

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrCARIPUL®
Époprosténol pour injection
0,5 ou 1,5 mg par fiole (sous forme d'époprosténol sodique)

Vasodilatateur

Janssen Inc.
19 Green Belt Drive
Toronto (Ontario) M3C 1L9

Date de révision :
18 décembre 2020

www.janssen.com/canada

Numéro de contrôle de la présentation : 241742

© 2020 Janssen Inc.

Marques de commerce utilisées sous licence.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Passage de CARIPUL™ à CARIPUL®

SEPTEMBRE 2019

TABLE DES MATIÈRES

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.3 Reconstitution	6
4.4 Administration	10
5 SURDOSAGE	11
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	12
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	12
7.1 Populations particulières.....	15
7.1.1 Femmes enceintes.....	15
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	15
7.1.3 Enfants.....	15
7.1.4 Personnes âgées.....	15
8 EFFETS INDÉSIRABLES	15
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques	15
8.5 Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation.....	23
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	23
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	23
10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	23
10.1 Mode d'action.....	23
10.2 Pharmacodynamie	24
10.3 Pharmacocinétique	25
11 CONSERVATION, STABILITÉ, MISE AU REBUT.....	27
12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT.....	27
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	28
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	28

14	ESSAIS CLINIQUES	28
15	MICROBIOLOGIE	31
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	31
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	35

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

CARIPUL® (époprosténol sodique) est indiqué dans :

- le traitement par voie intraveineuse à long terme de l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique (HTAPi), de l'hypertension artérielle pulmonaire à caractère héritable (HTAPH) et l'hypertension artérielle pulmonaire associée à une maladie du tissu conjonctif (MTC) chez les patients des classes fonctionnelles III et IV de la NYHA qui ont répondu de façon insatisfaisante à un traitement classique.

Avant de commencer le traitement, il importe de soupeser les avantages escomptés de CARIPUL® en fonction des risques associés à l'utilisation du médicament et à la présence d'un cathéter veineux central à demeure.

CARIPUL® ne doit être utilisé que par des médecins expérimentés dans le diagnostic et le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. Le diagnostic de l'HTAPi, de l'HTAPH ou de l'HTAP associée à une MTC doit être soigneusement établi à l'aide d'épreuves cliniques standard.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de l'époprosténol chez les enfants n'ont pas été établies.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les études cliniques sur l'époprosténol n'ont pas inclus suffisamment de patients de 65 ans et plus pour que l'on puisse déterminer si la réponse dans ce groupe d'âge était différente de celle observée chez les patients plus jeunes. En général, la dose doit être déterminée soigneusement chez les patients âgés compte tenu de la fréquence plus élevée d'atteinte hépatique, rénale ou cardiaque, de maladies concomitantes ou de polypharmacie.

2 CONTRE-INDICATIONS

CARIPUL® (époprosténol sodique) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de sa préparation, y compris à tout ingrédient non médicinal, aux composés ayant une structure apparentée ou à tout composant de son contenant. Pour obtenir une liste complète, voir **FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

L'administration à long terme de CARIPUL® à des patients atteints d'une insuffisance cardiaque congestive due à un dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche sévère est contre-indiquée. On a interrompu un essai clinique d'envergure visant à évaluer l'effet de l'époprosténol sur la survie des patients de classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA présentant une insuffisance cardiaque congestive due à un dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche sévère, après qu'une analyse intérimaire des dossiers de 471 patients ait révélé un taux de mortalité plus élevé chez les patients recevant l'époprosténol associé à un traitement classique que chez les patients recevant uniquement un traitement classique.

CARIPUL[®] ne doit pas être administré à long terme lorsqu'un œdème pulmonaire survient au moment de l'administration des premières doses du traitement.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

CARIPUL[®] (époprosténol sodique) doit absolument être reconstitué selon les directives, avec de l'eau stérile pour injection ou une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection. Il ne faut absolument pas diluer ou administrer les solutions reconstituées de CARIPUL[®] avec d'autres solutions ou médicaments à usage parentéral.

CARIPUL[®] ne doit pas être administré en bolus.

Pendant l'instauration du traitement et la phase de détermination de la dose, des hausses asymptomatiques de la pression artérielle pulmonaire coïncidant avec des augmentations du débit cardiaque sont survenues, quoique rarement. Dans ces cas, une réduction de la dose doit être envisagée, mais ces augmentations ne signifient pas qu'un traitement de longue durée soit contre-indiqué. Cependant, dans les rares cas où un œdème pulmonaire se produit, un traitement à long terme est contre-indiqué.

Le traitement à long terme par CARIPUL[®] est ambulatoire et le médicament est administré de façon continue au moyen d'un cathéter veineux central à demeure. Sauf contre-indication, on doit administrer un anticoagulant aux patients atteints d'HTAPi et traités à l'aide de CARIPUL[®] afin de réduire le risque de thromboembolie pulmonaire ou d'embolie systémique associée à un foramen ovale perméable. Pour limiter le risque d'infection, il faut avoir recours aux techniques d'asepsie pour la reconstitution et l'administration de CARIPUL[®], de même que pour l'entretien régulier du cathéter. Comme CARIPUL[®] est rapidement métabolisé, même de brèves interruptions de l'administration de ce médicament peuvent provoquer des symptômes associés à l'hypertension artérielle pulmonaire de rebond, tels que la dyspnée, les étourdissements et l'asthénie. Avant de commencer à administrer CARIPUL[®], on doit considérer soigneusement le fait qu'un traitement par voie intraveineuse à l'aide de CARIPUL[®] sera fort probablement nécessaire pendant de longues périodes, voire des années, de même que l'aptitude du patient à accepter la présence d'un cathéter veineux à demeure et d'une pompe à perfusion et à en prendre soin.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Posologie

La solution de perfusion continue à long terme de CARIPUL[®] doit être préparée selon les directives (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Reconstitution**) et administrée au moyen d'un cathéter veineux central. On peut recourir temporairement à des perfusions intraveineuses périphériques jusqu'à ce qu'un accès central soit établi. Les perfusions à long terme de CARIPUL[®] sont instaurées à raison de 2 ng/kg/min, puis augmentées par paliers de 2 ng/kg/min toutes les 15 minutes ou plus jusqu'à ce qu'apparaissent des effets pharmacologiques limitant la dose ou jusqu'à ce que la limite de tolérance au médicament soit établie et que d'autres augmentations de la vitesse de perfusion ne soient pas cliniquement justifiées (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Ajustements posologiques**). À l'apparition d'effets pharmacologiques limitant la dose, on doit diminuer la vitesse de perfusion jusqu'à ce que les effets pharmacologiques de CARIPUL[®] soient tolérés. Lors des essais cliniques, les effets indésirables limitant la dose le plus couramment notés ont été les nausées, les vomissements, l'hypotension, la septicémie, la

céphalée, les douleurs abdominales et les troubles respiratoires (la plupart des effets indésirables limitant le traitement n'étaient pas graves). Si la vitesse de perfusion initiale de 2 ng/kg/min n'est pas tolérée, la dose doit être diminuée.

Lors de l'essai contrôlé de 12 semaines mené auprès de patients atteints d'HTAP associée à une MTC, par exemple, la dose a été augmentée à partir de la valeur initiale moyenne, qui était de 2,2 ng/kg/min. Au cours des sept premiers jours de traitement, la dose a été augmentée tous les jours jusqu'à atteindre une dose moyenne de 4,1 ng/kg/min au jour 7. À la fin de la 12^e semaine, la dose moyenne était de 11,2 ng/kg/min. L'augmentation moyenne par paliers était de 2 à 3 ng/kg/min toutes les 3 semaines.

Ajustements posologiques

Les modifications de la vitesse de perfusion à long terme doivent se fonder sur la persistance, la récurrence ou l'aggravation des symptômes d'hypertension artérielle pulmonaire, ainsi que sur la survenue d'effets indésirables attribuables à des doses excessives de CARIPUL®. De façon générale, lors d'un traitement à long terme, on doit s'attendre à devoir augmenter la dose déterminée initialement.

Des augmentations de la dose doivent être envisagées si les symptômes d'hypertension artérielle pulmonaire persistent ou réapparaissent après une amélioration initiale. La vitesse de perfusion doit être augmentée par paliers de 1 à 2 ng/kg/min, à intervalles suffisamment longs pour évaluer la réponse clinique; ces intervalles doivent être d'au moins 15 minutes. Dans les essais cliniques, les augmentations de dose ont été faites à des intervalles de 24 à 48 heures ou plus. Après l'établissement d'une nouvelle vitesse de perfusion d'entretien, le patient doit être surveillé et sa tension artérielle en position couchée et debout ainsi que sa fréquence cardiaque doivent être mesurées pendant plusieurs heures pour s'assurer que la nouvelle dose est tolérée.

Pendant la perfusion à long terme, la survenue d'effets pharmacologiques limitant la dose peut nécessiter un ralentissement de la vitesse de perfusion, mais il peut arriver que l'effet indésirable disparaisse sans qu'il soit nécessaire d'ajuster la dose. Les réductions de la dose doivent se faire graduellement par paliers de 2 ng/kg/min toutes les 15 minutes ou plus jusqu'à la disparition des effets limitants. L'arrêt brusque de CARIPUL® ou des réductions importantes et soudaines des vitesses de perfusion sont à éviter. Sauf dans les situations où la vie du patient est menacée (p. ex. inconscience et collapsus), la vitesse de perfusion de CARIPUL® ne doit être modifiée que sous la surveillance d'un médecin.

Chez les patients subissant une greffe de poumon, les doses d'époprosténol ont été diminuées progressivement après la mise en place d'une circulation extracorporelle.

Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de l'époprosténol chez les enfants n'ont pas été établies.

4.3 Reconstitution

CARIPUL® est stable uniquement lorsqu'il est reconstitué comme indiqué, avec de l'eau stérile pour injection ou une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection. CARIPUL® ne doit pas être reconstitué ni mélangé à d'autres médicaments ou d'autres solutions à usage parentéral avant ou pendant l'administration. Chaque fiole est à usage unique seulement; il faut jeter toute solution inutilisée.

Utilisation après reconstitution et dilution immédiate pour atteindre la concentration finale

La concentration de la solution de CARIPUL® utilisée doit être compatible avec les caractéristiques de la pompe à perfusion, à savoir les débits de perfusion minimal et maximal, la capacité du réservoir et les critères mentionnés précédemment. Pour le traitement à long terme, CARIPUL® doit être préparé dans un réservoir à médicament convenant à la pompe à perfusion. Le Tableau 1 présente les instructions à suivre pour la préparation des différentes concentrations de CARIPUL® pour une période maximale de 48 heures. **Chaque fiole est à usage unique seulement; il faut jeter toute solution inutilisée.**

La fiole contenant 0,5 mg d'époprosténol doit être utilisée pour la préparation des solutions ayant une concentration finale inférieure à 15 000 ng/mL.

Tableau 1 : Instructions pour la reconstitution et la dilution

Pour préparer 100 mL de solution dont la concentration finale sera de :	Directives
3 000 ng/mL	Dissoudre le contenu d'une fiole de 0,5 mg dans 5 mL d'eau stérile pour injection ou de solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection. Prélever 3 mL de la solution obtenue et y ajouter une quantité suffisante du même diluant pour obtenir 100 mL.
5 000 ng/mL	Dissoudre le contenu d'une fiole de 0,5 mg dans 5 mL d'eau stérile pour injection ou de solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection. Prélever toute la solution obtenue et y ajouter une quantité suffisante du même diluant pour obtenir 100 mL.
10 000 ng/mL	Dissoudre le contenu de deux fioles de 0,5 mg dans 5 mL chacune d'eau stérile pour injection ou de solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection. Prélever toute la solution obtenue et y ajouter une quantité suffisante du même diluant pour obtenir 100 mL.
15 000 ng/mL*	Dissoudre le contenu d'une fiole de 1,5 mg dans 5 mL d'eau stérile pour injection ou de solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection. Prélever toute la solution obtenue et y ajouter une quantité suffisante du même diluant pour obtenir 100 mL.
30 000 ng/mL*	Dissoudre le contenu de deux fioles de 1,5 mg dans 5 mL chacune d'eau stérile pour injection ou de solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection. Prélever toute la solution obtenue et y ajouter une quantité suffisante du même diluant pour obtenir 100 mL.

* Des concentrations plus élevées peuvent être préparées pour les patients qui reçoivent CARIPUL® à long terme.

