Dans le cadre d'un traitement chronique, la perfusion de l'injection de tréprostinil 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 préféré.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

Le nombre de cas d'exposition à injection de tréprostinil 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 pour le développement chez les rats avec n'importe quelle dose de tréprostinil jusqu'à 900 ng/kg/min et chez les lapins à 50 ng/kg/min. Chez les lapines gestantes, on a observé une toxicité pour le développement caractérisée par des hausses minimes 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.

7.1.2 Allaitement

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.

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants (<16 ans) : Sur la base des données soumises et examinées par Santé Canada, la sécurité et l'efficacité du tréprostinil chez les patients en pédiatrie n'ont pas été établies. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'usage pédiatrique (voir 1.1 Pédiatrie). Les études cliniques sur le tréprostinil n'ont pas été menées auprès d'un nombre suffisant de patients âgés de moins de 16 ans pour déterminer s'ils réagissent différemment des patients plus âgés.

7.1.4 Personnes âgées

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.

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

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, à injection de 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 les maux de tête, la diarrhée, les vomissements, la douleur à la mâchoire, le gonflement ou l'œdème, les bouffées de chaleur ou la vasodilatation, les douleurs musculaires ou articulaires, 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.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés dans les essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans l'exercice clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence rapportée dans les essais cliniques d'un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables survenues lors des essais cliniques s'avèrent utiles afin de déterminer les réactions indésirables liées aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Réactions indésirables durant le traitement chronique

Afin de faire la distinction entre les réactions indésirables du tréprostinil et celles de la maladie sous-jacente, le Tableau 2 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 2 : 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

	Tréprostinil (n = 236) n (%)	**Placebo (n = 233) n (%)**
SURVENUE PLUS FRÉQUENTE AVEC LE TRÉPROSTINIL		
Peau et annexes		
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)
Général (Ensemble de l'organisme)		
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)
Appareil gastro-intestinal (digestif)		
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)

	Tréprostinil (n = 236) n (%)	Placebo (n = 233) n (%)
Cardiovasculaire		
Hypotension	9 (3,8)	6 (2,6)
Tachycardie	4 (1,7)	3 (1,3)
Palpitation	3 (1,3)	2 (0,9)
Hématologique et lymphatique		
Anémie	3 (1,3)	3 (1,3)
Métabolique et nutritionnel		
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)
Musculo-squelettique		
Myalgie	3 (1,3)	1 (0,4)
Neurologique/Nerveux		
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)
Respiratoire		
Épistaxis	10 (4,2)	4 (1,7)
Rhinite	5 (2,1)	5 (2,1)
Hypoxie	4 (1,7)	1 (0,4)
Génito-urinaire		
Infection urinaire	4 (1,7)	3 (1,3)
SURVENUE PLUS FRÉQUENTE AVEC PLACEBO		
Peau et annexes		
Saignement/bleu au point de perfusion	79 (33,5)	102 (43,8)

	Tréprostinil (n = 236) n (%)	Placebo (n = 233) n (%)
Hématologique et lymphatique		
Ecchymoses	9 (3,8)	27 (11,6)
Organisme		
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)
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)
Cardiovasculaire		
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)
Appareil gastro-intestinal (digestif)		
Vomissements	12 (5,1)	14 (6,0)
Dyspepsie	3 (1,3)	6 (2,6)
Métabolique et nutritionnel		
Œdème périphérique	11 (4,7)	16 (6,9)
Neurologique/Nerveux		
Dépression	3 (1,3)	6 (2,6)
Nervosité	1 (0,4)	3 (1,3)
Respiratoire		
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)

	Tréprostinil (n = 236) n (%)	Placebo (n = 233) n (%)
Génito-urinaire		
Hématurie	2 (0,8)	3 (1,3)
Musculo-squelettique		
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 3 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 3 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 de 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 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.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Outre les effets indésirables signalés lors des essais cliniques, les événements suivants ont été rapportés après l'homologation du tréprostinil. Étant donné qu'ils proviennent de déclarations spontanées au sein d'une population de taille inconnue, leur fréquence ne peut être estimée.

Les effets suivants ont été retenus en fonction de leur gravité, de leur fréquence de déclaration et de leur association possible au tréprostinil : 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.

