

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

TRÉOSULFAN POUR INJECTION

Tréosulfan pour injection

Poudre lyophilisée, 5 g/fiole, perfusion intraveineuse

Antinéoplasique, agent alkylant

Marcan Pharmaceuticals Inc.
2 Gurdwara Road, Suite #112
Ottawa (ON) K2E 1A2 Canada

Date d'approbation initiale :
29 septembre 2025

Numéro de contrôle : 273673

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Aucune au moment de l'autorisation la plus récente.

TABLE DES MATIÈRES

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

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS 4	
1.1 Pédiatrie	4
1.2 Gériatrie	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.3 Administration	5
4.4 Reconstitution	6
4.5 Dose oubliée	6
5 SURDOSAGE 6	
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 7	
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	7
7.1 Populations particulières	10
7.1.1 Femmes enceintes.....	10
7.1.2 Femmes qui allaitent	10
7.1.3 Enfants.....	10
7.1.4 Personnes âgées	11
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	11
8.1 Aperçu des effets indésirables	11
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – adultes	11
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – adultes.....	13
8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	14
8.5 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants	15
8.6 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants	15

8.7	Effets indésirables observés après la commercialisation.....	15
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16
9.1	Aperçu des interactions médicamenteuses	16
9.4	Interactions médicament-médicament	16
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	16
10.1	Mode d'action.....	16
10.2	Pharmacodynamie	16
10.3	Pharmacocinétique	17
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	18
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	18
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	19
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	19
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	20
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	20
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	21
17	MONOGRAPHIES DE RÉFÉRENCE	22
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT E S.....	23

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

TRÉOSULFAN POUR INJECTION (tréosulfan pour injection) est indiqué, en association avec la fludarabine, dans le cadre d'un traitement de conditionnement précédant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH)

- chez les patients adultes atteints de LMA ou d'un SMD chez qui les traitements de conditionnement conventionnels présentent un risque accru,
- chez les enfants âgés de plus d'un an atteints de LMA ou d'un SMD.

Le tréosulfan doit être administré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le traitement de conditionnement précédant une ACSH.

Restrictions concernant l'utilisation

TRÉOSULFAN POUR INJECTION n'est pas indiqué pour la prise en charge de l'anémie de Fanconi et d'autres troubles caractérisés par un défaut de réparation de l'acide désoxyribonucléique (ADN) chez les patients qui subissent une ACSH.

1.1 Pédiatrie

Enfants et adolescents (> 1 an à 18 ans) : L'emploi de tréosulfan pour injection n'a pas fait l'objet d'études approfondies chez la population pédiatrique.

1.2 Gériatrie

Personnes âgées (> 65 ans) : Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent supposer que l'emploi de tréosulfan pour injection chez les personnes âgées n'entraîne aucune différence notable en matière d'innocuité ou d'efficacité.

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez aucun sous-groupe de la population âgée.

2 CONTRE-INDICATIONS

Le tréosulfan est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

- Maladie infectieuse active non maîtrisée
- Insuffisance grave et concomitante des fonctions cardiaque, pulmonaire, hépatique et rénale
- Anémie de Fanconi et autres troubles caractérisés par un défaut de réparation de l'ADN
- Grossesse
- Administration d'un vaccin vivant

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- Myélosuppression
- Cause une myélosuppression sévère et prolongée.
- Une greffe de cellules souches hématopoïétiques est nécessaire pour prévenir les complications potentiellement fatales de la myélosuppression prolongée.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Remarque : TRÉOSULFAN POUR INJECTION fabriqué par Marcan Pharmaceuticals Inc. est offert uniquement à une concentration de 5 g par fiole.

4.1 Considérations posologiques

TRÉOSULFAN POUR INJECTION doit être administré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le traitement de conditionnement précédant une ACSH.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

TRÉOSULFAN POUR INJECTION est administré en association avec la fludarabine.

Le schéma posologique recommandé est le suivant :

- Tréosulfan à raison de 10 g/m² de surface corporelle par jour sous forme de perfusion intraveineuse de 2 heures, administrée trois jours consécutifs (aux jours -4, -3 et -2) avant la perfusion de cellules souches (au jour 0). La dose totale de tréosulfan est de 30 g/m²;
- Fludarabine à raison de 30 mg/m² de surface corporelle par jour sous forme de perfusion intraveineuse de 30 minutes, administrée cinq jours consécutifs (aux jours -6, -5, -4, -3 et -2) avant la perfusion de cellules souches (au jour 0). La dose totale de fludarabine est de 150 mg/m²;
- L'administration du tréosulfan doit précéder celle de la fludarabine les jours -4, -3, -2 (schéma FT₁₀).

Santé Canada n'a pas autorisé l'emploi de TRÉOSULFAN POUR INJECTION chez les enfants âgés de moins d'un an.

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en présence d'une atteinte hépatique ou rénale légère ou modérée; le tréosulfan est toutefois contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale sévère (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

4.3 Administration

TRÉOSULFAN POUR INJECTION est conçu pour une utilisation intraveineuse en perfusion sur une période de 2 heures. L'administration intraveineuse doit être effectuée selon une technique sécuritaire afin d'éviter tout risque d'extravasation.

Lors de la manipulation du tréosulfan, il faut éviter toute inhalation et tout contact avec la peau ou les muqueuses. Il est interdit à une employée enceinte de manipuler des produits cytotoxiques.

On doit envisager l'administration d'un traitement antiémétique en prophylaxie pendant le traitement par TRÉOSULFAN POUR INJECTION.

4.4 Reconstitution

Dissoudre TRÉOSULFAN POUR INJECTION dans du chlorure de sodium pour injection à 0,45 % ou à 0,9 %, du glucose pour injection à 5 % ou de l'eau pour injection.

Pour dissoudre TRÉOSULFAN POUR INJECTION, il suffit d'ajouter du solvant dans le récipient en verre d'origine et d'agiter ce dernier. Les solutions reconstituées de TRÉOSULFAN POUR INJECTION peuvent être combinées dans une fiole en verre plus grande ou dans un sac à perfusion en copolymère d'acétate de vinyle-éthylène (EVA) ou en polyéthylène (PE).

Un temps de repos prolongé ou un léger réchauffement de la solution reconstituée (dans vos mains) sont utiles pour favoriser la dissolution si des problèmes sont observés à cet égard lors de l'agitation de la fiole.

Tableau 1 – Reconstitution

Taille de la fiole	Volume de diluant à ajouter à la fiole	Capacité approximative de la fiole	Concentration nominale par mL
5 g	100 mL	116,2 à 121,8 mL	50 mg/mL

La solution reconstituée de TRÉOSULFAN POUR INJECTION demeure stable pendant 24 heures à une température de 15 °C à 30 °C. Ne pas conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), ce qui pourrait entraîner la formation d'un précipité. Ne pas utiliser la solution si elle contient un précipité (voir [11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT](#)).

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

4.5 Dose oubliée

Le fait d'oublier une dose augmenterait le risque de rejet de la greffe primaire.

5 SURDOSAGE

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

Il n'existe aucun antidote connu en cas de surdosage de TRÉOSULFAN POUR INJECTION autre que la greffe de cellules souches hématopoïétiques. Sans la greffe de cellules souches hématopoïétiques, la dose recommandée de TRÉOSULFAN POUR INJECTION constituerait une surdose de tréosulfan.

Le principal effet toxique du tréosulfan est une profonde myéloablation et une pancytopenie. Une acidose, une toxicité cutanée, des nausées, des vomissements et une gastrite peuvent également survenir. Le profil hématologique doit être surveillé de près et des mesures de soutien énergiques doivent être instaurées si cela est jugé nécessaire par le médecin.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Poudre lyophilisée 5 g par fiole	Aucun

TRÉOSULFAN POUR INJECTION est présenté sous forme de poudre (ou agglomération de poudre) cristalline stérile blanche dans des fioles en verre à usage unique contenant 5 g de tréosulfan

TRÉOSULFAN POUR INJECTION à 5 g/fiole

Fiole en verre incolore de type I, munie d'un bouchon en caoutchouc et d'un capuchon en aluminium. Le bouchon de la fiole ne contient pas de latex de caoutchouc naturel.

