

Annexe III

Resume des caracteristiques du produit, de l'etiquetage et de la notice

Note: Les présents RCP, étiquetage et notice correspondent à la version valide au moment de la décision de la Commission.

Après la décision de la Commission, les autorités compétentes des États membres, en liaison avec l'État membre de référence, mettront à jour les informations sur le produit si nécessaire. Par conséquent, les présents RCP, étiquetage et notice ne représentent pas nécessairement le texte actuel.

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT,
ETIQUETAGE ET NOTICE**

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Flolan 0,5 mg, poudre et solvant pour solution pour perfusion

Flolan 1,5 mg, poudre et solvant pour solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Epoprosténol 0,5 mg, poudre et solvant pour solution pour perfusion :

Chaque flacon contient 0,5 mg d'époprosténol sous forme d'époprosténol sodique.

1 ml de solution reconstituée à diluer contient 10 000 nanogrammes d'époprosténol (sous forme d'époprosténol sodique).

Epoprosténol 1,5 mg, poudre et solvant pour solution pour perfusion :

Chaque flacon contient 1,5 mg d'époprosténol sous forme d'époprosténol sodique.

1 ml de solution reconstituée à diluer contient 30 000 nanogrammes d'époprosténol (sous forme d'époprosténol sodique).

La quantité de sodium présente dans la solution reconstituée à diluer est d'environ 55,9 mg.

La quantité de sodium présente dans la poudre pour solution pour perfusion est d'environ 2,7 mg par flacon.

La quantité de sodium présente dans le solvant pour usage parentéral est d'environ 53,2 mg par flacon.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion :

- Poudre lyophilisée de couleur blanc à blanc-cassé

Solvant pour usage parentéral :

- Solution limpide et incolore (pH 10,3 – 10,8)

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Flolan est indiqué :

- Hypertension artérielle pulmonaire

Flolan est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) (HTAP idiopathique ou familiale et HTAP associée à des connectivites) chez les patients en classe fonctionnelle III-IV (classification OMS) pour améliorer la capacité à l'effort (voir rubrique 5.1).

- Dialyse rénale

Flolan est indiqué pour une utilisation dans l'hémodialyse, en situation d'urgence, lorsque l'utilisation de l'héparine comporte un risque élevé de provoquer ou d'exacerber des saignements, ou lorsque l'héparine est contre-indiquée (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Voie d'administration :

Perfusion continue par voie intraveineuse uniquement.

Hypertension artérielle pulmonaire

Le traitement doit être uniquement initié et suivi par un médecin expérimenté dans le traitement de l'hypertension pulmonaire.

Recherche de dose à l'initiation du traitement :

Le traitement sera initié dans une structure hospitalière disposant d'un équipement de réanimation adapté.

L'initiation du traitement nécessite une étape d'augmentation progressive de la dose, pouvant être réalisée par voie intraveineuse périphérique ou centrale, afin de déterminer le débit de perfusion au long cours. La perfusion est débutée avec un débit de 2 nanogrammes/kg/min et augmentée par paliers de 2 nanogrammes/kg/min séparés par un intervalle minimum de 15 minutes, jusqu'à l'observation d'une réponse hémodynamique optimale et/ou l'apparition d'effets pharmacologiques limitant l'augmentation de la dose.

Dans le cas où le débit initial de perfusion de 2 nanogrammes/kg/min n'est pas toléré par le patient, une dose plus faible tolérée par le patient doit être identifiée pour débiter le traitement.

Perfusion continue au long cours :

La perfusion continue au long cours de Flolan doit se faire au moyen d'un cathéter veineux central. Des perfusions par voie intraveineuse périphérique peuvent être temporairement utilisées jusqu'à la mise en place d'une voie d'abord centrale. Les perfusions au long cours seront débutées avec un débit inférieur de 4 nanogrammes/kg/min au débit de perfusion maximal toléré déterminé lors de la phase de recherche de dose à l'initiation du traitement. Dans le cas où le débit de perfusion maximal toléré est inférieur à 5 nanogrammes/kg/min, la perfusion au long cours doit être débutée à un débit correspondant à la moitié du débit maximal toléré.

Ajustements posologiques :

Les débits de perfusion au long cours seront modifiés en fonction de la persistance, la récurrence ou l'aggravation des symptômes d'hypertension artérielle pulmonaire ou bien de la survenue d'effets indésirables liés à des doses trop élevées de Flolan.

En général, des augmentations de la dose utilisée à l'initiation du traitement s'avèrent nécessaires au cours du temps. Les augmentations de dose doivent être envisagées si les symptômes d'hypertension artérielle pulmonaire persistent, ou réapparaissent après une amélioration. Le débit de perfusion doit alors être augmenté par paliers de 1 à 2 nanogrammes/kg/min, en respectant un intervalle de temps suffisant d'au moins 15 minutes pour permettre l'évaluation de la réponse clinique. Une fois le nouveau débit de perfusion ajusté, le patient devra être gardé en observation, avec surveillance pendant plusieurs heures de la pression artérielle en position debout et couchée et du rythme cardiaque afin de s'assurer de la bonne tolérance de la nouvelle dose.

Au cours de la perfusion au long cours, la survenue d'effets pharmacologiques dose-dépendants similaires à ceux observés lors de la phase de recherche de dose peut nécessiter une diminution du débit de perfusion, mais les effets indésirables peuvent parfois aussi se résorber sans ajustement posologique. La diminution du débit de perfusion doit se faire de façon progressive par paliers de 2 nanogrammes/kg/min en respectant un intervalle minimum de 15 minutes. Elle sera poursuivie jusqu'à disparition des effets indésirables qui limitent la dose. L'interruption brutale de la perfusion de Flolan ou les diminutions brusques et importantes du débit de perfusion doivent absolument être évitées car elles entraînent un risque d'effet rebond dont l'évolution peut être fatale (voir rubrique 4.4). Sauf dans les situations menaçant le pronostic vital à court terme (ex :

perte de connaissance, collapsus, etc), le débit de perfusion de Flolan ne doit être ajusté que sous le contrôle d'un médecin.

Dialyse rénale

Flolan est destiné à la perfusion continue uniquement, soit par voie intravasculaire ou dans le circuit d'alimentation en sang de l'appareil de dialyse.

Le schéma posologique de perfusion suivant s'est avéré efficace chez l'adulte :

Avant la dialyse : 4 nanogrammes/kg/min par voie intraveineuse pendant 15 minutes

Pendant la dialyse : 4 nanogrammes/kg/min dans la ligne artérielle du dialyseur

La perfusion doit être arrêtée à la fin de la dialyse.

La dose recommandée pour la dialyse rénale ne pourra être dépassée que si la pression artérielle du patient est attentivement surveillée.

Sujets âgés

Aucune information spécifique concernant l'utilisation de Flolan chez les patients de plus de 65 ans dans le cadre d'une dialyse rénale ou en traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire n'est disponible. Une prudence particulière est recommandée chez les patients âgés, en raison de la fréquence plus élevée de dysfonctionnement hépatique, rénal (dans le cas de l'hypertension artérielle pulmonaire) ou cardiaque et de pathologies ou traitements médicamenteux associés.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'époprosténol chez l'enfant de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies.

Mode d'administration

Préparation de la solution injectable de Flolan administrée par voie intraveineuse :

Les solutions reconstituées, préparées en temps réel, ne doivent pas être administrées au delà d'une période de 12 heures lorsqu'elles sont maintenues à température ambiante (entre 15°C et 25°C). Elles doivent être conservées à une température ne dépassant pas 25°C et à l'abri de la lumière.

La solution reconstituée de Flolan peut être réfrigérée entre 2°C et 8°C sans dépasser une durée de stockage de 40 heures, avant d'être utilisée à température ambiante. Dans ce cas, la solution ne doit pas être utilisée pendant plus de 8 heures lorsqu'elle est administrée à température ambiante.

La solution reconstituée doit être examinée avant l'administration. Elle ne doit pas être administrée en cas de décoloration ou de présence de particules.

Pour des informations supplémentaires sur la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

L'époprosténol ne doit pas être administré par injection en bolus.

4.3 Contre-indications

Flolan est contre-indiqué chez les patients :

- ayant une hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- ayant une insuffisance cardiaque congestive due à un dysfonctionnement sévère du ventricule gauche.
- Flolan ne doit pas être utilisé en traitement au long cours chez les patients ayant présenté un œdème pulmonaire pendant la phase de recherche de dose à l'initiation du traitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En raison du pH élevé des solutions finales pour perfusion, il convient de rester vigilant afin d'éviter l'extravasation au cours de l'administration et le risque de lésions tissulaires consécutives.

