

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
17 février 2016*****époprosténoI sodique*****FLOLAN 0,5 mg, poudre et solvant pour solution pour perfusion**

1 flacon de poudre + 1 flacon de solvant de 50 ml (CIP : 34009 561 400 8 4)

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

1 flacon de poudre + 1 flacon de solvant de 50 ml (CIP : 34009 561 398 3 5)

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

Code ATC	B01AC09 (Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, héparine exclue)
Motif de l'examen	Information du laboratoire sur une modification significative des données sur lesquelles a été fondée l'inscription selon l'article R.163-12 du Code de la sécurité sociale
Conditions actuelles de prise en charge	Collectivités
Indications concernées	« <u>Dialyse rénale</u> FLOLAN est indiqué pour une utilisation dans l'hémodialyse, en situation d'urgence, lorsque l'utilisation de l'héparine comporte un risque élevé de provoquer ou d'exacerber des saignements, ou lorsque l'héparine est contre-indiquée (voir rubrique 5.1). »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 6 mars 1998 par procédure nationale convertie en procédure de reconnaissance mutuelle suite à l'arbitrage européen de 2013. Date de l'extension d'indication : 12 août 2013 pour FLOLAN 0,5 mg et 24 septembre 2013 pour FLOLAN 1,5 mg.
Indications thérapeutiques remboursables actuellement	« <u>Hypertension artérielle pulmonaire</u> FLOLAN est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) (HTAP idiopathique ou familiale et HTAP associée à des connectivites) chez les patients en classe fonctionnelle III-IV (classification OMS) pour améliorer la capacité à l'effort (voir rubrique 5.1). »

02 CONTEXTE

L'article R.163-12 du Code de la Sécurité Sociale prévoit que : « *Lorsqu'une modification significative intervient dans les données sur lesquelles a été fondée l'inscription sur les listes ou l'une des listes prévues au premier alinéa de l'article L. 162-17 du présent code et à l'article L.5123-2 du code de la santé publique, notamment une extension des indications thérapeutiques, ou dans les données qui ont été prises en compte dans la fixation du prix du médicament, l'entreprise qui exploite le médicament est tenue d'en faire part au ministre chargé de la sécurité sociale et à la Haute Autorité de santé ; celui-ci en informe le ministre chargé de la santé et le comité économique des produits de santé. A cette occasion, les conditions d'inscription peuvent être modifiées à l'initiative des ministres chargés de la sécurité sociale et de la santé ou à la demande de l'entreprise qui exploite le médicament, après avis de la commission mentionnée à l'article R. 163-15 [...]* ».

A ce titre, le laboratoire GLAXOSMITHKLINE a informé la Commission de la modification de l'AMM pour les spécialités FLOLAN concernant une nouvelle indication :

« FLOLAN est indiqué pour une utilisation dans l'hémodialyse, en situation d'urgence, lorsque l'utilisation de l'héparine comporte un risque élevé de provoquer ou d'exacerber des saignements, ou lorsque l'héparine est contre-indiquée. »

Le laboratoire ne sollicite pas l'inscription de FLOLAN dans cette indication qui est issue d'une extension d'indication notifiée par l'ampliation d'AMM suite à l'arbitrage européen d'harmonisation des résumés des caractéristiques produit (RCP).

03 MODIFICATIONS APPORTEES

Le laboratoire nous informe de modifications des RCP des spécialités FLOLAN concernant l'ensemble des rubriques (cf Annexe).

Il est à noter qu'en plus des modifications liées à l'arbitrage européen d'harmonisation des RCP et à l'extension d'indication dans la dialyse rénale, il est ajouté à la rubrique 4.8 « Effets indésirables » : ascite, splénomégalie et hypersplénisme dont la fréquence n'est pas précisée.

04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

La Commission prend acte du fait que le laboratoire ne demande pas l'inscription de la spécialité FLOLAN dans cette indication et rappelle que de ce fait ces spécialités ne sont pas remboursables dans l'indication : « FLOLAN est indiqué pour une utilisation dans l'hémodialyse, en situation d'urgence, lorsque l'utilisation de l'héparine comporte un risque élevé de provoquer ou d'exacerber des saignements, ou lorsque l'héparine est contre-indiquée. ».

La Commission prend acte de ces modifications de RCP qui ne sont pas de nature à modifier ses précédentes évaluations.

05 ANNEXE : TABLEAU FACE-FACE DES MODIFICATIONS DE RCP

Les modifications sont identifiées selon le code couleur suivant :

- Variation IAIN/01G : arbitrage européen d'harmonisation des RCP (2 ampliations d'AMM du 12/08/2013 et du 24/09/2013) ;
 - o Modification d'informations ;
 - o Ajout d'informations ;
 - o Changement de section des informations ;
- Variation (II/003) (mise en œuvre le 03/12/2013). En vert, correspond la correction des erreurs suite à l'arbitrage (article 30) ;
- Variation (II/006) (mise en œuvre le 20/06/2014) ;
- Variation (II/010) (mise en œuvre le 10/04/2015).

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

Tableau comparatif des RCP en date du 26/09/2008 (dernier avis CT) et du 10/04/2015

RCP du 26/09/2008	RCP du 10/04/2015 en vigueur à ce jour
1. DENOMINATION DU MEDICAMENT	1. DENOMINATION DU MEDICAMENT
FLOLAN 0,5 mg, poudre et solvant pour solution injectable	FLOLAN 0,5 mg, poudre et solvant pour solution pour perfusion.
2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE	2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE
Époprosténol sodique..... 0,531 mg	Époprosténol 0,5 mg, poudre et solvant pour solution pour perfusion:
Quantité correspondant à époprosténol 0,500 mg	Chaque flacon contient 0,5 mg d'époprosténol sous forme d'époprosténol sodique.
Pour un flacon	1 ml de solution reconstituée à diluer contient 10 000 nanogrammes d'époprosténol (sous forme d'époprosténol sodique).
Époprosténol sodique 1,593 mg	Époprosténol 1,5 mg, poudre et solvant pour solution pour perfusion:
Quantité correspondant à époprosténol 1,500 mg	Chaque flacon contient 1,5 mg d'époprosténol sous forme d'époprosténol sodique.
Pour un flacon.	1 ml de solution reconstituée à diluer contient 30 000 nanogrammes d'époprosténol (sous forme d'époprosténol sodique).
	La quantité de sodium présente dans la solution reconstituée à diluer est d'environ 55,9

**Flolan, poudre et solvant pour solution pour perfusion (0,5 mg et 1,5 mg)
Tableau comparatif des RCP en date du 26/09/2008 (dernier avis CT) et du 10/04/2015**

RCP du 26/09/2008	RCP du 10/04/2015 en vigueur à ce jour
<p>Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p>	<p>mg.</p> <p>La quantité de sodium présente dans la poudre pour solution pour perfusion est d'environ 2,7 mg par flacon. La quantité de sodium présente dans le solvant pour usage parentéral est d'environ 53,2 mg par flacon.</p> <p>Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p>
<p>3. FORME PHARMACEUTIQUE</p>	<p>3. FORME PHARMACEUTIQUE</p>
<p>Poudre et solvant pour solution injectable.</p>	<p>Poudre pour solution à diluer pour perfusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> Poudre lyophilisée de couleur blanc à blanc-casse <p>Solvant pour usage parentéral:</p> <ul style="list-style-type: none"> Solution limpide et incolore (pH 10,3 - 10,8)
<p>4. DONNEES CLINIQUES</p>	<p>4. DONNEES CLINIQUES</p>
<p>4.1 Indications thérapeutiques</p>	<p>4.1 Indications thérapeutiques</p>
<p>Flolan est indiqué dans le traitement au long cours, en perfusion continue, de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) :</p> <ul style="list-style-type: none"> hypertension artérielle pulmonaire idiopathique - familiale ou sporadique, hypertension artérielle pulmonaire associée à une collagénose systémique. <p>Chez les patients en stade clinique fonctionnel III ou IV (de l'échelle de sévérité de New York Heart Association).</p> <p>A titre indicatif, avant d'envisager la mise en route d'un traitement au long cours par Flolan, les patients potentiellement répondeurs aux vasodilatateurs oraux pourront être identifiés par un test de vasodilatation en aigu qui sera au mieux</p>	<p>FLOLAN est indiqué:</p> <ul style="list-style-type: none"> Hypertension artérielle pulmonaire <p>FLOLAN est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) (HTAP idiopathique ou familiale et HTAP associée à des connectivités) chez les patients en classe fonctionnelle III-IV (classification OMS) pour améliorer la capacité à l'effort (voir rubrique 5.1).</p> <ul style="list-style-type: none"> Dialyse rénale <p>FLOLAN est indiqué pour une utilisation dans l'hémodialyse, en situation d'urgence, lorsque l'utilisation de l'héparine comporte un risque élevé de provoquer ou d'exacerber des saignements, ou lorsque l'héparine est contre-indiquée (voir rubrique 5.1).</p>

**Flolan, poudre et solvant pour solution pour perfusion (0,5 mg et 1,5 mg)
Tableau comparatif des RCP en date du 26/09/2008 (dernier avis CT) et du 10/04/2015**

RCP du 26/09/2008	RCP du 10/04/2015 en vigueur à ce jour
<p>réalisé à l'aide du monoxyde d'azote par voie inhalée.</p> <p>Flolan ne doit être prescrit que dans des services spécialisés en pneumologie disposant d'une unité de soins intensifs et d'une unité d'exploration cardiologique invasive afin d'assurer un bilan spécialisé et la surveillance par une équipe formée à la prise en charge des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire et à l'utilisation de Flolan.</p>	
<p>4.2 Posologie et mode d'administration</p>	<p>4.2 Posologie et mode d'administration</p>
<p><u>Posologie préconisée chez l'adulte:</u></p> <p><u>Test de vasodilatation en aigu:</u></p> <p>Ce test n'a pour seul intérêt que de dépister les patients répondeurs aux vasodilatateurs oraux (tels que les inhibiteurs calciques) et en aucun cas les répondeurs à l'époprosténol en administration au long cours (dont l'indication ne se justifie que chez des sujets non répondeurs au test en aigu). Il peut aisément être remplacé par un test au monoxyde d'azote (NO) inhalé, plus simple et sans retentissement systémique.</p> <p>Le produit pourra être administré soit par voie périphérique soit par voie centrale.</p> <p>La perfusion sera débutée à raison de 2 ng/kg/min, puis augmentée par paliers de 2 ng/kg/min toutes les 15 minutes ou moins fréquemment, jusqu'à l'apparition d'effets pharmacologiques limitants dont les plus fréquents sont des nausées, des vomissements, des céphalées, une hypotension ou une tachycardie.</p> <p>A titre indicatif, au cours des essais cliniques, la dose maximale administrée en aigu n'entraînant pas de tels effets a été en moyenne de 8,6 ± 0,3 ng/kg/min.</p> <p>Perfusion continue au long cours:</p>	<p><u>Posologie</u> Hypertension artérielle pulmonaire Perfusion continue par voie intraveineuse uniquement.</p> <p>Le traitement doit être uniquement initié et suivi par un médecin expérimenté dans le traitement de l'hypertension pulmonaire.</p> <p><u>Recherche de dose à l'initiation du traitement :</u></p> <p>Le traitement sera initié dans une structure hospitalière disposant d'un équipement de réanimation adapté.</p> <p>L'initiation du traitement nécessite une étape d'augmentation progressive de la dose, pouvant être réalisée par voie intraveineuse périphérique ou centrale, afin de déterminer le débit de perfusion au long cours. La perfusion est débutée avec un débit de 2 nanogrammes/kg/min et augmentée par paliers de 2 nanogrammes/kg/min séparés par un intervalle minimum de 15 minutes, jusqu'à l'observation d'une réponse hémodynamique optimale et/ou l'apparition d'effets pharmacologiques limitant l'augmentation de la dose.</p> <p>Dans le cas où le débit initial de perfusion de 2 nanogrammes/kg/min n'est pas toléré par le patient, une dose plus faible tolérée par le patient doit être identifiée pour débiter le traitement.</p> <p><u>Perfusion continue au long cours :</u></p>

