

Logo établissement	<b>FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A</b>	<b>Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles</b>
-----------------------	---	--

<b>DENOMINATION DU MEDICAMENT &amp; FORME PHARMACEUTIQUE</b>
<b>FLOLAN</b>

<b>CARACTERISTIQUES</b>
<p>✓ <b>Dénomination commune</b> : époprosténol</p> <p>✓ <b>Composition qualitative et quantitative</b> :</p> <p style="padding-left: 20px;">Époprosténol (DCI) 0,5 mg ou 1,5 mg (sous forme sodique : 0,531 mg/flacon 0,5 mg ; 1,593 mg/flacon 1,5 mg) Excipients (communs) : glycine, chlorure de sodium, mannitol, hydroxyde de sodium. Solvant : glycine, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, eau ppi.</p> <p>✓ <b>Statut</b> : A.M.M. <input checked="" type="checkbox"/> A.T.U. <input type="checkbox"/></p> <p>✓ <b>Classe ATC</b> : B01AC09</p> <p>✓ <b>Présentation</b> : Poudre et solvant pour solution injectable à 0,5 mg ou à 1,5 mg : Flacon de poudre et flacon de 50 ml de solvant + filtre.</p> <p>✓ <b>Laboratoire</b> : GlaxoSmithKline</p> <p>✓ <b>Prix</b> : 0,5 mg : 104,32 € (HT) 1,5 mg : 181,70 € (HT) (Tarif de responsabilité - Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques publiés en application de l'article L. 162-16-6 du code de la sécurité sociale - JO du 10 mai 2005)</p>

<b>HISTORIQUE DES MODIFICATIONS</b>		
Numéro de version	Date d'application	Nature des modifications
Version 1		

<b>VALIDATION</b>		
Rédaction	Vérification	Approbation Président C.M.D.M.S.
Date :	Date :	Date :
Nom (s) :	Nom (s) :	Nom (s) :
Signature (s) :	Signature (s) :	Signature (s) :

Logo établissement	<b>FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A</b>	<b>Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles</b>
-----------------------	---	--

### RECOMMANDATIONS DE BON USAGE

**GROUPE I : Indications reconnues** (AMM et protocoles thérapeutiques définis par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, la haute autorité de santé ou l'institut national du cancer)

- Traitement au long cours, en perfusion continue, de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) : idiopathique - familiale ou sporadique chez les patients en stade clinique fonctionnel III ou IV (de l'échelle de sévérité de New York Heart Association).

- AMM : OUI  initial : 06 mars 1998- rectificatif : 13 décembre 2004 NON
- Avis de la Commission de Transparence :

- Traitement au long cours, en perfusion continue, de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) associée à une collagénose systémique chez les patients en stade clinique fonctionnel III ou IV (de l'échelle de sévérité de New York Heart Association)

- AMM : OUI  initial : 06 mars 1998- rectificatif : 13 décembre 2004 NON
- Avis de la Commission de Transparence : dans cette indication, FLOLAN apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II), dans le cadre de la stratégie thérapeutique telle que définie par la Société Européenne de Cardiologie en 2004. (Avis CT du 08/06/2005)

### RECOMMANDATIONS DE BON USAGE

**GROUPE II : Indications scientifiquement validées et indications sur justification spécifique**

- HTAP associée à la prise d'anorexigènes, classe NYHA III-IV

- AMM : OUI  NON
- Pertinence scientifique :
  - Galie N, Torbicki A, Barst R, Darteville P, Haworth S, Higenbottam T et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2004; 25: 2243-78.
  - Simonneau G, Fartoukh M, Sitbon O, Humbert M, Jagot JL, Herve P. Primary pulmonary hypertension associated with the use of fenfluramine derivatives.. Chest 1998; 114: 195S-199S.

Logo établissement	<b>FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A</b>	<b>Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles</b>
-----------------------	---	--

■ Test de vasoréactivité en aigu dans l'exploration des HTAP

➤ AMM : OUI  NON

➤ Pertinence scientifique :

- Rubin LJ, Groves BM, Reeves JT, Frosolono M, Handel F, Cato AE. Prostacyclin-induced acute pulmonary vasodilation in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1982; 66: 334-8.

■ HTAP associée au VIH, classe NYHA III-IV

➤ AMM : OUI  NON

➤ Pertinence scientifique :

- Aguilar RV, Farber HW. Epoprostenol (prostacyclin) therapy in HIV-associated pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1846-50.
- Nunes H, Humbert M, Sitbon O, Morse JH, Deng Z, Knowles JA et al. Prognostic Factors for Survival in Human Immunodeficiency Virus-associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1433-9.

■ HTAP associée à une cardiopathie congénitale, classe NYHA III-IV

➤ AMM : OUI  NON

➤ Pertinence scientifique :

- Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999; 99:1858-65.
- McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Hess DM, Rich S. Compassionate use of continuous prostacyclin in the management of secondary pulmonary hypertension: a case series. *Ann Intern Med* 1999; 130: 740-3.