Chaque boîte de TRÉOSULFAN POUR INJECTION contient 1 ou 5 fioles.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter l'[ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) de la [section 3](#), au début de la PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.

Les mises en garde suivantes concernent les différents effets physiologiques de TRÉOSULFAN POUR INJECTION dans un contexte d'ACSH.

Généralités

Le tréosulfan est considéré comme un irritant. L'administration intraveineuse doit être effectuée selon une technique sécuritaire. Si l'on soupçonne une extravasation, des mesures de sécurité générales doivent être mises en œuvre. Aucune mesure particulière n'a fait l'objet d'une recommandation.

Dans le cadre d'un essai clinique de phase III (MC-FludT.14/L Trial II), les effets indésirables survenus en cours de traitement (EISCT) ont été signalés par 92,6 % des patients du groupe recevant le tréosulfan. Les EISCT signalés le plus souvent appartenaient aux catégories suivantes : affections gastro-intestinales, troubles généraux et anomalies au site d'administration, et affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif; ils ont été signalés par 68,1 %, 56,3 % et 37,8 % des patients, respectivement.

Des EISCT de grade ≥ 3 selon les *Common Terminology Criteria for Adverse Events* ou CTCAE (critères communs de terminologie pour les événements indésirables) ont été signalés par 54,8 % des patients du groupe recevant le tréosulfan. Des effets indésirables sévères ont été signalés chez 8,5 % des patients traités par le tréosulfan.

Cancérogenèse et mutagenèse

Les affections secondaires malignes sont des complications bien établies chez les survivants à long terme après une ACSH.

Le risque qu'une seconde tumeur maligne puisse apparaître doit être expliqué au patient. À la lumière de données recueillies chez l'humain, le Centre international de Recherche sur le

Cancer (CIRC) estime que le tréosulfan est un agent cancérogène du groupe 1.

Cardiovasculaire

Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque sévère diagnostiquée par une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) < 40 % à l'électrocardiogramme (ECG) ou les sujets atteints d'insuffisance pulmonaire sévère ont été exclus de l'étude clinique pivot et, par conséquent, l'innocuité et l'efficacité du tréosulfan pour injection n'ont pas été établies chez ces patients.

Dans le cadre du programme clinique sur le tréosulfan, des cas d'arythmie cardiaque (p. ex., fibrillation auriculaire, arythmie sinusale) et d'insuffisance cardiaque sont survenus respectivement chez 18,1 % et 1,0 % des patients adultes recevant un traitement de conditionnement à base de tréosulfan. Les effets indésirables graves de nature cardiaque survenus pendant le traitement – dysfonction systolique du ventriculaire gauche, infarctus du myocarde, tachycardie auriculaire paroxystique et dysfonction du ventricule droit – ont été signalés chez des patients du groupe ayant reçu le tréosulfan pendant un essai clinique de phase III (MC-FludT.14/L Trial II), bien qu'aucun de ces effets n'a été considéré comme étant lié au tréosulfan.

Aucune étude clinique approfondie des intervalles QT/QTc n'a été menée pour écarter l'effet du tréosulfan pour injection sur l'allongement de l'intervalle QT *in vivo*. Les études *in vitro* ayant porté sur l'activité électrophysiologique du tréosulfan sur les principaux canaux ioniques cardiaques ainsi que les tests visant à déterminer le potentiel proarythmique des cardiomyocytes humains dérivés de cellules souches pluripotentes induites (CSPi) réalisés au moyen de matrices de microélectrodes n'ont pas révélé de changements fonctionnels ou structurels limitant la dose.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Le tréosulfan influence modérément la capacité de conduire ou d'utiliser des machines. Il se peut que certaines réactions indésirables associées au tréosulfan, comme les nausées, les vomissements ou les étourdissements, affectent la capacité à conduire un véhicule ou à faire fonctionner une machine.

La prudence reste de mise au moment de conduire un véhicule motorisé ou de faire fonctionner des machines potentiellement dangereuses.

Gastro-intestinal

Les mucosités buccales (y compris celles de gravité élevée) est un effet indésirable très fréquent du traitement de conditionnement à base de tréosulfan précédant une ACSH(8). Il est recommandé de recourir à un traitement prophylactique contre la mucosite, au moyen, notamment, d'antimicrobiens topiques, d'agents barrières, de glace et d'une hygiène buccale adéquate.

Réaction du greffon contre l'hôte

La réaction du greffon contre l'hôte (GvHD – *graft-versus-host disease*) est couramment observée après une ACSH. Les résultats respectifs obtenus avec le schéma à 10 g/m²/jour x 3 sont présentés dans le [tableau](#) ci-dessous.

Tableau 3 – Résumé des réactions du greffon contre l'hôte dans un essai contrôlé par comparateur actif (MC-FludT.14/L Trial II)

Paramètre	Tréosulfan	Busulfan	Valeur de <i>p</i>
Nombre de patients	268	283	

GvHD aiguë, tous grades confondus; % (IC à 95 %)	52,8 (46,8 à 58,8)	57,2 (51,5 à 63,0)	0,2038
GvHD aiguë, grade III/IV; % (IC à 95 %)	6,4 (3,4 à 9,3)	8,1 (4,9 à 11,3)	0,4267
GvHD chronique; % (IC à 95 %)	61,7 (55,1 à 68,3)	60,3 (53,8 à 66,7)	0,9964
GvHD chronique disséminée; % (IC à 95 %)	19,8 (14,5 à 25,1)	28,6 (22,5 à 34,7)	0,0750

Hépatique

Les taux de transaminases, de bilirubine, de gamma-glutamyl-transférase et de phosphatase alcaline sont généralement élevés chez les patients qui reçoivent un traitement de conditionnement à base de tréosulfan.

Hématologique

L'effet thérapeutique souhaité du traitement de conditionnement à base de tréosulfan est la survenue d'une profonde myélosuppression avec pancytopenie chez tous les patients. Il est donc recommandé de procéder fréquemment à un hémogramme jusqu'à ce que le système hématopoïétique se soit rétabli. Pendant les phases de neutropénie sévère (dans l'étude MC-FludT.17/M, la durée médiane de la période neutropénique était de 14 à 17,5 jours chez les adultes et de 21 à 24 jours chez les enfants), le risque d'infection est accru.

Par voie de conséquence, le recours à un traitement anti-infectieux prophylactique ou empirique (bactérien, viral, fongique) doit être envisagé. Des facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF, de l'anglais *granulocyte-colony stimulating factor*, et GM-CSF, de l'anglais *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*), des plaquettes et/ou des globules rouges doivent être administrés si nécessaire.

Surveillance et tests de laboratoire (voir aussi la [section 8.4](#))

Les patients qui reçoivent TRÉOSULFAN POUR INJECTION doivent faire l'objet d'une surveillance quotidienne consistant en la réalisation d'un hémogramme complet, comprenant une numération différentielle et une numération plaquettaire quantitative, jusqu'à la prise du greffon.

Il convient de mesurer quotidiennement les taux sériques de transaminases, de phosphatase alcaline et de bilirubine, et ce, jusqu'au 28^e jour de la transplantation afin de détecter une éventuelle hépatotoxicité.

On doit surveiller la fonction cardiaque sur une base régulière chez les patients qui reçoivent TRÉOSULFAN POUR INJECTION.

Neurologique

Dans le cadre du programme clinique sur le tréosulfan, des céphalées et des étourdissements ont respectivement été signalés chez 24,5 % et 9,0 % des patients adultes recevant un traitement de conditionnement à base de tréosulfan. Les effets indésirables neurologiques graves survenus en cours de traitement (hémorragie intracrânienne et syncope) ont été rapportés dans le groupe de patients recevant le tréosulfan dans le cadre d'un essai clinique de phase III (MC-FludT.14/L Trial II). L'effet a été considéré comme lié au tréosulfan dans un seul cas, soit celui d'un patient ayant présenté une encéphalite et une hémorragie intracrânienne à la suite d'une sepsie.

