

Приложение III

Кратка характеристика на продукта, означения върху опаковката и листовката

Забележка: КХП, означения върху опаковката и листовката са във варианта, валиден към момента на решението на Комисията.

След решението на Комисията, компетентните органи на държавите-членки, във връзка с референтната държава-членка, ще актуализират информацията за продукта съгласно изискванията. Поради тази причина, КХП, означения върху опаковката и листовката могат да не са актуални.

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА,
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Flolan 0,5 mg прах и разтворител за инфузионен разтвор

Flolan 1,5 mg прах и разтворител за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Епопростенол (epoprostenol) 0,5 mg прах за инфузионен разтвор:

Всеки флакон съдържа епопростенол натрий, еквивалентен на 0,5 mg епопростенол.

Един милилитър от приготвения концентриран разтвор съдържа 10 000 нанограма епопростенол (под формата на епопростенол натрий).

Епопростенол (epoprostenol) 1,5 mg прах за инфузионен разтвор:

Всеки флакон съдържа епопростенол натрий, еквивалентен на 1,5 mg епопростенол.

Един милилитър от приготвения концентриран разтвор съдържа 30 000 нанограма епопростенол (под формата на епопростенол натрий).

Количеството натрий, което се съдържа в приготвения концентриран разтвор е приблизително 55,9 mg.

Количеството натрий, което се съдържа в праха за инфузионен разтвор е приблизително 2,7 mg в един флакон.

Количеството натрий, което се съдържа в разтворителя за парентерално приложение е приблизително 53,2 mg в един флакон.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор:

- Бял или почти бял лиофилизиран прах

Разтворител за парентерално приложение:

- Бистър, безцветен разтвор (pH 10,3 – 10,8)

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Flolan е показан за:

Белодробна артериална хипертония

Flolan е показан за лечение на белодробна артериална хипертония (БАХ) (идиопатична или наследствена БАХ, или БАХ, свързана със заболявания на съединителната тъкан) при пациенти със симптоми, класифицирани като функционален клас III-IV по СЗО, за подобряване на капацитета за физическо натоварване (вж. точка 5.1).

Бъбречна диализа

Flolan е показан за приложение при бъбречна диализа при спешни ситуации, когато приложението на хепарин носи висок риск от предизвикване или обостряне на кървене, или в случаите, при които хепарин е противопоказан (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Епопростенол е показан за приложение само като продължителна интравенозна инфузия.

Белодробна артериална хипертония

Лечението трябва да бъде започвано и проследявано само от лекар с опит в лечението на белодробна артериална хипертония.

Дозов интервал при краткосрочно (остро) приложение:

Тази процедура трябва да бъде проведена в болнично заведение с подходяща реанимационна апаратура.

За определяне на скоростта на инфузията при дългосрочно приложение през периферен или централен венозен път е необходима процедура за определяне на дозата при краткосрочно приложение. Започва се със скорост на инфузията 2 нанограма/kg/min, която се повишава стъпаловидно с по 2 нанограма/kg/min на всеки 15 минути или по-дълго до достигане на максимален хемодинамичен ефект или до появата на фармакологични ефекти, ограничаващи повишаване на дозата.

При непоносимост към първоначалната скорост на инфузия от 2 нанограма/kg/min трябва да бъде определена по-ниска доза, поносима за пациента.

Дългосрочна продължителна инфузия:

Дългосрочната продължителна инфузия на Flolan трябва да се прилага само през централен венозен катетър. Временни периферни интравенозни инфузии могат да бъдат използвани до осигуряване на централен венозен път. Дългосрочните инфузии трябва да започнат с 4 нанограма/kg/min по-малко от максималната поносима доза, определена при краткосрочното определяне на дозата. Ако максималната поносима скорост на инфузия е по-малка от 5 нанограма/kg/min, дългосрочната инфузия трябва да бъде започната с половината от максималната поносима скорост на инфузия.

Корекции на дозировката:

Промените в скоростта на дългосрочните инфузии трябва да се основават на персистиране, рецидив или влошаване на симптомите, при пациенти с белодробна артериална хипертония или на появата на нежелани реакции при прилагане на много високи дози Flolan.

Като цяло с течение на времето трябва да се очаква необходимост от повишаване на дозата в сравнение с началната доза при дългосрочно приложение. Повишаване на дозата може да се обмисли при продължаване на симптомите на белодробна артериална хипертония или при рецидив, след подобряването им. Скоростта на инфузия трябва да се повишава с по 1 до 2 нанограма/kg/min на интервали, достатъчни да позволят оценка на клиничния отговор; тези интервали трябва да бъдат най-малко по 15 минути всеки. След определяне на новата скорост на инфузия, пациентът трябва да остане под наблюдение и да се проследява кръвното налягане и сърдечната честота в изправено и легнало положение, в продължение на няколко часа, за да се осигури поносимост на новата доза.

По време на дългосрочна инфузия, появата на дозозависими, свързани с лекарството събития, сходни с тези, наблюдавани по време на периода на определяне на дозата, могат да наложат намаляване на скоростта на инфузия, но нежеланите реакции понякога могат да отзвучат и без коригиране на дозата. Понижаването на дозата трябва да стане постепенно с по 2 нанограма/kg/min на всеки 15 минути или по-дълго до изчезването на дозолIMITИРАЩИТЕ ефекти. Внезапното преустановяване на приложението на Flolan или внезапното голямо намаляване на скоростта на инфузията трябва да бъдат избягвани поради риск от потенциален фатален ребаунд ефект (вж. точка 4.4). Освен при животозастрашаващи ситуации (напр. безсъзнание, колапс и т.н.), скоростта на инфузия на Flolan трябва да се коригирана само под ръководството на лекар.

Бъбречна диализа

Flolan е подходящ само за продължителна инфузия, втресъдово или в кръвта, постъпваща в диализатора.

При възрастни е установена ефективността на следната схема на инфузии:

Преди диализата: 4 нанограма/kg/min интравенозно за 15 минути

По време на диализата: 4 нанограма/kg/min в артериалната канюла на диализатора

В края на диализата инфузията трябва да се преустанови.

Препоръчаната доза при бъбречна диализа може да бъде надвишавана само при внимателно проследяване на кръвното налягане на пациента.

Старческа възраст

Няма конкретна информация за приложението на Flolan при пациенти на възраст над 65 години при бъбречна диализа или с белодробна артериална хипертония. Като цяло, изборът на доза при пациенти в старческа възраст трябва да се извършва внимателно, като се отчита повишената честота на понижена чернодробна, бъбречна (в случай на белодробна артериална хипертония) или сърдечна функция, както и придружаващи заболявания или съпътстваща медикаментозна терапия.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на епопростенол при деца на възраст под 18 години все още не са установени.

Начин на приложение

Приготвяне на инжекционен разтвор на Flolan за интравенозно приложение:

Пригответните разтвори не трябва да бъдат прилагани след повече от 12 часа, при използването им при стайна температура (от 15°C до 25°C). Да се съхраняват под 25°C и да се пазят от светлина.

Пригответните разтвори Flolan могат да се съхраняват в хладилник при температура между 2°C до 8°C за не повече от 40 часа, преди използването им при стайна температура. В такъв случай, разтворите могат да престоят при стайна температура не повече от 8 часа преди приложението им.

Пригответният разтвор трябва да бъде внимателно огледан преди приложение. Използването му е забранено при промяна в цвета или наличие на видими частици.

За допълнителни инструкции за приготвянето и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

Епопростенол не трябва да се прилага като болус инжекция.

4.3 Противопоказания

Flolan е противопоказан при пациенти:

- с известна свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- със застойна сърдечна недостатъчност, вследствие на тежка левокамерна дисфункция.
- Flolan не трябва да се прилага продължително при пациенти, развили белодробен оток по време на определяне на дозата.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Поради високото рН на крайните инфузионни разтвори, трябва да се предприемат мерки за предотвратяване на екстравазация при приложението им и на последващия риск от тъканно увреждане.

