

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES



Dénomination Commune Internationale :

**TREPROSTINIL**

Nom commercial :

**REMODULIN®**

OMEDIT IDF 2016

Version : 9

Création : Mai 2006  
Révision : Octobre 2016

**Classe pharmacothérapeutique: agents anti-agrégants plaquettaires, héparine exclue**  
**Code ATC: B01AC21 (prostacycline)**

**MAJ 10/2016 EXTRAITS RCP - Source : ANSM rév [19/11/2015](#)**

### MODALITES DE PRESCRIPTION

#### Liste I

- Médicament soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en pneumologie ou en cardiologie.
  - La prescription de tréprostinil doit être réalisée **après avis du centre national de référence ou d'un centre de compétence de l'HTAP**. Il revient aux centres de référence/compétence d'évaluer le rapport bénéfice/risque des prescriptions médicamenteuses, au cas par cas.
- **Médicament rétrocédable (voie d'administration sous-cutanée)**  
*N.B : SMR insuffisant pour la voie d'administration IV.*
- Le Remodulin® n'est pas un médicament orphelin.

► **Initiation du traitement sous surveillance médicale intensive** dans une structure médicale (avec possibilité d'assurer des soins de réanimation).

*Remodulin® s'administre en perfusion sous-cutanée ou intraveineuse continue. En raison des risques associés aux cathéters veineux centraux à demeure, en particulier les infections graves systémiques, **la perfusion sous-cutanée (non diluée) est le mode d'administration préconisé** et la perfusion intraveineuse continue ne devra être envisagée que chez des patients stabilisés par perfusion sous-cutanée de tréprostinil mais qui ne tolèrent plus la voie sous-cutanée et si le niveau du risque encouru par la voie intraveineuse centrale est jugé acceptable.*

### POSOLOGIE

- **Initiation du traitement chez les patients non traités antérieurement par prostacyclines :**
  - Débit de perfusion initial : **1,25 ng/kg/min**.
  - Si cette dose initiale est mal tolérée (**flush, céphalées, hypotension, nausées, vomissements ou diarrhées**), diminuer le débit de perfusion à **0,625 ng/kg/min**.
- **Ajustement de la dose**
  - Le débit de la perfusion sera augmenté sous surveillance médicale, **par palier de 1,25 ng/kg/min par semaine** pendant les quatre premières semaines de traitement, **puis de 2,5 ng/kg/min par semaine**.
  - Ajustement individuel de la posologie, sous contrôle médical de façon à atteindre pour le traitement au long cours la dose assurant l'amélioration des symptômes avec une tolérance acceptable pour le patient.
  - **Un arrêt ou une diminution brutale de la perfusion de Remodulin® peut provoquer un rebond de l'hypertension artérielle pulmonaire.** Il est donc recommandé de ne pas

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES



Dénomination Commune Internationale :

**TREPROSTINIL**

Nom commercial :

**REMODULIN®**

OMEDIT IDF 2016

Version : 9

Création : Mai 2006  
Révision : Octobre 2016

interrompre la perfusion de Remodulin® et de la reprendre dès que possible après une diminution ou une interruption brutale ou accidentelle. Dans ce cas, les modalités pour réinstaurer la perfusion seront déterminées au cas par cas par un personnel soignant qualifié. Dans la majorité des cas, si la durée de l'interruption s'est limitée à quelques heures, la perfusion pourra être reprise avec le même débit. Les interruptions pendant de plus longues périodes peuvent nécessiter une nouvelle phase d'initiation et d'ajustement de la dose.

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

### • Relais par un traitement par Epoprostenol IV

Lorsque le passage à un traitement par époprostenol par voie IV est nécessaire, la phase de transition devra être réalisée **sous surveillance médicale attentive et adaptée au cas par cas**.

A titre indicatif, le schéma suivant est préconisé pour le transfert d'un traitement à l'autre :

- Dans un premier temps, la perfusion de tréprostinil sera **lentement diminuée** jusqu'à la **limite de 2,5 ng/kg/min**.
- Après **maintien pendant 1 heure** minimum à cette nouvelle dose de tréprostinil, le traitement par Epoprostenol IV pourra être initié à la **dose maximale de 2 ng/kg/min**.
- La dose de tréprostinil sera ensuite **diminuée à intervalles successifs de 2 heures** minimum **tout en débutant l'augmentation progressive de la dose d'époprostenol après maintien de la dose d'initiation pendant 1 heure minimum**.

### ❖ ADAPTATIONS POSOLOGIQUES

Population	Commentaire
<b>IH</b>	Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique <b>légère à modérée</b> (stade A à B de la classification de Child-Pugh) : <ul style="list-style-type: none"> <li>- augmentation de l'ASC de 260 % à 510 % ;</li> <li>- diminution de la clairance plasmatique du tréprostinil allant jusqu'à 80 %.</li> </ul> <p>➔ <b>Dose initiale diminuée à 0,625 ng/kg/min.</b></p>
<b>IR</b>	Absence de données. Compte tenu de l'excrétion essentiellement par voie urinaire du tréprostinil et de ses métabolites, en cas d'insuffisance rénale, la <b>prudence</b> est recommandée.
<b>Patients âgés (&gt; 65 ans)</b>	<b>Diminution de 20 % de la clairance plasmatique</b> du tréprostinil. D'une façon générale, en raison de la fréquence d'altération des fonctions hépatiques, rénales ou cardiaques, de maladies intercurrentes ou de traitements médicamenteux associés, la dose doit être <b>adaptée avec la plus grande prudence</b> chez les sujets âgés.
<b>Enfants et adolescents</b>	Les études cliniques disponibles <b>ne permettent pas d'établir</b> si l'efficacité et la sécurité du schéma posologique préconisé chez l'adulte sont extrapolables aux enfants et adolescents.
<b>Obésité</b>	Dose initiale et augmentations de doses suivantes à calculer sur le <b>poids corporel idéal théorique</b>

**MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI**

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

<b>Précaution d'emploi</b>	<b>Conduite à tenir</b>	<b>Remarque particulière</b>
<b>Hypotension systémique</b>	- <b>Ne pas initier</b> le traitement et arrêt de la perfusion en cas de PAS < à 85 mmHg. - Lors de chaque modification de la dose, <b>surveiller la pression artérielle systémique et le rythme cardiaque.</b>	Chez les sujets présentant une pression artérielle systémique basse, le traitement par tréprostinil peut majorer le risque d'hypotension systémique.
<b>Rebond de l'HTAP</b>	L'arrêt brutal ou la réduction importante et soudaine des doses de tréprostinil peut provoquer un rebond de l'hypertension artérielle pulmonaire	
<b>Œdème pulmonaire</b>	En cas d'apparition d'œdème pulmonaire lors du traitement, la possibilité d'une maladie veino-occlusive associée doit être envisagée. <b>Le traitement doit alors être arrêté.</b>	
<b>Risque hémorragique</b>	La <b>prudence</b> est recommandée en cas de saignements en raison du risque hémorragique augmenté par l'effet antiagrégant plaquettaire du tréprostinil.	
<b>Excipients à effet notoires (Sodium)</b>	<b>A Prendre en considération</b> pour les patients sous régime hyposodé strict.	
<b>Bactériémies et septicémies (liées au système d'administration IV)</b>	- <b>Privilégier le mode d'administration en perfusion continue de Remodulin® non dilué par voie sous-cutanée</b> - L'équipe soignante doit s'assurer que le patient est parfaitement entraîné et maîtrise entièrement la manipulation et le fonctionnement du dispositif de perfusion qu'il utilise.	Selon une étude rétrospective réalisée par les CDC (Centers for Disease Control) dans 7 centres aux États-Unis qui utilisaient Remodulin® IV pour le traitement de l'HTAP : <b>taux d'incidence des infections systémiques liées au cathéter de 1,10 événements pour 1000 jours-cathéter.</b>

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Dénomination Commune Internationale :

**TREPROSTINIL**

Nom commercial :

**REMODULIN®**

OMEDIT IDF 2016

Version : 9

Création : Mai 2006  
 Révision : Octobre 2016

### INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

#### + Diurétiques, agents antihypertenseurs ou autres vasodilatateurs

majoration du risque d'hypotension systémique.

Précaution d'emploi

#### + Defibrotide (Source = Thesaur ANSM 09/2016)

risque hémorragique majoré.

Association DECONSEILLEE

#### + Anagrelide (Source = Thesaur ANSM 09/2016)

risque hémorragique majoré.

Association DECONSEILLEE

#### + Anti-agrégants plaquettaires, antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS), thrombolytiques

le tréprostinil peut exercer un effet inhibiteur sur la fonction plaquettaire → risque hémorragique majoré.

Précaution d'emploi

#### + Anticoagulants oraux, héparines

risque hémorragique majoré.

Précaution d'emploi

#### + Furosémide

La clairance plasmatique du tréprostinil peut être légèrement réduite

Précaution d'emploi

#### + inhibiteur du CYP2C8 (ex : gemfibrozil, triméthoprime, déférasirox)

Risque d'augmentation de l'exposition au tréprostinil.  
 → Réajustement de la dose de tréprostinil si ajout ou interruption d'un inhibiteur du CYP2C8.

Précaution d'emploi

#### + inducteur du CYP2C8 (ex : rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, millepertuis)

Risque de diminution de l'exposition au tréprostinil.  
 → Réajustement de la dose de tréprostinil si ajout ou interruption d'un inducteur du CYP2C8.

Précaution d'emploi

### GROSSESSE ALLAITEMENT

*Aucune donnée disponible sur le CRAT le 10/08/2016*

#### Grossesse

Il n'y a pas de données suffisantes sur l'usage du tréprostinil chez la femme enceinte. Les études conduites chez l'animal sont insuffisantes pour déterminer les effets sur la grossesse. Le risque potentiel pour l'espèce humaine est inconnu. Remodulin® ne doit être utilisé au cours de la grossesse que si les bénéfices attendus contrebalancent les risques potentiels pour le fœtus.

**Femmes en âge de procréer : une contraception est recommandée en cas de traitement.**

#### Allaitement

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

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES



Dénomination Commune Internationale :

**TREPROSTINIL**

Nom commercial :

**REMODULIN®**

OMEDIT IDF 2016

Version : 9

Création : Mai 2006  
Révision : Octobre 2016

### Centres de référence et de compétence

Source : [ORPHANET](#) MAJ 10/2016

Il existe un réseau national HTAP : <http://www.reseau-htap.fr/reseau-francais-htap/charte.asp>

### Centre de référence de l'hypertension pulmonaire sévère

AP-HP Hôpital Bicêtre Unité de soins Intensifs de Pneumologie 78 rue du Général Leclerc 94270 Le Kremlin Bicêtre Médecin coordonnateur : Pr Gérald Simonneau Tel : 01 45 21 28 40  
[gerald.simonneau@abc.aphp.fr](mailto:gerald.simonneau@abc.aphp.fr)

#### Et ses Centres de compétences

**Alsace** : CHU de Strasbourg - Hôpital Civil

**Aquitaine** : CHU Bordeaux-GH Sud - Hôpital Haut-Lévêque

**Auvergne** : CHU Clermont-Ferrand - Hôpital Gabriel Montpied

**Basse-Normandie** : CHU de Caen - Hôpital de la Côte de Nacre

**Bourgogne** : CHU Dijon Bourgogne - Hôpital François Mitterrand

#### **Bretagne** :

- CHU de Brest - Hôpital de La Cavale Blanche

- CHU de Rennes - Hôpital Pontchaillou

**Centre** : CHRU de Tours - Hôpital Bretonneau

**Champagne-Ardenne** : CHU de Reims - Hôpital Robert Debré

**Haute-Normandie** : CHU de Rouen - Hôpital Charles Nicolle

**Languedoc-Roussillon** : CHRU de Montpellier - Hôpital Arnaud de Villeneuve

**Limousin** : CHU de Limoges - Hôpital Dupuytren

**Lorraine** : CHU de Nancy - Hôpital de Brabois

**Midi-Pyrénées** : CHU de Toulouse - Hôpital Larrey

**Nord-Pas-de-Calais** : CHRU de Lille - Hôpital Albert Calmette

#### **Outre-Mer** :

- CHU de Martinique - Hôpital P. Zobda-Quitman

- CHU de la Réunion - GHSR - GH Sud-Réunion

**Pays de la Loire** : CHU de Nantes - Hôpital Nord Guillaume et René Laënnec

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES



Dénomination Commune Internationale :

**TREPROSTINIL**

Nom commercial :

**REMODULIN®**

OMEDIT IDF 2016

Version : 9

Création : Mai 2006  
Révision : [Octobre 2016](#)

**Poitou-Charentes** : CHU de Poitiers

**Provence-Alpes-Côte d'Azur**

- CHU de Marseille - Hôpital nord
- CHU de Nice - Hôpital Pasteur

**Rhône-Alpes** :

- CHU de Lyon HCL - GH Est-Hôpital Louis Pradel
- CHU de Saint-Etienne - Hôpital Nord