

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Remodulin 2,5 mg/ml, solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient 2,5 mg de tréprostinil sous forme de tréprostinil sodique.

Chaque flacon de 20 ml de solution contient 50 mg de tréprostinil (sel de sodium formé *in situ* pendant la fabrication du produit fini).

Excipients

Sodium : 74,96 mg par flacon de 20 ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion (pour usage sous-cutané ou intraveineux).

Solution transparente incolore à légèrement jaune.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HAP) idiopathique ou à transmission héréditaire dans le but d'améliorer la tolérance à l'effort et les symptômes de la maladie chez les patients en classe fonctionnelle III de la New York Heart Association (NYHA).

4.2 Posologie et mode d'administration

Remodulin s'administre en perfusion sous-cutanée ou intraveineuse continue. En raison des risques associés aux cathéters veineux centraux à demeure, en particulier les infections graves de la circulation sanguine, la perfusion sous-cutanée (non diluée) est le mode d'administration préconisé et la perfusion intraveineuse continue sera réservée aux patients stabilisés par perfusion sous-cutanée de tréprostinil mais qui ne tolèrent plus la voie sous-cutanée et chez lesquels ces risques sont jugés acceptables.

Le traitement sera initié et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hypertension pulmonaire.

Adulte :

Initiation du traitement chez les patients naïfs de traitement par les prostacyclines :

Le traitement sera initié sous surveillance médicale intensive dans une structure médicale avec possibilité d'assurer des soins de réanimation.

Le débit de perfusion préconisé pour la mise en route du traitement est de 1,25 ng/kg/min. Si cette dose initiale est mal tolérée le débit de perfusion sera réduit à 0,625 ng/kg/min.

Ajustements de la posologie :

Le débit de la perfusion sera augmenté sous surveillance médicale, par palier de 1,25 ng/kg/min par semaine pendant les quatre premières semaines de traitement, puis de 2,5 ng/kg/min par semaine.

La posologie sera ajustée individuellement et sous contrôle médical de façon à atteindre une dose de maintien assurant l'amélioration des symptômes avec une tolérance acceptable pour le patient. .

L'efficacité dans les principaux essais d'une durée de 12 semaines n'a été maintenue que si la dose était augmentée de 3 à 4 fois par mois en moyenne. L'objectif d'ajustements chroniques de la posologie est d'établir une dose à laquelle les symptômes de l'hypertension artérielle pulmonaire s'améliorent tout en minimisant les effets pharmacologiques excessifs de Remodulin.

Les effets indésirables tels que flush, céphalées, hypotension, nausées, vomissements et diarrhées sont en général dépendants de la dose de tréprostinil administrée. Ils peuvent disparaître avec la poursuite du traitement, mais s'ils persistent ou sont intolérables pour le patient, le débit de perfusion devra être réduit pour diminuer leur intensité.

Au cours des phases de suivi des essais cliniques, les doses moyennes atteintes après 12 mois ont été de 26 ng/kg/min, après 24 mois de 36 ng/kg/min et après 48 mois de 42 ng/kg/min.

Pour les patients obèses (pesant $\geq 30\%$ de plus que le poids corporel idéal), la dose initiale et les augmentations de doses suivantes doivent être basées sur le poids corporel idéal.

Un retrait brutal ou une diminution sensible soudaine de la dose de Remodulin peut provoquer un rebond de l'hypertension artérielle pulmonaire. Il est donc recommandé d'éviter d'interrompre le traitement par Remodulin et de recommencer la perfusion dès que possible après la diminution ou l'interruption brutale accidentelle de la dose. La stratégie optimale de réinstauration de la perfusion de Remodulin doit être déterminée au cas par cas par un personnel médical qualifié. Dans la majorité des cas, après une interruption de quelques heures, la reprise de la perfusion de Remodulin peut s'effectuer au même débit de dose ; les interruptions pendant de plus longues périodes peuvent nécessiter une nouvelle titration de la dose de Remodulin.

Personnes âgées

Les études cliniques sur Remodulin n'ont pas inclus de patients âgés de 65 ans et plus en nombre suffisant pour déterminer si leur réponse au traitement est différente de celle de patients plus jeunes. Dans une analyse de pharmacocinétique (PK) de population, la clairance plasmatique du tréprostinil a été diminuée de 20%. En général, la prudence s'impose lors de la sélection de la dose pour un patient âgé en raison de la plus grande fréquence, dans cette population, d'une diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux.

Enfants et adolescents

Il existe peu de données concernant les patients de moins de 18 ans. Les études cliniques disponibles ne permettent pas d'établir si l'efficacité et la sécurité du schéma posologique préconisé chez l'adulte sont extrapolables aux enfants et adolescents.

Populations à risque

Insuffisance hépatique

Les niveaux plasmatiques du tréprostinil (aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps ; ASC) augmentent de 260% à 510% chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (stade A à B de la classification de Child-Pugh, respectivement). Une diminution de la clairance plasmatique du tréprostinil allant jusqu'à 80 % a été observée chez des sujets présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. En cas d'insuffisance hépatique, la prudence est recommandée en raison du risque d'augmentation de l'exposition systémique susceptible d'être à l'origine d'une moindre tolérance et d'une augmentation des effets indésirables dose-dépendants.

La dose initiale de Remodulin doit être diminuée à 0,625 ng/kg/min et les paliers d'augmentations de la dose doivent être effectués avec prudence.

Insuffisance rénale

Un ajustement de la posologie n'est pas nécessaire pour les patients souffrant d'insuffisance rénale. Le tréprostinil n'est pas éliminé par dialyse [voir *Propriétés pharmacocinétiques (5.2)*].

Modalité de relais d'un traitement intraveineux par prostacycline

Lorsque le passage à un traitement intraveineux par prostacycline est nécessaire, la phase de transition devra être réalisée sous surveillance médicale attentive. A titre indicatif, le schéma suivant est préconisé pour le transfert d'un traitement à l'autre. Dans un premier temps, la perfusion de tréprostinil sera diminuée lentement jusqu'à la limite de 2,5 ng/kg/min. Après maintien d'une heure minimum à cette nouvelle dose de tréprostinil, le traitement par époprosténol intraveineux pourra être initié à la dose maximale de 2 ng/kg/min. La dose de tréprostinil sera ensuite diminuée à intervalles successifs de 2 heures minimum tout en débutant l'augmentation progressive de la dose d'époprosténol après maintien de la dose d'initiation pendant une heure minimum.

Mode d'administration

Administration par perfusion sous-cutanée continue

Remodulin est administré en perfusion sous-cutanée continue via un cathéter sous-cutané à l'aide d'une pompe pour perfusion ambulatoire.

Afin d'éviter d'éventuelles interruptions dans l'administration du médicament, le patient doit pouvoir avoir accès à une pompe de secours et à un matériel pour perfusion sous-cutanée en cas de dysfonctionnement accidentel du matériel d'administration.

La pompe ambulatoire utilisée pour l'administration par voie sous-cutanée de Remodulin non dilué doit :

- 1) être de petite taille et de faible poids,
- 2) permettre des ajustements de débit par paliers d'environ 0.002 ml/h,
- 3) posséder une alarme pour les obstructions, le déchargement de la pile, les erreurs de programmation et les défauts de fonctionnement du moteur,
- 4) permettre une précision d'au moins $\pm 6\%$ par rapport au débit programmé,
- 5) fonctionner par pression positive (continue ou pulsatile).