Flolan е мощен белодробен и системен вазодилатор. Сърдечно-съдовите ефекти по време на инфузия изчезват в рамките на 30 минути след края на въвеждането.

Flolan е мощен инхибитор на агрегацията на тромбоцитите, поради което трябва да се има предвид повишения риск от хеморагични усложнения, особено при пациенти с други рискови фактори за кървене (вж. точка 4.5).

Ако по време на приложение на Flolan възникне тежка хипотония, дозата трябва да бъде намалена или инфузията да бъде спряна. Хипотонията при предозиране може да бъде много тежка и може да доведе до загуба на съзнание (вж. точка 4.9).

По време на приложение на Flolan трябва да бъдат проследявани кръвното налягане и сърдечната честота.

Flolan може да понижи или да повиши сърдечната честота. Счита се, че промяната зависи от изходната сърдечна честота и от концентрацията на приложението Flolan.

Ефектите на Flolan върху сърдечната честота могат да бъдат маскирани от съпътстващото приложение на лекарства, които засягат сърдечно-съдовите рефлексии.

Препоръчва се изключително внимание при пациенти с исхемична болест на сърцето.

Докладвани са случаи на повишени нива на серумната глюкоза (вж. точка 4.8).

Белодробна артериална хипертония

Някои пациенти с белодробна артериална хипертония развиват белодробен оток по време на периода на определяне на индивидуалната доза, което може да е свързано с белодробна венооклузивна болест. Flolan не трябва да бъде прилаган продължително време при пациенти, развили белодробен оток при първоначалното му приложение (вж. точка 4.3).

Внезапното преустановяване на лечението или прекъсването на инфузията трябва да бъдат избягвани, освен при животозастрашаващи ситуации. Внезапното преустановяване на лечението може да предизвика ребаунд на белодробната артериална хипертония, водещо до замайване, астения, увеличаване на диспнеята и може да доведе до смърт (вж. точка 4.2).

Flolan се инфузира продължително през постоянен централен венозен катетър, посредством малка преносима инфузионна помпа. По тази причина лечението с Flolan изисква спазване от страна на пациента на стерилност при приготвянето на лекарството, неговото прилагане, при грижите за постоянния централен венозен катетър и достъп до интензивно и текущо обучение за пациенти.

При приготвянето на лекарството за приложение и при грижите за катетъра трябва да се спазва стерилна техника. Дори кратко прекъсване на доставянето на Flolan може да предизвика бързо влошаване на симптомите. Решението за прилагане на Flolan при белодробна артериална хипертония трябва да се основава на разбирането на пациента, че има голяма вероятност лечението с Flolan да продължи дълго, понякога с години, и трябва внимателно да се обсъди възможността на пациента да приеме и да полага грижи за постоянен интравенозен катетър и инфузионна помпа.

Бъбречна диализа

Хипотензивният ефект на Flolan може да бъде повишен от използването на ацетатен буфер в диализния разтвор при хемодиализа.

При провеждането на хемодиализа с Flolan трябва да се осигури повече от минимално повишение на сърдечния дебит, за да не се понижава притокът на кислород към периферните тъкани.

Flolan не е конвенционален антикоагулант. Flolan е бил прилаган успешно вместо хепарин при хемодиализа, но при малък брой случаи са се образували съсиреци в системата за диализа, налагащи преустановяване на диализата. При самостоятелно приложение на Flolan резултатите от изследвания като активирано време на съсирване на цяла кръв могат да не са достоверни.

Разтворителят не съдържа консерванти, поради което всеки флакон е само за еднократна употреба, след което трябва да бъде изхвърлен.

Този лекарствен продукт съдържа натрий, което трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Когато Flolan се прилага при пациенти, получаващи съпътстваща терапия с антикоагуланти, се препоръчва стандартно антикоагулантно мониториране.

Вазодилатативният ефект на Flolan може да увеличи или да бъде увеличен от едновременен прием на други вазодилататори.

Аналогично на съобщенията за други простагландинови аналози, Flolan може да понижи тромболитичната ефикасност на тъканния плазминогенен активатор (t-PA) чрез увеличаване на чернодробния клирънс на t-PA.

При едновременно прилагане на НСПВС или на други лекарства, повлияващи тромбоцитната агрегация, има вероятност Flolan да повиши риска от кървене.

При пациенти на лечение с дигоксин може да се наблюдава повишаване на концентрацията на дигоксин след началото на лечението с Flolan, което макар и преходно, може да бъде клинично значимо при пациенти, предразположени към дигоксинова токсичност.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни за приложението на епопростенол при бременни жени.

Проучванията при животни не са показали директни или индиректни вредни ефекти по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3).

При липсата на алтернативни лекарствени средства, епопростенол може да бъде прилаган при тези жени, желаещи да продължат своята бременност, въпреки известния риск от белодробна артериална хипертония по време на бременността.

Кърмене

Не е известно дали епопростенол или неговите метаболити се екскретират в човешкото мляко. Не може да се изключи риск за кърмачето. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с Flolan.

Фертилитет

Няма данни за ефектите на епопростенол върху фертилитета при хора. Репродуктивните проучвания при животни не са показали ефекти върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Белодробната артериална хипертония и медикаментозното ѝ лечение могат да засегнат способността за шофиране и работа с машини.

Няма данни за ефекта на Flolan, прилаган при хемодиализа върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

По-долу са изброени нежеланите лекарствени реакции по системно-органен клас и честота. Честотите се дефинират като: много чести $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$); чести $\geq 1/100$ и $< 1/10$ ($\geq 1\%$ и $< 10\%$); нечести $\geq 1/1000$ и $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$); редки $\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$ ($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$); много редки $< 1/10\ 000$ ($< 0,01\%$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Инфекции и инфестации	
Чести	Сепсис, септицемия (най-често свързани със системата за въвеждане на Flolan) ¹
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Чести	Понижен брой на тромбоцитите, кръвоизливи от различни места (напр. белодробни, гастро-интестинални, епистаксис, интракраниални, след инвазивни процедури, ретроперитонеални)
Нарушения на ендокринната система	
Много редки	Хипертиреозидизъм
Психични нарушения	
Чести	Безпокойство, нервност
Много редки	Възбуда
Нарушения на нервната система	
Много чести	Главоболие
Сърдечни нарушения	
Чести	Тахикардия ² , брадикардия ³
Съдови нарушения	
Много чести	Зачервяване на лицето (наблюдавано дори и при пациенти под анестезия)
Чести	Хипотония
Много редки	Пребледняване
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
С неизвестна честота	Белодробен оток
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	Гадене, повръщане, диария
Чести	Коремни колики, понякога съобщавани като дискомфорт в корема
Нечести	Сухота в устата

Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести	Обрив
Нечести	Изпотяване
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Много чести	Болки в челюстта
Чести	Артралгия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	Болка (с неуточнен характер)
Чести	Болка на мястото на приложение*, болка в гърдите
Редки	Локална инфекция*
Много редки	Еритема на мястото на инфузия*, запушване на дългия интравенозен катетър*, отпадналоост, стягане в гърдите
Изследвания	
С неизвестна честота	Повишена глюкоза в кръвта
* Свързана със системата за въвеждане на Flolan	
¹ Докладвани са случаи, на свързани с катетъра инфекции, причинени от микроорганизми, които не винаги са считани за патогенни (включително микрококи).	
² След приложение на Flolan в дози от 5 нанограма/kg/min и по-ниски са съобщавани случаи на тахикардия.	
³ При здрави доброволци е наблюдавана брадикардия, понякога съпроводена от ортостатична хипотония при дози Flolan по-високи от 5 нанограма/kg/min. Брадикардия, свързана със значителен спад на систоличното и диастоличното кръвно налягане, е наблюдавана след интравенозно приложение на Flolan в дози, еквивалентни на 30 нанограма/kg/min при здрави доброволци със запазено съзнание.	