Les vitesses de perfusion peuvent être calculées à l'aide de la formule suivante :

$$\text{Vitesse de perfusion (mL/h)} = \frac{[\text{Dose (ng/kg/min)} \times \text{poids (kg)} \times 60 \text{ min/h}]}{\text{Concentration finale (ng/mL)}}$$

On trouvera dans les tableaux 2 à 6, les vitesses de perfusion pour des doses pouvant atteindre 16 ng/kg/min calculées en fonction du poids corporel du patient, de la vitesse d'administration du médicament et de la concentration de solution CARIPUL® à utiliser. Ces tableaux peuvent servir à choisir la concentration de CARIPUL® la plus appropriée pour atteindre une vitesse de perfusion se situant entre les débits minimal et maximal de la pompe à perfusion et qui permettra d'obtenir la durée de perfusion souhaitée avec un réservoir de volume donné. Pour des doses ou des vitesses de perfusion inférieures à celles énumérées dans les tableaux 2 à 6, il est recommandé de faire ajuster le débit de perfusion de la pompe par un professionnel de la santé afin que la concentration du médicament atteigne l'état d'équilibre. Il convient de rappeler que la demi-vie de l'époprosténol ne dépasse pas six minutes. Des vitesses de perfusion plus élevées et, par conséquent, des solutions plus concentrées, peuvent être nécessaires en raison de l'administration à long terme de CARIPUL®.

Tableau 2 : Vitesses de perfusion de CARIPUL® à une concentration de 3 000 ng/mL

Poids du patient (kg)	Dose ou vitesse d'administration du médicament (ng/kg/min)			
	2	3	4	5
	Vitesse de perfusion (mL/h)			
20	---	1,2	1,6	2,0
30	1,2	1,8	2,4	3,0
40	1,6	2,4	3,2	4,0
50	2,0	3,0	4,0	
60	2,4	3,6		
70	2,8			
80	3,2			
90	3,6			
100	4,0			

Tableau 3 : Vitesses de perfusion de CARIPUL® à une concentration de 5 000 ng/mL

Poids du patient (kg)	Dose ou vitesse d'administration du médicament (ng/kg/min)						
	2	4	6	8	10	12	14
	Vitesse de perfusion (mL/h)						
20	---	1,0	1,4	1,9	2,4	2,9	3,4
30	---	1,4	2,2	2,9	3,6	4,3	5,0
40	1,0	1,9	2,9	3,8	4,8	5,8	6,7
50	1,2	2,4	3,6	4,8	6,0	7,2	8,4
60	1,4	2,9	4,3	5,8	7,2	8,6	10,1
70	1,7	3,4	5,0	6,7	8,4	10,1	11,8
80	1,9	3,8	5,8	7,7	9,6	11,5	13,4
90	2,2	4,3	6,5	8,6	10,8	13,0	15,1
100	2,4	4,8	7,2	9,6	12,0	14,4	16,8

Tableau 4 : Vitesses de perfusion de CARIPUL® à une concentration de 10 000 ng/mL

Poids du patient (kg)	Dose ou vitesse d'administration du médicament (ng/kg/min)						
	4	6	8	10	12	14	16
	Vitesse de perfusion (mL/h)						
20	---	---	1,0	1,2	1,4	1,7	1,9
30	---	1,1	1,4	1,8	2,2	2,5	2,9
40	1,0	1,4	1,9	2,4	2,9	3,4	3,8
50	1,2	1,8	2,4	3,0	3,6	4,2	4,8
60	1,4	2,2	2,9	3,6	4,3	5,0	5,8
70	1,7	2,5	3,4	4,2	5,0	5,9	6,7
80	1,9	2,9	3,8	4,8	5,8	6,7	7,7
90	2,2	3,2	4,3	5,4	6,5	7,6	8,6
100	2,4	3,6	4,8	6,0	7,2	8,4	9,6

Tableau 5 : Vitesses de perfusion de CARIPUL® à une concentration de 15 000 ng/mL

Poids du patient (kg)	Dose ou vitesse d'administration du médicament (ng/kg/min)						
	4	6	8	10	12	14	16
	Vitesse de perfusion (mL/h)						
20	---	---	---	---	1,0	1,1	1,3
30	---	---	1,0	1,2	1,4	1,7	1,9
40	---	1,0	1,3	1,6	1,9	2,2	2,6
50	---	1,2	1,6	2,0	2,4	2,8	3,2
60	1,0	1,4	1,9	2,4	2,9	3,4	3,8
70	1,1	1,7	2,2	2,8	3,4	3,9	4,5
80	1,3	1,9	2,6	3,2	3,8	4,5	5,1
90	1,4	2,2	2,9	3,6	4,3	5,0	5,8
100	1,6	2,4	3,2	4,0	4,8	5,6	6,4

Tableau 6 : Vitesses de perfusion de CARIPUL® à une concentration de 30 000 ng/mL

Poids du patient (kg)	Dose ou vitesse d'administration du médicament (ng/kg/min)					
	6	8	10	12	14	16
	Vitesse de perfusion (mL/h)					
30	---	---	---	---	---	1,0
40	---	---	---	1,0	1,1	1,3
50	---	---	1,0	1,2	1,4	1,6
60	---	1,0	1,2	1,4	1,7	1,9
70	---	1,1	1,4	1,7	2,0	2,2
80	1,0	1,3	1,6	1,9	2,2	2,6
90	1,1	1,4	1,8	2,2	2,5	2,9
100	1,2	1,6	2,0	2,4	2,8	3,2

Utiliser à température ambiante (25 °C) : La solution CARIPUL® reconstituée avec 5 mL d'eau stérile pour injection ou avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection et diluée immédiatement à la concentration finale dans le réservoir de la pompe peut être administrée à température ambiante, en respectant les conditions présentées dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Durée maximale de l'administration (heures) à température ambiante (25 °C) de solutions complètement diluées dans le réservoir de la pompe

Intervalle de concentration finale	Administration immédiate*	Si la solution est entreposée pendant une période maximale de 8 jours entre 2 et 8 °C*
≥ 3,000 ng/mL et < 15 000 ng/mL	48 heures	24 heures
≥ 15 000 ng/mL	48 heures	48 heures

* De brèves périodes à 40 °C sont tolérées, soit :

2 heures pour les concentrations inférieures à 15 000 ng/mL;

4 heures pour les concentrations entre 15 000 ng/mL et 60 000 ng/mL;

8 heures pour les concentrations supérieures à 60 000 ng/mL.

La solution complètement diluée CARIPUL® d'un réservoir unique, préparée comme décrit ci-dessus, peut également être administrée conformément aux directives présentées dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Durée maximale de l'administration (heures) à des températures élevées (entre 25 et 30 °C) de solutions complètement diluées dans le réservoir de la pompe

Intervalle de concentration finale	Administration immédiate*	Si la solution est entreposée pendant une période maximale de 8 jours entre 2 et 8 °C*
Toutes les concentrations	24 heures	24 heures

* De brèves périodes à 40 °C sont tolérées, soit :

2 heures pour les concentrations inférieures à 15 000 ng/mL;

4 heures pour les concentrations entre 15 000 ng/mL et 60 000 ng/mL;

8 heures pour les concentrations supérieures à 60 000 ng/mL.

Il faut absolument garder les solutions reconstituées ou diluées à l'abri de la lumière directe du soleil.

4.4 Administration

Une fois CARIPUL® préparé selon les directives (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Reconstitution**), le médicament est administré par perfusion intraveineuse continue au moyen d'un cathéter veineux central et d'une pompe à perfusion ambulatoire. Pendant la phase d'instauration du traitement, CARIPUL® peut être administré par voie périphérique.

Des ensembles de perfusion avec un filtre intégré de 0,22 micron doivent être utilisés.

La pompe à perfusion ambulatoire servant à administrer CARIPUL® doit : 1) être petite et légère; 2) permettre d'ajuster les vitesses de perfusion par paliers de 2 ng/kg/min; 3) être munie de dispositifs d'alarme en cas d'occlusion, de fin de perfusion ou de faiblesse des piles; 4) être

précise à $\pm 6\%$ de la vitesse programmée; 5) fonctionner par pression positive (continue ou intermittente), les intervalles entre les doses n'excédant pas 3 minutes aux vitesses de perfusion utilisées pour administrer CARIPUL[®]. Le réservoir doit être en chlorure de polyvinyle, en polypropylène ou en verre. La pompe utilisée dans les essais cliniques les plus récents était le modèle CADD-1 HFX 5100 (SIMS Deltec). Un raccord micrométrique de 60 po, à faible volume d'amorçage (0,9 mL), sans DEHP, comportant une valve d'antisiphonnage proximale et un filtre intégré de 0,22 micron a été utilisé lors des essais cliniques.

La pompe à perfusion ambulatoire appropriée pour l'administration de CARIPUL[®] est la pompe :

- CADD-Solis VIP

Elle est fabriquée par Smiths Medical.

Les accessoires pour les pompes compatibles avec l'administration de CARIPUL[®] sont les suivants :

- cartouche réservoir de médicament CADD jetable de 100 mL de Smiths Medical;
- tubulure de rallonge CADD avec filtre de 0,2 micron intégré (tubulure de rallonge CADD avec raccord Luer mâle, filtre de 0,2 micron éliminant l'air, pince et valve anti-siphon intégrée avec raccord Luer mâle) de Smiths Medical.

Pour éviter toute interruption de l'administration du médicament, le patient doit disposer d'une pompe à perfusion de rechange ainsi que de nécessaires à perfusion intraveineuse additionnels. Un cathéter à lumières multiples doit être envisagé dans les cas où d'autres traitements intraveineux sont régulièrement administrés.

5 SURDOSAGE

Les signes et les symptômes de l'administration de doses excessives d'époprosténol correspondent aux effets pharmacologiques limitants prévus du médicament, notamment les bouffées vasomotrices, la céphalée, l'hypotension et les complications de l'hypotension (p. ex. la tachycardie, les nausées, les vomissements et la diarrhée). Le traitement exigera habituellement une réduction de la dose d'époprosténol sodique ou l'interruption de la perfusion et l'instauration de mesures de soutien appropriées au besoin, par exemple, une expansion du volume plasmatique et/ou un ajustement de la vitesse de perfusion de la pompe.

Un patient atteint d'HTAP secondaire a reçu accidentellement 50 mL d'époprosténol à une concentration inconnue. Le patient a vomi et a perdu connaissance; sa tension artérielle était au début impossible à mesurer. L'administration d'époprosténol a été interrompue et le patient est revenu à lui en quelques secondes.

En cas de surdosage soupçonné, communiquer avec le centre antipoison de la région.
--

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 9 : Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Formes pharmaceutiques et concentrations	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
en injection par voie intraveineuse (i.v.)	Poudre stérile pour solution pour injection - époprosténol sodique équivalent à 0,5 mg (500 000 ng) d'époprosténol - époprosténol sodique équivalent à 1,5 mg (1 500 000 ng) d'époprosténol	L-arginine Hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH) Saccharose

Formes pharmaceutiques et conditionnement

CARIPUL® (époprosténol sodique) est un produit lyophilisé stérile pour administration intraveineuse (i.v.). Chaque fiole de CARIPUL® contient une quantité d'époprosténol sodique équivalent à 0,5 mg (500 000 ng) ou à 1,5 mg (1 500 000 ng) d'époprosténol, présenté dans une fiole de 10 mL emballée individuellement dans une boîte.

Composition

Chaque fiole de 10 mL de CARIPUL® contient une quantité d'époprosténol sodique équivalent à 0,5 mg (500 000 ng) d'époprosténol.

Chaque fiole de 10 mL de CARIPUL® contient une quantité d'époprosténol sodique équivalent à 1,5 mg (1 500 000 ng) d'époprosténol.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

CARIPUL® (époprosténol sodique) doit absolument être reconstitué selon les directives, avec de l'eau stérile pour injection ou une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection. CARIPUL® ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments ou d'autres solutions à usage parentéral avant ou pendant l'administration.

CARIPUL® ne doit pas être administré en bolus (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Événements indésirables survenus pendant la phase d'augmentation de la dose, Tableau 10 et Tableau 11**).

Comme l'époprosténol est un inhibiteur puissant de l'agrégation plaquettaire, un risque accru de complications hémorragiques doit être envisagé, particulièrement chez les patients qui présentent d'autres facteurs de risque de saignement (**voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque de saignement et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

En raison du pH élevé de la solution de perfusion finale, on doit prendre soin d'éviter toute extravasation durant l'administration et le risque de lésions tissulaires qui peut en découler.

Au début de la période d'administration à long terme, le patient doit se soumettre à un programme éducatif approfondi.