Le réservoir doit être en chlorure de polyvinyle, en polypropylène ou en verre.

Les patients doivent être correctement formés à l'utilisation et à la programmation de la pompe, ainsi qu'à la connexion et à l'entretien du matériel de perfusion.

Le rinçage de la tubulure de perfusion pendant qu'elle est connectée au patient peut entraîner un surdosage accidentel.

Les débits de perfusion ∇ (ml/h) sont calculés selon la formule suivante :

$$\nabla \text{ (ml/h)} = D \text{ (ng/kg/min)} \times P \text{ (kg)} \times [0,00006 / \text{concentration de Remodulin (mg/ml)}]$$

D = dose prescrite exprimée en ng/kg/min

P = poids corporel du patient exprimé en kg

Remodulin existe aux concentrations de 1 ; 2,5 ; 5 et 10 mg/ml.

Pour la perfusion sous-cutanée, Remodulin est administré sans aucune autre dilution au débit de perfusion sous-cutanée calculé (ml/h), en fonction d'une dose du patient (ng/kg/min), de son poids (kg) et de la concentration du flacon (mg/ml) de Remodulin que l'on est en train d'utiliser. Durant l'utilisation, un seul réservoir (seringue) de Remodulin non dilué peut être administré sur une période allant jusqu'à 72 heures à 37° C. Le débit de perfusion sous-cutanée est calculé au moyen de la formule suivante :

$$\text{Taux de perfusion sous-cutanée (ml/h)} = \frac{\text{Dose (ng/kg/min)} \times \text{Poids (kg)} \times 0,00006^*}{\text{Concentration du flacon de Remodulin (mg/ml)}}$$

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

A titre d'exemple, des calculs pour la Perfusion sous-cutanée sont donnés ci-dessous :

Exemple 1:

Pour une personne de 60 kg à la dose initiale recommandée de 1,25 ng/kg/min en utilisant le Flacon de Remodulin à la concentration de 1 mg/ml, le débit de perfusion doit être calculé de la manière suivante :

$$\text{Débit de perfusion sous-cutanée (ml/h)} = \frac{1,25 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ mg/ml}} = 0,005 \text{ ml/hr}$$

Exemple 2:

Pour une personne de 65 kg à une dose de 40 ng/kg/min utilisant le Flacon de Remodulin à la concentration de 5 mg/ml, le débit de perfusion doit être calculé de la manière suivante :

$$\text{Débit de perfusion sous-cutanée (ml/h)} = \frac{40 \text{ ng/kg/min} \times 65 \text{ kg} \times 0,00006}{5 \text{ mg/ml}} = 0,031 \text{ ml/hr}$$

A titre indicatif, le tableau 1 présente en fonction du poids corporel des patients, les débits de perfusion **sous-cutanée** de Remodulin 2,5 mg/ml correspondant à la dose délivrée par unité de poids jusqu'aux doses de 42,5 ng/kg/min.

Tableau 1

**Définition du débit de perfusion de la pompe sous-cutanée (ml/h) pour Remodulin
Concentration du tréprostinil 2,5 mg/ml**

Dose (ng/kg/min)	Poids du patient (kg)															
	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
5	0.003	0.004	0.004	0.005	0.005	0.006	0.007	0.007	0.008	0.008	0.009	0.010	0.010	0.011	0.011	0.012
6.25	0.004	0.005	0.005	0.006	0.007	0.008	0.008	0.009	0.010	0.011	0.012	0.013	0.014	0.015	0.016	0.018
7.5	0.005	0.005	0.006	0.007	0.008	0.009	0.010	0.011	0.012	0.013	0.014	0.015	0.016	0.017	0.018	0.021
8.75	0.005	0.006	0.007	0.008	0.009	0.011	0.012	0.013	0.014	0.015	0.016	0.017	0.018	0.019	0.020	0.021
10	0.006	0.007	0.008	0.010	0.011	0.012	0.013	0.014	0.016	0.017	0.018	0.019	0.020	0.022	0.023	0.024
11.25	0.007	0.008	0.009	0.011	0.012	0.014	0.015	0.016	0.018	0.019	0.020	0.022	0.023	0.024	0.026	0.027
12.5	0.008	0.009	0.011	0.012	0.014	0.015	0.017	0.018	0.020	0.021	0.023	0.024	0.026	0.027	0.029	0.030
13.75	0.008	0.010	0.012	0.013	0.015	0.017	0.018	0.020	0.021	0.023	0.025	0.026	0.028	0.030	0.031	0.033
15	0.009	0.011	0.013	0.014	0.016	0.018	0.020	0.022	0.023	0.025	0.027	0.029	0.031	0.032	0.034	0.036
16.25	0.010	0.012	0.014	0.016	0.018	0.020	0.021	0.023	0.025	0.027	0.029	0.031	0.033	0.035	0.037	0.039
17.5	0.011	0.013	0.015	0.017	0.019	0.021	0.023	0.025	0.027	0.029	0.032	0.034	0.036	0.038	0.040	0.042
18.75	0.011	0.014	0.016	0.018	0.020	0.023	0.025	0.027	0.029	0.032	0.034	0.036	0.038	0.041	0.043	0.045
20	0.012	0.014	0.017	0.019	0.022	0.024	0.026	0.029	0.031	0.034	0.036	0.038	0.041	0.043	0.046	0.048
21.25	0.013	0.015	0.018	0.020	0.023	0.026	0.028	0.031	0.033	0.036	0.038	0.041	0.043	0.046	0.048	0.051
22.5	0.014	0.016	0.019	0.022	0.024	0.027	0.030	0.032	0.035	0.038	0.041	0.043	0.046	0.049	0.051	0.054
23.75	0.014	0.017	0.020	0.023	0.026	0.029	0.031	0.034	0.037	0.040	0.043	0.046	0.048	0.051	0.054	0.057
25	0.015	0.018	0.021	0.024	0.027	0.030	0.033	0.036	0.039	0.042	0.045	0.048	0.051	0.054	0.057	0.060
27.5	0.017	0.020	0.023	0.026	0.030	0.033	0.036	0.040	0.043	0.046	0.050	0.053	0.056	0.059	0.063	0.066
30	0.018	0.022	0.025	0.029	0.032	0.036	0.040	0.043	0.047	0.050	0.054	0.058	0.061	0.065	0.068	0.072
32.5	0.020	0.023	0.027	0.031	0.035	0.039	0.043	0.047	0.051	0.055	0.059	0.062	0.066	0.070	0.074	0.078
35	0.021	0.025	0.029	0.034	0.038	0.042	0.046	0.050	0.055	0.059	0.063	0.067	0.071	0.076	0.080	0.084
37.5	0.023	0.027	0.032	0.036	0.041	0.045	0.050	0.054	0.059	0.063	0.068	0.072	0.077	0.081	0.086	0.090
40	0.024	0.029	0.034	0.038	0.043	0.048	0.053	0.058	0.062	0.067	0.072	0.077	0.082	0.086	0.091	0.096
42.5	0.026	0.031	0.036	0.041	0.046	0.051	0.056	0.061	0.066	0.071	0.077	0.082	0.087	0.092	0.097	0.102

Les cases grisées indiquent le débit maximal avec une seringue renouvelée tous les trois jours

Administration par perfusion intraveineuse continue avec une pompe ambulatoire externe

Remodulin est administré en perfusion intraveineuse continue via un cathéter veineux central à l'aide d'une pompe externe pour perfusion ambulatoire. Temporairement, il peut aussi être administré via un cathéter veineux périphérique posé de préférence dans une grosse veine. La perfusion par voie périphérique pendant plus de quelques heures peut s'associer à un risque accru de thrombophlébite (voir rubrique 4.8).