9 Interactions médicamenteuses

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Lors des études cliniques, aucune manifestation clinique fâcheuse n'a été observée lors de l'administration concomitante de tréprostinil et des classes de médicaments suivantes : anticoagulants, diurétiques, glucosides cardiotoniques, antagonistes du calcium, analgésiques, antipyrétiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, opiacés et corticostéroïdes.

9.3 Interactions médicament-comportement

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

9.4 Interactions médicament-médicament

Médicaments antihypertenseurs ou autres vasodilatateurs

La tension artérielle peut subir une baisse additionnelle lorsque injection de tréprostinil 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 le tréprostinil, il y a possibilité d'une augmentation du risque de saignement en raison de l'effet antiplaquettaire de l'injection de tréprostinil. Toutefois, les patients recevant du tréprostinil dans les essais cliniques ont été maintenus sous anticoagulants sans signe d'augmentation de saignement. Dans les études menées auprès de sujets sains, 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.

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. Une réduction de la dose de l'injection de tréprostinil devrait être envisagée.

L'administration concomitante de rifampicine, un inducteur de l'enzyme CYP2C8, fait diminuer l'exposition au tréprostinil. 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. Une augmentation de la dose de l'injection de tréprostinil devrait être envisagée.

On a observé une légère interaction entre le tréprostinil et le furosémide.

Une réduction de la dose de l'injection de tréprostinil chez les patients recevant du furosémide n'est pas recommandée, même si les patients doivent être surveillés pour déceler tout effet indésirable excessif de l'injection de tréprostinil.

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

Le tréprostinil est un analogue benzindène tricyclique de la prostacycline (PGI_2). 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.

10.2 Pharmacodynamie

Essais cliniques dans l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

Effets hémodynamiques : Une perfusion aiguë de tréprostinil à 10 ng/kg/min par voie intraveineuse pendant 75 minutes suivie d'une perfusion de 10 ng/kg/min 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 (SvO2) 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 (RVPI) 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 de 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 de 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 4. Les effets hémodynamiques sous traitement chronique par tréprostinil ont été généralement conformes aux effets pharmacologiques observés en phase aiguë.

On a observé les hausses statistiquement significatives suivantes : IC et SvO2, et les baisses statistiquement significatives suivantes : PAPm, PADm, RVPI et RVSI chez les patients traités par 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 SvO2 sont prédictifs de mortalité.

Tableau 4: Hémodynamique durant l'administration chronique de tréprostinil en perfusion sous-cutanée dans les cas d'HTAP

	Valeurs initiales		**Changement moyen des valeurs initiales à la semaine 12**	
Paramètre hémodynamique	**Tréprostinil (n = 204-231)**	**Placebo (n = 215-235)**	**Tréprostinil (n = 163-199)**	**Placebo (n = 182-215)**
IC (L/min/m^2)	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^2)	26,51 ± 0,97	25,11 ± 0,87	-3,54 ± 0,64*	+1,20 ± 0,57
RVSI (mmHg/L/min/m^2)	37,87 ± 1,05	39,23 ± 1,02	-3,54 ± 0,96*	-0,80 ± 0,85
SvO_2 (%)	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 tréprostinil et le placebo, p ≤ 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; SvO2, saturation en oxygène veineux mixte ; FC, fréquence cardiaque.

10.3 Pharmacocinétique

Le Tableau 5 présente les données d'une étude croisée randomisée à deux périodes portant sur le tréprostinil et menée auprès de sujets sains. 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 5 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques du tréprostinil chez des sujets sains

Voie d'administration du tréprostinil (10 ng/kg/min)	$C_{max\ ss}$ (ng/mL)	$t_{½}$ (h) moyenne géométrique	$t_{½}$ (h) moyenne	ASC_{ss} (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 [^{14}C] tréprostinil menée auprès de sujets sains, 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-hydroxyloctyle, 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 sujets sains 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

Injection de 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 mcg/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, injection de 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 3A. On n'a pas mené d'études pour déterminer si le tréprostinil exerçait un effet inducteur sur ces enzymes.