Flolan est un puissant vasodilatateur pulmonaire et systémique. Les effets cardiovasculaires survenant pendant la perfusion disparaissent dans les 30 minutes suivant l'arrêt de l'administration.

Flolan est un puissant inhibiteur de l'agrégation plaquettaire ; par conséquent, un risque accru de complications hémorragiques doit être pris en compte, en particulier chez les patients ayant des facteurs de risque associés de saignement (voir rubrique 4.5).

La survenue d'une hypotension excessive pendant l'administration de Flolan nécessite une réduction de la dose ou l'arrêt de la perfusion. L'hypotension en cas de surdosage peut être importante et entraîner une perte de connaissance (voir rubrique 4.9).

La pression artérielle et le rythme cardiaque doivent être surveillés pendant l'administration de Flolan.

En fonction du rythme cardiaque initial du patient et de la concentration de la solution d'époprosténol, l'administration de Flolan peut entraîner soit une augmentation soit une diminution de la fréquence cardiaque.

Les effets de Flolan sur le rythme cardiaque peuvent être masqués par l'utilisation concomitante de médicaments ayant une activité cardiovasculaire.

La plus grande prudence est recommandée chez les patients ayant une coronaropathie.

Des augmentations des taux sériques de glucose ont été rapportées (voir rubrique 4.8).

Hypertension artérielle pulmonaire

L'apparition d'un œdème pulmonaire pendant la phase d'augmentation de dose à l'initiation du traitement chez un patient présentant une hypertension pulmonaire, doit faire évoquer l'existence d'une maladie veino-occlusive pulmonaire sous-jacente. Flolan ne doit pas être utilisé en traitement au long cours chez les patients ayant présenté un œdème pulmonaire pendant la phase d'initiation du traitement (voir rubrique 4.3).

Sauf dans les situations menaçant le pronostic vital à court terme, l'arrêt ou l'interruption brutale de la perfusion d'époprosténol doivent être évités. L'interruption brusque de la perfusion d'époprosténol peut entraîner un rebond de l'hypertension artérielle pulmonaire se traduisant par des sensations vertigineuses, une asthénie, une augmentation de la dyspnée, et dont l'issue peut être fatale (voir rubrique 4.2).

Flolan est administré en perfusion continue à l'aide d'un cathéter veineux central à demeure, par l'intermédiaire d'une pompe pour perfusion ambulatoire. Par conséquent, il convient de s'assurer que le patient a la capacité de réaliser la reconstitution stérile du médicament, son administration et l'entretien du cathéter veineux central, ce qui impose l'accès à une assistance soutenue et continue afin de lui apporter l'éducation thérapeutique et l'aide nécessaire.

La préparation de la solution pour perfusion et l'entretien du cathéter doivent être effectués dans le respect des règles d'asepsie assurant la stérilité. Toute interruption, aussi brève soit-elle, de l'administration de Flolan peut entraîner une détérioration symptomatique brutale. La décision d'entreprendre un traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire par Flolan doit prendre en compte la bonne compréhension du patient quant à la probabilité élevée de devoir maintenir le traitement par Flolan pendant une longue période, voire plusieurs années ; l'aptitude du patient à accepter et prendre soin d'un cathéter intraveineux à demeure et d'une pompe pour perfusion doit donc être soigneusement évaluée.

Dialyse rénale

L'effet hypotenseur de Flolan peut être exacerbé pendant la dialyse rénale par l'utilisation d'un tampon à base d'acétate dans le bain de dialyse.

Au cours de la dialyse rénale avec Flolan, il convient de s'assurer, que le débit cardiaque augmente plus que le minimum nécessaire de sorte que l'approvisionnement en oxygène des tissus périphériques ne soit pas diminué.

Flolan n'est pas un anticoagulant usuel. Flolan a été utilisé avec succès à la place de l'héparine dans la dialyse rénale. Cependant, pour une faible proportion de dialyses, une coagulation s'est produite dans le circuit de dialyse, nécessitant l'arrêt de celle-ci. Lorsque Flolan est utilisé seul, des mesures telles que le temps de coagulation activé sur sang total peuvent ne pas être fiables.

Le solvant ne contient pas de conservateur ; par conséquent, un flacon ne doit être utilisé qu'une fois, puis jeté.

Ce médicament contient du sodium, ceci doit être pris en compte par les patients suivant un régime contrôlé en sodium.

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

Lorsque Flolan est administré à des patients recevant des anticoagulants concomitants, une surveillance de la coagulation selon les modalités courantes est préconisée.

Les effets vasodilatateurs de Flolan peuvent être augmentés par l'utilisation concomitante d'autres vasodilatateurs et réciproquement.

Comme cela a été rapporté avec d'autres analogues des prostaglandines, l'époprosténol peut réduire l'efficacité thrombolytique de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) en augmentant la clairance hépatique du t-PA.

Lorsque les anti-inflammatoires non stéroïdiens ("AINS") ou d'autres médicaments ayant un effet sur l'agrégation plaquettaire sont utilisés de façon concomitante, Flolan peut potentiellement augmenter le risque de saignement.

Une élévation des concentrations de digoxine peut apparaître après l'initiation d'un traitement par Flolan chez des patients traités par digoxine. Bien que pouvant n'être que transitoires, ces augmentations peuvent avoir un retentissement cliniquement significatif chez des patients plus sensibles à la toxicité de la digoxine.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données sur l'utilisation de l'époprosténol chez la femme enceinte sont limitées.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur les fonctions de reproduction (voir rubrique 5.3).

Compte tenu de l'absence d'alternative médicamenteuse, l'époprosténol peut être utilisé chez les femmes choisissant de poursuivre leur grossesse en dépit du risque d'aggravation possible de l'hypertension artérielle pulmonaire pendant la grossesse.

Allaitement

L'excrétion de l'époprosténol ou de ses métabolites dans le lait maternel n'est pas connue. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par Flolan.

Fertilité

Il n'a pas été conduit d'étude de l'effet de l'époprosténol sur la fertilité humaine. Les études de reproduction chez l'animal n'ont pas montré d'effet sur la fertilité chez les animaux traités (voir rubrique 5.3).

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

L'hypertension artérielle pulmonaire elle-même ainsi que ses traitements peuvent avoir un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Il n'y a pas de données sur l'effet de Flolan utilisé dans le cadre d'une dialyse rénale sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont listés par classe organe et par fréquence. Les fréquences de survenue des effets indésirables sont définies comme suit : très fréquent $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$) ; fréquent $\geq 1/100$ et $< 1/10$ ($\geq 1\%$ et $< 10\%$) ; peu fréquent $\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ et $< 1\%$) ; rare $\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$ ($\geq 0,01\%$ et $< 0,1\%$) ; très rare $< 1/10\ 000$ ($< 0,01\%$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations	
Fréquent	Sepsis, septicémie (le plus souvent liés au système d'administration de Flolan) ¹
Troubles hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Diminution du taux de plaquettes, saignements divers (ex : pulmonaire, gastro-intestinal, épistaxis, intracrânien, post-opératoire, rétropéritonéal)
Troubles endocriniens	
Très rare	Hyperthyroïdie
Troubles psychiatriques	
Fréquent	Anxiété, nervosité
Très rare	Agitation
Troubles neurologiques	
Très fréquent	Céphalées
Troubles cardiaques	
Fréquent	Tachycardie ² , bradycardie ³
Troubles vasculaires	
Très fréquent	Bouffées vasomotrices au niveau du visage (observées même chez des patients anesthésiés)
Fréquent	Hypotension
Très rare	Pâleur
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Fréquence indéterminée	Oedème pulmonaire
Troubles gastro-intestinaux	
Très fréquent	Nausées, vomissements, diarrhée
Fréquent	Colique abdominale, parfois rapportée en tant que gêne abdominale
Peu fréquent	Sécheresse buccale
Troubles cutanés et sous-cutanés	
Fréquent	Eruption cutanée
Peu fréquent	Sudation
Troubles musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent	Douleur de la mâchoire
Fréquent	Arthralgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Douleur (non spécifiée)

Fréquent	Douleur au site d'injection*, douleur thoracique
Rare	Infection locale*
Très rare	Erythème au niveau du site de perfusion*, occlusion du cathéter intraveineux*, sensation de fatigue générale, oppression thoracique
Investigations	
Fréquence indéterminée	Augmentation de la glycémie
* Associé au système d'administration de Flolan	
¹ Des infections sur cathéter et dues à des micro-organismes qui ne sont pas toujours considérés comme pathogènes (incluant les microcoques) ont été rapportées.	
² Des cas de tachycardie ont été rapportés en réponse à l'administration de Flolan à des doses inférieures ou égales à 5 nanogrammes/ kg/min.	
³ Des cas de bradycardie parfois accompagnée d'hypotension orthostatique, sont survenus chez des volontaires sains à des doses de Flolan supérieures à 5 nanogrammes/kg/min. Une bradycardie associée à une chute importante de la pression artérielle systolique et diastolique a été observée suite à l'administration intraveineuse d'une dose de Flolan équivalente à 30 nanogrammes/kg/min chez des volontaires sains conscients.	