**Flolan, poudre et solvant pour solution pour perfusion (0,5 mg et 1,5 mg)
Tableau comparatif des RCP en date du 26/09/2008 (dernier avis CT) et du 10/04/2015**

RCP du 26/09/2008	RCP du 10/04/2015 en vigueur à ce jour
<p>Pour une perfusion au long cours, le produit dilué sera administré au moyen d'un cathéter veineux central. Le débit de perfusion d'époprosténol sera ajusté sous contrôle médical.</p> <p>o <u>Dose initiale:</u></p> <p>La perfusion sera débutée à raison de 1 ng/kg/min puis augmentée par palier de 1 ng/kg/min toutes les 12 à 24 heures selon la tolérance, jusqu'à une posologie de 10 ng/kg/min. La posologie sera ensuite augmentée de 1 ng/kg/min tous les 15 jours jusqu'à la dose de 16 ng/kg/min.</p> <p>o <u>Ajustement des doses perfusées lors du traitement au long cours:</u></p> <p>Les doses d'époprosténol seront augmentées en fonction des récurrences ou des aggravations des symptômes de l'hypertension artérielle pulmonaire, sur l'objectivation d'une baisse de la tolérance à l'exercice sur les tests de marche (6 min) répétés et sur les paramètres hémodynamiques.</p> <p>La survenue d'évènements indésirables liés à un surdosage devra faire envisager la diminution de doses d'époprosténol.</p> <p>o <u>Modalités et conditions d'augmentation de la dose lors de la perfusion au long cours:</u></p> <p>Les symptômes de l'hypertension artérielle pulmonaire peuvent revenir graduellement en cours de traitement. En général, ils répondent bien à de faibles augmentations de dose d'époprosténol.</p> <p>Lorsque les signes d'hypertension artérielle pulmonaire se majorent, la dose perfusée sera augmentée par paliers de 1 ng/kg/min en respectant des intervalles de temps suffisamment longs (1 à 4 semaines) pour permettre l'évaluation de la réponse clinique.</p> <p>Les débits de perfusion doivent être réévalués à intervalles réguliers. A titre</p>	<p>La perfusion continue au long cours de FLOLAN doit se faire au moyen d'un cathéter veineux central. Des perfusions par voie intra-veineuse périphérique peuvent être temporairement utilisées jusqu'à la mise en place d'une voie d'abord centrale.</p> <p>Les perfusions au long cours seront débutées avec un débit inférieur de 4 nanogrammes/kg/min au débit de perfusion maximal toléré déterminé lors de la phase de recherche de dose à l'initiation du traitement. Dans le cas où le débit de perfusion maximal toléré est de 5 nanogrammes/kg/min ou inférieur, la perfusion au long cours doit être alors débutée à un débit de 1 nanogramme/kg/min.</p> <p><i>Ajustements posologiques:</i></p> <p>Les débits de perfusion au long cours seront modifiés en fonction de la persistance, la récurrence ou l'aggravation des symptômes d'hypertension artérielle pulmonaire au bien de la survenue d'effets indésirables liés à des doses trop élevées de FLOLAN.</p> <p>En général, des augmentations de la dose utilisée à l'initiation du traitement s'avèrent nécessaires au cours du temps.</p> <p>Les augmentations de dose doivent être envisagées si les symptômes d'hypertension artérielle pulmonaire persistent, ou réapparaissent après une amélioration. Le débit de perfusion doit alors être augmenté par paliers de 1 à 2 nanogrammes/kg/min, en respectant un intervalle de temps suffisant d'au moins 15 minutes pour permettre l'évaluation de la réponse clinique. Une fois le nouveau débit de perfusion ajusté, le patient devra être gardé en observation, avec surveillance pendant plusieurs heures de la pression artérielle en position debout et couchée et du rythme cardiaque afin de s'assurer de la bonne tolérance de la nouvelle dose.</p> <p>Au cours de la perfusion au long cours, la survenue d'effets pharmacologiques dose-dépendants similaires à ceux observés lors de la phase de recherche de dose peut nécessiter une diminution du débit de perfusion, mais les effets indésirables peuvent parfois aussi se résorber sans ajustement posologique.</p>

**Flolan, poudre et solvant pour solution pour perfusion (0,5 mg et 1,5 mg)
Tableau comparatif des RCP en date du 26/09/2008 (dernier avis CT) et du 10/04/2015**

RCP du 26/09/2008	RCP du 10/04/2015 en vigueur à ce jour
<p>indicateur, lors des essais cliniques, l'augmentation de la dose a été en moyenne de 4 ng/kg/min par mois, mais la variabilité était considérable.</p> <p>o <u>Modalités et conditions de diminution de la dose lors de la perfusion au long cours:</u></p> <p>La survenue de signes cliniques témoignant d'un surdosage ou d'une élévation trop importante du débit cardiaque (dyspnée, fatigue, perte de poids, tachycardie, vomissements...) peut obliger à réduire la dose d'époprosténol perfusé.</p> <p>Ce phénomène disparaît parfois sans ajustement de posologie et il est souvent difficile de différencier ces symptômes de signes évoquant une insuffisance de traitement, d'où la nécessité d'une surveillance clinique et hémodynamique.</p> <p>La diminution de dose doit se faire <u>progressivement</u>, par paliers de 2 ng/kg/min, toutes les 15 minutes ou plus, jusqu'à disparition des effets limitants en rapport avec la dose administrée.</p> <p>La diminution de dose doit se faire progressivement par paliers.</p> <p>L'interruption brusque de la perfusion d'époprosténol ou une réduction importante et/ou brutale du débit de perfusion doivent être évitées en raison du risque de survenue d'effet rebond pouvant menacer le pronostic vital.</p>	<p>La diminution du débit de perfusion doit se faire de façon progressive par paliers de 2 nanogrammes/kg/min en respectant un intervalle minimum de 15 minutes. Elle sera poursuivie jusqu'à disparition des effets indésirables qui limitent la dose.</p> <p>L'interruption brutale de la perfusion de FLOLAN ou les diminutions brusques et importantes du débit de perfusion doivent absolument être évitées car elles entraînent un risque d'effet rebond dont l'évolution peut être fatale (voir rubrique 4.4). Sauf dans les situations menaçant le pronostic vital à court terme (ex: perte de connaissance, collapsus, etc), le débit de perfusion de FLOLAN ne doit être ajusté que sous le contrôle d'un médecin.</p> <p>Dialyse rénale</p> <p>FLOLAN est destiné à la perfusion continue uniquement, soit par voie intravasculaire au dans le circuit d'alimentation en sang de l'appareil de dialyse.</p> <p>Le schéma posologique de perfusion suivant s'est avéré efficace chez l'adulte:</p> <p>Avant la dialyse : 4 nanogrammes/kg/min par voie intraveineuse pendant 15 minutes</p> <p>Pendant la dialyse : 4 nanogrammes/kg/min dans la ligne artérielle du dialyseur</p> <p>La perfusion doit être arrêtée à la fin de la dialyse.</p> <p>La dose recommandée pour la dialyse rénale ne pourra être dépassée que si la pression artérielle du patient est attentivement surveillée.</p>

**Flolan, poudre et solvant pour solution pour perfusion (0,5 mg et 1,5 mg)
Tableau comparatif des RCP en date du 26/09/2008 (dernier avis CT) et du 10/04/2015**

RCP du 26/09/2008	RCP du 10/04/2015 en vigueur à ce jour
<p><u>Utilisation chez le sujet âgé:</u></p> <p>Les études cliniques menées avec Flolan n'ont pas inclus un effectif suffisant de patients âgés de plus de 65 ans pour déterminer si, chez eux, l'efficacité et la tolérance de Flolan diffèrent de celles observées chez des sujets plus jeunes.</p> <p>Néanmoins, dans cette population, le choix d'une posologie doit être prudent, en raison d'un plus grand risque de dysfonctionnement hépatique, rénal, cardiaque, ainsi que de pathologies ou de traitements associés.</p> <p><u>Chez l'enfant:</u> en l'absence de donnée suffisante concernant le traitement de l'HTAP de l'enfant par Flolan, il appartient au médecin de peser le bénéfice escompté du traitement par Flolan et le risque encouru par le patient en l'absence de ce traitement.</p> <p><u>Chez le nouveau né:</u> en l'absence de donnée suffisante concernant le traitement du nouveau né par Flolan, il appartient au médecin de peser le bénéfice escompté de Flolan face au risque encouru par le patient en l'absence de ce traitement et aux alternatives thérapeutiques existantes.</p> <p><u>Mode d'administration:</u></p> <p>Perfusion intraveineuse.</p> <p>Pour une perfusion intraveineuse au long cours, Flolan sera administré via un cathéter central à l'aide d'une pompe pour perfusion ambulatoire.</p> <p><u>*La pompe ambulatoire doit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o être de petite taille et de faible poids; o permettre des ajustements de débit par palier de 1 ng/kg/min; 	<p><u>Sujets âgés</u></p> <p>Aucune information spécifique concernant l'utilisation de FLOLAN chez les patients de plus de 65 ans dans le cadre d'une dialyse rénale ou en traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire n'est disponible. Une prudence particulière est recommandée chez les patients âgés, en raison de la fréquence plus élevée de dysfonctionnement hépatique, rénal (dans le cas de l'hypertension artérielle pulmonaire) au cardiaque et de pathologies aux traitements médicamenteux associés.</p> <p><u>Population pédiatrique</u></p> <p>La sécurité et l'efficacité de l'époprosténol chez l'enfant de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies.</p> <p><u>Mode d'administration</u></p> <p><i>Préparation de la solution injectable de FLOLAN administrée par voie intraveineuse:</i></p> <p>Les solutions reconstituées, préparées en temps réel, ne doivent pas être administrées au-delà d'une période de 12 heures lorsqu'elles sont maintenues à température ambiante (entre 15°C et 25°C). Elles doivent être conservées à une température ne dépassant pas 25°C et à l'abri de la lumière.</p> <p>La solution reconstituée de FLOLAN peut être réfrigérée entre 2°C et 8°C sans dépasser une durée de stockage de 40 heures, avant d'être utilisée à température ambiante. Dans ce cas, la solution ne doit pas être utilisée pendant plus de 8 heures lorsqu'elle est administrée à température ambiante.</p>