En raison du risque de complications associées au système d'administration du médicament, des soins médicaux doivent être immédiatement accessibles pendant le traitement à long terme.

On a fait état de cas d'augmentation de la glycémie pendant l'administration d'époprosténol en perfusion chez l'humain, mais la situation n'est pas inévitable.

Une hypotension peut survenir pendant les perfusions de CARIPUL[®]. Si une hypotension excessive survient pendant l'administration de CARIPUL[®], la dose doit être réduite ou la perfusion doit être arrêtée. Le surdosage peut provoquer une hypotension grave, pouvant entraîner une perte de conscience (voir **SURDOSAGE**).

L'époprosténol a été associé à une incidence accrue de bradycardie chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire et à des épisodes d'hypotension sévère; ces événements ont parfois été mortels.

Arrêt brusque du traitement

L'arrêt brusque du traitement (y compris les interruptions de l'administration du médicament) ou des réductions importantes et soudaines de la dose de CARIPUL[®] peuvent provoquer des symptômes associés à l'hypertension artérielle pulmonaire de rebond, tels que la dyspnée, les étourdissements et l'asthénie, et peuvent entraîner la mort. Lors d'essais cliniques, il y a eu de rares cas de mortalité jugés imputables à l'interruption du traitement par l'époprosténol. L'arrêt brusque du traitement doit donc être évité, sauf dans les situations où la vie du patient est menacée (p. ex. inconscience, collapsus, etc.).

Carcinogénèse et mutagénèse

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer le potentiel cancérigène de l'époprosténol sodique. Des études préliminaires ont révélé que l'époprosténol sodique était non mutagène dans l'épreuve d'Ames. Le test du micronoyau et l'épreuve d'éluion alcaline de l'ADN étaient également négatifs.

Traitement à long terme et ajustements posologiques

CARIPUL[®] est administré en perfusion continue à l'aide d'un cathéter veineux central à demeure et d'une petite pompe à perfusion portative. Par conséquent, le traitement par CARIPUL[®] suppose l'engagement du patient à reconstituer le médicament, à l'administrer, à prendre soin du cathéter veineux central à demeure, ainsi qu'à participer à un programme d'éducation complet et continu. Il faut s'astreindre aux techniques d'asepsie pour la préparation du médicament et l'entretien du cathéter. Il faut également savoir que même de brèves interruptions de l'administration de CARIPUL[®] peuvent provoquer une aggravation rapide des symptômes. Avant de décider de prendre CARIPUL[®] pour soigner l'hypertension artérielle pulmonaire, le patient doit comprendre qu'il est fort probable que le traitement devra être maintenu pendant de longues périodes, voire des années. De plus, on doit soigneusement évaluer l'aptitude du patient à accepter la présence d'un cathéter veineux à demeure et d'une pompe à perfusion et à en prendre soin.

Selon les essais cliniques, la réponse hémodynamique à l'époprosténol lors de l'administration à court terme ne concorde pas bien avec l'amélioration de la survie observée avec l'administration à long terme du médicament. La posologie de CARIPUL[®] doit être ajustée dès les premiers signes de récurrence ou d'aggravation des symptômes d'hypertension artérielle pulmonaire, ou dès la survenue d'effets indésirables liés au médicament (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Au cours de l'administration et à la suite d'un ajustement posologique,

la fréquence cardiaque et la tension artérielle en position debout et couchée doivent être surveillées étroitement pendant plusieurs heures.

Au cours du traitement permanent, les patients doivent éviter les activités qui favorisent une vasodilatation telles que les saunas, les bains chauds et les bains de soleil. Une hypotension sévère a été observée dans ces circonstances chez des patients traités à long terme par l'époprosténol en perfusion.

Instauration du traitement

CARIPUL® est un puissant vasodilatateur pulmonaire et systémique. Les effets cardiovasculaires qui surviennent durant la perfusion disparaissent dans les 30 minutes suivant la fin de l'administration. L'instauration d'une dose aiguë de CARIPUL® doit avoir lieu en milieu hospitalier avec du personnel qualifié et l'équipement nécessaire pour assurer la surveillance des paramètres physiologiques des patients et l'administration de soins d'urgence.

Conduite de véhicule et utilisation de machinerie

L'hypertension artérielle pulmonaire et son traitement peuvent amoindrir la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines.

Œdème pulmonaire

Une minorité de patients sont atteints d'hypertension artérielle pulmonaire associée à une pneumopathie veino-occlusive. Certains de ces patients ont présenté un œdème pulmonaire à l'instauration du traitement. Si l'œdème pulmonaire survient dans les heures ou les jours qui suivent le début de la perfusion de CARIPUL®, on doit envisager un diagnostic de pneumopathie veino-occlusive. Dans de tels cas, on doit envisager d'abandonner le traitement par CARIPUL®. Une diminution progressive des doses doit précéder l'arrêt du traitement.

CARIPUL® ne doit pas être administré à long terme lorsqu'un œdème pulmonaire survient au moment de l'administration des premières doses du traitement.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Les études menées chez l'animal n'ont pas indiqué d'effet délétère sur la fertilité. Cependant, la pertinence de ces observations chez l'humain est inconnue (voir **TOXICOLOGIE**).

Risque de saignement

Un traitement anticoagulant étant habituellement recommandé chez ces patients, les temps de prothrombine doivent être surveillés. La numération des plaquettes doit également être surveillée.

Septicémie

La septicémie ou sepsis, risque connu associé à la présence d'un cathéter veineux central à demeure, exige l'accès immédiat à des soins médicaux spécialisés (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Événements indésirables associés au système d'administration du médicament**).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte. Les études menées chez l'animal n'ont pas indiqué d'effet délétère sur la gestation, le développement embryofœtal, la parturition ou le développement postnatal. Cependant, la pertinence de ces observations chez l'humain est inconnue (voir **TOXICOLOGIE**).

Travail et accouchement

L'administration d'époprosténol pendant le travail et l'accouchement par voie vaginale ou lors d'une césarienne n'a pas été étudiée chez l'humain.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ne sait pas si l'époprosténol ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être écarté. Cependant, comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel humain, on doit envisager de cesser l'allaitement lorsque CARIPUL[®] est administré à des femmes qui allaitent ou de cesser le traitement par CARIPUL[®] en tenant compte des bienfaits de l'allaitement pour le nourrisson et du traitement pour la mère.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de l'époprosténol chez l'enfant n'ont pas été établies.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les essais cliniques menés sur l'époprosténol ne comportaient pas un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans ou plus pour que l'on puisse déterminer si la réponse dans ce groupe d'âge diffère de celle observée chez des patients plus jeunes. En général, la dose doit être déterminée soigneusement chez les patients âgés compte tenu de la fréquence plus élevée d'atteinte hépatique, rénale ou cardiaque, de maladies concomitantes ou de polypharmacie.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

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

Pendant les essais cliniques, les événements indésirables ont été classés comme suit : 1) événements indésirables survenus pendant la phase d'augmentation de la dose; 2) événements indésirables survenus pendant le traitement à long terme; et 3) événements indésirables associés au système d'administration du médicament.

Événements indésirables survenus pendant la phase d'augmentation de la dose

Au cours des premiers essais cliniques, la dose d'époprosténol était augmentée par paliers de 2 ng/kg/min jusqu'à ce que les patients manifestent une intolérance symptomatique. Les événements indésirables les plus courants et ceux ayant limité l'augmentation des doses étaient en général liés au principal effet pharmacologique de l'époprosténol, c'est-à-dire la vasodilatation. Les événements indésirables limitant la dose le plus couramment notés (survenant chez au moins 1 % des patients) ont été les nausées, les vomissements, la céphalée, l'hypotension, les bouffées vasomotrices, mais aussi les douleurs thoraciques, l'anxiété, les étourdissements, la bradycardie, la dyspnée, les douleurs abdominales et les douleurs musculosquelettiques. Le Tableau 10 énumère par ordre décroissant de fréquence les événements indésirables signalés pendant la phase d'augmentation de la dose ainsi que le pourcentage des patients chez qui ces événements indésirables ont limité la dose. Les différences liées à l'âge (moins de 16 ans et 16 ans ou plus) dans l'incidence des événements indésirables sont présentées au Tableau 11.

Tableau 10 : Événements indésirables survenus pendant la phase d'augmentation de la dose

Événements indésirables survenant chez au moins 1 % des patients	Époprosténol (n = 391) % de patients signalant un événement indésirable	Époprosténol (n = 391) % de patients présentant un événement limitant la dose
Bouffées vasomotrices	58	14
Céphalée	49	18
Nausées / vomissements	32	19
Hypotension	16	15
Anxiété, nervosité, agitation	11	7
Douleurs thoraciques	11	7
Étourdissements	8	4
Bradycardie	5	4
Douleurs abdominales	5	2
Douleurs musculosquelettiques	3	2
Dyspnée	2	2
Douleurs lombaires	2	-
Sueurs	1	≤ 1
Dyspepsie	1	≤ 1
Hypoesthésie / paresthésie	1	≤ 1
Tachycardie	1	≤ 1

Tableau 11 : Événements indésirables liés à l'âge survenus pendant la phase d'augmentation de la dose

Événements indésirables	Moins de 16 ans (n = 63) % de patients signalant un événement	16 ans et plus (n = 328) % de patients signalant un événement
Bouffées vasomotrices	14	66
Céphalée	8	57
Nausées / vomissements	40	30
Hypotension	14	16
Anxiété, nervosité, agitation	21	9
Douleurs thoraciques	0	13
Étourdissements	2	9
Bradycardie	6	5
Douleurs abdominales	6	5

Événements indésirables survenus pendant le traitement à long terme

L'interprétation des événements indésirables est compliquée par le fait que les manifestations cliniques de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) peuvent être similaires à certains des effets pharmacologiques de l'époprosténol (p. ex. étourdissements, syncope). Les événements indésirables probablement liés à la maladie sous-jacente comprennent la dyspnée, la fatigue, les douleurs thoraciques, l'œdème, l'hypoxie, l'insuffisance ventriculaire droite et la pâleur. Par ailleurs, plusieurs événements indésirables peuvent être franchement imputés à l'époprosténol, notamment la douleur maxillaire, les bouffées vasomotrices, la céphalée, la diarrhée, les nausées, les vomissements, les symptômes pseudo-grippaux, l'anxiété et la nervosité.

Événements indésirables survenus pendant le traitement à long terme de l'HTAPi (hypertension artérielle pulmonaire idiopathique) : Pour aider à distinguer les effets indésirables du médicament des effets indésirables de la maladie sous-jacente, le Tableau 12 énumère les événements indésirables dont la fréquence a varié d'au moins 10 % entre les deux groupes de sujets lors d'essais contrôlés portant sur l'HTAPi.

Tableau 12 : Événements indésirables (toutes causes) observés chez des patients atteints d'HTAPi, dont la fréquence a varié d'une valeur égale ou supérieure à 10 % pendant l'administration à long terme entre le groupe traité par l'époprosténol et le groupe de traitement classique seul lors d'essais contrôlés

Événements indésirables	Époprosténol (n = 52) % de patients	Traitement classique (n = 54) % de patients
Plus fréquents avec l'époprosténol		
Généraux Frissons / fièvre / sepsis / symptômes pseudo-grippaux	25	11
Cardiovasculaires Tachycardie Bouffées vasomotrices	35 42	24 2
Gastro-intestinaux Diarrhée Nausées / vomissements	37 67	6 48
Musculosquelettiques Douleur maxillaire Myalgie Douleurs musculosquelettiques non spécifiques	54 44 35	0 31 15
Neurologiques Anxiété / nervosité / tremblements Étourdissements Céphalée Hypoesthésie, hyperesthésie, paresthésie	21 83 83 12	9 70 33 2
Plus fréquents avec le traitement classique		
Cardiovasculaires Insuffisance cardiaque Syncope Choc	31 13 0	52 24 13
Respiratoires Hypoxie	25	37

Des cas de thrombocytopenie, de sécheresse buccale, de lassitude, de serremments de poitrine, de rougeur au point d'injection, d'occlusion du cathéter intraveineux long et de saignement à divers sites (p. ex. pulmonaire, gastro-intestinal, épistaxis, intracrânien, post-interventionnel, rétropéritonéal) ont été signalés lors d'essais cliniques non contrôlés et de l'utilisation post-commercialisation en clinique chez des patients recevant de l'époprosténol.

Le Tableau 13 présente d'autres événements indésirables signalés par des patients atteints d'HTAPi et recevant soit l'époprosténol jumelé à un traitement classique, soit un traitement classique seul au cours des essais cliniques contrôlés; il s'agit d'événements pour lesquels la différence d'incidence entre les groupes de traitement était inférieure à 10 %.