Élimination

L'élimination de 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 conditions particulières

- **Insuffisance hépatique :** Aucune étude pharmacocinétique officielle n'a été menée sur des patients présentant une insuffisance hépatique (voir 7 Mises en garde et précautions).
- **Insuffisance rénale :** Aucune étude pharmacocinétique officielle n'a été menée sur des patients ayant une insuffisance rénale (voir 7 Mises en garde et précautions).
- **Obésité :** Les sujets obèses (IMC >30,0 kg/m^2) éliminent plus lentement le tréprostinil. Les doses de tréprostinil sont augmentées de très faibles doses initiales à des doses qui améliorent les symptômes de la maladie tout en minimisant les effets indésirables. Aucun ajustement formel de la dose en raison de l'obésité n'est nécessaire. Dose selon 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.
- **Patients en pédiatrie :** Les études cliniques sur injection de tréprostinil n'ont pas été menées auprès d'un nombre suffisant de patients âgés de moins de 16 ans pour déterminer s'ils réagissent différemment des patients plus âgés.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

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

Injection de tréprostinil 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 pour injection à 0,9 % avant l'administration, jusqu'à des concentrations pouvant atteindre une valeur minimale de 0,004 mg/mL. Voir le Tableau 6 pour obtenir les durées maximales d'entreposage et d'administration.

Tableau 6 : Entreposage

Voie	Diluant	Limites d'entreposage	Limites d'administration
SC	Aucun	Selon l'étiquette de la fiole	72 heures à 37°C
IV	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

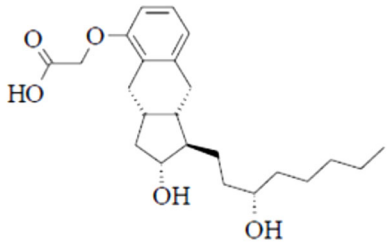
12 Instructions particulières de manipulation du produit

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 un médecin.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

Substance médicamenteuse

Dénomination commune de la ou des substances médicamenteuses :	Tréprostinil (le sodium de tréprostinil, sel de sodium soluble de tréprostinil, est formé durant le processus de fabrication du produit fini)
Nom chimique :	Acide acétique, [[(1*R*,2*R*,3a*S*,9a*S*)-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-2-hydroxy-1-[(3*S*)-3-hydroxyoctyle]-1*H*-benz[*f*]inden-5-yl]oxy]-monohydraté Acétate de [(1*R*,2*R*,3a*S*,9a*S*)-2-hydroxy-1-((3*S*)-3-hydroxyoctyle)-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1*H*-cyclopent[*b*]naphtalène-5-yl]oxy] monohydraté.
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{23}H_{34}O_5$ 390,52 g/mol
Formule développée :	

Propriétés physicochimiques :

Description :	Poudre de couleur blanche à blanc cassé
Solubilité :	Facilement soluble dans le méthanol. La solubilité aqueuse du tréprostinil dans des tampons à différents pH est résumée ci-dessous :

pH du tampon	Observation
1,2	Pratiquement insoluble
6,0	Pratiquement insoluble
8,0	Peu soluble

pKa :	4,5
Coefficient de partage :	4
Point de fusion :	123,3 °C

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

Traitement de l'Hypertension Artérielle Pulmonaire chez des Patients de Classe NYHA III et IV Qui n'Ont pas Bien Répondu au Traitement Conventionnel

Tableau 7 : 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, à double insu, randomisées et multicentriques 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, en double aveugle, multicentriques et randomisées ont comparé la perfusion sous-cutanée continue de l'injection 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 héréditaire 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.

Tableau 8 : 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 ± erreur type (mètres)	Valeur p
Test de marche de 6 minutes		
Classe NYHA III	21,63 ± 7,69	0,0051
Classe NYHA IV	56,41 ± 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 8 présente l'augmentation de la distance parcourue lors du test de marche de six minutes à la semaine 12 chez les patients sous 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 systémo-pulmonaires 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 4 et dans la section 10.2 Pharmacodynamie, les effets hémodynamiques sous traitement chronique par 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_2, et les baisses statistiquement significatives suivantes : PAPm, PADm, RVPI et RVSI chez les patients traités par 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_2 sont prédictifs de la mortalité.

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

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 sujets 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 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 sujets 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 sujets 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 Tableau 9 et Tableau 10 donnent les résultats principaux des analyses.

