

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

^{Pr}**FLOLAN**

Époprosténol en poudre pour injection

0,5 ou 1,5 mg d'époprosténol (sous forme d'époprosténol sodique) par flacon, voie intraveineuse

Vasodilatateur

GlaxoSmithKline Inc.
100 Milverton Drive, bureau 800
Mississauga (Ontario)
L5R 4H1
Canada

Date de l'autorisation initiale :
1997-03-06

Date de révision :
2024-03-26

Numéro de contrôle de la présentation : 278168

©2024 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence
Les marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	2024-03
---------------------------------	---------

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.3 Reconstitution.....	6
4.4 Administration	9
5 SURDOSAGE	10
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	11
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	11
7.1 Populations particulières	14
7.1.1 Femmes enceintes	14
7.1.2 Femmes qui allaitent	14
7.1.3 Enfants	14
7.1.4 Personnes âgées	15
8 EFFETS INDÉSIRABLES	15
8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques	15
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	22
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	23
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	23

9.4	Interactions médicament-médicament	23
9.5	Interactions médicament-aliment	23
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	23
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	24
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	24
10.1	Mode d'action	24
10.2	Pharmacodynamie	24
10.3	Pharmacocinétique	25
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	27
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	27
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	28
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	28
14	ÉTUDES CLINIQUES	28
14.1	Essais cliniques par indication	28
15	MICROBIOLOGIE.....	31
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	31
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	35

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

FLOLAN (époprosténol en poudre pour injection) est indiqué dans le traitement intraveineux à long terme de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) idiopathique ou héréditaire ou de l'HTAP associée à une maladie des tissus conjonctifs chez les patients présentant des symptômes des classes fonctionnelles III ou IV de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante à un traitement classique.

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

FLOLAN ne doit être utilisé que par des médecins expérimentés dans le diagnostic et le traitement de l'HTAP. Le diagnostic de l'HTAP idiopathique ou héréditaire ou de l'HTAP associée à une maladie des tissus conjonctifs doit être soigneusement établi à l'aide d'épreuves cliniques standard.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les études cliniques menées sur FLOLAN ne comportaient pas un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans ou plus pour que l'on puisse déterminer si la réponse dans ce groupe d'âge diffère de celle observée chez des patients plus jeunes. En général, la dose doit être déterminée soigneusement chez les patients âgés compte tenu des risques plus élevés d'atteinte hépatique, rénale ou cardiaque, de maladies concomitantes ou de la prise d'autres médicaments.

2 CONTRE-INDICATIONS

- FLOLAN est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue ou soupçonnée au médicament ou à l'un de ses excipients, aux composés d'une structure apparentée, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- **L'administration à long terme de FLOLAN à des patients souffrant d'une insuffisance cardiaque congestive due à un dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche sévère est contre-indiquée.** Au terme d'une analyse provisoire réalisée chez 471 patients, on a interrompu une étude clinique d'envergure visant à évaluer l'effet de FLOLAN sur la survie des patients de classe fonctionnelle III ou IV de la New York Heart Association (NYHA) souffrant d'une insuffisance cardiaque congestive due à un dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche sévère. Selon cette analyse, le taux de mortalité était plus élevé chez les patients recevant FLOLAN associé à un traitement classique que chez les patients recevant uniquement un traitement classique.

- FLOLAN ne doit pas être administré à long terme chez les patients qui présentent un œdème pulmonaire à l'instauration du traitement (voir [Œdème pulmonaire](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

FLOLAN ne doit pas être administré par bolus. Il est indiqué uniquement en perfusion intraveineuse continue.

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

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

FLOLAN peut être utilisé dans le cadre d'études portant sur la vasoréactivité aiguë et visant à évaluer la capacité de vasodilatation pulmonaire.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Posologie initiale

On doit commencer les perfusions à long terme de FLOLAN à raison de 2 ng/kg/min, puis augmenter la vitesse de perfusion jusqu'à ce que surviennent des effets pharmacologiques limitant la dose ou jusqu'à ce que la limite de tolérance au médicament soit établie et que des accroissements ultérieurs de la vitesse de perfusion ne soient pas cliniquement justifiés (voir [Ajustements posologiques](#) plus bas). Si des effets pharmacologiques limitant la dose surviennent, on doit ramener la vitesse de perfusion à une valeur appropriée pour une perfusion à long terme, à laquelle les effets pharmacologiques de FLOLAN sont tolérés. Lors des essais cliniques, les effets indésirables limitant la dose le plus couramment notés ont été les nausées, les vomissements, l'hypotension, la septicémie, la céphalée, les douleurs abdominales et les troubles respiratoires (la plupart des effets indésirables limitant le traitement n'étaient pas graves). Si la vitesse de perfusion initiale de 2 ng/kg/min n'est pas tolérée, on doit déterminer la dose inférieure qui sera tolérée par le patient.

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

Ajustements posologiques

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

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

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

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

4.3 Reconstitution

Le diluant et la solution reconstituée doivent faire l'objet d'un examen visuel pour s'assurer de l'absence de particules et/ou de changement de l'aspect physique. Jeter tout produit présentant l'une ou l'autre de ces anomalies.

FLOLAN N'EST STABLE QUE S'IL EST RECONSTITUÉ AVEC LE **DILUANT STÉRILE de pH 12 POUR FLOLAN**. IL NE FAUT PAS RECONSTITUER NI MÉLANGER FLOLAN AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS OU SOLUTIONS À USAGE PARENTÉRAL AVANT OU DURANT L'ADMINISTRATION.

La solution de FLOLAN préparée à partir du DILUANT STÉRILE de pH 12 pour FLOLAN ne doit pas être utilisée avec du matériel de préparation ou des perfuseurs contenant du polyéthylène téréphtalate (PET) ou du polyéthylène téréphtalate glycol (PETG). Les médecins doivent s'assurer que les patients qui s'auto-administrent FLOLAN reçoivent le matériel approprié, et il convient d'indiquer aux patients que FLOLAN ne doit être utilisé qu'avec le matériel fourni.

La concentration de la solution de FLOLAN utilisée doit être compatible avec les caractéristiques de la pompe à perfusion, à savoir les débits de perfusion minimal et maximal, la capacité du réservoir et les critères mentionnés précédemment. Pour le traitement à long terme, FLOLAN doit être préparé dans un réservoir à médicament convenant à la pompe à perfusion et ayant un volume total d'au moins 100 mL. On doit préparer FLOLAN en utilisant 2 flacons du DILUANT STÉRILE de pH 12 pour FLOLAN. **Chaque flacon est réservé à un usage unique; il faut jeter toute solution inutilisée.**

Le [Tableau 1](#) présente les instructions à suivre pour la préparation des différentes concentrations de FLOLAN.

Tableau 1 – Reconstitution et dilution au moyen du DILUANT STÉRILE de pH 12 pour FLOLAN

Instructions	Pour préparer 100 mL de solution dont la concentration finale sera de :
Dissoudre le contenu d'un flacon dosé à 0,5 mg dans 5 mL de DILUANT STÉRILE de pH 12 pour FLOLAN. Prélever 3 mL de la solution obtenue et y ajouter une quantité suffisante de DILUANT STÉRILE de pH 12 pour FLOLAN pour obtenir 100 mL.	3000 ng/mL
Dissoudre le contenu d'un flacon dosé à 0,5 mg dans 5 mL de DILUANT STÉRILE de pH 12 pour FLOLAN. Prélever toute la solution obtenue et y ajouter suffisamment de DILUANT STÉRILE de pH 12 pour FLOLAN pour obtenir 100 mL.	5000 ng/mL
Dissoudre le contenu de deux flacons dosés à 0,5 mg dans 5 mL de DILUANT STÉRILE de pH 12 pour FLOLAN chacun. Prélever toute la solution obtenue et y ajouter suffisamment de DILUANT STÉRILE de pH 12 pour FLOLAN pour obtenir 100 mL.	10 000 ng/mL
Dissoudre le contenu d'un flacon dosé à 1,5 mg dans 5 mL de DILUANT STÉRILE de pH 12 pour FLOLAN. Prélever toute la solution obtenue et y ajouter suffisamment de DILUANT STÉRILE de pH 12 pour FLOLAN pour obtenir 100 mL.	15 000 ng/mL

La préparation de la solution à perfuser et le calcul de la vitesse de perfusion doivent se faire avec soin. Les procédures suivantes doivent être suivies à la lettre.

Vitesses de perfusion au cours de la phase d'augmentation de la dose

De façon générale, les concentrations de 3000 ng/mL et de 10 000 ng/mL suffisent pour administrer entre 2 et 16 ng/kg/min du médicament chez l'adulte. Les vitesses de perfusion peuvent être calculées à l'aide de la formule suivante :

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

Concentration finale (ng/mL)

On trouvera aux [Tableau 2](#) à [Tableau 5](#) les vitesses de perfusion pour des doses atteignant 16 ng/kg/min calculées en fonction du poids corporel du patient, de la vitesse d'administration du médicament et de la concentration de solution de FLOLAN à utiliser. Ces tableaux peuvent servir à choisir la concentration de FLOLAN la plus appropriée pour atteindre une vitesse de perfusion se situant entre les débits minimal et maximal de la pompe à perfusion et qui permettra d'obtenir la durée de perfusion souhaitée avec un réservoir de volume donné.