Tableau 13 : Événements indésirables (toutes causes) dont la fréquence a varié de moins de 10 % pendant l'administration à long terme entre le groupe traité par l'époprosténol et le groupe de traitement classique seul lors d'essais contrôlés

Événements indésirables	Époprosténol (n = 52) % de patients	Traitement classique (n = 54) % de patients
Généraux		
Asthénie	87	81
Cardiovasculaires		
Angine de poitrine	19	20
Arythmie	27	20
Bradycardie	15	9
Tachycardie supraventriculaire	8	0
Pâleur	21	30
Cyanose	31	39
Palpitations	63	61
Accident vasculaire cérébral	4	0
Hypotension	27	31
Ischémie myocardique	2	6
Gastro-intestinaux		
Douleurs abdominales	27	31
Anorexie	25	30
Ascite	12	17
Constipation	6	2
Métaboliques		
Œdème	60	63
Hypokaliémie	6	4
Perte de poids	27	24
Gain de poids	6	4
Musculosquelettiques		
Arthralgie	6	0
Douleur osseuse	0	4
Douleurs thoraciques	67	65
Neurologiques		
Confusion	6	11
Convulsions	4	0
Dépression	37	44
Insomnie	4	4
Respiratoires		
Accentuation de la toux	38	46
Dyspnée	90	85
Épistaxis	4	2
Épanchement pleural	4	2
Peau et annexes		
Prurit	4	0
Éruption cutanée	10	13
Sueurs	15	20
Organes des sens		
Amblyopie	8	4

Événements indésirables	Époprosténol (n = 52) % de patients	Traitement classique (n = 54) % de patients
Anomalies de la vision	4	0
Autre Hémorragie	19	11

Malgré le petit nombre de patients, on a observé, lors des essais contrôlés, une tendance vers une augmentation de l'incidence de bradycardie associée au traitement à long terme chez les patients âgés de moins de 16 ans par rapport aux patients de 16 ans ou plus. La bradycardie, parfois accompagnée d'une hypotension orthostatique, est survenue chez des sujets en santé recevant des doses d'époprosténol supérieures à 5 ng/kg/min. La bradycardie associée à une chute considérable de la tension artérielle systolique et diastolique a suivi l'administration intraveineuse d'une dose d'époprosténol équivalente à 30 ng/kg/min chez des sujets conscients en santé.

Événements indésirables survenus pendant le traitement à long terme de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) associée à une MTC : Pour aider à distinguer les effets indésirables du médicament des effets indésirables de la maladie sous-jacente, le Tableau 14 énumère les événements indésirables dont la fréquence a varié d'au moins 10 % entre les deux groupes de sujets lors d'essais contrôlés portant sur l'HTAP.

Tableau 14 : Événements indésirables (toutes causes) observés chez des patients atteints d'HTAP associée à une MTC, dont la fréquence a varié d'une valeur égale ou supérieure à 10 % entre le groupe traité par l'époprosténol et le groupe de traitement classique seul

Événements indésirables	Époprosténol (n = 56) % de patients	Traitement classique (n = 55) % de patients
Événements plus fréquents avec l'époprosténol		
Cardiovasculaires		
Bouffées vasomotrices	23	0
Hypotension	13	0
Gastro-intestinaux		
Anorexie	66	47
Nausées / vomissements	41	16
Diarrhée	50	5
Musculosquelettiques		
Douleur maxillaire	75	0
Douleur / douleur au cou / arthralgie	84	65
Neurologiques		
Céphalée	46	5
Peau et annexes		
Ulcérations cutanées	39	24
Eczéma / éruption cutanée / urticaire	25	4
Effets plus fréquents avec le traitement classique		
Cardiovasculaires		
Cyanose	54	80
Pâleur	32	53
Syncope	7	20

Événements indésirables	Époprosténol (n = 56) % de patients	Traitement classique (n = 55) % de patients
Gastro-intestinaux		
Ascite	23	33
Reflux gastro-œsophagien / gastrite	61	73
Métaboliques		
Perte de poids	45	56
Neurologiques		
Étourdissements	59	76
Respiratoires		
Hypoxie	55	65

Le Tableau 15 présente d'autres événements indésirables signalés par des patients atteints d'HTAP associée à une MTC recevant soit l'époprosténol jumelé à un traitement classique, soit un traitement classique seul au cours des essais cliniques contrôlés.

Tableau 15 : Événements indésirables (toutes causes), observés chez des patients atteints d'HTAP associée à une MTC, dont la fréquence a varié de moins de 10 % entre le groupe traité par l'époprosténol et le groupe de traitement classique seul

Événements indésirables*	Époprosténol (n = 56) % de patients	Traitement classique (n = 55) % de patients
Généraux		
Asthénie	100	98
Hémorragies / hémorragies au point d'injection / hémorragies rectales	11	2
Infection / rhinite	21	20
Frissons / fièvre / septicémie / symptômes pseudo-grippaux	13	11
Cardiovasculaires		
Insuffisance cardiaque / insuffisance cardiaque droite	11	13
Infarctus du myocarde	4	0
Palpitations	63	71
Choc	5	5
Tachycardie	43	42
Thrombopénie	4	0
Trouble vasculaire périphérique	96	100
Trouble vasculaire	95	89
Gastro-intestinaux		
Gonflement abdominal	4	0
Douleurs abdominales	14	7
Constipation	4	2
Flatulence	5	4
Métabolique		
Œdème / œdème périphérique / œdème génital	79	87
Hypercalcémie	4	0

Événements indésirables*	Époprosténol (n = 56) % de patients	Traitement classique (n = 55) % de patients
Hyperkaliémie Soif	0	4
Musculosquelettiques		
Arthrite	52	45
Douleurs lombaires	13	5
Douleurs thoraciques	52	45
Crampes aux membres inférieurs	5	7
Respiratoires		
Accentuation de la toux	82	82
Dyspnée	100	100
Épistaxis	9	7
Pharyngite	5	2
Épanchement pleural	7	0
Pneumonie	5	0
Pneumothorax	4	0
Œdème pulmonaire	4	2
Trouble respiratoire	7	4
Sinusite	4	4
Neurologiques		
Anxiété / hyperkinésie / nervosité / tremblements	7	5
Dépression / dépression psychotique	13	4
Hyperesthésie / hypoesthésie / paresthésie	5 9	0 0
Insomnie	4	2
Somnolence		
Peau et annexes		
Collagénose	82	84
Prurit	4	2
Sueurs	41	36
Urogénitaux		
Hématurie	5	0
Infection des voies urinaires	7	0

* Le tableau présente les événements indésirables signalés par au moins deux patients dans un des groupes.

Événements indésirables associés au système d'administration du médicament

Les perfusions à long terme d'époprosténol sont administrées au moyen d'une petite pompe à perfusion portative reliée à un cathéter veineux central à demeure. Lors d'essais contrôlés d'une durée maximale de 12 semaines menés auprès de patients atteints d'HTAPi, jusqu'à 21 % des patients ont signalé une infection locale et jusqu'à 13 %, une douleur au point de ponction du cathéter veineux. Lors d'un essai contrôlé de 12 semaines mené auprès de patients atteints d'HTAP associée à une MTC, 14 % des patients ont signalé une infection locale et 9 %, une douleur au point de ponction du cathéter veineux. Au cours d'une période de suivi à long terme faisant suite aux essais menés auprès des sujets atteints d'HTAPi, on a rapporté une septicémie ou un sepsis (plutôt liée au mode d'administration de l'époprosténol) au moins une fois chez 14 % des patients, soit une fréquence de 0,32 infection par personne-année chez les patients recevant de l'époprosténol. En cas de doute, le sepsis doit être diagnostiqué et traité sans tarder. Par conséquent, il est important que ces patients aient

immédiatement accès à des soins médicaux spécialisés. Des infections liées au cathéter et causées par des micro-organismes qui ne sont pas toujours considérés comme pathogènes (y compris des microcoques) ont été signalées. Des défauts liés au système d'administration provoquant l'administration accidentelle d'un bolus ou une réduction de la dose d'époprosténol ont été associées à des symptômes liés respectivement à une dose excessive ou insuffisante d'époprosténol. Ces symptômes peuvent avoir des conséquences graves, voire entraîner la mort (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, EFFETS INDÉSIRABLES, Événements indésirables survenus pendant le traitement à long terme** et **SURDOSAGE**).

8.5 Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation

Outre les effets indésirables signalés dans les études cliniques, les effets indésirables suivants ont été rapportés de façon spontanée à divers systèmes de surveillance depuis l'homologation de l'époprosténol :

Maladies du sang et du système lymphatique : hypersplénisme, splénomégalie.

Troubles cardiaques : insuffisance cardiaque à débit élevé.

Troubles endocriniens : hyperthyroïdie.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Des baisses additionnelles de la tension artérielle peuvent survenir quand CARIPUL® (époprosténol sodique) est administré en même temps que des diurétiques, des antihypertenseurs ou d'autres vasodilatateurs. CARIPUL® peut augmenter le risque d'hémorragie lorsque des AINS ou d'autres médicaments influant sur l'agrégation plaquettaire sont utilisés en concomitance. Dans les essais cliniques, l'époprosténol a été administré en même temps que la digoxine, des diurétiques, des anticoagulants, des vasodilatateurs par voie orale et qu'une oxygénothérapie.

Les effets vasodilatateurs de CARIPUL® peuvent accroître l'action d'autres vasodilatateurs ou être accrus par l'emploi concomitant d'autres vasodilatateurs.

Lors d'une sous-étude de pharmacocinétique menée auprès de patients atteints d'insuffisance cardiaque recevant du furosémide ou de la digoxine chez lesquels on a amorcé un traitement par l'époprosténol, on a noté, le deuxième jour du traitement, une baisse de 13 et de 15 % de la clairance apparente du furosémide (n = 23) et de la digoxine (n = 30) pris par voie orale, respectivement. La clairance était revenue aux valeurs de départ au 87^e jour de traitement. La variation de la valeur de la clairance du furosémide n'est probablement pas significative sur le plan clinique. Cependant, les patients sous digoxine pourraient présenter des hausses des concentrations de digoxine après l'instauration du traitement par l'époprosténol, ce qui pourrait être cliniquement significatif chez les patients prédisposés à la toxicité par la digoxine.

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

CARIPUL® (époprosténol sodique, aussi appelé prostacycline, PGI₂ ou PGX), un métabolite de l'acide arachidonique, est une prostaglandine naturelle. Les deux principales actions pharmacologiques de l'époprosténol sont : 1) la vasodilatation directe des lits vasculaires

artériels pulmonaire et systémique, et 2) l'inhibition de l'agrégation plaquettaire.

10.2 Pharmacodynamie

Chez l'animal, les effets vasodilatateurs de l'époprosténol diminuent la postcharge ventriculaire droite et gauche et augmentent le débit cardiaque et le volume d'éjection systolique. L'effet de l'époprosténol sur la fréquence cardiaque chez l'animal varie selon la dose. À de faibles doses, on note une bradycardie à médiation vagale, tandis qu'aux doses plus élevées l'époprosténol provoque une tachycardie réflexe en réaction à la vasodilatation directe et à l'hypotension. Aucun effet important n'a été constaté sur la conduction cardiaque. Les autres effets pharmacologiques de l'époprosténol chez l'animal comprennent la bronchodilatation, l'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique et le ralentissement de la vidange gastrique.

Pharmacologie cardiovasculaire : L'époprosténol sodique exerce une activité relaxante vasculaire *in vitro*, ainsi qu'une activité vasodilatatrice systémique, pulmonaire et coronarienne *in vivo*, sans pour autant entraîner d'effets importants à l'électrocardiographie.

Chez des rats anesthésiés, l'époprosténol sodique (de 0,125 à 64 µg/kg i.v.) a provoqué des diminutions proportionnelles à la dose des pressions sanguines systolique et diastolique (jusqu'à 100 mm Hg) de même qu'une tachycardie réflexe (jusqu'à 66 battements/min). Des réductions proportionnelles à la dose de la tension artérielle moyenne (jusqu'à 40 mm Hg) accompagnées de tachycardie (jusqu'à 80 battements/min) ont été observées chez des rats conscients recevant le médicament à raison de 0,1 à 1 µg/kg/min par voie intraveineuse.

Chez des chiens anesthésiés, l'époprosténol sodique (de 0,01 à 0,3 µg/kg/min i.v.) a produit des diminutions proportionnelles à la dose de la résistance périphérique totale (de 27 à 61 %), de la tension artérielle moyenne (de 15 à 61 %) et de la résistance vasculaire pulmonaire (de 32 à 44 %), ainsi que des augmentations du débit cardiaque qui étaient elles-mêmes fonction des hausses proportionnelles à la dose du débit systolique (+ 40 % à 0,3 µg/kg/min).

