

Monographie de produit

Pr FLOLAN[®] injectable
Époprosténol sodique
0,5 ou 1,5 mg par flacon

Vasodilatateur

GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Rd.
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4

Date de révision :
11 novembre 2011

N° de contrôle : 149569

©2011 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.

[®] FLOLAN est une marque déposée, utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc.

Monographie de produit

Pr FLOLAN® injectable

Époprosténol sodique

Vasodilatateur

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

FLOLAN® (époprosténol sodique, 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. 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.

Pharmacocinétique

L'époprosténol est rapidement hydrolysé à pH neutre dans le sang et est également soumis à une dégradation enzymatique. 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 ($n = 1\ 024$).

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_{1 α} (formé par dégradation spontanée) et en 6,15-dicéto-13,14-dihydro-PGF_{1 α} (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 radiomarquée administrée, respectivement. Quatorze métabolites mineurs ont également été isolés de l'urine, ce qui indique que l'époprosténol est largement métabolisé chez l'humain.

Pharmacodynamique

Effets hémodynamiques à court terme de FLOLAN[®] sur l'hypertension artérielle pulmonaire : Les perfusions intraveineuses à court terme de FLOLAN[®] d'une durée maximale de 15 minutes chez des patients souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire primitive ou secondaire causée par une maladie associée à la sclérodémie (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 de FLOLAN[®] sur l'hypertension artérielle pulmonaire primitive (HTAPP) : 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 auriculaire droite (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 taux de survie s'est amélioré chez les patients souffrant d'HTAPP de classe fonctionnelle III ou IV de la New York Heart Association (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 ($p = 0,003$).

Le tableau 1 indique les modifications des paramètres hémodynamiques liées au médicament chez ces patients au bout de 8 ou 12 semaines de traitement.

Tableau 1 Paramètres hémodynamiques pendant l'administration à long terme de FLOLAN[®] chez des patients atteints d'HTAPP

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

Effets hémodynamiques de FLOLAN[®] administré en perfusion à long terme sur l'hypertension artérielle pulmonaire secondaire (HTAPS) causée par une MAS :

L'administration à long terme de FLOLAN[®] en perfusion continue chez des patients atteints d'HTAPS causée par une 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 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 2 présente les variations des paramètres hémodynamiques liées au médicament observées chez ces patients au bout de 12 semaines de traitement.

Tableau 2 Paramètres hémodynamiques pendant l'administration à long terme de FLOLAN[®] chez des patients atteints d'HTAPS causée par une 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 des 51 patients (41 %) 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'HTAPS traités par FLOLAN[®]. À la fin du traitement, 4 des 56 patients (7 %) ayant reçu FLOLAN[®] sont décédés, contre 5 des 55 patients (9 %) recevant un traitement classique.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

FLOLAN[®] (époprosténol sodique) est indiqué dans le traitement intraveineux à long terme de l'hypertension artérielle pulmonaire primitive (HTAPP) et secondaire (HTAPS) causée par une maladie associée à la sclérodémie (MAS) chez les patients des classes fonctionnelles III et IV de la NYHA qui ont mal répondu 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'hypertension artérielle pulmonaire. Le diagnostic de l'HTAPP ou de l'HTAPS causée par une MAS doit être soigneusement établi à l'aide d'épreuves cliniques standard.

CONTRE-INDICATIONS

L'administration à long terme de FLOLAN[®] (époprosténol sodique) 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 un essai clinique d'envergure visant à évaluer l'effet de FLOLAN[®] sur la survie des patients de classe fonctionnelle III ou IV de la 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[®] est également contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue ou soupçonnée au médicament ou à l'un de ses excipients ou encore aux composés d'une structure apparentée.

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

MISES EN GARDE

FLOLAN[®] (époprosténol sodique) doit absolument être reconstitué selon les directives au moyen du DILUANT STÉRILE spécial 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; Effets indésirables pendant la phase d'augmentation de la dose).

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'hypertension artérielle pulmonaire 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, etc.).

Œdème pulmonaire : Une minorité de patients souffrent d'hypertension artérielle pulmonaire 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 manifestent un œdème pulmonaire à l'instauration du traitement.

Septicémie: 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; Effets indésirables associés au système d'administration du médicament).

PRÉCAUTIONS

FLOLAN[®] (époprosténol sodique) 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.

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 Risque de saignement et Interactions médicamenteuses).

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.