Afin d'éviter d'éventuelles interruptions dans l'administration du médicament, le patient doit pouvoir avoir accès à une pompe et à un matériel pour perfusion de secours en cas de dysfonctionnement du matériel d'administration.

En général, la pompe ambulatoire externe utilisée pour l'administration par voie intraveineuse de Remodulin dilué doit:

- 1) être de petite taille et de faible poids,
- 2) permettre des ajustements de débit par paliers d'environ 0,05 ml/h. Les débits se situent normalement entre 0,4 ml et 2 ml/heure.
- 3) posséder une alarme pour les obstructions/pas de livraison, le déchargement de la pile, les erreurs de programmation et les défauts de fonctionnement du moteur,
- 4) permettre une précision d'au moins ± 6 % de la dose horaire,
- 5) fonctionner par pression positive. Le réservoir doit être en chlorure de polyvinyle, en polypropylène ou en verre.

Remodulin doit être dilué dans de l'eau stérile pour préparations injectable ou du chlorure de sodium à 0,9 % (p/v), solution pour perfusion et administré par perfusion continue par voie intraveineuse via un cathéter veineux central à demeure posé par voie chirurgicale ou, temporairement, via un cathéter veineux périphérique à l'aide d'une pompe développée pour perfusion intraveineuse.

En utilisant une pompe à perfusion ambulatoire externe et un réservoir appropriés, un débit de perfusion intraveineux prédéterminé doit être sélectionné en premier lieu afin de permettre la durée de perfusion

désirée. La durée maximale d'utilisation du Remodulin dilué ne doit pas dépasser 24 heures (voir rubrique 6.3).

Les réservoirs pour systèmes de perfusion intraveineuse ont normalement un volume de 20, 50 ou 100 ml. Après avoir déterminé le débit de perfusion intraveineuse (ml/h) requis, la dose (ng/kg/min) et le poids (kg) du patient, la concentration de Remodulin intraveineux dilué (mg/ml) peut être calculée en utilisant la formule suivante :

Étape 1

$$\text{Concentration de Remodulin dilué intraveineux (mg/ml)} = \frac{\text{Dose (ng/kg/min)} \times \text{Poids (kg)} \times 0,00006}{\text{Débit de perfusion intraveineuse (ml/h)}}$$

La quantité de Remodulin nécessaire pour obtenir la concentration de Remodulin dilué intraveineux requis pour une taille de réservoir donnée peut être calculée en utilisant la formule suivante :

Étape 2

$$\text{Quantité de Remodulin (ml)} = \frac{\text{Concentration de Remodulin dilué intraveineux (mg/ml)}}{\text{Concentration du Remodulin en flacon (mg/ml)}} \times \text{Volume total de la solution de Remodulin dilué dans le réservoir (ml)}$$

La quantité calculée de Remodulin est ensuite ajoutée au réservoir avec un volume de diluant suffisant (eau stérile pour préparations injectables ou chlorure de sodium à 0,9 %, solution pour perfusion) pour obtenir le volume total désiré dans le réservoir.

Des calculs pour la *perfusion intraveineuse* sont donnés ci-dessous à titre d'exemple :

Exemple 3 :

Calcul de la concentration de la solution de Remodulin dilué intraveineux pour un sujet de 60 kg à la dose de 5 ng/kg/min, avec un débit de perfusion intraveineuse prédéterminé de 1 ml/h et un réservoir de 50 ml :

Étape 1

$$\text{Concentration de Remodulin intraveineux (mg/ml)} = \frac{5 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0,00006}{1 \text{ ml/h}} = 0,018 \text{ mg/ml (18.000 ng/ml)}$$

Calcul de la quantité de Remodulin (avec concentration du flacon de 1 mg/ml) nécessaire pour obtenir une concentration totale de Remodulin dilué de 0,018 mg/ml et un volume total de 50 ml :

Étape 2

$$\text{Quantité de Remodulin (ml)} = \frac{0,018 \text{ mg/ml}}{1 \text{ mg/ml}} \times 50 \text{ ml} = 0,9 \text{ ml}$$

La concentration de Remodulin dilué intraveineux pour le sujet de l'exemple 3 sera donc préparée en ajoutant 0,9 ml de Remodulin 1mg/ml dans un réservoir approprié avec un volume de diluant suffisant pour obtenir un volume total de 50 ml dans le réservoir. Dans cet exemple, le débit de la pompe sera de 1 ml/h.

Exemple 4 :

Calcul de la concentration de la solution de Remodulin dilué intraveineux pour un sujet de 75 kg à la dose de 30 ng/kg/min, avec un débit de perfusion intraveineuse prédéterminé de 2 ml/h et un réservoir de 100 ml :

Étape 1

$$\text{Concentration de Remodulin dilué intraveineux (mg/ml)} = \frac{30 \text{ ng/kg/min} \times 75 \text{ kg} \times 0,00006}{2 \text{ ml/h}} = 0,0675 \text{ mg/ml} \quad (67.500 \text{ ng/ml})$$

Calcul de la quantité de Remodulin (avec concentration du flacon de 2,5 mg/ml) nécessaire pour obtenir une concentration totale de Remodulin dilué de 0,0675 mg/ml et un volume total de 100 ml :

Étape 2

$$\text{Quantité de Remodulin (ml)} = \frac{0,0675 \text{ mg/ml}}{2,5 \text{ mg/ml}} \times 100 \text{ ml} = 2,7 \text{ ml}$$

La concentration de Remodulin dilué intraveineux pour le sujet de l'exemple 4 sera donc préparée en ajoutant 2,7 ml de Remodulin 2,5 mg/ml dans un réservoir approprié avec un volume de diluant suffisant pour obtenir un volume total de 100 ml dans le réservoir. Dans cet exemple, le débit de la pompe sera de 2 ml/h.

A titre indicatif, le tableau 2 ci-dessous présente, pour le Remodulin 2,5 mg/ml, le volume (ml) de Remodulin à diluer dans les réservoirs de 20 ml, 50 ml ou 100 ml (débit de perfusion de 0,4 ; 1 ou 2 ml/h, respectivement) en fonction du poids corporel du patient et de la dose prescrite jusqu'à 42,5 ng/kg/minute.