Chez des chiens conscients, l'administration intra-artérielle d'époprosténol sodique (de 0,1 à 1 µg/kg/min) a provoqué des diminutions proportionnelles à la dose du travail ventriculaire gauche (- 39 % à 1 µg/kg/min) et de la tension artérielle moyenne (- 28 % à 1 µg/kg/min). À la dose la plus forte, le débit sanguin dans l'artère pulmonaire et l'artère rénale a été augmenté de 45 et de 43 % respectivement, tandis que le débit sanguin dans la plupart des autres organes a accusé des diminutions proportionnelles à la dose.

Chez des chats anesthésiés, les hausses de la tension artérielle pulmonaire et de la résistance vasculaire pulmonaire consécutives à une hypoxie ont été réduites (de 70 %) et abolies, respectivement, par l'époprosténol sodique (0,3 µg/kg/min i.v.).

L'époprosténol sodique agit par l'intermédiaire d'un récepteur membranaire spécifique, par transduction d'un signal faisant intervenir la cascade des seconds messagers de l'adénylcyclase/AMP cyclique.

Effets endocriniens : Les effets de l'époprosténol sodique sur les taux d'hormones antéhypophysaires circulantes ont été étudiés chez le rat. Bien que l'administration par voie sous-cutanée de 1 mg/kg d'époprosténol sodique pendant 7 jours consécutifs n'ait produit aucun effet, une dose de 60 mg/kg/jour a provoqué une diminution du taux plasmatique d'hormone lutéinisante sans toutefois affecter la FSH (hormone folliculo-stimulante). On n'a observé aucune différence significative du poids de l'hypophyse et aucune lésion liée au médicament n'a été décelée par microscopie optique. Dans une épreuve biologique de lutéolyse chez des primates, une dose de 11,5 mg/kg d'époprosténol sodique en injection intramusculaire n'a produit aucun signe de lutéolyse (diminution du taux de progestérone).

L'injection sous-cutanée de 30 mg/kg d'époprosténol sodique à deux singes (*Erythrocebus patas*) mâles a provoqué une augmentation évidente et persistante du taux de cortisol plasmatique, mais n'a pas eu d'effet sur les hormones thyroïdiennes T3 et T4.

Effets gastro-intestinaux : L'époprosténol sodique produit *in vivo* et *in vitro*, chez le rat et sur du tissu isolé de rat, une inhibition proportionnelle à la dose de la sécrétion d'acide gastrique provoquée par l'histamine et la pentagastrine. Une inhibition proportionnelle à la dose des lésions gastriques provoquées par l'éthanol a également été observée chez le rat. La vidange gastrique peut être diminuée.

Effets neuropharmacologiques : L'époprosténol sodique administré en un seul bolus intraveineux à des souris (de 1 à 10 mg/kg) et à des rats (de 0,1 µg/kg à 100 mg/kg) conscients exerce des effets relativement mineurs sur le comportement jusqu'à ce qu'on atteigne de fortes doses. Des baisses de la température corporelle et une rougeur périphérique constituent des effets courants de la vasodilatation causée par ce médicament.

Agrégation des plaquettes : L'époprosténol sodique est le plus puissant antiagrégant plaquettaire connu, une profonde inhibition de l'agrégation ayant été observée chez pratiquement toutes les espèces, tant *in vivo* qu'*in vitro*. Des temps de saignement plus longs ont été observés chez le rat et le chien.

Effets rénaux : En conditions basales, l'époprosténol sodique cause des modifications ambiguës du débit urinaire et de l'excrétion d'ions. Après une ischémie, la fonction rénale est préservée par un traitement à l'époprosténol sodique. Chez le lapin, l'époprosténol a causé une diminution proportionnelle à la dose du taux de filtration glomérulaire.

Effets respiratoires : L'époprosténol sodique exerce des effets bronchodilatateurs chez des cobayes et des chiens soumis à une bronchoconstriction provoquée par l'histamine, l'acétylcholine et la PGF_{2α}.

10.3 Pharmacocinétique

L'époprosténol est rapidement hydrolysé à pH neutre dans le sang et est également soumis à une dégradation enzymatique. Des études menées chez l'animal au moyen d'époprosténol marqué au tritium ont révélé une clairance élevée (93 mL/min/kg), un faible volume de distribution (357 mL/kg) et une brève demi-vie (2,7 minutes). Pendant les perfusions chez l'animal, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de l'époprosténol marqué au tritium ont été atteintes en 15 minutes et elles étaient proportionnelles aux vitesses de perfusion.

Il n'existe aucun dosage chimique suffisamment sensible et spécifique permettant d'évaluer les propriétés pharmacocinétiques *in vivo* de l'époprosténol chez l'humain. La demi-vie *in vitro* de l'époprosténol dans le sang humain à 37 °C et à un pH de 7,4 est d'environ 6 minutes; la demi-vie *in vivo* de l'époprosténol chez l'humain ne devrait par conséquent pas dépasser 6 minutes. La demi-vie pharmacologique *in vitro* de l'époprosténol dans le plasma humain, d'après l'inhibition de l'agrégation plaquettaire, est de 10,6 minutes chez l'homme (n = 954) et de 10,8 minutes chez la femme (n = 1 024).

De l'époprosténol marqué au tritium a été administré à des humains dans le but de déterminer les produits de son métabolisme. L'époprosténol est métabolisé en deux métabolites principaux : la 6-céto-PGF_{1α} (formée par dégradation spontanée) et la 6,15-dicéto-13,14-dihydro-PGF_{1α} (formée par action enzymatique); les deux métabolites exercent une action pharmacologique d'intensité inférieure à celle de l'époprosténol dans les expériences effectuées chez l'animal. Sur une période d'une semaine, on a décelé dans l'urine et les fèces

82 % et 4 % de la dose radiomarquée administrée, respectivement. Quatorze métabolites mineurs ont également été isolés de l'urine, ce qui indique que l'époprosténol est largement métabolisé chez l'humain.

Absorption et devenir : L'époprosténol est rapidement hydrolysé à pH neutre dans le sang et est également soumis à une dégradation enzymatique. Dans une étude chez le lapin, après un bolus intraveineux de 107 mg/kg d'époprosténol-³H sodique, la clairance était de 93 mL/min/kg, le volume de distribution, de 357 mL/kg et la demi-vie terminale, de 2,7 minutes.

Dans une autre étude effectuée chez le lapin, après une dose de 85 mg/kg d'époprosténol-³H sodique, la clairance était de 256 mL/min/kg, le volume de distribution, de 1 015 mL/kg et la demi-vie terminale, de 2,9 minutes. Lorsque des lapins ont reçu des perfusions intraveineuses d'époprosténol sodique tritié (entre 4,2 et 604 ng/kg/min), les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre ont été atteintes en moins de 15 minutes après le début des perfusions et ont augmenté linéairement avec la hausse de la vitesse de perfusion. Une étude menée chez le chat (100 ng/kg/min d'époprosténol-³H sodique) et employant les mêmes méthodes d'analyse a indiqué que l'état d'équilibre était atteint 60 minutes après le début de la perfusion.

Élimination et métabolisme : L'époprosténol subit une hydrolyse chimique rapide à l'état physiologique pour donner la 6-céto-PGF_{1α}. De plus, le métabolisme de l'époprosténol fait intervenir la déshydrogénation du radical hydroxyle en C15, la réduction de la double liaison 13,14-trans, une oxydation β et une oxydation ω ou ω-1. Des métabolites compatibles avec toutes ces réactions métaboliques ont été retrouvés lors d'études *in vitro* et *in vivo* menées chez le rat, le chien et le singe. De plus, des métabolites glucuroconjugés ont été isolés de la bile de rat après administration d'époprosténol sodique. On a décrit l'époxydation dépendante du cytochrome P₄₅₀ de l'époprosténol *in vitro*. Tous les métabolites observés chez l'animal sont essentiellement inactifs à l'exception de la 6-céto-PGE₁, qui a été décelée chez le chien, mais non chez aucune autre espèce. Le foie et le rein pourraient être les principaux organes responsables de ce métabolisme.

Les substances dérivées de l'époprosténol sont excrétées rapidement dans l'urine et les fèces après l'administration d'époprosténol sodique. Le chien excrète dans l'urine près de 90 % de la dose administrée alors que chez le rat, on en observe une répartition plus uniforme dans l'urine et les fèces. Le singe excrète 45,2 % de la dose dans l'urine tandis que la portion excrétée dans les fèces n'a pas été déterminée.

Distribution tissulaire : Des études portant sur la distribution tissulaire ont été réalisées chez des rats à qui l'on avait donné des doses d'époprosténol sodique tritié par voie intraveineuse ou sous-cutanée. Les concentrations de tritium ont baissé rapidement dans les deux cas. Les taux de radioactivité les plus élevés ont été observés dans le rein, le foie et l'intestin grêle et les taux les plus faibles, dans le cerveau et le tissu adipeux. Quinze minutes après l'administration d'une dose par voie intraveineuse, environ le tiers de la radioactivité était décelée dans le foie.

Liens entre les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

Au cours d'une étude menée auprès de vingt hommes en bonne santé, CARIPUL® et FLOLAN ont été administrés en permutation, sous forme de perfusions séquentielles de 2, 4, 6 et 8 ng/kg/min pendant 2 heures chacune. En raison de la demi-vie très courte de l'époprosténol, les profils pharmacocinétiques de CARIPUL® et FLOLAN ont été caractérisés par l'intermédiaire de l'analyse des profils concentration-temps de deux principaux métabolites, la 6-céto-prostacycline F1α (formé spontanément par hydratation) et la 6,15-dicéto-13,14-dihydro-prostacycline F1α (formé par dégradation enzymatique). Dans l'ensemble, les profils pharmacocinétiques de CARIPUL® et de FLOLAN étaient comparables. Ceci se traduit par des valeurs d'aire sous la courbe (ASC₀) semblables avec des IC à 90 % des rapports de moyenne

géométrique entre 0,8 et 1,25. De plus, les deux préparations ont montré qu'elles avaient des caractéristiques comparables sur le plan hémodynamique (principalement le débit cardiaque et la fréquence cardiaque), de l'innocuité et de la tolérabilité.

11 CONSERVATION, STABILITÉ, MISE AU REBUT

Poudre pour la solution pour perfusion

Conserver les fioles à une température entre 15 et 30 °C. Protégez du gel.

Tout produit ou déchet non utilisé doit être éliminé conformément aux exigences locales.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

CARIPUL® (époprosténol sodique) en fiole scellée est stable jusqu'à la date indiquée sur l'emballage lorsque les fioles sont entreposées entre 15 et 30 °C. Protégez du gel.

Il faut garder les solutions reconstituées ou diluées à l'abri de la lumière directe du soleil.

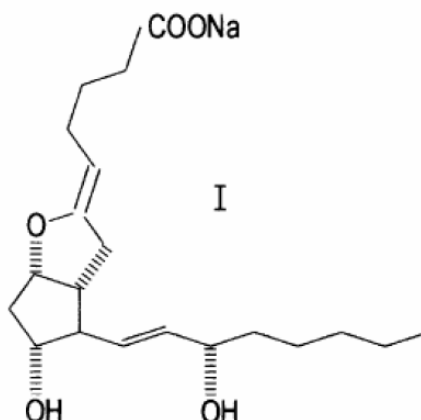
Les médicaments à usage parentéral doivent faire l'objet d'une inspection visuelle permettant de déceler les particules et une coloration anormale avant l'administration, dans la mesure où la solution et le contenant le permettent. Si une situation ou l'autre se présente, CARIPUL® ne doit pas être administré.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	Époprosténol sodique
Nom chimique [USAN] :	Prosta-5,13-diène-1-acide oïque, 6,9-époxy-11,15-dihydroxy-, sel de sodium, (5Z, 9 α , 11 α , 13E, 15S)
Nom chimique [Chem. Abstr.] :	sel monosodique (5Z, 9 α , 11 α , 13E, 15S)- 6,9-époxy-11,15-dihydroxyprosta-5,13-diène-1-acide oïque.
Formule et masse moléculaires :	C ₂₀ H ₃₁ NaO ₅ et 374,45
Formule développée [USAN] :	



Propriétés physicochimiques :	L'époprosténol sodique est une poudre blanche à blanc cassé qui fond à diverses températures en se décomposant. Elle est très soluble dans l'eau et l'éthanol et légèrement soluble dans l'acétonitrile.
-------------------------------	--

14 ESSAIS CLINIQUES

Essais cliniques sur l'hypertension artérielle pulmonaire

Effets hémodynamiques à court terme : Les perfusions intraveineuses à court terme d'époprosténol d'une durée maximale de 15 minutes chez des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique ou d'hypertension artérielle pulmonaire associée à une MTC provoquent des augmentations proportionnelles à la dose de l'index cardiaque (IC) et du volume d'éjection systolique (VES), ainsi que des diminutions, également proportionnelles à la dose, de la résistance vasculaire pulmonaire (RVP), de la résistance pulmonaire totale (RPT) et de la pression artérielle systémique moyenne (PAsm). Les effets de l'époprosténol sur la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) ont été variables et mineurs.

