

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Flolan 0.5 mg polvere e solvente per soluzione per infusione

Flolan 1.5 mg polvere e solvente per soluzione per infusione

Flolan 0,5 mg polvere per soluzione per infusione

Flolan 1,5 polvere per soluzione per infusione

Epoprostenolo

Legga attentamente questo foglio prima di iniziare ad usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Flolan e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Flolan
3. Come usare Flolan
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Flolan
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Flolan e a che cosa serve

Che cos'è Flolan

Flolan contiene il principio attivo epoprostenolo che appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati prostaglandine, la cui funzione è quella di impedire al sangue di coagulare e di allargare i vasi sanguigni.

Per che cosa è usato Flolan

- Flolan è usato per il trattamento di una condizione denominata "ipertensione arteriosa polmonare". Essa si verifica per un aumento della pressione all'interno dei vasi sanguigni dei polmoni.
- Flolan è usato per prevenire la coagulazione del sangue durante la dialisi renale in situazioni di emergenza quando non può essere utilizzata l'eparina.

2. Cosa deve sapere prima di usare Flolan

Non usi Flolan

- **Se è allergico** a Flolan o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha avuto un **infarto cardiaco**.
- se dopo aver iniziato questo trattamento ha iniziato a svilupparsi nei suoi polmoni un accumulo di liquido in grado da provocare mancanza di respiro.

Se ritiene che uno qualsiasi di questi casi la riguardi, **non usi Flolan** fino a quando non ha verificato con il medico.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare Flolan:

- se ha avuto un qualsiasi problema di **sanguinamento**.
- Se sta facendo un dieta a contenuto di sodio controllato.

Danno tissutale al sito di iniezione

Flolan viene iniettato in una vena. E' importante che questo medicinale non fuoriesca dalla vena sui tessuti circostanti. Se ciò succede, la cute potrebbe venire danneggiata. I sintomi di ciò sono:

- morbidità
- bruciore
- sensazione che ricorda le punture da spillo
- sudorazione
- rossore.

Ciò può essere seguito dalla comparsa di vesciche e da esfoliazione della pelle. Durante il trattamento con Flolan è importante controllare l'area di iniezione.

Contatti l'ospedale immediatamente per un consulto se l'area diventa irritata, dolorante o gonfia oppure se nota comparsa di vesciche o esfoliazione.

Effetto di Flolan sulla pressione del sangue e sulla frequenza cardiaca.

Flolan può provocare accelerazioni o rallentamenti nel battito cardiaco. Anche la pressione del sangue può diventare troppo bassa. Durante il trattamento con Flolan i battiti cardiaci e la pressione sanguigna devono essere controllati. I sintomi di una bassa pressione sanguigna includono **capogiri e affaticamento**.

Informi il medico se ha questi sintomi. Potrebbe essere necessario ridurre la dose che le è stata prescritta oppure interrompere l'infusione.

Altri medicinali e Flolan

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Alcuni medicinali possono interferire con il modo in cui Flolan agisce, oppure facilitare la comparsa di effetti indesiderati. Anche Flolan può interferire con l'azione di altri medicinali qualora venga assunto contemporaneamente. Questi medicinali includono:

- medicinali usati per il trattamento della **pressione sanguigna elevata**
- medicinali usati per **prevenire** la formazione di **coaguli del sangue**
- medicinali usati per **sciogliere i coaguli del sangue**
- medicinali usati per trattare **infiammazione o dolore** (chiamati anche "FANS")
- digossina (usata per trattare la malattia cardiaca).

Informi il medico o il farmacista se sta prendendo uno qualsiasi di questi medicinali.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale in quanto i suoi sintomi potrebbero peggiorare durante una gravidanza.

Non è noto se i componenti di Flolan possano passare nel latte materno. **È necessario interrompere l'allattamento del bambino al seno durante il trattamento con Flolan.**

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Il trattamento potrebbe avere un effetto sulla capacità di guidare o sull'utilizzo di macchinari.

Non guidi e non utilizzi macchinari a meno che non senta bene.

Flolan contiene Sodio.

Questo medicinale contiene sodio. Ciò deve essere tenuto in considerazione da pazienti che seguono una dieta a contenuto di sodio controllato.

3. Come usare Flolan

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Il medico deciderà la quantità appropriata di Flolan. La dose che viene somministrata è in base al peso corporeo e al tipo di malattia. La dose può essere aumentata o diminuita in funzione della risposta al trattamento.