Tableau 2

Volume (ml) de Remodulin 2,5 mg/ml à diluer dans les cassettes ou seringues																
Cassette de 20 ml (débit de perfusion de 0,4 ml/h), 50 ml (débit de perfusion de 1 ml/h), 100 ml (débit de perfusion de 2 ml/h)																
Dose (ng/kg/min)	Poids du patient (kg)															
	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
5	0,150	0,180	0,210	0,240	0,270	0,300	0,330	0,360	0,390	0,420	0,450	0,480	0,510	0,540	0,570	0,60
6,25	0,188	0,225	0,263	0,300	0,338	0,375	0,413	0,450	0,488	0,525	0,563	0,600	0,638	0,675	0,7125	0,75
7,5	0,225	0,270	0,315	0,360	0,405	0,450	0,495	0,540	0,585	0,630	0,675	0,720	0,765	0,810	0,855	0,900
8,75	0,263	0,315	0,368	0,420	0,473	0,525	0,578	0,630	0,683	0,735	0,788	0,840	0,893	0,945	0,998	1,050
10	0,300	0,360	0,420	0,480	0,540	0,600	0,660	0,720	0,780	0,840	0,900	0,960	1,020	1,080	1,140	1,200
11,25	0,334	0,405	0,473	0,540	0,608	0,675	0,743	0,810	0,878	0,945	1,013	1,080	1,148	1,215	1,283	1,350
12,5	0,375	0,450	0,525	0,600	0,675	0,750	0,825	0,900	0,975	1,050	1,125	1,200	1,275	1,350	1,425	1,500
13,75	0,413	0,495	0,578	0,660	0,743	0,825	0,908	0,990	1,073	1,155	1,238	1,320	1,403	1,485	1,568	1,650
15	0,450	0,540	0,630	0,720	0,810	0,900	0,990	1,080	1,170	1,260	1,350	1,440	1,530	1,620	1,710	1,800
16,25	0,488	0,585	0,683	0,780	0,878	0,975	1,073	1,170	1,268	1,365	1,463	1,560	1,658	1,755	1,853	1,950
17,5	0,525	0,630	0,735	0,840	0,945	1,050	1,155	1,260	1,365	1,470	1,575	1,680	1,785	1,890	1,995	2,100
18,75	0,563	0,675	0,788	0,900	1,013	1,125	1,238	1,350	1,463	1,575	1,688	1,800	1,913	2,025	2,138	2,250
20	0,600	0,720	0,840	0,960	1,080	1,200	1,320	1,440	1,560	1,680	1,800	1,920	2,040	2,160	2,280	2,400
21,25	0,638	0,765	0,893	1,020	1,148	1,275	1,403	1,530	1,658	1,785	1,913	2,040	2,168	2,295	2,423	2,550
22,5	0,675	0,810	0,945	1,080	1,215	1,350	1,485	1,620	1,755	1,890	2,025	2,160	2,295	2,430	2,565	2,700
23,75	0,713	0,855	0,998	1,140	1,283	1,425	1,568	1,710	1,853	1,995	2,138	2,280	2,423	2,565	2,708	2,850
25	0,750	0,900	1,050	1,200	1,350	1,500	1,650	1,800	1,950	2,100	2,250	2,400	2,550	2,700	2,850	3,000
27,5	0,825	0,990	1,155	1,320	1,485	1,650	1,815	1,980	2,145	2,310	2,475	2,640	2,805	2,970	3,135	3,300
30	0,900	1,080	1,260	1,440	1,620	1,800	1,980	2,160	2,340	2,520	2,700	2,880	3,060	3,240	3,420	3,600
32,5	0,975	1,170	1,365	1,560	1,755	1,950	2,145	2,340	2,535	2,730	2,925	3,120	3,315	3,510	3,705	3,900
35	1,050	1,260	1,470	1,680	1,890	2,100	2,310	2,520	2,730	2,940	3,150	3,360	3,570	3,780	3,990	4,200
37,5	1,125	1,350	1,575	1,800	2,025	2,250	2,475	2,700	2,925	3,150	3,375	3,600	3,825	4,050	4,275	4,500
40	1,200	1,440	1,680	1,920	2,160	2,400	2,640	2,880	3,120	3,360	3,600	3,840	4,080	4,320	4,560	4,800
42,5	1,275	1,530	1,785	2,040	2,295	2,550	2,805	3,060	3,315	3,570	3,825	4,080	4,335	4,590	4,845	5,100

Éducation des patients recevant une perfusion intraveineuse continue avec une pompe ambulatoire externe

L'équipe clinique chargée du traitement doit s'assurer que le patient est parfaitement entraîné et maîtrise l'utilisation du dispositif de perfusion sélectionné. La période de formation individuelle et la supervision continueront jusqu'à ce que l'on estime que le patient est apte à changer les systèmes de perfusion, modifier le débit / la dose comme indiqué, et capable de gérer les alarmes courantes du système. Les patients doivent également être initiés à la technique aseptique adéquate de préparation du réservoir de perfusion de Remodulin et d'amorçage de la tubulure d'administration de la perfusion et du raccord. Des conseils écrits, soit provenant du fabricant de la pompe soit adaptés spécifiquement par le médecin prescripteur, doivent être mis à la disposition du patient. Ils comprendront les gestes courants nécessaires pour l'administration du produit médicamenteux, des conseils sur la façon de gérer les obstructions et les autres alarmes de la pompe et les coordonnées de la personne à contacter en cas d'urgence.

Minimisation du risque d'infections de la circulation sanguine liées au cathéter en cas d'utilisation d'une pompe ambulatoire externe

Une attention particulière sera accordée à ce qui suit pour aider à minimiser le risque d'infections de la circulation sanguine liées au cathéter chez les patients recevant Remodulin par perfusion intraveineuse en cas d'utilisation d'une pompe ambulatoire externe (voir rubrique 4.4). Ces recommandations sont conformes aux directives sur la meilleure pratique de prévention des infections de la circulation sanguine liées au cathéter et comprennent :

Principes généraux

- utilisation d'un cathéter veineux central (CVC) à manchon et tunnelisé avec le nombre minimal d'orifices.
- pose du cathéter veineux central en utilisant des techniques de barrière stérile.
- utilisation des techniques correctes d'hygiène des mains et d'asepsie lors de la pose, du remplacement, de l'accès ou de la réparation du cathéter ou lors de l'examen du site d'insertion du cathéter et/ou l'application du pansement.
- un pansement en gaze stérile (changé tous les deux jours) ou un pansement stérile transparent semi-perméable (changé au moins une fois par semaine) doit être utilisé pour couvrir le site d'insertion du cathéter.
- le pansement doit être changé dès qu'il est humide, se décolle ou est souillé ou après examen du site.
- ne pas appliquer de pommades ou de crèmes antibiotiques topiques qui peuvent favoriser les infections fongiques et les bactéries résistantes aux antimicrobiens.

Durée d'utilisation de la solution de Remodulin diluée

- la durée maximale d'utilisation du produit dilué ne doit pas dépasser 24 heures.

Utilisation d'un filtre en ligne de 0,2 micron

- un filtre de 0,2 micron doit être placé entre la tubulure de perfusion et l'embase du cathéter, et doit être changé toutes les 24 heures lors du remplacement du réservoir de perfusion.

Deux autres recommandations, qui pourraient être importantes pour la prévention des infections de la circulation sanguine à Gram négatif transmises par l'eau, se rapportent à la gestion de l'embase du cathéter, à savoir :

Utilisation d'un système clos à septum fendu

- l'utilisation d'un système clos (avec valve à septum pré-fendue de préférence à une valve mécanique), assure que la lumière du cathéter est fermée chaque fois que le système de perfusion est déconnecté. Ceci empêche le risque d'exposition à la contamination microbienne.
- le système clos à septum fendu doit être remplacé tous les 7 jours.

Connecteurs Luer Lock pour système de perfusion

Le risque de contamination par des organismes à Gram négatif d'origine hydrique est susceptible d'augmenter si un connecteur Luer Lock est mouillé lors du remplacement de la ligne de perfusion ou du système clos. Par conséquent :

- la natation et la submersion du système de perfusion au niveau du raccord avec l'embase du cathéter seront déconseillées.
- lors du remplacement du système clos, il ne doit pas y avoir d'eau visible dans le filetage des connecteurs Luer Lock.
- la ligne de perfusion ne sera déconnectée du système clos qu'une fois toutes les 24 heures, lors de son remplacement.