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'hypertension artérielle pulmonaire, 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'hypertension artérielle pulmonaire, ou dès la survenue d'effets indésirables liés au médicament (voir 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.

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.

FLOLAN[®] a été associé à une augmentation de la fréquence de la bradycardie chez les patients souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire et à des épisodes d'hypotension sévère, parfois mortels.

On a fait état de cas d'augmentation de la glycémie pendant l'administration de FLOLAN[®] en perfusion chez l'humain, mais la situation n'est pas inévitable.

Le surdosage peut provoquer une hypotension grave, pouvant entraîner une perte de conscience (voir SURDOSAGE : SYMPTÔMES ET TRAITEMENT).

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

Risque de saignement

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

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.

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.

Fécondité

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 TOXICOLOGIE).

Grossesse

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 TOXICOLOGIE).

Travail et accouchement

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

Allaitement

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

Enfants

L'innocuité et l'efficacité de FLOLAN® chez l'enfant n'ont pas été établies.

Personnes âgées

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.

Capacité d'accomplir des tâches nécessitant du jugement et des aptitudes motrices ou cognitives

L'hypertension artérielle pulmonaire et son traitement peuvent amoindrir la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines.

EFFETS INDÉSIRABLES

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 le traitement 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[®] (époprosténol sodique) était augmentée par paliers de 2 ng/kg/min jusqu'à ce que les patients manifestent 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 3 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 4.

Tableau 3 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 4 Effets indésirables liés à l'âge survenus pendant la phase d'augmentation de la dose

Effets indésirables	< 16 ans (n = 63) (% de patients signalant un effet)	≥ 16 ans (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'hypertension artérielle pulmonaire peuvent être similaires 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'HTAPP : Pour aider à distinguer les effets indésirables du médicament des manifestations de la maladie sous-jacente, le tableau 5 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'HTAPP.

Tableau 5 Effets indésirables (toutes causes), observés chez des patients atteints d'HTAPP, 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 (n = 54) (% de patients)
<u>Effets plus fréquents avec FLOLAN[®]</u>		
<i>Généraux</i>		
Frissons/fièvre/septicémie/symptômes pseudo-grippaux	25	11
<i>Cardiovasculaires</i>		
Tachycardie	35	24
Bouffées vasomotrices	42	2
<i>Gastro-intestinaux</i>		
Diarrhée	37	6
Nausées/vomissements	67	48
<i>Musculo-squelettiques</i>		
Douleur maxillaire	54	0
Myalgie	44	31
Douleurs musculo-squelettiques non spécifiques	35	15
<i>Neurologiques</i>		
Anxiété/nervosité/tremblements	21	9
Étourdissements	83	70
Céphalée	83	33
Hypoesthésie, hyperesthésie, paresthésie	12	2
<u>Effets plus fréquents avec le traitement classique</u>		
<i>Cardiovasculaires</i>		
Insuffisance cardiaque	31	52
Syncope	13	24
Choc	0	13
<i>Respiratoires</i>		
Hypoxie	25	37

Des cas de thrombocytopenie, de sécheresse buccale, de lassitude, de serremments de poitrine, de rougeur au point d'injection, d'occlusion du cathéter intraveineux 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 6 présente d'autres effets indésirables signalés par des patients souffrant d'HTAPP 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 6 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
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'HTAPS causée par une MAS : Pour aider à distinguer les effets indésirables du médicament des manifestations de la maladie sous-jacente, le tableau 7 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'HTAPS.

Tableau 7 Effets indésirables (toutes causes), observés chez des patients atteints d'HTAPS 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 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 8 présente d'autres effets indésirables signalés par des patients souffrant d'HTAPS 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 8 Effets indésirables (toutes causes), observés chez des patients atteints d'HTAPS 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
CARDIOVASCULAIRES		
Insuffisance cardiaque/insuffisance cardiaque droite	11	13
Infarctus du myocarde	4	0
Palpitations	63	71
Choc	5	5
Tachycardie	43	42
Thrombocytopénie	4	0
Troubles vasculaires périphériques	96	100
Troubles vasculaires	95	89
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

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'HTAPP, 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'HTAPS 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'HTAPP, 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) 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 MISES EN GARDE, EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables survenus pendant le traitement à long terme et SURDOSAGE : SYMPTÔMES ET TRAITEMENT).

Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament

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 endocriniens :

- Hyperthyroïdie

SURDOSAGE : SYMPTÔMES ET TRAITEMENT

Les signes et les symptômes de l'administration de doses excessives de FLOLAN[®] (époprosténol sodique) 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'HTAPS 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 la prise en charge d'une surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.
--

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

FLOLAN[®] (époprosténol sodique) doit être reconstitué uniquement avec le DILUANT STÉRILE spécial pour FLOLAN[®]. Il ne faut absolument pas diluer ou administrer les solutions

reconstituées de FLOLAN[®] avec d'autres solutions ou médicaments à usage parentéral (voir MISES EN GARDE).

FLOLAN[®] ne doit pas être administré par bolus.

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'HTAPP 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'hypertension artérielle pulmonaire 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.

Posologie

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

La perfusion continue à long terme de FLOLAN[®] doit se faire au moyen d'un cathéter veineux central. On peut recourir temporairement à des perfusions intraveineuses périphériques jusqu'à ce qu'un accès central soit établi. 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). Si des effets pharmacologiques limitant la dose surviennent, on doit alors 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'HTAPS causée par une 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 primaires ou secondaires d'hypertension artérielle pulmonaire, 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 de la dose doivent être envisagées si les symptômes primaires ou secondaires d'hypertension artérielle pulmonaire 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, p. ex.), la vitesse de perfusion de FLOLAN[®] ne doit être modifiée que sous la surveillance d'un médecin (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).

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.

Administration

FLOLAN[®] est administré par perfusion intraveineuse continue au moyen d'un cathéter veineux central et d'une pompe à perfusion ambulatoire tel que recommandé par le médecin. Pendant la phase d'instauration du traitement, FLOLAN[®] peut être administré par voie périphérique.

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[®]; et 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 et un filtre intégré de 0,22 micron a été utilisé lors des essais cliniques.

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.

Avant utilisation, il faut absolument conserver la solution reconstituée de FLOLAN[®] à l'abri de la lumière et la réfrigérer à une température de 2 à 8 °C (36 à 46 °F) si elle n'est pas utilisée immédiatement. Dans ces conditions, la solution reconstituée de FLOLAN[®] peut être conservée pour une période ne dépassant pas 24 heures avant d'être transférée dans la pompe à perfusion. La solution reconstituée de FLOLAN[®] qui n'a pas été transférée dans la pompe à perfusion dans les 24 heures (c'est-à-dire qui a été conservée pendant plus de 24 heures) doit être jetée. Ne pas congeler la solution reconstituée de FLOLAN[®].

Une fois qu'il a été placé dans la pompe, un seul réservoir de solution reconstituée de FLOLAN[®] peut être administré pendant une période maximale de 24 heures, si la température est maintenue entre 2 et 8 °C (entre 36 et 46 °F) au moyen de 2 cryosacs de 6 onces placés dans un sachet froid. Les cryosacs doivent être changés toutes les 12 heures, ou toutes les 8 heures si la température ambiante approche 30 °C. **Pendant la conservation et l'utilisation, il faut absolument garder la solution reconstituée de FLOLAN[®] à l'abri de la lumière directe du soleil.**

Reconstitution : Les médicaments à usage parentéral doivent faire l'objet d'une inspection visuelle permettant de déceler les particules et une coloration suspecte avant l'administration, dans la mesure où la solution et le contenant le permettent.

FLOLAN[®] N'EST STABLE QUE S'IL EST RECONSTITUÉ AVEC LE **DILUANT STÉRILE SPÉCIAL 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 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 spécial pour FLOLAN[®] aux fins d'administration pour une période de 24 heures.

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

De façon générale, les concentrations de 3 000 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 :

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

On trouvera aux tableaux 9 à 12 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 9 Vitesses de perfusion de FLOLAN[®] à une concentration de 3 000 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 10 Vitesses de perfusion de FLOLAN® à une concentration de 5 000 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 11 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 12 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

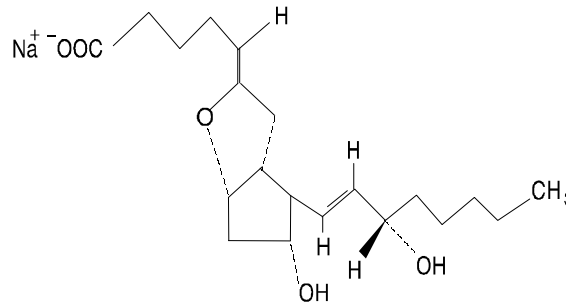
Vitesses de perfusion au cours de la perfusion à long terme