Flolan è somministrato con una infusione lenta (per gocciolamento) in una vena.

Ipertensione arteriosa polmonare

Il primo trattamento viene somministrato in ospedale. Questo perché il medico necessita di monitorare il paziente e identificare la dose appropriata.

Inizierà con una infusione di Flolan. La dose verrà incrementata, fino a quando i sintomi non verranno alleviati, e ogni altro effetto indesiderato diventi gestibile. Una volta identificata la dose migliore, un tubo permanente (linea) verrà inserita nelle vene. Il trattamento può avvenire con una pompa infusoriale.

Dialisi renale

Viene somministrato Flolan in infusione durante la dialisi.

Uso di Flolan a domicilio (solo per il trattamento della Ipertensione Arteriosa Polmonare)

Se il trattamento è a domicilio, il medico o l'infermiere dimostrerà come preparare ed usare Flolan. Essi inoltre daranno consiglio su come interrompere il trattamento se necessario. È molto importante seguire attentamente **tutte** le loro istruzioni.

Flolan si presenta in forma di polvere in un flaconcino di vetro. Prima dell'uso, la polvere necessita di essere dissolta nel liquido fornito. Il liquido non contiene conservanti. Se un po' di liquido avanza, esso deve essere gettato via.

Cura della linea di iniezione

Se è stata inserita una "linea" in una vena è **molto importante** mantenere quest'area pulita, altrimenti si può avere un'infezione. Il medico o l'infermiere mostreranno come pulire la "linea" e l'area circostante. È molto importante seguire attentamente le loro istruzioni.

Se usa più Flolan di quanto deve

Rivolgersi urgentemente al medico se si pensa di avere usato o che sia stato somministrato troppo Flolan. I sintomi di sovradosaggio possono includere cefalea, nausea, vomito, accelerazione del battito cardiaco, calore o formicolio, o la sensazione di svenire (sentirsi affaticato/capogiri).

Se dimentica di usare Flolan

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Flolan

L'interruzione di Flolan deve essere fatta gradualmente. Se il trattamento viene interrotto troppo velocemente ci possono essere effetti indesiderati gravi, inclusi capogiri, sensazione di debolezza e difficoltà respiratorie. In caso di problemi con la pompa infusoriale o con la linea di iniezione tali da interrompere o prevenire il trattamento con Flolan, **contatti immediatamente il medico, l'infermiere o l'ospedale.**

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Riferisca immediatamente al medico o all'infermiere poiché questi potrebbero essere segni di infezione del sangue o di bassa pressione sanguigna o di emorragia grave:

- Se sente che il cuore batte troppo forte, o se prova dolore al torace o il respiro corto.
- Se si sente girare o se si sente stanco, specialmente nella posizione eretta.
- Se ha febbre o brividi.
- Se ha più frequenti o più lunghi periodi di sanguinamenti.

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista o all'infermiere.

Effetti indesiderati molto comuni

Possono interessare **più di 1** persona su **10**:

- cefalea
- dolore alla mascella
- dolore
- stare male (vomito)
- sentirsi male (nausea)
- diarrea
- rossore al viso (vampate)

Effetti indesiderati comuni

Possono interessare **fino ad 1** persona su **10**:

- infezione del sangue (*setticemia*)
- accelerazione del battito cardiaco
- rallentamento del battito cardiaco
- bassa pressione del sangue
- sanguinamento in vari siti e formazione di lividi più facilmente del normale dal naso o dalle gengive
- disturbi di stomaco o dolore
- dolore toracico
- dolore alle articolazioni
- sentirsi ansioso, sentirsi nervoso
- rash
- dolore al sito di iniezione

Effetti indesiderati che possono vedersi dagli esami del sangue

- diminuzione del numero delle cellule del sangue (cellule che facilitano la coagulazione del sangue)

Effetti indesiderati non comuni

Possono interessare **fino ad 1** persona su **100**:

- sudorazione
- bocca secca

Effetti indesiderati rari

Possono interessare **fino ad 1 persona su 1.000**:

- infezione al sito d'iniezione

Effetti indesiderati molto rari

Possono interessare **fino ad 1 persona su 10.000**:

- sensazione di costrizione al torace
- sentirsi stanco, fiacco
- sentirsi agitato
- pallore cutaneo
- rossore al sito di iniezione
- iperattività della tiroide
- ostruzione del catetere

Altri effetti indesiderati

Non è noto quante persone possano essere interessate:

- milza ingrossata o iperattiva
- ristagno di liquidi nei polmoni (edema polmonare)
- aumento dello zucchero (glucosio) nel sangue
- gonfiore dovuto ad un accumulo di liquidi intorno allo stomaco.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Flolan

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta.