Administration par perfusion continue en intraveineuse avec une pompe implantable intégralement interne destinée à l'administration en intraveineuse de Remodulin.

Le Remodulin peut être administré par perfusion continue en intraveineuse via un cathéter veineux central utilisant une pompe pour perfusion implantable intégralement interne installée chirurgicalement et destinée à l'administration intraveineuse de Remodulin, équipée d'une alarme (comportant une alerte

d'occlusion et de batterie faible) et d'un filtre interne de 0,22 µm pour limiter le risque d'infection de la circulation sanguine. Des pompes implantables à débit fixe sont disponibles avec différentes options de volume de réservoir/différents modèles pour permettre la perfusion de doses individuelles appropriées et éviter des situations de surdosage ou de sous-dosage. La durée de vie du septum doit être, au minimum, de 500 piqûres pour le port de remplissage, 250 piqûres pour le port du cathéter.

Référez-vous strictement au manuel du fabricant de la pompe pour les instructions spécifiques concernant la préparation, l'implantation, la surveillance et les remplissages de la pompe.

Sur la base des données expérimentales de stabilité disponibles, il est préférable, si possible, d'utiliser une concentration supérieure à 0,5 mg/ml pour remplir le réservoir de la pompe implantable (voir Rubrique 6.3). Les détails complets des calculs tenant compte du poids et des caractéristiques de la pompe sont fournis dans le manuel du fabricant de la pompe.

La perfusion intraveineuse continue avec une pompe implantable doit être réservée à certains patients capables de tolérer la procédure elle-même et ayant déjà montré une tolérance au tréprostnil, qui sont stables sous perfusion de tréprostnil et qui deviennent intolérants, ou inadaptés, ou refusent la voie sous-cutanée ou l'administration en intraveineuse externe.

La dose initiale avec la pompe implantable est la même que la dose stable administrée avec des pompes pour perfusion externes au moment de la transition. La pompe implantable n'est pas conçue pour un ajustement de dose initial.

La pompe pour perfusion doit uniquement être implantée par des médecins qualifiés formés à l'opération et l'utilisation du système de perfusion.

La pompe doit uniquement être remplie sur des centres hospitaliers par des professionnels de santé qualifiés formés à l'opération et l'utilisation du système de perfusion en suivant le manuel d'utilisation du fabricant, et qui sont préparés à gérer les complications susceptibles de survenir en cas d'injection involontaire ou de fuite de tréprostnil dans l'espace sous-cutané environnant la pompe.

Les pompes pour perfusion implantables à débit fixe peuvent montrer des écarts dans le débit de perfusion au cours de leur utilisation. Une utilisation clinique sûre de la pompe implantée est garantie en comparant le débit clinique réel mesuré par un professionnel de santé familiarisé avec l'utilisation de la pompe lors de chaque remplissage en tenant compte du volume de médicament résiduel restant dans la pompe. Le manuel du fabricant de la pompe doit être suivi lors de chaque remplissage pour déterminer les mesures appropriées à prendre.

Le ou la patient(e) doit être informé(e) du fait qu'il/elle doit contacter immédiatement l'hôpital le prenant en charge en cas d'alarme d'occlusion.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité connue au tréprostnil ou à l'un des excipients.
- Hypertension artérielle pulmonaire liée à une maladie veino-occlusive.
- Insuffisance cardiaque congestive due à un dysfonctionnement sévère du ventricule gauche.
- Insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh stade C).
- Ulcère gastro-intestinal actif, hémorragie intracrânienne, traumatisme ou autre condition hémorragique.
- Défauts valvulaires congénitaux ou acquis avec dysfonctionnement myocardique clinique pertinent non liés à une hypertension pulmonaire.
- Cardiopathie ischémique sévère ou angine de poitrine instable ; infarctus du myocarde dans les six derniers mois ; insuffisance cardiaque décompensée en l'absence de suivi médical ; arythmies sévères ; événements cérébrovasculaires (par ex. accident ischémique transitoire, accident vasculaire cérébral) dans les trois derniers mois.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La décision d'entreprendre un traitement par Remodulin doit prendre en considération la probabilité élevée de devoir maintenir une perfusion continue pendant une période prolongée. Ainsi il conviendra d'évaluer soigneusement l'aptitude du patient à accepter et à surveiller un cathéter et une pompe de perfusion à demeure.

Le tréprostinil est un puissant vasodilatateur pulmonaire et systémique. Chez les sujets présentant une pression artérielle systémique basse, le traitement par tréprostinil peut majorer le risque d'hypotension systémique. Il est recommandé de ne pas initier le traitement chez des patients si la pression artérielle systolique est inférieure à 85 mmHg.

Il est recommandé de surveiller la pression sanguine systémique et le rythme cardiaque à l'occasion de tout changement de la dose, avec recommandation d'arrêter la perfusion si des symptômes d'hypotension se manifestent, ou en cas de tension artérielle systolique ≤ 85 mmHg.

L'arrêt brutal ou la réduction importante et soudaine des doses de Remodulin peut provoquer un rebond de l'hypertension artérielle pulmonaire (voir rubrique 4.2).

En cas d'apparition d'œdème pulmonaire lors du traitement par Remodulin, la possibilité d'une maladie veino-occlusive pulmonaire associée doit être envisagée. Le traitement doit être arrêté.

Chez Les patients obèses (IMC supérieur à 30 kg/m²), la clairance du tréprostinil est plus lente.

Le bénéfice du traitement par Remodulin sous-cutané n'est pas établi pour les patients aux stades les plus sévères de l'hypertension artérielle pulmonaire (stade IV de la classification fonctionnelle de NYHA).

Le rapport efficacité/sécurité de Remodulin n'a pas été étudié dans les hypertensions artérielles pulmonaires associées à un shunt cardiaque gauche-droit, une hypertension portale ou une infection à VIH.

La dose administrée aux patients présentant une insuffisance hépatique doit être déterminée avec prudence (voir Rubrique 4.2).

Le tréprostinil pouvant augmenter le risque d'hémorragies par inhibition de l'agrégation plaquettaire, la prudence est recommandée dans ces situations.

Ce médicament contient 74,96 mg de sodium pour 20 ml, équivalent à 3,8 % de la prise quotidienne maximale recommandée par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte.

La co-administration d'un inhibiteur de l'enzyme 2C8 du cytochrome P450 (CYP) (p. ex. le gemfibrozil) peut augmenter l'exposition (à la fois la C_{max} et l'ASC) au tréprostinil. Une exposition accrue risque d'entraîner une augmentation des effets indésirables associés à l'administration de tréprostinil. Dans ce cas, il convient d'envisager une réduction de la dose de tréprostinil (voir rubrique 4.5).

La co-administration d'un inducteur de l'enzyme CYP2C8 (p. ex. rifampicine) peut diminuer l'exposition au tréprostinil. Une diminution de l'exposition risque d'entraîner une réduction de l'efficacité clinique. Dans ce cas, il convient d'envisager une augmentation de la dose de tréprostinil (voir rubrique 4.5).