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.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Principe actif

- Nom commercial : FLOLAN®
- Dénomination commune : Époprosténol sodique
- Dénomination chimique : Prosta-5,13-diène-1-acide oïque, 6,9-époxy-
[USAN] 11,15-dihydroxy-, sel de sodium, (5Z, 9 α , 11 α , 13E, 15S)-
- Dénomination chimique : sel monosodique (5Z, 9 α , 11 α , 13E, 15S)- 6,9-époxy-
[Chem. Abstr.] 11,15-dihydroxyprosta-5, 13-diène-1-acide oïque
- Formule développée :
[USAN]



Formule moléculaire : C₂₀H₃₁NaO₅

Poids moléculaire : 374,45

Description : 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.

Composition

FLOLAN® est présenté dans un flacon sous forme de poudre lyophilisée. Chaque flacon de FLOLAN® contient une quantité d'époprosténol sodique équivalant à 0,5 mg (500 000 ng) ou à 1,5 mg (1 500 000 ng) d'époprosténol. Ingrédients non médicinaux : 50 mg de mannitol, 3,76 mg de glycine, 2,93 mg de chlorure de sodium et de l'hydroxyde de sodium (ajouté pour ajuster le pH).

Le DILUANT STÉRILE est présenté en flacons de verre de 50 mL contenant 94 mg de glycine, 73,3 mg de chlorure de sodium, de l'hydroxyde de sodium (ajouté pour ajuster le pH) et de l'eau pour injection USP pour obtenir un volume final de 50 mL.

Stabilité et recommandations d'entreposage

Conserver les flacons de FLOLAN[®] à une température de 15 à 25 °C, à l'abri de la lumière.

Conserver les flacons de DILUANT STÉRILE pour FLOLAN[®] à une température de 15 à 25 °C.
NE PAS CONGELER.

Solutions reconstituées

Il faut reconstituer FLOLAN[®] uniquement avec le DILUANT STÉRILE spécial pour FLOLAN[®]. La solution reconstituée de FLOLAN[®] a un pH de 10,2 à 10,8.

Préparation : La concentration de la solution de FLOLAN[®] utilisée pour la détermination de la dose initiale ou le traitement à long terme 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 (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration). 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 spécial pour FLOLAN[®] aux fins d'administration pour une période de 24 heures. Le tableau 13 présente les instructions à suivre pour la préparation des différentes concentrations de FLOLAN[®].

Tableau 13 Reconstitution et dilution

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. Prélever 3 mL de la solution obtenue et y ajouter une quantité suffisante de DILUANT STÉRILE pour obtenir 100 mL.	3 000 ng/mL
Dissoudre le contenu d'un flacon dosé à 0,5 mg dans 5 mL de DILUANT STÉRILE. Prélever toute la solution obtenue et y ajouter suffisamment de DILUANT STÉRILE pour obtenir 100 mL.	5 000 ng/mL
Dissoudre le contenu de deux flacons dosés à 0,5 mg dans 5 mL de DILUANT STÉRILE chacun. Prélever toute la solution obtenue et y ajouter suffisamment de DILUANT STÉRILE 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. Prélever toute la solution obtenue et y ajouter suffisamment de DILUANT STÉRILE pour obtenir 100 mL.	15 000 ng/mL

Avant utilisation, il faut absolument conserver la solution reconstituée de FLOLAN[®] à l'abri de la lumière et la réfrigérer à une température de 2 à 8 °C (36 à 46 °F) si elle n'est pas utilisée immédiatement. Dans ces conditions, la solution reconstituée de FLOLAN[®] peut être conservée pour une période ne dépassant pas 24 heures avant d'être transférée dans la pompe à perfusion. La solution reconstituée de FLOLAN[®] qui n'a pas été transférée dans la pompe à perfusion dans les 24 heures (c'est-à-dire qui a été conservée pendant plus de 24 heures) doit être jetée. Ne pas congeler la solution reconstituée de FLOLAN[®].