■ Hypertension porto-pulmonaire classe NYHA III-IV, ou avec contre-indication à la transplantation hépatique du fait de l'HTAP (quelle que soit la classe NYHA).

➤ AMM : OUI  NON

➤ Pertinence scientifique :

- Kuo PC, Johnson LB, Plotkin JS, Howell CD, Bartlett ST, Rubin LJ. Continuous intravenous infusion of epoprostenol for the treatment of portopulmonary hypertension. *Transplantation* 1997; 63: 604-6.
- Plotkin JS, Kuo PC, Rubin LJ, Gaine S, Howell CD, Laurin J et al. Successful use of chronic epoprostenol as a bridge to liver transplantation in severe portopulmonary hypertension. *Transplantation* 1998; 65: 457-9.
- Krowka MJ, Frantz RP, McGoan MD, Severson C, Plevak DJ, Wiesner RH. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol (prostacyclin): A study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology* 1999; 30: 641-8.
- Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Garcia G, Le Gall C, Parent F et al. Long-term treatment with intravenous epoprostenol in severe porto-pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2000; 16: 394s (Abstract).

Logo établissement	<b>FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A</b>	<b>Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles</b>
-----------------------	---	--

- HTAP post-embolique, classe NYHA III-IV, inopérable (« distale ») ou avant thromboendarterectomie

➤ AMM : OUI  NON

➤ Pertinence scientifique :

- Kerr KM, Rubin LJ. Epoprostenol therapy as a bridge to pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2003; 123: 319-20.
- Nagaya N, Sasaki N, Ando M, Ogino H, Sakamaki F, Kyotani S et al. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2003; 123:338-43.
- Bresser P, Fedullo PF, Auger WR, Channick RN, Robbins IM, Kerr KM et al. Continuous intravenous epoprostenol for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004; 23: 595-600.
- Scelsi L, Ghio S, Campana C, D'Armini AM, Serio A, Klersy C et al. Epoprostenol in chronic thromboembolic pulmonary hypertension with distal lesions. *Ital Heart J* 2004; 5: 618-23.
- Cabrol S, Sitbon O, Haque R, Jais X, Parent F, Dartevielle P et al. Long-Term i.v. Epoprostenol Therapy in Inoperable Distal Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Proceedings of the American Thoracic Society* 2005; 2: A202 (Abstract).

- HTAP associée à une maladie veino-occlusive pulmonaire ou une hémangiomatose capillaire pulmonaire, classe III-IV (Dans ce cas, le traitement doit être entrepris avec d'extrêmes précautions du fait des risques de survenue d'un œdème pulmonaire grave)

➤ AMM : OUI  NON

➤ Pertinence scientifique :

- Okumura H, Nagaya N, Kyotani S, Sakamaki F, Nakanishi N, Fukuhara S et al. Effects of continuous IV prostacyclin in a patient with pulmonary venoocclusive disease. *Chest* 2002; 122: 1096-8.
- Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 5S-12S.

- HTAP "disproportionnée" (PAPm  $\geq$  35 mmHg sans élévation du débit cardiaque) associée à une maladie respiratoire chronique (bronchopneumopathies chroniques obstructives, fibroses pulmonaires, syndromes d'apnée du sommeil, hypoventilations alvéolaires, sarcoïdose, histiocytose X, lymphangioléiomyomatose, etc.)

➤ AMM : OUI  NON

➤ Pertinence scientifique :

- McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Hess DM, Rich S. Compassionate use of continuous prostacyclin in the management of secondary pulmonary hypertension: a case series. *Ann Intern Med* 1999; 130: 740-3.
- Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 5S-12S.

Logo établissement	<b>FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A</b>	<b>Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles</b>
-----------------------	---	--

- HTAP associée aux dysthyroïdies, aux glycogénoses, à la maladie de Gaucher, à la maladie de Rendu-Osler, aux hémoglobinopathies, aux syndromes myeloprolifératifs, à la splénectomie.

➤ AMM : OUI  NON

➤ Pertinence scientifique :

- Ferris A, Jacobs T, Widlitz A, Barst RJ, Morse JH. Pulmonary arterial hypertension and thyroid disease. Chest 2001; 119: 1980-1.
- Bakst AE, Gaine SP, Rubin LJ. Continuous intravenous epoprostenol therapy for pulmonary hypertension in Gaucher's disease. Chest 1999; 116: 1127-9.
- Elstein D, Zimran A. IV epoprostenol in Gaucher's disease. Chest 2000; 117:1821.
- Schlag K, Opitz C, Wensel R, Felix S, Ewert R. [Pulmonary hypertension in hereditary haemorrhagic teleangiectasia (Rendu-Osler-Weber disease). Progression over 10 years]. Dtsch Med Wochenschr 2005; 130: 1434-7.
- Castro O, Hoque M, Brown BD. Pulmonary hypertension in sickle cell disease: cardiac catheterization results and survival. Blood 2003; 101: 1257-61.