Tableau 2 – Vitesses de perfusion de FLOLAN à une concentration de 3000 ng/mL

Poids du patient (kg)	Dose ou vitesse d'administration du médicament (ng/kg/min)							
	2	4	6	8	10	12	14	16
	Vitesse de perfusion (mL/h)							
10	--	--	1,2	1,6	2,0	2,4	2,8	3,2
20	--	1,6	2,4	3,2	4,0	4,8	5,6	6,4
30	1,2	2,4	3,6	4,8	6,0	7,2	8,4	9,6
40	1,6	3,2	4,8	6,4	8,0	9,6	11,2	12,8
50	2,0	4,0	6,0	8,0	10,0	12,0	14,0	16,0
60	2,4	4,8	7,2	9,6	12,0	14,4	16,8	19,2
70	2,8	5,6	8,4	11,2	14,0	16,8	19,6	22,4
80	3,2	6,4	9,6	12,8	16,0	19,2	22,4	25,6
90	3,6	7,2	10,8	14,4	18,0	21,6	25,2	28,8
100	4,0	8,0	12,0	16,0	20,0	24,0	28,0	32,0

Tableau 3 – Vitesses de perfusion de FLOLAN à une concentration de 5000 ng/mL

Poids du patient (kg)	Dose ou vitesse d'administration du médicament (ng/kg/min)							
	2	4	6	8	10	12	14	16
	Vitesse de perfusion (mL/h)							
10	--	--	--	1,0	1,2	1,4	1,7	1,9
20	--	1,0	1,4	1,9	2,4	2,9	3,4	3,8
30	--	1,4	2,2	2,9	3,6	4,3	5,0	5,8
40	1,0	1,9	2,9	3,8	4,8	5,8	6,7	7,7
50	1,2	2,4	3,6	4,8	6,0	7,2	8,4	9,6
60	1,4	2,9	4,3	5,8	7,2	8,6	10,1	11,5
70	1,7	3,4	5,0	6,7	8,4	10,1	11,8	13,4
80	1,9	3,8	5,8	7,7	9,6	11,5	13,4	15,4
90	2,2	4,3	6,5	8,6	10,8	13,0	15,1	17,3
100	2,4	4,8	7,2	9,6	12,0	14,4	16,8	19,2

Tableau 4 – Vitesses de perfusion de FLOLAN à une concentration de 10 000 ng/mL

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

Tableau 5 – Vitesses de perfusion de FLOLAN à une concentration de 15 000 ng/mL

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

Vitesses de perfusion au cours de la perfusion à long terme

Des solutions plus concentrées que celles qui sont mentionnées dans les tableaux ci-dessus peuvent être nécessaires dans certains cas lorsqu'une augmentation de la vitesse d'administration du médicament est justifiée. En général, il convient d'augmenter la dose quotidienne de FLOLAN avec le temps.

4.4 Administration

Il faut reconstituer FLOLAN uniquement avec le DILUANT STÉRILE de pH 12 pour FLOLAN afin d'assurer le maintien du pH. La stabilité des solutions de FLOLAN dépend du pH.

Les solutions reconstituées à l'aide du DILUANT STÉRILE de pH 12 pour FLOLAN NE nécessitent PAS l'emploi d'un sachet froid durant l'administration (voir [11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT](#)). Il ne faut absolument pas diluer ou administrer les solutions reconstituées de FLOLAN avec d'autres solutions ou médicaments à administration parentérale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

La perfusion continue à long terme de FLOLAN doit être administrée au moyen d'un cathéter veineux central et d'une pompe à perfusion ambulatoire tel que recommandé par le médecin. On peut recourir temporairement à une perfusion intraveineuse périphérique jusqu'à ce qu'un accès central soit établi.

La pompe à perfusion ambulatoire servant à administrer FLOLAN doit :

- 1) être petite et légère;
- 2) permettre d'ajuster les vitesses de perfusion par paliers de 2 ng/kg/min;
- 3) être munie de dispositifs d'alarme en cas d'occlusion, de fin de perfusion ou de faiblesse des piles;
- 4) être précise à $\pm 6\%$ de la vitesse programmée;
- 5) fonctionner par pression positive (continue ou intermittente), les intervalles entre les doses n'excédant pas 3 minutes aux vitesses de perfusion utilisées pour administrer FLOLAN;
- 6) présenter des caractéristiques de conception qui réduisent au minimum le risque d'administration accidentelle d'un bolus.

Le réservoir doit être en chlorure de polyvinyle, en polypropylène ou en verre. La pompe utilisée dans les essais cliniques les plus récents était le modèle CADD-1 HFX 5100 (SIMS Deltec). Un raccord micrométrique de 60 po, à faible volume d'amorçage (0,9 mL), sans DEHP, comportant une valve d'antisiphonnage proximale, une cassette-réservoir de médicament CADD jetable de 100 mL et un filtre intégré de 0,22 micron a été utilisé lors des essais cliniques. La solution reconstituée doit être filtrée au moyen d'un filtre stérile de 0,22 ou 0,20 micron avant ou durant son administration.

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

Selon les données préliminaires, les pompes péristaltiques pourraient avoir des avantages sur les pousse-seringues.

5 SURDOSAGE

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

Un patient souffrant d'HTAP associée à une maladie des tissus conjonctifs a reçu accidentellement 50 mL de FLOLAN à une concentration inconnue. Le patient a vomi et a perdu connaissance; sa tension artérielle était au début impossible à mesurer. L'administration de FLOLAN a été interrompue et le patient est revenu à lui en quelques secondes.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Chaque flacon de FLOLAN en poudre pour injection contient : <ul style="list-style-type: none">• une quantité d'époprosténol sodique équivalent à 0,5 mg (500 000 ng) d'époprosténol• une quantité d'époprosténol sodique équivalent à 1,5 mg (1 500 000 ng) d'époprosténol	FLOLAN en poudre pour injection : chlorure de sodium, glycine, hydroxyde de sodium et mannitol DILUANT STÉRILE de pH 12 pour FLOLAN (pH 11,7-12,3) : chlorure de sodium, eau pour injection, glycine et hydroxyde de sodium

FLOLAN est présenté sous forme de poudre stérile lyophilisée en flacons de verre flint munis d'une fermeture en butylcaoutchouc synthétique gris et de collets en aluminium avec un couvercle amovible, dans un conditionnement unitaire.

Le DILUANT STÉRILE de pH 12 pour FLOLAN est présenté en flacons de plastique contenant 50 mL de diluant munis d'une fermeture en caoutchouc butyl bromé enrobée de fluorésine scellée par une capsule en aluminium recouverte d'un capuchon rabattable en plastique couleur lavande, en plateaux de deux.

FLOLAN est présenté dans un flacon sous forme de poudre lyophilisée blanche ou blanc cassé.

Le DILUANT STÉRILE de pH 12 pour FLOLAN est présenté en flacons de plastique contenant 50 mL de diluant, une solution limpide et incolore servant à reconstituer la poudre lyophilisée.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

FLOLAN doit absolument être reconstitué selon les directives au moyen du DILUANT STÉRILE de pH 12 pour FLOLAN. Il ne faut absolument pas reconstituer ni mélanger FLOLAN avec d'autres médicaments ou solutions à usage parentéral avant ou durant l'administration.

FLOLAN ne doit pas être administré par bolus (voir [Effets indésirables survenus pendant la phase d'augmentation de la dose](#)).

Le diluant stérile ne contient aucun agent de conservation; par conséquent un flacon ne doit être utilisé qu'une seule fois puis jeté.

En raison du pH élevé de la solution reconstituée, on doit prendre soin d'éviter l'extravasation durant l'administration et le risque associé de lésions tissulaires.

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

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

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

Instauration du traitement : FLOLAN est un puissant vasodilatateur pulmonaire et général. Les effets cardiovasculaires qui surviennent durant la perfusion disparaissent dans les 30 minutes suivant l'administration. Il faut absolument instaurer le traitement par FLOLAN en milieu hospitalier avec du personnel qualifié et à l'aide d'équipement adéquat permettant d'assurer la surveillance des paramètres physiologiques des patients et l'administration de soins d'urgence.

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

Selon les essais cliniques, la réponse hémodynamique à FLOLAN lors de l'administration à court terme ne concorde pas bien avec l'amélioration de la survie observée avec l'usage à long terme du médicament. La posologie d'entretien de FLOLAN doit être ajustée dès les premiers signes de récurrence ou d'aggravation des symptômes d'HTAP, ou dès la survenue d'effets indésirables reliés au médicament (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Au cours de l'administration et à la suite d'un ajustement posologique, la fréquence cardiaque et la tension artérielle en position debout et couchée doivent être surveillées étroitement pendant plusieurs heures.

Cardiovasculaire

FLOLAN a été associé à une augmentation de la fréquence de la bradycardie chez les patients souffrant d'HTAP et à des épisodes d'hypotension sévère, parfois mortels.