Flolan, poudre et solvant pour solution pour perfusion (0,5 mg et 1,5 mg)
Tableau comparatif des RCP en date du 26/09/2008 (dernier avis CT) et du 10/04/2015

RCP du 26/09/2008	RCP du 10/04/2015 en vigueur à ce jour
<p>o posséder une alarme pour les obstructions, les fins de perfusion et le déchargement de la pile;</p> <p>o permettre une précision d'au moins 6 % par rapport au débit programmé;</p> <p>o fonctionner par pression positive (continue ou pulsatile); l'intervalle entre les poussées ne doit pas dépasser 3 minutes aux débits utilisés pour l'administration de Flolan.</p> <p>Le réservoir doit être en chlorure de polyvinyle, en polypropylène ou en verre.</p> <p>A titre indicatif, les pompes à perfusion utilisées au cours des essais cliniques ont été les suivantes: CADD-1 HFX 5 100 (Pharmacia Deltec), Walk-Med 410-C (Medfusion, Inc.) et Auto Syringe AS2F (Baxter Healthcare) et Graseby MS32.</p> <p>Afin d'éviter d'éventuelles interruptions dans l'administration du médicament, le patient doit pouvoir avoir accès à une pompe de secours et à un matériel pour perfusion intraveineuse.</p> <p>Les solutions de Flolan ne devant pas être mélangées avec d'autres solutés, un cathéter à plusieurs lumières doit être utilisé si d'autres traitements intraveineux sont administrés régulièrement.</p> <p><u>*Préparation d'une solution de Flolan pour perfusion:</u></p> <p>Les solutions reconstituées, préparées en temps réel, ne doivent pas être utilisées sur plus de 12 heures lorsqu'elles sont administrées à température ambiante (entre + 15°C et + 25°C). Elles ne doivent pas être exposées à des températures supérieures à 25°C et doivent être maintenues à l'abri de la lumière.</p> <p>Avant utilisation à température ambiante, les solutions reconstituées de Flolan peuvent être stockées au réfrigérateur entre + 2°C et + 8°C pour une durée qui ne saurait excéder 40 heures. Dans ce cas, elles ne doivent pas être utilisées ensuite sur plus de 8 heures lorsqu'elles sont administrées à température ambiante.</p> <p>Avant administration, la solution reconstituée sera inspectée. Une décoloration ou</p>	<p>La solution reconstituée doit être examinée avant l'administration. Elle ne doit pas être administrée en cas de décoloration ou de présence de particules.</p> <p>Pour des informations supplémentaires sur la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.</p> <p>L'époprosténol ne doit pas être administré par injection en bolus.</p>

**Flolan, poudre et solvant pour solution pour perfusion (0,5 mg et 1,5 mg)
Tableau comparatif des RCP en date du 26/09/2008 (dernier avis CT) et du 10/04/2015**

RCP du 26/09/2008	RCP du 10/04/2015 en vigueur à ce jour
<p>la présence de particules doit interdire son administration.</p> <p>*Calcul du débit de perfusion:</p> <p>Le débit de perfusion ∇(ml/h) sera calculé au moyen de la formule suivante:</p> $\nabla \text{ (ml/h)} = \frac{D \text{ (ng/kg/min)} \times P \text{ (kg)} \times 60 \text{ min}}{F \text{ (ng/ml)} \times 1 \text{ (h)}}$ <p>D représente la dose prescrite d'époprosténol exprimée en ng/kg/min.</p> <p>P représente le poids corporel du patient exprimé en kg.</p> <p>F représente la concentration d'époprosténol exprimée en ng/ml et calculée sur la base de la formule suivante: $F \text{ (ng/ml)} = Q \text{ (ng)}/VD \text{ (ml)}$ où VD représente le volume de dilution du solvant exprimé en ml et Q la quantité d'époprosténol exprimée en ng.</p> <p>A titre indicatif, les concentrations (F) d'époprosténol les plus fréquemment utilisées dans le traitement de l'HTAPP sont:</p> <ul style="list-style-type: none"> o 10 000 ng/ml = 1 flacon dosé à 0,5 mg d'époprosténol, reconstitué et dilué dans 50 ml; o 20 000 ng/ml = 2 flacons dosés à 0,5 mg d'époprosténol, reconstitués et dilués dans 50 ml; o 30 000 ng/ml = 3 flacons dosés à 0,5 mg d'époprosténol ou 1 flacon dosé à 1,5 mg d'époprosténol, reconstitués et dilués dans 50 ml; o 40 000 ng/ml = 4 flacons dosés à 0,5 mg d'époprosténol ou 1 flacon dosé à 1,5 mg d'époprosténol + 1 flacon dosé à 0,5 mg d'époprosténol, reconstitués et dilués dans 50 ml. 	

**Flolan, poudre et solvant pour solution pour perfusion (0,5 mg et 1,5 mg)
Tableau comparatif des RCP en date du 26/09/2008 (dernier avis CT) et du 10/04/2015**

RCP du 26/09/2008	RCP du 10/04/2015 en vigueur à ce jour
<p>4.3 Contre-indications</p> <p>Ce médicament est contre-indiqué:</p> <ul style="list-style-type: none"> • en cas d'hypersensibilité à l'époprosténol ou à l'un des excipients; • chez les patients ayant une insuffisance cardiaque congestive due à un dysfonctionnement sévère du ventricule gauche; • en cas de suspicion de maladie veino-occlusive sur les données de l'anamnèse, de l'examen clinique, de la tomodensitométrie thoracique, et du lavage broncho-alvéolaire, ou en cas de survenue d'un oedème pulmonaire (clinique ou radiologique) lors de la mise en route du traitement par époprosténol. 	<p>4.3 Contre-indications</p> <p>FLOLAN est contre-indiqué chez les patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ayant une hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. • ayant une insuffisance cardiaque congestive due à un dysfonctionnement sévère du ventricule gauche. • FLOLAN ne doit pas être utilisé en traitement au long cours chez les patients ayant présenté un oedème pulmonaire pendant la phase de recherche de dose à l'initiation du traitement.
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi</p> <p>Conditions d'initiation du traitement :</p> <p>Le traitement par Flolan sera initié lorsque le diagnostic des pathologies suivantes aura été éliminé au préalable :</p> <ul style="list-style-type: none"> • hypertension pulmonaire liée à des pathologies du coeur gauche, • hypertension pulmonaire secondaire aux maladies respiratoires chroniques et/ou à une hypoxémie, • hypertension pulmonaire d'origine thromboembolique chronique. <p>Flolan doit être reconstitué comme indiqué plus haut en utilisant uniquement le solvant stérile d'accompagnement. Ce solvant ne contenant pas de conservateur, il devra être utilisé en une seule fois. Tout solvant inutilisé sera jeté. Flolan ne doit pas être reconstitué ou mélangé avec aucune autre médication ou solution pour</p>	<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>En raison du pH élevé des solutions finales pour perfusion, il convient de rester vigilant afin d'éviter l'extravasation au cours de l'administration et le risque de lésions tissulaires consécutives.</p> <p>FLOLAN est un puissant vasodilatateur pulmonaire et systémique. Les effets cardiovasculaires survenant pendant la perfusion disparaissent dans les 30 minutes suivant l'arrêt de l'administration.</p>

Flolan, poudre et solvant pour solution pour perfusion (0,5 mg et 1,5 mg)
Tableau comparatif des RCP en date du 26/09/2008 (dernier avis CT) et du 10/04/2015

RCP du 26/09/2008	RCP du 10/04/2015 en vigueur à ce jour
<p>usage parentéral.</p> <p>La décision d'entreprendre un traitement par Flolan doit prendre en considération la probabilité élevée de devoir maintenir le traitement intraveineux pendant une longue période, éventuellement plusieurs années. Ainsi, il convient d'évaluer soigneusement l'aptitude du patient à accepter et surveiller un cathéter et une pompe de perfusion à demeure. Les risques inhérents aux cathéters veineux centraux devront être prévenus et il conviendra de prévoir des précautions d'asepsie strictes lors des manipulations.</p> <p>Flolan est un puissant vasodilatateur pulmonaire et systémique.</p> <p>Flolan est un puissant inhibiteur de l'agrégation plaquettaire. Par conséquent, un risque accru de complications hémorragiques devra être pris en considération, en particulier pour les patients ayant d'autres facteurs de risque de saignement (voir rubrique 4.5).</p> <p>L'ajustement posologique de ce médicament doit se faire dans un milieu doté d'un personnel suffisant et d'équipements nécessaires pour une surveillance intensive et des soins de réanimation adaptés. Après un ajustement de posologie, il est recommandé de surveiller la fréquence cardiaque et la pression artérielle en position debout et couchée pendant plusieurs heures.</p> <p>L'apparition d'une hypotension excessive pendant l'administration de Flolan nécessite une réduction de la posologie voire l'arrêt de la perfusion. Un surdosage en époprostenol peut induire une hypotension profonde et entraîner une perte de connaissance. La diminution ou l'arrêt du traitement par Flolan devront être réalisés sous surveillance médicale.</p> <p>L'arrêt brutal doit être évité, sauf dans les situations menaçant le pronostic vital (ex : collapsus). Un arrêt brutal (notamment une panne du système d'administration ou une réduction importante et soudaine des doses de Flolan) peut provoquer un rebond de l'hypertension pulmonaire se manifestant par des étourdissements, une asthénie et une augmentation de la dyspnée, et pouvant conduire au décès.</p>	<p>FLOLAN est un puissant inhibiteur de l'agrégation plaquettaire; par conséquent, un risque accru de complications hémorragiques doit être pris en compte, en particulier chez les patients ayant des facteurs de risque associés de saignement (voir rubrique 4.5).</p> <p>La survenue d'une hypotension excessive pendant l'administration de FLOLAN nécessite une réduction de la dose ou l'arrêt de la perfusion. L'hypotension en cas de surdosage peut être importante et entraîner une perte de connaissance (voir rubrique 4.9).</p> <p>La pression artérielle et le rythme cardiaque doivent être surveillés pendant l'administration de FLOLAN.</p> <p>En fonction du rythme cardiaque initial du patient et de la concentration de la solution d'époprostenol, l'administration de FLOLAN peut entraîner soit une augmentation soit une diminution de la fréquence cardiaque.</p> <p>Les effets de FLOLAN sur le rythme cardiaque peuvent être masqués par l'utilisation concomitante de médicaments ayant une activité cardiovasculaire.</p> <p>La plus grande prudence est recommandée chez les patients ayant une coronaropathie.</p>

Flolan, poudre et solvant pour solution pour perfusion (0,5 mg et 1,5 mg)
Tableau comparatif des RCP en date du 26/09/2008 (dernier avis CT) et du 10/04/2015

RCP du 26/09/2008

RCP du 10/04/2015 en vigueur à ce jour

Des augmentations des taux sériques de glucose ont été rapportées (voir rubrique 4.8).
 Le solvant ne contient pas de conservateur ; par conséquent, un flacon ne doit être utilisé qu'une fois, puis jeté.