### RECOMMANDATIONS DE BON USAGE

#### GROUPE III : non scientifiquement validées à ce jour

- HTAP de classe fonctionnelle I ou II de la NYHA;
- hypertensions pulmonaires des cardiopathies gauches (HTAP post-capillaires);
- hypertensions pulmonaires peu sévères (PAPm < 35 mmHg) des maladies respiratoires chroniques (bronchopneumopathies chroniques obstructives, fibroses pulmonaires, syndromes d'apnée du sommeil, hypoventilations alvéolaires, sarcoïdose, histiocytose X, lymphangioliéiomyomatose, etc.).

➤ AMM : OUI  NON

➤ Avis de la Commission de Transparence :

➤ Pertinence scientifique :

Logo établissement	<b>FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A</b>	<b>Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles</b>
-----------------------	---	--

### POSOLOGIES MOYENNES

- ✓ **Groupe I : Indications reconnues (AMM et protocoles thérapeutiques définis par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, la haute autorité de santé ou l'institut national du cancer)**

Perfusion continue au long cours : (administration par cathéter veineux central)

Pour une perfusion intraveineuse au long cours, Flolan sera administré via un cathéter central à l'aide d'une pompe pour perfusion ambulatoire. La pompe ambulatoire doit permettre des ajustements de débit par palier de 1 ng/kg/min.

- *Dose initiale* : 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.
  - *Ajustement des doses* :
    - augmentation : 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.
    - diminution : en cas de survenue de signes cliniques témoignant d'un surdosage ou d'une élévation trop importante du débit cardiaque (dyspnée, fatigue, perte de poids, tachycardie, vomissements), la diminution de dose doit se faire progressivement, 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.
- 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.

Utilisation chez le sujet âgé : 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.

- ✓ **Groupe II : Indications scientifiquement validées et sur justification spécifique**

Test de vasodilatation en aigu :

Le produit pourra être administré soit par voie périphérique soit par voie centrale.

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.

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.

- ✓ **Groupe III : Indications non scientifiquement validées à ce jour**

### PERSONNES AUTORISEES

- ✓ **A prescrire (médecins habilités, avis staff ou experts)**

Médicament soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en pneumologie ou en cardiologie.

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

Logo établissement	<b>FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A</b>	<b>Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles</b>
-----------------------	---	--

surveillance par une équipe formée à la prise en charge des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire et à l'utilisation de Flolan.

- ✓ **A dispenser**
  
- ✓ **A administrer**

#### ELEMENTS QUANTITATIFS

- ✓ **Nombre de patients estimés / an**
  
- ✓ **Consommation estimée (volume, valeur)**

#### ANNEXES

- ✓ **Annexe N° 1 : Modalités et modèle de prescription**
- ✓ **Annexe N° 2 : Modalités de dispensation**
- ✓ **Annexe N° 3 : Modalités de préparation et d'administration**
- ✓ **Annexe N° 4 : Conditions particulières de conservation**
- ✓ **Annexe N° 5 : Tableau de suivi des patients**
- ✓ **Annexe N° 6 : Fiche d'information patient**
- ✓ **Annexe N° 7 : Références bibliographiques**

#### ANNEXE N° 1 Modalités et modèle de prescription

#### ANNEXE N° 2 Modalités de dispensation

Logo établissement	<b>FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A</b>	<b>Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles</b>
-----------------------	---	--

<b>ANNEXE N° 3 Modalités de préparation et d'administration</b>
<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>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. 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>- <u>Calcul du débit de perfusion</u> :</p> <p>Le débit de perfusion (ml/h) sera calculé au moyen de la formule suivante :  Débit de perfusion (ml/h) = [D (ng/kg/min) x P (kg) x 60 min] / [F (ng/ml) x 1 (h)].  D représente la dose prescrite d'époprosténol exprimée en ng/kg/min.  P représente le poids corporel du patient exprimé en kg.  F représente la concentration d'époprosténol exprimée en ng/ml et calculée sur la base de la formule suivante : F (ng/ml) = Q (ng) / VD (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'HTAP sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. 10000 ng/ml = 1 flacon dosé à 0,5 mg d'époprosténol, reconstitué et dilué dans 50 ml ;</li> <li>. 20000 ng/ml = 2 flacons dosés à 0,5 mg d'époprosténol, reconstitués et dilués dans 50 ml ;</li> <li>. 30000 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 ;</li> <li>. 40000 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.</li> </ul>

<b>ANNEXE N° 4 Conditions particulières de conservation</b>
<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>

Référentiel bon usage : FLOLAN  
Commission des Pharmaciens de CHU

Logo établissement	<b>FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A</b>	<b>Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles</b>
-----------------------	---	--

--

<b>ANNEXE N° 5 Tableau de suivi des patients (si nécessaire)</b>
--

<b>TABLEAU DE SUIVI DES PATIENTS</b>
--------------------------------------

Date	Patient	Prescripteur	Indication	Posologie	Durée du traitement

<b>ANNEXE N° 6 Références bibliographiques</b>
Mentionnées pour chaque utilisation