Une fois qu'il a été placé dans la pompe, un seul réservoir de solution reconstituée de FLOLAN[®] peut être administré pendant une période maximale de 24 heures, si la température est maintenue entre 2 et 8 °C (entre 36 et 46 °F) au moyen de 2 cryosacs de 6 onces placés dans un sachet froid. Les cryosacs doivent être changés toutes les 12 heures, ou toutes les 8 heures si la température ambiante approche 30 °C. **Pendant la conservation et l'utilisation, il faut absolument garder la solution reconstituée de FLOLAN[®] à l'abri de la lumière directe du soleil.**

PRÉSENTATION

FLOLAN[®] (époprosténol sodique) est présenté sous forme de poudre stérile lyophilisée en flacons de verre flint munis d'une fermeture en butylcaoutchouc gris, dans un conditionnement unitaire :

- flacon contenant de l'époprosténol sodique équivalant à 0,5 mg (500 000 ng) d'époprosténol;
- flacon contenant de l'époprosténol sodique équivalant à 1,5 mg (1 500 000 ng) d'époprosténol.

Le DILUANT STÉRILE pour FLOLAN[®] est présenté en flacons de verre flint de 50 mL munis d'une fermeture en butylcaoutchouc enrobée de fluorésine, en plateaux de deux.

PHARMACOLOGIE

Paramètres pharmacodynamiques

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 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.

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}.

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 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 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.

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'*in vitro*. Des temps de saignement plus longs ont été observés chez le rat et le chien.

Paramètres pharmacocinétiques

Absorption et devenir : 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 1 015 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 tissulaire : 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.

Élimination et 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 glucuroconjugués 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 aucune autre espèce. Le foie et les reins pourraient être les principaux organes responsables de ce métabolisme.

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.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Rongeurs : Les études de toxicité aiguë de l'époprosténol sodique chez les rongeurs ont donné les résultats ci-dessous :

Espèce/souche	Nbre/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.

Toxicité subaiguë et toxicité subchronique

Espèce/souche	Nbre/ 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 thrombopénie 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.

Mutagénicité

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'élution alcaline (voir plus bas).

Étude	Espèce	Nbre/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'éluion alcaline	<i>In vitro</i>	S.O.	Jusqu'à une concentration de 3 mM	S.O.

¹ Sans objet

Reproduction et tératologie

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 comportements 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.

Étude	Espèce/ souche	Nbre/ 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 rats
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

Autres études de toxicité

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.

BIBLIOGRAPHIE

1. Barst RJ. Pharmacologically induced pulmonary vasodilation in children and young adults with primary pulmonary hypertension. *Chest* 1986;89(4):497-503.
2. Bihari DJ, Smithies M, Pozniak A, Gimson A. A comparison of direct and indirect measurements of oxygen delivery and consumption: the effects of prostacyclin in two human volunteers. *Scand J Clin Lab Invest* 1987;188:37-45.
3. Bush A, Busst CM, Millar A, Syrett N. Time course of the effects of epoprostenol on effective pulmonary blood flow in normal volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1988;25(3):341-348.
4. Eysmann SB, Palevsky HI, Reichek N, Hackney K, Douglas PS. Echo/doppler and hemodynamic correlates of vasodilator responsiveness in primary pulmonary hypertension. *Chest* 1991;99(5):1066-1071.
5. Higenbottam TW, Spiegelhalter D, Scott JP, Fuster V, Dinh-Xuan AT, Caine N *et al.* Prostacyclin (epoprostenol) and heart-lung transplantation as treatments for severe pulmonary hypertension. *Br Heart J* 1993;70(4):366-370.
6. Higenbottam T, Wheeldon D, Wells F, Wallwork J. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin). *Lancet* 1984;1(8385):1046-1047.
7. Jones DK, Higenbottam TW, Wallwork J. Treatment of primary pulmonary hypertension with intravenous epoprostenol (prostacyclin). *Br Heart J* 1987;57(3):270-278.
8. Palevsky HI, Fishman AP. Comparison of acute hemodynamic responses to prostacyclin with standard vasodilators in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 1988;93(3;suppl.):179s.
9. Rozkovec A, Stradling JR, Shepherd G, MacDermott J, Oakley CM, Dollery CT. Prediction of favourable responses to long term vasodilator treatment of pulmonary hypertension by short term administration of epoprostenol (prostacyclin) or nifedipine. *Br Heart J* 1988;59(6):696-705.
10. Scott JP, Higenbottam TW, Smyth RL, Wallwork J. Acute pulmonary hypertensive crisis in a patient with primary pulmonary hypertension treated by both epoprostenol (prostacyclin) and nitroprusside. *Chest* 1991;99(5):1284-1285.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr FLOLAN® (époprosténol sodique)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de FLOLAN® pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de FLOLAN®.