Événements indésirables imputables au système d'administration de médicament par voie intraveineuse
:

Des infections de la circulation sanguine et des septicémies associées au cathéter veineux central ont été rapportées chez des patients recevant Remodulin par perfusion intraveineuse. Ces risques sont imputables au système d'administration du médicament. Une étude rétrospective réalisée par les Centres

for Disease Control (Centres de contrôle des maladies) dans sept centres aux États-Unis qui utilisaient Remodulin par voie intraveineuse avec une pompe ambulatoire externe pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire a constaté un taux d'incidence des infections de la circulation sanguine liées au cathéter de 1,10 événement par 1000 jours-cathéter. Les cliniciens doivent être conscients de la gamme d'organismes à Gram négatif et à Gram positif qui peuvent infecter les patients porteurs d'un cathéter veineux central de longue durée ; par conséquent, la perfusion continue de Remodulin non dilué par voie sous-cutanée est le mode d'administration privilégié.

Le risque d'infections, y compris d'infections de la circulation sanguine, est significativement inférieur avec la pompe implantable intégralement interne qu'avec la pompe ambulatoire externe.

L'équipe clinique chargée du traitement doit s'assurer que le patient est parfaitement entraîné et maîtrise l'utilisation du dispositif de perfusion sélectionné (voir rubrique 4.2).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations à prendre en compte

+ Les diurétiques, les agents antihypertenseurs ou autres vasodilatateurs

L'administration concomitante de Remodulin avec les diurétiques, les agents antihypertenseurs ou d'autres vasodilatateurs majore le risque d'hypotension systémique.

+ Agents antiagrégants plaquettaires, y compris les AINS et les anticoagulants

Le tréprostinil peut exercer un effet inhibiteur sur la fonction plaquettaire. L'administration concomitante de Remodulin avec des agents antiagrégants plaquettaires, y compris les AINS, les donneurs d'oxyde nitrique ou les anticoagulants, peut majorer le risque hémorragique. La surveillance des patients sous anticoagulants devra être maintenue avec attention selon les modalités conventionnelles de la pratique médicale en matière de surveillance de ces traitements. L'usage concomitant d'autres inhibiteurs plaquettaires doit être évité chez les patients prenant des anticoagulants. La perfusion sous-cutanée continue de tréprostinil n'a eu aucun effet sur les propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques d'une dose unique (25 mg) de warfarine. Aucune donnée n'est disponible sur les interactions potentielles entraînant un risque hémorragique accru en cas de coprescription du tréprostinil et de donneurs d'oxyde nitrique.

+ Furosémide

La clairance plasmatique du tréprostinil peut être légèrement réduite chez les patients traités par furosémide. Cette interaction s'explique probablement par certaines voies métaboliques communes entre les deux molécules (glucuroconjugaison au niveau de leur groupement carboxylate).

+ Inducteurs/Inhibiteurs de l'enzyme 2C8 du cytochrome P450 (CYP)

Gemfibrozil - Des études de pharmacocinétique humaine conduites avec le tréprostinil diolamine administré par voie orale ont montré que la co-administration du gemfibrozil, inhibiteur de l'enzyme 2C8 du cytochrome P450 (CYP), double l'exposition au tréprostinil (à la fois C_{max} et ASC). Il n'a pas établi si la sécurité et l'efficacité de Remodulin, administré par voie parentérale (sous-cutanée ou intraveineuse), sont modifiées sous l'effet des inhibiteurs du CYP2C8. Si un inhibiteur du CYP2C8 (p. ex. gemfibrozil, triméthoprime et déférasirox) est ajouté ou retiré de la médication d'un patient après la période de titration, il convient d'envisager un ajustement de la dose de tréprostinil.

Rifampicine – Des études de pharmacocinétique humaine conduites avec le tréprostinil diolamine administré par voie orale ont montré que la co-administration de la rifampicine, inducteur enzymatique du CYP2C8, réduit l'exposition au tréprostinil (d'environ 20%). Il n'a pas établi si la sécurité et l'efficacité de Remodulin, administré par voie parentérale (sous-cutanée ou intraveineuse), sont modifiées sous l'effet de la rifampicine. Si la rifampicine est ajoutée ou retirée de la médication d'un patient après la période de titration, il convient d'envisager un ajustement de la dose de tréprostinil.

Les inducteurs du CYP2C8 (p. ex. phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital et millepertuis) peuvent réduire l'exposition au tréprostinil. Si un inducteur du CYP2C8 est ajouté ou retiré de la médication d'un patient après la période de titration, il convient d'envisager un ajustement de la dose de tréprostinil.

+ Bosentan

Dans une étude de pharmacocinétique humaine conduite avec le bosentan (250 mg/jour) et le tréprostinil diolamine (dose orale de 2 mg/jour), aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre le tréprostinil et le bosentan.

+ Sildénafil

Dans une étude de pharmacocinétique humaine conduite avec le sildénafil (60 mg/jour) et le tréprostinil diolamine (dose orale de 2 mg/jour), aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre le tréprostinil et le sildénafil.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas de données pertinentes sur l'usage du tréprostinil chez la femme enceinte. Les études réalisées sur des animaux sont insuffisantes pour déterminer ses effets sur la grossesse (voir Rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'espèce humaine est inconnu. Remodulin ne doit être utilisé au cours de la grossesse que si les bénéfices attendus contrebalancent les risques potentiels pour le fœtus.

Femmes en âge de procréer

Une contraception est recommandée en cas de traitement par Remodulin.

Allaitement

En l'absence de données sur le passage du tréprostinil dans le lait maternel, il est conseillé aux femmes traitées par Remodulin d'arrêter d'allaiter.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'initiation du traitement ou les phases d'ajustement de la posologie peuvent être accompagnées d'effets indésirables tels que hypotension systémique symptomatique ou sensations vertigineuses pouvant altérer l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables observés avec le tréprostinil dans les études contrôlées contre placebo et lors de l'expérience acquise après la mise sur le marché sont classés en fonction de leur fréquence au moyen de la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau des effets indésirables

Classe de système d'organe	Effet indésirable	Fréquence
Affections du système nerveux	Céphalées	Très fréquent
	Sensation vertigineuses	Fréquent
Affections cardiaques	Insuffisance cardiaque à haut débit	Fréquence indéterminée
Affections vasculaires	Vasodilatation, bouffées vasomotrices	Très fréquent
	Hypotension	Fréquent
	Événement hémorragique [§]	Fréquent

	Thrombophlébite*	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	Diarrhées, nausées	Très fréquent
	Vomissements	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruptions cutanées	Très fréquent
	Prurit	Fréquent
	Éruptions cutanées généralisées (de nature maculaire ou papuleuse)	Fréquence indéterminée
Affections musculosquelettiques et systémiques	Douleurs de la mâchoire	Très fréquent
	Myalgie, arthralgie	Fréquent
	Douleur aux extrémités	Fréquent
	Douleurs osseuses	Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleurs au site de perfusion, réaction au site de perfusion, saignement ou hématome.	Très fréquent
	Œdème	Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombopénie	Fréquence indéterminée
Infections et infestations	Infection de la circulation sanguine liée au cathéter veineux central, septicémie, bactériémie**	Fréquence indéterminée
	Infection au site de perfusion, formation d'abcès au site de perfusion sous-cutanée	Fréquence indéterminée
	Cellulite	Fréquence indéterminée

* Des cas de thrombophlébite associée à la perfusion intraveineuse périphérique ont été rapportés

** **Des cas menaçant le pronostic vital et mortels ont été rapportés**

§ Voir la rubrique « Description d'événements indésirables sélectionnés »