Effets hémodynamiques à long terme sur l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique (HTAPi)

En général, les effets hémodynamiques du traitement à long terme étaient semblables à ceux du traitement à court terme. L'IC, le VES et le taux de saturation du sang artériel en oxygène ont été augmentés, tandis que la PAPm, la pression auriculaire droite (PAD), la RPT ainsi que la résistance vasculaire systémique (RVS) ont été réduites chez les patients qui ont reçu de l'époprosténol en traitement continu comparativement à ceux qui ne le recevaient pas.

Le taux de survie s'est amélioré chez les patients atteints d'HTAPi de classe fonctionnelle III ou IV de la *New York Heart Association* (NYHA) et qui ont reçu de l'époprosténol pendant 12 semaines dans le cadre d'une étude contrôlée, multicentrique, ouverte, avec groupes parallèles et à répartition aléatoire. À la fin de la période de traitement, 8 des 40 patients recevant le traitement standard en monothérapie étaient décédés, tandis que dans le groupe recevant l'époprosténol, aucun des 41 patients n'était décédé ($p = 0,003$).

Le Tableau 16 montre les modifications des paramètres hémodynamiques liées au médicament chez ces patients après 8 ou 12 semaines de traitement.

Tableau 16 : Paramètres hémodynamiques pendant l'administration à long terme d'époprosténol chez des patients atteints d'HTAPi

Paramètre hémodynamique	Début de l'étude		Variation moyenne observée à la fin du traitement par rapport au début*	
	Époprosténol (n = 52)	Traitement classique (n = 54)	Époprosténol (n = 48)	Traitement classique (n = 41)
IC (L/min/m ²)	2,0	2,0	0,3**	-0,1
PAPm (mm Hg)	60	60	-5**	1
RVP (U Wood)	16	17	-4**	1
PASm (mm Hg)	89	91	-4	-3
VES (mL/battement)	44	43	6**	-1
RPT (U Wood)	20	21	-5**	1

* À 8 semaines : époprosténol n = 10; traitement classique n = 11

(n est le nombre de patients dont on connaît la valeur des paramètres hémodynamiques).

À 12 semaines : époprosténol n = 38; traitement classique n = 30

(n est le nombre de patients dont on connaît la valeur des paramètres hémodynamiques).

** Indique une différence statistiquement significative entre le groupe recevant l'époprosténol et le groupe recevant un traitement classique.

IC = Index cardiaque; PAPm = pression artérielle pulmonaire moyenne; RVP = résistance vasculaire pulmonaire; PASm = pression artérielle systémique moyenne; VES = volume d'éjection systolique; RPT = résistance pulmonaire totale.

Effets hémodynamiques de l'époprosténol administré en perfusion à long terme sur l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) associée à une MTC

Effets hémodynamiques : L'administration à long terme d'époprosténol en perfusion continue chez des patients atteints d'HTAP associée à une MTC a fait l'objet d'un essai prospectif, ouvert, à répartition aléatoire, d'une durée de 12 semaines, dans le cadre duquel on a comparé l'association d'époprosténol et du traitement classique à ce dernier utilisé seul. À l'exception de 5 patients faisant partie de la classe fonctionnelle II de la NYHA, tous les patients faisaient partie des classes fonctionnelles III ou IV. Les patients avaient essentiellement des manifestations vasculaires pulmonaires d'une collagénose, avec des signes minimes de pneumopathie interstitielle, et une capacité pulmonaire totale supérieure à 60 % de la valeur théorique. La posologie d'époprosténol a été établie (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**) et était approximativement de 11,2 ng/kg/min à la fin de l'étude. Les traitements classiques différaient selon les patients : deux tiers d'entre eux ont reçu de l'oxygène et des diurétiques, 40 %, des vasodilatateurs par voie orale et un tiers, de la digoxine. On a observé une augmentation statistiquement significative de l'IC, ainsi qu'une diminution statistiquement significative de la PAPm, de la PAD, de la RVP et de la PAsm, chez les patients recevant de l'époprosténol à long terme, comparativement à ceux qui n'en ont pas reçu. Le Tableau 17 montre les variations des paramètres hémodynamiques liées au médicament chez ces patients après 12 semaines de traitement.

Tableau 17 : Paramètres hémodynamiques pendant l'administration à long terme d'époprosténol chez des patients atteints d'HTAP associée à une MTC

Paramètre hémodynamique	Début de l'étude		Variation moyenne par rapport au début de l'étude après 12 semaines de traitement	
	Époprosténol (n = 56)	Traitement classique (n = 55)	Époprosténol (n = 50)	Traitement classique (n = 48)
PAPm (mm Hg)	51	49	-5*	1
PAD (mm Hg)	13	11	-1*	1
RVP (U Wood)	14	11	-5*	1
PAsm (mm Hg)	93	89	-8*	-1

* Indique une différence statistiquement significative entre le groupe recevant l'époprosténol et le groupe recevant un traitement classique (n est le nombre de patients dont on connaît la valeur des paramètres hémodynamiques). IC = index cardiaque; PAPm = pression artérielle pulmonaire moyenne; PAD = pression auriculaire droite; RVP = résistance vasculaire pulmonaire; PAsm = pression artérielle systémique moyenne.

Effets sur le plan clinique : Une amélioration statistiquement significative de la capacité à l'effort, mesurée à la suite d'une marche de 6 minutes, a été observée chez les patients recevant de l'époprosténol en perfusion intraveineuse continue et un traitement classique, pendant 12 semaines, comparativement aux patients recevant uniquement un traitement classique. Les améliorations se sont manifestées dès la première semaine de traitement. Les augmentations de la capacité à l'effort ont été accompagnées par une atténuation statistiquement significative des symptômes de dyspnée et de fatigue, lesquels ont été évalués par le *Borg Dyspnea Index* et le *Dyspnea Fatigue Index*. À la 12^e semaine, 21 des 51 patients (41 %) traités par l'époprosténol avaient démontré une amélioration de leur état selon les classes fonctionnelles de la NYHA, comparativement à aucun des 48 patients recevant uniquement un traitement classique.

Aucune différence statistique de la survie n'a été observée en 12 semaines chez les patients atteints d'HTAP traités par l'époprosténol. À la fin du traitement, 4 des 56 patients (7 %) ayant reçu l'époprosténol sont décédés, contre 5 des 55 patients (9 %) recevant un traitement classique.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Études de toxicité aiguë

Rongeurs : La toxicité aiguë de l'époprosténol sodique a été évaluée de la façon suivante chez les rongeurs :

Souche/espèce	Nombre par groupe	Dose (mg/kg)	Voie d'administration	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris Evans-1	10 M, 10 F	0, 0,1, 0,3, 1, 10	i.v.	> 10
Souris Evans-1	10 M, 0 F	0, 0,003, 0,03, 0,1, 0,3, 1	i.v.	-
Rat Wistar	5 M, 5 F	0, 0,0001, 0,01, 1, 100 25, 35, 50, 70, 80, 100	i.v.	66,3

Chez la souris, la DL₅₀ n'a pu être estimée parce que la dose maximale d'époprosténol de 10 mg/kg n'a été létale que pour 1 mâle sur 10 et pour aucune des 10 femelles.

Une dose de 0,0001 mg/kg d'époprosténol n'a eu aucun effet. Les effets de l'époprosténol sodique ont été observés chez des souris ayant reçu des doses aussi faibles que 0,003 mg/kg. À des doses supérieures à 0,01 mg/kg par voie intraveineuse, on a observé une paralysie flasque, une hypoactivité, une ataxie, la perte ou la diminution du réflexe de redressement, une respiration difficile lente ou profonde, un ptosis et une horripilation. Les signes de toxicité observés de 2 à 5 minutes après l'administration d'une dose de 0,03 à 10 mg/kg, notamment une diminution de l'activité, une bradypnée, une hypothermie, une ataxie et des rougeurs, ont disparu 2 heures après le traitement. Une hypothermie fonction de la dose, survenue peu de temps après les autres signes, était prédominante 10 minutes après l'administration, mais indétectable après 2 heures. À l'exception d'une hémorragie pulmonaire chez une souris mâle recevant 10 mg/kg, il n'y a eu aucune lésion macroscopique chez aucun autre animal. Les rats ayant reçu des doses de 100 mg/kg par voie intraveineuse ont présenté une détresse respiratoire et un collapsus et sont décédés d'une à 10 minutes après avoir reçu le médicament.

Toxicité subaiguë et toxicité subchronique

Souche/espèce	Nombre par groupe	Doses	Voie d'administration	Durée (jours)	Observations liées au médicament
Rat SD	5 M, 5 F	0, 56, 180, 560 ng/kg/min	i.v. continue	14	Perte de poids, rougeurs de la peau et diminution de la numération plaquettaire
Chien Beagle	2 M, 2 F	0, 12,5, 40, 125 ng/kg/min	i.v. continue	30	Vomissements, selles molles, diminution de la numération plaquettaire, diminution significative du nombre de globules blancs
Chien Beagle	2 M, 2 F	125 ng/kg/min	i.v. continue	30	Diminution de la numération plaquettaire et modifications hématologiques réversibles
Singe (<i>Erythrocebus patas</i>)	2 M, 2 F	0, 0,01, 0,1, 1 µg/kg/min	i.v. (1 h par jour, 3 fois par semaine)	14	Vomissements, diarrhée, diminution de la tension artérielle, tachycardie, nécrose focale dans le cœur (1 singe), augmentation significative du temps de saignement et de la glycémie
Rat Wistar	0 M, 2 F	0, 1, 10, 30, 60 mg/kg	s.-c.	7	Hypotension, modifications de l'ÉCG (ischémie myocardique), nécrose dans le cœur
Rat Wistar	15 M, 15 F	0, 1, 10, 100 µg/kg	s.-c.	14	Rougeurs de la peau, hypotension, modifications de l'ÉCG (ischémie myocardique)
Singe (<i>Erythrocebus patas</i>)	1 M, 0 F	Doses croissantes 0, 1, 10, 30, 60, 60 mg/kg	s.-c.	5	Rougeurs de la peau, hypotension (toutes les doses), nécrose dans le cœur

Cancérogénicité

Aucune épreuve biologique du potentiel cancérigène de l'époprosténol sodique n'a été réalisée.

Mutagénicité

Des études préliminaires ont révélé que l'époprosténol sodique était non mutagène dans l'épreuve d'Ames sur *Salmonella*, non clastogène dans l'épreuve du micronoyau chez le rat et ne causait aucune lésion de l'ADN dans l'épreuve d'éluion alcaline (voir plus bas).

Étude	Espèce	Nombre par groupe	Dose/concentration	Durée
Épreuve d'Ames	<i>Salmonella typhimurium</i>	S.O. ¹	Jusqu'à 2 000 µg/boîte de Pétri	S. O.
Épreuve du micronoyau	Rat	10 M, 0 F	0, 10, 20, 40 mg/kg i.p.	1 jour
Épreuve d'éluion alcaline	<i>In vitro</i>	S. O.	Jusqu'à une concentration de 3 mM	S. O.

¹ Sans objet

Reproduction et tératologie

Dans le premier volet d'une étude portant sur la reproduction chez le rat, des mâles ont reçu 0, 10, 30 ou 100 µg/kg/jour d'époprosténol sodique par voie sous-cutanée pendant 60 jours avant l'accouplement et durant une période d'accouplement de 14 jours. Les femelles ont été traitées 14 jours avant l'accouplement, et durant les périodes d'accouplement, de gestation et de lactation. On n'a décelé aucun effet lié au traitement sur la fertilité, que ce soit chez la génération parentale ou chez les rats de la première génération de descendants. Les cycles œstraux des femelles F₀ étaient normaux. Les gestations, les étapes du développement et les tests de comportements ont tous été jugés normaux.