4.9 Surdosage

La principale manifestation d'un surdosage en époprosténol est une hypotension.

En général, les événements observés après un surdosage de Flolan consistent en une amplification des effets pharmacologiques du médicament (ex : hypotension et complications de l'hypotension).

En cas de surdosage, réduire la dose ou arrêter la perfusion et instaurer des mesures appropriées si nécessaire ; par exemple, remplissage vasculaire et/ou ajustement du débit de la pompe.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antithrombotiques ; Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire à l'exclusion de l'héparine, code ATC : B01AC09.

Mécanisme d'action

L'époprosténol sodique, le sel monosodique de l'époprosténol, est une prostaglandine naturellement présente dans l'organisme et produite au niveau de la paroi interne des vaisseaux sanguins (intima). L'époprosténol est l'inhibiteur le plus puissant de l'agrégation plaquettaire connu à ce jour. Il est également un vasodilatateur puissant.

L'activité de l'époprosténol s'exerce principalement par la stimulation de l'adénylate cyclase, qui conduit à des augmentations de l'adénosine 3'-5' monophosphate cyclique (AMPc) intracellulaire. Une stimulation séquentielle de l'adénylate cyclase, suivie de l'activation de la phosphodiesterase, a été observée au niveau des plaquettes, chez l'homme. Des niveaux élevés d'AMPc régulent les concentrations intracellulaires de calcium en stimulant l'élimination du calcium ; l'agrégation plaquettaire est ainsi inhibée par la réduction de calcium intracytoplasmique, qui interfère ainsi sur la morphologie, l'agrégation et la sécrétion plaquettaire.

Effets pharmacodynamiques

La perfusion de 4 nanogrammes/kg/min pendant 30 minutes n'a pas entraîné d'effet significatif sur le rythme cardiaque ou sur la pression artérielle, mais des bouffées vasomotrices au niveau du visage peuvent survenir à ces doses.

Hypertension artérielle pulmonaire

Des perfusions intraveineuses d'époprosténol d'une durée allant jusqu'à 15 minutes ont montré des augmentations dose-dépendantes de l'index cardiaque (IC) et du volume d'éjection systolique, ainsi que des diminutions dose-dépendantes de la résistance vasculaire pulmonaire (RVP), de la résistance pulmonaire totale et de la pression artérielle systémique moyenne (PASm). Les effets de l'époprosténol sur la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) chez les patients atteints d'HTAP se sont révélés variables et mineurs.

L'effet de perfusions continues au long cours d'époprosténol chez des patients atteints d'HTAP idiopathique ou familiale a été étudié dans deux études prospectives en ouvert, randomisées, d'une durée de 8 et 12 semaines (respectivement n = 25 et n = 81) comparant l'époprosténol associé à un traitement conventionnel et un traitement conventionnel seul. Le traitement conventionnel différait selon les patients et incluait certains ou l'ensemble des traitements suivants : anticoagulants pour la quasi-totalité des patients, vasodilatateurs oraux, diurétiques et digoxine chez la moitié voire les deux tiers des patients et une oxygénothérapie pour environ la moitié des patients. Tous les patients étaient en classe fonctionnelle III ou IV (classification "New York Heart Association - NYHA"), à l'exception de 2 patients en classe fonctionnelle II. Etant donné leur similitude, les résultats des deux études décrites ci-après ont été regroupés. Les valeurs médianes à partir des résultats regroupés sur les tests de marche de 6 minutes effectués à l'inclusion dans les groupes "traitement conventionnel" et "époprosténol plus traitement conventionnel" étaient respectivement de 266 mètres et 301 mètres.

Des améliorations par rapport aux valeurs d'inclusion de l'index cardiaque (0,33 vs. -0,12 l/min/m²), du volume d'éjection systolique (6,01 vs. -1,32 ml/battement), de la saturation en oxygène au niveau artériel (1,62 vs. -0,85 %), de la pression artérielle pulmonaire moyenne (-5,39 vs. 1,45 mm Hg), de la pression dans l'oreillette droite moyenne (-2,26 vs. 0,59 mm Hg), de la résistance pulmonaire totale (-4,52 vs. 1,41 unités Wood), de la résistance vasculaire pulmonaire (-3,60 vs. 1,27 unités Wood), et de la résistance vasculaire systémique (-4,31 vs. 0,18 unités Wood) se sont révélées statistiquement différentes entre les patients ayant reçu de l'époprosténol au long cours et ceux n'en ayant pas reçu. La pression artérielle systémique moyenne ne s'est pas révélée significativement différente entre les deux groupes (-4,33 vs. -3,05 mm Hg). Ces améliorations hémodynamiques semblent avoir persisté lorsque l'époprosténol était administré pendant au moins 36 mois dans une étude non randomisée en ouvert.

Une amélioration statistiquement significative a été observée dans la capacité à l'effort (p = 0,001), mesurée par un test de marche de 6 minutes chez des patients recevant une perfusion continue d'époprosténol intraveineux associée un traitement conventionnel (n = 52) pendant 8 ou 12 semaines comparativement à ceux recevant le traitement conventionnel seul (n = 54) (l'analyse combinée à la semaine 8 et à la semaine 12 a montré des variations par rapport aux valeurs à l'inclusion – médiane : 49 vs. -4 mètres ; moyenne : 55 vs. -4 mètres). Des améliorations sont apparues dès la première semaine de traitement. A la fin de la période de traitement dans l'étude de 12 semaines, la survie était améliorée chez les patients en classe fonctionnelle NYHA III et IV. Huit des 40 patients (20 %) ayant reçu le traitement conventionnel seul sont décédés, alors qu'aucun décès n'a été observé chez les 41 patients recevant l'époprosténol (p = 0,003).

Des perfusions continues au long cours d'époprosténol chez des patients atteints d'une HTAP associée à une sclérodermie ont été étudiées dans une étude prospective en ouvert, randomisée, d'une durée de 12 semaines, comparant l'époprosténol associé à un traitement conventionnel (n = 56) versus un traitement conventionnel seul (n = 55). Tous les patients étaient en classe fonctionnelle NYHA III ou IV, à l'exception de 5 patients en classe fonctionnelle II. Le traitement conventionnel différait selon les patients et incluait certains ou l'ensemble des traitements suivants : anticoagulants pour la quasi-totalité des patients, oxygénothérapie et diurétiques pour deux tiers des patients, vasodilatateurs oraux pour 40 % des patients, et digoxine pour un tiers des patients. Le critère principal d'efficacité de l'étude était une amélioration du test de marche de 6 minutes. La valeur médiane à l'inclusion pour le groupe "traitement conventionnel" et le groupe "époprosténol plus traitement conventionnel" étaient respectivement de 240 mètres et 270 mètres. Après 12 semaines de traitement, une augmentation statistiquement significative de l'index cardiaque, ainsi que des diminutions statistiquement significatives de la PAPm, PADm (pression moyenne de l'oreillette droite), RVP, and PASm ont été observées chez les patients ayant reçu de l'époprosténol au long cours comparativement à ceux n'en ayant pas reçu.

Sur 12 semaines, une différence statistiquement significative ($p < 0,001$) dans les valeurs de test de marche de 6 minutes par rapport à l'inclusion a été observée dans le groupe "époprosténol plus traitement conventionnel", comparativement au groupe "traitement conventionnel seul" (médiane : 63,5 vs. -36,0 mètres ; moyenne : 42,9 vs. -40,7 mètres).

Des améliorations ont été observées chez certains patients à la fin de la première semaine de traitement. Les augmentations de la capacité à l'effort ont été accompagnées d'améliorations statistiquement significatives de la dyspnée, selon l'indice de dyspnée de Borg. A la semaine 12, la classe fonctionnelle NYHA était améliorée chez 21 des 51 patients (41 %) traités par l'époprosténol alors qu'aucune amélioration n'a été observée chez les 48 patients recevant le traitement conventionnel seul. Toutefois, dans les deux groupes de traitement, la classe fonctionnelle n'a pas subi de modification pour un nombre plus élevé de patients (28/51 [55 %] avec l'époprosténol et 35/48 [73 %] avec le traitement conventionnel seul) ; une dégradation de la classe fonctionnelle a été observée chez 2/51 (4 %) patients traités par époprosténol et 13/48 (27 %) patients sous traitement conventionnel seul.