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

Hypertension artérielle pulmonaire

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

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

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

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

**Flolan, poudre et solvant pour solution pour perfusion (0,5 mg et 1,5 mg)
Tableau comparatif des RCP en date du 26/09/2008 (dernier avis CT) et du 10/04/2015**

RCP du 26/09/2008	RCP du 10/04/2015 en vigueur à ce jour
	<p>donc être soigneusement évaluée.</p> <p>Dialyse rénale</p> <p>L'effet hypotenseur de FLOLAN peut être exacerbé pendant la dialyse rénale par l'utilisation d'un tampon à base d'acétate dans le bain de dialyse.</p> <p>Au cours de la dialyse rénale avec FLOLAN, il convient de s'assurer, que le débit cardiaque augmente plus que le minimum nécessaire de sorte que l'approvisionnement en oxygène des tissus périphériques ne soit pas diminué.</p> <p>FLOLAN n'est pas un anticoagulant usuel. FLOLAN a été utilisé avec succès à la place de l'héparine dans la dialyse rénale. Cependant, pour une faible proportion de dialyses, une coagulation s'est produite dans le circuit de dialyse, nécessitant l'arrêt de celle-ci. Lorsque FLOLAN est utilisé seul, des mesures telles que le temps de coagulation active sur sang total peuvent ne pas être fiables.</p> <p>Le solvant ne contient pas de conservateur; par conséquent, un flacon ne doit être utilisé qu'une fois, puis jeté.</p> <p>Ce médicament contient du sodium, ceci doit être pris en compte par les patients suivant un régime contrôlé en sodium.</p>
<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p>	<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p>
<p><u>Associations à prendre en compte</u></p> <p>+ Diurétiques, antihypertenseurs ou autres vasodilatateurs tels que les inhibiteurs calciques ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion: Majoration du risque d'hypotension.</p> <p>+ Anti-agrégants plaquettaires, anticoagulants ou anti-inflammatoires non stéroïdiens: Majoration du risque de saignement.</p>	<p>Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>Lorsque FLOLAN est administré à des patients recevant des anticoagulants concomitants, une surveillance de la coagulation selon les modalités courantes est préconisée.</p> <p>Les effets vasodilatateurs de FLOLAN peuvent être augmentés par l'utilisation concomitante d'autres vasodilatateurs et réciproquement.</p> <p>Comme cela a été rapporté avec d'autres analogues des prostaglandines, l'époprosténol peut réduire l'efficacité thrombolytique de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA)</p>

Flolan, poudre et solvant pour solution pour perfusion (0,5 mg et 1,5 mg)
Tableau comparatif des RCP en date du 26/09/2008 (dernier avis CT) et du 10/04/2015

RCP du 26/09/2008	RCP du 10/04/2015 en vigueur à ce jour
	<p>en augmentant la clairance hépatique du t-PA.</p> <p>Lorsque les anti-inflammatoires non stéroïdiens ("AINS") ou d'autres médicaments ayant un effet sur l'agrégation plaquettaire sont utilisés de façon concomitante, FLOLAN peut potentiellement augmenter le risque de saignement.</p> <p>Une élévation des concentrations de digoxine peut apparaître après l'initiation d'un traitement par FLOLAN chez des patients traités par digoxine. Bien que pouvant n'être que transitoires, ces augmentations peuvent avoir un retentissement cliniquement significatif chez des patients plus sensibles à la toxicité de la digoxine.</p>
<p>4.6 Grossesse et allaitement</p>	<p>4.6 Grossesse et allaitement</p>
<p><u>Grossesse</u></p> <p>Les études de reproduction réalisées chez le rat et le lapin, en bolus par voie S.C. n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de l'époprosténol, ni d'effet sur la fertilité. Toutefois, aucune étude de reproduction n'a été effectuée en perfusion intraveineuse continue.</p> <p>Une contraception est préférable pendant le traitement par Flolan.</p> <p>Chez la femme enceinte, il n'existe pas d'étude adéquate contrôlée. Flolan ne doit être utilisé chez la femme enceinte que si les bénéfices attendus contrebalancent les risques potentiels pour le fœtus.</p> <p>Travail et accouchement: que ce soit pendant le travail ou l'accouchement par voie vaginale ou par césarienne, l'utilisation de Flolan n'a pas fait l'objet d'études adéquates.</p> <p><u>Allaitement</u></p> <p>En l'absence de données concernant le passage de Flolan dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé lors du traitement par ce médicament.</p>	<p><u>Grossesse</u></p> <p>Les données sur l'utilisation de l'époprosténol chez la femme enceinte sont limitées.</p> <p>Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur les fonctions de reproduction (voir rubrique 5.3).</p> <p>Compte tenu de l'absence d'alternative médicamenteuse, l'époprosténol peut être utilisé chez les femmes choisissant de poursuivre leur grossesse en dépit du risque d'aggravation possible de l'hypertension artérielle pulmonaire pendant la grossesse.</p> <p><u>Allaitement</u></p> <p>L'excrétion de l'époprosténol ou de ses métabolites dans le lait maternel n'est pas connue. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par FLOLAN.</p> <p><u>Fécondité</u></p> <p>Il n'a pas été conduit d'étude de l'effet de l'époprosténol sur la fertilité humaine. Les études de reproduction chez l'animal n'ont pas montré d'effet sur la fécondité chez les</p>

Flolan, poudre et solvant pour solution pour perfusion (0,5 mg et 1,5 mg)
Tableau comparatif des RCP en date du 26/09/2008 (dernier avis CT) et du 10/04/2015

RCP du 26/09/2008	RCP du 10/04/2015 en vigueur à ce jour										
	animaux traités (voir rubrique 5.3).										
4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines	4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines										
Sans objet.	L'hypertension artérielle pulmonaire elle-même ainsi que ses traitements peuvent avoir un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il n'y a pas de données sur l'effet de FLOLAN utilisé dans le cadre d'une dialyse rénale sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.										
4.8 Effets indésirables	4.8 Effets indésirables										
<p>Les effets indésirables rapportés sont classés ci-dessous par classe d'organe. Les fréquences sont définies comme : très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100, < 1/10), peu fréquent (> 1/1 000, < 1/100), rare (> 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), y compris les cas isolés.</p> <p>Les évènements mentionnés avec une fréquence indéterminée correspondent à ceux rapportés par notification spontanée depuis la commercialisation.</p> <p><u>Infections et infestations</u></p> <p>Fréquent : Sepsis, septicémie.</p> <p><u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u></p> <p>Fréquent : Thrombopénies, saignements divers</p> <p><u>Troubles du métabolisme et de la nutrition</u></p>	<p>Les effets indésirables sont listés par classes d'organe et par fréquence. Les fréquences de survenue des effets indésirables sont définies comme suit: très fréquent > ou égal à 1/10 (> ou égal à 10 %); fréquent > ou égal à 1/100 et < 1/10 (> ou égal à 1 % et < 10 %); peu fréquent > ou égal à 1/1 000 et < 1/100 (> ou égal à 0,1 % et < 1 %); rare > ou égal à 1/10 000 et < 1/1 000 (> ou égal à 0,01 % et < 0,1 %); très rare < 1/10 000 (< 0,01 %) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th align="center" colspan="2">Infections et infestations</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td align="center">Fréquent</td> <td>Sepsis, septicémie (le plus souvent liés au système d'administration de FLOLAN) 1</td> </tr> <tr> <th align="center" colspan="2">Troubles hématologiques et du système lymphatique</th> </tr> <tr> <td align="center">Fréquent</td> <td>Diminution du taux de plaquettes, saignements divers (ex pulmonaire, gastro-intestinal, épistaxis, intracranien, post-opératoire, rétropéritoneal)</td> </tr> <tr> <td align="center">Fréquence indéterminée</td> <td>Splénomégalie, hypersplénisme</td> </tr> </tbody> </table>	Infections et infestations		Fréquent	Sepsis, septicémie (le plus souvent liés au système d'administration de FLOLAN) 1	Troubles hématologiques et du système lymphatique		Fréquent	Diminution du taux de plaquettes, saignements divers (ex pulmonaire, gastro-intestinal, épistaxis, intracranien, post-opératoire, rétropéritoneal)	Fréquence indéterminée	Splénomégalie, hypersplénisme
Infections et infestations											
Fréquent	Sepsis, septicémie (le plus souvent liés au système d'administration de FLOLAN) 1										
Troubles hématologiques et du système lymphatique											
Fréquent	Diminution du taux de plaquettes, saignements divers (ex pulmonaire, gastro-intestinal, épistaxis, intracranien, post-opératoire, rétropéritoneal)										
Fréquence indéterminée	Splénomégalie, hypersplénisme										

Flolan, poudre et solvant pour solution pour perfusion (0,5 mg et 1,5 mg)
Tableau comparatif des RCP en date du 26/09/2008 (dernier avis CT) et du 10/04/2015