Il n'y a pas eu d'effet tératogène sur les fœtus de rates et de lapines ayant reçu de l'époprosténol sodique par injection sous-cutanée à des doses de 1, de 10 et de 100 µg/kg/jour pendant les périodes critiques de l'organogenèse. La gestation, la parturition et les soins donnés aux petits ont tous été normaux chez les rats ayant reçu des doses de 0, de 10, de 30 et de 100 µg/kg/jour par voie sous-cutanée.

Étude	Souche/espèce	Nombre par groupe	Voie d'administration	Dose et fréquence	Observations liées au médicament
Volet I Fertilité	Rat SD	12 M, 24 F	s.-c.	0, 10, 30, 100 µg/kg/jour (60 jours)	Dépression (toutes les doses), ataxie (30 et 100 µg/kg); pas d'effet sur la fertilité
Volet II Tératologie	Rat Wistar	20 F	s.-c.	0, 1, 10, 100 µg/kg/jour Jours 6 à 16 de la gestation	Pas d'effet tératogène
Volet III Périodes périnatale et postnatale	Rat SD	24 F	s.-c.	0, 10, 30, 100 µg/kg/jour Du jour 15 de la gestation au jour 21 postpartum	Dépression (toutes les doses), ataxie (30 et 100 µg/kg); léger retard de la parturition; diminution significative du taux de survie des ratons
Volet II Tératologie	Lapin DB	15 F	s.-c.	0, 1, 10, 100 µg/kg/jour Jours 6 à 18 de la gestation	Pas d'effet tératogène évident; difficultés techniques dans cette étude
Volet II Tératologie	Lapin DB	44 F	s.-c.	0, 100 µg/kg/jour Jours 6 à 18 de la gestation	Rougeurs de la peau, hypotension; pas d'effet tératogène

Autres études de toxicité

Irritation dermique : Aucune modification histopathologique n'a été observée à la suite de l'application de 0,1 mL d'époprosténol sodique (1 mg/mL) 3 fois en 1 jour sur la peau abrasée de souris CFLP.

Toxicité des produits d'hydrolyse : La toxicité subaiguë de la 6-céto-PGF_{1α}, un produit de l'hydrolyse de l'époprosténol, a été étudiée chez le singe (*Erythrocebus patas*). Une dose de 1 µg/kg/min administrée par perfusion intraveineuse pendant 60 minutes, 3 fois par semaine pendant 2 semaines, n'a eu aucun effet toxique ou pharmacodynamique.

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

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrCARIPUL® (époprosténol sodique) 0,5 ou 1,5 mg d'époprosténol sodique par fiole

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir **CARIPUL®** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **CARIPUL®** sont disponibles.

CARIPUL® est un médicament très difficile à administrer. Il faut préparer le médicament chaque jour dans des conditions rigoureuses. Vous devez vous renseigner sur le médicament, le dispositif d'administration (le cathéter veineux central) et la pompe. Vous devez avoir un proche qui est prêt à apprendre en même temps que vous et à être disponible en cas de besoin. Le médecin ou le personnel infirmier vous enseignera, à vous et à cette personne, à préparer le médicament et à l'administrer au moyen de la pompe.

Pourquoi utilise-t-on CARIPUL®?

CARIPUL® est utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire, une maladie qui se traduit par une élévation de la tension dans les principaux vaisseaux sanguins des poumons.

Comment CARIPUL® agit-il?

CARIPUL® réduit la tension artérielle dans les poumons en dilatant les vaisseaux sanguins.

Quels sont les ingrédients de CARIPUL®?

Ingrédient médicamenteux : époprosténol sodique

Ingrédients non médicamenteux : L-arginine, hydroxyde de sodium et saccharose

Sous quelle forme se présente CARIPUL®?

CARIPUL® est présenté sous forme de poudre sèche dans une fiole en verre contenant 0,5 mg ou 1,5 mg d'époprosténol.

CARIPUL® ne doit pas être utilisé si :

- vous êtes allergique (hypersensible) à l'époprosténol, l'ingrédient médicamenteux contenu dans CARIPUL®, à l'un des ingrédients qui entrent dans la composition de CARIPUL® (voir « **Quels sont les ingrédients de CARIPUL®** ») ou à des médicaments semblables;
- vous avez une insuffisance cardiaque;
- vous avez eu du liquide qui s'accumulait dans les poumons (œdème pulmonaire) lorsque vous avez commencé un traitement par CARIPUL®.

Si vous pensez que ces restrictions vous concernent, parlez-en à votre médecin avant de prendre CARIPUL®.

Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de recevoir CARIPUL®. Informez-le de toutes vos maladies et de tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- avez un problème de saignement;

- êtes enceinte, pensez que vous l'êtes peut-être ou projetez de le devenir. Votre médecin tiendra compte des avantages escomptés du traitement par CARIPUL® pendant votre grossesse et des risques qu'il pourrait comporter pour le fœtus;
- allaitez. On ne sait pas si les ingrédients qui entrent dans la composition de CARIPUL® peuvent passer dans le lait maternel.
- êtes âgé de moins de 18 ans.

Autres mises en garde

- L'hypertension artérielle pulmonaire et votre traitement peuvent avoir un effet sur votre capacité de conduire et de faire fonctionner des machines. Ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines si vous ne vous sentez pas bien.
- Il faut arrêter le traitement par CARIPUL® de façon graduelle. En y mettant fin trop rapidement, vous pourriez avoir des effets secondaires graves, tels que des étourdissements, une faiblesse et des difficultés respiratoires.
- Si un problème touchant la pompe à perfusion ou le cathéter vous empêche de recevoir le traitement par CARIPUL®, rendez-vous immédiatement au service des urgences d'un centre hospitalier.
- La septicémie ou sepsis (« infection du sang ») est un effet secondaire grave qui survient fréquemment chez les personnes traitées par CARIPUL®. Les symptômes comprennent notamment des frissons, avec ou sans tremblements, et de la fièvre. Si vous manifestez un de ces symptômes, rendez-vous immédiatement au service des urgences d'un centre hospitalier.
- Évitez les activités qui favorisent une baisse de la tension artérielle, notamment les saunas, les bains de soleil et les bains chauds.
- Votre médecin demandera des analyses sanguines régulièrement afin de vérifier la coagulation de votre sang.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris tout médicament prescrit par un autre médecin ainsi que tout médicaments/drogues, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec CARIPUL® :

- les médicaments utilisés pour prévenir la formation de caillots sanguins,
- les médicaments utilisés pour dissoudre les caillots sanguins,
- les médicaments utilisés pour traiter l'insuffisance cardiaque,
- les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle,
- les médicaments utilisés pour traiter l'angine de poitrine (douleur à la poitrine),
- les autres médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire,
- les médicaments utilisés pour traiter l'inflammation ou la douleur (aussi appelés « AINS »),
- la digoxine (médicament utilisé pour traiter les maladies cardiaques),
- les diurétiques (médicaments qui augmentent l'excrétion de l'urine).

Comment recevoir CARIPUL® :

Premier traitement

Vous recevrez le premier traitement à l'hôpital. Votre médecin devra vous surveiller et déterminer la dose qui vous convient le mieux.

CARIPUL® vous sera administré en perfusion. On augmentera la dose jusqu'à ce qu'elle permette de soulager vos symptômes sans provoquer d'effets secondaires insupportables. Une fois que le médecin aura déterminé la dose qui vous convient le mieux, un tube appelé cathéter veineux central sera inséré de façon permanente dans une des grosses veines situées dans la partie supérieure de votre poitrine (veine centrale). Ce cathéter est mis en place parce que CARIPUL® doit être administré en perfusion continue contrôlée.

Votre médecin décidera quel type de cathéter vous convient le mieux. Le cathéter est un mince tube mou et flexible qui est inséré sous anesthésie locale en salle d'opération. Pendant cette intervention, on maintient des conditions stériles pour éviter le risque d'infection. Vous ne sentirez pas le cathéter à l'intérieur de votre corps. Le cathéter a été mis en place par tunnelisation (le cathéter fait un court trajet sous votre peau) à l'intérieur de votre poitrine. Il a un manchon de Dacron placé sous la peau qui maintient le cathéter en place et permet d'éviter les infections. Le cathéter peut également être fixé par des points de suture.

L'extrémité du cathéter est située dans une veine qui mène à l'entrée de votre cœur. Par l'entremise du cathéter, une pompe à perfusion acheminera directement au cœur la quantité prescrite de médicament.

Le personnel infirmier vous expliquera comment entretenir le cathéter et comment garder la peau autour du point de sortie du cathéter propre et exempte d'infection. De plus, vous apprendrez à changer le pansement et à protéger votre peau. Le médecin et le personnel infirmier s'assureront que vous n'avez pas de difficulté à prendre soin du point de sortie du cathéter. Il est très important que vous suiviez soigneusement toutes leurs instructions (voir « **Étapes de l'entretien du cathéter veineux central** » plus bas).

En cas de fièvre soudaine, communiquez avec votre médecin aussitôt que possible.

Traitement continu

Le médecin ou personnel infirmier vous apprendra à préparer et à administrer CARIPUL® et vous indiquera comment interrompre le traitement au besoin. Il faut interrompre le traitement par CARIPUL® de façon graduelle. Il est très important que vous suiviez soigneusement toutes les directives du médecin ou du personnel infirmier.

Étapes de reconstitution de CARIPUL®

CARIPUL® est présenté sous forme de poudre dans une fiole en verre. Avant de l'utiliser, il faut procéder aux étapes suivantes :

- la poudre doit être dissoute (reconstituée) dans la fiole avec seulement 5 mL d'eau stérile pour injection ou de solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection;
- le produit reconstitué doit être à nouveau dilué avec le même diluant que celui utilisé pour la première reconstitution, en suivant bien les directives;
- la solution CARIPUL® reconstituée avec 5 mL d'eau stérile pour injection ou de solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection et diluée immédiatement à la concentration finale dans le réservoir de la pompe peut être administrée en respectant les conditions présentées dans le tableau suivant :

Intervalle de concentration finale	Administration immédiate	Si la solution est entreposée pendant une période maximale de 8 jours entre 2 et 8 °C
≥ 3 000 ng/mL et < 15 000 ng/mL	48 heures	24 heures
≥ 15 000 ng/mL	48 heures	48 heures

Les instructions suivantes portent sur la reconstitution de CARIPUL[®]. **Elles devraient compléter les directives données par le médecin ou le personnel infirmier.**

CARIPUL[®] doit être reconstitué avec de l'eau stérile pour injection ou une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection. La solution reconstituée de CARIPUL[®] ne doit pas être mélangée à d'autres solutions ou médicaments avant ou durant l'administration.

Votre médecin vous dira quelle quantité de CARIPUL[®] et de diluant stérile vous devrez utiliser pour préparer la quantité nécessaire pour une journée. Les étapes de la reconstitution de la solution CARIPUL[®] sont décrites ci-dessous.

1. Premièrement, nettoyez votre surface de travail et rassemblez le matériel. Lavez-vous les mains soigneusement et ouvrez ensuite tous les emballages. Enlevez les capuchons des fioles contenant le diluant stérile et nettoyez le dessus des fioles avec des tampons d'alcool.
2. Après avoir nettoyé le dessus des fioles et retiré le matériel des emballages, fixez une aiguille à la seringue. Désengagez la seringue en tirant légèrement sur le piston et en le repoussant. Aspirez de l'air dans la seringue; la quantité d'air que vous aspirez doit être égale à la quantité de diluant stérile qui doit être prélevée de la fiole et qui vous a été indiquée. Insérez l'aiguille dans le bouchon en caoutchouc de la fiole et appuyez sur le piston afin d'injecter l'air dans la fiole. Une fois que tout l'air a été injecté, tirez doucement sur le piston pour prélever la quantité prescrite de diluant stérile. Sans retirer l'aiguille de la fiole, retournez cette dernière et la seringue puis tapotez la seringue pour faire monter les bulles d'air. Si nécessaire, appuyez doucement sur le piston pour faire sortir les bulles d'air et ensuite prélevez encore un peu de diluant stérile jusqu'à ce que la seringue contienne le volume requis. Une fois que le volume requis a été aspiré dans la seringue, retirez l'aiguille de la fiole.
3. Insérez maintenant l'aiguille de la seringue au travers du bouchon en caoutchouc de la fiole de CARIPUL[®] et injectez doucement le diluant stérile vers la paroi de la fiole. Dirigez toujours le jet de diluant stérile vers la paroi de la fiole et injectez le liquide doucement pour ne pas faire mousser le produit. Laissez la pression s'équilibrer avant de retirer la seringue de la fiole. Mélangez ensuite CARIPUL[®] en faisant tourner doucement la fiole. Retournez la fiole pour récupérer la poudre non dissoute qui pourrait s'être accumulée dans le haut. **Ne secouez jamais la fiole.** Si vous avez besoin de plus d'une fiole de CARIPUL[®], répétez simplement ce processus.
4. Le médecin ou le personnel infirmier vous informera de la quantité de la solution reconstituée de CARIPUL[®] à prélever. Tirez d'abord doucement sur le piston et remplissez la seringue d'une quantité d'air égale à la quantité de CARIPUL[®] à prélever. N'oubliez pas d'essuyer le dessus des fioles avec un tampon d'alcool. Insérez ensuite l'aiguille au travers du bouchon de la fiole de CARIPUL[®] et injectez l'air. Puis, tirez doucement le piston pour aspirer la solution reconstituée de CARIPUL[®] dans la seringue. Faites sortir l'air qui pourrait se trouver dans la seringue de la manière décrite à l'étape 2 plus haut. Retirez l'aiguille et replacez le capuchon sur la seringue.
5. Vous êtes maintenant prêt à injecter CARIPUL[®] dans votre cartouche. Enlevez le capuchon de la tubulure de la cartouche; ensuite, retirez avec précaution l'aiguille de la seringue, jetez-la de la manière appropriée et fixez la seringue à la tubulure de la cartouche. Tout en tenant la cartouche d'une main et en vous appuyant sur la table, poussez sur le piston de la seringue pour injecter la solution dans la cartouche. Lorsque la seringue est vide, serrez la pince sur la

tubulure près de la seringue, détachez la seringue et fermez la tubulure à l'aide du capuchon rouge.