Veillez lire attentivement ce dépliant en entier avant de commencer à prendre le médicament. Conservez-le. Vous aurez peut-être besoin de le consulter de nouveau. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

FLOLAN® est un médicament très difficile à administrer. Il faut préparer le médicament chaque jour 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 médecin ou l'infirmière vous enseignera, à vous et à cette personne, à préparer le médicament et à l'administrer au moyen de la pompe.

Les raisons d'utiliser ce médicament :

FLOLAN® est utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire, une affection qui se traduit par une élévation de la tension dans les principaux vaisseaux sanguins des poumons.

Les effets de ce médicament :

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

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas utiliser FLOLAN® si :

- vous êtes allergique (hypersensible) à l'époprosténol, l'ingrédient médicamenteux contenu dans FLOLAN®, à l'un des ingrédients qui entrent dans la composition de FLOLAN® (voir « Les ingrédients non médicamenteux sont » plus bas) ou à des médicaments semblables.

- vous souffrez d'insuffisance cardiaque.

Si vous pensez que ces restrictions vous concernent, parlez-en à votre médecin avant de prendre FLOLAN®.

L'ingrédient médicamenteux est :

l'époprosténol sodique.

Les ingrédients non médicamenteux sont :

Les ingrédients non médicamenteux contenus dans FLOLAN® et le diluant sont les suivants : glycine, mannitol, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et eau pour injection.

La présentation :

FLOLAN® est présenté sous forme de poudre, en flacons de verre contenant 0,5 mg et 1,5 mg d'époprosténol.

Le diluant stérile pour FLOLAN® est présenté en flacons de verre de 50 mL.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser FLOLAN® si :

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

AVANT d'utiliser FLOLAN®, il faut dissoudre (reconstituer) la poudre dans le liquide spécial (diluant stérile) fourni.

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 à l'urgence 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 à l'urgence 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.

Votre médecin vous demandera de fournir régulièrement un échantillon de votre sang afin de vérifier s'il coagule bien.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments, ou si vous commencez à en prendre, dites-le à votre médecin ou à votre pharmacien. Mentionnez les médicaments vendus sur ordonnance, les médicaments en vente libre et les produits de santé naturels.

Certains médicaments peuvent influencer sur le mode d'action de FLOLAN® ou augmenter le risque d'effets secondaires. FLOLAN® peut aussi influencer sur le mode d'action de certains médicaments, notamment les suivants :

- 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 « AINS »);
- digoxine (médicament utilisé pour traiter les maladies cardiaques);
- diurétiques (médicaments qui augmentent l'excrétion de l'urine).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Votre médecin déterminera la dose de FLOLAN® et la durée du traitement qui vous conviennent le mieux. 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.

FLOLAN® est administré par perfusion continue intraveineuse lente (goutte-à-goutte).

Surdose :

Consultez d'urgence un médecin si vous pensez avoir utilisé une trop forte dose de FLOLAN®. 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.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de la région, même en l'absence de symptômes.

Administration :

Premier traitement

Vous recevrez votre premier traitement dans un centre hospitalier. Votre médecin pourra ainsi surveiller votre réaction au traitement et déterminer la dose qui vous convient le mieux.

FLOLAN® vous sera administré par perfusion. On augmentera la dose jusqu'à ce qu'elle permette de soulager vos symptômes sans provoquer d'effets secondaires ingérables. Une fois que le médecin aura déterminé la dose qui vous convient le mieux, un tube appelé cathéter veineux central sera inséré de façon permanente dans une des grosses veines situées dans la partie supérieure de votre poitrine (veine centrale). Ce cathéter est mis en place parce que FLOLAN® doit être administré par perfusion contrôlée continue.

Votre médecin décidera quel type de cathéter vous convient le mieux. Le cathéter est un mince tube mou et flexible qui est inséré sous anesthésie locale dans une salle d'opération. Pendant cette intervention, on maintient des conditions stériles pour éviter le risque d'infection. Vous ne sentirez pas le cathéter à l'intérieur de votre corps. Le cathéter a été doucement poussé en place à l'intérieur de votre poitrine. Il possède un manchon en dacron qui est placé sous la peau. Ceci maintient le cathéter en place et permet d'éviter les infections. Le cathéter peut également être fixé par des points de suture. L'extrémité du cathéter est située dans une veine qui mène à l'entrée de votre cœur. Par l'entremise du

cathéter, une pompe à perfusion acheminera directement au cœur la quantité prescrite de médicament.