Non conservare al di sopra di 25°C.

Conservare Flolan in un luogo asciutto.

Conservare nella confezione originale.

Non congelare.

Ipertensione arteriosa polmonare

Per soluzioni ≤ 150.000 ng/ml:

Una volta che la polvere di Flolan sia stata disciolta, e diluita, idealmente essa deve essere usata immediatamente.

La soluzione di Flolan preparata al momento o la soluzione di Flolan conservata per un massimo di 8 giorni in condizioni refrigerate (da 2 ad 8°C), può essere conservata nel caricatore del medicinale ed utilizzata entro un tempo massimo di:

- 72 ore fino a 25°C o
- 48 ore fino a 30°C o
- 24 ore fino a 35°C o
- 12 ore fino a 40°C.

Per soluzioni > 150.000 e ≤ 300.000 ng/ml:

Le soluzioni ricostituite devono essere conservate ad una temperatura tra 2 e 8°C fino a 7 giorni e possono essere somministrate fino a 24 ore a 25°C.

Le soluzioni ricostituite appena preparate, o le soluzioni che sono state conservate ad una temperatura tra i 2 e gli 8°C per non più di 5 giorni possono essere somministrate fino a:

- 48 ore fino a 25°C
- 24 ore fino a 35°C

Dopo questo tempo ogni soluzione inutilizzata deve essere eliminata.

Dialisi renale

Una volta che Flolan sia stato disciolto e diluito, la soluzione non utilizzata può essere conservata a 25°C e utilizzata entro 12 ore.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Flolan

Il principio attivo è epoprostenolo sodico. Flolan iniettabile è presente in diversi dosaggi.

Ogni flaconcino contiene:

- 0,5 mg di epoprostenolo sodico o
- 1,5 mg di epoprostenolo sodico.

Gli altri eccipienti sono Mannitolo, Glicina, Sodio Cloruro, Sodio Idrossido e Acqua.

Descrizione dell'aspetto di Flolan e contenuto della confezione

Iniezione:

Flolan è una soluzione per iniezione composta di polvere e soluzione. La polvere è bianca o biancastra e la soluzione è chiara o incolore.

Flolan è disponibile in 6 confezioni per l'utilizzo nel trattamento della ipertensione arteriosa polmonare, il contenuto di ciascuna confezione comprende:

- Un flaconcino da 0,5 mg di polvere ed un flaconcino di solvente ed un filtro.
- Un flaconcino da 0,5 mg di polvere e due flaconcini di solvente ed un filtro.
- Un flaconcino di polvere da 1,5 mg ed un flaconcino di solvente ed un filtro.
- Un flaconcino di polvere da 1,5 mg e due flaconcini di solvente ed un filtro.
- Un flaconcino di polvere da 0,5 mg.
- Un flaconcino di polvere da 1,5 mg.

C'è una sola confezione di Flolan disponibile per l'uso nella dialisi renale, il contenuto della confezione comprende:

- Un flaconcino da 0,5 mg di polvere ed un flaconcino di solvente ed un filtro.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e Produttore

The Wellcome Foundation Ltd - Brentford - Regno Unito

Rappresentante legale e di vendita: GlaxoSmithKline S.p.A. – Via A. Fleming, 2 – Verona

Produttore

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A. – Strada provinciale Asolana, 90 - San Polo di Torrile - Parma

Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri dello Spazio Economico Europeo con le seguenti denominazioni:

Per la dose da 0,5 mg:

Austria – Flolan 0,5 mg - Trockensubstanz zur Infusionsbereitung mit Lösungsmittel
Belgio – Flolan 0.5 mg powder and solvent for solution for infusion
Repubblica Ceca – Flolan 0.5 mg, powder and solvent for solution for infusion
Danimarca – Epoprostenol 500 micrograms
Estonia – Flolan
Francia – Flolan 0.5 mg, powder and solvent for solution for injection
Irlanda – Flolan 500 micrograms Powder and Solvent for Solution for Infusion
Lussemburgo – Flolan 0.5 mg powder and solvent for solution for infusion
Malta – Flolan 0.5 mg Injection Powder and solvent for solution for Infusion 0.5mg
Olanda – Flolan 500 microgram, powder for solution for infusion
Olanda - Flolan 500 microgram, powder and solvent for solution for infusion
Norvegia – Flolan
Spagna – Flolan
Regno Unito - Flolan 0.5mg Injection