RCP du 26/09/2008	RCP du 10/04/2015 en vigueur à ce jour																																
<p>Fréquence indéterminée:</p> <p>Augmentation de la glycémie.</p> <p><u>Affections psychiatriques</u></p> <p>Fréquent : Anxiété, nervosité.</p> <p>Fréquence indéterminée : Agitation.</p> <p><u>Affections du système nerveux</u></p> <p>Très fréquent : Céphalées.</p> <p><u>Affections cardiaques</u></p> <p>Fréquent : Tachycardie (des cas ont été rapportés en réponse à l'administration d'époprosténol à des doses ≤ à 5 nanogrammes/kg/min).</p> <p>Bradycardie, parfois accompagnée d'hypotension orthostatique, des cas se sont produits chez des volontaires sains à des doses > à 5 nanogrammes/kg/min.</p> <p>Hypotension.</p> <p><u>Affections vasculaires</u></p> <p>Très fréquent : Flush facial.</p> <p><u>Affections gastro-intestinales</u></p>	<table border="1"> <tr> <td colspan="2">Troubles endocriniens</td> </tr> <tr> <td>Très rare</td> <td>Hyperthyroïdies</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Troubles psychiatriques</td> </tr> <tr> <td>Fréquent</td> <td>Anxiété, nervosité</td> </tr> <tr> <td>Très rare</td> <td>Agitation</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Troubles neurologiques</td> </tr> <tr> <td>Très fréquent</td> <td>Céphalées</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Troubles cardiaques</td> </tr> <tr> <td>Très fréquent</td> <td>Tachycardie 2, bradycardie3</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Troubles vasculaires</td> </tr> <tr> <td>Très fréquent</td> <td>Bouffées vasomotrices au niveau du visage (observées même chez des patients anesthésiés)</td> </tr> <tr> <td>Fréquent</td> <td>Hypotension</td> </tr> <tr> <td>Très rares</td> <td>Pâleurs</td> </tr> <tr> <td>Fréquence indéterminée</td> <td>Ascite</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</td> </tr> <tr> <td>Fréquence indéterminée</td> <td>Oedèmes pulmonaires</td> </tr> </table>	Troubles endocriniens		Très rare	Hyperthyroïdies	Troubles psychiatriques		Fréquent	Anxiété, nervosité	Très rare	Agitation	Troubles neurologiques		Très fréquent	Céphalées	Troubles cardiaques		Très fréquent	Tachycardie 2, bradycardie3	Troubles vasculaires		Très fréquent	Bouffées vasomotrices au niveau du visage (observées même chez des patients anesthésiés)	Fréquent	Hypotension	Très rares	Pâleurs	Fréquence indéterminée	Ascite	Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		Fréquence indéterminée	Oedèmes pulmonaires
Troubles endocriniens																																	
Très rare	Hyperthyroïdies																																
Troubles psychiatriques																																	
Fréquent	Anxiété, nervosité																																
Très rare	Agitation																																
Troubles neurologiques																																	
Très fréquent	Céphalées																																
Troubles cardiaques																																	
Très fréquent	Tachycardie 2, bradycardie3																																
Troubles vasculaires																																	
Très fréquent	Bouffées vasomotrices au niveau du visage (observées même chez des patients anesthésiés)																																
Fréquent	Hypotension																																
Très rares	Pâleurs																																
Fréquence indéterminée	Ascite																																
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux																																	
Fréquence indéterminée	Oedèmes pulmonaires																																

Flolan, poudre et solvant pour solution pour perfusion (0,5 mg et 1,5 mg)
Tableau comparatif des RCP en date du 26/09/2008 (dernier avis CT) et du 10/04/2015

RCP du 26/09/2008	RCP du 10/04/2015 en vigueur à ce jour	
<p>Très fréquent : Nausée, vomissement, diarrhée.</p> <p>Fréquent : Colique abdominale, parfois rapportée comme une gêne abdominale.</p> <p><u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u></p> <p>Fréquent : Eruption cutanée.</p> <p>Fréquence indéterminée : Photosensibilité.</p> <p><u>Affections musculo-squelettiques et systémiques</u></p> <p>Très fréquent : Douleur de la mâchoire.</p> <p>Fréquent : Arthralgie.</p> <p>Fréquence indéterminée : Douleurs des membres inférieurs.</p> <p><u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u></p> <p>Très fréquent : Douleur (site non précisé)</p> <p>Fréquent : Ce d o u x e d e m e s d e s m e m b r e s i n f e r i e r s s o u v e n t a s s o c i e s à u n e a s c i t e d o n t l' o r i g i n e n' e s t p a s t o u j o u r s c l a i r e m e n t é t a b l i e e t a b l i e d o u l e u r e a u s i t e d' i n j e c t i o n .</p> <p>Rare : Infection locale.</p> <p>Très rare : Oppression thoracique, rougeur au niveau du site d'administration,</p>	Troubles gastro-intestinaux	
	Très fréquent	Nausées, vomissements, diarrhée
	Fréquent	Colique abdominale, parfois rapportée en tant que gêne abdominale
	Peu fréquent	Sécheresse buccale
	Troubles cutanés et sous-cutanés	
	Fréquent	Eruption cutanée
	Peu fréquent	Sudation
	Troubles musculo-squelettiques et systémiques	
	Très fréquent	Douleur de la mâchoire
	Fréquent	Arthralgie
	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
	Très fréquent	Douleur (non spécifiée)
	Fréquent	Douleur au site d'injection*, douleur thoracique
	Rare	Infection locale*
	Très rare	Erythème au niveau du site de perfusion*, occlusion du cathéter intraveineux*, sensation de fatigue générale, oppression thoracique

Flolan, poudre et solvant pour solution pour perfusion (0,5 mg et 1,5 mg)
Tableau comparatif des RCP en date du 26/09/2008 (dernier avis CT) et du 10/04/2015

RCP du 26/09/2008	RCP du 10/04/2015 en vigueur à ce jour																
<p>occlusion du cathéter intraveineux,</p> <p>Fréquence indéterminée : Syndrome pseudo-grippal, gêne respiratoire, étourdissement, vertige.</p>	<table border="1"> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1084 280 2038 347">Investigations</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1084 347 1525 411">Fréquence indéterminée</td> <td data-bbox="1525 347 2038 411">Augmentation de la glycémie</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1084 411 2038 475">*Associé au système d'administration de FLOLAN</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1084 475 2038 603">1 Des infections sur cathéter et dues à des micro-organismes qui ne sont pas toujours considérés comme pathogènes (incluant les microcoques) ont été rapportées.</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1084 603 2038 699">2 Des cas de tachycardie ont été rapportés en réponse à l'administration de FLOLAN à des doses inférieures ou égales à 5 nanogrammes/kg/min.</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1084 699 2038 948">3 Des cas de bradycardie, parfois accompagnée d'hypotension orthostatique, sont survenus chez des volontaires sains à des doses de FLOLAN supérieures à 5 nanogrammes/kg/min. Une bradycardie associée à une chute importante de la pression artérielle systolique et diastolique a été observée suite à l'administration intraveineuse d'une dose de FLOLAN équivalente à 30 nanogrammes/kg/min chez des volontaires sains conscients.</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1084 948 2038 1043"><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u></td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1084 1043 2038 1228">La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspects via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.</td> </tr> </table>	Investigations		Fréquence indéterminée	Augmentation de la glycémie	*Associé au système d'administration de FLOLAN		1 Des infections sur cathéter et dues à des micro-organismes qui ne sont pas toujours considérés comme pathogènes (incluant les microcoques) ont été rapportées.		2 Des cas de tachycardie ont été rapportés en réponse à l'administration de FLOLAN à des doses inférieures ou égales à 5 nanogrammes/kg/min.		3 Des cas de bradycardie, parfois accompagnée d'hypotension orthostatique, sont survenus chez des volontaires sains à des doses de FLOLAN supérieures à 5 nanogrammes/kg/min. Une bradycardie associée à une chute importante de la pression artérielle systolique et diastolique a été observée suite à l'administration intraveineuse d'une dose de FLOLAN équivalente à 30 nanogrammes/kg/min chez des volontaires sains conscients.		<u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u>		La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspects via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr .	
Investigations																	
Fréquence indéterminée	Augmentation de la glycémie																
*Associé au système d'administration de FLOLAN																	
1 Des infections sur cathéter et dues à des micro-organismes qui ne sont pas toujours considérés comme pathogènes (incluant les microcoques) ont été rapportées.																	
2 Des cas de tachycardie ont été rapportés en réponse à l'administration de FLOLAN à des doses inférieures ou égales à 5 nanogrammes/kg/min.																	
3 Des cas de bradycardie, parfois accompagnée d'hypotension orthostatique, sont survenus chez des volontaires sains à des doses de FLOLAN supérieures à 5 nanogrammes/kg/min. Une bradycardie associée à une chute importante de la pression artérielle systolique et diastolique a été observée suite à l'administration intraveineuse d'une dose de FLOLAN équivalente à 30 nanogrammes/kg/min chez des volontaires sains conscients.																	
<u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u>																	
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspects via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr .																	
4.9 Surdosage	4.9 Surdosage																
En général, les symptômes d'un surdosage en époprosténol consistent en une exagération des effets pharmacologiques du médicament, à savoir: flush, tachycardie, hypotension, céphalées, nausées, vomissements et diarrhées.	La principale manifestation d'un surdosage en époprosténol est une hypotension. En général, les évènements observés après un surdosage de FLOLAN consistent en																

**Flolan, poudre et solvant pour solution pour perfusion (0,5 mg et 1,5 mg)
Tableau comparatif des RCP en date du 26/09/2008 (dernier avis CT) et du 10/04/2015**