Tableau 9 : Résumé des principaux paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre (n = 51)

Paramètre	Statistique	i.v.	s.c.	Bioéquivalence comparative[1]
ASC_{eq} (h*ng/mL)	Moyenne géométrique (durée de l'étude)	25,67	27,63	**92,9 (89,8, 96,1)**
	Moyenne géométrique	25,69	27,63	
	CV (%)	22,00	16,22	
$Cmax_{eq}$ (ng/mL)	Moyenne géométrique (durée de l'étude)	1,47	1,39	**106,0 (99,4, 113,0)**
	Moyenne géométrique	1,47	1,39	
	CV (%)	37,51	16,06	

eq = équilibre
[1] Estimation ponctuelle (intervalle de confiance à 90 %)

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_{eq} que pour la $Cmax_{eq}$. 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_{0-96h}, ASC_{inf}, C_{max}, temps observé avant l'atteinte de la concentration plasmatique maximale (T_{max}), clairance plasmatique apparente (CL), volume de distribution apparent (Vz), constante de vitesse d'élimination de la phase d'élimination terminale (λ_z) et demi-vie ($T_{1/2}$). Comme l'illustre le Tableau 10, 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 était de 4,4 heures comparativement à 4,6 heures pour la perfusion sous-cutanée.

Tableau 10 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques pour le profil complet

Perfusion intraveineuse (n = 51)							
Paramètre	**Moy. géom.**	**CV (%)**	**Moy.**	**Écart type**	**Médiane**	**Min**	**Max**
ASC_{inf} (h*ng/mL)	76,37	16,32	77,38	12,63	76,21	55,85	102,66
ASC_{0-96h} (h*ng/mL)	76,25	16,32	77,26	12,61	76,19	55,80	102,61
C_{max} (ng/mL)	1,68	51,57	1,82	0,94	1,62	0,95	6,73
T_{max} (h)	21,29	74,96	36,39	27,28	51,00	2,00	69,00
λ_z (1/h)	0,201	51,80	0,238	0,123	0,231	0,030	0,503
$T_{1/2}$ (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_z (L/kg)	2,82	88,29	3,65	3,22	2,68	0,95	16,76

Perfusion sous-cutanée (n = 51)							
Paramètre	**Moy. géom.**	**CV (%)**	**Moy.**	**Écart type**	**Médiane**	**Min**	**Max**
ASC_{inf} (h*ng/mL)	78,44	15,06	79,31	11,95	80,10	58,94	110,26
ASC_{0-96h} (h*ng/mL)	78,34	15,10	79,21	11,96	80,05	58,91	110,22
C_{max} (ng/mL)	1,41	15,70	1,43	0,22	1,45	1,01	1,93
T_{max} (h)	36,47	46,61	50,27	23,43	63,00	2,00	69,05
λ_z (1/h)	0,168	37,21	0,182	0,068	0,182	0,039	0,367

$T_{1/2}$ (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_z (L/kg)	3,28	65,22	3,71	2,42	3,04	1,63	16,54

16 Toxicologie non clinique

Toxicologie générale : 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 11).

Tableau 11 : 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	150, 300	Orale	150
	20 M, 20 F	0		
	10 M, 10 F	0, 100	i.v.	100
Rat	10 M, 10 F	75, 150, 300	Orale	114 M, 92 F*
	20 M, 20 F	0		
	10 M, 10 F	50, 100	i.v.	50
	20 M, 20 F	0		

DLM, Dose létale minimale *Dose létale médiane i.v., intraveineux

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 rétrocédé 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 ≥ 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 minimes 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 minimes, 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 diéthanolamine n’a présenté aucun effet cancérogène lors d’études de cancérogénicité chez la souris ou le rat. L’administration par la bouche de tréprostinil diéthanolamine 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 diéthanolamine 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 12 : 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.
	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.

Espèce/ souche	Nbre/ sexe/ groupe	Dose (ng/kg/min)	Durée / voie	Résultats
	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 épaississement 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 $\rightarrow$ 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 liés au traitement.

Espèce/ souche	Nbre/ sexe/ groupe	Dose (ng/kg/min)	Durée / voie	Résultats
	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 épaississement 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.
	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 salée.