Per la dose da 1,5 mg:

Austria – Flolan 1,5 mg - Trockensubstanz zur Infusionsbereitung mit Lösungsmittel
Belgio – Flolan 1.5 mg powder and solvent for solution for infusion
Belgio – Flolan 1.5 mg powder for solution for infusion
Repubblica Ceca – Flolan 1.5 mg, powder and solvent for solution for infusion
Danimarca – Epoprostenol 1.5 mg
Francia – Flolan 1.5 mg, powder and solvent for solution for injection
Irlanda – Flolan 1.5mg Infusion, powder and solvent for solution for infusion
Lussemburgo – Flolan 1.5 mg powder and solvent for solution for infusion
Olanda - Flolan 1500 microgram, powder and solvent for solution for infusion
Olanda – Flolan 1500 microgram, powder for solution for infusion
Norvegia – Flolan
Regno Unito - Flolan 1.5mg Injection

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato in

<-----

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

7. INFORMAZIONI PER GLI OPERATORI SANITARI

Ipertensione arteriosa polmonare

Sono disponibili 6 confezioni per l'utilizzo nel trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare, come di seguito:

- Un flaconcino da 0,5 mg di polvere insieme ad un flaconcino di solvente ed un filtro.
- Un flaconcino da 0,5 mg di polvere insieme a due flaconcini di solvente ed un filtro.
- Un flaconcino da 1,5 mg di polvere insieme ad un flaconcino di solvente ed un filtro.
- Un flaconcino da 1,5 mg di polvere insieme a due flaconcini di solvente ed un filtro.
- Un flaconcino da 0,5 mg di polvere
- Un flaconcino da 1,5 mg polvere

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Inizialmente si deve usare una confezione contenente un solvente per uso parenterale. Durante la terapia cronica la concentrazione finale della soluzione può essere aumentata con l'aggiunta di ulteriori flaconcini di polvere di Flolan da 0,5 mg o 1,5 mg.

Ricostituzione:

1. Utilizzare solo il solvente fornito per la ricostituzione.
2. Aspirare circa 10 ml di soluzione tampone sterile in una siringa sterile, iniettarli nel flaconcino contenente 0,5 mg di polvere di Flolan ed agitare delicatamente fino a completa dissoluzione.
3. Aspirare nella siringa la risultante soluzione di Flolan e re-iniettare la stessa nel rimanente volume della soluzione tampone sterile, miscelando accuratamente.

Si ottiene così una soluzione concentrata che contiene 10.000 nanogrammi/mL (per la dose da 0,5 mg) o 30.000 nanogrammi per mL di Flolan per la dose da 1,5 mg).

Solo queste soluzioni concentrate sono adatte per ulteriori diluizioni prima dell'uso.

Quando 0,5 mg di polvere per infusione endovenosa di Flolan vengono ricostituiti con 50 ml di solvente, l'iniezione finale ha un pH di circa 12 ed un contenuto in ioni sodio di circa 73 mg.

Diluizione:

Flolan può essere utilizzato o come soluzione concentrata o nella forma diluita per il trattamento della ipertensione arteriosa polmonare.

Solo il diluente sterile fornito può essere usato per l'ulteriore diluizione della soluzione ricostituita di Flolan. Non deve essere impiegata la soluzione di cloruro di sodio (0,9% p/v) quando Flolan venga utilizzato per il trattamento della ipertensione arteriosa polmonare.

Flolan non deve essere somministrato con altre soluzioni o farmaci per uso parenterale quando venga utilizzato nella ipertensione arteriosa polmonare.

Per diluire la soluzione concentrata, aspirare la stessa in una siringa più grande e collegare alla siringa il filtro sterile fornito nella confezione.

Immettere la soluzione concentrata direttamente nel solvente sterile, esercitando una pressione decisa ma non eccessiva; il tempo abitualmente richiesto per filtrare 50 mL di soluzione concentrata è 70 secondi. Mescolare bene.

Il filtro deve essere usato una sola volta e poi eliminato.

Le concentrazioni comunemente utilizzate nel trattamento della ipertensione arteriosa polmonare sono le seguenti:

- 5.000 nanogrammi/mL - Un flaconcino da 0,5 mg di Flolan ricostituito e diluito con il solvente fino ad un volume totale di 100 mL.
- 10.000 nanogrammi/mL - Due flaconcini da 0,5 mg di Flolan ricostituito e diluito fino ad un volume totale di 100 mL.
- 15.000 nanogrammi/mL - Un flaconcino da 1,5 mg di Flolan ricostituito e diluito con il solvente sterile fino ad un volume totale di 100 mL.
- 30.000 nanogrammi/mL - Due flaconcini da 1,5 mg di Flolan ricostituito e diluito con il solvente sterile fino ad un volume totale di 100 mL.