Si une hypotension excessive survient pendant l'administration de FLOLAN, on doit réduire la dose ou cesser la perfusion. Le surdosage peut provoquer une hypotension grave, pouvant entraîner une perte de conscience (voir [5 SURDOSAGE](#)).

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'HTAP et son traitement peuvent amoindrir la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines. Faire preuve de prudence au moment de conduire un véhicule motorisé ou de faire fonctionner des machines potentiellement dangereuses.

Endocrinien/métabolisme

On a fait état de cas d'augmentation de la glycémie.

Gastro-intestinal

Des cas d'ascites ont été signalés après la mise en marché chez des patients sous époprosténol. Dans la majorité des cas, les patients présentaient des facteurs de risque tels qu'une insuffisance cardiaque droite ou une hépatopathie congestive chronique. Toutefois, si l'ascite ne peut être attribuée à d'autres causes, le clinicien doit envisager de réduire la dose de FLOLAN ou d'arrêter le traitement.

Hématologique

Comme l'époprosténol est un inhibiteur puissant de l'agrégation plaquettaire, un risque accru de complications hémorragiques doit être envisagé, particulièrement chez les patients qui présentent d'autres facteurs de risque de saignement (voir [Surveillance et tests de laboratoire](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Surveillance et tests de laboratoire

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

Considérations péri-opératoires

La septicémie ou sepsie, risque connu associé à la présence d'un cathéter veineux central à demeure, exige l'accès immédiat à des soins médicaux spécialisés (voir [Effets indésirables associés au système d'administration du médicament](#)).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Fertilité

Les études menées chez l'animal n'ont révélé aucun effet nuisible sur la fécondité. Cependant, la pertinence de ces observations chez l'humain est inconnue (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Respiratoire

Œdème pulmonaire

Une minorité de patients souffrent d'HTAP associée à une pneumopathie veino-occlusive. Certains de ces patients ont souffert d'un œdème pulmonaire à l'instauration du traitement. Si l'œdème pulmonaire survient dans les heures ou les jours qui suivent le début de la perfusion de FLOLAN, on doit envisager un diagnostic de pneumopathie veino-occlusive. Dans de tels cas, on doit envisager la cessation du traitement à l'aide de FLOLAN. Une diminution progressive des doses doit précéder l'arrêt du traitement.

FLOLAN ne doit pas être administré à long terme chez les patients qui présentent un œdème pulmonaire à l'instauration du traitement.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte. Les études menées chez l'animal n'ont révélé aucun effet nuisible sur la gestation, le développement embryo-fœtal, la parturition ou le développement postnatal. Cependant, la pertinence de ces observations chez l'humain est inconnue (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

L'administration de FLOLAN pendant le travail et l'accouchement par voie vaginale ou par césarienne n'a pas été étudiée chez l'humain.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si l'époprosténol ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel chez l'humain. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être écarté. Puisque de nombreux médicaments sont effectivement excrétés dans le lait maternel humain, on doit envisager de cesser l'allaitement lorsque FLOLAN doit être administré à des femmes qui allaitent ou de ne pas administrer le traitement par l'époprosténol ou de le cesser en tenant compte des bienfaits de l'allaitement pour le nourrisson et du traitement pour la mère.

7.1.3 Enfants

Enfants : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

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

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

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

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

Au cours des premiers essais cliniques, la dose de FLOLAN était augmentée par paliers de 2 ng/kg/min jusqu'à ce que les patients présentent une intolérance symptomatique. Les effets indésirables les plus courants et ceux ayant limité l'augmentation des doses étaient en général liés au principal effet pharmacologique de FLOLAN, c'est-à-dire la vasodilatation.

Le [Tableau 7](#) énumère par ordre décroissant de fréquence les effets indésirables signalés pendant la phase d'augmentation de la dose ainsi que le pourcentage des patients chez qui ces effets indésirables ont limité la dose. Les différences liées à l'âge (moins de 16 ans et 16 ans ou plus) dans la fréquence des effets indésirables sont présentées au [Tableau 8](#).

Tableau 7 – Effets indésirables survenus pendant la phase d'augmentation de la dose

Effets indésirables survenant chez ≥ 1 % des patients	FLOLAN (n = 391) (% de patients signalant un effet)	FLOLAN (n = 391) (% de patients présentant un effet limitant la dose)
Bouffées vasomotrices	58	14
Céphalée	49	18
Nausées/vomissements	32	19
Hypotension	16	15
Anxiété, nervosité, agitation	11	7
Douleurs thoraciques	11	7
Étourdissements	8	4
Bradycardie	5	4
Douleurs abdominales	5	2
Douleurs musculo-squelettiques	3	2

Dyspnée	2	2
Dorsalgie	2	-
Sueurs	1	≤ 1
Dyspepsie	1	≤ 1
Hypoesthésie/paresthésie	1	≤ 1
Tachycardie	1	≤ 1

Tableau 8 – Effets indésirables liés à l’âge survenus pendant la phase d’augmentation de la dose

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

Effets indésirables survenus pendant le traitement à long terme

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

Effets indésirables survenus pendant le traitement à long terme de l’HTAP idiopathique ou héréditaire

Pour aider à distinguer les effets indésirables du médicament des manifestations de la maladie sous-jacente, le [Tableau 9](#) énumère les effets indésirables dont la fréquence a varié d’au moins 10 % entre les deux groupes de sujets lors d’essais contrôlés portant sur l’HTAP idiopathique ou héréditaire.

Tableau 9 – Effets indésirables (toutes causes), observés chez des patients atteints d’HTAP idiopathique ou héréditaire, dont la fréquence a varié d’une valeur égale ou supérieure à 10 % pendant l’administration à long terme entre le groupe FLOLAN et le groupe de traitement classique seul lors d’essais contrôlés

Effets indésirables	FLOLAN (n = 52) (% de patients)	Traitement classique ^a (n = 54) (% de patients)
Effets plus fréquents avec FLOLAN		
Généraux		

Frissons/fièvre/septicémie/symptômes pseudo-grippaux	25	11
Cardiovasculaires		
Tachycardie	35	24
Bouffées vasomotrices	42	2
Gastro-intestinaux		
Diarrhée	37	6
Nausées/vomissements	67	48
Musculo-squelettiques		
Douleur maxillaire	54	0
Myalgie	44	31
Douleurs musculo-squelettiques non spécifiques	35	15
Neurologiques		
Anxiété/nervosité/tremblements	21	9
Étourdissements	83	70
Céphalée	83	33
Hypoesthésie, hyperesthésie, paresthésie	12	2
Effets plus fréquents avec le traitement classique		
Cardiovasculaires		
Insuffisance cardiaque	31	52
Syncope	13	24
Choc	0	13
Respiratoires		
Hypoxie	25	37

^a Le traitement classique variait selon les patients et comprenait une ou toutes les classes de médicaments suivantes : anticoagulants, oxygène d'appoint, diurétiques, vasodilatateurs à prise orale et digoxine.

Des cas de thrombocytopénie, de sécheresse buccale, de lassitude, de serremments de poitrine et de saignement à divers sites (p. ex., pulmonaire, gastro-intestinal, épistaxis, intracrânien, post-interventionnel, rétropéritonéal) ont été signalés lors d'essais cliniques non contrôlés et de l'utilisation post-commercialisation chez des patients recevant FLOLAN.

Le [Tableau 10](#) présente d'autres effets indésirables signalés par des patients souffrant d'HTAP idiopathique ou héréditaire et recevant soit FLOLAN jumelé à un traitement classique, soit un traitement classique seul au cours des essais cliniques contrôlés; il s'agit d'effets pour lesquels la différence de fréquence entre les groupes thérapeutiques était inférieure à 10 %.

Tableau 10 – Effets indésirables (toutes causes) dont la fréquence a varié de moins de 10 % pendant l'administration à long terme entre le groupe FLOLAN et le groupe de traitement classique seul lors d'essais contrôlés

Effets indésirables	FLOLAN (n = 52) (% de patients)	Traitement classique (n = 54) (% de patients)
GÉNÉRAUX		
Asthénie	87	81
CARDIOVASCULAIRES		
Angor	19	20
Arythmie	27	20
Bradycardie	15	9
Tachycardie supraventriculaire	8	0
Pâleur	21	30
Cyanose	31	39
Palpitations	63	61
Accident vasculaire cérébral	4	0
Hypotension	27	31
Ischémie myocardique	2	6
GASTRO-INTESTINAUX		
Douleurs abdominales	27	31
Anorexie	25	30
Ascite	12	17
Constipation	6	2
MÉTABOLIQUES		
Œdème	60	63
Hypokaliémie	6	4
Perte de poids	27	24
Gain pondéral	6	4
MUSCULO-SQUELETTIQUES		
Arthralgie	6	0
Douleur osseuse	0	4
Douleurs thoraciques	67	65
NEUROLOGIQUES		
Confusion	6	11
Convulsions	4	0
Dépression	37	44
Insomnie	4	4
RESPIRATOIRES		
Accentuation de la toux	38	46
Dyspnée	90	85
Épistaxis	4	2
Épanchement pleural	4	2
PEAU ET ANNEXES		
Prurit	4	0
Éruption cutanée	10	13
Sueurs	15	20
ORGANES DES SENS		
Amblyopie	8	4
Anomalies de la vision	4	0

Effets indésirables	FLOLAN (n = 52) (% de patients)	Traitement classique (n = 54) (% de patients)
AUTRES Hémorragie	19	11

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

Effets indésirables survenus pendant le traitement à long terme de l'HTAP causée par une MAS

Pour aider à distinguer les effets indésirables du médicament des manifestations de la maladie sous-jacente, le [Tableau 11](#) énumère les effets indésirables dont la fréquence a varié d'au moins 10 % entre les deux groupes de sujets lors d'essais contrôlés portant sur l'HTAP causée par une MAS.