RCP du 26/09/2008	RCP du 10/04/2015 en vigueur à ce jour
<p><u>Conduite à tenir</u>: traitement symptomatique et réduction progressive de la posologie de Flolan. Il peut être nécessaire d'interrompre la perfusion de Flolan et d'envisager dans certains cas un remplissage vasculaire et/ou un ajustement du débit de la pompe.</p>	<p>une amplification des effets pharmacologiques du médicament (ex : hypotension et complications de l'hypotension).</p> <p>En cas de surdosage, réduire la dose ou arrêter la perfusion et instaurer des mesures appropriées si nécessaire; par exemple, remplissage vasculaire et/ou ajustement du débit de la pompe.</p>
<p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</p>	<p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</p>
<p>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</p>	<p>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</p>
<p>VASODILATATEURS/AUTRES VASODILATATEURS</p> <p>(C: SYSTÈME CARDIO-VASCULAIRE)</p> <p>Code ATC: C01D.</p> <p>L'époprosténol est une prostacycline. Elle a deux actions pharmacologiques principales: vasodilatation directe des lits vasculaires artériels pulmonaires et systémiques, et inhibition de l'agrégation plaquettaire.</p> <p>Chez l'animal, les effets vasodilatateurs réduisent la post-charge des ventricules droit et gauche tout en augmentant le débit cardiaque et le volume d'éjection systolique. Chez l'animal, l'effet de l'époprosténol sur le rythme cardiaque dépend de la dose. A faible dose, on observe une bradycardie d'origine vagale. Mais à plus fortes doses, il apparaît une tachycardie réflexe en réponse à la vasodilatation directe et à l'hypotension. Il n'a pas été observé d'effet notable sur la conduction cardiaque.</p> <p>D'autres actions pharmacologiques ont été mises en évidence chez l'animal: bronchodilatation, inhibition de la sécrétion d'acide gastrique et réduction de la vidange gastrique.</p> <p>Un effet bénéfique du Flolan a pu être observé en pratique clinique dans les hypertensions artérielles pulmonaires associées à un shunt cardiaque gauche-droit, une hypertension portale, une infection par le VIH ou à la prise de certaines</p>	<p>Classe pharmacothérapeutique : Agents antithrombotiques ; Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire à l'exclusion de l'héparine, code ATC : B01AC09.</p> <p>Mécanisme d'action</p> <p>L'époprosténol sodique, le sel monosodique de l'époprosténol, est une prostaglandine naturellement présente dans l'organisme et produite au niveau de la paroi interne des vaisseaux sanguins (intima). L'époprosténol est l'inhibiteur le plus puissant de l'agrégation plaquettaire connu à ce jour. Il est également un vasodilatateur puissant.</p> <p>L'activité de l'époprosténol s'exerce principalement par la stimulation de l'adénylate cyclase, qui conduit à des augmentations de l'adénosine 3'-5' monophosphate cyclique (AMPC) intracellulaire. Une stimulation séquentielle de l'adénylate cyclase, suivie de l'activation de la phosphodiesterase, a été observée au niveau des plaquettes, chez l'homme. Des niveaux élevés d'AMPC régulent les concentrations intracellulaires de calcium en stimulant l'élimination du calcium; l'agrégation plaquettaire est ainsi inhibée par la réduction de calcium intracytoplasmique, qui interfère ainsi sur la morphologie, l'agrégation et la sécrétion plaquettaire.</p> <p>Effets pharmacodynamiques</p> <p>La perfusion de 4 nanogrammes/kg/min pendant 30 minutes n'a pas entraîné d'effet significatif sur le rythme cardiaque ou sur la pression artérielle, mais des bouffées vasomotrices au niveau du visage peuvent survenir à ces doses.</p> <p>Hypertension artérielle pulmonaire</p>

**Flolan, poudre et solvant pour solution pour perfusion (0,5 mg et 1,5 mg)
Tableau comparatif des RCP en date du 26/09/2008 (dernier avis CT) et du 10/04/2015**

RCP du 26/09/2008	RCP du 10/04/2015 en vigueur à ce jour
<p>substances toxiques et médicamenteuses. Cependant, les données sont limitées pour documenter l'utilisation de Flolan dans ces situations cliniques.</p>	<p>Des perfusions intraveineuses d'époprosténol d'une durée allant jusqu'à 15 minutes ont montré des augmentations dose-dépendantes de l'index cardiaque (IC) et du volume d'éjection systolique, ainsi que des diminutions dose-dépendantes de la résistance vasculaire pulmonaire (RVP), de la résistance pulmonaire totale et de la pression artérielle systémique moyenne (PASm). Les effets de l'époprosténol sur la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) chez les patients atteints d'HTAP se sont révélés variables et mineurs.</p> <p>L'effet de perfusions continues au long cours d'époprosténol chez des patients atteints d'HTAP idiopathique ou familiale a été étudié dans deux études prospectives en ouvert, randomisées, d'une durée de 8 et 12 semaines (respectivement n = 25 et n = 81) comparant l'époprosténol associé à un traitement conventionnel et un traitement conventionnel seul. Le traitement conventionnel différait selon les patients et incluait certains ou l'ensemble des traitements suivants: anticoagulants pour la quasi-totalité des patients, vasodilatateurs oraux, diurétiques et digoxine chez la moitié voire les deux tiers des patients et une oxygénothérapie pour environ la moitié des patients. Tous les patients étaient en classe fonctionnelle III ou IV (classification "New York Heart Association - NYHA"), à l'exception de 2 patients en classe fonctionnelle II. Etant donné leur similitude, les résultats des deux études décrites ci-après ont été regroupés. Les valeurs médianes à partir des résultats regroupés sur les tests de marche de 6 minutes effectués à l'inclusion dans les groupes "traitement conventionnel" et "époprosténol plus traitement conventionnel" étaient respectivement de 266 mètres et 301 mètres.</p> <p>Des améliorations par rapport aux valeurs d'inclusion de l'index cardiaque (0,33 vs. -0,12 l/min/m²), du volume d'éjection systolique (6,01 vs. -1,32 ml/battement), de la saturation en oxygène au niveau artériel (1,62 vs. -0,85 %), de la pression artérielle pulmonaire moyenne (-5,39 vs. 1,45 mmHg), de la pression dans l'oreillette droite moyenne (-2,26 vs. 0,59 mmHg), de la résistance pulmonaire totale (-4,52 vs. 1,41 unités Wood), de la résistance vasculaire pulmonaire (-3,60 vs. 1,27 unités Wood), et de la résistance vasculaire systémique (-4,31 vs. 0,18 unités Wood) se sont révélées statistiquement différentes entre les patients ayant reçu de l'époprosténol au long cours et ceux n'en ayant pas reçu. La pression artérielle systémique moyenne ne s'est pas révélée significativement différente entre les deux groupes (-4,33 vs. -3,05 mmHg). Ces améliorations hémodynamiques semblent avoir persisté lorsque l'époprosténol était administré pendant au moins 36 mois dans une étude non randomisée en ouvert.</p>

**Flolan, poudre et solvant pour solution pour perfusion (0,5 mg et 1,5 mg)
Tableau comparatif des RCP en date du 26/09/2008 (dernier avis CT) et du 10/04/2015**

RCP du 26/09/2008	RCP du 10/04/2015 en vigueur à ce jour
	<p data-bbox="1088 316 2134 683">Une amélioration statistiquement significative a été observée dans la capacité à l'effort ($p = 0,001$), mesurée par un test de marche de 6 minutes chez des patients recevant une perfusion continue d'époprosténol intraveineux associée un traitement conventionnel ($n = 52$) pendant 8 ou 12 semaines comparativement à ceux recevant le traitement conventionnel seul ($n = 54$) (l'analyse combinée à la semaine 8 et à la semaine 12 a montré des variations par rapport aux valeurs à l'inclusion - médiane: 49 vs. -4 mètres; moyenne : 55 vs -4 mètres). Des améliorations sont apparues dès la première semaine de traitement. A la fin de la période de traitement dans l'étude de 12 semaines, la survie était améliorée chez les patients en classe fonctionnelle NYHA III et IV. Huit des 40 patients (20 %) ayant reçu le traitement conventionnel seul sont décédés, alors qu'aucun décès n'a été observé chez les 41 patients recevant l'époprosténol ($p = 0,003$).</p> <p data-bbox="1088 719 2134 1241">Des perfusions continues au long cours d'époprosténol chez des patients atteints d'une HTAP associée à une sclérodémie ont été étudiées dans une étude prospective en ouvert, randomisée, d'une durée de 12 semaines, comparant l'époprosténol associé à un traitement conventionnel ($n = 56$) versus un traitement conventionnel seul ($n = 55$). Tous les patients étaient en classe fonctionnelle NYHA III ou IV, à l'exception de 5 patients en classe fonctionnelle II. Le traitement conventionnel différait selon les patients et incluait certains ou l'ensemble des traitements suivants: anticoagulants pour la quasi-totalité des patients, oxygénothérapie et diurétiques pour deux tiers des patients, vasodilatateurs oraux pour 40 % des patients, et digoxine pour un tiers des patients. Le critère principal d'efficacité de l'étude était une amélioration du test de marche de 6 minutes. La valeur médiane à l'inclusion pour le groupe "traitement conventionnel" et le groupe "époprosténol plus traitement conventionnel" étaient respectivement de 240 mètres et 270 mètres. Après 12 semaines de traitement, une augmentation statistiquement significative de l'index cardiaque, ainsi que des diminutions statistiquement significatives de la PAPm, PADm (pression moyenne de l'oreillette droite), RVP et PASm ont été observées chez les patients ayant reçu de l'époprosténol au long cours comparativement à ceux n'en ayant pas reçu.</p> <p data-bbox="1088 1278 2134 1423">Sur 12 semaines, une différence statistiquement significative ($p < 0,001$) dans les valeurs de test de marche de 6 minutes par rapport à l'inclusion a été observée dans le groupe "époprosténol plus traitement conventionnel", comparativement au groupe "traitement conventionnel seul" (médiane : 63,5 vs. -36,0 mètres; moyenne : 42,9 vs. -40,7 mètres).</p>

**Flolan, poudre et solvant pour solution pour perfusion (0,5 mg et 1,5 mg)
Tableau comparatif des RCP en date du 26/09/2008 (dernier avis CT) et du 10/04/2015**

RCP du 26/09/2008

RCP du 10/04/2015 en vigueur à ce jour

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

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

Dialyse rénale

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

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

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

L'époprosténol potentialise l'activité anticoagulante de l'héparine d'environ 50 %.