Respiratoire

Dans le cadre du programme clinique sur le tréosulfan, des cas d'épistaxis et de dyspnée ont

respectivement été signalés chez 10,3 % et 8,6 % des patients adultes recevant un traitement de conditionnement à base de tréosulfan. Les effets indésirables respiratoires graves survenus en cours de traitement (insuffisance respiratoire, hémorragie bronchopulmonaire et infection pulmonaire) ont été rapportés dans le groupe de patients recevant le tréosulfan dans le cadre d'un essai clinique de phase III (MC-FludT.14/L Trial II). Seule l'infection pulmonaire a été considérée comme étant liée au tréosulfan. Une corrélation significative a été établie entre l'âge et la toxicité respiratoire chez les enfants ayant reçu un traitement de conditionnement à base de tréosulfan.

Santé reproductive

Reproduction

Aussi bien les hommes sexuellement actifs que les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après celui-ci.

Fonction sexuelle

Une suppression ovarienne et une aménorrhée, lesquelles s'accompagnent de symptômes ménopausiques, surviennent couramment chez les patientes pendant la préménopause.

Fertilité

Le tréosulfan peut altérer la fertilité. Par conséquent, les hommes traités par le tréosulfan ne devraient pas concevoir un enfant pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après celui-ci. On doit les inciter à se renseigner sur la cryoconservation de leur sperme avant le début du traitement en raison du risque d'infertilité irréversible associé au traitement par le tréosulfan.

Peau

Une recrudescence des troubles cutanés (p. ex., éruption cutanée, dermatite) a été observée lorsque les patients recevaient une hydratation contenant du bicarbonate de sodium au cours de la perfusion de tréosulfan, car cela pourrait accélérer la formation d'époxydes alkylants selon le pH (voir [10.1 Mode d'action](#)). Les patients doivent éviter d'appliquer de la crème sur leur peau les jours de chimiothérapie.

Les jeunes enfants peuvent présenter un érythème fessier en raison de l'excrétion du tréosulfan dans l'urine.

On doit donc changer les couches fréquemment pendant les 6 à 8 heures suivant chaque perfusion de tréosulfan.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

On ne détient aucune donnée quant à l'emploi du tréosulfan chez la femme enceinte. Le tréosulfan est contre-indiqué pendant la grossesse (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si le médicament est excrété dans le lait maternel humain, mais puisque de nombreux médicaments le sont, on doit faire preuve de prudence.

L'allaitement doit être interrompu pendant un traitement par le tréosulfan.

7.1.3 Enfants

Enfants (> 1 an à 18 ans) : L'emploi du tréosulfan pour injection n'a pas fait l'objet d'études approfondies chez la population pédiatrique.

7.1.4 Personnes âgées

Quatre-vingt-un (13,2 %) des 613 patients adultes traités dans le cadre du programme d'essai clinique sur le tréosulfan pour injection étaient âgés de plus de 65 ans.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

La myélosuppression profonde/pancytopénie est l'effet thérapeutique souhaité du traitement de conditionnement et se produit chez tous les patients. L'hémogramme se rétablit généralement après une ACSH.

Les effets indésirables les plus fréquents (> 10 %) observés dans le cadre de cinq études cliniques menées auprès de 613 adultes recevant un traitement de conditionnement à base de tréosulfan précédant une ACSH comprennent les troubles gastro-intestinaux (nausées [38,5 %], stomatite [36,4 %], vomissements [22,5 %], diarrhée [15,2 %]), l'augmentation du taux de bilirubine (17,9 %), la fatigue (14,8 %), les infections (12,9 %) et la neutropénie fébrile (10,9 %).

Les effets indésirables les plus fréquents (> 10 %) observés dans le cadre de deux études cliniques menées auprès de 115 enfants recevant un traitement de conditionnement à base de tréosulfan précédant une ACSH comprennent les troubles gastro-intestinaux (stomatite [67,0 %], vomissements [41,7 %], diarrhée [34,8 %], nausées [27,8 %], douleur abdominale [17,4 %]), l'hépatotoxicité (26,1 %), la pyrexie (13,0 %), les infections (12,2 %), l'augmentation du taux d'alanine aminotransférase (11,3 %), l'alopécie (10,4 %) et le prurit (10,4 %).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – adultes

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

Les fréquences des effets indésirables signalés dans le [tableau](#) ci-dessous sont tirées d'un vaste essai clinique de phase III contrôlé par comparateur actif (MC-FludT.14/L Trial II) auquel 551 patients adultes ont participé et qui visait à comparer un traitement de conditionnement par le tréosulfan en association avec la fludarabine à un traitement de conditionnement à intensité réduite associant le busulfan et la fludarabine (NCT00822393). L'âge médian des patients appartenant à ce groupe était de 60 ans (intervalle de 31 à 70 ans); 61 % des patients étaient de sexe masculin; les maladies sous-jacentes étaient la leucémie myéloïde aiguë (64 %) et les syndromes myélodysplasiques (36 %).

Le tréosulfan était administré à raison de 10 g/m² de surface corporelle pendant trois jours consécutifs; le busulfan était administré à raison de 3,2 mg/kg pendant deux jours consécutifs. La fludarabine à raison de 30 mg/m² a été ajoutée dans les deux groupes pendant cinq jours consécutifs.

Tableau 3 – Résumé de la fréquence (survenant chez ≥ 5 % des patients traités) des effets

indésirables non hématologiques liés au traitement selon la classification par discipline médicale et les termes préférentiels du MedDRA (version 20.0) dans le cadre d'un essai contrôlé par comparateur actif (MC-FludT.14/L Trial II)

Effets indésirables survenus en cours de traitement (EISCT) de nature non hématologique	Fréquence (%)			
	EISCT tous grades confondus		EISCT de grade III/IV	
Groupe de traitement	Tréosulfan n = 270	Busulfan n = 283	Tréosulfan n = 270	Busulfan n = 283
Infections et infestations				
Infections	27,0	23,7	15,2	9,2
Affections du système immunitaire				
Réaction allergique	5,6	7,8	0,4	0,4
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Anorexie	8,9	9,2	1,9	1,4
Hypomagnésémie	5,2	2,8	0	0
Affections du système nerveux				
Céphalées	16,3	18,4	1,1	0,7
Étourdissements	6,3	4,9	0	0,4
Affections de l'oreille et du labyrinthe				
Vertiges	4,4	8,5	0	0,7
Affections vasculaires				
Hypertension	14,1	21,2	7,8	9,5
Hypotension	7,0	4,2	1,9	1,8
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Épistaxis	6,7	7,8	0	0,7
Dyspnée	5,2	7,8	0,7	1,4
Affections gastro-intestinales				
Mucosite buccale (stomatite)	37,8	47,7	5,9	7,4
Nausées	33,0	41,0	3,0	6,0
Vomissements	21,9	19,4	0,7	1,4
Diarrhée	15,9	18,4	1,5	1,4
Constipation	12,2	11,7	0,4	0
Douleur abdominale	10,7	9,9	1,5	0,7
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption maculopapuleuse	11,9	8,8	1,1	1,4
Prurit	5,9	4,2	0,4	0
Purpura	5,2	3,5	0	0

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Dorsalgie	14,8	13,1	2,6	0,4
Douleur osseuse	13,7	9,9	0,7	0,7
Arthralgie	10,0	3,5	0,7	0,4
Douleur aux extrémités	8,5	3,9	0,7	1,1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue	12,2	12,4	1,1	0
Fièvre	34,4	35,7	0,7	3,2
Œdème des membres	22,6	13,4	0,4	1,4
Frissons	7,4	5,7	0,4	0
Œdème localisé	5,9	4,9	0,4	0
Douleur	5,9	2,8	0,4	0
Investigations				
Augmentation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT)	8,5	6,4	5,2	3,2
Augmentation du taux d'aspartate transaminase (ASAT)	8,5	4,9	4,4	2,5
Augmentation du taux de bilirubine	9,3	6,4	3,3	2,8
Augmentation du taux de gamma-glutamyl-transférase (γ-GT)	7,4	12,0	4,4	8,8
Gain de poids	7,0	6,4	0	0

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – adultes

Autres effets indésirables observés avec le traitement de conditionnement à base de tréosulfan précédant une ACSH dans cinq essais cliniques menés auprès de patients adultes par disciplines médicales et termes préférentiels

Affections hématologiques et du système lymphatique : neutropénie fébrile.