Tableau 11 – Effets indésirables (toutes causes), observés chez des patients atteints d'HTAP causée par une MAS, dont la fréquence a varié d'une valeur égale ou supérieure à 10 % entre le groupe FLOLAN et le groupe de traitement classique seul

Effets indésirables	FLOLAN (% de patients) (n = 56)	Traitement classique (% de patients) (n = 55)
Effets plus fréquents avec FLOLAN		
CARDIOVASCULAIRES		
Bouffées vasomotrices	23	0
Hypotension	13	0
GASTRO-INTESTINAUX		
Anorexie	66	47
Nausées/vomissements	41	16
Diarrhée	50	5
MUSCULO-SQUELETTIQUES		
Douleur maxillaire	75	0
Douleur/douleur au cou/arthralgie	84	65
NEUROLOGIQUES		
Céphalée	46	5
PEAU ET ANNEXES		
Ulcérations cutanées	39	24
Eczéma/éruption cutanée/urticaire	25	4

Effets indésirables	FLOLAN (% de patients) (n = 56)	Traitement classique (% de patients) (n = 55)
Effets plus fréquents avec le traitement classique		
CARDIOVASCULAIRES		
Cyanose	54	80
Pâleur	32	53
Syncope	7	20
GASTRO-INTESTINAUX		
Ascite	23	33
Reflux œsophagien/gastrite	61	73
MÉTABOLIQUES		
Perte de poids	45	56
NEUROLOGIQUES		
Étourdissements	59	76
RESPIRATOIRES		
Hypoxie	55	65

Le [Tableau 12](#) présente d'autres effets indésirables signalés par des patients souffrant d'HTAP causée par une MAS et recevant soit FLOLAN jumelé à un traitement classique, soit un traitement classique seul au cours des essais cliniques contrôlés.

Tableau 12 – Effets indésirables (toutes causes), observés chez des patients atteints d'HTAP causée par une MAS, dont la fréquence a varié de moins de 10 % entre le groupe FLOLAN et le groupe de traitement classique seul

Effets indésirables*	FLOLAN (% de patients) (n = 56)	Traitement classique (% de patients) (n = 55)
GÉNÉRAUX		
Asthénie	100	98
Hémorragies/hémorragies au point d'injection/ hémorragies rectales	11	2
Infections/rhinite	21	20
Frissons/fièvre/septicémie/symptômes pseudo- grippaux	13	11

Effets indésirables*	FLOLAN (% de patients) (n = 56)	Traitement classique (% de patients) (n = 55)
CARDIOVASCULAIRES		
Insuffisance cardiaque/insuffisance cardiaque droite	11 4	13 0
Infarctus du myocarde	63	71
Palpitations	5	5
Choc	43	42
Tachycardie	4	0
Thrombocytopénie	96	100
Troubles vasculaires périphériques	95	89
Troubles vasculaires		
GASTRO-INTESTINAUX		
Gonflement abdominal	4	0
Douleurs abdominales	14	7
Constipation	4	2
Flatulences	5	4
MÉTABOLIQUES		
Œdème/œdème périphérique/œdème génital	79	87
Hypercalcémie	48	51
Hyperkaliémie	4	0
Soif	0	4
MUSCULO-SQUELETTIQUES		
Arthrite	52	45
Dorsalgie	13	5
Douleurs thoraciques	52	45
Crampe aux membres inférieurs	5	7
RESPIRATOIRES		
Accentuation de la toux	82	82
Dyspnée	100	100
Épistaxis	9	7
Pharyngite	5	2
Épanchement pleural	7	0
Pneumonie	5	0
Pneumothorax	4	0
Œdème pulmonaire	4	2
Troubles respiratoires	7	4
Sinusite	4	4

Effets indésirables*	FLOLAN (% de patients) (n = 56)	Traitement classique (% de patients) (n = 55)
NEUROLOGIQUES		
Anxiété/hyperkinésie/nervosité/tremblements	7	5
Dépression/dépression psychotique	13	4
Hyperesthésie/hypoesthésie/paresthésie	5	0
Insomnie	9	0
Somnolence	4	2
PEAU ET ANNEXES		
Collagénose	82	84
Prurit	4	2
Sueurs	41	36
APPAREIL URO-GÉNITAL		
Hématurie	5	0
Infection des voies urinaires	7	0

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

Effets indésirables associés au système d'administration du médicament

Les perfusions à long terme de FLOLAN sont administrées au moyen d'une petite pompe à perfusion portative reliée à un cathéter veineux central à demeure. Lors d'essais contrôlés d'une durée maximale de 12 semaines et menés auprès de patients atteints d'HTAP idiopathique ou héréditaire, jusqu'à 21 % de ces derniers ont signalé une infection locale et jusqu'à 13 %, une douleur au point d'insertion du cathéter veineux. Lors d'un essai contrôlé d'une durée de 12 semaines et mené auprès de patients atteints d'HTAP causée par une MAS, 14 % de ces derniers ont signalé une infection locale et 9 %, une douleur au point d'insertion du cathéter veineux. Au cours d'une période de suivi à long terme faisant suite aux essais menés auprès des sujets souffrant d'HTAP idiopathique ou héréditaire, on a rapporté une septicémie ou sepsie (plutôt liée au mode d'administration de l'époprosténol) au moins une fois chez 14 % des patients, soit une fréquence de 0,32 infection par personne-année chez les patients recevant FLOLAN. En cas de doute, la septicémie doit être diagnostiquée et traitée sans tarder. Par conséquent, il est important que ces patients aient immédiatement accès à des soins médicaux spécialisés. Des infections liées au cathéter et causées par des micro-organismes qui ne sont pas toujours considérés comme pathogènes (y compris des microcoques), une rougeur au point d'injection et une occlusion du cathéter intraveineux ont été signalées. Des défauts reliés au système d'administration provoquant l'administration accidentelle d'un bolus ou une réduction de la dose de FLOLAN ont été associées à des symptômes liés respectivement à une dose excessive ou insuffisante de FLOLAN. Ces symptômes peuvent avoir des conséquences graves, voire entraîner le décès du patient (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Effets indésirables survenus pendant le traitement à long terme](#) et [5 SURDOSAGE](#)).

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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

Troubles cardiovasculaires :

- Insuffisance cardiaque à débit élevé

Troubles endocriniens :

- Hyperthyroïdie

Troubles hématologiques et du système lymphatique :

- De très rares cas de splénomégalie et d'hypersplénisme ont été observés chez une sous-population de patients atteints d'hypertension portopulmonaire et d'hypertension artérielle pulmonaire traités par FLOLAN.

Troubles gastro-intestinaux :

- De très rares cas d'ascites associés à l'emploi prolongé d'époprosténol ont été observés chez des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire traités par FLOLAN.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Des baisses additionnelles de la tension artérielle peuvent survenir lorsque FLOLAN est administré conjointement avec des diurétiques, des antihypertenseurs ou d'autres vasodilatateurs. FLOLAN peut augmenter le risque d'hémorragie lorsque des AINS ou d'autres médicaments influant sur l'agrégation plaquettaire sont utilisés en concomitance. Dans les essais cliniques, FLOLAN a été utilisé avec la digoxine, des diurétiques, des anticoagulants, des vasodilatateurs oraux et de l'oxygène d'appoint.

9.4 Interactions médicament-médicament

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

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

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

FLOLAN, aussi appelé prostacycline, PGI₂ ou PGX, un métabolite de l'acide arachidonique, est une prostaglandine naturelle. Les deux principales actions pharmacologiques de l'époprosténol sont : 1) la vasodilatation directe des lits vasculaires artériels pulmonaire et général, et 2) l'inhibition de l'agrégation plaquettaire.

10.2 Pharmacodynamie

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

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

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

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

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

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

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

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

L'injection sous-cutanée de 30 mg/kg d'époprosténol sodique à 2 singes (*Erythrocebus patas*) mâles a provoqué une augmentation évidente et persistante du taux de cortisol plasmatique, mais n'a pas eu d'effet sur les hormones thyroïdiennes T3 et T4.