**Flolan, poudre et solvant pour solution pour perfusion (0,5 mg et 1,5 mg)
Tableau comparatif des RCP en date du 26/09/2008 (dernier avis CT) et du 10/04/2015**

RCP du 26/09/2008	RCP du 10/04/2015 en vigueur à ce jour
	<p>réduisant potentiellement la libération du facteur neutralisant de l'héparine.</p> <p>Six études contrôlées <i>versus</i> héparine et cinq études dans un contexte d'urgence ont exploré, en utilisant plusieurs techniques, la place de l'époprosténol dans la prise en charge générale de la dialyse rénale. Les principaux critères d'efficacité incluaient l'épuration de l'urée sanguine et de la créatinine, ainsi que l'élimination du fluide (ultrafiltration) pendant la dialyse, et la coagulation dans le circuit extra-corporel.</p> <p>Au cours des principales études contrôlées et des études dans un contexte d'urgence, des cas de coagulation majeure (<u>dialyse définitivement arrêtée ou nécessitant un remplacement de rein artificiel</u>) sont survenus dans approximativement 9 % (n = 56) de toutes les dialyses avec époprosténol et dans moins de 1 % (n = 1) des dialyses avec héparine. La plupart des dialyses avec époprosténol (67 %) nécessitant le remplacement du rein artificiel ont été menées à terme par la suite sous époprosténol, sans coagulation. Toutefois, 9 dialyses sur 27 sous époprosténol ont échoué malgré de multiples tentatives.</p> <p>Indépendamment des difficultés techniques, survenant rarement avec l'un ou l'autre traitement, aucune coagulation majeure limitant la dialyse ne s'est produite dans 93 % de toutes les dialyses avec l'époprosténol et dans 99 % de toutes les dialyses avec l'héparine.</p> <p>Des coagulations mineures (suffisantes pour nécessiter une intervention, mais n'imposant ni l'arrêt permanent de la dialyse ni le changement du rein artificiel) ont été rapportées plus fréquemment au cours des dialyses avec l'époprosténol qu'avec les dialyses avec l'héparine. Aucune coagulation mineure n'a été rapportée dans le groupe des dialyses utilisant l'héparine versus 5 % (n = 32) dans le groupe des dialyses utilisant l'époprosténol.</p> <p>Une coagulation visible (ne nécessitant pas d'intervention) a été rapportée dans 31 % des dialyses sous époprosténol et dans 5 % des dialyses sous héparine.</p> <p>Afin d'établir que les patients dialyses rénaux à risque accru d'hémorragie saignent moins fréquemment avec l'époprosténol qu'avec l'héparine, 2 études majeures prospectives et contrôlées ont été réalisées. Chaque patient a été randomisé afin de bénéficier d'une séquence de dialyses sous héparine ou époprosténol, à savoir</p>

**Flolan, poudre et solvant pour solution pour perfusion (0,5 mg et 1,5 mg)
Tableau comparatif des RCP en date du 26/09/2008 (dernier avis CT) et du 10/04/2015**

RCP du 26/09/2008	RCP du 10/04/2015 en vigueur à ce jour
	<p>jusqu'à 6 dialyses par sujet dans une étude, et jusqu'à 3 dialyses par sujet dans l'autre étude.</p> <p>Le risque de saignement a été défini comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Risque très élevé - présence de saignement actif au moment ou la dialyse est initiée. • Risque élevé - sujet ayant eu, dans les 3 jours précédant la dialyse, un saignement actif se résorbant pendant la phase de pré-dialyse ou patient ayant eu une plaie chirurgicale ou traumatique dans les 3 jours précédant la dialyse. <p>Douze patients à risque très élevé d'hémorragie ont reçu 35 dialyses avec l'époprosténol et 11 patients ont reçu 28 dialyses avec l'héparine au cours d'études contrôlées. Seize patients ont reçu 24 dialyses avec l'époprosténol dans des études d'urgence.</p> <p>Dans des études contrôlées, lorsque toutes les dialyses ont été combinées pour chaque traitement (héparine ou époprosténol), des saignements ont été observés chez un plus grand nombre de patients dans le groupe héparine que dans le groupe époprosténol, le jour précédant la dialyse (n = 13/17 vs. 8/23), le jour de la dialyse (n = 25/28 vs. 16/35) et le jour suivant la dialyse (n = 16/24 vs. 5/24).</p> <p>Chez les patients pour lesquels les saignements ont perduré, l'évolution de la sévérité des saignements a été évaluée. La sévérité des saignements chez ces patients s'est révélée plus fréquemment améliorée avec l'époprosténol, le jour précédant la dialyse et le jour de la dialyse (pré-dialyse: n = 4/18 ; dialyse: n = 6/16), qu'avec l'héparine (pré-dialyse: n = 4/13 ; dialyse: n = 4/25).</p> <p>Toutefois, le contraire a été observé au cours des jours suivant la dialyse avec l'époprosténol (n = 1/5) comparativement à l'héparine (n = 8/16). Une aggravation de la sévérité des saignements a été observée pendant seulement un jour de dialyse avec l'époprosténol (n = 1/16) versus 5 jours de dialyse (n = 5/25) et 2 jours de pré-dialyse (n = 2/13) avec l'héparine.</p> <p>Les patients chez lesquels aucun saignement n'a clairement pu être mis en évidence</p>

**Flolan, poudre et solvant pour solution pour perfusion (0,5 mg et 1,5 mg)
Tableau comparatif des RCP en date du 26/09/2008 (dernier avis CT) et du 10/04/2015**

RCP du 26/09/2008	RCP du 10/04/2015 en vigueur à ce jour
	<p>juste avant leur première dialyse dans l'étude, mais qui ont saigné dans les 3 jours auparavant ont été classés à haut risque d'hémorragie. Dix-neuf patients ont reçu 51 dialyses avec l'héparine et 19 patients ont reçu 44 dialyses avec l'époprosténol au cours d'études contrôlées.</p> <p>Lorsque toutes les dialyses ont été combinées, une légère majorité de patients ont saigné pendant la période de pré-dialyse (n = 12/25 vs. 8/32), pendant la dialyse (23/44 vs. 15/51) et après la dialyse (8/34 vs. 5/44) comparativement aux patients du groupe héparine pendant les mêmes périodes.</p>
<p>5.2 Propriétés pharmacocinétiques</p>	<p>5.2 Propriétés pharmacocinétiques</p>
<p>A pH neutre, l'époprosténol est rapidement hydrolysé dans le sang, tout en subissant une dégradation enzymatique.</p> <p>Les études chez l'animal, à fortes doses, ont montré une clairance élevée (93 ml/min/kg), un faible volume de distribution (357 ml/kg) et une demi-vie très brève (2,7 min). Lors de perfusions chez l'animal, l'état d'équilibre pour les concentrations plasmatiques d'époprosténol au tritium marqué est atteint en 15 minutes; il se prolonge en proportion avec le débit de perfusion.</p> <p>Il n'existe pas actuellement de méthode de sensibilité et de spécificité suffisante pour évaluer <i>in vivo</i> la pharmacocinétique de l'époprosténol chez l'Homme.</p> <p><i>In vitro</i>, la demi-vie de l'époprosténol dans le sang humain est d'environ 6 minutes à la température de 37°C et au pH de 7,4. Sur la base de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire, la demi-vie fonctionnelle de l'époprosténol a été évaluée à 10,6 minutes chez l'homme et à 10,8 minutes chez la femme.</p> <p>De l'époprosténol au tritium marqué a été administré chez l'homme afin d'en identifier les métabolites. L'époprosténol est d'abord transformé en deux métabolites principaux: le 6 -céto-PGF1α (formé par dégradation spontanée) et le 6,15- dicéto-13, 14-dihydro-PGF1α (formé par dégradation enzymatique). Sur les modèles animaux de référence, ces deux métabolites ont une activité pharmacologique inférieure à celle de l'époprosténol. Après une semaine, 82 % et 4 % de la dose radioactive administrée sont retrouvés respectivement dans les urines et dans les fèces. Quatorze autres métabolites mineurs ont été identifiés</p>	<p>Du fait de son instabilité chimique, de son effet important et de sa courte demi-vie, il n'a pas été identifié de méthode assez précise pour mesurer la quantité d'époprosténol dans les liquides biologiques.</p> <p>L'époprosténol administré par voie intraveineuse est rapidement distribué du sang aux tissus.</p> <p>A une température et un pH physiologiques normaux, l'époprosténol se dégrade spontanément en 6-oxo- prostaglandine F1 alpha, mais il subit également une dégradation enzymatique en d'autres produits.</p> <p>Après administration d'époprosténol radio-marqué chez l'homme, au moins 16 métabolites ont été retrouvés, dont 10 ont été identifiés structurellement.</p> <p>A la différence de beaucoup d'autres prostaglandines, l'époprosténol n'est pas métabolisé au niveau de la circulation pulmonaire.</p> <p>La demi-vie de dégradation spontanée en 6-oxo-prostaglandine F1 alpha chez l'homme ne devrait pas excéder 6 minutes, et est probablement de l'ordre de 2 à 3 minutes, d'après les estimations faites à partir des résultats <i>in vitro</i> des taux de dégradation de l'époprosténol sur sang humain total.</p> <p>Suite à l'administration d'époprosténol radio-marqué chez l'homme, le taux de radioactivité retrouvé dans les urines et les fèces était respectivement de 82 % et 4 %.</p>

**Flolan, poudre et solvant pour solution pour perfusion (0,5 mg et 1,5 mg)
Tableau comparatif des RCP en date du 26/09/2008 (dernier avis CT) et du 10/04/2015**

RCP du 26/09/2008	RCP du 10/04/2015 en vigueur à ce jour
dans les urines, attestant d'une métabolisation importante de l'époprosténol chez l'homme.	
5.3 Données de sécurité préclinique	5.3 Données de sécurité préclinique
<p><u>Pouvoir mutagène</u>: l'époprosténol ne s'est pas montré mutagène lors du test sur micronucléus chez le rat, lors du test d'Ames et du test d'éluion de l'A.D.N.</p> <p><u>Pouvoir carcinogène</u>: le pouvoir carcinogène du Flolan n'a pas été étudié.</p> <p><u>Pouvoir tératogène</u>: l'époprosténol administré par voie sous-cutanée pendant les périodes critiques de l'organogenèse ne s'est pas révélé tératogène chez la rate ou la lapine.</p> <p>Néanmoins, la durée moyenne de gestation est apparue significativement allongée chez des rates gestantes. La parturition et le nursing des portées n'ont pas été modifiés.</p>	<p>Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, et des fonctions de reproduction et de développement embryofœtale n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Aucune étude animale au long cours n'a été effectuée pour déterminer le potentiel carcinogène de l'époprosténol.</p>
6. DONNEES PHARMACEUTIQUES	6. DONNEES PHARMACEUTIQUES
6.1 Liste des excipients	6.1 Liste des excipients
<p><u>Flacon de poudre</u>: glycine, chlorure de sodium, mannitol, hydroxyde de sodium.</p> <p><u>Flacon de solvant</u>: glycine, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.</p>	<p><i>Poudre pour solution pour perfusion:</i></p> <p>Mannitol</p> <p>Glycine</p> <p>Chlorure de sodium</p> <p>Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)</p> <p><i>Solvant pour usage parentéral:</i></p>

**Flolan, poudre et solvant pour solution pour perfusion (0,5 mg et 1,5 mg)
Tableau comparatif des RCP en date du 26/09/2008 (dernier avis CT) et du 10/04/2015**