4.9 Предозиране

Основната изява на предозирането е най-често хипотония.

Събитията, наблюдавани след предозиране на Flolan най-общо представляват засилени фармакологични ефекти на лекарството (напр. хипотония и усложнения на хипотонията). При предозиране е необходимо да се намали дозата или да се преустанови инфузията и при нужда да се предприемат подходящи поддържащи мерки, например увеличаване на плазмения обем и/или коригиране на дебита на помпата.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антитромботични средства; Инхибитори на тромбоцитната агрегация, с изключение на хепарин, АТС код: B01AC09

Механизъм на действие

Епопростенол натрий, монопотриевата сол на епопростенол, е естествен простагландин, произвеждан от интимата на кръвоносните съдове. Епопростенол е най-мощният известен инхибитор на тромбоцитната агрегация. Той също е и мощен вазодилататор.

Много от действията на епопростенол се опосредстват от стимулирането на аденилатциклазата, което води до повишаване на вътреклетъчните нива на цикличния аденозин-3'5'-монофосфат (цАМФ). В човешки тромбоцити е установено последващо стимулиране на аденилатциклазата, последвано от активиране на фосфодиестеразата. Повишените нива на цАМФ регулират концентрациите на вътреклетъчния калций, като стимулират отстраняването на калций, и по

този начин се инхибира тромбоцитната агрегация чрез редуциране нивата на калция в цитоплазмата, което определя промяната във формата на тромбоцитите, тяхната агрегация и реакцията на освобождаване.

Фармакодинамични ефекти

Установено е, че инфузията на 4 нанограма/kg/min за 30 минути не оказва значим ефект върху сърдечната честота или кръвното налягане, въпреки че при тези нива може да се наблюдава зачервяване на лицето.

Белодробна артериална хипертония

Установено е, че интравенозните инфузии на епопростенол с продължителност до 15 минути предизвикват дозозависимо повишение на сърдечния индекс (СИ) и на ударния обем (УО) и дозозависимо понижение на белодробното съдово съпротивление (БСС), общото белодробно съпротивление (ОБС) и на средното системно артериално налягане (САН_с). Ефектите на епопростенол върху средното белодробно артериално налягане (СБАН_с) при пациентите с ПДХ (първична белодробна хипертония) са променливи и слабо изразени.

Дългосрочните продължителни инфузии на епопростенол при пациенти с идиопатична или наследствена БАХ са проучени в 2 проспективни, отворени, рандомизирани проучвания с продължителност 8 и 12 седмици (съответно N=25 и N=81), сравняващи епопростенол плюс конвенционална терапия с приложението само на конвенционална терапия. Конвенционалната терапия варира между пациентите и включва някои или всички от следните лекарствени средства: антикоагуланти практически при всички пациенти; перорални вазодилататори, диуретици и дигоксин при половината до две трети от пациентите; допълнително приложение на кислород при около половината от пациентите. С изключение на 2-ма пациенти, класифицирани като функционален клас II по New York Heart Association (NYHA), всички останали пациенти са класифицирани като функционален клас III или IV. Тъй като резултатите от двете проучвания са сходни, са представени обединените резултати. Комбинираните изходни стойности на медианата на 6-минутния тест с ходене (6МТХ) за групата на конвенционална терапия и за групата на епопростенол плюс конвенционална терапия са съответно 266 метра и 301 метра.

Подобрение спрямо изходните стойности на сърдечния индекс (0,33 спрямо -0,12 l/min/m²), ударния обем (6,01 спрямо -1,32 ml/beat), артериалната кислородна сатурация (1,62 спрямо -0,85%), средното белодробно артериално налягане (-5,39 спрямо 1,45 mm Hg), средното деснопредсърдно налягане (ДПН_с) (-2,26 спрямо 0,59 mm Hg), общото белодробно съпротивление (-4,52 спрямо 1,41 Wood U), белодробното съдово съпротивление (-3,60 спрямо 1,27 Wood U) и системното съдово съпротивление (-4,31 спрямо 0,18 Wood U) са статистически различни между пациентите, които са приемали продължително епопростенол и тези, които не са били на лечение с епопростенол .

Средното системно артериално налягане не се различава съществено между двете групи (-4,33 спрямо -3,05 mm Hg). В едно отворено, нерандомизирано проучване тези подобрения в хемодинамичните показатели се запазват при приложение на епопростенол за най-малко 36 месеца.

Наблюдавано е статистически значимо подобрение на капацитета за физическо натоварване (p=0,001), оценен чрез 6МТХ при пациенти, получаващи продължително интравенозен епопростенол плюс конвенционална терапия (N=52) в продължение на 8 или 12 седмици, в сравнение с тези, получаващи само конвенционално лечение (N=54) (комбинирана промяна спрямо изходните стойности на седмица 8 и 12 – медиана: 49 спрямо -4 метра; средна стойност: 55 спрямо -4 метра). Подобрението е било видимо още на първата седмица от лечението. В края на терапевтичния период при 12-седмичното проучване, е отчетено подобрение на преживяемостта при пациентите с функционален клас III и IV по NYHA. Осем от 40 (20%) пациенти, получаващи само конвенционална терапия, са починали, докато при 41 пациенти, получаващи епопростенол (p=0.003), не имало нито един смъртен случай.

Дългосрочни продължителни инфузии на епопростенол при пациенти с БАХ/ССД (системна склеродермия) са проучени в проспективно, отворено, рандомизирано проучване с продължителност 12 седмици, сравняващо епопростенол плюс конвенционална терапия (N = 56) с приложение само на конвенционална терапия (N = 55). С изключение на 5-ма пациенти с функционален клас II по NYHA, всички останали пациенти са били с функционален клас III или IV. Конвенционалната терапия варира между пациентите и включва някои или всички от следните терапевтични средства: антикоагуланти практически при всички пациенти, допълнително приложение на кислород и диуретици при две трети от пациентите, перорални вазодилататори при 40% от пациентите и дигоксин при една трета от пациентите. Първичната крайна точка за ефикасност в проучването е подобрението в 6МТХ. Медианата на изходните стойности за групата на конвенционална терапия и за групата на епопростенол плюс конвенционална терапия, е съответно 240 метра и 270 метра. След 12-седмично лечение на пациентите, получаващи продължително епопростенол е отчетено статистически значимо повишение на СИ и статистически значимо понижение на СБАН_c, ДПН_c, БСС и САН_c, в сравнение с пациентите, които не са били на лечение с епопростенол.

След 12 седмици е отчетена статистическа разлика ($p < 0,001$) в промяната спрямо изходните стойности на 6МТХ в групата на лечение с епопростенол и конвенционална терапия, в сравнение с групата, получаваща само конвенционално лечение (медиана: 63,5 спрямо -36,0 метра; средна стойност: 42,9 спрямо -40,7 метра).

При някои пациенти подобрението е било видимо в края на първата седмица от лечението. Повишаването на капацитета за физическо натоварване е било придружено от статистически значимо подобрение на диспнеята, оценена чрез Borg Dyspnea Index. На седмица 12 е било наблюдавано подобрение на функционалния клас по NYHA при 21 от 51 (41%) пациенти, лекувани с епопростенол, в сравнение с нито един от 48-те пациенти само на конвенционално лечение. Въпреки това повече пациенти и в двете терапевтични групи (28/51 [55%] с епопростенол и 35/48 [73%] само на конвенционално лечение) не са показали промяна във функционалния клас, а при 2/51 (4%) с епопростенол и при 13/48 (27%) само на конвенционално лечение е отчетено влошаване на състоянието.

След 12 седмици при пациентите с БАХ/ССД, лекувани с епопростенол, не е наблюдавана статистическа разлика в преживяемостта, в сравнение с пациентите само на конвенционално лечение. В края на терапевтичния период са починали 4 от 56 (7%) пациенти, приемали епопростенол, докато в групата само на конвенционално лечение са починали 5 от 55 (9%) пациенти.