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

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

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

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

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

10.3 Pharmacocinétique

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

Il n'existe aucun dosage chimique suffisamment sensible et spécifique permettant d'évaluer les propriétés pharmacocinétiques *in vivo* de l'époprosténol chez l'humain. La demi-vie *in vitro* de l'époprosténol dans le sang humain à 37 °C et à un pH de 7,4 est d'environ 6 minutes; la demi-vie *in vivo* de l'époprosténol chez l'humain ne devrait par conséquent pas dépasser 6 minutes. La demi-vie pharmacologique *in vitro* de l'époprosténol dans le plasma humain, selon l'inhibition de l'agrégation plaquettaire, est de 10,6 minutes chez l'homme ($n = 954$) et de 10,8 minutes chez la femme ($n = 1024$).

De l'époprosténol marqué au tritium a été administré à des humains dans le but de déterminer les produits de son métabolisme. L'époprosténol est métabolisé en 6-céto-PGF_{1α} (formé par dégradation spontanée) et en 6,15-dicéto-13,14-dihydro-PGF_{1α} (formé par action enzymatique), deux métabolites exerçant une action pharmacologique d'intensité inférieure à celle de l'époprosténol dans les expériences effectuées chez l'animal. Sur une période d'une semaine, on a décelé dans l'urine et les fèces 82 % et 4 % de la dose radiomarkée administrée, respectivement. Quatorze métabolites mineurs ont également été isolés de l'urine, ce qui indique que l'époprosténol est largement métabolisé chez l'humain.

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

Dans une autre étude effectuée chez le lapin, après une dose de 85 mg/kg d'époprosténol-3H sodique, la clairance était de 256 mL/min/kg, le volume de distribution, de 1015 mL/kg et la demi-vie terminale, de 2,9 min. Lorsque des lapins ont reçu des perfusions intraveineuses d'époprosténol sodique tritié (entre 4,2 et 604 ng/kg/min), les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre ont été atteintes en moins de 15 minutes après le début des perfusions et ont augmenté linéairement avec la hausse de la vitesse de perfusion. Une étude menée chez le chat (100 ng/kg/min d'époprosténol-3H sodique) et employant les mêmes méthodes d'analyse a indiqué que l'état d'équilibre était atteint 60 minutes après le début de la perfusion.

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

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

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

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Flacons

Conserver les flacons de FLOLAN à une température de 15 à 25 °C. Garder à l'abri de la lumière.

Conserver les flacons de DILUANT STÉRILE de pH 12 pour FLOLAN à une température de 15 à 25 °C. NE PAS CONGELER.

Solutions reconstituées

FLOLAN n'est stable que s'il est reconstitué avec le DILUANT STÉRILE de pH 12 pour FLOLAN (voir [4.4 Administration](#)).

Ne pas congeler les solutions reconstituées de FLOLAN. L'emploi d'un sachet froid N'est PAS nécessaire durant l'administration. Pendant la conservation et l'utilisation, il faut garder la solution à l'abri de la lumière.

Les solutions fraîchement reconstituées ou les solutions reconstituées conservées entre 2 et 8 °C (36 et 46 °F) depuis un maximum de 8 jours peuvent être administrées dans les :

- 48 heures, si elles sont conservées à une température maximale de 25 °C (77 °F)
- 36 heures, si elles sont conservées à une température maximale de 30 °C (86 °F)
- 24 heures, si elles sont conservées à une température maximale de 35 °C (95 °F)
- 12 heures, si elles sont conservées à une température maximale de 40 °C (104 °F)

Après ce laps de temps, toute solution reconstituée non utilisée doit être jetée.

La solution de FLOLAN préparée à partir du DILUANT STÉRILE de pH 12 pour FLOLAN ne doit pas être utilisée avec du matériel de préparation ou des perfuseurs contenant du PET ou du PETG. Le matériel de préparation ou les perfuseurs contenant du PET ou du PETG pourraient subir des dommages s'ils sont utilisés avec la solution de FLOLAN préparée à partir du DILUANT STÉRILE de pH 12 pour FLOLAN.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Les instructions particulières de manipulation à respecter sont indiquées dans des sections précédentes (voir [4.3 Reconstitution](#) et [11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT](#)).

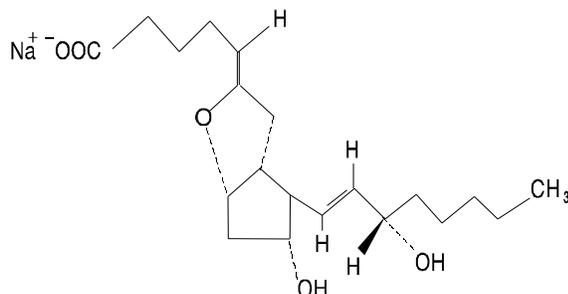
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

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

Formule de structure :
[USAN]



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

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Effets hémodynamiques de FLOLAN sur l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) :

Effets hémodynamiques à court terme

Les perfusions intraveineuses à court terme de FLOLAN d'une durée maximale de 15 minutes chez des patients souffrant d'HTAP idiopathique ou héréditaire ou d'HTAP/MAS provoquent des augmentations proportionnelles à la dose de l'index cardiaque (IC) et du débit systolique (DS), ainsi que des diminutions, également fonction de la dose, de la résistance vasculaire pulmonaire (RVP), de la résistance pulmonaire totale (RPT) et de la pression artérielle générale moyenne (PAGm). Les effets de FLOLAN sur la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) ont été variables et mineurs.

Effets hémodynamiques à long terme

En général, les effets hémodynamiques du traitement à long terme étaient semblables à ceux du traitement à court terme. L'IC, le DS et le taux de saturation du sang artériel en oxygène ont été

augmentés, tandis que la PAPm, la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAD), la RPT ainsi que la résistance vasculaire générale (RVG) ont été réduites chez les patients qui ont reçu FLOLAN en traitement continu comparativement à ceux qui ne le recevaient pas.

Le [Tableau 13](#) indique les modifications des paramètres hémodynamiques liées au médicament chez ces patients au bout de 8 ou 12 semaines de traitement.

Tableau 13 – Paramètres hémodynamiques pendant l’administration à long terme de FLOLAN chez des patients atteints d’HTAP idiopathique ou héréditaire

Paramètres hémodynamiques	Valeurs initiales		Variation moyenne observée à la fin du traitement par rapport aux valeurs initiales*	
	FLOLAN (n = 52)	Traitement classique (n = 54)	FLOLAN (n = 48)	Traitement classique (n = 41)
IC (L/min/m ²)	2,0	2,0	0,3**	-0,1
PAPm (mm Hg)	60	60	-5**	1
RVP (U Wood)	16	17	-4**	1
PAGm (mm Hg)	89	91	-4	-3
DS (mL/battement)	44	43	6**	-1
RPT (U Wood)	20	21	-5**	1

* À 8 semaines : FLOLAN n = 10; traitement classique n = 11 (n est le nombre de patients dont on connaît la valeur des paramètres hémodynamiques).

À 12 semaines : FLOLAN n = 38; traitement classique n = 30 (n est le nombre de patients dont on connaît la valeur des paramètres hémodynamiques).

** Indique une différence statistiquement significative entre le groupe recevant FLOLAN et le groupe recevant un traitement classique.

IC = index cardiaque; PAPm = pression artérielle pulmonaire moyenne; RVP = résistance vasculaire pulmonaire; PAGm = pression artérielle générale moyenne; DS = débit systolique; RPT = résistance pulmonaire totale

Survie

Le taux de survie s’est amélioré chez les patients souffrant d’HTAP idiopathique ou héréditaire de classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA et qui ont reçu FLOLAN pendant 12 semaines dans le cadre d’une étude contrôlée, multicentrique, ouverte, avec groupes parallèles et répartition aléatoire. À la fin de la période thérapeutique, 8 des 40 patients recevant le traitement standard seul étaient décédés, alors qu’aucun des 41 patients recevant FLOLAN n’est décédé (p = 0,003).

Administration à long terme en perfusion dans l'indication d'HTAP/MAS :

Effets hémodynamiques

L'administration à long terme de FLOLAN en perfusion continue chez des patients atteints d'HTAP/MAS a fait l'objet d'un essai prospectif, ouvert, avec répartition aléatoire de 12 semaines, dans le cadre duquel on a comparé l'association de FLOLAN et du traitement classique à ce dernier utilisé seul. À l'exception de 5 patients faisant partie de la classe fonctionnelle II de la NYHA, tous les patients faisaient partie des classes fonctionnelles III ou IV. Les patients avaient essentiellement des manifestations vasculaires pulmonaires d'une collagénose, accompagnée de signes minimes de pneumopathie interstitielle et d'une capacité pulmonaire totale supérieure à 60 % de la valeur théorique. La posologie de FLOLAN a été établie tel qu'il est indiqué dans la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#). À la fin de l'étude, elle consistait, en moyenne, à administrer 11,2 ng/kg/min du médicament. Les traitements classiques différaient selon les patients : deux tiers d'entre eux ont reçu de l'oxygène et des diurétiques, 40 %, des vasodilatateurs par voie orale et un tiers, de la digoxine. On a observé une augmentation statistiquement significative de l'IC, ainsi qu'une diminution statistiquement significative de la PAPm, de la PAD, de la RVP et de la PAGm, chez les patients recevant FLOLAN à long terme, comparativement à ceux qui n'en ont pas reçu. Le [Tableau 14](#) présente les variations des paramètres hémodynamiques liées au médicament observées chez ces patients au bout de 12 semaines de traitement.