L'infirmière vous expliquera la méthode d'entretien du cathéter et comment garder la peau autour du point de sortie du cathéter propre et à l'abri des infections. De plus, vous apprendrez à changer le pansement et à protéger votre peau. Le médecin et l'infirmière s'assureront que vous n'avez pas de difficulté à prendre soin du point de sortie du cathéter. Il est très important que vous suiviez soigneusement toutes leurs instructions (voir « Méthode d'entretien du cathéter veineux central » plus bas).

En cas de fièvre soudaine, communiquez avec votre médecin aussitôt que possible.

Traitement continu

Le médecin ou l'infirmière vous apprendra à préparer et à administrer FLOLAN[®] et vous indiquera comment interrompre le traitement au besoin. Il faut interrompre le traitement par FLOLAN[®] de façon graduelle. Il est très important que vous suiviez soigneusement toutes les instructions du médecin ou de l'infirmière.

Méthode de reconstitution de FLOLAN[®]

FLOLAN[®] est présenté sous forme de poudre dans un flacon de verre. Avant de l'utiliser, il faut dissoudre (reconstituer) la poudre dans le liquide (diluant stérile) fourni. Ce liquide ne contient aucun agent de conservation. Tout restant de dose doit donc être jeté.

Les instructions suivantes portent sur la reconstitution de FLOLAN[®]. **Elles devraient compléter celles que vous a données le médecin ou l'infirmière.**

Il faut reconstituer FLOLAN[®] au moyen du diluant stérile spécial pour FLOLAN[®]. La solution reconstituée de FLOLAN[®] ne doit pas être mélangée à d'autres solutions ou médicaments avant ou durant l'administration.

Votre médecin vous dira quelle quantité de FLOLAN[®] et de diluant stérile vous devrez utiliser pour préparer votre réserve quotidienne. La méthode générale de reconstitution de la solution FLOLAN[®] est décrite ci-dessous.

1. Premièrement, 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 spécial pour FLOLAN[®] et nettoyez le dessus des flacons avec des tampons d'alcool.
2. Après avoir nettoyé les dessus des flacons et retiré le matériel des emballages, 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 qui doit être prélevée du flacon selon les instructions reçues. Insérez l'aiguille dans le bouchon en caoutchouc du flacon 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. 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 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 maintenant l'aiguille de la seringue au travers du bouchon en caoutchouc du flacon de FLOLAN[®] et injectez doucement le diluant stérile vers la paroi du flacon. Dirigez toujours le jet de diluant stérile 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. Le médecin ou l'infirmière vous informera de la quantité de la solution reconstituée de FLOLAN[®] à prélever. Tirez d'abord doucement sur le piston et remplissez la seringue d'une quantité d'air égale à la quantité de FLOLAN[®] à prélever. N'oubliez pas d'essuyer le dessus des flacons avec un tampon d'alcool. Insérez ensuite 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 replacez le capuchon sur la seringue.
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. Vous allez maintenant prélever le contenu des flacons de diluant stérile et l'injecter 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. Ensuite, aspirez avec la seringue une quantité d'air égale à la quantité de diluant stérile à prélever du premier flacon. N'oubliez pas d'essuyer le dessus du flacon de diluant stérile avec un tampon d'alcool avant d'y insérer l'aiguille. Lorsque le dessus du flacon est sec, 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 devriez alors tout recommencer depuis le début. Retirez l'aiguille du flacon et replacez le capuchon sur la seringue.
 7. Vous êtes maintenant prêt à injecter dans la cassette la première seringue remplie de diluant stérile. Pour ce faire, enlevez le capuchon de la tubulure de la cassette. Retirez ensuite 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 précisée par le médecin ou l'infirmière.
 8. Après avoir transféré la quantité requise de diluant stérile, 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 replacez le capuchon rouge. Pour éviter toute erreur, inscrivez sur la cassette la date et l'heure où vous avez préparé FLOLAN[®].
- Placez maintenant 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. Chaque jour, vous préparerez une nouvelle cassette et utiliserez celle que vous avez réfrigérée la veille. De cette façon, vous aurez toujours une réserve de médicament.
- 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 médecin ou l'infirmière 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, cassette et tubulure, p. ex.).
- Une fois placée dans la pompe, la solution reconstituée de FLOLAN[®] peut être maintenue à une température se situant entre 2 et 8 °C pendant une période maximale de 24 heures au moyen de 2 cryosacs de 6 onces placés dans un « sachet froid ». **Veillez à changer les cryosacs toutes les 12 heures, ou toutes les 8 heures si la température ambiante approche 30 °C. Pendant la conservation et l'utilisation, il faut absolument garder FLOLAN[®] à l'abri de la lumière.**
- 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, coton-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.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, FLOLAN® peut causer des effets secondaires chez certains patients.