Бъбречна диализа

Ефектите на епопростенол върху тромбоцитната агрегация са дозозависими при интравенозно приложение на дози между 2 и 16 нанограма/kg/min, а значително инхибиране на агрегацията, предизвикано от аденозин дифосфата се наблюдава при дози от 4 нанограма/kg/min и повече.

Установено е, че ефектите върху тромбоцитите изчезват до 2 часа след преустановяване на инфузията, а хемодинамичните промени, предизвикани от епопростенол, се връщат до изходните си стойности до 10 минути след преустановяването на 60-минутна инфузия на дози от 1 до 16 нанограма/kg/min.

По-високите дози епопростенол в циркулацията (20 нанограма/kg/min) разграждат циркулиращите тромбоцитни агрегати и увеличават до два пъти времето на кървене.

Епопростенол потенцира антикоагулантната активност на хепарина с около 50%, като вероятно понижава освобождаването на хепарин-неутрализиращия фактор.

При шест хепарин-контролирани проучвания и при пет проучвания при спешни състояния е изследвано мястото на епопростенол в общия план на лечение при хемодиализа, с помощта на различни техники. Първичните показатели за ефикасност включват отделянето на BUN (уреен азот в кръвта) и креатинин по време на диализата, отделянето на течности (ултрафилтрация) при диализата и кръвосъсирване в екстракорпоралната система.

В големите контролирани проучвания и в проучванията при спешни състояния значимо кръвосъсирване (налагащо трайно прекратяване на диализата или смяна на изкуствения бъбрек) е наблюдавано при около 9% (n=56) от всички случаи на диализа с епопростенол и при <1% (n=1) от случаите на диализа с хепарин. Повечето случаи на диализа с епопростенол (67%), изискващи подмяна на изкуствения бъбрек, впоследствие са завършили с епопростенол без прояви на кръвосъсирване. Въпреки това, 9 от 27 случаи на диализа с епопростенол са се оказали неуспешни след многократни опити.

Независимо от техническите трудности, възникващи рядко и при двата типа лечение, при 93 % от всички случаи на диализа с епопростенол и при 99 % от всички случаи на диализа с хепарин не са наблюдавани сериозни случаи на кръвосъсирване, ограничаващи провеждането на диализата.

По-незначителни случаи на кръвосъсирване (достатъчни да наложат намеса, но без да се налага трайно прекратяване на диализата или подмяна на изкуствения бъбрек) са съобщавани по-често при диализа с епопростенол, отколкото при диализа с хепарин. При нито един от случаите на диализа с хепарин не е наблюдавано кръвосъсирване, а при 5% (n=32) от случаите на диализа с епопростенол е наблюдавано кръвосъсирване в незначителна степен. Видими белези на кръвосъсирване (неналагащи намеса) са докладвани при други 31% от случаите на диализа с епопростенол и при 5% от случаите на диализа с хепарин.

За да се установи дали случаите на кървене при пациентите на бъбречна диализа с повишен риск от кръвоизливи са по-малко при приложение на епопростенол, отколкото с хепарин, са проведени 2 големи проспективни контролирани проучвания. Всички пациенти са били рандомизирани към поредица от диализи с хепарин или с епопростенол и са били подложени на до 6 диализи при включване в едното проучване и до 3 диализи при включване в другото проучване.

Рискът от кървене е дефиниран като:

- Много висок риск – наличие на активно кървене в началото на диализата
- Висок риск – наличие на активно кървене до 3 дни преди началото на диализата, което е преустановено в предиализната фаза, или наличие на незараснали хирургични или травматични рани до 3 дни преди диализата

При големите контролирани проучвания дванадесет пациенти с много висок риск за кървене са подложени на 35 диализи с епопростенол, а 11 пациенти са подложени на 28 диализи с хепарин. В проучванията при спешни случаи шестнадесет пациенти са подложени на 24 диализи с епопростенол.

При големите контролирани проучвания при комбиниране на всички случаи на диализа за всеки тип лечение (хепарин или епопростенол), има повече случаи на кървене при пациентите на хепарин в деня преди диализата (N=13/17 спрямо 8/23), в деня на диализата (N=25/28 спрямо 16/35) и в деня след диализата (N=16/24 спрямо 5/24) в сравнение с пациентите на епопростенол през същите периоди от време.

Пациентите с продължаващо кървене са оценени за промяна в тежестта на кървенето. Тежестта на кървенето при пациентите на епопростенол е намаляла с по-голяма честота в деня преди диализата и в деня на диализа (преди диализата: N=4/8; диализа: N=6/16), в сравнение с пациентите на хепарин (преди диализата: N=4/13; диализа: N=4/25). Обратното обаче е наблюдавано в дните след диализата при пациентите на епопростенол (N=1/5), в сравнение с тези на хепарин (N=8/16). Кървенето се е влошило по време само на един диализен ден с епопростенол (N=1/16), докато влошаване на кървенето е наблюдавано по време на 5 диализни дни (N=5/25) и 2 предиализни дни (N=2/13) с хепарин.

Пациентите без категорични данни за кървене, непосредствено точно преди първата диализа от проучването, но които са имали кървене до 3 дни преди това, са били класифицирани като

такива с висок риск за кървене. В големите контролирани проучвания деветнадесет пациенти са били подложени на 51 диализи с хепарин, а 19 пациенти на 44 диализи с епопростенол.

При комбиниране на всички случаи на диализа, малко по-голям брой пациенти на епопростенол са имали признаци на кървене в деня преди диализата (N=12/25 спрямо 8/32), в деня на диализата (23/44 спрямо 14/51) и след диализата (8/34 спрямо 5/44), в сравнение с пациентите на хепарин през същите периоди от време.

5.2 Фармакокинетични свойства

Поради химичната нестабилност, високата реактивност и краткия полуживот на епопростенол, не са установени прецизни и точни методи за анализ, подходящи за количествено определяне на съдържанието на епопростенол в биологични течности.

Интравенозно приложеният епопростенол бързо се разпределя от кръвта в тъканите. При нормално физиологично рН и температура, епопростенол спонтанно се разпада до 6-оксо-простагландин F₁ алфа, въпреки че има и известно ензимно разгражда до други метаболити.

След въвеждане на маркиран с радиоизотоп епопростенол при хора, са установени най-малко 16 метаболита, 10 от които са идентифицирани структурно.

За разлика от много други простагландини, епопростенол не се метаболизира при преминаването си през белодробното кръвообращение .

Полуживотът на спонтанното разпадане до 6-оксо-простагландин F₁ алфа при хора е не повече от 6 минути, като може да е дори 2 до 3 минути, според *in vitro* резултати за скоростта на разграждане на епопростенол в цяла човешка кръв.

След въвеждане на маркиран с радиоизотоп епопростенол при хора, възстановяването на радиоактивността чрез урината и фецеса е съответно 82% и 4%.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието. Не са провеждани дългосрочни проучвания при животни за определяне на карциногенния потенциал на епопростенол.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах за инфузионен разтвор:

Манитол

Глицин

Натриев хлорид

Натриев хидроксид (за корекция на рН)

Разтвор за парентерално приложение:

Глицин

Натриев хлорид

Натриев хидроксид (за корекция на рН)

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 4.2.

6.3 Срок на годност

Прах и разтворител за инфузионен разтвор: 3 години.

Срок на годност на приготвения инфузионен разтвор в периода на използване:

Приготвените разтвори не трябва да прилагат след повече от 12 часа, когато се използват при стайна температура (между 15°C и 25°C). Те трябва да се съхраняват при температура под 25°C и да са пазят от светлина. Ако инфузионната помпа позволява използването на хладилен сак, разтворът може да се използва в рамките на 24 часа, при условие, че в течение на деня хладилният сак се подменя при необходимост.