Tableau 14 – Paramètres hémodynamiques pendant l'administration à long terme de FLOLAN chez des patients atteints d'HTAP/MAS

Paramètres hémodynamiques	Valeurs initiales		Variation moyenne par rapport aux valeurs initiales, à la 12 ^e semaine	
	FLOLAN (n = 56)	Traitement classique (n = 55)	FLOLAN (n = 50)	Traitement classique (n = 48)
PAPm (mm Hg)	51	49	-5*	1
PAD (mm Hg)	13	11	-1*	1
RVP (U Wood)	14	11	-5*	1
PAGm (mm Hg)	93	89	-8*	-1

* Indique une différence statistiquement significative entre le groupe recevant FLOLAN et le groupe recevant un traitement classique. (n est le nombre de patients dont on connaît la valeur des paramètres hémodynamiques).

PAPm = pression artérielle pulmonaire moyenne; PAD = pression auriculaire droite; RVP = résistance vasculaire pulmonaire; PAGm = pression artérielle générale moyenne

Effets sur le plan clinique

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

démontré une amélioration de leur état selon les classes fonctionnelles de la NYHA, comparativement à aucun des 48 patients recevant uniquement un traitement classique.

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

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë

Rongeurs : Les études de toxicité aiguë de l'époprosténol sodique chez les rongeurs ont donné les résultats présentés ci-dessous dans le [Tableau 2](#).

Tableau 2 – Toxicité aiguë de l'époprosténol sodique chez les rongeurs

Espèce/souche	N ^{bre} /groupe	Dose (mg/kg)	Voie	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris Evans-1	10 M, 10 F	0, 0,1, 0,3, 1, 10	i.v.	> 10
Souris Evans-1	10 M, 0 F	0, 0,003, 0,03, 0,1, 0,3, 1	i.v.	--
Rat Wistar	5 M, 5 F	0, 0,0001, 0,01, 1, 100, 25, 35, 50, 70, 80, 100	i.v.	66,3

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

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

Tableau 16 – Toxicité subaiguë et toxicité subchronique

Espèce/souche	N ^{bre} /groupe	Doses	Voie	Durée (jours)	Observations liées au médicament
Rat SD	5 M, 5 F	0, 56, 180, 560 ng/kg/min	i.v. continue	14	Perte de poids, rougeurs de la peau et numération plaquettaire diminuée
Chien Beagle	2 M, 2 F	0, 12,5, 40, 125 ng/kg/min	i.v. continue	30	Vomissements, selles molles, numération plaquettaire diminuée, diminution significative de la numération leucocytaire
Chien Beagle	2 M, 2 F	125 ng/kg/min	i.v. continue	30	Rétrocession de la thrombocytopénie et des modifications hématologiques
Singe (<i>Erythrocebus patas</i>)	2 M, 2 F	0, 0,01, 0,1, 1 µg/kg/min	i.v. (1 h/jour 3x/semaine)	14	Vomissements, diarrhée, diminution de la tension artérielle, tachycardie, nécrose focale dans le cœur (1 singe), augmentation significative du temps de saignement et de la glycémie
Rat Wistar	0 M, 2 F	0, 1, 10, 30, 60 mg/kg	s.c.	7	Hypotension, modifications de l'ÉCG (ischémie myocardique), nécrose dans le cœur
Rat Wistar	15 M, 15 F	0, 1, 10, 100 µg/kg	s.c.	14	Rougeurs de la peau, hypotension, modifications de l'ÉCG (ischémie myocardique)
Singe (<i>Erythrocebus patas</i>)	1 M, 0 F	Doses croissantes 0, 1, 10, 30, 60 mg/kg	s.c.	5	Rougeurs de la peau, hypotension (toutes les doses); nécrose dans le cœur

Cancérogénicité : Aucune épreuve biologique du pouvoir cancérigène de l'époprosténol sodique n'a été réalisée.

Génotoxicité : Des études préliminaires ont révélé que l'époprosténol sodique était non mutagène dans l'épreuve d'Ames sur *Salmonella*, non clastogène dans l'épreuve du micronoyau chez le rat et ne causait aucune lésion de l'ADN dans l'épreuve d'éluion alcaline (voir le [Tableau 3](#) ci-dessous).

Tableau 3 – Évaluation du pouvoir mutagène de l'époprosténol sodique

Étude	Espèce	N ^{bre} /groupe	Dose/ concentration	Durée
Épreuve d'Ames	<i>Salmonella typhimurium</i>	S.O. ¹	Jusqu'à 2000 µg/boîte de Pétri	S.O.
Épreuve du micronoyau	Rat	10 M, 0 F	0, 10, 20, 40 mg/kg i.p.	1 jour
Épreuve d'élution alcaline	<i>In vitro</i>	S.O.	Jusqu'à une concentration de 3 mM	S.O.

¹ Sans objet

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

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

Tableau 4 – Études portant sur la reproduction menées avec l'époprosténol sodique

Étude	Espèce/ souche	N ^{bre} / groupe	Voie	Dose et fréquence	Observations liées au médicament
Volet I Fertilité	Rat SD	12 M, 24 F	s.c.	0, 10, 30, 100 µg/kg/jour (60 jours)	Dépression (toutes les doses), ataxie (30 et 100 µg/kg); pas d'effet sur la fertilité
Volet II Tératologie	Rat Wistar	20 F	s.c.	0, 1, 10, 100 µg/kg/jour Jours 6 à 16 de la gestation	Pas d'effet tératogène
Volet III Périodes périnatale et postnatale	Rat SD	24 F	s.c.	0, 10, 30, 100 µg/kg/jour Du jour 15 de la gestation au jour 21 postpartum	Dépression (toutes les doses), ataxie (30 et 100 µg/kg); léger retard de la parturition; diminution significative du taux de survie des ratons

Volet II Tératologie	Lapin DB	15 F	s.c.	0, 1, 10, 100 µg/kg/jour Jours 6 à 18 de la gestation	Pas d'effet tératogène évident; difficultés techniques dans cette étude
Volet II Tératologie	Lapin DB	44 F	s.c.	0, 100 µg/kg/jour Jours 6 à 18 de la gestation	Rougeurs de la peau, hypotension; pas d'effet tératogène

Toxicologie particulière

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

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

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

Pr FLOLAN

époprosténoI en poudre pour injection (sous forme d'époprosténoI sodique)

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

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

Pour quoi utilise-t-on FLOLAN?

FLOLAN est utilisé chez l'adulte pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), une affection due à une élévation de la tension dans les principaux vaisseaux sanguins des poumons.

Comment FLOLAN agit-il?

FLOLAN réduit la tension artérielle pulmonaire en dilatant les vaisseaux sanguins.

Quels sont les ingrédients de FLOLAN?

Ingrédients médicinaux : époprosténoI sodique.

Ingrédients non médicinaux : chlorure de sodium, eau pour injection, glycine, hydroxyde de sodium et mannitol.

FLOLAN est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Poudre; 0,5 mg et 1,5 mg d'époprosténoI (sous forme d'époprosténoI sodique) par flacon.

Le DILUANT STÉRILE de pH 12 pour FLOLAN est également fourni. Il est conditionné dans un flacon de plastique contenant 50 mL de liquide pour la reconstitution de FLOLAN. Le diluant contient du chlorure de sodium, de l'eau pour injection, de la glycine et de l'hydroxyde de sodium.

Ne pas utiliser FLOLAN si :

- vous êtes allergique à l'époprosténol ou à l'un des ingrédients qui entrent dans la composition de FLOLAN (voir « Quels sont les ingrédients de FLOLAN? » ci-dessus).
- vous êtes allergique à des médicaments semblables à FLOLAN.
- vous souffrez d'insuffisance cardiaque.
- vous avez eu du liquide dans les poumons (œdème pulmonaire) lorsque vous avez amorcé le traitement par FLOLAN.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre FLOLAN, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez un problème de saignement.
- si vous souffrez d'une maladie veino-occlusive.
- si vous êtes enceinte, pensez que vous l'êtes peut-être ou projetez de le devenir. Votre professionnel de la santé tiendra compte des avantages escomptés du traitement par FLOLAN pendant votre grossesse et des risques qu'il pourrait comporter pour le fœtus.
- si vous allaitez. On ne sait pas si les ingrédients qui entrent dans la composition de FLOLAN peuvent passer dans le lait maternel.