Description d'événements indésirables sélectionnés

Événements hémorragiques

Comme attendu dans cette population de patients, les événements hémorragiques ont été fréquents avec une proportion plus élevée chez les patients traités par des anticoagulants. De par ses effets sur l'agrégation plaquettaire, Remodulin peut augmenter le risque hémorragique : une incidence accrue d'épistaxis et de saignements d'origine digestive (y compris hémorragies gastro-intestinales, hémorragies rectales, hémorragies des gencives et méléna) a été observé dans les essais cliniques contrôlés. Des hémoptysies, des hématoméses et des hématuries ont également été rapportées, mais à une fréquence inférieure ou égale à celle des groupes traités par placebo.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9. Surdosage

Les symptômes d'un surdosage de Remodulin sont similaires aux effets susceptibles de limiter l'augmentation des doses, tels que : flush, céphalées, hypotension, nausées, vomissements et diarrhées. Selon la sévérité de leurs symptômes, les patients présentant des signes de surdosage doivent immédiatement diminuer ou arrêter le traitement, et ceci jusqu'à disparition des signes de surdosage. L'administration doit être reprise avec prudence sous contrôle médical et la récurrence de symptômes indésirables rigoureusement surveillée.

Aucun antidote n'est connu.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : AGENTS ANTI-AGRÉGANTS PLAQUETTAIRES, HÉPARINE EXCLUE,

Code ATC : B01A C21

Mécanisme d'action : le tréprostinil est un analogue de la prostacycline.

Il exerce un effet vasodilatateur direct au niveau de la circulation artérielle pulmonaire et systémique ainsi qu'un effet inhibiteur de l'agrégation plaquettaire.

Chez l'animal, les effets vasodilatateurs réduisent la post-charge des ventricules droit et gauche tout en augmentant le débit cardiaque et le volume d'éjection systolique. Chez l'animal, l'effet du tréprostinil sur le rythme cardiaque dépend de la dose et il n'a pas été observé d'effet notable sur la conduction cardiaque.

Données d'efficacité chez les adultes atteints d'hypertension artérielle pulmonaire :

Etudes avec administration sous-cutanée du Remodulin

Deux études cliniques de phase III, randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo ont été réalisées avec Remodulin administré en perfusion sous-cutanée continue chez des sujets atteints d'hypertension artérielle pulmonaire stable. Ces deux études ont inclus un total de 469 adultes : 270 présentaient une hypertension artérielle pulmonaire idiopathique ou à transmission héréditaire (groupe tréprostinil = 134 patients ; groupe placebo = 136 patients), 90 patients présentaient une hypertension artérielle pulmonaire associée à une connectivite (essentiellement sclérodermie) (groupe tréprostinil = 41 patients ; groupe placebo = 49 patients) et 109 patients présentaient une hypertension artérielle pulmonaire associée à une cardiopathie congénitale avec shunt gauche-droite (tréprostinil = 58 patients ; placebo = 51 patients). Au départ, la distance moyenne du test de marche à 6 minutes était de 326 mètres \pm 5 dans le groupe recevant le tréprostinil en perfusion sous-cutanée et de 327 mètres \pm 6 dans le groupe placebo. La dose des deux traitements comparés était augmentée progressivement au cours de l'étude en fonction des symptômes liés à l'hypertension artérielle pulmonaire et de la tolérance clinique. La dose moyenne atteinte au bout de 12 semaines était de 9,3 ng/kg/min dans le groupe tréprostinil et correspondait à 19,1 ng/kg/min dans le groupe placebo. Après 12 semaines de traitement, la variation moyenne du test de marche à 6 minutes par rapport à la valeur de départ, calculée sur la population globale des 2 essais, était de - 2 mètres \pm 6,61 mètres pour les patients recevant du tréprostinil et de - 21,8 mètres \pm 6,18 mètres dans le groupe traité par le placebo. Ces résultats reflétaient un effet moyen du traitement évalué sur le test de marche à 6 minutes de 19,7 mètres ($p = 0,0064$) par rapport au placebo sur la population globale des deux essais. Les variations moyennes par rapport aux valeurs de départ des paramètres hémodynamiques (pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm),

résistance artérielle pulmonaire (RAP), résistance vasculaire pulmonaire (RVP), index cardiaque (IC) ainsi que de la saturation veineuse en oxygène ont été en faveur de Remodulin par rapport au placebo. L'amélioration des signes et des symptômes d'hypertension pulmonaire (syncope, sensations vertigineuses, douleurs thoraciques, fatigue et dyspnée) a été statistiquement significative ($p < 0,0001$). De plus, l'évaluation Dyspnée-Fatigue et le Score de Dyspnée de Borg ont été améliorés chez les patients traités avec Remodulin après 12 semaines ($p < 0,001$). Sur l'analyse d'un critère combiné associant l'amélioration de la capacité à l'exercice (test de marche à 6 minutes) d'au moins 10% par rapport à la valeur basale après 12 semaines, l'amélioration d'au moins une classe selon la classification NYHA par rapport à la valeur basale après 12 semaines et la non détérioration de l'hypertension pulmonaire ou l'absence de décès intervenant avant la 12^{ème} semaine, sur la population globale de ces 2 études, le nombre de répondeurs au tréprostinil était de 15,9% (37/233) et 3,4% (8/236) dans le groupe placebo. L'analyse en sous-groupe de la population globale a mis en évidence un effet traitement de Remodulin par rapport au placebo sur le test de marche à 6 minutes statistiquement significatif dans la sous population des sujets présentant une hypertension artérielle pulmonaire idiopathique ou à transmission héréditaire ($p = 0,043$) mais pas dans celle des sujets présentant une hypertension artérielle pulmonaire associée à une sclérodémie ou à une cardiopathie congénitale. L'effet observé sur le critère principal (modification de la distance de marche à 6 minutes après 12 semaines de traitement) a été plus faible que celui observé par comparaison indirecte des patients traités par bosentan, iloprost et époprosténol.

Il n'a pas été réalisé d'étude comparant la perfusion de Remodulin et la perfusion d'époprosténol par voie intraveineuse.

Il n'a pas été réalisé d'étude spécifique chez l'enfant atteint d'hypertension pulmonaire.

Il n'existe pas de données cliniques issues d'études cliniques menées avec un comparateur actif chez les patients atteints d'HTAP.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Chez l'homme, l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est généralement atteint entre 15 et 18 heures après le début de la perfusion sous-cutanée ou intraveineuse de tréprostinil. Les concentrations plasmatiques du tréprostinil à l'équilibre sont proportionnelles à la dose pour des débits de perfusion allant de 2,5 à 125 ng/kg/min.

Les administrations sous-cutanée et intraveineuse du Remodulin se sont montrées bioéquivalentes à l'état d'équilibre avec une dose de 10 ng/kg/min.

Après administration par voie sous cutanée, la demi-vie moyenne d'élimination apparente est de 1,32 à 1,42 heures après perfusions de 6 heures, de 4,61 heures après perfusions de 72 heures et 2,93 heures après perfusions d'au moins trois semaines. Le volume de distribution moyen du tréprostinil est situé entre 1,11 et 1,22 l/kg et la clairance plasmatique de 586,2 à 646,9 ml/kg/h. La clairance est plus faible chez les sujets obèses (IMC supérieur à 30 kg/m²).