6. Vous allez maintenant prélever le contenu des fioles de diluant stérile et l'injecter dans la cartouche. Fixez une nouvelle aiguille sur une seringue de 60 cc et désengagez la seringue en tirant et en poussant tour à tour le piston. Ensuite, aspirez avec la seringue une quantité d'air égale à la quantité de diluant stérile à prélever de la première fiole. N'oubliez pas d'essuyer le dessus de la fiole de diluant stérile avec un tampon d'alcool avant d'y insérer l'aiguille. Lorsque le dessus de la fiole est sec, insérez l'aiguille de la seringue au travers du bouchon en caoutchouc, injectez de l'air dans la fiole et laissez le liquide monter dans la seringue. Étant donné que la seringue est plus grosse, ce sera peut-être plus facile si vous la tenez à la verticale. Injectez plus d'air au besoin jusqu'à ce que vous ayez prélevé tout le contenu de la fiole. Enlevez l'air qui pourrait être dans la seringue de la manière décrite à l'étape 2 plus haut. Une fois que la fiole est vide, laissez la pression s'équilibrer avant de retirer l'aiguille de la fiole. Il pourrait sinon s'échapper du liquide de la seringue ou de la fiole et vous devriez alors tout recommencer depuis le début. Retirez l'aiguille de la fiole et remplacez le capuchon sur la seringue.
7. Vous êtes maintenant prêt à injecter dans la cartouche le contenu de la première seringue remplie de diluant stérile. Pour ce faire, enlevez le capuchon de la tubulure de la cartouche. Retirez ensuite avec précaution l'aiguille de la seringue, jetez-la de la manière appropriée et fixez la seringue à la tubulure de la cartouche. Relâchez la pince qui serre la tubulure de la cartouche et injectez avec soin la solution dans la cartouche. Lorsque la seringue est vide, serrez la pince sur la tubulure près de la seringue, détachez la seringue et placez le capuchon sur la tubulure de la cartouche. Répétez ce processus pour transférer de la fiole à la cartouche la quantité de diluant stérile précisée par le médecin ou le personnel infirmier.
8. Après avoir transféré la quantité requise de diluant stérile, laissez la seringue fixée à la tubulure de la cartouche pendant que vous mélangez la solution. Retournez doucement la cartouche au moins 10 fois pour mélanger complètement CARIPUL®. Vous devez maintenant enlever tout l'air qui pourrait être présent dans la cartouche.
9. Pour retirer l'air de la cartouche, vous devez d'abord rassembler les bulles d'air. Faites simplement tourner la cartouche jusqu'à ce que toutes les petites bulles se joignent pour former une grosse poche d'air. Penchez ensuite doucement la cartouche pour amener la poche d'air à l'endroit où la tubulure est reliée au sac. Pour retirer l'air de la cartouche, desserrez la pince et tirez le piston de la seringue jusqu'à ce que le liquide s'écoule dans la tubulure. Serrez alors la pince sur la tubulure près du raccord, débranchez la tubulure et remplacez le capuchon rouge. Pour éviter toute erreur, inscrivez sur la cartouche la date et l'heure où vous avez préparé CARIPUL®.

Placez maintenant la cartouche au réfrigérateur jusqu'au moment de l'emploi. Posez-la sur la tablette du haut pour éviter de renverser tout aliment ou liquide sur la cartouche.

Étapes de l'administration de CARIPUL® au moyen d'une pompe à perfusion continue

Vous utiliserez une pompe pour recevoir le médicament de manière continue. Le mode d'emploi peut varier selon la marque et le modèle de la pompe que vous utilisez. Pour éviter toute interruption de l'administration de CARIPUL®, vous devez disposer d'une pompe à perfusion de rechange ainsi que des ensembles de perfusion intraveineuse.

Des ensembles de perfusion avec un filtre intégré de 0,22 micron doivent être utilisés.

La pompe à perfusion ambulatoire appropriée à l'administration de CARIPUL® est la pompe :

- CADD-Solis VIP

Elle est fabriquée par Smiths Medical.

Les accessoires pour les pompes compatibles avec l'administration de CARIPUL® sont les suivants :

- cartouche réservoir de médicament CADD jetable de 100 mL de Smiths Medical.
- tubulure de rallonge CADD avec filtre de 0,2 micron intégré (tubulure de rallonge CADD avec raccord Luer mâle, filtre de 0,2 micron éliminant l'air, pince et valve anti-siphon intégrée avec raccord Luer mâle) de Smiths Medical.

Le médecin ou personnel infirmier vous donnera des directives détaillées sur l'emploi et l'entretien de la pompe et des accessoires particuliers que vous utiliserez pour administrer le médicament (p. ex. remplacement des piles de la pompe, de la cartouche et de la tubulure).

Étapes de l'entretien du cathéter veineux central

Changez le pansement au point de sortie du cathéter 1 ou 2 fois par semaine, ou plus souvent, au besoin. Vous aurez besoin du matériel suivant : pansements, 2 contenants stériles, solution antiseptique de povidone iodée, tampons de gaze, alcool à 70 %, pommade antiseptique de povidone iodée, cotons-tiges stériles, ruban adhésif (non allergène), pansement transparent de 10 cm x 12 cm ou de 6 cm x 7 cm.

Maintenez des conditions stériles en tout temps. Si vous pensez avoir contaminé quelque chose, jetez le matériel et recommencez.

1. Rassemblez le matériel.
2. Stabilisez le cathéter pendant que vous enlevez le vieux pansement transparent.
3. Ouvrez la trousse pour pansements stériles.
4. Versez de l'alcool dans un contenant stérile.
5. Versez de la solution antiseptique de povidone iodée dans un contenant stérile.
6. Mettez de la pommade antiseptique de povidone iodée sur le champ stérile.
7. Ouvrez les pansements transparents sur le champ stérile.
8. Enlevez l'ancien pansement transparent.
9. Nettoyez le point de sortie du cathéter à l'aide de tampons de gaze de 2 x 2 po imbibés de solution antiseptique de povidone iodée. Nettoyez en vous éloignant progressivement du point de sortie du cathéter (jusqu'à 8 cm), tamponnez en mouvements circulaires.
10. Répétez l'étape précédente 3 fois.
- 11. Ne revenez jamais vers le point de sortie du cathéter avec le même tampon.**
12. Répétez les étapes 9 et 10 avec un tampon de gaze de 2 x 2 po imbibé d'alcool.
13. Appliquez de la pommade antiseptique de povidone iodée sur le point de sortie du cathéter à l'aide d'un coton-tige stérile.
14. Appliquez un nouveau pansement transparent stérile.
15. Fixez le cathéter à la peau avec du ruban adhésif en faisant une boucle de sécurité.

Dose habituelle

Votre médecin déterminera la dose de CARIPUL® et la durée du traitement qui vous conviennent le mieux. La dose prescrite sera basée sur votre poids et type de maladie. Cette dose pourra être augmentée ou réduite, selon votre réponse au traitement.

CARIPUL® est administré en perfusion intraveineuse continue lente (goutte-à-goutte).

Surdose

Consultez d'urgence un médecin si vous pensez avoir utilisé une trop forte dose de CARIPUL®. Les symptômes de surdose sont notamment les maux de tête, les nausées, les vomissements, la diarrhée, l'accélération du pouls, une sensation de chaleur ou des picotements, l'impression d'être sur le point de s'évanouir (faiblesse ou étourdissements), la perte de conscience et le collapsus.

Si vous pensez avoir reçu une trop grande quantité de CARIPUL[®], communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à CARIPUL[®]?

Lorsque vous recevez CARIPUL[®], vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Comme tous les médicaments, CARIPUL[®] peut causer des effets secondaires chez certains patients.

Effets secondaires très fréquents

- céphalée
- douleur à la mâchoire
- douleurs
- vomissements
- nausées
- diarrhée
- rougeurs du visage

Effets secondaires fréquents

- gêne ou douleur à l'estomac
- douleurs aux articulations
- anxiété, nervosité
- éruption cutanée
- douleur au site d'injection

Effets secondaires peu fréquents

- sueurs
- bouche sèche

Effets secondaires très rares

- fatigue, faiblesse
- agitation
- pâleur de la peau
- rougeur au site d'injection
- glande thyroïde hyperactive

Signalez à votre médecin ou à votre pharmacien tout effet secondaire qui devient grave ou inconfortable.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Allez immédiatement à l'hôpital
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
FRÉQUENT Saignement qui dure plus longtemps que d'habitude ou qui ne peut être arrêté, bleus qui se forment plus facilement que d'habitude		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Allez immédiatement à l'hôpital
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
Pouls anormalement lent ou rapide, étourdissements ou faiblesse, pouvant être les signes d'une chute de la tension artérielle (hypotension artérielle)			✓
Septicémie ou sepsis (infection du sang) : frissons, avec ou sans tremblements, et fièvre			✓
Douleur à la poitrine			✓
PEU FRÉQUENT			
Accumulation de liquide dans les poumons (œdème pulmonaire) : enflure ou difficultés respiratoires			✓
RARE Infection au site d'injection : rougeur, sensibilité, enflure ou pus au site d'injection		✓	
TRÈS RARE Réaction au site d'injection : sensibilité, sensation de brûlure ou de piqûre, enflure, rougeur, formation de vésicules sur la peau ou desquamation (peau qui pèle)		✓	
Obstruction du cathéter : étourdissements, faiblesse et difficultés respiratoires			✓
Sensation de serrement dans la poitrine			✓
Quantité excessive de sang pompée par le cœur (insuffisance cardiaque à débit élevé) : entraîne une toux persistante, un essoufflement, de la fatigue, une enflure des jambes et un gonflement du ventre causés par une accumulation de liquides			✓
Ascite : enflure causée par une accumulation de liquide autour de l'abdomen		✓	
Augmentation du volume de la rate : gêne abdominale en haut à gauche, sensation de plénitude ou douleur, difficulté à digérer un repas copieux		✓	
Crise cardiaque : sensation de serrement dans la poitrine, douleur irradiant dans le bras ou la mâchoire associée à un essoufflement, des nausées et une sensation de tête légère			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les 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 (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

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

Conservation

N'utilisez pas CARIPUL® après la date de péremption inscrite sur l'étiquette.

Conservez les fioles à une température entre 15 et 30 °C. Protégez du gel.

Respectez les règles de l'hôpital lorsque vous jetez des médicaments inutilisés et d'autres déchets.

Gardez CARIPUL® hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur CARIPUL® :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le site de Santé Canada (health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp), le site du fabricant (www.janssen.com/canada), ou encore en composant le 1-800-567-3331 ou 1-800-387-8781.

Le présent feuillet a été rédigé par Janssen Inc., Toronto (Ontario) M3C 1L9.

Dernière révision : décembre 2020

© 2020 JANSSEN Inc.

Marques de commerce utilisées sous licence.

Toutes les autres marques de commerce de tierces parties appartiennent à leurs propriétaires respectifs.