Autres mises en garde :

- L'hypertension artérielle pulmonaire et votre traitement peuvent avoir un effet sur votre capacité de conduire et de faire fonctionner des machines. Évitez donc de conduire ou d'utiliser des machines si vous ne vous sentez pas bien.
- Il faut interrompre le traitement par FLOLAN de façon graduelle. En y mettant fin trop rapidement, vous risqueriez de subir des effets secondaires graves, tels que des étourdissements, une faiblesse et des difficultés respiratoires.
- Si une défectuosité de la pompe à perfusion ou du cathéter vous empêche de recevoir le traitement par FLOLAN, rendez-vous sans tarder au service des urgences d'un centre hospitalier.
- La septicémie ou sepsie (« infection du sang ») est un effet secondaire grave qui survient fréquemment chez les personnes traitées par FLOLAN. Elle donne lieu à divers symptômes, notamment des frissons, avec ou sans tremblements, et la fièvre. Si vous venez à présenter ces symptômes, rendez-vous sans tarder au service des urgences d'un centre hospitalier.
- Évitez les activités qui favorisent une baisse de la tension artérielle, notamment les saunas, les bains de soleil et les bains chauds.
- L'accumulation de liquide dans l'abdomen (ascite) est un effet secondaire grave du traitement par FLOLAN. Les symptômes comprennent : enflure de la région abdominale, douleur abdominale, sensation de plénitude et/ou nombril plat ou repoussé vers l'extérieur. Si vous présentez un ou plusieurs de ces symptômes, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé.
- Votre professionnel de la santé vous demandera de fournir régulièrement un échantillon de

votre sang afin de vérifier le nombre de vos cellules sanguines et la capacité de votre sang à coaguler.

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

Les produits suivants pourraient interagir avec FLOLAN :

- médicaments utilisés pour prévenir la formation de caillots sanguins;
- médicaments utilisés pour dissoudre les caillots sanguins;
- médicaments utilisés pour traiter l'insuffisance cardiaque;
- médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle;
- médicaments utilisés pour traiter l'angine de poitrine (douleur thoracique);
- autres médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire;
- médicaments utilisés pour traiter l'inflammation ou la douleur (aussi appelés anti-inflammatoires non stéroïdiens ou « AINS »);
- digoxine (médicament utilisé pour traiter les maladies cardiaques);
- diurétiques (médicaments qui augmentent l'excrétion de l'urine et servent ainsi à éliminer l'excès de liquide dans l'organisme).

Comment prendre FLOLAN :

- L'administration de FLOLAN nécessite la pose d'un tube à demeure appelé « cathéter veineux central ». Une fois le cathéter en place, vous pourrez recevoir le traitement à l'aide d'une pompe à perfusion, laquelle acheminera directement au cœur la quantité prescrite de médicament par l'entremise du cathéter.
- FLOLAN est administré en perfusion lente et continue (goutte-à-goutte) dans une veine.
- Votre premier traitement vous sera administré par un professionnel de la santé, qui pourra surveiller votre réaction au traitement et déterminer la dose qui vous convient le mieux.
- Si votre professionnel de santé juge que vous pouvez vous administrer vous-même le traitement à la maison, une personne de votre entourage devra accepter de recevoir une formation sur FLOLAN avec vous et d'être disponible en cas de besoin.
- Votre professionnel de la santé vous expliquera, à vous et à cette personne :
 - Comment préparer et administrer FLOLAN. **Vous ne pourrez vous administrer vous-même le traitement à la maison que si votre professionnel de la santé vous a enseigné exactement comment procéder.**
 - Comment entretenir votre cathéter et comment garder la peau autour du point de sortie du cathéter propre et à l'abri des infections.
 - Comment utiliser et entretenir la pompe spéciale et les accessoires destinés à l'administration du médicament (notamment comment remplacer les piles de la pompe, changer la cassette et la tubulure).
- Vous devrez recevoir ce traitement sur une longue période, possiblement pendant plusieurs années. Pour pouvoir recevoir le traitement par FLOLAN, vous devez accepter la pose d'un cathéter et l'utilisation d'une pompe à perfusion, et accepter d'en prendre soin.

Vous devez prendre FLOLAN en suivant soigneusement les instructions de votre professionnel de la santé. Si vous avez des questions au sujet de votre traitement ou de l'administration/l'utilisation de

FLOLAN, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

Méthode de reconstitution et de préparation de FLOLAN

- Avant d'utiliser FLOLAN, il faut dissoudre (reconstituer) la poudre dans le DILUANT STÉRILE de pH 12 pour FLOLAN fourni. **FLOLAN ne doit être mélangé qu'avec le DILUANT STÉRILE de pH 12 pour FLOLAN fourni.**
- N'utilisez pas FLOLAN si la solution est trouble, si elle contient des particules, si elle a changé de couleur ou s'il y a une fuite.
- Le DILUANT STÉRILE de pH 12 pour FLOLAN ne contient aucun agent de conservation. Tout restant de dose doit donc être jeté.
- FLOLAN ne doit pas être utilisé avec du matériel de préparation ou des perfuseurs contenant du polyéthylène téréphtalate (PET) ou du polyéthylène téréphtalate glycol (PETG).

Votre professionnel de la santé vous dira quelle quantité de FLOLAN et de DILUANT STÉRILE de pH 12 pour FLOLAN vous devrez utiliser pour préparer votre réserve quotidienne. Les instructions suivantes portent sur la reconstitution de FLOLAN. **Elles devraient compléter celles que vous a données votre professionnel de la santé.**

1. Nettoyez votre surface de travail et rassemblez votre matériel. Lavez-vous les mains soigneusement et ouvrez ensuite tous les emballages. Enlevez les capuchons des flacons contenant le DILUANT STÉRILE de pH 12 pour FLOLAN et nettoyez le dessus des flacons avec des tampons d'alcool.
2. Fixez une aiguille sur la seringue. Désengagez la seringue en tirant légèrement sur le piston et en le repoussant. Aspirez de l'air dans la seringue; la quantité d'air que vous aspirez doit être égale à la quantité de DILUANT STÉRILE de pH 12 pour FLOLAN qui doit être prélevée du flacon selon les instructions reçues. Insérez l'aiguille dans le bouchon en caoutchouc du flacon de DILUANT STÉRILE de pH 12 pour FLOLAN et appuyez sur le piston afin d'injecter l'air dans le flacon. Une fois que tout l'air a été injecté, tirez doucement sur le piston pour prélever la quantité prescrite de DILUANT STÉRILE de pH 12 pour FLOLAN. Sans retirer l'aiguille du flacon, retournez ce dernier et la seringue puis tapotez la seringue pour faire monter les bulles d'air. Si nécessaire, appuyez doucement sur le piston pour faire sortir les bulles d'air et ensuite prélevez encore un peu de DILUANT STÉRILE de pH 12 pour FLOLAN jusqu'à ce que la seringue contienne le volume requis. Une fois que le volume requis a été aspiré dans la seringue, retirez l'aiguille du flacon.
3. Insérez l'aiguille de la seringue au travers du bouchon en caoutchouc du flacon de FLOLAN et injectez doucement le DILUANT STÉRILE de pH 12 pour FLOLAN vers la paroi du flacon. Dirigez toujours le jet de DILUANT STÉRILE de pH 12 pour FLOLAN vers la paroi du flacon et injectez le liquide doucement pour ne pas faire mousser le produit. Laissez la pression s'équilibrer avant de retirer la seringue du flacon. Mélangez ensuite FLOLAN en faisant tourner doucement le flacon. Retournez le flacon pour récupérer la poudre non dissoute qui pourrait s'être accumulée dans le haut. **Ne secouez jamais le flacon.** Si vous préparez plus d'un flacon de FLOLAN, répétez simplement ce processus.
4. Essuyez à nouveau le dessus des flacons avec un tampon d'alcool. Prenez la seringue, tirez doucement sur le piston et remplissez la seringue d'une quantité d'air égale à la quantité de FLOLAN à prélever (votre professionnel de la santé vous a indiqué quelle quantité de FLOLAN prélever). Insérez l'aiguille au travers du bouchon du flacon de FLOLAN et injectez l'air. Puis, tirez doucement

le piston pour aspirer la solution reconstituée de FLOLAN dans la seringue. Faites sortir l'air qui pourrait se trouver dans la seringue de la manière décrite à l'étape 2 plus haut. Retirez l'aiguille et remplacez le capuchon de protection sur l'aiguille.