Aucune différence statistique n'a été observée en termes de survie sur la période de 12 semaines chez les patients atteints d'HTAP associée à une sclérodémie et traités par époprosténol, comparativement à ceux sous traitement conventionnel seul. A la fin de la période de traitement, le nombre de décès rapportés était de 4 sur 56 (7 %) pour les patients traités par époprosténol, versus 5 sur 55 (9 %) pour les patients sous traitement conventionnel seul.

Dialyse rénale

Les effets de l'époprosténol sur l'agrégation plaquettaire sont dose-dépendants lorsqu'il est administré entre 2 et 16 nanogrammes/kg/min par voie intraveineuse. Une inhibition significative de l'agrégation plaquettaire induite par l'adénosine diphosphate est observée à des doses égales ou supérieures à 4 nanogrammes/kg/min.

Il a été montré que les effets sur les plaquettes disparaissent dans les 2 heures suivant l'arrêt de la perfusion d'époprosténol, et que les modifications hémodynamiques reviennent à leur niveau initial dans les 10 minutes suivant l'arrêt d'une perfusion d'époprosténol de 60 minutes à une dose comprise entre 1 et 16 nanogrammes/kg/min.

Des doses circulantes plus élevées d'époprosténol (20 nanogrammes/kg/min) dispersent les agrégats circulants de plaquettes et augmentent jusqu'à deux fois le temps de saignement cutané.

L'époprosténol potentialise l'activité anticoagulante de l'héparine d'environ 50 %, réduisant potentiellement la libération du facteur neutralisant de l'héparine.

Six études contrôlées versus héparine et cinq études dans un contexte d'urgence ont exploré, en utilisant plusieurs techniques, la place de l'époprosténol dans la prise en charge générale de la dialyse rénale. Les principaux critères d'efficacité incluaient l'épuration de l'urée sanguine et de la créatinine, ainsi que l'élimination du fluide (ultrafiltration) pendant la dialyse, et la coagulation dans le circuit extra-corporel.

Au cours des principales études contrôlées et des études dans un contexte d'urgence, des cas de coagulation majeure (dialyse définitivement arrêtée ou nécessitant un remplacement de rein artificiel) sont survenus dans approximativement 9 % ($n = 56$) de toutes les dialyses avec époprosténol et dans moins de 1 % ($n = 1$) des dialyses avec héparine. La plupart des dialyses avec époprosténol (67 %) nécessitant le remplacement du rein artificiel ont été menées à terme par la suite sous époprosténol, sans coagulation. Toutefois, 9 dialyses sur 27 sous époprosténol ont échoué malgré de multiples tentatives.

Indépendamment des difficultés techniques, survenant rarement avec l'un ou l'autre traitement, aucune coagulation majeure limitant la dialyse ne s'est produite dans 93 % de toutes les dialyses avec l'époprosténol et dans 99 % de toutes les dialyses avec l'héparine.

Des coagulations mineures (suffisantes pour nécessiter une intervention, mais n'imposant ni l'arrêt permanent de la dialyse ni le changement du rein artificiel) ont été rapportées plus fréquemment au cours des dialyses avec l'époprosténol qu'avec les dialyses avec l'héparine. Aucune coagulation mineure n'a été rapportée dans le groupe des dialyses utilisant l'héparine versus 5 % ($n = 32$) dans le groupe des dialyses utilisant l'époprosténol.

Une coagulation visible (ne nécessitant pas d'intervention) a été rapportée dans 31 % des dialyses sous époprosthénol et dans 5 % des dialyses sous héparine.

Afin d'établir que les patients dialysés rénaux à risque accru d'hémorragie saignent moins fréquemment avec l'époprosthénol qu'avec l'héparine, 2 études majeures prospectives et contrôlées ont été réalisées. Chaque patient a été randomisé afin de bénéficier d'une séquence de dialyses sous héparine ou époprosthénol, à savoir jusqu'à 6 dialyses par sujet dans une étude, et jusqu'à 3 dialyses par sujet dans l'autre étude.

Le risque de saignement a été défini comme suit :

- Risque très élevé - présence de saignement actif au moment où la dialyse est initiée.
- Risque élevé – sujet ayant eu, dans les 3 jours précédant la dialyse, un saignement actif se résorbant pendant la phase de pré-dialyse ou patient ayant eu une plaie chirurgicale ou traumatique dans les 3 jours précédant la dialyse.

Douze patients à risque très élevé d'hémorragie ont reçu 35 dialyses avec l'époprosthénol et 11 patients ont reçu 28 dialyses avec l'héparine au cours d'études contrôlées. Seize patients ont reçu 24 dialyses avec l'époprosthénol dans des études d'urgence.

Dans des études contrôlées, lorsque toutes les dialyses ont été combinées pour chaque traitement (héparine ou époprosthénol), des saignements ont été observés chez un plus grand nombre de patients dans le groupe héparine que dans le groupe époprosthénol, le jour précédant la dialyse (n = 13/17 vs. 8/23), le jour de la dialyse (n = 25/28 vs. 16/35) et le jour suivant la dialyse (n = 16/24 vs. 5/24).

Chez les patients pour lesquels les saignements ont perduré, l'évolution de la sévérité des saignements a été évaluée. La sévérité des saignements chez ces patients s'est révélée plus fréquemment améliorée avec l'époprosthénol, le jour précédant la dialyse et le jour de la dialyse (pré-dialyse : n = 4/8 ; dialyse : n = 6/16), qu'avec l'héparine (pré-dialyse : n = 4/13 ; dialyse : n = 4/25).

Toutefois, le contraire a été observé au cours des jours suivant la dialyse avec l'époprosthénol (n = 1/5) comparativement à l'héparine (n = 8/16). Une aggravation de la sévérité des saignements a été observée pendant seulement un jour de dialyse avec l'époprosthénol (n = 1/16) versus 5 jours de dialyse (n = 5/25) et 2 jours de pré-dialyse (n = 2/13) avec l'héparine.

Les patients chez lesquels aucun saignement n'a clairement pu être mis en évidence juste avant leur première dialyse dans l'étude, mais qui ont saigné dans les 3 jours auparavant ont été classés à haut risque d'hémorragie. Dix-neuf patients ont reçu 51 dialyses avec l'héparine et 19 patients ont reçu 44 dialyses avec l'époprosthénol au cours d'études contrôlées.

Lorsque toutes les dialyses ont été combinées, une légère majorité de patients ont saigné pendant la période de pré-dialyse (n = 12/25 vs. 8/32), pendant la dialyse (23/44 vs. 15/51) et après la dialyse (8/34 vs. 5/44) comparativement aux patients du groupe héparine pendant les mêmes périodes.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Du fait de son instabilité chimique, de son effet important et de sa courte demi-vie, il n'a pas été identifié de méthode assez précise pour mesurer la quantité d'époprosthénol dans les liquides biologiques.

L'époprosthénol administré par voie intraveineuse est rapidement distribué du sang aux tissus.

A une température et un pH physiologiques normaux, l'époprosthénol se dégrade spontanément en 6-oxo-prostaglandine F₁ alpha, mais il subit également une dégradation enzymatique en d'autres produits.

Après administration d'époprosthénol radio-marqué chez l'homme, au moins 16 métabolites ont été retrouvés, dont 10 ont été identifiés structurellement.

A la différence de beaucoup d'autres prostaglandines, l'époprosthénol n'est pas métabolisé au niveau de la circulation pulmonaire.

La demi-vie de dégradation spontanée en 6-oxo-prostaglandine F₁ alpha chez l'homme ne devrait pas excéder 6 minutes, et est probablement de l'ordre de 2 à 3 minutes, d'après les estimations faites à partir des résultats *in vitro* des taux de dégradation de l'époprosténol sur sang humain total.

Suite à l'administration d'époprosténol radio-marqué chez l'homme, le taux de radioactivité retrouvé dans les urines et les fèces était respectivement de 82 % et 4 %.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, et des fonctions de reproduction et de développement embryofœtal, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Aucune étude animale au long cours n'a été effectuée pour déterminer le potentiel carcinogène de l'époprosténol.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre pour solution pour perfusion :

Mannitol
Glycine
Chlorure de sodium
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

Solvant pour usage parentéral :

Glycine
Chlorure de sodium
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés à la rubrique 4.2.

6.3 Durée de conservation

Poudre et solvant pour solution pour perfusion : 3 ans.

Durée de conservation de la solution reconstituée/de solvant pour perfusion :

Les solutions reconstituées ne doivent pas être administrées pendant plus de 12 heures lorsqu'elles sont utilisées à température ambiante (entre 15°C et 25°C). Elles doivent être conservées à une température ne dépassant pas 25°C et à l'abri de la lumière. Lorsque la pompe pour perfusion permet l'utilisation d'une poche réfrigérante, la solution peut être utilisée pendant 24 heures, à condition que la poche réfrigérante soit changée aussi souvent que nécessaire tout au long de la journée.