Toxicité pour la reproduction et le développement : 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 minimes 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'index 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^{bre}/ 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 semaines (accouplement). F : 2 semaines (av. l'accouplement), 2 semaines (accouplement) et jusqu'au JG 6	Le NOAEL a été de 50 ng/kg/min pour la toxicité systémique chez le mâle et la femelle adultes, et ≥ 450 ng/kg/min pour la toxicité de reproduction et de développement.
Segment II Tératologie	Rat Sprague-Dawley	25 F accouplées	0, 50, 150, 450, 900	JG 6-20	Le NOAEL a été de 150 et ≥ 900 ng/kg/min pour la toxicité maternelle et de développement, respectivement.
	Lapin néo-zélandais blanc	20 F accouplées	0, 50, 150, 300	JG 6-19	Aucun NOAEL n'a été établi pour la toxicité maternelle; il a été de 50 ng/kg/min pour la toxicité de développement.

Étude	Espèce/ souche	N[bre]/ groupe	Dose (ng/kg/min)	Durée	Résultats
Segment III Péri-postnatal	Rat Sprague-Dawley	25 F accouplées	0, 50, 150, 450	JG 6-21	Le NOAEL 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

Génotoxicité

Le tréprostinil n'est pas mutagène ou clastogène selon les dosages de toxicologie génétique *in vitro* et *in vivo* (Tableau 14).

Tableau 14 : Études de mutagénicité *in vivo* et *in vitro*

Étude	Espèce	Dose/Concentration	Résultats
Test d'Ames	*Salmonella typhimurium*	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	*Salmonella typhimurium* *E. coli* WP2 *uvr*A	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.

17 Monographies de référence

1. PrREMODULIN® (Tréprostinil injectable), 1, 2,5, 5 et 10 mg/mL de tréprostinil, Numéro de contrôle : 302563, Monographie de produit, United Therapeutics Corp. (2026-04-21).

Renseignements destinés aux patient·e·s

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

[Pr]INJECTION DE TRÉPROSTINIL

Injection de tréprostinil

Ces Renseignements destinés aux patient sont rédigés pour la personne qui prendra **Injection de tréprostinil**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de l'**Injection de tréprostinil**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

À quoi sert Injection de tréprostinil :

Injection de tréprostinil est utilisé chez les adolescents (âgés de 16 ans ou plus) et les adultes pour le traitement à long terme de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP; pression artérielle élevée dans les poumons). Ces patients n'ont pas bien répondu au traitement standard par le passé.

Comment fonctionne Injection de tréprostinil :

Injection de tréprostinil appartient à un groupe de médicaments appelés vasodilatateurs. Il agit en aidant les vaisseaux sanguins de votre organisme à se détendre. Cela dilate les vaisseaux sanguins et améliore la circulation sanguine dans tout votre organisme, y compris dans vos poumons. Cela permet de réduire la pression artérielle dans les poumons et d'améliorer le fonctionnement de votre cœur ainsi que votre capacité à faire de l'exercice.

Les ingrédients de l'Injection de tréprostinil sont :

Ingrédients médicinaux : tréprostinil sous forme de sodium de tréprostinil

Ingrédients non médicinaux : Acide chlorhydrique, métacrésol (conservateur), chlorure de sodium, citrate de sodium dihydraté, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

Injection de tréprostinil se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Solution pour perfusion; 1 mg/mL, 2,5 mg/mL, 5 mg/mL et 10 mg/mL de tréprostinil (sous forme de sodium de tréprostinil).

N'utilisez pas Injection de tréprostinil dans les cas suivants :

- Vous êtes allergique :
  - au tréprostinil sodique ou à l'un des autres composants de l'Injection de tréprostinil.
  - à tout autre médicament ayant une structure semblable à celle de l'Injection de tréprostinil.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser Injection de tréprostinil, d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- Vous prenez actuellement d'autres médicaments
- Votre foie ne fonctionne pas correctement.
- Vos reins ne fonctionnent pas correctement.
- Vous présentez des problèmes d'hémorragies, car Injection de tréprostinil peut augmenter votre risque de saignement.
- Vous souffrez d'une maladie pulmonaire veino-occlusive (un type rare et grave d'hypertension artérielle dans les poumons). Cette affection est causée par une accumulation de tissu fibreux anormal dans les petits vaisseaux sanguins des poumons.
- Vous avez 65 ans ou plus.
- Vous êtes enceinte, pensez l'être ou envisagez de le devenir.
- Vous allaitez ou envisagez d'allaiter.

Autres mises en garde :

Injection de tréprostinil vous sera prescrit et vous serez suivi par un professionnel de la santé chevronné dans le traitement de l'HTAP pendant votre traitement par Injection de tréprostinil.

Septicémie et choc septique (infection du sang) : Si vous devez recevoir des perfusions intraveineuses de l'Injection de tréprostinil sur une longue durée, votre professionnel de la santé vous posera un cathéter par voie chirurgicale. Il s'agit d'un long tube souple inséré dans une veine. Cette voie d'administration comporte un risque d'infection du sang et de septicémie, pouvant entraîner le décès. Informez **immédiatement** votre professionnel de la santé si vous présentez l'un des symptômes suivants pendant le traitement :

- fièvre/frissons
- confusion
- fréquence cardiaque rapide
- essoufflement
- hypotension progressive
- peau moite

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas établi si Injection de tréprostinil peut nuire à votre bébé à naître. Vous et votre professionnel de la santé déciderez si les bénéfices potentiels de la prise de l'Injection de tréprostinil l'emportent sur les risques potentiels pour votre enfant à naître. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement, informez-en **immédiatement** votre professionnel de la santé.
- Il n'est pas établi si Injection de tréprostinil passe dans le lait maternel. Vous et votre professionnel de santé déciderez si vous devez prendre Injection de tréprostinil ou allaiter. **Vous ne devez pas faire les deux**. Demandez conseil à votre professionnel de la santé sur la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant votre traitement.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris: médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Les suivants pourraient interagir avec Injection de tréprostinil :

- les médicaments qui agissent sur la tension artérielle (par ex. les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle, y compris les diurétiques, également appelés « pilules anti-rétention d'eau », ou d'autres vasodilatateurs);
- les médicaments utilisés pour prévenir la coagulation sanguine (également appelés « anticoagulant »).
- les médicaments qui agissent sur une certaine enzyme hépatique appelée CYP2C8 (par ex. le gemfibrozil, utilisé pour traiter un taux élevé de cholestérol sanguin; la rifampicine, utilisée pour traiter la tuberculose).

Comment utiliser Injection de tréprostinil :

- Injection de tréprostinil est utilisé pour un traitement à long terme, pouvant durer plusieurs années. Injection de tréprostinil est administré à l'aide d'une pompe spécialisée qui administre le médicament sous forme de perfusion continue. Votre professionnel de la santé évaluera soigneusement votre capacité à vous administrer vous-même Injection de tréprostinil ainsi qu'à prendre soin de la pompe et des aiguilles. Il déterminera si l'Injection de tréprostinil vous sera administrée par voie sous-cutanée (sous la peau) ou par voie intraveineuse (dans une veine). Il vous montrera également comment préparer votre dose d'Injection de tréprostinil et comment utiliser la pompe.
- Si vous prenez Injection de tréprostinil par **voie intraveineuse (dans une veine)** :
  - Un cathéter sera mis en place chirurgicalement afin que vous puissiez recevoir Injection de tréprostinil au moyen d'un système de pompe à perfusion continue.
  - **Le produit doit être dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % ou dans de l'eau stérile pour préparations injectables avant l'administration**. Votre professionnel de la santé vous indiquera comment diluer Injection de tréprostinil.

- Lors de l'utilisation, un seul réservoir (seringue) de l'**Injection de tréprostinil dilué** peut être administré à l'aide d'une pompe à perfusion pendant une durée maximale de 48 heures à 40 °C. Ceci s'applique à Injection de tréprostinil dilué à des concentrations aussi faibles que 0,004 mg/mL dans une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % ou dans de l'eau stérile pour préparations injectables.

- Si vous prenez Injection de tréprostinil **par voie sous-cutanée (sous la peau)** :
  - Un cathéter vous sera remis pour que vous puissiez l'insérer vous-même, afin de recevoir Injection de tréprostinil **non dilué** au moyen d'un système de pompe à perfusion continue.
  - Pendant l'utilisation, un seul réservoir (seringue) de l'**Injection de tréprostinil non diluée** peut être administré à l'aide d'une pompe à perfusion pendant jusqu'à 72 heures à 37 °C.
- Prenez Injection de tréprostinil exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.
- Inspectez le liquide contenu dans la fiole avant chaque dose. Assurez-vous qu'il est clair et exempt de fuites et de particules. S'il est trouble ou présente des particules ou des fuites, il doit être jeté.
- N'interrompez pas brusquement votre traitement et ne modifiez pas la dose, car cela pourrait aggraver votre état. Commencez par consulter votre professionnel de la santé. Celui-ci réduira progressivement votre dose d'Injection de tréprostinil afin d'éviter l'apparition d'effets secondaires.

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé déterminera la dose la mieux adaptée à votre cas, en fonction de votre état de santé et de votre réaction aux effets de l'Injection de tréprostinil.

Si vous observez des signes indiquant que votre état de santé se dégrade ou que les symptômes réapparaissent, ou si vous ressentez des effets secondaires indésirables, informez-en **immédiatement** votre professionnel de la santé. Il pourra alors ajuster votre dose.

Surdose :

Les symptômes d'une surdose de l'Injection de tréprostinil comprennent :

- des bouffées vasomotrices
- des maux de tête
- une hypotension artérielle (se manifestant, par exemple, par des étourdissements ou des évanouissements)
- des nausées ou des vomissements
- la diarrhée

Si vous pensez que vous, ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'Injection de tréprostinil, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si votre perfusion d'Injection de tréprostinil est interrompue ou si vous oubliez une dose, demandez **immédiatement** conseil à votre professionnel de la santé. Suivez scrupuleusement ses instructions. Vous devez disposer d'une seconde pompe à perfusion ainsi que de trousses de perfusion supplémentaires afin d'éviter toute interruption potentielle de votre traitement.

Effets secondaires possibles de l'utilisation Injection de tréprostinil :

Cette liste ne contient pas tous les effets secondaires possibles que vous pourriez avoir lorsque vous prenez Injection de tréprostinil. Si vous ressentez un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste, informez-en votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires associés à l'Injection de tréprostinil peuvent inclure :

- maux de tête
- nausées ou vomissements
- douleur à la mâchoire
- manque d'énergie
- gonflement
- bouffées vasomotrices
- diarrhée
- étourdissements
- douleur, picotements ou sensation d'engourdissement dans les mains, dans les bras, dans les jambes ou dans les pieds
- douleurs articulaires ou osseuses
- éruption cutanée
- démangeaisons cutanées
- douleurs et spasmes musculaires
- transpiration

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/Effet secondaire/Symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Fréquent			
Douleur ou réactions au site de perfusion : douleur, rougeur, éruption cutanée, ou durcissement ou épaississement de la peau	✓		
Vasodilatation (dilatation des vaisseaux sanguins) : réchauffement et rougeur de la peau, fréquence cardiaque rapide, tension artérielle basse, vertiges, étourdissements, maux de tête, peau froide et moite, évanouissement	✓		
Peu fréquent			
Septicémie et choc septique (infection du sang) : fièvre ou vertiges, frissons, température corporelle élevée ou très basse, production d'urine faible ou nulle, tension artérielle basse, palpitations, respiration rapide, fréquence cardiaque rapide		✓	
Hypotension (pression artérielle basse) : vertiges, évanouissement, étourdissements, vision trouble, nausées, vomissements, fatigue (peut survenir lorsque vous passez de la position allongée ou assise à la position debout)		✓	

Inflammation ou infection au site de perfusion : éruption cutanée avec démangeaisons, plaques cutanées d'aspect cuirassé plus foncées que d'habitude, peau sèche, fissurée ou squameuse, bosses et ampoules (parfois avec suintement et formation de croûtes), douleur, rougeur, gonflement, sensation de brûlure ou sensibilité de la peau		✓	
Risque accru de saignements : saignements de nez, selles noires et poisseuses, présence de sang dans les selles, apparition d'ecchymoses ou saignements d'une durée inhabituelle en cas de blessure, fatigue et faiblesse.		✓	

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

Déclaration des effets secondaires

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

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

- Conserver les fioles d'Injection de tréprostinil à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).
- Une même fiole d'Injection de tréprostinil ne doit pas être utilisée au-delà de 30 jours après la ponction initiale du bouchon en caoutchouc.

- La solution diluée d’Injection de tréprostinil (destinée à un usage intraveineux) peut être conservée jusqu’à 4 heures à température ambiante ou 24 heures au réfrigérateur.
- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur Injection de tréprostinil :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s en vous rendant sur le site Web de Santé Canada (Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données), sur le site Web du fabricant https://fr.marcanpharma.com/ ou en téléphonant au 1-855-627-2261.

Le présent feuillet été rédigé par Marcan Pharmaceuticals Inc.

Date d’approbation : 2026-09-11