Dans une étude menée chez le volontaire sain avec du tréprostinil radioactif [¹⁴C] injecté par voie sous-cutanée, 78,6 % de la dose administrée ont été retrouvés dans les urines et 13,4 % dans les fèces, respectivement sur une période de 224 heures. Il n'a pas été observé de métabolite majoritaire. Cinq métabolites ont été détectés dans les urines, en proportion allant de 10,2 % à 15,5 % de la dose administrée. Ces cinq métabolites représentent une proportion globale de 64,4 %. Trois d'entre eux sont des produits d'oxydation de la chaîne latérale 3-hydroxyoctyl, l'un est un dérivé glucuroconjugué (tréprostinil glucuronide) et le dernier est non identifié. Seulement 3,7 % de la dose ont été retrouvés dans les urines sous forme de produit inchangé.

Dans une étude pharmacocinétique en perfusion sous-cutanée continue pendant 7 jours chez 14 volontaires sains avec des doses de Remodulin entre 2,5 et 15 ng/kg/min, les concentrations plasmatiques de tréprostinil à l'équilibre ont atteint deux pics (à 1 heure du matin et à 10 heures du matin) et deux creux (à 7 heures du matin et 4 heures de l'après-midi). Les concentrations aux pics étaient environ 20 à 30 % plus élevées que les concentrations aux creux.

Une étude *in vitro* a démontré l'absence de potentiel inhibiteur du tréprostinil sur les microsomes hépatiques humains, à savoir les isoenzymes du cytochrome P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, et CYP3A).

De plus, l'administration de tréprostinil n'a eu aucun effet inducteur sur la protéine microsomale hépatique, le contenu total de cytochrome (CYP) P 450 ou l'activité des isoenzymes CYP1A, CYP2B et CYP3A.

Des études d'interactions médicamenteuses ont été conduites avec le paracétamol (4 g/jour) et la warfarine (25 mg/jour) chez le volontaire sain. Ces études n'ont pas mis en évidence d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du tréprostinil. Une étude réalisée avec la warfarine n'a pas mis en évidence d'interaction pharmacodynamique ni pharmacocinétique entre le tréprostinil et la warfarine.

La métabolisation du tréprostinil repose essentiellement sur le CYP2C8.

Populations particulières

Altération hépatique :

Chez les patients présentant une hypertension portopulmonaire et une insuffisance hépatique légère (n = 4) ou modérée (n = 5), l'ASC 0-24 h obtenue avec Remodulin a augmenté de 260% et de 510% respectivement à une dose sous-cutanée de 10 ng/kg/min pendant 150 min, par rapport à celle de sujets sains. La clairance chez les patients présentant une insuffisance hépatique a diminué jusqu'à 80% en comparaison de celle d'adultes sains (voir Rubrique 4.2).

Insuffisance rénale:

Pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère nécessitant une dialyse (n = 8), l'administration par voie orale d'une dose unique de 1 mg de tréprostinil pré- et post-dialyse a conduit à une AUC_{0-inf} qui n'a pas été significativement modifiée par comparaison à celle de sujets sains.

5.3. Données de sécurité précliniques

Dans le cadre d'études de 13 et de 26 semaines, des perfusions sous-cutanées continues de tréprostinil sodique ont causé des réactions au site de perfusion chez le rat et le chien (œdème/érythème, indurations/gonflements, douleurs/sensibilité au toucher). Chez le chien, des effets cliniques sévères (hypoactivité, vomissements, diarrhée et œdème au site de perfusion) et même des décès (associés à des invaginations intestinales et à un prolapsus rectal) ont été observés chez les animaux auxquels il a été administré ≥ 300 ng/kg/min. Des taux plasmatiques moyens de tréprostinil à l'équilibre de 7,85 ng/ml ont été mesurés chez ces animaux. Des taux plasmatiques de cet ordre peuvent être obtenus chez l'homme traité par des perfusions de Remodulin > 50 ng/kg/min.

Une exposition continue suffisante au tréprostinil n'ayant pas été prouvée pour les doses testées dans les études de reproduction chez le rat, ces études pourraient être insuffisantes pour déterminer les effets possibles sur la fertilité et le développement prénatal et postnatal.

Aucune étude à long terme n'a été réalisée sur l'animal pour évaluer le potentiel carcinogène du tréprostinil. Des études de mutagénicité *in vitro* et *in vivo* n'ont pas mis en évidence d'effet mutagène ou clastogène du tréprostinil.

En résumé, les données précliniques basées sur les études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité à dose répétée, de génotoxicité et de toxicité sur la reproduction ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Citrate de sodium
Acide chlorhydrique
Métacrésol
Hydroxyde de sodium
Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, hormis l'eau stérile pour préparations injectables et le chlorure de sodium à 0,9 % (p/v), solution pour perfusion (voir rubrique 6.6).

6.3. Durée de conservation

Durée de conservation du médicament conditionné pour la vente : 3 ans

Durée de conservation après la première ouverture : 30 jours

Durée de conservation pendant l'emploi par administration sous-cutanée continue

La stabilité chimique et physique pendant l'utilisation d'un réservoir (seringue) de Remodulin non dilué administré par voie sous-cutanée pendant une durée maximale de 72 heures à 37° C a été démontrée. Les autres durées et conditions de conservation pendant l'utilisation sont la responsabilité de l'utilisateur.

Durée de conservation pendant l'emploi par administration intraveineuse continue avec une pompe ambulatoire externe

La stabilité chimique, physique et microbiologique pendant l'utilisation d'un réservoir (seringue) en chlorure de polyvinyle, polypropylène et verre d'une solution de Remodulin dilué administrée par voie intraveineuse pendant une durée maximale de 48 heures à 37° C à des concentrations aussi faibles que 0,004 mg/ml a été démontrée. Toutefois, afin de minimiser le risque d'infections de la circulation sanguine, la durée d'utilisation maximale de Remodulin dilué ne doit pas dépasser 24 heures. Les autres durées et conditions de conservation pendant l'utilisation sont la responsabilité de l'utilisateur.

Durée de conservation pendant l'emploi par administration intraveineuse avec une pompe implantable destinée à l'administration intraveineuse de Remodulin.

La stabilité chimique, physique et microbiologique pendant l'utilisation de la solution de Remodulin administrée en perfusion intraveineuse a été démontrée pendant 35 jours maximum à 37°C et 40°C à des concentrations aussi faibles que 0,5 mg/ml dans une pompe implantable. Les autres durées et conditions de conservation pendant l'utilisation sont la responsabilité de l'utilisateur.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament après la première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

20 ml en flacon de verre incolore de type I avec bouchon en caoutchouc, recouvert d'un capuchon bleu (codé en couleur); boîte de 1.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Remodulin **ne doit pas être dilué** s'il est administré par perfusion sous-cutanée continue (voir rubrique 4.2).

La solution de Remodulin **doit être diluée** dans de l'eau stérile pour préparations injectables ou du chlorure de sodium à 0,9 % (p/v), solution pour perfusion s'il est administré par perfusion intraveineuse continue (voir rubrique 4.2).

La solution de Remodulin **doit être diluée** dans une injection de chlorure de sodium à 0,9 % (p/v), s'il est administré par perfusion intraveineuse continue via une pompe implantable installée chirurgicalement (voir rubrique 4.2).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

FERRER INTERNACIONAL, S.A.

Gran Vía Carlos III, 94

08028 – Barcelona

Espagne

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE296371

LU: 0415232

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 10/04/2006

Date de dernier renouvellement : 19/08/2010

10. DATE DE MISE À JOUR DU RCP

08/2025