Effets secondaires très fréquents

- Maux de tête
- Douleur à la mâchoire
- Douleur
- Vomissements
- Nausées
- Diarrhée
- Rougeur du visage

Effets secondaires fréquents

- Maux ou douleurs d'estomac
- Douleur aux articulations
- Anxiété, nervosité
- Éruption cutanée
- Douleur au point d'injection

Effets secondaires peu fréquents

- Sueurs
- Sécheresse de la bouche

Effets secondaires très rares

- Fatigue, faiblesse
- Agitation
- Pâleur de la peau
- Rougeur au point d'injection
- Glande thyroïde hyperactive

Signalez à votre médecin ou à votre pharmacien tout effet secondaire qui devient sévère ou inconfortable.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Fréquence	Symptôme / effet	Consultez votre médecin sans tarder Dans tous les cas	Rendez-vous à l'hôpital sur-le-champ
Fréquent	Saignement qui dure plus longtemps que d'habitude ou qui ne peut être interrompu, bleus qui se forment plus facilement que d'habitude	✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Fréquence	Symptôme / effet	Consultez votre médecin sans tarder Dans tous les cas	Rendez-vous à l'hôpital sur-le-champ
	Pouls anormalement lent ou rapide, étourdissements ou faiblesse, pouvant être les signes d'une chute de la tension artérielle (hypotension artérielle)		✓
	Septicémie ou sepsie (infection du sang) : frissons, avec ou sans tremblements, et fièvre		✓
	Douleur thoracique		✓
Peu fréquent	Accumulation de liquide dans les poumons (œdème pulmonaire) : enflure ou difficultés respiratoires		✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Fréquence	Symptôme / effet	Consultez votre médecin sans tarder Dans tous les cas	Rendez-vous à l'hôpital sur-le-champ
Rare	Infection au point d'injection : rougeur, sensibilité, enflure ou pus au point d'injection	✓	
Très rare	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		✓
	Serrement de poitrine		✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si FLOLAN® cause un effet inattendu, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez FLOLAN[®] hors de la portée et de la vue des enfants.

N'utilisez pas FLOLAN[®] après la date de péremption inscrite sur l'étiquette.

Conservez les flacons de FLOLAN[®] à une température de 15 à 25 °C, à l'abri de la lumière dans leur emballage, jusqu'au moment de les utiliser. **Ne congelez pas FLOLAN[®].**

Conservez les flacons de diluant stérile pour FLOLAN[®] à une température de 15 à 25 °C. **Ne congelez pas le diluant.**

Solution reconstituée

Avant utilisation, il faut absolument conserver la solution reconstituée de FLOLAN[®] à l'abri de la lumière et la réfrigérer à une température de 2 à 8 °C (36 à 46 °F) si elle n'est pas utilisée immédiatement. Dans ces conditions, la solution reconstituée de FLOLAN[®] peut être conservée pour une période ne dépassant pas 24 heures avant d'être transférée dans la pompe à perfusion. La solution reconstituée de FLOLAN[®] qui n'a pas été transférée dans la pompe à perfusion dans les 24 heures (c'est-à-dire qui a été conservée pendant plus de 24 heures) doit absolument être jetée. **Ne pas congeler** la solution reconstituée de FLOLAN[®].

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer tout effet indésirable présumé, associé aux produits de santé, au programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- en ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- en remplissant un Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et
 - en l'acheminant par télécopieur au numéro sans frais 1-866-678-6789 ou
 - en l'envoyant au
 Programme Canada Vigilance
 Santé Canada
 Indice de l'adresse : 0701D
 Ottawa (Ontario)
 K1A 0K9

Des étiquettes préaffranchies, les formulaires de déclaration et les lignes directrices sur le signalement des effets indésirables de Canada Vigilance sont disponibles sur le site MedEffet^{MC} Canada au www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.gsk.ca> ou en communiquant avec le promoteur, GlaxoSmithKline Inc.
 7333 Mississauga Road
 Mississauga (Ontario)
 L5N 6L4
 1-800-387-7374

GlaxoSmithKline Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 11 novembre 2011

© 2011 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.

[®]FLOLAN est une marque déposée, utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc.