

Příloha III

Souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace

Poznámka: Tento souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace je verzí platnou v době rozhodnutí Komise.

Po rozhodnutí Komise aktualizují příslušné orgány členského státu ve spolupráci s referenčním členským státem údaje o přípravku tak, jak je požadováno. Tento souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace nemusí tudíž nutně představovat aktuální znění.

**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU,
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Flolan 0,5 mg, prášek a rozpouštědlo pro infuzní roztok

Flolan 1,5 mg, prášek a rozpouštědlo pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Epoprostenol 0,5 mg prášek a rozpouštědlo pro infuzní roztok:

Jedna injekční lahvička obsahuje epoprostenolum natricum ekvivalentní epoprostenolum 0,5 mg.

Jeden mililitr rekonstituovaného koncentrovaného roztoku obsahuje epoprostenolum (jako epoprostenolum natricum) 10 000 nanogramů.

Epoprostenol 1,5 mg prášek a rozpouštědlo pro infuzní roztok:

Jedna injekční lahvička obsahuje epoprostenolum natricum ekvivalentní epoprostenolum 1,5 mg.

Jeden mililitr rekonstituovaného koncentrovaného roztoku obsahuje epoprostenolum (jako epoprostenolum natricum) 30 000 nanogramů.

Množství sodíku obsažené v rekonstituovaném koncentrovaném roztoku odpovídá přibližně 55,9 mg.

Množství sodíku obsažené v prášku pro infuzní roztok odpovídá přibližně 2,7 mg v jedné injekční lahvičce.

Množství sodíku obsažené v rozpouštědle pro parenterální použití odpovídá přibližně 53,2 mg v jedné injekční lahvičce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok:

Bílý až téměř bílý lyofilizovaný prášek v lahvičce

Rozpouštědlo pro parenterální použití:

Čirý bezbarvý roztok (pH 10,3 – 10,8)

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Flolan je indikován k léčbě:

Plicní arteriální hypertenze

Flolan je indikován k léčbě pacientů s plicní arteriální hypertenzí (PAH) (idiopatická nebo dědičná PAH a PAH spojená s onemocněním pojivových tkání) u pacientů se symptomy III-IV funkční třídy podle WHO ke zlepšení zátěžové kapacity (viz bod 5.1).

Hemodialýza

Přípravek Flolan je indikován k užití při hemodialýze v akutních případech, kdy podání heparinu představuje vysoké riziko krvácení nebo jeho exacerbace, nebo pokud je podání heparinu kontraindikováno z jiných důvodů (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Epoprostenol je indikován pouze k intravenóznímu podání kontinuální infuzí.

Plicní arteriální hypertenze

Léčba má být zahájena a monitorována pouze lékařem se zkušenostmi s léčbou plicní arteriální hypertenze.

Krátkodobá (akutní) titrace dávek:

Tato fáze má probíhat v nemocnici s odpovídajícím resuscitačním vybavením.

Krátkodobá titrace, při níž se přípravek aplikuje periferním nebo centrálním žilním katetrem, je nezbytná ke stanovení rychlosti dlouhodobé infuze. Infuze se zahajuje rychlostí 2 nanogramy/kg/min a ta se zvyšuje každých 15 minut nebo v delších časových intervalech vždy o 2 nanogramy/kg/min, a to až do dosažení nejlepších výsledků hemodynamických parametrů nebo až do vyvolání farmakologických účinků limitujících příslušnou dávku.

Pokud není úvodní rychlost infuze 2 nanogramy/kg/min tolerována, je třeba stanovit nižší dávku, kterou bude pacient tolerovat.

Dlouhodobá kontinuální infuze:

Dlouhodobou kontinuální infuzi přípravku Flolan je třeba podávat pomocí centrálního žilního katetru. Až do vytvoření centrálního přístupu lze přípravek dočasně podávat periferní žilní infuzí. Dlouhodobou infuzi je třeba zahájit rychlostí o 4 nanogramy/kg/min nižší, než byla maximálně tolerovaná rychlost stanovená krátkodobou titrací. Jestliže je maximální tolerovaná rychlost nižší než 5 nanogramů/kg/min, je třeba dlouhodobou infuzi zahájit rychlostí představující jednu polovinu maximální tolerované rychlosti infuze.

Úprava dávek:

Změny rychlosti dlouhodobé infuze mají vycházet z perzistence, recidiv nebo zhoršení charakteru symptomů plicní arteriální hypertenze nebo z výskytu nežádoucích účinků vyvolaných nadměrnými dávkami přípravku Flolan.

Zpravidla je během doby nutné počáteční dávku aplikovanou v dlouhodobé infuzi zvyšovat. O zvýšení dávek se má uvažovat při přetrvávání symptomů plicní arteriální hypertenze nebo v případě recidiv po zlepšení stavu pacienta. Infuzní rychlost se má zvyšovat vždy o 1 až 2 nanogramy/kg/min v intervalech postačujících k posouzení klinické odpovědi. Tyto intervaly mají být minimálně patnáctiminutové. Po stanovení nové infuzní rychlosti je třeba pacienty pečlivě sledovat a monitorovat krevní tlak a srdeční frekvenci vestoje i vleže po dobu několika hodin k potvrzení dobré snášenlivosti této nové dávky.

Výskyt farmakologických na dávce závislých nežádoucích účinků během dlouhodobé infuze, podobných těm, které byly pozorovány během titrace rychlosti infuze, si může vyžádat snížení rychlosti infuze. V některých případech mohou nežádoucí účinky ustoupit i bez úpravy dávkování. Dávky je třeba snižovat postupně vždy o 2 nanogramy/kg/min každých 15 minut nebo v delších časových intervalech, až do vymizení nežádoucích účinků. Je třeba se vyvarovat náhlého vysazení přípravku Flolan nebo náhlého snížení rychlosti infuze z důvodu možného výskytu fatálního rebound fenoménu (viz bod 4.4). S výjimkou život ohrožujících

situací (bezvědomí, kolaps atd.) je třeba infuzní rychlosti přípravku Flolan upravovat pouze pod dohledem lékaře (viz bod 4.4).

Hemodialýza

Přípravek Flolan se podává pouze formou kontinuální infuze, buď intravenózně, nebo se přidává ke krvi přicházející do dialyzátoru.

U dospělých pacientů je účinné následující schéma infuze:

Před vlastní dialýzou: 4 nanogramy/kg/min intravenózně po dobu 15 minut,

V průběhu dialýzy: 4 nanogramy/kg/min do arteriálního vstupu dialyzátoru.

Infuzi je třeba na konci dialýzy ukončit.

U renální dialýzy lze doporučenou dávku překročit pouze při zajištění pečlivého monitorování hodnot krevního tlaku.

Starší pacienti

Specifické údaje, týkající se podávání přípravku Flolan pacientům nad 65 let při hemodialýze nebo plicní arteriální hypertenzi, nejsou k dispozici. Obecně platí, že u starších pacientů je třeba dávku přípravku volit opatrně vzhledem k častějším poruchám jaterních, renálních (v případě plicní arteriální hypertenze) nebo srdečních funkcí, k možné přítomnosti přidruženého onemocnění a k současně užívané farmakoterapii.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost epoprostenolu u dětí do 18 let nebyla dosud stanovena.

Způsob podání

Příprava roztoku přípravku Flolan pro intravenózní podání:

Doba podávání rekonstituovaných roztoků, připravených bezprostředně před podáním, nesmí překročit 12 hodin při podávání při pokojové teplotě (mezi 15 °C a 25 °C). Tyto roztoky mají být uchovávány při teplotě do 25 °C a chráněny před světlem.

Rekonstituované roztoky přípravku Flolan mohou být uchovávány v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu maximálně 40 hodin před podáním při pokojové teplotě. V takovém případě nesmí podávání roztoku překročit 8 hodin při pokojové teplotě.

Rekonstituované roztoky je zapotřebí před podáním zkontrolovat. V případě výskytu zabarvení nebo částic nesmí být roztok použit.

Další pokyny pro rekonstituci a ředění léčivého přípravku před použitím (viz bod 6.6).

Epoprostenol nesmí být podán formou bolusové injekce.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Flolan je kontraindikován u pacientů:

- se známou přecitlivělostí na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- s městnavým srdečním selháním při těžké dysfunkci levé komory.
- přípravek Flolan nesmí dlouhodobě užívat pacienti, u nichž se v průběhu titrace dávky rozvine plicní edém.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vzhledem k vysoké hodnotě pH finálních infuzních roztoků je třeba přípravek podávat přísně intravenózně a vyvarovat se jeho extravazaci v průběhu aplikace. Zabrání se tak následnému riziku poškození tkání.

Přípravek Flolan je vysoce účinné pulmonální a systémové vazodilatans. Kardiovaskulární účinky, které se mohou vyskytnout v průběhu infuze, vymizí během 30 minut po jejím ukončení.

Přípravek Flolan je silný inhibitor agregace trombocytů, proto je třeba vzít v úvahu zvýšené riziko hemoragických komplikací, zejména u pacientů s dalšími rizikovými faktory pro vznik krvácení (viz bod 4.5).

Dojde-li při podávání přípravku Flolan k významnému poklesu krevního tlaku, má se snížit dávka nebo přerušit aplikace infuze. V případě předávkování může být hypotenze závažná a může vést ke ztrátě vědomí (viz bod 4.9).

Během podávání přípravku Flolan by se měly monitorovat hodnoty krevního tlaku a srdeční frekvence.

Přípravek Flolan může srdeční akci zpomalovat, nebo naopak zrychlovat. Změna rytmu je pravděpodobně podmíněna jak bazální srdeční frekvencí, tak koncentrací podávaného epoprostenolu.

Působení přípravku Flolan na srdeční frekvenci může být modifikováno současným užíváním léčiv ovlivňujících kardiovaskulární reflexy.

U pacientů s onemocněním koronárních arterií je doporučena maximální opatrnost.

Bylo hlášeno zvýšení hladiny glukózy v krvi (viz bod 4.8).

Plicní arteriální hypertenze

U některých pacientů s plicní arteriální hypertenzí se v průběhu nastavování dávek vyvinul plicní edém, který může mít souvislost s plicním veno-okluzivním onemocněním. Přípravek Flolan nesmí být dlouhodobě podáván pacientům, u kterých se v průběhu nastavování dávek vyvinul plicní edém (viz bod 4.3).

S výjimkou život ohrožujících stavů (např. bezvědomí, kolaps atd.) je nutné se vyvarovat náhlému vysazení nebo přerušení infuze. Náhlé přerušení léčby může vést u plicní arteriální hypertenze k rebound fenoménu, který může způsobovat závrať, astenii, zhoršení dušnosti a může rovněž vést až k úmrtí pacienta (viz bod 4.2).

Přípravek Flolan se podává kontinuální infuzí pomocí permanentně zavedeného centrálního žilního katetru, napojeného na malou přenosnou infuzní pumpu. Terapie přípravkem Flolan vyžaduje pacientovu spolupráci při zajištění sterilní přípravy infuzního roztoku, aplikaci přípravku i při péči o permanentní centrální žilní katetr a přístup k intenzivní a trvalé edukaci pacienta.

Při ředění přípravku a při péči o katetr je třeba dodržovat sterilní podmínky. Dokonce i krátká přerušení přísunu přípravku Flolan mohou vést k rychlému symptomatickému zhoršení. Rozhodnutí, zda podávat přípravek Flolan pacientům s plicní arteriální hypertenzí, je třeba založit na správném porozumění pacienta skutečnosti, že je zde vysoká pravděpodobnost, že léčba přípravkem Flolan bude dlouhodobá (pravděpodobně i několik let), a na pečlivém zvážení jeho schopnosti přijmout a pečovat o permanentní žilní katetr a infuzní pumpu.

Hemodialýza

Hypotenzní účinek přípravku Flolan může být zesílen použitím acetátového pufru v dialyzačním roztoku v průběhu dialýzy.

Při podávání přípravku Flolan během dialýzy je třeba zajistit, aby se srdeční výdej zvýšil víc než minimálně tak, aby nedošlo ke snížení přísunu kyslíku do periferních tkání.

Přípravek Flolan není konvenční antikoagulans. Při hemodialýze byl s úspěchem aplikován místo heparinu, v malém počtu případů však byla pozorována tvorba krevních sraženin v dialyzačním okruhu, vyžadujících ukončení dialýzy. Pokud se přípravek Flolan používá samostatně, nemusí být měřeny hodnoty, jako např. ATC (activated whole blood clotting time), spolehlivé.

Rozpouštědlo neobsahuje žádné konzervační látky, a proto lahvička slouží pouze k jednorázovému použití a potom musí být zlikvidována.

Tento léčivý přípravek obsahuje sodík. To je zapotřebí vzít v úvahu u pacientů s dietou s kontrolovaným příjmem sodíku.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pokud se přípravek Flolan aplikuje pacientům užívajícím současně antikoagulanty, je vhodné zajistit standardní monitorování antikoagulačních parametrů.

Vazodilatační účinky přípravku Flolan mohou dále zvyšovat účinek současně podávaných vazodilatancí.

Obdobně jako jiné analogy prostaglandinu, může i přípravek Flolan snižovat trombolytickou účinnost aktivátoru tkáňového plazminogenu (tissue plasminogen activator - t-PA) zvyšováním jaterní clearance tohoto aktivátoru.

Při současném užívání nesteroidních antiflogistik anebo jiných léčiv ovlivňujících agregaci krevních destiček představuje přípravek Flolan určitý potenciál ke zvyšování rizika krvácení.

U pacientů užívajících digoxin může dojít po zahájení léčby přípravkem Flolan ke zvýšení hladin digoxinu. Ačkoli je toto zvýšení přechodné, může být u pacientů náchylných k toxicitě digoxinu klinicky významné.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

K dispozici je pouze omezené množství údajů o podávání epoprostenolu těhotným ženám. Studie na zvířatech nenaznačily žádné přímé nebo nepřímé škodlivé účinky s ohledem na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Vzhledem k tomu, že alternativní léky nejsou k dispozici, může být epoprostenol podáván ženám, které se rozhodnou pro pokračování těhotenství i přes známá rizika plicní arteriální hypertenze v těhotenství.

Kojení

Není známo, zda je epoprostenol nebo jeho metabolity vylučovány do mateřského mléka. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Kojení má být v průběhu léčby přípravkem Flolan přerušeno.

Fertilita

Údaje o účincích epoprostenolu na fertilitu u lidí nejsou k dispozici. Reprodukční studie u zvířat neprokázaly žádný vliv na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Plicní arteriální hypertenze a její léčba může ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje.

K dispozici nejsou žádné údaje týkající se účinků přípravku Flolan užívaného k hemodialýze na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže a jsou seřazeny podle třídy orgánových systémů a jejich četnosti.

Frekvence nežádoucích účinků je definována následujícím způsobem: velmi časté $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$), časté $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ($\geq 1\%$ a $< 10\%$), méně časté $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ a $< 1\%$), vzácné $\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$ ($\geq 0,01\%$ a $< 0,1\%$), velmi vzácné $< 1/10\,000$ ($< 0,01\%$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Infekce a infestace	
Časté	sepsa, septikémie (související většinou s aplikační cestou epoprostenolu) ¹
Poruchy krve a lymfatického systému	
Časté	trombocytopenie, krvácení z různých míst (např. plicní, gastrointestinální, epistaxe, intrakraniální, post-procedurální, retroperitoneální)
Endokrinní poruchy	
Velmi vzácné	hypertyreóza
Psychiatrické poruchy	
Časté	anxieta, nervozita
Velmi vzácné	agitovanost
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	bolest hlavy
Srdeční poruchy	
Časté	tachykardie ² , bradykardie ³
Cévní poruchy	
Velmi časté	zrudnutí obličeje (pozorované i u pacientů v celkové anestezii)
Časté	hypotenze
Velmi vzácné	bledost
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Není známo	plicní edém
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	nauzea, zvracení, průjem
Časté	břišní kolika, někdy zaznamenána jako břišní diskomfort
Méně časté	sucho v ústech
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Časté	vyrážka
Méně časté	pocení
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Velmi časté	bolest čelisti
Časté	artralgie

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté	bolest (nespecifikovaná)
Časté	bolest v místě vpichu*, bolest na hrudi
Vzácné	lokální infekce*
Velmi vzácné	zarudnutí kůže v okolí místa aplikace infuze*, okluze dlouhého nitrožilního katetru*, malátnost, svíravé pocity na hrudi
Vyšetření	
Není známo	zvýšení hladiny glukózy v krvi
* související s aplikační cestou přípravku Flolan	
¹ Byly zaznamenány infekce související s katetrem, způsobené mikroorganismy, které nejsou vždy považovány za patogenní (včetně mikrobů).	
² Tachykardie byla zaznamenána jako odpověď na přípravek Flolan v dávkách 5 nanogramů/kg/min a méně.	
³ Bradykardie, provázená v některých případech ortostatickou hypotenzí, se vyskytla u zdravých dobrovolníků po dávkách epoprostenolu přesahujících 5 nanogramů/kg/min. Po intravenózně podaném epoprostenolu v dávce odpovídající 30 nanogramů/kg/min byla u zdravých dobrovolníků pozorována bradykardie spojená s výrazným poklesem systolického i diastolického krevního tlaku.	

4.9 Předávkování

Hlavním projevem předávkování bude pravděpodobně hypotenze.

Priznaky pozorované při předávkování přípravkem Flolan obecně představují zvýrazněné farmakologické účinky léčivého přípravku (např. hypotenze a komplikace hypotenze).

V případě předávkování je třeba snížit dávku nebo přerušit infuzi a podle situace zahájit odpovídající podpůrná opatření, např. zvýšení plazmatického objemu a/nebo úpravu průtoku pumpou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antikoagulancia, antitrombotika; Antiagregancia kromě heparinu, ATC kód: B01AC09

Mechanismus účinku

Přípravek Flolan je sodná sůl epoprostenolu, přirozeně se vyskytující prostaglandin produkovaný intimou, vnitřní vrstvou cévní stěny. Epoprostenol je vysoce účinný inhibitor agregace krevních destiček a zároveň patří k silně účinným vazodilatancím.

Většina účinků epoprostenolu se projevuje cestou stimulace adenylátcyklázy, což vede ke zvýšení nitrobuňkové hladiny cyklického adenosin-3',5'-monofosfátu (cAMP). Byla popsána postupná stimulace adenylátcyklázy v krevních destičkách s následnou aktivací fosfodiesterázy. Zvýšená hladina cAMP reguluje koncentraci intracelulárního vápníku tím, že zvyšuje jeho přestup z buňky do extracelulárního prostoru.

V důsledku toho dojde k inhibici agregace krevních destiček snížením koncentrace cytoplazmatického kalcia. Na koncentraci cytoplazmatického kalcia závisí změny tvaru destiček, jejich shlukování a uvolňování.

Farmakodynamické vlastnosti

Infuze s dávkou 4 nanogramy/kg/min po dobu 30 minut nemá žádný významný vliv na srdeční frekvenci nebo hodnoty krevního tlaku, i když při těchto koncentracích může dojít ke zrudnutí obličeje.

Plicní arteriální hypertenze

Nitrožilní infuze epoprostenolu trvající až 15 minut vyvolají zvýšení hodnot srdečního indexu (cardiac index - CI), tepového objemu (stroke volume - SV), pokles plicní cévní rezistence (pulmonary vascular resistance - PVR), celkové plicní rezistence (total pulmonary resistance - TPR) a středního systémového arteriálního tlaku (systemic arterial pressure – SAPm), a to v závislosti na dávce. Vliv epoprostenolu na střední tlak v plicnici (pulmonary artery pressure - PAPm) byl u pacientů s PAH proměnný a nevýznamný.

Dlouhodobé podávání kontinuální infuze epoprostenolu pacientům s idiopatickou nebo dědičnou PAH bylo hodnoceno v prospektivní, otevřené, randomizované studii v trvání 8 a 12 týdnů (n = 25 a n = 81), porovnávající kombinaci epoprostenolu a konvenční terapie proti konvenční terapii samotné. Konvenční terapie se lišila u jednotlivých pacientů a zahrnovala některá z následujících léčiv: antikoagulancia u všech pacientů, perorální vazodilatancia, diuretika a digoxin u poloviny až dvou třetin pacientů; a doplňkové podávání kyslíku přibližně u poloviny pacientů. S výjimkou dvou pacientů s NYHA (New York Heart Association) funkční klasifikací třídy II, byli všichni pacienti klasifikováni jako třída III nebo IV. Vzhledem k tomu, že výsledky obou studií byly podobné, jsou popsány souhrnné výsledky. Kombinované výchozí průměrné hodnoty testu 6minutové chůze (6-minute walking test, 6MWT) byly ve skupině se samotnou konvenční terapií 266 metrů a ve skupině s epoprostenolem 301 metrů.

Zlepšení proti výchozím hodnotám srdečního indexu (0,33 proti -0,12 l/min/m²), tepového objemu (6,01 proti -1,32 ml/stah), arteriální saturace kyslíkem (1,62 proti -0,85 %), středního plicního arteriálního tlaku (-5,39 proti 1,45 mmHg), středního tlaku v pravé síni (right atrial pressure, RAPm) (-2,26 proti 0,59 mmHg), celkové plicní rezistence (-4,52 proti 1,41 Wood U), plicní cévní rezistence (-3,60 proti 1,27 Wood U) a systémové cévní rezistence (-4,31 proti 0,18 Wood U) byly statisticky rozdílné u pacientů, kterým byl dlouhodobě podáván epoprostenol a u těch, kterým podáván nebyl. Střední systémový arteriální tlak se u obou skupin významně nelišil (-4,33 proti -3,05 mmHg). Tato hemodynamická zlepšení sejevila jako přetrvávající, když byl epoprostenol podáván po dobu nejméně 36 měsíců v otevřené, nerandomizované studii.

Statisticky významné zlepšení bylo pozorováno u zátěžové kapacity (p = 0,001), měřené pomocí 6MWT u pacientů, kterým byla podávána kontinuální intravenózní infuze epoprostenolu plus konvenční terapie (n = 52) po dobu 8 nebo 12 týdnů v porovnání s pacienty, kterým byla podávána samotná konvenční terapie (n = 54) (kombinované výsledky po 8 a 12 týdnech - změny proti výchozímu stavu – medián 49 proti -4 metrů; průměr 55 proti -4 metrů). Zlepšení bylo patrné již první týden léčby. Po ukončení léčby došlo, ve 12týdenní studii, ke zlepšení přežití u pacientů s funkční třídou NYHA III a IV. Osm ze 40 (20 %) pacientů, kterým byla podávána samotná konvenční terapie, zemřelo, zatímco žádný pacient z 41, kterým byl podáván epoprostenol, nezemřel (p = 0,003).

Dlouhodobé podávání kontinuální infuze epoprostenolu pacientům s PAH/SSD bylo hodnoceno v prospektivní, otevřené randomizované studii trvající 12 týdnů, porovnávající kombinaci epoprostenolu a konvenční terapie (n = 56) proti konvenční terapii samotné (n = 55). S výjimkou 5 pacientů s NYHA funkční klasifikací třídy II, byli všichni pacienti klasifikováni jako třída III nebo IV. Konvenční terapie se lišila u jednotlivých pacientů a zahrnovala některá z následujících léčiv: antikoagulancia u všech pacientů, doplňkové podávání kyslíku a diuretika u dvou třetin pacientů, perorální vazodilatancia u 40 % pacientů a digoxin u třetiny pacientů. Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo zlepšení 6MWT. Medián výchozích hodnot byl u samotné konvenční terapie 240 metrů a u epoprostenolu plus konvenční terapie 270 metrů. Statisticky významné zvýšení CI a statisticky významné snížení PAPm, RAPm, PVR a SAPm po 12 týdnech léčby bylo pozorováno u pacientů, kterým byl dlouhodobě podáván epoprostenol proti těm, kterým podáván nebyl.

Po 12 týdnech byl pozorován statistický rozdíl ($p < 0,001$) ve změně proti výchozím hodnotám 6MWT u skupiny, které byl podáván epoprostenol a konvenční terapie v porovnání se skupinou, které byla podávána samotná konvenční terapie (medián: 63,5 proti – 36,0 metrů; průměr: 42,9 proti - 40, 7 metrů).

Zlepšení bylo u některých pacientů patrné na konci prvního týdne léčby. Zvýšení zátěžové kapacity bylo provázeno statisticky významným zlepšením u dyspnoe, měřeno pomocí Borg Dyspnoea Index. Ve 12 týdnů se zlepšila funkční klasifikace NYHA u 21 pacientů z 51 (41 %) léčených epoprostenolem naproti tomu ve skupině léčené samotnou konvenční terapií nedošlo ke zlepšení u žádného ze 48 pacientů. V obou skupinách však u vyššího počtu pacientů (28/51 [55 %] ve skupině s epoprostenolem a 35/48 [73 %] ve skupině se samotnou konvenční terapií) nedošlo k žádné změně ve funkční třídě a u 2/51 (4 %) pacientů ze skupiny s epoprostenolem a u 13/48 (27 %) pacientů ze skupiny se samotnou konvenční terapií došlo ke zhoršení.

Po 12 týdnech nebyl pozorován statisticky významný rozdíl v přežití u pacientů s PAH/SSD léčených epoprostenolem oproti pacientům léčeným samotnou konvenční terapií. Na konci léčby zemřeli 4 z 56 (7 %) pacientů, kterým byl podáván epoprostenol a 5 z 55 (9 %) pacientů, kterým byla podávána samotná konvenční terapie.

Hemodialýza

Vliv epoprostenolu na agregaci krevních destiček závisí na dávce (při nitrožilní aplikaci v rozmezí 2 až 16 nanogramů/kg/min). Při dávkách 4 nanogramy/kg/min a více dochází k významné inhibici agregace destiček indukované adenzindifosfátem.

Vliv na krevní destičky vymizí v průběhu 2 hodin po ukončení infuze a hemodynamické změny vyvolané epoprostenolem se normalizují během 10 minut od ukončení sedesátiminutové infuze s dávkou v rozmezí 1 až 16 nanogramů/kg/min.

Vyšší dávky epoprostenolu (20 nanogramů/kg/min) rozptýlí cirkulující agregáty destiček a až dvojnásobně prodlouží dobu kožní krvácivosti.

Epoprostenol zesiluje antikoagulační aktivitu heparinu asi o 50 %, pravděpodobně snížením uvolňování faktoru neutralizujícího heparin.

V šesti studiích kontrolovaných heparinem a v pěti akutních studiích bylo hodnoceno použití epoprostenolu všeobecně v rámci hemodialýzy za použití různých technik. Primární měření účinnosti zahrnovalo clearance močovinnového dusíku v krvi (BUN) a kreatininu v rámci dialýzy, odstranění tekutin (ultrafiltrace) v rámci dialýzy a srážlivost v mimotělním okruhu.

Významná srážlivost (nutnost trvalého přerušení dialýzy nebo nutnost výměny dialyzačního přístroje) se vyskytla přibližně u 9 % ($n = 56$) všech dialýz s podáním epoprostenolu a u < 1 % ($n = 1$) všech dialýz s podáním heparinu v hlavních kontrolovaných studiích a akutních studiích. Většina dialýz s podáním epoprostenolu (67 %), u kterých byla nutná výměna dialyzačního přístroje, byla následně dokončena bez výskytu srážlivosti. Nicméně 9 z 27 dialýz s podáním epoprostenolu však nebylo úspěšně dokončeno ani po opakovaném úsilí.

Nehledě na technické potíže, které se vyskytovaly zřídka u obou typů léčby, nedošlo k závažnému dialýzu omezujícímu srážení u 93 % všech dialýz s podáním epoprostenolu a u 99 % všech dialýz s podáním heparinu.

Méně významná srážení (dostatečná k tomu, aby byla zapotřebí intervence, ale nevyžadující trvalé přerušení dialýzy nebo výměnu dialyzačního přístroje) byla hlášena častěji u dialýzy s podáním epoprostenolu než u dialýzy s podáním heparinu. Méně významná srážení se

nevyskytla u žádné dialýzy s podáním heparinu a vyskytla se u 5 % (n = 32) dialýz s podáním epoprostenolu.

Viditelná srážení (bez nutnosti intervence) byla hlášena u dalších 31 % dialýz s podáním epoprostenolu a u 5 % dialýz s podáním heparinu.

Aby bylo možné stanovit, zda je u pacientů podstupujících hemodialýzu zvýšení rizika krvácení méně časté, pokud je jim podáván epoprostenol, než pokud je jim podáván heparin, byly provedeny 2 významné prospektivní kontrolované studie. Každému pacientovi byla náhodně přiřazena sekvence dialýz s podáním epoprostenolu nebo s podáním heparinu. Poté absolvoval až 6 dialýz v jedné studii a až 3 dialýzy ve druhé studii.

Riziko krvácení bylo definováno jako:

- Velmi vysoké riziko – aktivní krvácení v době zahájení dialýzy
- Vysoké riziko – aktivní krvácení během 3 dnů před dialýzou, které ustalo v pre-dialyzační fázi; nebo rána po chirurgickém zákroku nebo úrazu během 3 dnů před dialýzou

Ve významných kontrolovaných studiích podstoupilo dvanáct pacientů s velmi vysokým rizikem krvácení 35 dialýz s podáním epoprostenolu a 11 pacientů podstoupilo 28 dialýz s podáním heparinu. V akutních studiích podstoupilo šestnáct pacientů 24 dialýz s podáním epoprostenolu.

Ve významných kontrolovaných studiích, kde byly ve všech dialýzách kombinovány oba typy léčby (podávání heparinu nebo epoprostenolu), se u více pacientů, kterým byl podán heparin, vyskytlo krvácení během dne před dialýzou (n = 13/17 proti 8/23), dne dialýzy (n = 25/28 proti 16/35) a během dne po dialýze (n = 16/24 proti 5/24) v porovnání s pacienty, kterým byl podán epoprostenol ve stejných časových intervalech.

U pacientů s přetrvávajícím krvácením byly vyhodnoceny změny v závažnosti krvácení. Závažnost krvácení se snížila častěji u pacientů, kterým byl podán epoprostenol během dne před dialýzou a v den dialýzy (před dialýzou: n = 4/8; v den dialýzy n = 6/16), než u pacientů, kterým byl podán heparin (před dialýzou: n = 4/13; v den dialýzy: n = 4/25). Avšak následující dny po dialýze bylo pozorováno opětovné zhoršení u epoprostenolu (n = 1/5) v porovnání s heparinem (n = 8/16). Závažnost krvácení se zvýšila pouze v 1 den dialýzy u epoprostenolu (n = 1/16), zatímco u heparinu se závažnost krvácení zvýšila v 5 dnech dialýzy (n = 5/25) a ve 2 dnech před dialýzou (n = 2/13).

Pacienti, u kterých nebylo jasně prokázáno krvácení těsně před první studijní dialýzou, ale u kterých se krvácení vyskytlo během tří dnů před dialýzou, byli klasifikováni jako skupina s vysokým rizikem krvácení. Ve významných kontrolovaných studiích podstoupilo devatenáct pacientů 51 dialýz s podáním heparinu a 19 pacientů podstoupilo 44 dialýz s podáním epoprostenolu.

Po zkombinování všech dialýz se zdá, že u mírně vyššího počtu pacientů, kterým byl podán epoprostenol, se vyskytovalo krvácení před dialýzou (n = 12/25 proti 8/32), při dialýze (n = 23/44 proti 14/51) a po dialýze (n = 8/34 proti 5/44), v porovnání s pacienty, kterým byl podán heparin.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vzhledem k chemické nestabilitě, vysoké účinnosti a krátkému poločasu epoprostenolu nebylo možné určit vhodnou a přesnou metodu ke stanovení epoprostenolu v biologických tekutinách.

Intravenózně podaný epoprostenol se z krve rychle distribuuje do tkání.

Při normálním fyziologickém pH a teplotě se epoprostenol spontánně štěpí na 6-oxo-prostaglandin F_{1α}, přestože do určité míry podléhá i enzymatické degradaci na další produkty.

Po aplikaci epoprostenolu značeného radionuklidem u člověka se podařilo objevit minimálně 16 metabolitů a 10 z nich strukturálně identifikovat.

Na rozdíl od celé řady dalších prostaglandinů se epoprostenol nemetabolizuje během průchodu plicní cirkulací.

Poločas spontánního štěpení na 6-oxo-prostaglandin F_{1α} se u člověka odhaduje na max. 6 minut, může se však pohybovat i v rozmezí 2 až 3 minut, jak dokládají výsledky rychlosti degradace epoprostenolu v lidské krvi *in vitro*.

Po podání epoprostenolu značeného radionuklidem u člověka bylo zjištěno 82 % radioaktivity v moči a 4 % ve stolici.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Dlouhodobé studie na zvířatech ke stanovení karcinogenního potenciálu epoprostenolu nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek pro infuzní roztok:

Mannitol

Glycin

Chlorid sodný

Hydroxid sodný (k úpravě pH)

Rozpouštědlo pro parenterální použití:

Glycin

Chlorid sodný

Hydroxid sodný (k úpravě pH)

Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 4.2.

6.3 Doba použitelnosti

Prášek a rozpouštědlo pro infuzní roztok: 3 roky.

Doba použitelnosti rekonstituovaného/naředěného infuzního roztoku: Rekonstituované roztoky nesmí být podávány po dobu delší než 12 hodin, pokud jsou podávány při pokojové teplotě (mezi 15 °C a 25 °C). Mají být uchovávány při teplotě do 25 °C a chráněny před světlem. Pokud infuzní pumpa umožňuje použití chladového návleku, může být roztok použit

po dobu 24 hodin, za předpokladu, že je chladový návlek v průběhu dne podle potřeby vyměňován.

Rekonstituované roztoky přípravku Flolan mohou být uchovávány v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu maximálně 40 hodin před podáním při pokojové teplotě. V takovém případě nesmí podávání roztoku překročit 8 hodin při pokojové teplotě.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Prášek pro infuzní roztok:

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před světlem. Uchovávejte v suchu. Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu.

Rozpouštědlo pro parenterální použití:

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem. Chraňte před světlem. Uchovávejte v původním obalu.

Rozpouštědlo neobsahuje žádné konzervační látky, proto může být injekční lahvička použita pouze jednou a poté musí být zlikvidována.

Rekonstituce a ředění mají být provedeny bezprostředně před použitím (viz body 4.2, 6.3 a 6.6).

Čerstvě připravené roztoky epoprostenolu pro léčbu plicní arteriální hypertenze mají být použity během 12 hodin při 25 °C nebo uchovávány maximálně 40 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C. Pokud infuzní pumpa umožňuje použití chladového návleku, může být roztok použit po dobu 24 hodin, za předpokladu, že je chladový návlek v průběhu dne podle potřeby vyměňován.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Prášek pro infuzní roztok:

Injekční lahvička z bezbarvého skla (typ 1), zátka ze syntetické butylové pryže, hliníkový kryt s odlamovacím uzávěrem.

Rozpouštědlo pro parenterální použití:

Injekční lahvička z bezbarvého skla (typ 1), zátka ze syntetické butylové pryže, vnější hliníkový kryt s odklápěcím plastovým uzávěrem.

Velikosti balení:

Plicní arteriální hypertenze

K dispozici jsou následující čtyři balení určená k použití při léčbě plicní arteriální hypertenze:

- Jedna injekční lahvička obsahující 0,5 mg prášku a jedna nebo dvě lahvičky obsahující rozpouštědlo a filtrační jednotka.
- Jedna injekční lahvička obsahující 1,5 mg prášku a jedna nebo dvě lahvičky obsahující rozpouštědlo a filtrační jednotka
- Jedna injekční lahvička obsahující 0,5 mg prášku
- Jedna injekční lahvička obsahující 1,5 mg prášku

Hemodialýza

Pro použití při hemodialýze je vhodné pouze balení obsahující 0,5 mg prášku.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Stabilita roztoků přípravku Flolan je podmíněna hodnotami pH. K ředění lyofilizovaného přípravku Flolan je nutné použít pouze přibalené rozpouštědlo a k dalšímu ředění je třeba použít doporučené infuzní roztoky v uvedeném poměru. V opačném případě hrozí, že se změní pH roztoku.

Rekonstituce, ředění a výpočet rychlosti infuze:

Přípravě infuze a výpočtu její rychlosti je třeba věnovat zvláštní pozornost. Je třeba přesně dodržovat následující postup.

Rekonstituci a ředění přípravku Flolan je třeba provádět těsně před klinickým použitím a za aseptických podmínek.

Hemodialýza

Balení vhodné k použití při hemodialýze obsahuje 0,5 mg lyofilizovaného přípravku Flolan a 50 ml rozpouštědla.

Rekonstituce:

1. Používejte pouze rozpouštědlo k tomu určené.
2. Asi 10 ml rozpouštědla natáhněte do sterilní injekční stříkačky a vstříkněte ho do injekční lahvičky obsahující 0,5 mg lyofilizovaného prášku přípravku Flolan. Jemně třepete injekční lahvičkou, dokud se prášek nerozpustí.
3. Vzniklý roztok přípravku Flolan natáhněte do injekční stříkačky, vstříkněte ho do zbývajících rozpouštědla a důkladně protřepejte.

Takto vzniklý roztok odpovídá koncentrovanému roztoku a obsahuje 10 000 nanogramů/ml přípravku Flolan. Pouze tento koncentrovaný roztok je vhodný k dalšímu ředění před použitím.

Po rekonstituci 0,5 mg prášku přípravku Flolan v 50 ml rozpouštědla bude mít výsledný roztok k injekční aplikaci pH přibližně 10,5 a obsah sodíkových iontů bude přibližně 56 mg.

Ředění:

Koncentrovaný roztok se před použitím obvykle dále ředí. Lze použít 0,9% w/v roztok chloridu sodného, pokud poměr objemu 0,9% w/v roztoku chloridu sodného a objemu koncentrovaného roztoku nebude vyšší než 6:1 (např. 50 ml koncentrovaného roztoku se naředí přidáním maximálně 300 ml 0,9% w/v roztoku chloridu sodného).

Ostatní obvykle používané roztoky k nitrožilní aplikaci nejsou pro ředění koncentrovaného roztoku vhodné, neboť se s nimi nedosáhne požadované hodnoty pH. Roztoky přípravku Flolan jsou při nízkých hodnotách pH méně stabilní.

Při ředění koncentrovaného roztoku se postupuje tak, že se roztok natáhne do větší injekční stříkačky. Na stříkačku se nasadí sterilní filtr, který je součástí balení.

Koncentrovaný roztok se pod stálým, ale ne příliš velkým tlakem vstříkne do zvoleného infuzního roztoku. K filtraci 50 ml koncentrovaného roztoku obvykle stačí 70 sekund. Vzniklý roztok je třeba důkladně protřepat.

Filtrační jednotku lze použít pouze jednou, potom je nutné ji zlikvidovat.

Pokud se při rekonstituci a ředění dodrží popsaný postup, budou mít infuzní roztoky přípravku Flolan hodnotu pH kolem 10 a zachovají si 90 % své původní účinnosti po dobu přibližně 12 hodin při teplotě 25 °C.

Výpočet rychlosti infuze:

Rychlost infuze se vypočítá podle následující rovnice:

$$\text{rychlost infuze (ml/min)} = \frac{\text{dávka (nanogramy/kg/min)} \times \text{tělesná hmotnost (kg)}}{\text{koncentrace roztoku (nanogramy/ml)}}$$

$$\text{rychlost infuze (ml/h)} = \text{rychlost infuze (ml/min)} \times 60$$

Příklady rychlosti infuze:

Při hemodialýze lze přípravek Flolan podávat v koncentrovaném roztoku (a) a/nebo v naředěné podobě (b).

a) Použití koncentrovaného roztoku, tj. 10 000 nanogramů/ml přípravku Flolan:

Dávka (nanogramy /kg/min)	Tělesná hmotnost (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
	Rychlost průtoku v ml/h							

b) Použití naředěného roztoku:

Běžně používané ředění: 10 ml koncentrovaného roztoku a 40 ml 0,9% w/v roztoku chloridu sodného.

Výsledná koncentrace: 2000 nanogramů/ml přípravku Flolan.

Dávka (nanogramy /kg/min)	Tělesná hmotnost (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
	Rychlost průtoku v ml/h							

Při podávání pomocí infuzní pumpy, která je schopná dodávat stálý malý objem infuze, lze vhodné poměrné množství koncentrovaného roztoku naředit pomocí sterilního 0,9% w/v roztoku chloridu sodného.

Plicní arteriální hypertenze

K léčbě plicní arteriální hypertenze jsou k dispozici následující čtyři balení:

- Jedna injekční lahvička obsahující sterilní lyofilizovaný přípravek Flolan v množství odpovídajícím 0,5 mg, a jedna nebo dvě injekční lahvičky o obsahu 50 ml s rozpouštědlem a filtrační jednotka.
- Jedna injekční lahvička obsahující sterilní lyofilizovaný přípravek Flolan v množství odpovídajícím 1,5 mg, a jedna nebo dvě injekční lahvičky o obsahu 50 ml s rozpouštědlem a filtrační jednotka.
- Jedna injekční lahvička obsahující sterilní lyofilizovaný přípravek Flolan v množství odpovídajícím 0,5 mg dodávaná samostatně.
- Jedna injekční lahvička obsahující sterilní lyofilizovaný přípravek Flolan v množství odpovídajícím 1,5 mg dodávaná samostatně.

V úvodu léčby je nutné použít balení obsahující rozpouštědlo. Při dlouhodobé terapii přípravkem Flolan lze výslednou koncentraci roztoku zvýšit přidáním dalších 0,5 mg nebo 1,5 mg lyofilizovaného přípravku Flolan.

Ke zvýšení výsledné koncentrace roztoku lze použít pouze injekční lahvičky se stejným množstvím farmaka, jaké bylo v injekčních lahvičkách úvodního balení.

Rekonstituce:

Je třeba postupovat podle pokynů k hemodialýze. Jestliže se balení obsahující 1,5 mg přípravku Flolan rekonstituuje s 50 ml sterilního rozpouštědla, bude výsledná koncentrace 30 000 nanogramů/ml.

Ředění:

Při léčbě plicní arteriální hypertenze lze přípravek Flolan použít ve formě koncentrovaného roztoku nebo v ředěné podobě. K dalšímu ředění přípravku Flolan lze použít pouze rozpouštědlo dodávané spolu s přípravkem. Pokud se má přípravek Flolan aplikovat pacientům s plicní arteriální hypertenzí, nesmí se použít 0,9% w/v roztok chloridu sodného. U pacientů s plicní arteriální hypertenzí se přípravek Flolan nesmí podávat s jinými parenterálními roztoky ani léčivými přípravky.

Koncentrovaný roztok se ředí tak, že se natáhne do velké injekční stříkačky a na ni se nasadí sterilní filtr.

Koncentrovaný roztok se při stálém, ale ne příliš velkém tlaku vstříkne do rozpouštědla. K filtraci 50 ml koncentrovaného roztoku obvykle stačí 70 sekund. Roztok se musí důkladně protřepat.

Filtrační jednotku lze použít pouze jednou a pak se musí zlikvidovat.

K léčbě plicní arteriální hypertenze se obvykle používají následující koncentrace:

- 5 000 nanogramů/ml – obsah jedné injekční lahvičky přípravku Flolan 0,5 mg rekonstituovaný a naředěný do celkového objemu 100 ml v rozpouštědle.
- 10 000 nanogramů/ml – obsah dvou injekčních lahviček přípravku Flolan 0,5 mg rekonstituovaný a naředěný do celkového objemu 100 ml v rozpouštědle.
- 15 000 nanogramů/ml – 1,5 mg přípravku Flolan, rekonstituovaného a zředěného do celkového objemu 100 ml ve sterilním ředícím roztoku v rozpouštědle.

Výpočet rychlosti infuze:

Rychlost infuze lze vypočítat podle vzorce uvedeného výše pro aplikaci v rámci hemodialýzy. Dále jsou uvedeny některé koncentrace běžně používané u pacientů s plicní arteriální hypertenzí.

Rychlost infuze při koncentraci 5 000 nanogramů/ml:

Příklad pro dávkování s použitím koncentrace 5 000 nanogramů/ml										
Dávka (nanogramy/ kg/min)	Tělesná hmotnost (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
	Rychlost průtoku v ml/h									

Rychlost infuze při koncentraci 15 000 nanogramů/ml:

Příklad pro dávkování s použitím koncentrace 15 000 nanogramů/ml								
Dávka (nanogramy /kg/min)	Tělesná hmotnost (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
	Rychlost průtoku v ml/h							

Při dlouhodobém podávání přípravku Flolan mohou být nutné vyšší rychlosti infuze a proto i koncentrovanější roztoky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

<[Doplní se na národní úrovni]>

<[viz Příloha I- doplní se na národní úrovni]> [Pro referrals/arbitrážní řízení]

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

<[Doplní se na národní úrovni]>

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

<[Doplní se na národní úrovni]>

10. DATUM REVIZE TEXTU

<[Doplní se na národní úrovni]>

OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA obsahující lahvičky s práškem a lahvičky s rozpouštědlem

Flolan 0,5 mg prášek a rozpouštědlo pro infuzní roztok

Flolan 1,5 mg prášek a rozpouštědlo pro infuzní roztok

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Flolan 0,5 mg prášek a rozpouštědlo pro infuzní roztok

Flolan 1,5 mg prášek a rozpouštědlo pro infuzní roztok

Epoprostenolum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna lahvička obsahuje epoprostenolum natricum odpovídající 0,5 mg epoprostenolum.

Jedna lahvička obsahuje epoprostenolum natricum odpovídající 1,5 mg epoprostenolum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Prášek pro infuzní roztok: manitol, glycin, chlorid sodný, hydroxid sodný (k úpravě pH)

Rozpouštědlo pro parenterální použití: glycin, chlorid sodný, hydroxid sodný (k úpravě pH), voda na injekci

Tento přípravek obsahuje sodík: další údaje viz příbalová informace

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro infuzní roztok

Prášek pro infuzní roztok

Rozpouštědlo pro parenterální použití

0,5 mg injekční lahvička s práškem pro infuzní roztok, 1 injekční lahvička s rozpouštědlem, 1 filtrační jednotka

0,5 mg injekční lahvička s práškem pro infuzní roztok, 2 injekční lahvičky s rozpouštědlem, 1 filtrační jednotka

1,5 mg injekční lahvička s práškem pro infuzní roztok, 1 injekční lahvička s rozpouštědlem, 1 filtrační jednotka

1,5 mg injekční lahvička s práškem pro infuzního roztok, 2 injekční lahvičky s rozpouštědlem, 1 filtrační jednotka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím je nutné prášek rekonstituovat a naředit.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Používejte podle pokynů svého lékaře.

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

Pro informaci o době použitelnosti naředěného/rekonstituovaného přípravku si přečtěte příbalovou informaci.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Prášek pro infuzní roztok:

Injekční lahvičky uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před světlem. Chraňte před vlhkostí. Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu.

Rozpouštědlo pro parenterální použití:

Rozpouštědlo uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem. Chraňte před světlem. Uchovávejte v původním obalu.

Rozpouštědlo neobsahuje konzervační látky, lahvička proto může být použita pouze jednou a poté zlikvidována.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

<[Doplní se na národní úrovni] >

<[viz Příloha I- doplní se na národní úrovni]> [Pro referraly/arbitrážní řízení]

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

<[Doplní se na národní úrovni] >

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

<[Doplní se na národní úrovni] >

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

<[Doplní se na národní úrovni] >

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

NÁLEPKA na lahvičku s rozpouštědlem

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Rozpouštědlo pro parenterální použití pro přípravek Flolan
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Intravenózní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP
Pro informaci o době použitelnosti naředěného/rekonstituovaného přípravku si přečtěte příbalovou informaci.

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

Jedna injekční lahvička obsahuje 50 ml rozpouštědla pro parenterální použití

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

NÁLEPKA na lahvičku s práškem

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Flolan 0,5 mg prášek pro infuzní roztok
Flolan 1,5 mg prášek pro infuzní roztok
Intravenózní podání
Epoprostenolum

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Intravenózní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP
Pro informaci o době použitelnosti naředěného/rekonstituovaného přípravku si přečtěte příbalovou informaci.

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

Jedna injekční lahvička obsahuje epoprostenolum 0,5 mg (jako epoprostenolum natriicum)
Jedna injekční lahvička obsahuje epoprostenolum 1,5 mg (jako epoprostenolum natriicum)

6. JINÉ

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro uživatele

Flolan 0,5 mg prášek a rozpouštědlo pro infuzní roztok
Flolan 1,5 mg prášek a rozpouštědlo pro infuzní roztok

Epoprostenolum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je přípravek Flolan a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Flolan používat
3. Jak se přípravek Flolan používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Flolan uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Flolan a k čemu se používá

Přípravek Flolan obsahuje léčivou látku epoprostenol, která patří do skupiny léčiv nazývané prostaglandiny, které brání tvorbě krevních sraženin a rozšiřují krevní cévy.

Přípravek Flolan se používá k léčbě plicního onemocnění nazývaného “plicní arteriální hypertenze,” při kterém dochází ke zvýšení krevního tlaku v cévách v plicích. Přípravek Flolan krevní cévy rozšiřuje a tím krevní tlak v plicích snižuje.

Přípravek Flolan se používá k zabránění tvorby krevních sraženin v průběhu hemodialýzy v případech, kdy nemůže být použit heparin.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Flolan používat

Nepoužívejte přípravek Flolan

- **jestliže jste alergický(á)** na epoprostenol nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- **jestliže máte srdeční selhání**
- **jestliže u Vás po zahájení léčby tímto přípravkem začne docházet k hromadění tekutin v plicích způsobujícímu dušnost**

Pokud si myslíte, že se Vás cokoli z toho týká, **neužívejte přípravek Flolan** dříve, než se poradíte se svým lékařem.

Upozornění a opatření

Než Vám bude přípravek Flolan podán, Váš lékař potřebuje vědět:

- zda nemáte nějaké problémy **s krvácením**.

Poškození kůže v místě vpichu injekce

Přípravek Flolan se podává do žíly. Je důležité, aby nedocházelo k úniku tohoto léčivého přípravku z žíly do okolní tkáně. Pokud se tak stane, může dojít k poškození kůže s následujícími příznaky:

- citlivost (na dotek)
- pálení
- bodání
- otok
- zarudnutí.

Může dojít i k následné tvorbě puchýřů a olupování kůže. Při léčbě přípravkem Flolan je důležité, abyste si kontroloval(a) místo vpichu injekce.

Pokud dojde v místě aplikace k zanícení, objeví se bolest nebo otok, nebo pokud zaznamenáte tvorbu puchýřů nebo olupování kůže, neprodleně **kontaktuje zdravotnické zařízení**.

Účinky přípravku Flolan na krevní tlak a srdeční frekvenci

Přípravek Flolan může vést ke zrychlení nebo zpomalení srdeční frekvence. Rovněž může dojít k výraznému poklesu krevního tlaku. Při léčbě přípravkem Flolan Vám budou srdeční frekvence a krevní tlak pravidelně kontrolovány. Příznaky nízkého krevního tlaku zahrnují **závrat' a mdlobu**.

Pokud se u Vás tyto příznaky objeví, **sdělte to svému lékaři**. Je možné, že bude potřeba dávku snížit, nebo infuzi zastavit.

Další léčivé přípravky a přípravek Flolan

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době nebo které možná budete užívat, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Některé léky mohou ovlivňovat způsob, jakým přípravek Flolan účinkuje, nebo mohou zvyšovat pravděpodobnost, že se u Vás objeví nežádoucí účinky. Přípravek Flolan může rovněž ovlivňovat způsob, jakým účinkují jiné léky. To se týká:

- léků užívaných k léčbě **vysokého krevního tlaku**
- léků užívaných k **prevenci tvorby krevních sraženin**
- léků užívaných k **rozpuštění krevních sraženin**
- léků užívaných k léčbě **zánětů nebo bolesti** (rovněž nazývaných nesteroidní antiflogistika, NSAID)
- digoxinu (užívaného k léčbě **srdečních onemocnění**).

Pokud kterýkoli z těchto léků užíváte, **sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi**.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, myslíte si, že byste mohla být těhotná nebo těhotenství plánujete, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože příznaky Vašeho onemocnění se mohou během těhotenství zhoršit.

Není známo, zda složky přípravku Flolan mohou přecházet do mateřského mléka. Po dobu léčby přípravkem Flolan své dítě nekojte.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Vaše léčba může mít vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Neřid'te ani neobsluhujte stroje, pokud se necítíte naprosto v pořádku.

Přípravek Flolan obsahuje sodík.

3. Jak se přípravek Flolan používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Váš lékař rozhodne o tom, jaká dávka přípravku Flolan je vhodná právě pro Vás. Podávané množství přípravku se stanovuje na základě tělesné hmotnosti a typu onemocnění. Dávka může být zvyšována nebo snižována v závislosti na odpovědi na léčbu.

Přípravek Flolan se podává pomalou infuzí (kapačkou) přímo do žíly.

Plicní arteriální hypertenze

První dávka se podává v nemocnici. To je proto, že Vás lékař musí pečlivě sledovat a najít pro Vás nejvhodnější dávku.

Léčba se zahajuje infuzí přípravku Flolan. Dávka se postupně zvyšuje, dokud nedojde ke zmírnění příznaků onemocnění a dokud je možné zvládat všechny nežádoucí účinky. Jakmile je stanovena nejvhodnější dávka, zavede se do žíly permanentní žilní katetr (trubička). Poté lze v léčbě pokračovat pomocí infuzní pumpy.

Hemodialýza

Infuze přípravku Flolan se podává v průběhu dialýzy.

Užívání přípravku Flolan v domácím prostředí (pouze při léčbě plicní arteriální hypertenze)

Pokud se léčíte sám(sama) v domácím prostředí, Váš lékař nebo zdravotní sestra Vám ukáží, jak se přípravek Flolan připravuje a používá. Rovněž Vám poradí, jak v případě nutnosti léčbu ukončit. Ukončení léčby přípravkem Flolan musí být postupné. Je velmi důležité, abyste postupoval(a) přesně podle jejich instrukcí.

Přípravek Flolan se dodává ve formě prášku ve skleněné injekční lahvičce. Před použitím je potřeba prášek rozpustit v přiloženém roztoku. Tento roztok neobsahuje žádné konzervační látky. Pokud Vám část dávky zbude, je nutné ji vyhodit.

Péče o injekční set

Pokud máte v žíle zavedenou kanylu, je **velmi důležité**, abyste toto místo udržoval(a) zcela čisté, jinak byste mohl(a) dostat infekci. Lékař nebo zdravotní sestra Vám ukáží, jak se kanyla a okolní kůže čistí. Je velmi důležité, abyste postupoval(a) přesně podle jejich instrukcí.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Flolan, než jste měl(a)

Jestliže se domníváte, že jste použil(a) nebo Vám bylo podáno více přípravku Flolan, než jste měl(a), **okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc**. Příznaky předávkování mohou zahrnovat bolest hlavy, pocit na zvracení, zvracení, zrychlení srdeční frekvence, pocit horka nebo mravenčení, pocit na omdlení (závrať).

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Flolan

Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Flolan

Ukončení léčby přípravkem Flolan musí být postupné. Pokud je léčba zastavena příliš rychle, mohou se objevit závažné nežádoucí účinky, včetně závratí, pocitu slabosti a obtíží s dýcháním. Pokud máte potíže s infuzní pumpou nebo s injekční linkou, která se zastaví nebo

brání léčbě přípravkem Flolan neprodleně kontaktujte **svého lékaře, zdravotní sestru nebo nemocnici**.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto léčivého přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se u Vás objeví následující příznaky, sdělte to neprodleně svému lékaři nebo zdravotní sestře, protože to mohou být známky infekce v krvi nebo nízkého krevního tlaku nebo závažného krvácení:

- Cítíte, že Vaše srdce bije rychleji, nebo máte bolesti na hrudi nebo jste dušný(á).
- Pociťujete závratě nebo máte pocit na omdlení, zejména pokud stojíte.
- Máte horečku nebo třesavku.
- Dochází u Vás k častějšímu nebo déle trvajícím krvácením.

Pokud se u Vás vyskytnou jakékoli nežádoucí účinky, včetně těch, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře.

Velmi časté nežádoucí účinky

Mohou se objevit **u více než 1 osoby z 10**:

- bolest hlavy
- bolest čelisti
- bolest
- zvracení
- pocit na zvracení (nauzea)
- průjem
- zarudnutí obličeje

Časté nežádoucí účinky

Mohou se objevit **až u 1 osoby z 10**:

- infekce v krvi (septikémie, sepse)
- zrychlení srdeční frekvence
- zpomalení srdeční frekvence
- nízký krevní tlak
- krvácení z různých míst (například z nosu nebo z dásní) a snadnější tvorba modřin než obvykle
- žaludeční nevolnost nebo bolest břicha
- bolest na hrudi
- bolest kloubů
- pocit úzkosti, nervozity
- vyrážka
- bolest v místě vpichu injekce

Časté nežádoucí účinky, které se mohou projevit v krevních testech

- snížení počtu krevních destiček (buňky, které se podílejí na srážení krve)

Méně časté nežádoucí účinky

Mohou se objevit **až u 1 osoby ze 100**:

- pocení
- sucho v ústech

Vzácné nežádoucí účinky

Mohou se objevit **až u 1 osoby z 1000**:

- infekce v místě vpichu injekce

Velmi vzácné nežádoucí účinky

Mohou se objevit **až u 1 osoby z 10 000**:

- pocit tísně na hrudi
- pocit únavy, slabost
- pocit podrážděnosti
- bledost kůže
- zarudnutí v místě vpichu injekce
- zvýšená činnost štítné žlázy
- zablokování žilního přístupu

Další nežádoucí účinky

Není známo, u jakého počtu osob se mohou objevit:

- hromadění tekutin v plicích (plicní edém)
- zvýšení hladiny cukru (glukózy) v krvi

5. Jak přípravek Flolan uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Přípravek Flolan uchovávejte v suchu.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Chraňte před mrazem.

Plicní arteriální hypertenze

Jakmile je přípravek Flolan jednou rozpuštěn a naředěn, měl by být nejlépe použit okamžitě.

Pokud se přípravek Flolan podává pomocí infuzní pumpy, může být nutné používat k udržení jeho teploty "chladový návlek".

Při použití „chladového návleku“ lze v případě nutnosti roztok v pumpě uchovávat po dobu až 24 hodin při teplotě 2-8 °C. „Chladový návlek“ je nutné pravidelně v průběhu dne vyměňovat, aby udržoval stálou teplotu roztoku.

Pokud nepoužíváte „chladový návlek,“ lze roztok uchovávat v pumpě:

- po dobu až 12 hodin při teplotě 25 °C, pokud byl roztok právě připraven
- po dobu maximálně 8 hodin, pokud byl připraven dříve a uchováván při teplotě 2-8 °C.

Hemodialýza

Jakmile je přípravek Flolan jednou rozpuštěn a naředěn, je možné nepoužitý roztok uchovávat při teplotě 25 °C po dobu 12 hodin.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Flolan obsahuje

Léčivou látkou je epoprostenolum natriicum. Přípravek Flolan se dodává v různých silách.

Jedna lahvička obsahuje:

- 0,5 mg sodné soli epoprostenolu
- 1,5 mg sodné soli epoprostenolu

Pomocnými látkami jsou mannitol, glycin, chlorid sodný, hydroxid sodný, voda na injekci.

Jak přípravek Flolan vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Flolan je injekční roztok připravený z prášku a rozpouštědla. Prášek je bílý až téměř bílý a rozpouštědlo je čiré a bezbarvé.

K dispozici jsou čtyři balení přípravku Flolan určená pro použití při léčbě plicní arteriální hypertenze. Tato balení obsahují:

- Jednu injekční lahvičku obsahující 0,5 mg prášku a jednu nebo dvě injekční lahvičky obsahující rozpouštědlo a filtrační jednotku.
- Jednu injekční lahvičku obsahující 1,5 mg prášku a jednu nebo dvě injekční lahvičky obsahující rozpouštědlo a filtrační jednotku
- Jednu injekční lahvičku obsahující 0,5 mg prášku
- Jednu injekční lahvičku obsahující 1,5 mg prášku

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce:

<[Doplní se na národní úrovni] >

<[viz Příloha I- doplní se na národní úrovni]> [Pro referrals/arbitrážní řízení]

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Tento léčivý přípravek je v členských státech EHP registrován pod těmito názvy:

<[viz Příloha I- doplní se na národní úrovni]>

Tato příbalová informace byla naposledy revidována:

<----->

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

7. INFORMACE PRO ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY

Hemodialýza

Pro použití při hemodialýze je k dispozici pouze jeden typ balení:

- Jedna injekční lahvička obsahující 0,5 mg prášku a jedna injekční lahvička obsahující rozpouštědlo

Rekonstituce:

1. Používejte pouze rozpouštědlo k tomu určené.

2. Asi 10 ml rozpouštědla natáhněte do sterilní injekční stříkačky a vstříkněte ho do injekční lahvičky obsahující 0,5 mg lyofilizovaného prášku přípravku Flolan. Jemně třepejte lahvičkou, dokud se prášek nerozpustí.
3. Vzniklý roztok přípravku Flolan natáhněte do injekční stříkačky, vstříkněte ho do zbývajících rozpouštědla a důkladně protřepejte.

Takto vzniklý roztok odpovídá koncentrovanému roztoku a obsahuje 10 000 nanogramů/ml přípravku Flolan. Pouze tento koncentrovaný roztok je vhodný k dalšímu ředění těsně před použitím.

Po rekonstituci 0,5 mg prášku přípravku Flolan v 50 ml rozpouštědla bude mít výsledný roztok k injekční aplikaci pH přibližně 10,5 a obsah sodíkových iontů bude přibližně 56 mg.

Ředění:

Koncentrovaný roztok se před použitím obvykle dále ředí. Lze použít 0,9% w/v roztok chloridu sodného, pokud poměr objemu 0,9% w/v roztoku chloridu sodného a objemu koncentrovaného roztoku nebude vyšší než 6:1 (např. 50 ml koncentrovaného roztoku se naředí přidáním maximálně 300 ml 0,9% w/v roztoku chloridu sodného).

Ostatní obvykle používané roztoky k nitrožilní aplikaci nejsou pro ředění koncentrovaného roztoku vhodné, neboť se s nimi nedosáhne požadované hodnoty pH. Roztoky přípravku Flolan jsou při nízkých hodnotách pH méně stabilní.

Při ředění koncentrovaného roztoku se postupuje tak, že se roztok natáhne do větší injekční stříkačky. Na stříkačku se nasadí sterilní filtr, který je součástí balení.

Koncentrovaný roztok se pod stálým, ale ne příliš velkým tlakem vstříkne do zvoleného infuzního roztoku. K filtraci 50 ml koncentrovaného roztoku obvykle stačí 70 sekund. Vzniklý roztok je třeba důkladně protřepat.

Filtrační jednotku lze použít pouze jednou, potom je nutné ji zlikvidovat.

Pokud se při rekonstituci a ředění dodrží popsaný postup, budou mít infuzní roztoky přípravku Flolan hodnotu pH kolem 10 a zachovají si 90 % své původní účinnosti po dobu přibližně 12 hodin při teplotě 25 °C.

Výpočet rychlosti infuze:

Rychlost infuze se vypočítá podle následující rovnice:

$$\text{rychlost infuze (ml/min)} = \frac{\text{dávka (nanogramy/kg/min)} \times \text{tělesná hmotnost (kg)}}{\text{koncentrace roztoku (nanogramy/ml)}}$$

$$\text{rychlost infuze (ml/h)} = \text{rychlost infuze (ml/min)} \times 60$$

Při podávání pomocí infuzní pumpy, která je schopná dodávat stálý malý objem infuze, lze vhodné poměrné množství koncentrovaného roztoku naředit pomocí sterilního fyziologického roztoku.

Plicní arteriální hypertenze

K léčbě plicní arteriální hypertenze jsou k dispozici následující čtyři balení:

- Jedna injekční lahvička obsahující 0,5 mg prášku a jedna nebo dvě injekční lahvičky obsahující rozpouštědlo a filtrační jednotka.
- Jedna injekční lahvička obsahující 1,5 mg prášku a jedna nebo dvě injekční lahvičky obsahující rozpouštědlo a filtrační jednotka
- Jedna injekční lahvička obsahující 0,5 mg prášku
- Jedna injekční lahvička obsahující 1,5 mg prášku

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

V úvodu léčby je nutné použít balení obsahující rozpouštědlo. Při dlouhodobé terapii přípravkem Flolan lze výslednou koncentraci roztoku zvýšit přidáním dalších 0,5 mg nebo 1,5 mg lyofilizovaného přípravku Flolan.

Ke zvýšení výsledné koncentrace roztoku lze použít pouze injekční lahvičky se stejným množstvím farmaka, jaké bylo v injekčních lahvičkách úvodního balení.

Rekonstituce:

1. Používejte pouze rozpouštědlo k tomu určené.
2. Asi 10 ml rozpouštědla natáhněte do sterilní injekční stříkačky a vstříkněte ho do injekční lahvičky obsahující 0,5 mg prášku přípravku Flolan. Jemně třepejte lahvičkou, dokud se prášek nerozpustí.
3. Vzniklý roztok natáhněte do injekční stříkačky, vstříkněte ho do zbývajících rozpouštědla a důkladně protřepejte.

Takto vzniklý roztok odpovídá koncentrovanému roztoku a obsahuje buď 10 000 nanogramů/ml epoprostenolu (při použití síly 0,5 mg) nebo 30 000 nanogramů/ml přípravku Flolan (při použití síly 1,5 mg). Pouze tento koncentrovaný roztok je vhodný k dalšímu ředění před použitím. Po rozpuštění 0,5 mg prášku přípravku Flolan v 50 ml sterilního rozpouštědla bude mít výsledný roztok k injekční aplikaci pH přibližně 10,5 a obsah sodíkových iontů bude přibližně 56 mg.

Ředění:

Při léčbě plicní arteriální hypertenze lze přípravek Flolan použít ve formě koncentrovaného roztoku nebo v ředěné podobě. K dalšímu ředění přípravku Flolan lze použít pouze rozpouštědlo dodávané spolu s přípravkem. Pokud se má přípravek Flolan aplikovat pacientům s plicní arteriální hypertenzí, nesmí se použít 0,9% w/v roztok chloridu sodného. Koncentrovaný roztok se ředí tak, že se natáhne do velké injekční stříkačky a na ni se nasadí sterilní filtr.

Koncentrovaný roztok se při stálém, ale ne příliš velkém tlaku vstříkne do rozpouštědla. K filtraci 50 ml koncentrovaného roztoku obvykle stačí 70 sekund. Roztok se musí důkladně protřepat.

Filtrační jednotku lze použít pouze jednou a pak se musí zlikvidovat.

K léčbě plicní arteriální hypertenze se obvykle používají následující koncentrace:

- 5 000 nanogramů/ml – obsah jedné injekční lahvičky přípravku Flolan 0,5 mg rekonstituovaný a naředěný do celkového objemu 100 ml v rozpouštědle.
- 10 000 nanogramů/ml – obsah dvou injekčních lahviček přípravku Flolan 0,5 mg rekonstituovaný a naředěný do celkového objemu 100 ml v rozpouštědle.
- 15 000 nanogramů/ml – obsah jedné injekční lahvičky přípravku Flolan 1,5 mg, rekonstituovaný a naředěný do celkového objemu 100 ml v rozpouštědle.

Výpočet rychlosti infuze:

Rychlost infuze se vypočítá podle následující rovnice:

$$\text{dávka (nanogramy/kg/min)} \times \text{tělesná hmotnost (kg)}$$

$$\text{rychlost infuze (ml/min)} = \frac{\text{-----}}{\text{koncentrace roztoku (nanogramy/ml)}}$$

$$\text{rychlost infuze (ml/h)} = \text{rychlost infuze (ml/min)} \times 60$$

Při dlouhodobém podávání přípravku Flolan mohou být nutné vyšší rychlosti infuze a proto i koncentrovanější roztoky.

Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Uchovávejte v suchu.

Chraňte před mrazem.

Každý používaný chladový návlek musí být schopný udržovat teplotu rekonstituovaného roztoku.

Uchovávejte při teplotě 2 až 8 °C v průběhu celé aplikace.

Rekonstituci a ředění je třeba provádět těsně před použitím.

Rozpouštědlo neobsahuje žádné konzervační látky, proto je možné lahvičku použít pouze jednou a poté je nutné ji zlikvidovat.