La solution reconstituée de Flolan peut être réfrigérée entre 2°C et 8°C sans dépasser 40 heures de stockage, avant qu'elle ne soit utilisée à température ambiante. Dans ce cas, la solution ne doit pas être utilisée pendant plus de 8 heures lorsqu'elle est administrée à température ambiante.

6.4 Précautions particulières de conservation

Poudre pour solution pour perfusion :

Conserver les flacons à une température ne dépassant pas 25°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité. Ne pas congeler. A conserver dans leur emballage d'origine.

Solvant pour usage parentéral :

Conserver le solvant à une température ne dépassant pas 25°C, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler. A conserver dans son emballage d'origine.

Le solvant ne contient pas de conservateur ; par conséquent, un flacon ne doit être utilisé qu'une fois, puis jeté.

La reconstitution et la dilution doivent être effectuées immédiatement avant utilisation (voir rubriques 4.2, 6.3 et 6.6).

Pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, la solution d'époprosténol nouvellement préparée doit être utilisée dans un délai de 12 heures à une température de 25°C, ou bien conservée pendant une période n'excédant pas 40 heures à une température comprise entre 2 et 8°C puis utilisée dans les 8 heures à une température de 25°C. Lorsque la pompe pour perfusion permet l'utilisation d'une poche réfrigérante, la solution d'époprosténol peut être utilisée pendant 24 heures, à condition que la poche réfrigérante soit changée aussi souvent que nécessaire tout au long de la journée.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre pour solution pour perfusion :

Flacons de verre transparent (type 1) avec bouchon en caoutchouc synthétique en butyle et une bague en aluminium avec capsule de protection.

Solvant pour usage parentéral :

Flacons de verre transparent (type 1) avec bouchon en caoutchouc synthétique en butyle et une bague extérieure en aluminium avec capuchon en plastique.

Taille des conditionnements :

Hypertension artérielle pulmonaire

Les quatre conditionnements suivants sont disponibles pour une utilisation dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire :

- Un flacon de 0,5 mg de poudre et un ou deux flacon(s) de solvant et un filtre.
- Un flacon de 1,5 mg de poudre et un ou deux flacon(s) de solvant et un filtre.
- Un flacon de 0,5 mg de poudre.
- Un flacon de 1,5 mg de poudre.

Dialyse rénale

Seul le conditionnement de 0,5 mg est adapté à une utilisation en dialyse rénale.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

La stabilité de la solution de Flolan dépend du pH. Seul le solvant fourni doit être utilisé pour reconstituer la solution avec la poudre lyophilisée de Flolan et seules les solutions pour perfusion recommandées doivent être utilisées dans les proportions indiquées pour toute dilution supplémentaire afin de maintenir le pH requis.

Reconstitution, dilution et calcul du débit de perfusion :

La préparation de la perfusion et le calcul du débit de perfusion requièrent une attention particulière.

Respecter les instructions figurant ci-dessous.

La reconstitution et la dilution de Flolan doivent être effectuées dans des conditions d'asepsie stricte assurant la stérilité, immédiatement avant l'utilisation clinique de la solution.

Dialyse rénale

Le conditionnement adapté à une utilisation en dialyse rénale contient 0,5 mg de poudre lyophilisée de Flolan et 50 ml de solvant.

Reconstitution de la solution :

1. Utiliser uniquement le solvant fourni pour la reconstitution.
2. Prélever environ 10 ml du solvant dans une seringue stérile et l'injecter dans le flacon contenant 0,5 mg de poudre lyophilisée de Flolan puis agiter doucement jusqu'à dissolution de la poudre.
3. Prélever la solution de Flolan ainsi obtenue avec la seringue et la réinjecter dans le volume de solvant restant ; bien mélanger.

Cette solution correspond à la solution dite "solution concentrée" et contient 10 000 nanogrammes/ml de Flolan. Seule cette solution concentrée peut être utilisée pour une dilution avant utilisation.

Lorsque 0,5 mg de poudre pour perfusion intraveineuse de Flolan est reconstitué avec 50 ml de solvant, la solution injectable finale a un pH d'environ 10,5 et contient environ 56 mg d'ions sodium.

Dilution :

La solution concentrée doit être diluée avant utilisation. Elle peut être diluée avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % m/v, à condition de ne pas excéder un ratio de 6 volumes de solution de chlorure de sodium 0,9 % m/v pour 1 volume de solution concentrée, par exemple 50 ml de solution concentrée diluée avec un maximum de 300 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9 % m/v.

Les autres solvants communément utilisés pour la voie intraveineuse ne sont pas adaptés pour diluer la solution concentrée car ils ne permettent pas d'atteindre le pH requis. Les solutions de Flolan sont moins stables avec un pH faible.

Pour diluer la solution concentrée, la prélever avec une seringue de gros volume puis fixer le filtre fourni sur la seringue.

Transférer la solution concentrée directement dans la solution de perfusion choisie en exerçant une pression ferme sans être excessive ; le temps nécessaire à la filtration des 50 ml de solution concentrée est en général de 70 secondes. Bien mélanger.

Le filtre ne doit être utilisé qu'une seule fois, puis jeté après usage.

Lorsqu'elle est reconstituée et diluée comme indiqué ci-dessus, la solution pour perfusion de Flolan a un pH d'environ 10 et conserve 90 % de son efficacité initiale pendant environ 12 heures à 25°C.

Calcul du débit de perfusion :

Le débit de perfusion peut être calculé au moyen de la formule suivante :

$$\text{Débit de perfusion (ml/min)} = \frac{\text{dose (nanogrammes/kg/min)} \times \text{poids corporel (kg)}}{\text{concentration de la solution (nanogrammes/ml)}}$$

$$\text{Débit de perfusion (ml/h)} = \text{Débit de perfusion (ml/min)} \times 60$$

Formules de débit de perfusion - exemples

Utilisé en dialyse rénale, Flolan peut être administré sous forme de solution concentrée (a) ou sous forme diluée (b).

a. Utilisation de la solution concentrée, c'est-à-dire 10 000 nanogrammes/ml de Flolan :

Dose (nanogrammes /kg/min)	Poids corporel (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
1	0,18	0,24	0,30	0,36	0,42	0,48	0,54	0,60
2	0,36	0,48	0,60	0,72	0,84	0,96	1,08	1,20
3	0,54	0,72	0,90	1,08	1,26	1,44	1,62	1,80
4	0,72	0,96	1,20	1,44	1,68	1,92	2,16	2,40
5	0,90	1,20	1,50	1,80	2,10	2,40	2,70	3,00
Débits de perfusion en ml/h								

b. *Dilué* : Une dilution communément utilisée est :

10 ml de solution concentrée + 40 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9 % m/v.

Concentration obtenue = 2 000 nanogrammes/ml de Flolan :

Dose (nanogrammes /kg/min)	Poids corporel (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
1	0,90	1,20	1,50	1,80	2,10	2,40	2,70	3,00
2	1,80	2,40	3,00	3,60	4,20	4,80	5,40	6,00
3	2,70	3,60	4,50	5,40	6,30	7,20	8,10	9,00
4	3,60	4,80	6,00	7,20	8,40	9,60	10,80	12,00
5	4,50	6,00	7,50	9,00	10,50	12,00	13,50	15,00
Débits de perfusion en ml/h								

Dans le cas où une pompe pouvant délivrer de petits volumes constants de perfusion est utilisée, des aliquots de solution concentrée peuvent être dilués dans une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % m/v.

Hypertension artérielle pulmonaire

Les quatre conditionnements suivants sont disponibles pour une utilisation dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire :

- Un flacon contenant 0,5 mg de Flolan sous forme de poudre lyophilisée et stérile, fourni avec un ou deux flacon(s) de solvant de 50 ml et un filtre.
- Un flacon contenant 1,5 mg de Flolan sous forme de poudre lyophilisée et stérile, fourni avec un ou deux flacon(s) de solvant de 50 ml et un filtre.
- Un flacon contenant 0,5 mg de Flolan sous forme de poudre lyophilisée et stérile, fourni seul.
- Un flacon contenant 1,5 mg de Flolan sous forme de poudre lyophilisée et stérile, fourni seul.

Dans un premier temps, un conditionnement contenant du solvant pour usage parentéral doit être utilisé. Dans le cas d'un traitement au long cours par Flolan, la concentration finale de la solution peut être augmentée par l'ajout d'un flacon supplémentaire de 0,5 mg ou 1,5 mg de poudre lyophilisée de Flolan. Seuls des flacons d'une quantité identique à ceux inclus dans le conditionnement d'initiation du traitement peuvent être utilisés pour augmenter la concentration finale de la solution.