Приготвените разтвори на Flolan може да се съхраняват в хладилник при температура от 2°C до 8°C, за период до 40 часа, преди използването им при стайна температура. В такъв случай разтворите не трябва да използват след повече от 8 часа, когато се прилагат при стайна температура.

6.4 Специални условия на съхранение

Прах за инфузионен разтвор:

Флаконите да се съхраняват при температура под 25°C. Да се пази от светлина. Да се съхранява на сухо място. Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Разтворител за парентерално приложение:

Разтворителят да се съхранява при температура под 25°C. Да не се замразява. Да се пази от светлина. Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Разтворителят не съдържа консерванти, затова флаконът трябва да се използва само веднъж и след това да се изхвърли.

Приготвянето и разреждането трябва да бъдат извършени непосредствено преди приложение (вж. точка 4.2, точка 6.3 и точка 6.6).

Прясно приготвените разтвори на епопростенол за лечение на белодробна артериална хипертония трябва да се използват в рамките на 12 часа при температура 25°C или да се съхраняват до 40 часа при температура между 2°C и 8°C, след което трябва да бъдат използвани в рамките на 8 часа при температура 25°C. Ако инфузионната помпа позволява използването на хладилен сак, разтворът на епопростенол може да се използва в рамките на 24 часа, при условие, че в течение на деня хладилният сак се подменя при необходимост.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прах за инфузионен разтвор:

Прозрачни флакони от стъкло (тип 1) със запушалки от синтетична бутилова гума и алуминиеви обкатки с отчупващо се капаче.

Разтвор за парентерално приложение:

Прозрачни флакони от стъкло (тип 1) със запушалки от синтетична бутилова гума и външни алуминиеви обкатки с пластмасово отчупващо се капаче.

Видове опаковки:

Белодробна артериална хипертония

За лечение на белодробна артериална хипертония са налични четири вида опаковки, както следва:

- Един флакон с 0,5 mg прах и един или два флакона с разтворител и система за филтриране.
- Един флакон с 1,5 mg прах и един или два флакона с разтворител и система за филтриране.
- Един флакон с 0,5 mg прах.
- Един флакон с 1,5 mg прах.

Бъбречна диализа

За хемодиализа са подходящи само опаковките от 0,5 mg.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Стабилността на разтворите на Flolan зависи от рН. За разтваряне на лиофилизирания Flolan трябва да се използва само приложението разтворител, а за последващо разреждане трябва да се използват само препоръчаните инфузионни разтвори в упоменатото съотношение, тъй като в противен случай не може да се поддържа нужното рН.

Приготвяне, разреждане и изчисляване на скоростта на инфузия:

Трябва да се обърне специално внимание на приготвянето на инфузията и изчисляването на скоростта на инфузия. Представените по-долу процедури трябва да се спазват стриктно. Приготвянето и разреждането на Flolan трябва да се извършват при асептични условия, непосредствено преди клинично приложение.

Бъбречна диализа

Опаковката, подходяща за хемодиализа, съдържа 0,5 mg лиофилизиран Flolan и 50 ml разтворител.

Приготвяне:

1. Използвайте само приложения разтворител за приготвяне на разтвора.
2. Изтеглете приблизително 10 ml от разтворителя със стерилна спринцовка, инжектирайте го във флакона, съдържащ 0,5 mg лиофилизиран прах Flolan и внимателно го разклатете докато прахът се разтвори.
3. Изтеглете готовия разтвор на Flolan в спринцовката, инжектирайте го обратно в останалия обем от разтворителя и го смесете старателно.

Приготвеният разтвор е концентриран разтвор и съдържа 10 000 нанограма/ml Flolan. Само този концентриран разтвор е подходящ за последващо разреждане преди употреба.

След разтваряне на 0,5 mg прах Flolan за интравенозно приложение с 50 ml разтворител, готовият разтвор има рН приблизително 10,5 и съдържание на натрий приблизително 56 mg.

Разреждане:

Концентрираният разтвор обикновено се разрежда допълнително преди употреба. Той може да се разрежи с 0,9% об./т. разтвор на натриев хлорид, без да се надвишава съотношението от 6 обемни части 0,9% об./т. разтвор на натриев хлорид и 1 обемна част концентриран разтвор, напр. 50 ml концентриран разтвор може допълнително да се разрежи с максимум 300 ml 0,9% об./т. разтвор на натриев хлорид.

Другите обичайно използвани интравенозни течности не са подходящи за разреждане на концентрирания разтвор, тъй като не може да се постигне необходимото рН. При по-ниско рН стабилността на разтворите на Flolan е по-малка.

За да разредите концентрирания разтвор, изтеглете го в по-голяма спринцовка и прикрепете към нея предоставения стерилен филтър.

Въведете концентрирания разтвор директно в избрания инфузионен разтвор, като прилагате постоянен, но не прекалено силен натиск; обикновено времето, необходимо за филтрирането на 50 ml концентриран разтвор е 70 секунди. Размесете добре.

Системата за филтриране е само за еднократна употреба и след това трябва да се изхвърли.

При спазване на горните препоръки за приготвяне и разреждане, инфузионните разтвори на Flolan имат рН приблизително 10 и ще запазят 90% от своята изходна активност в продължение на около 12 часа при 25°C.

Изчисляване на скоростта на инфузия:

Скоростта на инфузия може да се изчисли по следната формула:

$$\text{Скорост на инфузията (ml/min)} = \frac{\text{доза (нанограма/kg/min)} \times \text{телесно тегло (kg)}}{\text{концентрация на разтвора (нанограма/ml)}}$$

$$\text{Скорост на инфузията (ml/h)} = \text{Скорост на инфузията (ml/min)} \times 60$$

Формули за скорост на инфузията - примери

При приложение за хемодиализа Flolan може да бъде използван като концентриран разтвор (а) или в разреден вид (б).

а. Използване на концентриран разтвор, т.е. 10 000 нанограма/ml Flolan:

Доза (нанограма/ kg/min)	Телесно тегло (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	
Скорост на инфузията в ml/h									

б. Разреден: Обичайно използваното разреждане е:

10 ml концентриран разтвор + 40 ml 0,9% об./т. разтвор на натриев хлорид.

Крайна концентрация = 2 000 нанограма/ml Flolan:

Доза (нанограма/ kg/min)	Телесно тегло (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	
Скорост на инфузията в ml/h									

При използване на помпа с възможност за доставяне на постоянна инфузия на малки обеми, съответните обеми от концентрирания разтвор могат да бъдат разредени със стерилен 0,9% об./т. разтвор на натриев хлорид.

Белодробна артериална хипертония

Налични са четири вида опаковки за приложение при лечение на белодробна артериална хипертония:

- Един флакон, съдържащ стерилен, лиофилизиран Flolan, еквивалентен на 0,5 mg Flolan, доставян с един или два флакона от 50 ml разтворител и система за филтриране.
- Един флакон, съдържащ стерилен, лиофилизиран Flolan, еквивалентен на 1,5 mg Flolan, доставян с един или два флакона от 50 ml разредител и система за филтриране.
- Един флакон, съдържащ стерилен, лиофилизиран Flolan, еквивалентен на 0,5 mg Flolan, доставян самостоятелно.
- Един флакон, съдържащ стерилен, лиофилизиран Flolan, еквивалентен на 1,5 mg Flolan, доставян самостоятелно.

Първоначално трябва да се използва опаковка, съдържаща разтворител за парентерално приложение. При продължително лечение с Flolan крайната концентрация на разтвора може да се повишава чрез добавяне на допълнителен флакон с 0,5 mg или 1,5 mg лиофилизиран Flolan. За повишаване на концентрацията на крайния разтвор могат да се използват само флакони със същото количество, както първоначално използваната опаковка.

Приготвяне:

Трябва да се следват инструкциите, дадени за хемодиализа. При приготвяне на опаковка, съдържаща 1,5 mg Flolan с 50 ml разтворител, получената концентрация е 30 000 нанограма/ml.

Разреждане:

За лечение на белодробна артериална хипертония Flolan може да бъде използван като концентриран разтвор или в разреден вид. За допълнително разреждане на приготвения Flolan трябва да се използва само приложението разтворител. При използване на Flolan за лечение на белодробна артериална хипертония не трябва да се използва 0,9% об./т. разтвор на натриев хлорид. При използване при белодробна артериална хипертония Flolan не трябва да се прилага с други парентерални разтвори или лекарствени средства.

За да разредите концентрирания разтвор, изтеглете го в по-голяма спринцовка и прикрепете към нея предоставения стерилен филтър.

Въведете концентрирания разтвор директно в избрания инфузионен разтвор, като прилагате постоянен, но не прекалено силен натиск; обикновено времето, необходимо за филтрирането на 50 ml концентриран разтвор е 70 секунди. Размесете добре.

Системата за филтриране е само за еднократна употреба и след това трябва да се изхвърли. Обичайно използваните концентрации за лечение на белодробна артериална хипертония са както следва:

- 5 000 нанограма/ml – Един флакон, съдържащ 0,5 mg Flolan приготвен и разреден с разтворител до общ обем 100 ml.
- 10 000 нанограма/ml - Два флакона, съдържащи 0.5 mg Flolan приготвени и разредени с разтворител до общ обем 100 ml.
- 15 000 нанограма/ml – 1,5 mg Flolan приготвен и разреден с разтворител до общ обем 100 ml.

Изчисляване на скоростта на инфузия:

Скоростта на инфузия може да бъде изчислена с помощта на представената по-горе формула за хемодиализа. По-долу са дадени примери за някои концентрации, често използвани при белодробна артериална хипертония.

Скорости на инфузия за концентрация 5 000 нанограма/ml

Пример за дозиране, използвайки концентрация 5 000 нанограма/ml										
Доза (нанограма/ kg/min)	Телесно тегло (kg)									
	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
2				1,0	1,2	1,4	1,7	1,9	2,2	2,4
4		1,0	1,4	1,9	2,4	2,9	3,4	3,8	4,3	4,8
6		1,4	2,2	2,9	3,6	4,3	5,0	5,8	6,5	7,2
8	1,0	1,9	2,9	3,8	4,8	5,8	6,7	7,7	8,6	9,6
10	1,2	2,4	3,6	4,8	6,0	7,2	8,4	9,6	10,8	12,0
12	1,4	2,9	4,3	5,8	7,2	8,6	10,1	11,5	13,0	14,4
14	1,7	3,4	5,0	6,7	8,4	10,1	11,8	13,4	15,1	16,8
16	1,9	3,8	5,8	7,7	9,6	11,5	13,4	15,4	17,3	19,2
	Скорост на инфузията в ml/h									

Скорости на инфузията за концентрация 15 000 нанограма/ml

Пример за дозиране, използвайки концентрация 15 000 нанограма/ml									
Доза (нанограма/ kg/min)	Телесно тегло (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	
	Скорост на инфузията в ml/h								

При продължително приложение на Flolan могат да са необходими по-високи скорости на инфузията и съответно по-концентрирани разтвори.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

{име и адрес}
<{тел.:}>
<{факс.:}>
<{имейл.:}>

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка за флакони, съдържащи прах за инфузионен разтвор и флакони, съдържащи разтворител:

Flolan 0,5 mg прах и разтворител за инфузионен разтвор

Flolan 1,5 mg прах и разтворител за инфузионен разтвор

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Flolan 0,5 mg прах и разтворител за инфузионен разтвор

Flolan 1,5 mg прах и разтворител за инфузионен разтвор

Епопростенол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа епопростенол натрий, еквивалентен на 0,5 mg епопростенол.

Всеки флакон съдържа епопростенол натрий, еквивалентен на 1,5 mg епопростенол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Прах за инфузионен разтвор: манитол, глицин, натриев хлорид, натриев хидроксид (за корекция на рН)

Разтворител за парентерално приложение: глицин, натриев хлорид, натриев хидроксид (за корекция на рН), вода за инжекции

Този лекарствен продукт съдържа натрий: вижте листовката за допълнителна информация

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инфузионен разтвор

Прах за инфузионен разтвор

Разтворител за парентерално приложение

0,5 mg флакон с прах за инфузионен разтвор, 1 флакон с разтворител и 1 система за филтриране

0,5 mg флакон с прах за инфузионен разтвор, 2 флакона с разтворител и 1 система за филтриране

1,5 mg флакон с прах за инфузионен разтвор, 1 флакон с разтворител и 1 система за филтриране

1,5 mg флакон с прах за инфузионен разтвор, 2 флакона с разтворител и 1 система за филтриране

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Прахът трябва да се разтвори и разрежи преди инфузия.

Преди употреба прочетете листовката.

Интравенозно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да се прилага според указанията на лекаря.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Преди употреба прочетете листовката за срока на годност на разтворения/разредения продукт

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Прах за инфузионен разтвор:

Съхранявайте флаконите под 25°C. Да се пази от светлина. Да се съхранява на сухо място. Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Разтворител за парентерално приложение:

Съхранявайте разтворителя под 25°C. Да не се замразява. Да се пази от светлина. Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Разтворителят не съдържа консерванти, затова флаконът трябва да се използва само веднъж и след това да се изхвърли.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес}

<{тел.:}>

<{факс.:}>

<{имейл.:}>

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Етикет на флакона, съдържащ разтворителя

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Прах за парентерална употреба за Flolan
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Интравенозно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Преди употреба прочетете листовката за срока на годност на разтворения/разредения продукт

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

Всеки флакон съдържа 50 ml разтворител за парентерално приложение.

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Етикет на флакона, съдържащ прах за инфузионен разтвор

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Flolan 0,5 mg прах за инфузионен разтвор
Flolan 1,5 mg прах за инфузионен разтвор

Интравенозно приложение
Епопростенол

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Интравенозно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Преди употреба прочетете листовката за срока на годност на разтворения/разредения продукт

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

Всеки флакон съдържа 0,5 mg епопростенол (като епопростенол натрий)
Всеки флакон съдържа 1,5 mg епопростенол (като епопростенол натрий)

6. ДРУГО

ЛИСТОВКА

Листовка: Информация за потребителя

Flolan 0,5 mg прах и разтворител за инфузионен разтвор

Flolan 1,5 mg прах и разтворител за инфузионен разтвор

Епопростенол (Epoprostenol)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Flolan и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Flolan
3. Как да приемате Flolan
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Flolan
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Flolan и за какво се използва

Flolan съдържа активното вещество епопростенол, което принадлежи към група лекарства, наречени простагландини, които предотвратяват съсирването на кръвта и разширяват кръвоносните съдове.

Flolan се използва за лечение на заболяване на белите дробове, наречено „белодробна артериална хипертония”. При това заболяване налягането в белодробните кръвоносни съдове е повишено. Flolan разширява кръвоносните съдове и така понижава кръвното налягане в белите дробове.

Flolan се използва, за да предотврати съсирването на кръвта по време на бъбречна диализа, когато не може да се използва хепарин.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Flolan

Не приемайте Flolan

- ако сте алергични към Flolan или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате **сърдечна недостатъчност**.
- ако след началото на лечението в белите Ви дробове започне да се задържа течност, предизвикваща недостиг на въздух.

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас, **не приемайте Flolan**, докато не се консултирате с Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашият лекар, преди да приемете Flolan:

- ако имате проблеми, свързани с **кръвене**.

Увреждане на кожата на инжекционното място

Flolan се въвежда венозно. Важно е лекарството да не изтече извън вената в околните тъкани. Ако това се случи, може да настъпи увреждане на кожата. Симптомите на това са:

- болезненост
- парене
- смъдене
- оток
- зачервяване.

Това може да бъде последвано от образуване на мехури и излющване на кожата. По време на лечение с Flolan е важно да наблюдавате инжекционното място.

Незабавно **отидете в болница**, ако мястото се възпали, стане болезнено или оточно, или ако забележите образуване на мехури или излющване на кожата.

Ефекти на Flolan върху кръвното налягане и сърдечната честота

Flolan може да предизвика ускоряване или забавяне на сърдечната дейност. Освен това кръвното Ви налягане може стане прекалено ниско. По време на лечението с Flolan ще бъдат проследявани сърдечната честота и кръвно налягане. Симптомите на ниско кръвно налягане включват **замайване** и **причерняване**.

Уведомете Вашия лекар, ако получите някой от тези симптоми. Може да се наложи дозата Ви да бъде намалена или вливането да бъде преустановено.

Други лекарства и Flolan

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително лекарства, отпускани без лекарско предписание.

Някои лекарства може да повлияят действието на Flolan или да увеличат вероятността да получите нежелани реакции. Flolan може да повлияе и действието на други лекарства, приемани по същото време. Те включват:

- лекарства, използвани за **лечение на високо кръвно налягане**
- лекарства, използвани за **предотвратяване на кръвосъсирване**
- лекарства, използвани за **разтваряне на кръвни съсиреци**
- лекарства, използвани за лечение на **възпаление или болка** (наричани още НСПВС)
- дигоксин (използван за лечение на **заболяване на сърцето**).

Уведомете Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от тези лекарства.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство, тъй като по време на бременността може да настъпи влошаване на Вашите симптоми.

Не е известно дали съставките на Flolan могат да преминат в кърмата. **По време на лечение с Flolan трябва да спрете да кърмите Вашето дете.**

Шофиране и работа с машини

Лечение може да повлияе способността Ви за шофиране или работа с машини.

Не шофирайте и не работете с машини, освен ако се чувствате добре.

Flolan съдържа натрий.

3. Как да приемате Flolan

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Вашият лекар ще определи дозата Flolan, подходяща за Вас. Тя зависи от Вашето тегло и от заболяването Ви. Дозата може да бъде повишена или понижена в зависимост от това как се повлиявате от лечението.

Flolan се прилага чрез бавна интравенозна инфузия (вливане).

Белодробна артериална хипертония

Първото приложение на лекарството ще бъде направено в болнични условия. Това е необходимо, за да може Вашият лекар да проследи състоянието Ви и да определи най-добрата за Вас доза.

Вашето лечение ще започне с инфузия на Flolan. Дозата ще бъде повишавана до облекчаване на симптомите и докато страничните ефекти могат да бъдат контролирани. След като бъде определена най-подходящата доза, в една от вените Ви ще бъде поставена постоянна тръбичка (катетър). След това лечението Ви може да продължи с използването на инфузионна помпа.

Бъбречна диализа

По време на хемодиализата ще Ви бъде направена инфузия с Flolan.

Приложение на Flolan в домашни условия (само за лечение на белодробна артериална хипертония)

Ако се лекувате вкъщи, Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да приготвят и да прилагат Flolan. Те ще Ви дадат препоръки как да спрете лечението при необходимост. Спирането на лечението с Flolan трябва да става постепенно. Много е важно да спазвате внимателно **всички** техни инструкции.

Flolan се предлага под формата на прах в стъклени флакони. Преди приложение прахът трябва да бъде разтворен в предоставената течност. Течността не съдържа консервант. Ако част от течността е останала, тя трябва да се изхвърли.

Грижи за катетъра

Ако Ви е поставен венозен катетър, **е много важно** да поддържате мястото чисто. В противен случай може да получите инфекция. Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да почиствате венозния катетър и участъка около него. Много е важно внимателно да следвате всички техни инструкции.

Ако сте приели повече от необходимата доза Flolan

Потърсете спешна медицинска помощ, ако смятате, че сте използвали или са Ви приложили прекалено голяма доза Flolan. Симптомите на предозиране могат да включват главоболие, гадене, повръщане, ускорена сърдечна дейност, затопляне или чувство, че може да загубите съзнание (причерняване/замайване).

Ако сте пропуснали да приемете Flolan

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Flolan

Спирането на лечението с Flolan трябва да става постепенно. Ако лечението бъде прекратено прекалено бързо, може да получите сериозни нежелани реакции, включително замаяване, отпадналост и затруднение при дишане. Ако имате проблеми с инфузионната помпа или със системата за вливане, които спират да функционират или възпрепятстват лечението с Flolan, незабавно **се свържете с Вашия лекар, медицинска сестра или болница.**

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, се обърнете към Вашия лекар или фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Незабавно уведомете Вашия лекар или медицинска сестра, защото следните симптоми могат да са признаци на инфекция на кръвта или на ниско кръвно налягане, или на сериозно кървене:

- Ако усетите учестяване на сърдечната дейност или ако имате болка в гърдите, или недостиг на въздух.
- Ако почувствате замаяване или причерняване, особено при изправяне.
- Ако почувствате повишаване на температурата или втрисане.
- Ако имате по-чести или по-продължителни периоди на кървене.

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции.

Много чести нежелани реакции

Те могат да засегнат **повече от 1 на 10** души:

- главоболие
- болка в челюстта
- болка
- повръщане
- гадене
- диария
- зачервяване на лицето

Чести нежелани реакции

Те могат да засегнат **до 1 на 10** души:

- инфекция на кръвта (*септицемия*)
- ускорена сърдечна дейност
- забавена сърдечна дейност
- ниско кръвно налягане
- кървене от различни места, например от носа или венците, и поява на синини по-лесно от обичайното
- дискомфорт или болки в стомаха
- болка в гърдите
- болки в ставите
- чувство на безпокойство и нервност
- обрив
- болка на инжекционното място

Чести нежелани реакции, които могат да се наблюдават при кръвни изследвания

- понижаване на броя на тромбоцитите в кръвта (клетки, които помагат на кръвта да се съсери)

Нечести нежелани реакции

Те могат да засегнат до **1 на 100** души:

- изпотяване
- сухота в устата

Редки нежелани реакции

Те могат да засегнат до **1 на 1 000** души:

- инфекция на инжекционното място

Много редки нежелани реакции

Те могат да засегнат до **1 на 10 000** души:

- чувство на стягане в областта на гърдите
- отпадналост, слабост
- превъзбуда
- бледа кожа
- зачервяване на инжекционното място
- повишена активност на щитовидната жлеза
- запушване на инфузионния катетър

Други нежелани реакции

Не е известно колко хората могат да засегнат:

- задържане на течност в белите дробове (белодробен оток)
- повишаване на кръвната захар (глюкоза)

5. Как да съхранявате Flolan

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока за годност, отбелязан върху опаковката.

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява на сухо място.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Да не се замразява.

Белодробна артериална хипертония

Най-добре е, след разтваряне и разреждане на праха Flolan, той да се приложи веднага. Ако прилагате Flolan с помощта на инфузионна помпа, може да използвате хладилен сак, за да поддържате температурата на разтвора.

Ако използвате хладилен сак, разтворът в помпата може да се съхранява при нужда до 24 часа при температура 2°C-8°C. Сакът трябва да бъде редовно подменян през деня, за да се поддържа температурата на разтвора.

Ако не използвате хладилен сак, разтворът може да се използва в помпата:

- до 12 часа при 25°C, ако е пряно приготвен
- максимум до 8 часа, ако е бил приготвен преди това и е бил съхраняван при температура 2°C-8°C.

Бъбречна диализа

След разтварянето и разреждането на Flolan, неизползваният разтвор може да се съхранява при 25°C и да се използва в рамките на 12 часа.

6. Съдържание на опаковката и друга информация

Какво съдържа Flolan

Активното вещество е епопростенол натрий. Flolan се предлага в различни концентрации.

Всеки флакон съдържа:

- 0,5 mg епопростенол натрий
- 1,5 mg епопростенол натрий.

Другите съставки са: манитол, глицин, натриев хлорид, натриев хидроксид и вода.

Как изглежда Flolan и какво съдържа опаковката

Инфузия:

Flolan е инфузионен разтвор, състоящ се от прах и разтвор. Прахът е бял или почти бял, а разтворът е бистър и безцветен.

Налични са четири вида опаковки Flolan за лечение на белодробна артериална хипертония, като всяка опаковка съдържа:

- Един флакон с 0,5 mg прах и един или два флакона с разтворител и система за филтриране.
- Един флакон с 1,5 mg прах и един или два флакона с разтворител и система за филтриране.
- Един флакон с 0,5 mg прах.
- Един флакон с 1,5 mg прах.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

{име и адрес}
<{тел.:}>
<{факс:}>
<{имейл:}>

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба в държавите членки на ЕИП под следните имена:

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

<----->

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

7. ИНФОРМАЦИЯ ЗА МЕДИЦИНСКИ СПЕЦИАЛИСТИ

Бъбречна диализа

За приложение при хемодиализа е наличен само един вид опаковка:

- Един флакон с 0,5 mg прах и един флакон с разтворител

Приготвяне:

1. Използвайте само приложения разтворител за приготвяне на разтвора.
 2. Изтеглете приблизително 10 ml от разтворителя със стерилна спринцовка, инжектирайте го във флакона, съдържащ 0,5 mg лиофилизиран прах Flolan и внимателно го разклатете докато прахът се разтвори.
 3. Изтеглете готовия разтвор на Flolan в спринцовката, инжектирайте го обратно останалия обем от разтворителя и го смесете старателно.
- Този разтвор е концентриран разтвор и съдържа 10 000 нанограма/ml Flolan. Само този концентриран разтвор е подходящ за последващо разреждане преди употреба. След разтваряне на 0,5 mg прах Flolan за интравенозно приложение с 50 ml разтворител, готовият инжекционен разтвор има рН приблизително 10,5 и съдържание на натрий приблизително 56 mg.

Разреждане:

Концентрираният разтвор обикновено се разрежда допълнително преди употреба. Той може да се разрези с 0,9% об./т. разтвор на натриев хлорид, без да се надвишава съотношението от 6 обемни части 0,9% об./т. разтвор на натриев хлорид и 1 обемна част концентриран разтвор, напр. 50 ml концентриран разтвор може допълнително да се разрези с максимум 300 ml 0,9% об./т. разтвор на натриев хлорид.

Другите обичайно използвани интравенозни течности не са подходящи за разреждане на концентрирания разтвор, тъй като не може да се постигне необходимото рН. При по-ниско рН стабилността на разтворите на Flolan е по-малка.

За да разредите концентрирания разтвор, изтеглете го в по-голяма спринцовка и прикрепете към нея предоставения стерилен филтър.

Въведете концентрирания разтвор директно в избрания инфузионен разтвор, като прилагате постоянен, но не прекалено силен натиск; обикновено времето, необходимо за филтрирането на 50 ml концентриран разтвор, е 70 секунди. Размесете добре.

Системата за филтриране е само за еднократна употреба и след това трябва да се изхвърли.

При спазване на горните препоръки за приготвяне и разреждане, инфузионните разтвори на Flolan имат рН приблизително 10 и ще запазят 90% от своята изходна активност в продължение на около 12 часа при 25°C.

Изчисляване на скоростта на инфузия:

Скоростта на инфузия може да се изчисли по следната формула:

$$\text{Скорост на инфузията (ml/min)} = \frac{\text{доза (нанограма/kg/min)} \times \text{телесно тегло (kg)}}{\text{концентрация на разтвора (нанограма/ml)}}$$

$$\text{Скорост на инфузията (ml/h)} = \text{Скорост на инфузията (ml/min)} \times 60$$

При използване на помпа с възможност за доставяне на постоянна инфузия на малки обеми течности, съответните обеми от концентрирания разтвор могат да бъдат разредени със стерилен 0,9% w/v разтвор на натриев хлорид.

Белодробна артериална хипертония

Налични са четири вида опаковки за приложение при лечение на белодробна артериална хипертония, както следва:

- Един флакон с 0,5 mg прах и един или два флакона с разтворител и система за филтриране.
- Един флакон с 1,5 mg прах и един или два флакона с разредител и система за филтриране.
- Един флакон с 0,5 mg прах.
- Един флакон с 1,5 mg прах.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Първоначално трябва да се използва опаковка, съдържаща разтворител. При продължително лечение с Flolan крайната концентрация на разтвора може да се повишава чрез добавяне на допълнителен флакон с 0,5 mg или 1,5 mg лиофилизиран Flolan. За повишаване на концентрацията на крайния разтвор могат да се използват само флакони със същото количество, както първоначално използваната опаковка.

Приготвяне:

1. Използвайте само приложения разтворител за приготвяне на разтвора.
2. Изтеглете приблизително 10 ml от разтворителя със стерилна спринцовка, инжектирайте го във флакона, съдържащ лиофилизиран прах Flolan и внимателно го разклатете докато прахът се разтвори.
3. Изтеглете готовия разтвор на Flolan в спринцовката, инжектирайте го обратно в останалия обем от разтворителя и го смесете старателно.

Този разтвор е концентриран разтвор и съдържа 10 000 нанограма/ml Flolan (за флаконите, съдържащи 0,5 mg) или 30 000 нанограма/ml (за флаконите, съдържащи 1,5 mg). Само този концентриран разтвор е подходящ за последващо разреждане преди употреба. При разтваряне на 0,5 mg прах Flolan с 50 ml разтворител, готовият разтвор има рН приблизително 10,5 и съдържание на натрий приблизително 56 mg.

Разреждане:

За лечение на белодробна артериална хипертония, Flolan може да бъде използван като концентриран разтвор или в разреден вид. За допълнително разреждане на приготвения Flolan трябва да се използва само приложения разтворител. При използване на Flolan за лечение на белодробна артериална хипертония не трябва да се използва 0,9% об./т. разтвор на натриев хлорид.

За да разределите концентрирания разтвор, изтеглете го в по-голяма спринцовка и прикрепете към нея предоставения стерилен филтър.

Въведете концентрирания разтвор директно в разтворителя, като прилагате постоянен, но не прекален натиск; обикновено времето, необходимо за филтрирането на 50 ml концентриран разтвор е 70 секунди. Размесете добре.

Системата за филтриране е само за еднократна употреба и след това трябва да се изхвърли. Обичайно използваните концентрации за лечение на белодробна артериална хипертония са както следва:

- 5 000 нанограма/ml – Един флакон, съдържащ 0,5 mg Flolan приготвен и разреден с разтворител до общ обем 100 ml.
- 10 000 нанограма/ml- Два флакона, съдържащи 0,5 mg Flolan приготвени и разредени с разтворител до общ обем 100 ml.
- 15 000 нанограма/ml– Един флакон, съдържащ 1,5 mg Flolan приготвен и разреден с разтворител до общ обем 100 ml.

Изчисляване на скоростта на инфузия:

Скоростта на инфузия може да се изчисли по следната формула:

$$\text{Скорост на инфузията (ml/min)} = \frac{\text{Доза (нанограма/kg/min)} \times \text{телесно тегло (kg)}}{\text{Концентрация на разтвора (нанограма/ml)}}$$

$$\text{Скорост на инфузията (ml/h)} = \text{Скорост на инфузията (ml/min)} \times 60$$

При дългосрочното приложение на Flolan може да са необходими по-високи скорости на инфузията и съответно по-концентрирани разтвори.

Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Да се съхранява на сухо място.

Да не се замразява.

Използваните хладилни сакове трябва да могат да поддържат температурата на готовия разтвор.

Да се съхранява при 2°C до 8°C през целия период на приложение.

Приготвянето и разреждането трябва да бъдат извършени непосредствено преди приложение.

Разтворителят не съдържа консерванти, затова флаконът трябва да се използва само веднъж и след това да се изхвърли.