RCP du 26/09/2008	RCP du 10/04/2015 en vigueur à ce jour
	<p>Glycine</p> <p>Chlorure de sodium</p> <p>Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)</p> <p>Eau pour préparation injectable</p>
6.2 Incompatibilités	6.2 Incompatibilités
<p>La stabilité des solutions de Flolan est pH dépendante. Pour cette raison, Flolan ne doit être reconstitué qu'avec le solvant stérile d'accompagnement. Une fois reconstituées, les solutions de Flolan ne doivent être ni diluées, ni administrées avec d'autres solutions ou médications à usage parentéral.</p>	<p>Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés à la rubrique 6.6</p>
6.3 Durée de conservation	6.3 Durée de conservation
<p>3 ans</p>	<p>Poudre et solvant pour solution pour perfusion 3 ans.</p> <p><i>Durée de conservation de la solution reconstituée/de solvant pour perfusion :</i></p> <p>Les solutions reconstituées ne doivent pas être administrées pendant plus de 12 heures lorsqu'elles sont utilisées à température ambiante (entre 15°C et 25°C). Elles doivent être conservées à une température ne dépassant pas 25°C et à l'abri de la lumière. Lorsque la pompe pour perfusion permet l'utilisation d'une poche réfrigérante, la solution peut être utilisée pendant 24 heures, à condition que la poche réfrigérante soit changée aussi souvent que nécessaire tout au long de la journée.</p> <p>La solution reconstituée de FLOLAN peut être réfrigérée entre 2°C et 8°C sans dépasser 40 heures de stockage, avant qu'elle ne soit utilisée à température ambiante. Dans ce cas, la solution ne doit pas être utilisée pendant plus de 8 heures lorsqu'elle est administrée à température ambiante.</p>
6.4 Précautions particulières de conservation	6.4 Précautions particulières de conservation

Flolan, poudre et solvant pour solution pour perfusion (0,5 mg et 1,5 mg)
Tableau comparatif des RCP en date du 26/09/2008 (dernier avis CT) et du 10/04/2015

RCP du 26/09/2008	RCP du 10/04/2015 en vigueur à ce jour
<p>A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.</p> <p>La solution reconstituée se conserve 24 heures à une température comprise entre + 2°C et + 8°C (au réfrigérateur) et à l'abri de la lumière.</p> <p>Ne pas congeler les solutions reconstituées de Flolan.</p> <p>Jeter toute solution reconstituée préalablement congelée.</p>	<p><i>Poudre pour solution pour perfusion:</i></p> <p>Conserver les flacons à une température ne dépassant pas 25°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité. Ne pas congeler. A conserver dans leur emballage d'origine.</p> <p><i>Solvant pour usage parentéral:</i></p> <p>Conserver le solvant à une température ne dépassant pas 25°C, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.</p> <p>A conserver dans son emballage d'origine.</p> <p>Le solvant ne contient pas de conservateur; par conséquent, un flacon ne doit être utilisé qu'une fois, puis jeté.</p> <p>La reconstitution et la dilution doivent être effectuées immédiatement avant utilisation (voir rubriques 4.2, 6.3 et 6.6).</p> <p>Pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, la solution d'époprosténol nouvellement préparée doit être utilisée dans un délai de 12 heures à une température de 25°C, ou bien conservée pendant une période n'excédant pas 40 heures à une température comprise entre 2 et 8°C puis utilisée dans les 8 heures à une température de 25°C.</p> <p>Lorsque la pompe pour perfusion permet l'utilisation d'une poche réfrigérante, la solution contenue dans la pompe pour perfusion doit être utilisée sous 24 heures, à condition que la poche réfrigérante soit changée aussi souvent que nécessaire tout au long de la journée</p>
<p>6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur</p>	<p>6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur</p>
<p>Poudre en flacon (verre de type I).</p> <p>50 ml de solvant en flacon (verre de type I).</p>	<p><i>Poudre pour solution pour perfusion:</i></p> <p>Flacons de verre transparent (type 1) avec bouchon en caoutchouc synthétique en butyle et une bague en aluminium avec capsule de protection.</p>

Flolan, poudre et solvant pour solution pour perfusion (0,5 mg et 1,5 mg)
Tableau comparatif des RCP en date du 26/09/2008 (dernier avis CT) et du 10/04/2015

RCP du 26/09/2008	RCP du 10/04/2015 en vigueur à ce jour
Filtre.	<p><i>Solvant pour usage parentéral:</i></p> <p>Flacons de verre transparent (type 1) avec bouchon en caoutchouc synthétique en butyle et une bague extérieure en aluminium avec capuchon en plastique.</p> <p>Taille des conditionnements:</p> <p>Hypertension artérielle pulmonaire</p> <p>Les quatre conditionnements suivants sont disponibles pour une utilisation dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire:</p> <p>Un flacon à 0,5 mg de poudre et un ou deux flacon(s) de solvant et un filtre.</p> <p>Un flacon à 1,5 mg de poudre et un ou deux flacon(s) de solvant et un filtre.</p> <p>Un flacon à 0,5 mg.</p> <p>Un flacon à 1,5 mg.</p> <p>Dialyse rénale</p> <p>Seul le conditionnement de 0,5 mg est adapté à une utilisation en dialyse rénale.</p> <p>Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.</p>
6.6 Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination	6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation
Pas d'exigences particulières.	<p>Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.</p> <p>La stabilité de la solution de FLOLAN dépend du pH. Seul le solvant fourni doit être utilisé pour reconstituer la solution avec la poudre lyophilisée de FLOLAN et seules les solutions pour perfusion recommandées doivent être utilisées dans les proportions indiquées pour toute dilution supplémentaire afin de maintenir le pH requis.</p>

Flolan, poudre et solvant pour solution pour perfusion (0,5 mg et 1,5 mg)
Tableau comparatif des RCP en date du 26/09/2008 (dernier avis CT) et du 10/04/2015

RCP du 26/09/2008	RCP du 10/04/2015 en vigueur à ce jour
	<p>Reconstitution, dilution et calcul du débit de perfusion :</p> <p>La préparation de la perfusion et le calcul du débit de perfusion requièrent une attention particulière. Respecter les instructions figurant ci-dessous.</p> <p>La reconstitution et la dilution de FLOLAN doivent être effectuées dans des conditions d'asepsie stricte assurant la stérilité, immédiatement avant l'utilisation clinique de la solution.</p> <p>Dialyse rénale</p> <p>Le conditionnement adapté à une utilisation en dialyse rénale contient 0,5 mg de poudre lyophilisée de FLOLAN 0,5 mg et 50 ml de solvant.</p> <p>Reconstitution de la solution:</p> <p>Utiliser uniquement le solvant fourni pour la reconstitution.</p> <p>Prélever environ 10 ml du solvant dans une seringue stérile et l'injecter dans le flacon contenant 0,5 mg de poudre lyophilisée de FLOLAN puis agiter doucement jusqu'à dissolution de la poudre.</p> <p>Prélever la solution de FLOLAN ainsi obtenue avec la seringue et la réinjecter dans le volume de solvant restant ; bien mélanger.</p> <p>Cette solution correspond à la solution dite "solution concentrée" et contient 10 000 nanogrammes/ml de FLOLAN. Seule cette solution concentrée peut être utilisée pour une dilution avant utilisation.</p> <p>Lorsque 0,5 mg de poudre pour perfusion intraveineuse de FLOLAN 0,5 mg est reconstituée avec 50 ml de solvant, la solution injectable finale a un pH d'environ 10,5 et contient environ 56 mg d'ions sodium.</p>

Flolan, poudre et solvant pour solution pour perfusion (0,5 mg et 1,5 mg)
Tableau comparatif des RCP en date du 26/09/2008 (dernier avis CT) et du 10/04/2015

RCP du 26/09/2008

RCP du 10/04/2015 en vigueur à ce jour

Dilution

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

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

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

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

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

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

Calcul du débit de perfusion :

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

Flolan, poudre et solvant pour solution pour perfusion (0,5 mg et 1,5 mg)
Tableau comparatif des RCP en date du 26/09/2008 (dernier avis CT) et du 10/04/2015

RCP du 26/09/2008

RCP du 10/04/2015 en vigueur à ce jour

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

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

Formules de débit de perfusion - exemples

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

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

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

b. *Dilué* Une dilution communément utilisée est :

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

Concentration obtenue = 2 000 nanogrammes/ml de FLOLAN :

Flolan, poudre et solvant pour solution pour perfusion (0,5 mg et 1,5 mg)
Tableau comparatif des RCP en date du 26/09/2008 (dernier avis CT) et du 10/04/2015

RCP du 26/09/2008

RCP du 10/04/2015 en vigueur à ce jour

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

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

Hypertension artérielle pulmonaire

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

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

Dans un premier temps, un conditionnement contenant du solvant pour usage parentéral doit être utilisé. Dans le cas d'un traitement au long cours par FLOLAN, la

Flolan, poudre et solvant pour solution pour perfusion (0,5 mg et 1,5 mg)
Tableau comparatif des RCP en date du 26/09/2008 (dernier avis CT) et du 10/04/2015

RCP du 26/09/2008	RCP du 10/04/2015 en vigueur à ce jour
	<p>concentration finale de la solution peut être augmentée par l'ajout d'un flacon supplémentaire de 0,5 mg ou 1,5 mg de poudre lyophilisée de FLOLAN 0,5 mg ou 1,5 mg.</p> <p>Seuls des flacons d'une quantité identique à ceux inclus dans le conditionnement d'initiation du traitement peuvent être utilisés pour augmenter la concentration finale de la solution.</p> <p>Reconstitution</p> <p>La reconstitution doit être effectuée conformément aux instructions détaillées pour la dialyse rénale.</p> <p>Lorsqu'un conditionnement contenant 1,5 mg de FLOLAN est reconstitué avec 50 ml de solvant, la concentration obtenue est de 30 000 nanogrammes/ml.</p> <p>Dilution</p> <p>FLOLAN peut être utilisé soit sous forme de solution concentrée soit sous forme diluée dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. Seul le solvant fourni peut être utilisé pour une dilution de la solution reconstituée de FLOLAN.</p> <p>Une solution de chlorure de sodium à 0,9 % m/v ne doit pas être utilisée lorsque FLOLAN est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. FLOLAN ne doit pas être administré avec d'autres solutions ou d'autres médicaments à usage parentéral lorsqu'il est utilisé dans l'hypertension artérielle pulmonaire.</p> <p>Pour diluer la solution concentrée, la prélever avec une seringue de gros volume puis fixer le filtre stérile fourni sur la seringue.</p> <p>Transférer la solution concentrée directement dans le solvant en exerçant une pression ferme sans être excessive; le temps nécessaire à la filtration des 50 ml de solution concentrée est en général de 70 secondes.</p> <p>Bien mélanger.</p> <p>Le filtre ne doit être utilisé qu'une seule fois, puis jeté après usage.</p>

Flolan, poudre et solvant pour solution pour perfusion (0,5 mg et 1,5 mg)
Tableau comparatif des RCP en date du 26/09/2008 (dernier avis CT) et du 10/04/2015

RCP du 26/09/2008

RCP du 10/04/2015 en vigueur à ce jour

Exemple de dosage en utilisant une concentration de 15 000 nanogrammes/ml

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

Des débits de perfusion plus élevés et par conséquent des solutions plus concentrées peuvent être nécessaires lors

d'une administration de FLOLAN au long cours.