Flolan

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Epoprosténol 1,5 mg poudre 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 sodique (1,5 mg d'époprosténol dans 50 ml de solvant).

Excipients à effet notoire :
La quantité de sodium présente dans la solution reconstituée à diluer est d'environ 73 mg.
La quantité de sodium présente dans la poudre pour solution pour perfusion est d'environ 3 mg par flacon.
La quantité de sodium présente dans le solvant pour usage parentéral est d'environ 70 mg par flacon.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution pour perfusion.

Poudre pour solution pour perfusion :

- Poudre lyophilisée de couleur blanc à blanc cassé

Solvant pour usage parentéral :

- Solution limpide et incolore (pH 11,7 – 12,3)

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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 avec des symptômes de classe fonctionnelle III-IV (classification OMS) afin d'améliorer la capacité à l'effort (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

L'époprosténol est indiqué uniquement pour une administration en perfusion continue par voie intraveineuse.

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

Recherche de dose à court terme (aiguë) :

Cette procédure doit être réalisée dans un environnement hospitalier disposant d'un équipement de réanimation approprié.

Une procédure de recherche de dose à court terme au moyen d'une administration par voie veineuse périphérique ou centrale est nécessaire pour déterminer le débit de perfusion au long cours. La perfusion est débutée à un débit de 2 nanogrammes/kg/min et augmentée par paliers de 2 nanogrammes/kg/min, toutes les 15 minutes voire plus, jusqu'à une réponse hémodynamique maximale ou l'apparition d'effets pharmacologiques dose-limitants.
Dans le cas où le débit initial de perfusion de 2 nanogrammes/kg/min n'est pas toléré, une dose plus faible, tolérée par le patient, doit être identifiée.

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'accès centrale. Les perfusions au long cours doivent être initiées à un débit inférieur de 4 nanogrammes/kg/min au débit de perfusion maximal toléré tel que déterminé par la procédure de recherche de dose à court terme. Dans le cas où le débit de perfusion maximal toléré est de 5 nanogrammes/kg/min ou moins, la perfusion au long cours doit être débutée à 1 nanogramme/kg/min.

Ajustements posologiques :

Les modifications du débit de perfusion au long cours doivent être basées sur la persistance, la récidive ou l'aggravation des symptômes d'hypertension artérielle pulmonaire ou bien sur la survenue d'effets indésirables liés à des doses excessives de Flolan.

En général, des augmentations de dose par rapport à la dose utilisée lors de l'initiation du traitement au long cours sont nécessaires au cours du traitement. 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 être augmenté par paliers de 1 à 2 nanogrammes/kg/min, à des intervalles de temps suffisamment espacés pour que la réponse clinique puisse être évaluée ; ces intervalles doivent être d'au moins 15 minutes. Une fois le nouveau débit de perfusion établi, 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 se dissiper sans ajustement posologique. La diminution de dose doit se faire de façon progressive par paliers de 2 nanogrammes/kg/min, toutes les 15 minutes voire plus, jusqu'à disparition des effets dose-limitants. Une interruption brutale de la perfusion de Flolan ou des diminutions brusques et importantes du débit de perfusion doivent être évitées en raison du risque d'effet rebond d'évolution potentiellement fatale (voir rubrique 4.4). Sauf dans les situations menaçant le pronostic vital (p. ex. : perte de connaissance, collapsus, etc.), le débit de perfusion de Flolan ne doit être ajusté que sous le contrôle d'un médecin.

Sujets âgés
Aucune information spécifique concernant l'utilisation de Flolan chez les patients de plus de 65 ans dans le cadre d'une hypertension artérielle pulmonaire n'est disponible. Une prudence particulière est recommandée pour la détermination de la dose chez les patients âgés, en raison de la fréquence plus élevée de dysfonctionnement hépatique, rénal ou cardiaque et de pathologies associées ou d'autres traitements médicamenteux.

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

Précautions à prendre avant manipulation ou administration du médicament

Une fois préparées, les solutions pour perfusion (sous forme concentrées ou diluées) peuvent être administrées immédiatement ou conservées entre 2 °C et 8 °C jusqu'à 8 jours avant administration. Après préparation ou conservation, la solution pour perfusion doit être utilisée dans un délai de 48 heures à une température maximale de 25 °C ou 36 heures jusqu'à 30 °C ou 24 heures jusqu'à 35 °C ou 12 heures jusqu'à 40 °C (voir rubrique 6.3).

La solution d'époprosténol reconstituée avec le solvant (pH 11,7 - 12,3) ne peux pas être utilisée avec un dispositif de préparation ou d'administration contenant du polyéthylène téréphtalate (PET) ou du polyéthylène téréphtalate glycol (PETG ; voir rubriques 6.2 et 6.6).

La solution reconstituée doit être examinée avant l'administration. Son utilisation est interdite en cas de décoloration ou de présence de particules.

Pour les instructions concernant 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 (aux) substance(s) active(s) 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 développant un œdème pulmonaire pendant la phase de recherche de dose à l'instauration 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 des lésions tissulaires consécutives.

Flolan est un puissant vasodilatateur pulmonaire et systémique. Les effets cardiovasculaires survenant pendant la perfusion disparaissent dans les 30 minutes suivant la fin 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.

Flolan peut soit diminuer soit augmenter la fréquence cardiaque, en fonction, a priori, de l'état basal de cette fréquence et de la concentration de la solution de Flolan administrée.

Les effets de Flolan sur le rythme cardiaque peuvent être masqués par l'utilisation concomitante de médicaments affectant les réflexes cardiovasculaires.

Une extrême prudence est recommandée chez les patients ayant une maladie artérielle coronaire.

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

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

Teneur en sodium

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

La quantité de sodium présente dans la solution reconstituée à diluer est d'environ 73 mg, ce qui équivaut à environ 4% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

La quantité de sodium présente dans la poudre pour solution pour perfusion est d'environ 3 mg par flacon, ce qui équivaut à environ 0,2% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

La quantité de sodium présente dans le solvant pour usage parentéral est d'environ 70 mg par flacon, ce qui équivaut à environ 4% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Certains patients souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire ont présenté un œdème pulmonaire pendant la phase de recherche de dose à l'instauration du traitement, pouvant être associé à une maladie veino-occlusive pulmonaire. Flolan ne doit pas être utilisé en traitement au long cours chez les patients développant un œdème pulmonaire pendant la phase d'instauration du traitement (voir rubrique 4.3).

Un arrêt ou une interruption brutale de la perfusion doit être évité, sauf dans les situations menaçant le pronostic vital. Une interruption brusque du traitement peut entraîner un rebond de l'hypertension artérielle pulmonaire provoquant 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, via une petite pompe pour perfusion ambulatoire. Par conséquent, il convient de s'assurer que le patient a la capacité de réaliser la reconstitution stérile du médicament, l'administration du médicament et l'entretien du cathéter veineux central, ce qui impose l'accès à une éducation thérapeutique des patients qui soit soutenue et continue.

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 rapide. 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.

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 augmenter ou être augmentés par l'utilisation concomitante d'autres vasodilatateurs.

Comme rapporté avec d'autres analogues des prostaglandines, Flolan 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.

Les patients sous digoxine peuvent, après l'initiation d'un traitement par Flolan, présenter des élévations des concentrations de digoxine qui, bien que transitoires, peuvent être cliniquement significatives chez des patients plus vulnérables à la toxicité de la digoxine.

4.6 Fertilité, 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 la fonction 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 connu d'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 au cours du traitement avec Flolan.

Fertilité
Aucune donnée sur les effets de l'époprosténol sur la fertilité humaine n'est disponible. Les études sur la reproduction chez l'animal n'ont pas montré d'effet sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

L'hypertension artérielle pulmonaire et sa prise en charge thérapeutique peuvent avoir un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe de système d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) 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]
Affections hématologiques et du système lymphatique	

Fréquent	Diminution du taux de plaquettes, saignements divers (p. ex. : pulmonaire, gastro-intestinal, épistaxis, intracrânien, post-opératoire, rétropéritonéal)
Fréquence indéterminée	Splénomégalie, hypersplénisme
Affections endocriniennes	
Très rare	Hyperthyroïdie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Anxiété, nervosité
Très rare	Agitation
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Affections cardiaques	
Fréquent	Tachycardie[2], bradycardie[3]
Fréquence indéterminée	Insuffisance cardiaque à débit élevé
Affection vasculaires	
Très fréquent	Bouffées vasomotrices au niveau du visage (observées même chez des patients anesthésiés)
Fréquent	Hypotension
Très rare	Pâleur
Fréquence indéterminée	Ascite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquence indéterminée	Oedème pulmonaire
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées, vomissements, diarrhée
Fréquent	Colique abdominale, parfois rapportée en tant que gêne abdominale
Peu fréquent	Sécheresse buccale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Eruption cutanée
Peu fréquent	Sudation
Affections 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 long intraveineux*, sensation de lassitude, oppression thoracique
Investigations	
Fréquence indéterminée	Augmentation de la glycémie
* Associé au système d'administration de Flolan.	
[1] Des infections liées au 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.	

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

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

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 (p. 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 par 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.

La plupart des actions de l'époprosténol sont exercées via la stimulation de l'adénylate cyclase, qui conduit à des augmentations des niveaux intracellulaires de l'adénosine 3'- 5' monophosphate cyclique (AMPc). Une stimulation séquentielle de l'adénylate cyclase, suivie de l'activation de la phosphodiestérase, a été observée au niveau des plaquettes humaines. Des niveaux élevés d'AMPc régulent les concentrations intracellulaires de calcium en stimulant l'élimination du calcium et ainsi, l'agrégation plaquettaire est finalement inhibée par la réduction de calcium cytoplasmique, dont dépendent le changement de forme des plaquettes, l'agrégation et la sécrétion plaquettaire.

Effets pharmacodynamiques
Une perfusion de 4 nanogrammes/kg/min pendant 30 minutes n'a montré aucun effet significatif sur le rythme cardiaque ou sur la pression artérielle, bien que des bouffées vasomotrices au niveau du visage puissent survenir à ces doses.

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

Efficacité et sécurité cliniques
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 versus 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 un supplément d'oxygène 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 décrits ci-après ont été regroupés. Les valeurs médianes combinées du test de marche de 6 minutes effectué 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 à l'inclusion de l'index cardiaque (0,33 vs -0,12 l/min/m^2), 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 atriale 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 sur la base du 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) (les valeurs de l'analyse combinée à la semaine 8 et à la semaine 12 ont 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 systémique diffuse 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 voire l'ensemble des traitements suivants : anticoagulants pour la quasi-totalité des patients, supplément d'oxygène 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" était 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 atriale droite moyenne), RVP et 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 aux valeurs 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 sclérodermie 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.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

En raison de l'instabilité chimique, de la puissance importante de son action et de la courte demi-vie de l'époprosténol, aucun dosage précis et exact n'a été identifié comme pouvant quantifier l'époprosténol de façon appropriée dans les liquides biologiques.

L'époprosténol administré par voie intraveineuse est rapidement distribué du sang aux tissus.
A une température et un pH physiologiques normaux, une dégradation spontanée de l'époprosténol en 6-oxo-prostaglandine F_1 alpha est observée, bien qu'une dégradation enzymatique en d'autres produits ait également lieu.

Suite à l'administration d'époprosténol radio-marqué chez l'humain, au moins 16 métabolites ont été retrouvés, dont 10 identifiés structurellement.

A la différence de beaucoup d'autres prostaglandines, l'époprosténol n'est pas métabolisé pendant son passage à travers la circulation pulmonaire.

La demi-vie de dégradation spontanée en 6-oxo-protaglandine F_1 alpha chez l'homme ne doit probablement pas excéder 6 minutes, et ne devrait probablement pas excéder 2 à 3 minutes, sur la base d'estimations *in vitro* des taux de dégradation de l'époprosténol dans le sang humain total.

Suite à l'administration d'époprosténol radio-marqué chez l'humain, 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, 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 dans la rubrique 6.6.

Les dispositifs de préparation et d'administration contenant du PET ou du PETG peuvent se détériorer quand ils sont utilisés avec une solution d'époprosténol reconstituée avec du solvant (pH 11,7 - 12,3), et ne doivent dès lors pas être utilisés (voir rubrique 6.6).

6.3 Durée de conservation

Flacons non ouverts

Poudre pour solution pour perfusion : 3 ans

Solvant pour usage parentéral : 36 mois

Stabilité pendant l'administration

Pour les solutions ≤ 150 000 ng/ml :
Une fois préparées, les solutions pour perfusion (sous forme concentrées ou diluées) peuvent être administrées immédiatement ou conservées entre 2 °C et 8 °C jusqu'à 8 jours avant administration. Après préparation ou conservation, la solution pour perfusion doit être utilisée dans un délai de :

- 48 heures à une température maximale de 25 °C ou
- 36 heures à une température maximale de 30 °C ou
- 24 heures à une température maximale de 35 °C ou
- 12 heures à une température maximale de 40 °C

Après ce délai, jetez toute solution non utilisée.

Pour les solutions > 150 000 ng/ml et ≤ 300 000 ng/ml :
Les solutions reconstituées qui ont été conservées entre 2 et 8 °C jusqu'à 7 jours peuvent être administrées jusqu'à 24 heures à 25 °C.
Les solutions qui viennent d'être reconstituées ou les solutions conservées entre 2 et 8 °C pendant maximum 5 jours peuvent être administrées jusqu'à :

- 48 heures à une température maximale de 25 °C ou
- 24 heures à une température maximale de 35 °C

Après ce délai, jetez toute solution non utilisée.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Solvant pour usage parentéral :
Conserver les flacons à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler. A conserver dans son emballage d'origine, à l'abri de la lumière.
Le solvant ne contient pas de conservateur ; par conséquent, un flacon ne doit être utilisé qu'une fois, puis jeté.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

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 en plastique transparent avec bouchon en caoutchouc synthétique en butyle et une bague extérieure en aluminium avec capuchon en plastique violet.

Adaptateur de flacon :
Un adaptateur de flacon en polycarbonate équipé d'un filtre en PTFE et d'un entonnoir en silicone.

Taille des conditionnements :
Les deux présentations à 1,5 mg suivantes sont disponibles pour une utilisation dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire :

- Un flacon de 1,5 mg de poudre et un flacon de solvant, un adaptateur de flacon et un filtre.
- Un flacon de 1,5 mg de poudre et deux flacons de solvant, deux adaptateurs de flacon et un filtre.

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 poudre lyophilisée de Flolan et seules les solutions pour perfusion recommandées, dans les proportions indiquées, doivent être utilisées pour toute dilution supplémentaire, sans quoi le pH requis pourrait ne pas être maintenu.

La reconstitution et la dilution de Flolan doivent être effectuées dans des conditions d'asepsie stricte.

La solution d'époprosténol reconstituée avec le solvant (pH 11,7 - 12,3) ne peux pas être utilisée avec un dispositif de préparation ou d'administration contenant du PET ou du PETG (voir rubrique 6.2). Sur la base des données disponibles au départ de nos essais internes et de la littérature publiée, les matériels de préparation et d'administration susceptibles d'être compatibles incluent :

- Acrylique modifié
- Acrylonitrile butadiène styrène (ABS)
- Polymère oléfine cyclique
- Polyamide
- Polyéthersulfone
- Polyéthylène
- Polyisoprène
- Polyoléfine
- Polypropylène
- Polytétrafluoroéthylène (PTFE)
- Polyuréthane
- Chlorure de polyvinyle (PVC) (plastifié avec du phtalate de bis(2-éthylhexyle) [DEHP])
- Fluorure de polyvinylidène (PVDF)
- Silicone

Les pompes pour perfusion ambulatoire dont l'usage est compatible incluent les modèles suivants :

- CADD-Legacy 1
- CADD-Legacy PLUS
- CADD-Solis VIP (variable infusion profile)

Fabriqués par Smiths Medical.

Les accessoires de pompes compatibles incluent :

- Cassette-réservoir de médicaments CADD à usage unique de 50 ml, 100 ml de Smiths Medical.
- Tubulure d'extension CADD avec filtre intégré de 0,2 micron (tubulure d'extension CADD avec raccord Luer mâle, filtre d'élimination de l'air de 0,2 micron, pince et valve anti-siphon intégrée dotée d'un raccord Luer mâle) de Smiths Medical. La tubulure d'extension et le filtre intégré doivent être remplacés au maximum toutes les 48 heures.

Reconstitution, dilution et calcul du débit de perfusion :

La préparation de la perfusion et le calcul du débit de perfusion doivent faire l'objet d'une attention particulière. La procédure ci-dessous doit être scrupuleusement suivie.

Les deux conditionnements à 1,5 mg suivants sont disponibles pour une utilisation dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire :

- Un flacon contenant 1,5 mg de Flolan sous forme de poudre lyophilisée et stérile, fourni avec un flacon de solvant de 50 ml, un adaptateur de flacon et un filtre.

- Un flacon contenant 1,5 mg de Flolan sous forme de poudre lyophilisée et stérile, fourni avec deux flacons de solvant de 50 ml, deux adaptateurs de flacon et un filtre.

Deux conditionnements de 0,5 mg sont également disponibles pour une utilisation dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire.

Dans un premier temps, un conditionnement contenant du solvant pour usage parentéral doit être utilisé. Durant un traitement au long cours par Flolan, des solutions à une concentration plus élevée peuvent être nécessaires. La concentration finale de la solution peut être augmentée par l'ajout de flacons supplémentaires de 1,5 mg de poudre lyophilisée de Flolan.

Seuls des flacons d'une quantité identique de Flolan lyophilisé 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 stérile fourni pour la reconstitution.
2. Prélever environ 10 ml du solvant stérile dans une seringue stérile, par l'adaptateur de flacon*.
3. Retirer la seringue de l'adaptateur de flacon. Fixer l'aiguille à la seringue, injecter les 10 ml de solvant stérile dans le flacon contenant la poudre lyophilisée d'époprosténol et agiter doucement jusqu'à ce que la poudre soit dissoute.
4. Prélever la solution d'époprosténol ainsi obtenue dans la seringue, retirer l'aiguille, réinjecter la solution dans le volume restant de solution de solvant stérile, par l'adaptateur de flacon*, puis mélanger soigneusement.

*A défaut, une aiguille peut être utilisée à la place d'un adaptateur de flacon.

Cette solution correspond à la solution dite "solution concentrée".

- Lorsqu'un conditionnement contenant 1,5 mg d'époprosténol est reconstitué avec 50 ml de solvant stérile, 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. Seules les solutions concentrées peuvent être utilisées pour une dilution supplémentaire avec le solvant stérile avant utilisation.

Seul le solvant fourni peut être utilisé pour une dilution de la solution reconstituée de Flolan. Utiliser un nouvel adaptateur de flacon pour chaque flacon de solvant stérile supplémentaire nécessaire. 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, car le pH nécessaire n'est pas maintenu. Les solutions de Flolan sont moins stables à un pH faible. 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.

La solution finale à administrer au patient doit être filtrée à l'aide d'un filtre de 0,22 ou 0,20 micron. Lors de l'administration, il est préférable d'utiliser un filtre en ligne faisant partie de la tubulure de perfusion. Lorsqu'il n'est pas possible d'utiliser un filtre en ligne, la solution finale (concentrée ou diluée davantage) doit être filtrée à l'aide du filtre stérile de 0,22 micron fourni, avant le stockage dans la cassette de médicaments, en exerçant une pression ferme, mais pas excessive. Le temps généralement nécessaire pour filtrer 50 ml de solution est de 70 secondes.

Si un filtre en ligne a été utilisé pendant l'administration, il doit être jeté lors du remplacement de la tubulure de perfusion.

Si un filtre à seringue a été utilisé pendant la préparation, il doit être utilisé uniquement pendant la préparation, puis jeté.

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

- 15 000 nanogrammes/ml – 1,5 mg de Flolan reconstitué et dilué pour un volume total de 100 ml dans le solvant.
- 30 000 nanogrammes/ml – Deux flacons 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 :

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

Débit de perfusion (ml/h) = Débit de perfusion (ml/min) x 60

Des exemples de concentrations communément utilisées dans l'hypertension artérielle pulmonaire sont décrits ci-dessous.

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	0,5	0,6	0,8	1,0	1,1	1,3	1,4	1,6
6	0,7	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**							

Débits de perfusion pour une concentration de 30 000 nanogrammes/ml

Exemple de dosage en utilisant une concentration de 30 000 nanogrammes/ml								
Dose (nanogrammes/kg/min)	Poids corporel (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
6	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	1,0	1,1	1,2
8	0,5	0,6	0,8	1,0	1,1	1,3	1,4	1,6
10	0,6	0,8	1,0	1,2	1,4	1,6	1,8	2,0
12	0,7	1,0	1,2	1,4	1,7	1,9	2,2	2,4
14	0,8	1,1	1,4	1,7	2,0	2,2	2,5	2,8
16	1,0	1,3	1,6	1,9	2,2	2,6	2,9	3,2
18	1,1	1,4	1,8	2,2	2,5	2,9	3,2	3,6
20	1,2	1,6	2,0	2,4	2,8	3,2	3,6	4,0
	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

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Avenue Fleming, 20
B-1300 Wavre

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

FLOLAN 1,5 mg poudre et solvant pour solution pour perfusion (1 flacon de solvant)	BE432214; LU: 2003107743
FLOLAN 1,5 mg poudre et solvant pour solution pour perfusion (2 flacons de solvant)	BE214785; LU: 2003107743

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

FLOLAN 1,5 mg poudre et solvant pour solution pour perfusion (1 flacon de solvant)	07/01/2013
FLOLAN 1,5 mg poudre et solvant pour solution pour perfusion (2 flacons de solvant)	19/6/2000 - 27/10/2003

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

01/2026