Affections cardiaques : arythmie cardiaque (p. ex., fibrillation auriculaire, arythmie sinusale), arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, épanchement péricardique.

Affections oculaires : sécheresse oculaire.

Affections gastro-intestinales : douleur buccale, gastrite, dyspepsie, dysphagie, hémorragie gastro-intestinale, hémorragie buccale, distension abdominale, douleur œsophagienne ou gastro-intestinale, sécheresse buccale, colite neutropénique, œsophagite, inflammation anale, ulcération de la bouche.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : œdème, douleur thoracique non cardiaque, réaction au point d'injection, sensation de froid.

Affections hépatobiliaires : maladie veino-occlusive hépatique, hépatotoxicité, insuffisance hépatique, hépatomégalie, douleur hépatique.

Affections du système immunitaire : hypersensibilité.

Infections et infestations : sepsie, choc septique.

Investigations : hausse de la phosphatase alcaline, augmentation de la protéine C réactive, perte de poids, augmentation de la créatinine sanguine, augmentation du taux de lactate-

déshydrogénase sanguin.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperglycémie, acidose, intolérance au glucose, déséquilibre électrolytique.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : myalgie, faiblesse musculaire.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) : deuxième tumeur maligne secondaire au traitement.

Affections du système nerveux : neuropathie sensorielle périphérique, hémorragie intracrânienne, encéphalopathie, trouble extrapyramidal, syncope, paresthésie.

Affections psychiatriques : insomnie, état confusionnel, agitation.

Affections du rein et des voies urinaires : atteinte rénale aiguë, hématurie, douleurs urinaires, insuffisance rénale, cystite hémorragique, dysurie.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : pneumonite, épanchement pleural, inflammation pharyngée ou laryngée, toux, douleur laryngée ou oropharyngée, hoquet, hypoxie, dysphonie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : érythème, érythrodysesthésie palmoplantaire, alopecie, érythème multiforme, dermatite acnéiforme, éruption cutanée, hyperhidrose, sécheresse cutanée, érythème généralisé, dermatite, nécrose ou ulcère cutané, hyperpigmentation de la peau.

Affections vasculaires : bouffées vasomotrices, hématome, embolie, hémorragie.

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Hématologique

La suppression significative de la numération des cellules sanguines du patient est un épiphénomène typiquement associé à l'ACSH qui survient chez tous les patients. Afin de réduire la survenue d'effets indésirables attribuables à la cytopénie (anémie : fatigue, etc.; leucopénie : infections; thrombocytopénie : saignements), les patients reçoivent habituellement des transfusions de sang pendant la phase aplasique aiguë, soit entre l'ACSH et les 4 semaines qui suivent.

Tableau 4 – Durée des cytopénies chez les patients adultes ayant reçu le schéma FT₁₀

Durée (jours)	Neutropénie	Leucocytopénie	Thrombocytopénie	
	< 0,5 × 10 ⁹ /L	< 1 × 10 ⁹ /L	< 20 × 10 ⁹ /L	< 50 × 10 ⁹ /L
Médiane	14	14	13	15
25 ^e /75 ^e centiles	12/21	11/18	0/38	10/84

Biochimie clinique

Une proportion significative de patients affichait déjà des paramètres biologiques hépatiques dépassant la limite supérieure de la normale (LSN) au départ.

Tableau 5 – Proportion des 613 patients adultes dont les valeurs aux examens de laboratoire dépassent la LSN; n (% de patients)

Moment de l'évaluation	Constante biologique				
	ASAT	ALAT	γ-GT	PA	Bilirubine
Au départ	95 (15,6 %)	165 (27,0 %)	202 (33,4 %)	73 (12,2 %)	38 (6,2 %)
Jour -3	141 (24,9 %)	189 (32,4 %)	276 (48,3 %)	57 (10,2 %)	144 (24,6 %)
Jour -1	86 (14,8 %)	183 (30,9 %)	284 (49,0 %)	42 (7,4 %)	188 (31,6 %)
Jour +6	168 (28,4 %)	336 (56,2 %)	357 (61,0 %)	56 (9,8 %)	243 (40,5 %)
Jour +14	34 (5,8 %)	125 (20,9 %)	346 (59,2 %)	122 (21,4 %)	173 (29,0 %)
Jour +28	96 (16,7 %)	157 (26,7 %)	307 (54,1 %)	116 (20,5 %)	108 (18,5 %)
ALAT = alanine transaminase; ASAT = aspartate transaminase; PA = phosphatase alcaline; γ-GT = gamma-glutamyl-transférase					

Les valeurs moyennes de la créatinine se situaient dans les limites de la normale et sont restés sensiblement les mêmes pendant le traitement de conditionnement à base de

tréosulfan.

8.5 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

L'innocuité du tréosulfan (10-14 g/m² pendant trois jours consécutifs) en association avec la fludarabine (et surtout avec le thiotépa) a été évaluée dans deux études cliniques menées auprès de patients pédiatriques dont 70 présentaient une affection maligne (LMA, SMD, leucémie lymphoblastique aiguë [LLA], leucémie myélomonocytaire juvénile [LMMJ]) et 45 présentaient diverses maladies bénignes.

Comparativement aux patients adultes, les différences suivantes ont été observées : les troubles gastro-intestinaux (75,7 % vs 62,5 %) et les troubles hépatobiliaires (27,8 % vs 1,8 %) ont été observés plus souvent chez les patients pédiatriques; la durée médiane (25^e/75^e centiles) de la neutropénie était de 22 (17/26) jours chez les enfants atteints d'une maladie maligne et de 20 (16/26) jours chez les patients atteints d'une maladie bénigne et, par conséquent, elle était beaucoup plus longue que chez les patients adultes (14 [12/21] jours); la fréquence globale d'infections chez les 115 patients pédiatriques était de 12,2 %, ce qui est néanmoins comparable à celle que l'on observe chez les adultes.

8.6 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants

Autres effets indésirables observés avec le traitement de conditionnement à base de tréosulfan précédant une ACSH dans deux essais cliniques menés auprès de patients pédiatriques par disciplines médicales et termes préférentiels

Affections hématologiques et du système lymphatique : neutropénie fébrile.

Affections oculaires : hémorragie conjonctivale, sécheresse oculaire.

Affections gastro-intestinales : dysphagie, douleur buccale, colite neutropénique, inflammation anale, dyspepsie, proctite, douleur gastro-intestinale, constipation.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : frissons, fatigue, douleur.

Affections hépatobiliaires : maladie veino-occlusive hépatique, hépatomégalie.

Investigations : augmentation du taux d'aspartate aminotransférase, augmentation du taux de bilirubine, augmentation du taux de gamma-glutamyl-transférase.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : alcalose, déséquilibre électrolytique, hypomagnésémie.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : douleur aux extrémités.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) : deuxième tumeur maligne secondaire au traitement.

Affections du système nerveux : céphalées, paresthésie, crise convulsive.

Affections psychiatriques : insomnie, état confusionnel, agitation.

Affections du rein et des voies urinaires : atteinte rénale aiguë, insuffisance rénale, cystite non infectieuse.

Affections des organes de reproduction et du sein : érythème scrotal.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : douleur oropharyngée, épistaxis, hypoxie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : dermatite exfoliative, éruption maculopapuleuse, éruption cutanée, érythème, douleur cutanée, hyperpigmentation de la peau, ulcère cutané, érythème multiforme, urticaire, dermatite bulleuse, dermatite acnéiforme, érythrodysesthésie palmoplantaire, érythème fessier.

Affections vasculaires : syndrome de fuite capillaire, hypertension, hypotension.

8.7 Effets indésirables observés après la commercialisation

Dans un rapport émanant d'un essai mené à l'initiative d'un investigateur auprès d'enfants atteints d'immunodéficience primaire, quatre cas de crises convulsives survenus après un traitement de conditionnement à base de tréosulfan ont été répertoriés.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Aperçu des interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses avec le tréosulfan n'ont pas été étudiées *in vivo*. Les études *in vitro* détaillées n'ont pas permis d'exclure complètement la possibilité d'interactions médicamenteuses entre les fortes concentrations plasmatiques de tréosulfan et les substrats du CYP3A4, du CYP2C19 ou de la P-gp.

Selon une modélisation pharmacocinétique fondée sur la physiologie de substrats à indice sensible, comme le midazolam, l'oméprazole et la digoxine, pour le CYP3A4, le CYP2C19 et la P-gp, respectivement, on prévoit une faible interaction (rapport de l'ASC $\geq 1,25$ et < 2) dans le cas du CYP3A4 et du CYP2C19, et une interaction négligeable (rapport de l'ASC $< 1,25$) dans le cas de la P-gp. Par conséquent, les produits médicaux ayant un indice thérapeutique étroit qui sont des substrats du CYP3A4 ou du CYP2C19 ne devraient pas être administrés pendant un traitement par le tréosulfan.

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le tréosulfan est un promédicament d'un agent alkylant bifonctionnel qui exerce une activité cytotoxique sur les cellules souches hématopoïétiques. L'activité du tréosulfan résulte de sa conversion pH-dépendante spontanée en monoépoxyde intermédiaire et en diépoxybutane.

Ces époxydes alkylants forment une liaison croisée avec le centre nucléophile de l'ADN et d'autres molécules biologiques intervenant dans diverses fonctions physiologiques et sont considérés responsables des effets immunosuppresseurs et antinéoplasiques et de la déplétion des cellules souches.

10.2 Pharmacodynamie

Le tréosulfan est doté d'une large activité antinéoplasique et antileucémique, laquelle a été démontrée sur des lymphomes/leucémies, sarcomes et hépatomes de souris et de rats transplantés, des xénogreffes de tumeurs humaines, des biopsies de tumeurs et des lignées cellulaires humaines.

Les effets immunosuppresseurs du tréosulfan sont attribuables à sa toxicité contre les cellules progénitrices hématopoïétiques primitives et engagées ainsi que les cellules T et NK, à la réduction de la cellularité des organes lymphatiques primaires et secondaires et à un effet préventif contre la « tempête de cytokines » qui précède le développement de la réaction du greffon contre l'hôte (GvHD) et qui intervient dans la pathogenèse du syndrome d'obstruction sinusoïdale du foie. En raison des taux élevés de prise de greffe après l'administration des doses recommandées de tréosulfan pour injection, aucune relation dose-réponse claire quant à la prise de greffe ou au temps nécessaire pour la prise de greffe après l'ACSH n'a été décrite.

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du tréosulfan pour injection a été étudiée chez 24 patients adultes participant à un essai prospectif portant sur un schéma de conditionnement associant le tréosulfan et la fludarabine précédant une ACSH. Les patients ont reçu une dose quotidienne de 14 g/m² de tréosulfan par voie intraveineuse pendant trois jours consécutifs.

Avec une demi-vie terminale de près de 2 heures et aucune concentration prédose quantifiable les deuxième et troisième jours de traitement, rien ne laisse présumer une accumulation de tréosulfan pour injection dans le plasma après l'administration de plusieurs doses. Les valeurs médianes de tous les paramètres pharmacocinétiques étaient tout à fait comparables pour la première et la troisième administration. D'autres paramètres pharmacocinétiques sont présentés dans la documentation pour des doses allant de 8 à 14 g/m² de tréosulfan administrées par perfusion sur 2 heures.

Tableau 6 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du tréosulfan chez les patients adultes (moyennes arithmétiques ± écart-type)

Dose de TRÉO (g/m ²)	n	C _{max} (mcg/mL)	ASC _{0-∞} (mcg/mL × h)	t _{1/2} (h)	CL _{tot} mL/min	V _{éé} (L)	Référence
8	4	181 ± 36	541 ± 107	1,75 ± 0,06	255 ± 59	30 ± 8	Hilger <i>et al.</i>
10	3	306 ± 94	940 ± 293	1,99 ± 0,61	190 ± 63	26 ± 12	
12	8	260 ± 35	898 ± 104	2,1 ± 0,5	225 ± 23	34 ± 5	Beelen <i>et al.</i>
14	10	322 ± 47	1 104 ± 173	2,0 ± 0,6	216 ± 32	31 ± 7	
12	4	461 ± 102	1 365 ± 293	1,73 ± 0,10	154 ± 35	16,9 ± 4,3	Nemecek <i>et al.</i>
14	12	409 ± 84	1 309 ± 262	1,83 ± 0,30	185 ± 37	22,1 ± 3,8	
14	24	471 ± 87	1 462 ± 261	1,84 ± 0,30	298 ± 63	46,9 ± 9,0	MC-FludT.14/L Trial I

ASC_{0-∞} = aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps calculée du moment zéro jusqu'à l'infini; CL_{tot} = clairance totale; C_{max} = concentration plasmatique maximale; V_{éé} = volume de distribution à l'état d'équilibre

Références :

Hilger, R.A., *et al.* Clinical pharmacokinetics of intravenous treosulfan in patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1998;42: 99-104.

Beelen, D.W., *et al.* Dose-escalated treosulphan in combination with cyclophosphamide as a new preparative regimen for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with an increased risk for regimen-related complications. *Bone Marrow Transplant*, 2005;35(3):233-241.

Nemecek, E.R., *et al.* Conditioning with treosulfan and fludarabine followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation for high-risk hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*, mars 2011;17(3):341-350.

Absorption : Après l'administration intraveineuse, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes à la fin de la période de perfusion. Les concentrations plasmatiques maximales (moyenne ± écart-type) chez les patients adultes après une perfusion intraveineuse de 2 heures sont présentées au [tableau 6](#).

Distribution : Le tréosulfan est rapidement distribué dans l'organisme; par contre, sa capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique est plutôt limitée (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Le volume de distribution chez les patients adultes est d'environ 20 à 47 litres. On n'a observé aucune accumulation de la dose avec le traitement quotidien recommandé pendant trois jours consécutifs.

La thermophorèse à micro-échelle a permis de mettre en évidence que le tréosulfan ne se lie pas à l'albumine sérique humaine.

Métabolisme : Dans des conditions physiologiques (pH de 7,4 et température de 37 °C), le tréosulfan inactif sur le plan pharmacologique est spontanément converti (par une voie

non enzymatique) en monoépoxyde intermédiaire actif (2S,3S)-1,2-époxybutane-3,4-diol-4-méthanesulfonate) et finalement en L-diépoxybutane (2S,3S)-1,2:3,4-diépoxybutane.

Élimination : Les concentrations plasmatiques du tréosulfan déclinent de façon exponentielle. Un modèle à deux compartiments avec élimination de premier ordre décrit le mieux les données de concentration plasmatique du tréosulfan.

La demi-vie terminale ($T_{1/2\beta}$) du tréosulfan administré par voie intraveineuse est d'environ 2 heures. Environ 14 à 40 % de la dose de tréosulfan est excrétée sous forme inchangée dans l'urine en 24 heures.

Populations et états pathologiques particuliers

Enfants et adolescents (> 1 an à 18 ans) : L'emploi du tréosulfan pour injection n'a pas fait l'objet d'études approfondies chez la population pédiatrique.

Personnes âgées : Entre les patients âgés de moins de 50 ans et ceux âgés de 50 ans et plus, seules de petites différences ont été remarquées en ce qui a trait aux paramètres pharmacocinétiques.

Sexe : Les valeurs médianes de la $C_{\max}$, de l'ASC, de la demi-vie, de la clairance totale et du volume de distribution étaient tout à fait comparables entre les hommes et les femmes.

Insuffisance hépatique : Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée avec le tréosulfan chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, car ces patients sont généralement exclus des ACSH.

Insuffisance rénale : Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée avec le tréosulfan chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, car ces patients sont généralement exclus des ACSH. Environ 14 à 40 % du tréosulfan est excrété dans l'urine; toutefois, on n'a observé aucune influence de la fonction rénale sur la clairance globale de cet agent.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Les fioles de TRÉOSULFAN POUR INJECTION qui ne sont pas ouvertes doivent être conservées à une température de 25 °C (77 °F), les limites permises étant de 15 °C à 30 °C (59 °F à 86 °F).

Lorsque TRÉOSULFAN POUR INJECTION est dissout dans du chlorure de sodium pour injection à 0,45 % ou 0,9 % ou du glucose pour injection à 5 % ou de l'eau pour injection, il demeure stable pendant 24 heures s'il est conservé entre 15 °C et 30 °C.

Ne pas réfrigérer (entre 2 °C et 8 °C), car un précipité pourrait se former. Ne pas utiliser la solution si elle contient un précipité.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

TRÉOSULFAN POUR INJECTION est un médicament cytotoxique. Suivre les procédures spéciales applicables en ce qui concerne sa manipulation et son élimination.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

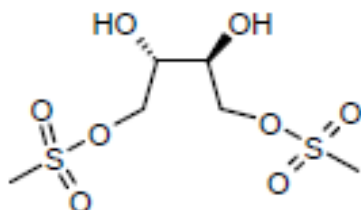
Substance pharmaceutique

Nom propre : tréosulfan

Nom chimique : (2S,3S)-2,3-dihydroxy-4-(méthanesulfonyloxy)butyl méthanesulfonate

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_6H_{14}O_8S_2$; 278,30 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Aspect physique : Poudre blanche ou blanc cassé

pKa : 12,36

Solubilité : Le tréosulfan est soluble dans l'eau et dans le méthanol.

De plus, il est soluble dans différents tampons de pH 1,2, ainsi que de pH 6,0 à 8,0.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 7 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques portant sur l'ACSH

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe (masculin/fémnin)
MC-FludT.14/L Trial I	Étude de phase III, ouverte, à répartition aléatoire, en mode parallèle, avec méthodologie séquentielle par groupes, contrôlée par comparateur actif menée auprès de patients adultes atteints de LMA ou de SMD	<u>Groupe tréosulfan :</u> 14 g/m²/jour Perfusion i.v. (2 heures) Jours -6 à -4 avant l'ACSH (jour 0)	168	57,3 (21-70) ans	76/92
		<u>Groupe témoin (FB) :</u> 3,2 mg/kg/jour Perfusion i.v. (2 heures) Jours -4 et -3 avant l'ACSH (jour 0)	152	57,8 (24-70) ans	85/67
MC-FludT.14/L Trial II	Étude de phase III, ouverte, à répartition aléatoire, en mode parallèle, avec méthodologie séquentielle par groupes, contrôlée par comparateur actif menée auprès de patients adultes atteints de LMA ou de SMD	<u>Groupe tréosulfan :</u> 10 g/m²/jour Perfusion i.v. (2 heures) Jours -4 à -2 avant l'ACSH (jour 0)	270	59,3 (37-70) ans	163/107
		<u>Groupe témoin (FB) :</u> 3,2 mg/kg/jour Perfusion i.v. (2 heures) Jours -4 et -3 avant l'ACSH (jour 0)	283	59,9 (31-70) ans	173/110

FB = fludarabine plus busulfan

MC-FludT.14/L comprend deux études distinctes contrôlées par comparateur actif qui diffèrent par le traitement à base de tréosulfan utilisé. Les deux essais comparaient l'association tréosulfan/fludarabine à un traitement de conditionnement à intensité réduite associant le busulfan et la fludarabine (FB₂) auprès de patients âgés et/ou atteints de LMA ou de SMD qui ne sont pas admissibles à un conditionnement myéloablatif standard. Dans le premier essai, on a utilisé une dose de tréosulfan de 14 g/m²/jour × 3 jours (schéma FT₁₄). Une analyse provisoire réalisée après l'inclusion de 330 patients a mis en évidence un taux de mortalité liée à la greffe légèrement plus élevé dans le groupe de traitement expérimental, principalement en raison d'une hausse des cas d'infections qui s'explique par une prolongation considérable de la durée de la neutropénie comparativement au conditionnement d'intensité réduite (schéma FB₂). Pour réduire la durée de la neutropénie, la dose de tréosulfan était réduite, passant de 14 à 10 g/m²/jour × 3 jours. De plus, le tréosulfan n'était désormais plus administré aux jours -6/-5/-4, mais bien aux jours -4/-3/-2 dans l'essai subséquent, Trial II (schéma FT₁₀). L'essai Trial II est considéré comme l'étude pivot parce que le régime médicamenteux utilisé constitue le schéma posologique définitif proposé pour les patients adultes qui présentent une affection maligne (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)). Le rapport final de cette étude présente les résultats obtenus auprès de 570 patients.

Résultats de l'étude

La survie sans événement (SSE) à 2 ans était le principal critère d'évaluation de l'étude pivot 14/L Trial II. La supériorité du traitement avec le tréosulfan par rapport au traitement avec le busulfan a pu être démontrée. Les analyses de la SSE à 2 ans pour divers sous-groupes prédéfinis (type de donneur, catégorie de risque, maladie, groupe d'âge, score HCT-CI [de l'anglais *Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index* ou indice de comorbidité spécifique à la greffe de cellules souches hématopoïétiques], état de rémission au début de l'étude et diverses combinaisons de ces paramètres), étaient toujours en faveur du traitement par le tréosulfan (rapport de risque [RR] du schéma FT₁₀ vs FB₂ < 1), avec une seule exception (catégorie de risque II des patients chez qui une maladie résiduelle minimale a été décelée; RR = 1,18 [IC à 95 % : 0,61, 2,26]).

Les résultats des paramètres d'évaluation primaires et secondaires sont résumés dans le [tableau 8](#).

Tableau 8 – Résultats de l'étude 14/L Trial II menée auprès de patients atteints de LMA ou de SMD à 2 ans (ensemble d'analyse intégral)

Paramètre	Groupe tréosulfan % (IC à 95 %)	Groupe busulfan % (IC à 95 %)	Rapport de risque (IC à 95 %)	Valeur de <i>p</i>
Nombre de patients	268	283		
Survie sans événement ^a	65,7 (59,5 à 71,2)	51,2 (45,0 à 57,0)	0,64 (0,49 à 0,84) ^b	0,00058 ^{b,d}
Survie globale ^a	72,7 (66,8 à 77,8)	60,2 (54,0 à 65,8)	0,64 (0,48 à 0,87) ^b	0,0037 ^b
Incidence cumulative de mortalité sans rechute	12,0 (8,0 à 15,9)	20,4 (15,5 à 25,2)	0,63 (0,41 à 0,97) ^c	0,0343 ^c
Incidence cumulative de rechute/progression	22,0 (16,9 à 27,1)	25,2 (20,0 à 30,3)	0,82 (0,59 à 1,16) ^c	0,2631 ^c
^a Selon les estimations effectuées par la méthode de Kaplan-Meier; ^b Valeurs ajustées selon le type de donneur, la catégorie de risque et le centre, selon de modèle de régression Cox; ^c Valeurs ajustées selon le type de donneur (facteur) et la catégorie de risque (strate) selon le modèle de Fine et Gray; ^d Valeur de <i>P</i> pour le test de supériorité				

Études menées auprès d'enfants

Chez les patients pédiatriques, une étude a été menée avec un schéma de conditionnement qui consistait en l'administration journalière de 10, 12 ou 14 g/m² de tréosulfan pendant trois jours consécutifs (aux jours -6/-5/-4) en concomitance avec 30 mg/m² de fludarabine aux jours -7 à -3. L'innocuité et l'efficacité n'ont pu être établies sur la base de cette étude.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Un traitement intraveineux subchronique de quatre semaines consistant à administrer à des rats 10, 50 ou 150 mg de tréosulfan/kg de poids corporel/jour (dose équivalente humaine : 1,6, 8,1 ou 24,3 mg/kg de poids corporel/jour) a provoqué des changements hématologiques, une diminution du poids relatif de la rate et du thymus dans le contexte d'une atrophie lymphoïde et une dépression de la moelle osseuse. On a observé une infiltration lymphohistiocytaire dans la musculature squelettique et des signes d'hématurie, surtout chez les animaux mâles. La dose sans effet nocif observé (DSENO) était inférieure à 10 mg/kg de poids corporel/jour. Une exposition générale linéaire liée aux doses de tréosulfan et de monoépoxyde de tréosulfan a été mise en évidence chez les animaux, sans accumulation ni disparités entre les mâles et femelles. Des administrations intraveineuses uniques de 500 mg/kg de poids corporel de tréosulfan (dose équivalente humaine : 81 mg/kg de poids corporel) aux rats juvéniles (10^e jour après la naissance) et jeunes adultes (34^e ou 35^e jour après la naissance) a permis de mettre en évidence que la capacité du tréosulfan à traverser la barrière hémato-encéphalique était très faible. Les concentrations de tréosulfan étaient de 95 % à 98 % plus faibles dans le tissu cérébral que dans le plasma. Cependant, une exposition environ trois fois plus élevée a été

constatée dans le tissu cérébral des rats juvéniles que dans celui des jeunes adultes.

Le traitement subchronique des rats juvéniles, du 10^e au 35^e après la naissance, avec des doses quotidiennes de 10, 50 ou 100 mg/kg de poids corporel de tréosulfan (dose équivalente humaine : 1,6, 8,1, 16,2 mg/kg de poids corporel) a provoqué des changements hématologiques totalement réversibles dans tous les groupes traités. Un léger retard sur le plan du développement physique, se traduisant par une diminution du poids corporel et du poids relatif des organes, ainsi qu'un léger retard sur le plan de l'ouverture vaginale ont été observés chez les rats ayant reçu la dose élevée.

17 MONOGRAPHIES DE RÉFÉRENCE

1. ^{Pr}Trecondyv[®], tréosulfan pour injection, 1 g/fiole et 5 g/fiole. Numéro de contrôle : 244137. Monographie de produit, Medexus Inc., 25 juin 2021.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT E S

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

PrTRÉOSULFAN POUR INJECTION

tréosulfan pour injection

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **TRÉOSULFAN POUR INJECTION** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **TRÉOSULFAN POUR INJECTION**.

Mises en garde et précautions importantes

Myélosuppression : L'effet escompté de TRÉOSULFAN POUR INJECTION est la myélosuppression, en vue de vous préparer pour une greffe de cellules souches du sang d'un donneur. Cette maladie est très grave et potentiellement mortelle. La seule façon de récupérer d'une myélosuppression est la greffe de cellules souches du sang. Votre professionnel de la santé surveillera étroitement la santé de vos cellules sanguines pendant la prise de TRÉOSULFAN POUR INJECTION ainsi qu'après votre greffe. Les faibles taux de cellules sanguines dureront plus longtemps chez les enfants et les adolescents que chez les adultes. Si vous ressentez l'un ou l'autre des symptômes suivants, parlez-en sans tarder à votre professionnel de la santé :

- symptômes d'infection, y compris fièvre, frissons, mal de gorge, ulcères dans la bouche
- faiblesse, fatigue
- tendance aux ecchymoses (bleus), saignements de nez, des gencives ou dans la bouche, petits points rouges sur la peau
- éruption cutanée
- essoufflement
- pâleur de la peau, des lèvres et du lit des ongles

Pourquoi utilise-t-on TRÉOSULFAN POUR INJECTION?

TRÉOSULFAN POUR INJECTION est utilisé en association avec la fludarabine en vue de préparer les patients à recevoir une greffe de cellules souches du sang d'un donneur :

- chez les adultes présentant des cancers du sang, soit une leucémie myéloïde aiguë (LMA) ou un syndrome myélodysplasique (SMD), qui ne peuvent tolérer les traitements par les préparations conventionnelles;
- chez les enfants de plus d'un an et les adolescents présentant une LMA ou un SMD.

Comment TRÉOSULFAN POUR INJECTION agit-il?

L'ingrédient médicinal que renferme TRÉOSULFAN POUR INJECTION est le tréosulfan, une substance qui appartient à un groupe de médicaments appelés agents alkylants. TRÉOSULFAN POUR INJECTION est utilisé pour préparer les patients en vue d'une greffe de cellules souches sanguines. TRÉOSULFAN POUR INJECTION détruit les cellules de moelle osseuse. Cela permet la transplantation de nouvelles cellules souches du sang d'un donneur entraînant la

production de cellules sanguines saines.

Quels sont les ingrédients de TRÉOSULFAN POUR INJECTION?

Ingrédient médicinal : tréosulfan

Ingrédients non médicinaux : aucun

TRÉOSULFAN POUR INJECTION se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Poudre lyophilisée, 5 g/fiole

N'utilisez pas TRÉOSULFAN POUR INJECTION dans les cas suivants :

- Si vous êtes allergique (hypersensible) au tréosulfan;
- Si vous avez une infection non traitée;
- Si vous avez de graves problèmes affectant votre cœur, vos poumons, votre foie ou vos reins;
- Si vous êtes né(e) avec un trouble de la réparation de l'ADN, une affection qui diminue la capacité de votre organisme à réparer l'ADN (qui transporte votre information génétique), comme l'anémie de Fanconi;
- Si vous êtes enceinte ou pensez l'être;
- Si vous avez reçu dernièrement, ou devez recevoir sous peu, un vaccin vivant, comme ceux contre le trio rougeole-oreillons-rubéole (ROR) ou contre la varicelle.

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

- si vous avez des problèmes affectant votre cœur ou vos poumons;
- si vous allaitez. Vous ne devez pas allaiter pendant la prise de TRÉOSULFAN POUR INJECTION.

Autres mises en garde :

- **Risque de cancer** : TRÉOSULFAN POUR INJECTION peut accroître le risque de développer ultérieurement un autre cancer.
- **Conduite de véhicules et utilisation de machines** : TRÉOSULFAN POUR INJECTION peut causer des nausées, des vomissements et des étourdissements, ce qui pourrait affecter votre capacité à conduire un véhicule ou à faire fonctionner une machine. Attendez de voir comment vous réagissez à TRÉOSULFAN POUR INJECTION avant de faire de telles activités.
- **Ulcères dans la bouche** : L'inflammation des tissus de la bouche et les ulcères buccaux sont des effets secondaires fréquemment associés à TRÉOSULFAN POUR INJECTION. Pour aider à réduire l'inflammation et les ulcères dans la bouche, vous pouvez :
 - Avoir une bonne hygiène buccale (garder la bouche et les dents propres).
 - Utiliser des rince-bouche qui tuent les bactéries (antimicrobiens) ou forment une barrière protectrice sur les tissus.
 - Appliquer de la glace sur les tissus de la bouche. Cela réduira la circulation sanguine, ainsi que la quantité de TRÉOSULFAN POUR INJECTION qui atteint ces tissus.
- **Analyses sanguines** : TRÉOSULFAN POUR INJECTION est un médicament qui tue les cellules, utilisé pour réduire le nombre de cellules sanguines. À la dose recommandée, c'est l'effet souhaité. On vous fera passer régulièrement des analyses sanguines en cours de

traitement pour s'assurer que vos numérations globulaires ne chutent pas trop. Votre professionnel de la santé effectuera également des analyses sanguines pour surveiller la santé de votre foie et de votre cœur, ainsi que pour vérifier la présence d'autres effets secondaires. Votre professionnel de la santé déterminera à quels moments les analyses sanguines seront effectuées, et il en interprétera les résultats.

- **Effets secondaires graves affectant le cœur et les poumons :** TRÉOSULFAN POUR INJECTION peut causer de graves effets secondaires affectant le cœur et les poumons. On vous surveillera pour déceler tout signe de ces effets secondaires. Pour en savoir plus, consultez le tableau intitulé **Effets secondaires graves et mesures à prendre** présenté plus bas.
- **Contraception pour les hommes et les femmes :** Les hommes et les femmes doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant la prise de TRÉOSULFAN POUR INJECTION et pendant les 6 mois suivant la dernière dose. Vous ne devez pas tomber enceinte ni concevoir un enfant pendant la prise de TRÉOSULFAN POUR INJECTION ni pendant les 6 mois qui suivent la fin du traitement, car TRÉOSULFAN POUR INJECTION pourrait être nocif pour votre bébé à naître ou celui de votre conjointe. Consultez votre professionnel de la santé pour savoir quelles méthodes de contraception pourraient vous convenir.
- **Fertilité chez les hommes et les femmes :** TRÉOSULFAN POUR INJECTION peut vous rendre infertile. Cela veut dire que vous pourriez ne plus pouvoir être enceinte ou concevoir un enfant après avoir pris TRÉOSULFAN POUR INJECTION. Chez les femmes, TRÉOSULFAN POUR INJECTION peut faire en sorte que vous cessiez d'ovuler et vous pourriez également cesser d'avoir vos règles, ce qui peut provoquer des symptômes de ménopause, même si vous n'êtes pas en période de préménopause. Vous devriez discuter des moyens de préserver votre fertilité avec votre professionnel de la santé avant de commencer à prendre TRÉOSULFAN POUR INJECTION. Les patients de sexe masculin devraient envisager de conserver leur sperme avant de commencer à prendre TRÉOSULFAN POUR INJECTION.
- **Érythème fessier :** L'érythème fessier avec lésion de la peau entourant l'anus peut survenir chez les enfants qui portent des couches. Cela s'explique par le fait que TRÉOSULFAN POUR INJECTION passe dans l'urine, ce qui peut endommager la peau. On doit donc changer les couches fréquemment pendant les 6 à 8 heures suivant l'administration de chaque dose de TRÉOSULFAN POUR INJECTION.

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

Comment utiliser TRÉOSULFAN POUR INJECTION?

TRÉOSULFAN POUR INJECTION vous sera administré par un professionnel de la santé expérimenté dans la préparation des patients en vue d'une greffe de cellules souches sanguines. On l'administre par perfusion (goutte-à-goutte) dans une veine avant la greffe de cellules souches du sang.

Dose habituelle :

Remarque : TRÉOSULFAN POUR INJECTION fabriqué par Marcan Pharmaceuticals Inc. est offert uniquement à une concentration de 5 g par fiole.

TRÉOSULFAN POUR INJECTION est utilisé en association avec la fludarabine. Votre professionnel de la santé décidera de votre dose, qui sera calculée selon votre taille et votre poids. Vous recevrez TRÉOSULFAN POUR INJECTION sous forme de perfusion de 2 heures une fois par jour pendant 3 jours avant la greffe de cellules souches sanguines. Vous recevrez également de la fludarabine sous forme de perfusion sur 30 minutes une fois par jour pendant 5 jours avant la greffe de cellules souches sanguines. Le schéma ressemblera à ceci :

Jour -6 : fludarabine

Jour -5 : fludarabine

Jour -4 : TRÉOSULFAN POUR INJECTION suivi de fludarabine

Jour -3 : TRÉOSULFAN POUR INJECTION suivi de fludarabine

Jour -2 : TRÉOSULFAN POUR INJECTION suivi de fludarabine

Jour -1 : aucun médicament

Jour 0 : greffe de cellules souches sanguines

Surdose :

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

Dose oubliée :

Vous recevrez TRÉOSULFAN POUR INJECTION à l'hôpital, sous la supervision de votre professionnel de la santé, toutefois, si vous croyez qu'une dose de TRÉOSULFAN POUR INJECTION a été oubliée, parlez-en à votre professionnel de la santé le plus tôt possible.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TRÉOSULFAN POUR INJECTION?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez TRÉOSULFAN POUR INJECTION. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- diminution de l'appétit, indigestion
- constipation
- prise de poids
- fatigue
- troubles du sommeil (insomnie)
- maux de tête
- étourdissements
- bouffées congestives
- douleurs aux bras, aux jambes et au dos
- douleurs musculaires
- yeux secs

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRES COURANT Myélosuppression : infections (fièvre, frissons, mal de gorge, ulcères dans la bouche), faiblesse, fatigue, tendance aux ecchymoses (bleus), saignements de nez, des gencives ou dans la bouche, petits points rouges sur la peau, éruption cutanée, essoufflement, pâleur de la peau, des lèvres et du lit des ongles		✓	
Stomatite : inflammation des tissus de la bouche, douleur buccale, lésions/ulcères dans la bouche, saignement dans la bouche		✓	
Problèmes gastro-intestinaux : diarrhée, nausées, vomissements, maux de ventre	✓		
Alopécie : perte des cheveux		✓	
COURANT Sepsie (infection du sang) : fièvre, frissons, très faible température corporelle, besoin d'uriner moins souvent, battements cardiaques rapides, nausées, vomissements, diarrhée, peau tachetée ou décolorée, peut entraîner un choc septique ou la mort			✓
Problèmes de rythme cardiaque : battements de cœur irréguliers, trop rapides ou trop lents		✓	
Hypertension (« haute pression ») : maux de tête, essoufflement	✓		
Hypotension (« basse pression ») : sensation de tête légère, étourdissements et évanouissements, surtout lorsque vous levez rapidement d'une position couchée ou assise	✓		
Difficulté à avaler	✓		
Problèmes de peau : éruption cutanée pouvant se manifester par l'apparition de plaques rouges aplaties ou surélevées, rougeurs, démangeaisons, peau sèche, ulcères cutanés, ampoules, changement de couleur de la peau	✓		
Douleur osseuse	✓		

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Problèmes aux reins : envie moins fréquente d'uriner, présence de sang dans l'urine, nausées, vomissements, enflure des bras ou des jambes, fatigue		✓	
Œdème : enflure des mains ou des pieds	✓		
PEU COURANT Hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang) : envie fréquente d'uriner, soif ou faim inhabituelle	✓		
Problèmes affectant le système nerveux (par exemple, hémorragie ou lésion cérébrale) : faiblesse ou paralysie des bras, des jambes ou du visage, difficulté à parler, maux de tête intenses, voir, ressentir ou entendre des choses qui n'existent pas, perte de conscience, confusion, désorientation, tremblements, crises d'épilepsie, contractions ou secousses musculaires			✓
Confusion	✓		
Neuropathie périphérique (atteinte des nerfs des bras ou des jambes) : engourdissement, sensibilité réduite ou accrue, picotements, sensation de brûlure	✓		
Vertiges : sensation que tout tourne ou tourbillonne	✓		
Problèmes affectant les poumons (inflammation, accumulation de liquide autour des poumons) : essoufflement, toux sèche, fatigue, sensation de lourdeur ou de serrement dans la poitrine, douleur thoracique		✓	
Problèmes affectant le foie (y compris insuffisance hépatique) : jaunissement du blanc des yeux ou de la peau, démangeaisons, urine foncée, selles pâles, gain de poids, gonflement de l'abdomen et douleur abdominale, perte d'appétit, essoufflement, désorientation ou confusion (plus courant chez les enfants et les adolescents)		✓	
Douleur thoracique	✓		

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
FRÉQUENCE INCONNUE Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			✓
Saignements gastro-intestinaux : sang dans les selles, vomissements de sang			✓
Réaction au point d'injection : douleur, rougeur ou enflure au point d'injection	✓		
Insuffisance cardiaque : essoufflement à l'effort ou en position couchée, fatigue, faiblesse, enflure des jambes, des chevilles et des pieds, battements de cœur rapides ou irréguliers, toux ou respiration sifflante avec flegme teinté de sang		✓	
Crise cardiaque : douleur thoracique, essoufflement, faiblesse, sensation de tête légère, douleur ou inconfort à la mâchoire, au cou, au dos, à l'épaule ou dans un bras			✓
Embolie pulmonaire (caillot de sang qui se loge dans les poumons) : essoufflement, douleur thoracique soudaine surtout lors de l'inspiration, toux avec du sang dans les crachats			✓
Thrombose (caillot de sang) : enflure, douleur, rougeur, chaleur à une jambe ou un bras		✓	
Evanouissement		✓	

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

Déclaration des effets secondaires

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

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

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

Conservation

TRÉOSULFAN POUR INJECTION sera conservé par votre professionnel de la santé.

Pour en savoir plus sur TRÉOSULFAN POUR INJECTION :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada ([Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données](#)) et sur le site Web du fabricant www.marcanpharma.com ou peut être obtenu en téléphonant au 1-855-627-2261.

Le présent dépliant a été rédigé par Marcan Pharmaceuticals Inc.

Dernière révision : 29 septembre 2025