Calcolo della velocità di infusione

La velocità di infusione può essere calcolata con la seguente formula:

$$\text{Velocità di infusione (mL/min)} = \frac{\text{dose (ng/kg/min)} \times \text{peso corporeo (kg)}}{\text{concentrazione della soluzione (ng/ml)}}$$

$$\text{Velocità di infusione (mL/ora)} = \text{velocità di infusione (mL/min)} \times 60$$

La somministrazione di Flolan a lungo termine può richiedere velocità di infusione più elevate, e quindi, soluzioni più concentrate.

Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperature superiori a 25°C.

Conservare il contenuto nella confezione originale per proteggerlo dalla luce. Mantenere asciutto.

Non congelare.

Preferibilmente la ricostituzione e la diluizione devono essere fatte immediatamente prima dell'uso.

Per ulteriori dettagli sulla stabilità dopo ricostituzione, vedere sezione 5 ("Come usare Flolan").

Il solvente non contiene conservanti; di conseguenza ciascun flaconcino deve essere usato immediatamente e quindi scartato.

Dialisi renale

L'unica confezione disponibile per l'uso nella dialisi renale è:

- Un flaconcino di polvere da 0,5 mg, un flaconcino di solvente ed un filtro

Ricostituzione:

1. Utilizzare solo il solvente fornito per la ricostituzione.
2. Aspirare circa 10 ml di soluzione tampone sterile in una siringa sterile, iniettarli nel flaconcino contenente 0,5 mg di polvere di Flolan ed agitare delicatamente fino a completa dissoluzione.
3. Aspirare nella siringa la risultante soluzione di Flolan e re-iniettare la stessa nel rimanente volume della soluzione tampone sterile, miscelando accuratamente.

Si ottiene così una soluzione concentrata che contiene 10.000 nanogrammi/mL di Flolan.

Solo questa soluzione concentrata è adatta per ulteriori diluizioni prima dell'uso.

Quando 0,5 mg di polvere per infusione endovenosa di Flolan vengono ricostituiti con 50 mL di solvente, l'iniezione finale ha un pH di circa 12 ed un contenuto in ioni sodio di circa 73 mg.

Diluizione:

La soluzione concentrata è di norma diluita ulteriormente prima dell'uso.

Può essere diluita con una soluzione di cloruro di sodio (0,9% p/v), purchè non si superi il rapporto di 2,3 volumi di soluzione salina per 1 volume di soluzione concentrata, per esempio 50 mL di soluzione concentrata diluita ulteriormente con un massimo di 117 mL di soluzione cloruro di sodio (0,9% p/v).

Altre comuni soluzioni per uso endovenoso non sono soddisfacenti per diluire la soluzione concentrata poichè non si raggiunge il pH richiesto. Le soluzioni di Flolan sono meno stabili a bassi valori di pH.

Per diluire la soluzione concentrata, aspirare la stessa in una siringa più grande, e poi collegare alla siringa il filtro sterile fornito nella confezione.

Immettere la soluzione concentrata direttamente nella soluzione di infusione scelta, esercitando una pressione decisa ma non eccessiva. Il tempo abitualmente richiesto per filtrare 50 mL di soluzione concentrata è di 70 secondi. Agitare bene.

Il filtro va usato una sola volta e poi eliminato.

La soluzione per infusione di Flolan, così ricostituita e diluita, conserverà il 90% dell'attività farmacologica iniziale per circa 12 ore a 25°C.

Calcolo della velocità di infusione

La velocità di infusione può essere calcolata con la seguente formula:

$$\text{Velocità di infusione (mL/min)} = \frac{\text{dose (nanogrammi/kg/min)} \times \text{peso corporeo (kg)}}{\text{concentrazione della soluzione (nanogrammi/mL)}}$$

$$\text{Velocità di infusione (mL/ora)} = \text{velocità di infusione (mL/min)} \times 60$$

Quantità opportune di soluzione concentrata possono essere diluite con una soluzione sterile di cloruro di sodio (0,9% p/v) nel caso di somministrazione con una pompa in grado di rilasciare infusioni costanti di piccolo volume.