Reconstitution :

La reconstitution doit être effectuée conformément aux instructions détaillées pour la dialyse rénale. Lorsqu'un conditionnement contenant 1,5 mg de Flolan est reconstitué avec 50 ml de solvant, la concentration obtenue est de 30 000 nanogrammes/ml.

Dilution :

Flolan peut être utilisé soit sous forme de solution concentrée soit sous forme diluée dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. Seul le solvant fourni peut être utilisé pour une dilution de la solution reconstituée de Flolan.

Une solution de chlorure de sodium à 0,9 % m/v ne doit pas être utilisée lorsque Flolan est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. Flolan ne doit pas être administré avec d'autres solutions ou d'autres médicaments à usage parentéral lorsqu'il est utilisé dans l'hypertension artérielle pulmonaire. Pour diluer la solution concentrée, la prélever avec une seringue de gros volume puis fixer le filtre stérile fourni sur la seringue.

Transférer la solution concentrée directement dans le solvant en exerçant une pression ferme sans être excessive ; le temps nécessaire à la filtration des 50 ml de solution concentrée est en général de 70 secondes. Bien mélanger.

Le filtre ne doit être utilisé qu'une seule fois, puis jeté après usage.

Les concentrations communément utilisées dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire sont les suivantes :

- 5 000 nanogrammes/ml – Un flacon contenant 0,5 mg de Flolan reconstitué et dilué pour un volume total de 100 ml dans le solvant.
- 10 000 nanogrammes/ml – Deux flacons contenant 0,5 mg de Flolan reconstitué et dilué pour un volume total de 100 ml dans le solvant.
- 15 000 nanogrammes/ml – 1,5 mg de Flolan reconstitué et dilué pour un volume total de 100 ml dans le solvant.

Calcul du débit de perfusion :

Le débit de perfusion peut être calculé à partir de la formule indiquée ci-dessus pour la dialyse rénale. Des exemples de concentrations communément utilisées dans l'hypertension artérielle pulmonaire sont décrits ci-dessous.

Débits de perfusion pour une concentration de 5 000 nanogrammes/ml

Exemple de dosage en utilisant une concentration de 5 000 nanogrammes/ml										
Dose (nanogrammes/kg/min)	Poids corporel (kg)									
	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
2				1,0	1,2	1,4	1,7	1,9	2,2	2,4
4		1,0	1,4	1,9	2,4	2,9	3,4	3,8	4,3	4,8
6		1,4	2,2	2,9	3,6	4,3	5,0	5,8	6,5	7,2
8	1,0	1,9	2,9	3,8	4,8	5,8	6,7	7,7	8,6	9,6
10	1,2	2,4	3,6	4,8	6,0	7,2	8,4	9,6	10,8	12,0
12	1,4	2,9	4,3	5,8	7,2	8,6	10,1	11,5	13,0	14,4
14	1,7	3,4	5,0	6,7	8,4	10,1	11,8	13,4	15,1	16,8
16	1,9	3,8	5,8	7,7	9,6	11,5	13,4	15,4	17,3	19,2
	Débits de perfusion en ml/h									

Débits de perfusion pour une concentration de 15 000 nanogrammes/ml

Exemple de dosage en utilisant une concentration de 15 000 nanogrammes/ml								
Dose (nanogrammes/kg/min)	Poids corporel (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
4				1,0	1,1	1,3	1,4	1,6
6		1,0	1,2	1,4	1,7	1,9	2,2	2,4
8	1,0	1,3	1,6	1,9	2,2	2,6	2,9	3,2
10	1,2	1,6	2,0	2,4	2,8	3,2	3,6	4,0
12	1,4	1,9	2,4	2,9	3,4	3,8	4,3	4,8
14	1,7	2,2	2,8	3,4	3,9	4,5	5,0	5,6
16	1,9	2,6	3,2	3,8	4,5	5,1	5,8	6,4
	Débits de perfusion en ml/h							

Des débits de perfusion plus élevés et par conséquent des solutions plus concentrées peuvent être nécessaires lors d'une administration de Flolan au long cours.

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

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tél}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A compléter au niveau national]

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[A compléter au niveau national]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[A compléter au niveau national]

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

ETUI pour les flacons de poudre et les flacons de solvant :

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Flolan 0,5 mg, poudre et solvant pour solution pour perfusion

Flolan 1,5 mg, poudre et solvant pour solution pour perfusion

Epoprosténol

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 0,5 mg d'époprosténol sous forme d'époprosténol sodique.

Chaque flacon contient 1,5 mg d'époprosténol sous forme d'époprosténol sodique.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre pour solution pour perfusion : mannitol, glycine, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

Solvant pour usage parentéral : glycine, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), eau pour préparations injectables

Ce médicament contient du sodium : voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution pour perfusion

Poudre pour solution pour perfusion

Solvant pour usage parentéral

Flacon de 0,5 mg de poudre pour solution pour perfusion, 1 flacon de solvant et 1 filtre

Flacon de 0,5 mg de poudre pour solution pour perfusion, 2 flacons de solvant et 1 filtre

Flacon de 1,5 mg de poudre pour solution pour perfusion, 1 flacon de solvant et 1 filtre

Flacon de 1,5 mg de poudre pour solution pour perfusion, 2 flacons de solvant et 1 filtre

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

La poudre doit être reconstituée et diluée avant perfusion.

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Utiliser comme prescrit par votre médecin.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

Lire la notice pour la durée de conservation du produit reconstitué/dilué

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Poudre pour solution pour perfusion :

Conserver les flacons à une température ne dépassant pas 25°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité. Ne pas congeler. A conserver dans l'emballage d'origine.

Solvant pour usage parentéral :

Conserver le solvant à une température ne dépassant pas 25°C, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler. A conserver dans l'emballage d'origine.

Le solvant ne contient pas de conservateur ; par conséquent, un flacon ne doit être utilisé qu'une fois, puis jeté.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[Voir annexe I – A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tél}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

[A compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

[A compléter au niveau national]

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[A compléter au niveau national]

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ETIQUETTE pour le flacon de solvant

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Solvant pour usage parentéral pour Flolan
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse
Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP
Lire la notice pour la durée de conservation du produit reconstitué/dilué

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Chaque flacon contient 50 ml de solvant pour usage parentéral.

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ETIQUETTE pour le flacon de poudre

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Flolan 0,5 mg, poudre pour solution pour perfusion

Flolan 1,5 mg, poudre pour solution pour perfusion

Voie intraveineuse

Epoprosténol

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

Lire la notice pour la durée de conservation du produit reconstitué/dilué

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Chaque flacon contient 0,5 mg d'époprosténol (sous forme d'époprosténol sodique)

Chaque flacon contient 1,5 mg d'époprosténol (sous forme d'époprosténol sodique)

6. AUTRES

NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

Flolan 0,5 mg, poudre et solvant pour solution pour perfusion **Flolan 1,5 mg, poudre et solvant pour solution pour perfusion**

Epoprosténol

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier(ère).
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, qu'il soit mentionné ou non dans cette notice, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier(ère).

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que Flolan et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Flolan
3. Comment prendre Flolan
4. Effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Flolan
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Flolan et dans quel cas est-il utilisé ?

Flolan contient la substance active appelée époprosténol, qui appartient à une classe de médicaments appelés prostaglandines, qui réduit la coagulation du sang et élargit le diamètre des vaisseaux sanguins.

Flolan est utilisé pour traiter une maladie des poumons appelée "hypertension artérielle pulmonaire", qui se caractérise par une pression élevée dans les vaisseaux sanguins des poumons. Flolan élargit le diamètre des vaisseaux sanguins afin d'abaisser la pression sanguine dans les poumons.

Flolan est utilisé pour empêcher le sang de coaguler pendant la dialyse rénale lorsque l'héparine ne peut pas être utilisée.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Flolan ?

Ne prenez jamais Flolan

- **si vous êtes allergique** à Flolan ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés à la rubrique 6).
- si vous avez une **insuffisance cardiaque**.
- si du liquide commence à s'accumuler dans vos poumons, entraînant un essoufflement, après avoir débuté ce traitement.

Si vous pensez être concerné par l'un de ces cas, **ne prenez pas Flolan** tant que vous n'aurez pas vérifié cela avec votre médecin.

Avertissements et précautions

Votre médecin devra savoir, avant que vous ne commenciez votre traitement par Flolan :

- si vous avez un quelconque problème de **saignement**.

Lésion cutanée au site d'injection

Flolan est injecté dans une veine. Il est important que le médicament ne s'écoule pas hors de la veine vers les tissus autour du point d'injection, car cela pourrait endommager la peau entraînant les symptômes suivants :

- sensibilité cutanée accrue
- sensation de brûlure
- picotements
- gonflement
- rougeur.

Ceci peut être suivi par la formation de cloques et une desquamation de la peau. Il est important de bien vérifier la zone d'injection pendant toute la durée de votre traitement par Flolan.

Contactez immédiatement l'hôpital pour avis si la zone autour du site d'injection devient sensible, douloureuse ou gonflée ou si vous remarquez la formation d'une cloque ou une desquamation.

Effet de Flolan sur la pression sanguine et le rythme cardiaque

Flolan peut accélérer ou ralentir les battements de votre cœur. Votre pression sanguine (tension artérielle) peut également devenir trop basse. Votre rythme cardiaque et votre pression sanguine (tension artérielle) seront contrôlés pendant toute la durée de votre traitement par Flolan. Les symptômes d'une pression sanguine basse (hypotension) incluent des **sensations vertigineuses** et **évanouissements**.

Informez votre médecin si vous présentez ces symptômes. Votre dose pourra être réduite ou votre perfusion arrêtée.

Autres médicaments et Flolan

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, même s'il s'agit de médicament obtenu sans ordonnance.

Certains médicaments peuvent modifier le mode d'action de Flolan ou favoriser la survenue d'effets indésirables. Flolan peut également modifier l'action d'autres médicaments s'ils sont pris au même moment. Ceux-ci incluent :

- les médicaments utilisés pour **traiter une pression sanguine élevée**
- les médicaments utilisés pour **éviter la formation de caillots sanguins**
- les médicaments utilisés pour **dissoudre les caillots sanguins**
- les médicaments utilisés dans le traitement de l'**inflammation ou de la douleur** (également appelés anti-inflammatoires non stéroïdiens ou "AINS")
- la digoxine (utilisée dans le traitement des **maladies du cœur**).

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un de ces médicaments.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou allaitez, si vous pensez être enceinte ou si vous envisagez de l'être, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament car vos symptômes pourraient s'aggraver pendant la grossesse.

Le passage ou non des composants de Flolan dans le lait maternel **n'est pas connu**. **Vous devez arrêter d'allaiter votre enfant pendant votre traitement par Flolan.**

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Votre traitement peut affecter votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas de machines à moins que vous ne vous sentiez parfaitement bien.

Flolan contient du sodium.

3. Comment prendre Flolan

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou de votre pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien en cas de doute.

Votre médecin décidera de la quantité de Flolan dont vous avez besoin. La quantité qui vous est administrée dépend de votre poids corporel et de votre type de maladie. Votre dose peut être augmentée ou diminuée selon l'évolution de vos symptômes sous traitement.

Flolan est administré par perfusion lente continue dans une veine.

Hypertension artérielle pulmonaire

Le traitement devra être débuté à l'hôpital sous surveillance médicale afin de déterminer la dose de médicament qui vous convient.

Le traitement sera débuté par une perfusion de Flolan. La dose sera augmentée progressivement jusqu'à ce que vos symptômes s'atténuent et tant que vous tolérez les effets indésirables qui peuvent survenir. Une fois déterminée la dose qui vous convient, un cathéter permanent (tubulure) sera fixé dans l'une de vos veines. Le traitement sera ensuite administré par l'intermédiaire d'une pompe pour perfusion.

Dialyse rénale

Une perfusion de Flolan vous sera administrée pendant la durée de votre dialyse.

Utilisation de Flolan à domicile (uniquement pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire)

Votre médecin ou votre infirmier(ère) vous montrera comment préparer et utiliser Flolan pour que vous puissiez l'administrer vous-même à votre domicile. Ils vous indiqueront également comment arrêter le traitement si nécessaire. L'arrêt de la perfusion de Flolan doit être progressif. Il est très important que vous suiviez attentivement **toutes** leurs instructions.

Flolan se présente sous forme de poudre dans un flacon de verre. Avant utilisation, la poudre doit être dissoute dans le liquide fourni pour cet usage. Le liquide ne contient pas de conservateur. Tout liquide restant doit être jeté.

Soins à apporter à la tubulure de perfusion

Si une tubulure de perfusion a été fixée dans l'une de vos veines, il est **très important** de garder cette zone propre, sinon vous pourriez développer une infection. Votre médecin ou votre infirmier(ère) vous montrera comment nettoyer votre "tubulure" ainsi que la zone aux alentours. Il est très important que vous suiviez attentivement toutes leurs instructions.

Si vous avez pris plus de Flolan que vous n'auriez dû

Demander un avis médical de toute urgence si vous pensez que vous avez utilisé trop de Flolan ou qu'une quantité trop importante vous a été administrée. Les symptômes du surdosage peuvent inclure maux de tête, nausées, vomissements, rythme cardiaque rapide, chaleur ou picotements, ou impression de perte de connaissance imminente (sensation d'évanouissement/sensations vertigineuses).

Si vous oubliez de prendre Flolan

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Flolan

L'arrêt du traitement par Flolan doit être progressif. Un arrêt trop rapide de la perfusion de Flolan peut entraîner des effets indésirables graves, comprenant des sensations vertigineuses, une sensation de faiblesse ou des difficultés respiratoires. Si vous rencontrez des problèmes avec la pompe pour perfusion ou la tubulure d'injection tels qu'un arrêt ou un dysfonctionnement empêchant le traitement avec Flolan, **contactez immédiatement votre médecin, votre infirmier(ère) ou l'hôpital.**

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier(ère).

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous ressentez l'un des signes suivants, informez-en immédiatement votre médecin ou votre infirmier(ère) car ils peuvent indiquer une infection du sang ou une pression sanguine basse ou un saignement grave :

- Vous avez la sensation que votre cœur bat plus vite ou vous ressentez une douleur au niveau de la poitrine ou êtes essoufflé.
- Vous avez des sensations vertigineuses ou avez l'impression que vous allez vous évanouir, plus particulièrement en position debout.
- Vous avez de la fièvre ou des frissons.
- Vous saignez plus souvent ou plus longtemps.

Informez votre médecin ou votre pharmacien ou votre infirmier(ère) si vous ressentez tout autre effet indésirable, y compris ceux qui ne seraient pas mentionnés dans cette notice.

Effets indésirables très fréquents

Ceux-ci peuvent concerner **plus d'une personne sur 10** :

- maux de tête
- douleur de la mâchoire
- douleur
- vomissements
- nausées
- diarrhée
- rougeur du visage (flush)

Effets indésirables fréquents

Ceux-ci peuvent concerner **jusqu'à une personne sur 10** :

- infection du sang (*septicémie*)
- augmentation du rythme cardiaque
- rythme cardiaque lent
- pression sanguine basse
- saignements à des endroits variés et formation d'ecchymoses (bleus) plus facilement que d'habitude, par exemple saignement de nez ou des gencives
- gêne ou douleur abdominale
- douleur au niveau de la poitrine
- douleur articulaire
- anxiété ou nervosité
- éruption cutanée
- douleur au site d'injection

Effets indésirables fréquents pouvant être révélés par une analyse de sang

- diminution du nombre de plaquettes dans le sang (cellules favorisant la coagulation sanguine)

Effets indésirables peu fréquents

Ceux-ci peuvent concerner **jusqu'à une personne sur 100** :

- transpiration
- bouche sèche

Effets indésirables rares

Ceux-ci peuvent concerner **jusqu'à une personne sur 1 000** :

- infection au site d'injection

Effets indésirables très rares

Ceux-ci peuvent concerner **jusqu'à une personne sur 10 000** :

- sensation d'oppression dans la poitrine
- sensation de fatigue ou de faiblesse
- sensation d'agitation
- pâleur de la peau
- rougeur au site d'injection
- hyperactivité de la glande thyroïde
- blocage du cathéter

Autres effets indésirables

Le nombre de personnes concernées est indéterminé.

- accumulation de liquide dans les poumons (œdème pulmonaire)
- augmentation du taux de sucre (glucose) dans le sang

5. Comment conserver Flolan

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Conserver Flolan dans un endroit sec.

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Ne pas congeler.

Hypertension artérielle pulmonaire

Une fois la poudre de Flolan dissoute et diluée, elle doit être utilisée de préférence immédiatement. Dans le cas où Flolan vous est administré à l'aide d'une pompe pour perfusion, une "poche de froid" (réfrigérante) peut être utilisée afin de maintenir la solution à une température adéquate.

L'utilisation d'une "poche de froid" permet de conserver la solution dans la pompe jusqu'à 24 heures à une température de 2-8°C si nécessaire. La "poche de froid" doit être régulièrement changée tout au long de la journée afin de maintenir la solution à une température adéquate.

Si vous n'utilisez pas de "poche de froid", la solution peut être conservée dans la pompe pour perfusion :

- jusqu'à 12 heures à une température de 25°C, immédiatement après la préparation
- pendant un maximum de 8 heures si la solution a été reconstituée et conservée à une température comprise entre 2-8°C.

Dialyse rénale

Une fois la poudre de Flolan dissoute et diluée, toute solution non utilisée peut être conservée à une température de 25°C et utilisée dans les 12 heures.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Flolan

La substance active est l'époprosténol sodique. Flolan injectable existe en différents dosages.

Chaque flacon contient :

- 0,5 mg d'époprosténol sodique
- 1,5 mg d'époprosténol sodique.

Les autres composants sont : mannitol, glycine, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et eau.

Aspect de Flolan et contenu de l'emballage extérieur

Injection :

Flolan est une solution injectable constituée de poudre et de solution. La poudre est de couleur blanc à blanc-cassé et la solution est limpide et incolore.

Il y a quatre conditionnements de Flolan disponibles pour l'utilisation dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, le contenu de chaque conditionnement inclut :

- Un flacon de 0,5 mg de poudre et un ou deux flacon(s) de solvant et un filtre.
- Un flacon de 1,5 mg de poudre et un ou deux flacon(s) de solvant et un filtre.
- Un flacon de 0,5 mg de poudre.
- Un flacon de 1,5 mg de poudre.

Toutes les présentations ne sont pas disponibles dans tous les marchés.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tél}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

<-----

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

7. INFORMATIONS A L'ATTENTION DES PROFESSIONNELS DE SANTE

Dialyse rénale

Un seul conditionnement est adapté à une utilisation en dialyse rénale :

- Un flacon contenant 0,5 mg de poudre et un flacon de solvant

Reconstitution de la solution :

1. Utiliser uniquement le solvant fourni pour la reconstitution.
2. Prélever environ 10 ml du solvant dans une seringue stérile et l'injecter dans le flacon contenant 0,5 mg de poudre lyophilisée de Flolan puis agiter doucement jusqu'à dissolution de la poudre.
3. Prélever la solution de Flolan ainsi obtenue avec la seringue et la réinjecter dans le volume de solvant restant ; bien mélanger.

Cette solution correspond à la solution dite "solution concentrée" et contient 10 000 nanogrammes/ml de Flolan. Seule cette solution concentrée peut être utilisée pour une dilution avant utilisation.

Lorsque 0,5 mg de poudre pour perfusion intraveineuse de Flolan est reconstitué avec 50 ml de solvant, la solution injectable finale a un pH d'environ 10,5 et contient environ 56 mg d'ions sodium.

Dilution :

La solution concentrée doit être diluée avant utilisation. Elle peut être diluée avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % m/v, à condition de ne pas excéder un ratio de 6 volumes de solution de chlorure de sodium 0,9 % m/v pour 1 volume de solution concentrée, par exemple 50 ml de solution concentrée diluée avec un maximum de 300 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9 % m/v.

Les autres solvants communément utilisés pour la voie intraveineuse ne sont pas adaptés pour diluer la solution concentrée car ils ne permettent pas d'atteindre le pH requis. Les solutions de Flolan sont moins stables avec un pH faible.

Pour diluer la solution concentrée, la prélever avec une seringue de gros volume puis fixer le filtre fourni sur la seringue.

Transférer la solution concentrée directement dans la solution de perfusion choisie en exerçant une pression ferme sans être excessive ; le temps nécessaire à la filtration des 50 ml de solution concentrée est en général de 70 secondes. Bien mélanger.

Le filtre ne doit être utilisé qu'une seule fois, puis jeté après usage.

Lorsqu'elle est reconstituée et diluée comme indiqué ci-dessus, la solution pour perfusion de Flolan a un pH d'environ 10 et conserve 90 % de son efficacité initiale pendant environ 12 heures à 25°C.

Calcul du débit de perfusion :

Le débit de perfusion peut être calculé au moyen de la formule suivante :

$$\text{Débit de perfusion (ml/min)} = \frac{\text{dose (nanogrammes/kg/min)} \times \text{poids corporel (kg)}}{\text{concentration de la solution (nanogrammes/ml)}}$$

$$\text{Débit de perfusion (ml/h)} = \text{Débit de perfusion (ml/min)} \times 60$$

Dans le cas où une pompe pouvant délivrer de petits volumes constants de perfusion est utilisée, des aliquots de solution concentrée peuvent être dilués dans une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % m/v.

Hypertension artérielle pulmonaire

Les quatre conditionnements suivants sont disponibles pour une utilisation dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire :

- Un flacon de 0,5 mg de poudre et un ou deux flacon(s) de solvant et un filtre.
- Un flacon de 1,5 mg de poudre et un ou deux flacon(s) de solvant et un filtre.
- Un flacon de 0,5 mg de poudre.
- Un flacon de 1,5 mg de poudre.

Toutes les présentations peuvent ne pas être disponibles dans tous les pays.

Dans un premier temps, un conditionnement contenant du solvant pour usage parentéral doit être utilisé. Dans le cas d'un traitement au long cours par Flolan, la concentration finale de la solution peut être augmentée par l'ajout d'un flacon supplémentaire de 0,5 mg ou 1,5 mg de poudre lyophilisée de Flolan. Seuls des flacons d'une quantité identique à ceux inclus dans le conditionnement d'initiation du traitement peuvent être utilisés pour augmenter la concentration finale de la solution.

Reconstitution :

1. Utiliser uniquement le solvant fourni pour la reconstitution.
2. Prélever environ 10 ml du solvant avec une seringue stérile afin de l'injecter dans le flacon contenant la poudre lyophilisée de Flolan et agiter doucement jusqu'à ce que la poudre soit dissoute.
3. Prélever la solution de Flolan ainsi obtenue dans la seringue et la réinjecter dans le volume de solvant restant ; bien mélanger.

Cette solution correspond à la solution dite "solution concentrée" et contient soit 10 000 nanogrammes/ml (pour le dosage à 0,5 mg), soit 30 000 nanogrammes/ml (pour le dosage à 1,5 mg) de Flolan. Seule cette solution concentrée peut être utilisée pour une dilution avant utilisation.

Lorsque 0,5 mg de poudre pour perfusion intraveineuse de Flolan est reconstitué avec 50 ml de solvant, la solution injectable finale a un pH d'environ 10,5 et contient environ 56 mg d'ions sodium.

Dilution :

Flolan peut être utilisé soit sous forme de solution concentrée soit sous forme diluée dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. Seul le solvant fourni peut être utilisé pour une dilution de la solution reconstituée de Flolan.

Une solution de chlorure de sodium à 0,9 % m/v ne doit pas être utilisée lorsque Flolan est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire.

Pour diluer la solution concentrée, la prélever avec une seringue de plus gros volume puis fixer le filtre stérile fourni sur la seringue.

Transférer la solution concentrée directement dans le solvant en exerçant une pression ferme sans être excessive ; le temps nécessaire à la filtration des 50 ml de solution concentrée est en général de 70 secondes. Bien mélanger.

Le filtre ne doit être utilisé qu'une seule fois, puis jeté après usage.

Les concentrations communément utilisées dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire sont les suivantes :

- 5 000 nanogrammes/ml – Un flacon contenant 0,5 mg de Flolan reconstitué et dilué pour un volume total de 100 ml dans le solvant.
- 10 000 nanogrammes/ml – Deux flacons contenant 0,5 mg de Flolan reconstitué et dilué pour un volume total de 100 ml dans le solvant.
- 15 000 nanogrammes/ml – Un flacon contenant 1,5 mg de Flolan reconstitué et dilué pour un volume total de 100 ml dans le solvant.

Calcul du débit de perfusion :

Le débit de perfusion peut être calculé au moyen de la formule suivante :

$$\text{Débit de perfusion (ml/min)} = \frac{\text{dose (nanogrammes/kg/min)} \times \text{poids corporel (kg)}}{\text{concentration de la solution (nanogrammes/ml)}}$$

$$\text{Débit de perfusion (ml/h)} = \text{Débit de perfusion (ml/min)} \times 60$$

Des débits de perfusion plus élevés, et par conséquent, des solutions plus concentrées peuvent être nécessaires lors d'une administration de Flolan au long cours.

Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

A conserver à l'abri de l'humidité.

Ne pas congeler.

L'utilisation d'une poche de froid, quelle qu'elle soit, doit être capable de maintenir la température adéquate de la solution reconstituée.

A conserver entre 2 et 8°C tout au long de la durée de l'administration.

La reconstitution et la dilution doivent être effectuées immédiatement avant utilisation.

Le solvant ne contient pas de conservateur ; par conséquent, un flacon ne doit être utilisé qu'une fois, puis jeté.