5. Vous êtes maintenant prêt à injecter FLOLAN dans votre cassette. Enlevez le capuchon de la tubulure de la cassette; ensuite, retirez avec précaution l'aiguille de la seringue, jetez-la de la manière appropriée et fixez la seringue à la tubulure de la cassette. Tout en tenant la cassette d'une main et en vous appuyant sur la table, poussez sur le piston de la seringue pour injecter la solution dans la cassette. Lorsque la seringue est vide, serrez la pince sur la tubulure près de la seringue, détachez la seringue et fermez la tubulure à l'aide du capuchon rouge.
6. Essuyez le dessus du flacon de DILUANT STÉRILE de pH 12 pour FLOLAN avec un tampon d'alcool et laissez sécher. Prélevez le contenu des flacons de DILUANT STÉRILE de pH 12 pour FLOLAN et injectez-le dans la cassette. Fixez une nouvelle aiguille sur une seringue de 60 cc et désengagez la seringue en tirant et en poussant tour à tour le piston. aspirez avec la seringue une quantité d'air égale à la quantité nécessaire de DILUANT STÉRILE de pH 12 pour FLOLAN. Insérez l'aiguille de la seringue au travers du bouchon en caoutchouc, injectez de l'air dans le flacon et laissez le liquide monter dans la seringue. Étant donné que la seringue est plus grosse, ce sera peut-être plus facile si vous la tenez à la verticale. Injectez plus d'air au besoin jusqu'à ce que vous ayez prélevé tout le contenu du flacon. Enlevez l'air qui pourrait être dans la seringue de la manière décrite à l'étape 2 plus haut. Une fois que le flacon est vide, laissez la pression s'équilibrer avant de retirer l'aiguille du flacon. Il pourrait sinon s'échapper du liquide de la seringue ou du flacon et vous devrez alors tout recommencer depuis le début. Retirez l'aiguille du flacon et remplacez le capuchon de protection sur l'aiguille.
7. Vous êtes maintenant prêt à injecter dans la cassette la première seringue remplie de DILUANT STÉRILE de pH 12 pour FLOLAN. Pour ce faire, enlevez le capuchon de la tubulure de la cassette. Retirez avec précaution l'aiguille de la seringue, jetez-la de la manière appropriée et fixez la seringue à la tubulure de la cassette. Relâchez la pince qui serre la tubulure de la cassette et injectez avec soin la solution dans la cassette. Lorsque la seringue est vide, serrez la pince sur la tubulure près de la seringue, détachez la seringue et placez le capuchon sur la tubulure de la cassette. Répétez ce processus pour transférer du flacon à la cassette la quantité de DILUANT STÉRILE de pH 12 pour FLOLAN précisée par le professionnel de la santé.
8. Après avoir transféré la quantité requise de DILUANT STÉRILE de pH 12 pour FLOLAN, laissez la seringue fixée à la tubulure de la cassette pendant que vous mélangez la solution. Retournez doucement la cassette au moins 10 fois pour mélanger complètement FLOLAN. Vous devez maintenant enlever tout l'air qui pourrait être présent dans la cassette.
9. Pour retirer l'air de la cassette, vous devez d'abord rassembler les bulles d'air. Faites simplement tourner la cassette jusqu'à ce que toutes les petites bulles se joignent pour former une grosse poche d'air. Penchez ensuite doucement la cassette pour amener la poche d'air à l'endroit où la tubulure est reliée au sac. Pour retirer l'air de la cassette, desserrez la pince et tirez le piston de la seringue jusqu'à ce que le liquide s'écoule dans la tubulure. Serrez alors la pince sur la tubulure près du raccord, débranchez la tubulure et remplacez le capuchon rouge. Pour éviter toute erreur, inscrivez sur la cassette la date et l'heure où vous avez préparé FLOLAN.

Placez la cassette au réfrigérateur jusqu'au moment de l'emploi. Posez-la sur la tablette du haut pour éviter de renverser tout aliment ou liquide sur la cassette. Assurez-vous de toujours avoir une cassette prête à l'emploi en réserve.

Vous pouvez préparer des cassettes supplémentaires. **N'utilisez PAS** de cassettes conservées au réfrigérateur pendant plus de 8 jours. L'utilisation d'un « sachet froid » n'est pas nécessaire pour la solution reconstituée. **Pendant la conservation et l'utilisation, il faut absolument garder la solution de FLOLAN à l'abri de la lumière.**

Méthode d'administration de FLOLAN au moyen d'une pompe à perfusion continue

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

Le professionnel de la santé vous donnera des instructions détaillées sur l'emploi et l'entretien de la pompe et des accessoires particuliers que vous utiliserez pour administrer le médicament (remplacement des piles de la pompe, changement de la cassette et de la tubulure, par exemple).

Méthode d'entretien du cathéter veineux central

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

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

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

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé déterminera la dose de FLOLAN et la durée de votre traitement. La dose prescrite se fonde sur votre poids corporel et le type de maladie dont vous êtes atteint. Cette dose pourrait être augmentée ou réduite, selon votre réponse au traitement.

Prenez FLOLAN en suivant exactement les instructions. Ne modifiez pas la dose et n'arrêtez pas de prendre FLOLAN sans demander l'avis de votre professionnel de la santé. FLOLAN doit être arrêté progressivement. Un arrêt brusque pourrait entraîner des effets secondaires graves.

Surdosage :

Les symptômes de surdose sont notamment les maux de tête, les nausées, les vomissements, la diarrhée, l'accélération du pouls, une sensation de chaleur ou des picotements, l'impression d'être sur le point de s'évanouir (faiblesse ou étourdissements), la perte de conscience et le collapsus.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de FLOLAN, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à FLOLAN?

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

- Maux de tête
- Douleur à la mâchoire
- Diarrhée, nausées, vomissements
- Sensation douloureuse ou d'inconfort à l'estomac, sécheresse de la bouche
- Douleur (à la poitrine, aux os, aux muscles et/ou aux articulations)
- Anxiété, nervosité et/ou agitation
- Éruption cutanée
- Douleur et/ou rougeur au point d'injection
- Sueurs, rougeur du visage (bouffées de chaleur)
- Fatigue, faiblesse
- Pâleur de la peau

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANT			
Arythmie (rythme cardiaque anormal) : battements cardiaques inhabituellement rapides ou lents, ou irréguliers		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Saignement et baisse du nombre de plaquettes : saignement qui dure plus longtemps que d'habitude ou qui ne peut être maîtrisé; bleus qui se forment plus facilement que d'habitude, fatigue et faiblesse		✓	
Douleur à la poitrine			✓
Hypotension (tension artérielle basse) : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère, vision floue, nausées, vomissements, fatigue (peuvent survenir lorsque vous passez de la position couchée ou assise à la position debout)	✓		
Septicémie ou sepsie (infection du sang) : frissons, avec ou sans tremblements, fièvre, étourdissements, température corporelle élevée ou très basse, tension artérielle basse, palpitations cardiaques, respiration rapide et/ou battements cardiaques rapides			✓
PEU COURANT			
Œdème pulmonaire (accumulation de liquide dans les poumons) : enflure ou difficultés respiratoires, essoufflement extrême, respiration sifflante, peau froide et moite, toux avec expectorations mousseuses, coloration bleue des lèvres			✓
RARE			
Infection au point d'injection : rougeur, sensibilité, enflure ou pus au point d'injection			✓
TRÈS RARE			
Ascite (accumulation de liquide dans l'abdomen) : gonflement dans la région abdominale, douleur		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
abdominale, sensation de plénitude, nombril plat ou repoussé vers l'extérieur, prise de poids, essoufflement			
Crise cardiaque : sensation d'oppression, de pression ou de serrement dans la poitrine, douleur irradiant jusque dans le bras ou la mâchoire et s'accompagnant d'un essoufflement, de nausées et d'une sensation de tête légère			✓
Insuffisance cardiaque à débit élevé (incapacité du cœur à fournir un apport sanguin suffisant à l'organisme) : toux persistante, essoufflement, fatigue, enflure des jambes et de l'abdomen en raison de l'accumulation de liquide		✓	
Hyperthyroïdie (hyperactivité de la glande thyroïde) : perte de poids, rythme cardiaque rapide, transpiration, élimination fréquente de selles et selles molles, anxiété, nervosité		✓	
Réaction au point d'injection : sensibilité, sensation de brûlure, picotements, enflure, rougeur, formation de vésicules sur la peau ou desquamation (peau qui pèle)			✓
Obstruction du cathéter : étourdissements, faiblesse et difficultés respiratoires			✓
Splénomégalie (augmentation du volume de la rate) : gêne dans la partie supérieure gauche de l'abdomen, sensation de plénitude ou douleur, difficultés à digérer un repas copieux, fatigue, infections fréquentes		✓	

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- Conservez les flacons de poudre de FLOLAN non ouverts à une température de 15 °C à 25 °C. Gardez à l'abri de la lumière.
- Conservez les flacons de DILUANT STÉRILE de pH 12 pour FLOLAN à une température de 15 °C à 25 °C. **Ne pas congeler.**
- N'utilisez pas FLOLAN ou le DILUANT STÉRILE de pH 12 pour FLOLAN après la date de péremption inscrite sur l'étiquette.

Solutions reconstituées :

Un « sachet froid » n'est pas nécessaire durant l'administration. Les solutions fraîchement reconstituées ou les solutions reconstituées conservées au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C depuis un maximum de 8 jours peuvent être administrées dans les :

- 48 heures, si elles sont conservées à une température maximale de 25 °C.
- 36 heures, si elles sont conservées à une température maximale de 30 °C.
- 24 heures, si elles sont conservées à une température maximale de 35 °C.
- 12 heures, si elles sont conservées à une température maximale de 40 °C.

Après ce laps de temps, toute solution reconstituée non utilisée doit être jetée.

Ne congelez pas les solutions reconstituées; gardez-les à l'abri de la lumière au moment de les entreposer ou de les utiliser.

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

Pour en savoir plus sur FLOLAN :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.gsk.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-387-7374.

Le présent dépliant a été rédigé par GlaxoSmithKline Inc.
Dernière révision : 26 mars 2024.

*©2024 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence
Les marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK*