

Bilag III

Produktresumé, etikettering og indlægsseddel

Bemærk! Dette produktresumé, denne etikettering og denne indlægsseddel er den udgave, som er gyldig på tidspunktet for Kommissionens afgørelse.

Efter Kommissionens afgørelse vil medlemsstaternes kompetente myndigheder sammen med referencemedlemsstaten opdatere produktoplysningerne efter behov. Derfor repræsenterer dette produktresumé, denne etikettering og denne indlægsseddel ikke nødvendigvis den aktuelle tekst.

**PRODUKTRESUME,
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Flolan 0,5 mg pulver og solvens til infusionsvæske, opløsning
Flolan 1,5 mg pulver og solvens til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Epoprostenol 0,5 mg pulver og solvens til infusionsvæske, opløsning:
Hvert hætteglas indeholder epoprostenolnatrium svarende til 0,5 mg epoprostenol.

En ml rekonstitueret koncentreret opløsning indeholder 10.000 nanogram epoprostenol (som epoprostenolnatrium).

Epoprostenol 1,5 mg pulver og solvens til infusionsvæske, opløsning:
Hvert hætteglas indeholder epoprostenolnatrium svarende til 1,5 mg epoprostenol.

En ml rekonstitueret koncentreret opløsning indeholder 30.000 nanogram epoprostenol (som epoprostenolnatrium).

Mængden af natrium i den rekonstituerede koncentrerede opløsning svarer til ca. 55,9 mg.
Mængden af natrium i pulver til infusionsvæske, opløsning svarer til ca. 2,7 mg pr. hætteglas.
Mængden af natrium i solvens til parenteral anvendelse svarer til ca. 53,2 mg pr. hætteglas.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning:
- Hvidt eller offwhite frysetørret pulver

Solvens til parenteral anvendelse:
- Klar, farveløs opløsning (pH 10,3-10,8)

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Flolan er indiceret til:

Pulmonary arteriel hypertension

Flolan er indiceret til behandling af pulmonal arteriel hypertension (PAH) (idiopatisk eller arvelig PAH og PAH associeret med bindevævssygdom) hos patienter i WHO funktionsklasse III-IV for at forbedre funktionskapaciteten (se pkt. 5.1).

Hæmodialyse

Flolan er indiceret til brug ved hæmodialyse i akutte situationer, når anvendelse af heparin medfører stor risiko for at forårsage eller forværre blødning, eller når heparin er kontraindiceret (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Epoprostenol er kun indiceret til kontinuerlig, intravenøs infusion.

Pulmonary arteriel hypertension

Behandling må kun initieres og skal superviseres af læger med erfaring i behandling af pulmonal arteriel hypertension.

Kortvarig (akut) dosistitrering:

Denne procedure må kun udføres på hospitaler med hensigtsmæssigt nødhjælpsudstyr.

En kortvarig dosistitreringsprocedure administreret via en perifer eller central venøs adgang er nødvendig for at bestemme langtidsinfusionshastigheden. Der begyndes med en infusionshastighed på 2 nanogram/kg/min, og dosis øges med 2 nanogram/kg/min hvert 15. minut eller mere, indtil maksimalt hæmodynamisk respons er opnået, eller dosis-begrænsende farmakologiske virkninger ses. Hvis den initiale infusionshastighed på 2 nanogram/kg/min ikke tåles, skal der findes en lavere dosis, der tåles af patienten.

Kontinuerlig langtidsinfusion:

Kontinuerlig langtidsinfusion af Flolan skal gives via et centralt venekateter. Midlertidige perifere intravenøse infusioner kan gives, indtil en central adgang er etableret. Langtidsinfusioner skal indledes med 4 nanogram/kg/min under den maksimale, tålte infusionshastighed, bestemt under den kortvarige dosistitrering. Hvis den maksimale, tålte infusionshastighed er mindre end 5 nanogram/kg/min, skal langtidsinfusionen indledes ved halvdelen af den maksimale, tålte infusionshastighed.

Dosisjustering:

Langtidsinfusionshastigheden skal ændres, hvis patientens symptomer på pulmonal arteriel hypertension vedvarer, vender tilbage eller forværres, eller hvis der opstår bivirkninger på grund af en for høj dosis Flolan.

Generelt må det forventes, at der over tid bliver behov for dosisøgning.

Dosisøgning skal overvejes, hvis symptomerne på pulmonal arteriel hypertension vedvarer eller vender tilbage efter at have været forbedret. Infusionshastigheden skal øges med 1-2 nanogram/kg/min med intervaller, der er tilstrækkeligt lange til, at det kliniske respons kan vurderes. Intervallerne skal dog være på mindst 15 minutter. Når en ny infusionshastighed er fastlagt, skal patienten observeres i flere timer, og stående og liggende blodtryk samt hjertefrekvens måles for at sikre, at den nye dosis tåles.

Under langtidsinfusion kan der opstå dosisrelaterede farmakologiske virkninger i lighed med dem, der ses ved dosistitreringen, og en nedsættelse af infusionshastigheden kan være nødvendig. Lejlighedsvis kan bivirkningerne dog forsvinde uden dosisjustering. Dosis skal nedsættes gradvist med 2 nanogram/kg/min hvert 15. minut eller mere, indtil de dosisbegrænsende virkninger forsvinder. Brat seponering af Flolan eller pludselige større reduktioner af infusionshastigheden skal undgås på grund af den potentielt letale rebound-effekt (se pkt. 4.4). Bortset fra livstruende situationer (bevidstløshed, kollaps mv.) må justering af Flolans infusionshastighed kun ske under lægelig vejledning.

Hæmodialyse

Flolan er kun indiceret til kontinuerlig infusion, enten intravenøst eller i blodet via dialyseapparatet.

Følgende infusionsskema er vist at være effektivt hos voksne:

Før dialyse: 4 nanogram/kg/min intravenøst i 15 minutter.

Under dialyse: 4 nanogram/kg/min via dialyseapparatets arterielle indgang.

Infusionen skal stoppes, når dialysen er udført.

Den anbefalede dosis ved hæmodialyse må kun overskrides under nøje monitorering af patientens blodtryk.

Ældre

Der er ingen specifik information om brugen af Flolan i forbindelse med hæmodialyse eller til behandling af pulmonal arteriel hypertension hos patienter over 65 år. Generelt skal dosis til ældre vælges omhyggeligt, idet der skal tages højde for den øgede frekvens af nedsat lever-, nyre- (ved pulmonal arteriel hypertension) og hjertefunktion samt for ledsagende sygdomme og anden medikamentel behandling.

Pædiatrisk population

Epoprostenols sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt.

Administration

Tilberedning af Flolan intravenøs infusionsvæske, opløsning:

Rekonstituerede opløsninger, tilberedt i realtime, må ikke administreres over mere end 12 timer ved stuetemperatur (mellem 15 °C og 25 °C). Rekonstituerede opløsninger skal opbevares ved temperaturer under 25 °C og beskyttes mod lys.

Den rekonstituerede Flolan-infusionsvæske kan opbevares i køleskab (mellem 2 °C og 8 °C) i op til 40 timer forud for administration ved stuetemperatur. I dette tilfælde må infusionsvæsken ikke administreres over mere end 8 timer ved stuetemperatur.

Den rekonstituerede infusionsvæske skal inspiceres før administration. I tilfælde af misfarvning eller partikler skal den kasseres.

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, (se pkt. 6.6).

Epoprostenol må ikke administreres som en bolusinjektion.

4.3 Kontraindikationer

Flolan er kontraindiceret:

- hos patienter med overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- hos patienter med kongestiv hjerteinsufficiens på grund af svær venstre ventrikel dysfunktion.
- til kronisk behandling hos patienter, der udvikler lungeødem under dosistitreringen.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

På grund af den høje pH-værdi i den færdige infusionsvæske skal der udvises forsigtighed under administrationen for at undgå ekstravasation med efterfølgende risiko for vævsskader.

Flolan er en potent pulmonal og systemisk vasodilator. Den kardiovaskulære effekt forsvinder inden for 30 min efter afsluttet administration.

Flolan er en potent inhibitor af blodpladeaggregationen, hvorfor der skal tages hensyn til en øget risiko for hæmorrhagiske komplikationer, især hos patienter med andre risikofaktorer for blødning (se pkt. 4.5).

Hvis ekstrem hypotension forekommer under administration af Flolan, skal dosis reduceres eller infusionen afbrydes. I tilfælde af overdosering kan hypotension være udtalt og resultere i bevidsthedstab (se pkt. 4.9).

Blodtryk og hjertefrekvens skal kontrolleres under administrationen af Flolan.

Flolan kan både øge og nedsætte hjertefrekvensen. Det antages, at påvirkningen afhænger af både den basale hjertefrekvens og af den administrerede Flolan-koncentration.

Flolans effekt på hjertefrekvensen kan sløres ved samtidig brug af lægemidler, der påvirker de kardiovaskulære reflekser.

Det anbefales at udvise den yderste forsigtighed hos patienter med koronararteriesygdom.

Forhøjet serumglucose er set (se pkt. 4.8).

Pulmonal arteriel hypertension

Nogle patienter med pulmonal arteriel hypertension udvikler lungeødem under dosistitreringen, som kan associeres med pulmonal veneokklusionssygdom. Flolan må ikke administreres kronisk til patienter, som udvikler lungeødem under dosistitreringen (se pkt. 4.3).

Brat ophør af behandling eller afbrydelse af infusion skal undgås, bortset fra ved livstruende situationer. Brat seponering kan inducere rebound pulmonal hypertension, som kan resultere i svimmelhed, asteni, øget dyspnø og medføre død.

Kontinuerlig infusion af Flolan sker via et permanent centralt venekateter med en lille bærbar infusionspumpe. Derfor kræver behandling med Flolan, at patienten er indstillet på steril rekonstitution og administration af lægemidlet, vedligeholdelse af det permanente centrale venekateter samt intensiv og fortløbende patientuddannelse.

Der skal anvendes sterilteknik ved opløsning af lægemidlet og i vedligeholdelsen af katetret. Selv kort afbrydelse i infusionen af Flolan kan medføre hastig symptomatisk forværring. Beslutningen om behandling af pulmonal arteriel hypertension med Flolan skal baseres på patientens forståelse for, at det er overvejende sandsynligt, at behandling med Flolan vil være påkrævet i længere perioder (muligvis år). Patientens evne til at acceptere og vedligeholde et permanent intravenøst kateter med infusionspumpe skal overvejes omhyggeligt.

Hæmodialyse

Acetatbuffer i dialysevæsken kan muligvis øge Flolans hypotensive effekt.

Under hæmodialyse med Flolan skal det sikres, at minutvolumen øges mere end minimalt, således at ilttilførslen til perifere væv ikke bliver reduceret.

Flolan er ikke en konventionelt antikoagulant. Flolan er blevet anvendt med succes i stedet for heparin ved hæmodialyse, men i enkelte tilfælde er der under brugen dannet koagler i dialyseapparatet, som krævede dialysestop. Når Flolan gives alene, kan målinger som aktiveret koagulationstid være upålidelige.

Solvensen indeholder ikke konserveringsmiddel. Derfor må et hætteglas kun bruges én gang, hvorefter det kasseres.

Denne medicin indeholder natrium. Hvis patienten er på kontrolleret natriumdiæt, skal der tages hensyn hertil.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Når Flolan administreres til patienter, som samtidigt får antikoagulantia, anbefales det, at standard-koagulationsparametre monitoreres.

Flolans kardilaterende effekt kan forstærkes ved samtidig brug af andre vasodilatorer.

Som set ved andre prostaglandinanaloger kan Flolan reducere den trombolytiske effekt af vævsplasminogenaktivator (t-PA) ved at øge den hepatiske clearance af t-PA.

Ved samtidig indgift af NSAID eller andre lægemidler, der påvirker blodpladeaggregationen, er der øget blødningsrisiko.

Patienter i behandling med digoxin kan få forhøjet digoxinkoncentration i blodet ved start af Flolanbehandling. Selv om den forhøjede koncentration er forbigående, kan den være klinisk signifikant hos patienter med tilbøjelighed til digoxinforgiftning.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af epoprostenol til gravide kvinder.

Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

På grund af manglende alternative lægemidler kan epoprostenol administreres til kvinder, som vælger at fortsætte graviditeten på trods af den kendte risiko ved pulmonal arteriel hypertension under graviditet.

Amning

Det er ukendt, om epoprostenol eller dets metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Amningen skal ophøre under behandling med Flolan.

Fertilitet

Der er ingen data om virkningen af epoprostenol på fertiliteten hos mennesker. Reproduktionsstudier hos dyr har ikke vist påvirkning af fertiliteten (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Pulmonal arteriel hypertension og den terapeutiske behandling heraf kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Der er ingen data om virkningen af Flolan på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner efter administration af Flolan i forbindelse med hæmodialyse.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningerne er listet nedenfor efter organklassesystem og frekvens. Frekvenserne er defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Infektioner og parasitære sygdomme	
Almindelig	Sepsis (for det meste relateret til udstyr og administrationssystem) ¹
Blod og lymfesystem	
Almindelig	Nedsat antal blodplader, blødning fra forskellige steder (f.eks. pulmonal, gastrointestinal, epistaxis, intrakraniel, post-procedure, retroperitoneal)
Det endokrine system	
Meget sjældne	Hypertyreose
Psykiske forstyrrelser	
Almindelig	Angst, nervøsitet
Meget sjælden	Agitation
Nervesystemet	
Meget almindelig	Hovedpine
Hjerte	
Almindelig	Takykardi ² , bradykardi ³
Vaskulære sygdomme	
Meget almindelig	Ansigtserødem (også set hos patienter i narkose)
Almindelig	Hypotension
Meget sjælden	Blegghed
Luftveje, thorax og mediastinum	
Ikke kendt	Lungeødem
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig	Kvalme, opkastning, diarré
Almindelig	Abdominale koliksmærter, nogle gange som abdominal utilpashed
Ikke almindelig	Mundtørhed
Hud og subkutane væv	
Almindelig	Udslæt
Ikke almindelig	Øget svedtendens
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Meget almindelig	Kæbesmerter
Almindelig	Artralgi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Meget almindelig	Smerter (uspecifikke)
Almindelig	Smerter ved injektionsstedet*, brystsmærter
Sjælden	Lokal infektion*
Meget sjælden	Erythema ved injektionsstedet*, okklusion af langt i.v.-kateter*, matted, trykken for brystet.
Undersøgelser	
Ikke kendt	Stigning i blodglucose
* Relateret til udstyr og administrationssystem for Flolan	
¹ Kateter-relaterede infektioner forårsaget af organismer, som ikke altid anses som patogene (f.eks. mikrkokker), er rapporteret.	
² Takykardi er set ved doser på 5 nanogram/kg/min og derunder.	
³ Bradykardi, sommetider ledsaget af ortostatisk hypotension, er set hos raske ved doser større end 5 nanogram/kg/min. Bradykardi er set i forbindelse med et betydeligt fald i det systoliske og diastoliske blodtryk hos raske personer ved bevidsthed efter intravenøs administration af en dosis, der svarer til 30 nanogram/kg/min.	

4.9 Overdosering

Det primære symptom på overdosering er sandsynligvis hypotension.

Ved overdosering forstærkes typisk de farmakologiske virkninger af lægemidlet (f.eks. hypotension og komplikationer i forbindelse med hypotension).

Ved overdosering reduceres dosis eller infusionen afbrydes og passende understøttende behandling initieres om nødvendigt, f.eks. plasmaekspansion og/eller justering til pumpeflow.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antitrombotiske midler; Blodpladeaggregationshæmmere eksklusive heparin, ATC-kode: B01AC09

Virkningsmekanisme

Epoprostenolnatrium (mononatriumsalt af epoprostenol) er et naturligt forekommende prostaglandin, der syntetiseres af blodkarrenes intima. Epoprostenol er den mest potente trombocyttagregationshæmmer, som kendes. Epoprostenol er også en potent vasodilator.

Mange af epoprostenols virkninger udøves via stimulation af adenylatcyklase, som medfører en øget intracellulær koncentration af cyklisk adenosin-3,5-monofosfat (cAMP). En sekventiel stimulering af adenylatcyklase efterfulgt af aktivering af fosfodiesterase er beskrevet for humane trombocytter. Det forhøjede cAMP-niveau regulerer den intracellulære calciumkoncentration ved at stimulere calciumudskillelsen. Trombocyttagregationen hæmmes ved reduktionen af cytoplasmisk calcium, som blodpladernes form, aggregation og frigivelsesreaktioner afhænger af.

Farmakodynamisk virkning

Infusion af 4 nanogram/kg/min i 30 minutter er vist ikke at have signifikant effekt på hjerterefrekvensen eller blodtrykket. Ansigtsrødme kan dog forekomme ved disse koncentrationer.

Pulmonal arteriel hypertension

Intravenøse infusioner af epoprostenol i op til 15 minutter gav en dosisrelateret øgning af hjerteindeks (*cardiac index*, CI) og slagvolumen (SV) og et dosisrelateret fald i den pulmonale vaskulære modstand, total pulmonal modstand (TPR) og det gennemsnitlige systemiske arteriestryk (SAPm). Hos patienter med PAH var virkningen af epoprostenol på det gennemsnitlige pulmonale arteriestryk (PAPm) mindre og variabelt.

Kronisk kontinuerlig infusion af epoprostenol hos patienter med idiopatisk eller arvelig PAH er blevet undersøgt i 2 prospektive, åbne, randomiserede studier af 8 og 12 ugers varighed (henholdsvis N=25 og N=81), hvor epoprostenol + konventionel behandling blev sammenlignet med konventionel behandling alene. Den konventionelle behandling varierede fra patient til patient og inkluderede nogle eller samtlige af følgende behandlinger: antikoagulantia hos næsten alle patienter; orale vasodilatorer, diuretika og digoxin hos halvdelen til to tredjedele af patienterne og supplerende oxygen hos ca. halvdelen af patienterne. Med undtagelse af 2 patienter, som var klassificeret som NYHA (*New York Heart Association*)-funktionsklasse II-patienter, var alle patienter enten funktionsklasse III eller IV. Idet resultaterne var sammenlignelige for disse to studier, beskrives de poolede resultater. De poolede *baseline* medianværdier for 6-minutters gang (6MWT) for den konventionelt behandlede gruppe og for gruppen, der fik epoprostenol + konventionel behandling, var henholdsvis 266 meter og 301 meter.

Forbedringer fra baseline i hjerteindeks (0,33 vs. -0,12 l/min/m²), slagvolumen (6,01 vs. -1,32 ml/slag), arteriel oxygenmætning (1,62 vs. -0,85 %), gennemsnitligt arteriestryk (-5,39 vs. 1,45 mmHg), gennemsnitligt højre arteriestryk (-2,26 vs. 0,59 mmHg), total pulmonal modstand (-4,52 vs. 1,41 Wood U), pulmonal vaskulær modstand (-3,60 vs. 1,27 Wood U) og systemisk vaskulær modstand (-4,31 vs. 0,18 Wood U) var statistisk forskellige for patienter, som fik kontinuerlig epoprostenol, og dem, som ikke fik. Det gennemsnitlige systemiske arteriestryk var ikke signifikant forskelligt for de to behandlingsgrupper (-4,33 vs. -3,05 mmHg). Disse hæmodynamiske forbedringer så ud til at vare ved, når epoprostenol blev administreret i mindst 36 måneder i et åbent, ikke-randomiseret studie.

En statistisk signifikant forbedring i funktionskapaciteten ($p=0,001$), målt ved 6MWT, blev observeret hos patienter, som fik kontinuerlig intravenøs epoprostenol + konventionel behandling ($N=52$) i 8 eller 12 uger sammenlignet med dem, som kun fik konventionel behandling ($N=54$) (kombineret ændring fra baseline i uge 8 og 12 – median: 49 vs. -4 meter; gennemsnit: 55 vs. -4 meter). Forbedringerne var tydelige allerede efter den første behandlingsuge. Ved slutningen af behandlingsperioden i 12-ugersstudiet var overlevelsen forbedret hos NYHA-funktionsklasse III og IV patienter. 8 ud af 40 (20 %) patienter, som kun fik konventionel behandling, døde, mens ingen af de 41 patienter, som fik epoprostenol, døde ($p=0,003$).

Kronisk kontinuerlig infusion af epoprostenol hos patienter med PAH/SSD blev undersøgt i et prospektivt, åbent, randomiseret studie af 12-ugers varighed, hvor epoprostenol + konventionel behandling ($N=56$) blev sammenlignet med konventionel behandling alene ($N=55$). Med undtagelse af 5 patienter, som var klassificeret som NYHA-funktionsklasse II patienter, var alle patienter enten funktionsklasse III eller IV. Den konventionelle behandling var forskellig fra patient til patient og inkluderede nogle eller samtlige af følgende behandlinger: antikoagulantia hos næsten alle patienter, supplerende oxygen og diuretika hos to tredjedele af patienterne; orale vasodilatorer hos 40 % af patienterne og digoxin hos en tredjedel af patienterne. Det primære effektendepunkt for studiet var forbedring af 6MWT. Mediane baseline-værdier for den konventionelt behandlede gruppe og for gruppen, som fik epoprostenol + konventionel behandling, var henholdsvis 240 meter og 270 meter. En statistisk signifikant øgning i CI og statistisk signifikante reduktioner i PAPm, RAPm, PVR og SAPm efter 12-ugers behandling blev observeret hos de patienter, som fik kontinuerlig epoprostenol, sammenlignet med dem, som ikke fik.

En statistisk forskel ($p < 0,001$) i ændringen fra baseline for 6MWT blev observeret i løbet af 12-ugers-perioden hos gruppen, som fik epoprostenol + konventionel behandling, sammenlignet med gruppen, som kun fik konventionel behandling (median: 63,5 vs. -36,0 meter; gennemsnit: 42,9 vs. -40,7 meter).

Forbedringerne var tydelige hos nogle patienter efter den første behandlingsuge. Den øgede funktionskapacitet blev ledsaget af statistisk signifikante forbedringer af dyspnø (målt ved Borg Dyspnea Index). Ved uge 12 var NYHA-funktionsklassen forbedret hos 21 ud af 51 (41 %) af patienterne, som blev behandlet med epoprostenol, sammenlignet med hos ingen af de 48 patienter, som kun fik konventionel behandling. Flere patienter i begge behandlingsgrupper (hhv. 28/51 [55 %] med epoprostenol og 35/48 [73 %] med konventionel behandling) viste imidlertid ingen ændring i funktionsklasse, mens tilstanden hos 2/51 (4 %) af dem, som fik epoprostenol, og hos 13/48 (27 %) af dem, som fik konventionel behandling, forværredes.

I løbet af 12-ugers-perioden blev der ikke observeret nogen statistisk forskel i overlevelse hos de PAH/SSD-patienter, som fik epoprostenol, sammenlignet med dem, som kun fik konventionel behandling. Ved slutningen af behandlingsperioden var 4 ud af 56 (7 %) af de patienter, som fik epoprostenol, døde, mens 5 ud af 55 (9 %) af de patienter, som kun fik konventionel behandling, var døde.

Hæmodialyse

Epoprostenols effekt på trombocyttaggregationen er dosisrelateret mellem 2 og 16 nanogram/kg/min givet intravenøst, og signifikant hæmning af aggregationen induceret af adenosindifosfat ses ved 4 nanogram/kg/min og derover.

Effekten på trombocytter forsvinder 2 timer efter afsluttet infusion. Hæmodynamiske forandringer forårsaget af epoprostenol er normaliseret til *baseline* 10 minutter efter infusion af 1-16 nanogram/kg/min i 60 minutter.

Højere cirkulerende doser af epoprostenol (20 nanogram/kg/min) dispergerer cirkulerende trombocyttagregater og øger den kutane blødningstid med op til det dobbelte.

Epoprostenol forstærker heparins antikoagulationsaktivitet med ca. 50 %, muligvis ved at reducere frigivelsen af heparin-neutraliserende faktor.

Epoprostenols placering i den generelle håndtering af hæmodialyse er undersøgt ved hjælp af forskellige teknikker i seks heparin-kontrollerede studier og 5 akutstudier. Primære effektmålepunkter inkluderede intradialytisk fjernelse af BUN og kreatinin, intradialytisk fjernelse af væske (ultrafiltrering) og koagulation i den ekstrakorporale cirkulation.

Væsentlig koagulation (permanent afbrydelse af dialysen eller påkrævet udskiftning af den kunstige nyre) forekom ved næsten 9 % (n=56) af alle epoprostenol-dialyserne og ved < 1 % (n=1) af heparin-dialyserne i de vigtigste kontrollerede studier og akutstudier. De fleste epoprostenol-dialyser (67 %), som krævede udskiftning af den kunstige nyre, blev efterfølgende fuldført med epoprostenol uden koagulation. Selv efter flere forsøg var 9 ud af 27 epoprostenol-dialyser imidlertid ikke vellykkede.

Væsentlig dialyse-begrænsende koagulation forekom ikke ved 93 % af alle epoprostenol-dialyser og heller ikke ved 99 % af alle heparin-dialyser, uafhængigt af de tekniske vanskeligheder, som i sjældne tilfælde opstod ved begge behandlingsmetoder.

Mindre koagulation (tilstrækkeligt til at kræve intervention, men ikke permanent afbrydelse af dialysen eller påkrævet udskiftning af den kunstige nyre) blev rapporteret hyppigere ved epoprostenol-dialyserne end ved heparin-dialyserne. Ved ingen af dialyserne med heparin og ved 5 % (n=32) af dialyserne med epoprostenol forekom mindre koagulation.

Synlig koagulation (som ikke krævede intervention) blev rapporteret ved yderligere 31 % af epoprostenol-dialyserne og ved 5 % af heparin-dialyserne.

For at fastslå, at hæmodialyse-patienter med øget risiko for blødning bløder mindre med epoprostenol end med heparin, blev 2 store, prospektivt kontrollerede studier udført. Hver patient blev randomiseret til en sekvens med heparin- eller epoprostenol-dialyser og fik op til 6 dialyser ved deltagelse i det ene studie og op til 3 dialyser ved deltagelse i det andet studie.

Blødningsrisiko blev defineret som:

- Meget høj risiko – aktiv blødning ved tidspunktet for dialysestart.
- Høj risiko – har i løbet af de 3 seneste dage før dialyse haft enten aktiv blødning, som stoppede i præ-dialysefasen, eller kirurgiske eller traumatiske sår.

12 patienter med meget høj risiko for blødning fik 35 epoprostenol-dialyser og 11 patienter fik 28 heparin-dialyser i de vigtigste kontrollerede studier. 16 patienter fik 24 epoprostenol-dialyser i akutstudierne.

Når alle dialyser med de 2 behandlinger (heparin eller epoprostenol) i de vigtigste studier blev slået sammen, blødte flere heparin-patienter i løbet af dagen før dialyse (N=13/17 vs. 8/23), på dialyse-dagen (N=25/28 vs. 16/35) og dagen efter dialysen (N=16/24 vs. 5/24) sammenlignet med, hvad epoprostenol-patienterne gjorde i løbet af samme tidsperioder.

Blødningens sværhedsgrad blev undersøgt hos alle patienter, som fortsatte med at bløde. Hos disse patienter blev sværhedsgraden hyppigere forbedret ved brug af epoprostenol dagen før dialyse og på dialyse-dagen (præ-dialyse: N=4/8; dialyse: N=6/16) sammenlignet med heparin (præ-dialyse: N=4/13; dialyse: N=4/25). Det modsatte blev imidlertid observeret på post-dialysedagen ved brug af epoprostenol (N=1/5) sammenlignet med heparin (N=8/16). Blødningens sværhedsgrad blev kun forværret under 1 dialyse-dag med epoprostenol (N=1/5), mens sværhedsgraden blev forværret under 5 dialyse-dage (N=5/25) og under 2 præ-dialysedage (N=2/13) med heparin.

Patienter, som ikke viste entydige tegn på blødning lige før første studie-dialyse, men som havde blødt inden for 3 dage før dialysen, blev klassificeret som havende høj risiko for blødning. 19 patienter fik 51 heparin-dialyser, og 19 patienter fik 44 epoprostenol-dialyser i de vigtigste, kontrollerede studier.

Når samtlige dialyser blev slået sammen, var der en lidt større andel af epoprostenol-patienterne, som blødte i løbet af præ-dialyse- (N=12/25 vs. 8/32), dialyse- (23/44 vs. 14/51) og post-dialyse- (8/34 vs. 4/44) dagene, sammenlignet med heparin-patienterne i løbet af de samme perioder.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

På grund af epoprostenols kemiske ustabilitet, høje potens og korte halveringstid findes der ingen analysemetode, som er tilstrækkelig præcis og nøjagtig til at kvantificere epoprostenol i biologiske væsker.

Epoprostenol distribueres hurtigt fra blod til væv efter intravenøs administration. Ved normal fysiologisk pH og temperatur nedbrydes epoprostenol spontant til 6-oxo-prostaglandin F₁ alfa, om end noget også nedbrydes enzymatisk til andre produkter.

Efter administration af radioaktivt mærket epoprostenol til mennesker blev der fundet mindst 16 metabolitter, hvoraf 10 blev identificeret strukturmæssigt.

I modsætning til mange andre prostaglandiner metaboliseres epoprostenol ikke ved passage gennem lungekredsløbet.

Halveringstiden for den spontane nedbrydning til 6-oxo-prostaglandin F₁ alfa hos mennesker forventes at være højst 6 minutter, men kan være så kort som 2-3 minutter (estimeret fra *in vivo* nedbrydningshastigheden for epoprostenol i fuldblod hos mennesker).

Genfundet radioaktivitet i urin og fæces var henholdsvis 82 % og 4 % efter administration af radioaktivt mærket epoprostenol til mennesker.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet. Det er ikke udført langvarige dyrestudier til at fastslå epoprostenols karcinogene potentiale.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Pulver til infusionsvæske, opløsning:

Mannitol E421

Glycin

Natriumchlorid

Natriumhydroxid (til pH -justering)

Solvens til parenteral anvendelse:

Glycin

Natriumchlorid

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 4.2.

6.3 Opbevaringstid

Pulver og solvens til infusionsvæske, opløsning: 3 år.

Holdbarhed efter anbrud for rekonstitueret/opløst infusionsvæske:

Rekonstituerede opløsninger må ikke administreres over mere end 12 timer, når de administreres ved stuetemperatur (mellem 15 °C og 25 °C). Rekonstituerede opløsninger skal opbevares ved temperaturer under 25 °C og beskyttes mod lys. I de tilfælde, hvor det er muligt at anvende en kold pose i infusionspumpen, kan opløsningen administreres over en 24-timers periode, forudsat at den kolde pose skiftes som påkrævet i løbet af dagen.

Det er muligt at opbevare rekonstituerede Flolan-opløsninger i køleskab (mellem 2 °C – 8 °C) i op til 40 timer, før de anvendes ved stuetemperatur. I disse tilfælde må infusionsvæsken ikke administreres over mere end 8 timer, når den administreres ved stuetemperatur.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Pulver til infusionsvæske, opløsning:

Opbevar hætteglassene ved temperaturer under 25 °C. Beskyttes mod lys. Opbevares tørt. Må ikke fryses. Opbevares i den originale yderpakning.

Solvens til parenteral anvendelse:

Opbevar solvensen ved temperaturer under 25 °C. Må ikke fryses. Beskyttes mod lys. Opbevares i den originale yderpakning.

Solvensen indeholder ikke konserveringsmiddel. Af den grund må hætteglasset kun bruges én gang, hvorefter det kasseres.

Rekonstitution og fortynding skal foretages umiddelbart før anvendelse (se pkt. 4.2, 6.3 og 6.6).

Nyfremstillet epoprostenol-infusionsvæske til behandling af pulmonal arteriel hypertension skal anvendes inden for 12 timer ved 25 °C eller opbevares i højst 40 timer i køleskab (2 °C – 8 °C) for derefter at blive anvendt inden for 8 timer ved 25 °C.

I de tilfælde, hvor det er muligt at anvende en kold pose i infusionspumpen, kan opløsningen administreres over en 24-timers periode, forudsat at den kolde pose skiftes som påkrævet i løbet af dagen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pulver til infusionsvæske, opløsning:

Hætteglas af klart (type 1)-glas med syntetisk butylgummiprop og aluminiumskrage med ”snap-off” top.

Solvens til parenteral anvendelse:

Hætteglas af klart (type 1)-glas med syntetisk butylgummiprop og en ekstern aluminiumskrage med ”flip-top” plastiktrop.

Pakningsstørrelser:

Pulmonal arteriel hypertension

Følgende fire pakningsstørrelser er tilgængelige for behandling af pulmonal arteriel hypertension:

- Et 0,5 mg hætteglas med pulver og et eller to hætteglas med solvens samt et filter
- Et 1,5 mg hætteglas med pulver og et eller to hætteglas med solvens samt et filter
- Et 0,5 mg hætteglas med pulver
- Et 1,5 mg hætteglas med pulver

Hæmodialyse

Kun 0,5 mg pakningsstørrelsen er egnet til hæmodialyse.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Stabiliteten af Flolan-infusionsvæsken er pH-afhængig. Kun den medfølgende solvens må benyttes til rekonstitution af det frysetørrede Flolan-pulver, og kun de anbefalede koncentrationer af infusionsvæsker må benyttes til yderligere fortynding, da den nødvendige pH ellers ikke kan opretholdes med sikkerhed.

Rekonstitution, fortynding og beregning af infusionshastighed:

Særlig forsigtighed skal udvises ved tilberedning af infusionsvæske og beregning af infusionshastighed. Instruksen beskrevet nedenfor skal følges nøje.

Rekonstitution og fortynding af Flolan skal udføres under aseptiske forhold umiddelbart før anvendelse.

Hæmodialyse

Pakningen, som er egnet til anvendelse ved hæmodialyse, indeholder 0,5 mg frysetørret Flolan og 50 ml solvens.

Rekonstitution:

1. Brug kun den medfølgende solvens til rekonstitution.
2. Træk ca. 10 ml solvens op i en steril injektionssprøjte. Tilsæt det til hætteglasset, som indeholder 0,5 mg frysetørret Flolan-pulver, og ryst forsigtig, indtil pulveret er opløst.
3. Træk den fremstillede epoprostenol-opløsning op i injektionssprøjten og injicer den i den resterende mængde solvens og bland grundigt.

Denne opløsning kaldes nu den koncentrerede opløsning og indeholder 10.000 nanogram Flolan/ml. Det er kun denne koncentrerede opløsning, som er egnet til yderligere fortynding før anvendelse. Når 0,5 mg Flolan-pulver til intravenøs infusion rekonstitueres med 50 ml solvens, har den endelige injektionsvæske en pH på ca. 10,5 og et natriumindhold på ca. 56 mg.

Fortynding:

Den koncentrerede opløsning fortyndes normalt yderligere før anvendelse. Den kan fortyndes med 0,9 % w/v natriumchloridinfusionsvæske, forudsat at forholdet 6:1 (6 dele natriumchloridinfusionsvæske 0,9 % w/v til 1 del koncentreret opløsning) ikke overskrides (f.eks. kan 50 ml koncentreret opløsning fortyndes yderligere med maksimalt 300 ml natriumchloridinfusionsvæske 0,9 % w/v).

Andre ofte anvendte intravenøse væsker er ikke egnede til fortynding af den koncentrerede opløsning, da pH kan ændres. Flolan er mindre stabilt ved lav pH.

For at fortynde den koncentrerede opløsning skal man trække den op i en større injektionssprøjte og derefter fastgøre det vedlagte filter på injektionssprøjten.

Overfør den koncentrerede opløsning direkte til det valgte volumen af infusionsvæske ved at bruge et jævnt, ikke for kraftigt tryk. Det tager normalt ca. 70 sekunder at filtrere 50 ml koncentreret opløsning. Bland derefter grundigt. Filteret må kun anvendes én gang og skal derefter kasseres.

Når Flolan infusionsvæske er rekonstitueret og fortyndet som anvist ovenfor, har infusionsvæsken en pH på ca. 10 og vil beholde 90 % af den initiale potens i ca. 12 timer ved 25 °C.

Beregning af infusionshastighed:

Infusionshastigheden kan beregnes ud fra følgende formel:

$$\text{Infusionshastighed (ml/min)} = \frac{\text{dosis (nanogram/kg/min)} \times \text{legemsvægt (kg)}}{\text{koncentration af opløsningen (nanogram/ml)}}$$

$$\text{Infusionshastighed (ml/time)} = \text{Infusionshastighed (ml/min)} \times 60$$

Infusionshastigheder - eksempler

Ved anvendelse i forbindelse med hæmodialyse kan Flolan administreres som den koncentrerede opløsning (a) eller i fortyndet form (b).

a. Anvendelse af koncentreret opløsning, dvs. 10.000 nanogram Flolan/ml

Dosering (nanogram/ kg/ min)	Legemsvægt (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
	Infusionshastighed i ml/time							

b. *Fortyndet*: En ofte anvendt fortynding er:

10 ml koncentreret opløsning + 40 ml 0,9 % w/v natriumchloridinfusionsvæske.

Slutkoncentration = 2.000 nanogram Flolan/ml.

Dosering (nanogram/ kg/ min)	Legemsvægt (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
	Infusionshastighed i ml/time							

Ved administration ved hjælp af en pumpe, som kan give små infusioner med konstant volumen, kan passende mængder af den koncentrerede opløsning fortyndes med steril natriumchloridopløsning 0,9 % w/v.

Pulmonal arteriel hypertension

Følgende fire pakningsstørrelser er tilgængelige for anvendelse til behandling af pulmonal arteriel hypertension:

- Et hætteglas indeholdende sterilt, frysetørret Flolan svarende til 0,5 mg Flolan, leveret med et eller to 50 ml hætteglas med solvens samt et filter.

- Et hætteglas indeholdende sterilt, frysetørret Flolan svarende til 1,5 mg Flolan, leveret med et eller to 50 ml hætteglas med solvens samt et filter.
- Et hætteglas indeholdende sterilt, frysetørret Flolan svarende til 0,5 mg Flolan, leveret alene.
- Et hætteglas indeholdende sterilt, frysetørret Flolan svarende til 1,5 mg Flolan, leveret alene.

Initialt skal der bruges en pakning med solvens til parenteral anvendelse. Ved kronisk behandling med Flolan kan koncentrationen af opløsningen øges ved tilsætning af yderligere et hætteglas med 0,5 mg eller 1,5 mg frysetørret Flolan.

Kun hætteglas af samme styrke som startpakningen må anvendes til at øge koncentrationen af opløsningen til en højere slutkoncentration.

Rekonstitution:

Rekonstitution skal udføres, som beskrevet under instruktionerne ved hæmodialyse. Når en pakning indeholdende 1,5 mg Flolan rekonstitueres med 50 ml solvens, bliver den resulterende koncentration 30.000 nanogram/ml.

Fortynding:

Ved behandling af pulmonal arteriel hypertension kan Flolan benyttes enten som koncentreret opløsning eller i fortyndet form. Kun den medfølgende solvens må benyttes til yderligere fortynding af den rekonstituerede Flolan. 0,9 % w/v natriumchloridinfusionsvæske må ikke bruges, når Flolan anvendes til behandling af pulmonal arteriel hypertension. Ved behandling af pulmonal arteriel hypertension må Flolan ikke administreres sammen med andre infusionsvæsker eller lægemidler. For at fortynde den koncentrerede opløsning skal man trække den op i en større injektionssprøjte og derefter fastgøre det vedlagte filter på injektionssprøjten.

Den koncentrerede opløsning overføres direkte til solvensen ved et jævnt, ikke for kraftigt tryk. Det tager normalt ca. 70 sekunder at filtrere 50 ml koncentreret opløsning. Bland derefter grundigt. Filteret må kun anvendes én gang og skal derefter kasseres.

Følgende koncentrationer anvendes almindeligvis ved behandling af pulmonal arteriel hypertension:

5.000 nanogram/ml – Et hætteglas indeholdende 0,5 mg Flolan rekonstitueret og fortyndet med solvens til et totalt volumen på 100 ml.

10.000 nanogram/ml – To hætteglas indeholdende 0,5 mg Flolan rekonstitueret og fortyndet med solvens til et totalt volumen på 100 ml.

15.000 nanogram/ml – Et hætteglas indeholdende 1,5 mg Flolan rekonstitueret og fortyndet med solvens til et totalt volumen på 100 ml.

Beregning af infusionshastighed:

Infusionshastigheden kan beregnes ved hjælp af formlen ved hæmodialyse ovenfor. Eksempler på nogle koncentrationer, som almindeligvis anvendes ved pulmonal arteriel hypertension, er vist nedenfor.

Eksempel på dosering ved en koncentration på 5.000 nanogram/ml										
Dosering (nanogram/ kg/ min)	Legemsvægt (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
Infusionshastighed i ml/time										

Eksempel på dosering ved en koncentration på 15.000 nanogram/ml									
Dosering (nanogram/ kg/ min)	Legemsvægt (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	
Infusionshastighed i ml/time									

Højere infusionshastigheder (og dermed mere koncentrerede opløsninger) kan være nødvendige ved langvarig administration af Flolan.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

<{tlf.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

[Udfyldes nationalt]

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

[Udfyldes nationalt]

ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE til hætteglas med pulver og hætteglas med solvens

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Flolan 0,5 mg pulver og solvens til infusionsvæske, opløsning.

Flolan 1,5 mg pulver og solvens til infusionsvæske, opløsning.

epoprostenol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder epoprostenolnatrium svarende til 0,5 mg epoprostenol

Hvert hætteglas indeholder epoprostenolnatrium svarende til 1,5 mg epoprostenol

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Pulver til infusionsvæske, opløsning: mannitol E421, glycin, natriumchlorid, natriumhydroxid (til pH-justering)

Solvens til parenteral anvendelse: glycin, natriumchlorid, natriumhydroxid (til pH-justering), vand til injektionsvæsker

Dette lægemiddel indeholder natrium. Se indlægssedlen for yderligere information

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til infusionsvæske, opløsning

Pulver til infusionsvæske, opløsning

Solvens til parenteral anvendelse

0,5 mg hætteglas med pulver til infusionsvæske, 1 hætteglas med solvens og 1 filter

0,5 mg hætteglas med pulver til infusionsvæske, 2 hætteglas med solvens og 1 filter

1,5 mg hætteglas med pulver til infusionsvæske, 1 hætteglas med solvens og 1 filter

1,5 mg hætteglas med pulver til infusionsvæske, 2 hætteglas med solvens og 1 filter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Pulveret skal rekonstitueres og fortyndes inden infusion.

Læs indlægssedlen inden brug.

Intravenøs anvendelse.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Anvendes som anvist af lægen

8. UDLØBSDATO

EXP

Læs indlægssedlen for oplysninger om holdbarheden af det rekonstituerede/fortyndede produkt

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Pulver til infusionsvæske, opløsning

Opbevar hætteglassene ved temperaturer under 25 °C. Beskyttes mod lys. Opbevares tørt. Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale yderpakning.

Solvens til parenteral anvendelse:

Opbevar solvensen ved temperaturer under 25 °C. Må ikke nedfryses. Beskyttes mod lys. Opbevares i den originale yderpakning. Solvensen indeholder ikke konserveringsmiddel; derfor må hætteglasset kun anvendes én gang, hvorefter det kasseres.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

<{tlf.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

[Udfyldes nationalt]

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

[Udfyldes nationalt]

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET til hætteglas med solvens

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Solvens til parenteral anvendelse af Flolan
Intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Intravenøs anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP
Læs indlægssedlen for oplysninger om holdbarheden af det rekonstituerede/fortyndede produkt

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

Hvert hætteglas indeholder 50 ml solvens til parenteral anvendelse.

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET til hætteglas med pulver****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Flolan 0,5 mg pulver til infusionsvæske, opløsning
Flolan 1,5 mg pulver til infusionsvæske, opløsning
Intravenøs anvendelse
epoprostenol

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Intravenøs anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP
Læs indlægssedlen for oplysninger om holdbarheden af det rekonstituerede/fortyndede produkt

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

Hvert hætteglas indeholder 0,5 mg epoprostenol (som epoprostenolnatrium)
Hvert hætteglas indeholder 1,5 mg epoprostenol (som epoprostenolnatrium)

6. ANDET

INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Flolan 0,5 mg pulver og solvens til infusionsvæske, opløsning **Flolan 1,5 mg pulver og solvens til infusionsvæske, opløsning**

epoprostenol

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Flolan
3. Sådan skal du bruge Flolan
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Flolan indeholder det aktive stof epoprostenol, som tilhører en lægemiddelgruppe kaldet prostaglandiner. Flolan forhindrer blodet i at størkne og udvider blodårerne.

Flolan anvendes til behandling af en sygdom, som kaldes ”pulmonal arteriel hypertension”. Det er en tilstand med forhøjet tryk i blodårerne i lungerne. Flolan udvider blodårerne og nedsætter blodtrykket i lungerne.

Flolan anvendes også til at forhindre blodet i at størkne under dialyse, når heparin ikke kan anvendes.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Flolan

Lægen kan have foreskrevet anden anvendelse eller dosering end angivet i denne information. Følg altid lægens anvisning og oplysningerne på doseringsetiketten.

Brug ikke Flolan:

- **hvis du er allergisk** over for Flolan eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du har **hjertesvigt**.
- hvis du efter at være startet i denne behandling får åndenød på grund af begyndende ophobning af væske i lungerne.

Brug ikke Flolan, før du har talt med lægen, hvis du tror, noget af ovennævnte gælder for dig.

Advarsler og forsigtighedsregler

Før du får Flolan, skal du fortælle lægen:

- hvis du har **blødningsproblemer**.

Beskadigelse af huden ved injektionsstedet

Flolan indsprøjtes i en blodåre. Det er vigtigt, at lægemidlet ikke siver ud af blodåren og over i det omkringliggende væv. Hvis det sker, kan huden blive beskadiget. Symptomer på det kan være:

- ømhed
- brændende følelse
- stikkende følelse
- hævelse
- rødme.

Efterfølgende kan der dannes blærer og hudafskalning. Det er vigtigt, at du tjekker injektionsstedet, mens du får behandling med Flolan.

Kontakt straks hospitalet og få rådgivning, hvis huden bliver øm, smertefuld eller hæver, eller hvis du får blærer eller hudafskalning.

Flolans virkning på blodtryk og hjerterefrekvens (puls)

Flolan kan medføre, at dit hjerte slår hurtigere eller langsommere. Dit blodtryk kan også blive for lavt. Din puls og dit blodtryk vil blive undersøgt, mens du får Flolan. Symptomer på lavt blodtryk er f.eks. **svimmelhed** og **besvimelse**.

Kontakt lægen, hvis du får disse symptomer. Dosis skal muligvis sættes ned eller behandlingen stoppes.

Brug af anden medicin sammen med Flolan

Fortæl altid lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Nogle lægemidler kan påvirke Flolans virkning eller medføre en øget risiko for, at du får bivirkninger. Flolan kan også påvirke virkningen af andre lægemidler, hvis de tages samtidigt. F.eks:

- medicin til behandling af **for højt blodtryk**
- medicin, som **forhindrer blodpropper**
- medicin som **opløser blodpropper**
- medicin mod **vævsirritation eller smerter** (også kaldet NSAID'er)
- digoxin (til behandling af **hjertesygdom**)

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du får nogle af ovennævnte typer af medicin.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apoteket til råds, før du bruger dette lægemiddel. Dine symptomer kan forværres under graviditet.

Det vides ikke, om indholdsstofferne i Flolan bliver udskilt i mælk. **Du skal stoppe amningen af dit barn, mens du er i behandling med Flolan.**

Trafik- og arbejdssikkerhed

Din behandling kan påvirke arbejdssikkerheden og evnen til at færdes sikkert i trafikken.

Kør ikke bil og lad være med at arbejde med maskiner, medmindre du føler dig frisk.

Flolan indeholder natrium.

3. Sådan skal du bruge Flolan

Brug altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Lægen vil bestemme, hvor meget Flolan du har behov for. Dosis vil afhænge af din kropsvægt, og hvilken slags sygdom du har. Dosis kan blive sat op eller ned afhængigt af, hvordan du reagerer på behandlingen.

Flolan gives som en langsom infusion (drop) i en blodåre (vene).

Pulmonal arteriel hypertension

Du vil få din første behandling på et hospital. Det skyldes, at lægen skal overvåge dig og finde den dosis, som er bedst egnet til dig.

Du vil starte med at få en infusion med Flolan. Dosis øges, indtil dine symptomer er lindret, og eventuelle bivirkninger er acceptable. Når lægen har fundet den bedste dosis, vil du få en permanent adgang (et lille kateter) i en af dine blodårer. Herefter kan du behandles med en infusionspumpe.

Dialyse

Flolan vil blive givet som en infusion, mens du er i dialyse.

Anvendelse af Flolan hjemme (kun ved behandling af pulmonal arteriel hypertension)

Hvis du skal behandle dig selv hjemme, vil lægen eller sundhedspersonalet vise dig, hvordan du klargør og anvender Flolan. De vil også rådgive dig om, hvad du skal gøre, hvis du bliver nødt til at stoppe behandlingen. Skal behandlingen stoppes, skal det gøres gradvist. Det er meget vigtigt, at du nøje følger **alle** instruktioner.

Flolan er et pulver i et hætteglas. Pulveret skal opløses i opløsningsvæsken (solvens), som følger med i pakningen. Opløsningsvæsken indeholder ikke konserveringsmiddel. Er der opløsningsvæske tilbage efter brug, skal det kasseres.

Hvordan du rengør injektionsslangen (katetret)

Hvis du har fået indsat et kateter i en blodåre, er det **meget vigtigt**, at du holder dette område rent, da du ellers kan få en infektion. Lægen eller sundhedspersonalet vil vise dig, hvordan du rengør katetret og området omkring. Det er meget vigtigt, at du nøje følger alle instruktioner.

Hvis du har taget for meget Flolan

Kontakt straks læge eller hospital, hvis du tror, at du har taget eller har fået for meget Flolan. Symptomer på overdosering kan være hovedpine, kvalme, opkastning, hurtig puls, varme eller en kriblende følelse, eller en følelse af, at du skal besvime (mathed/svimmelhed).

Hvis du har glemt at tage Flolan

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Flolan

Hvis behandlingen med Flolan skal stoppes, skal det gøres gradvist. Hvis behandlingen stoppes for hurtigt, kan du få alvorlige bivirkninger, herunder svimmelhed, en følelse af kraftsløshed og vejrtrækningsbesvær. Hvis du har problemer med, at infusionspumpen eller injektionsslangen stopper til eller forhindrer behandlingen med Flolan, **skal du straks kontakte lægen, sundhedspersonalet eller hospitalet**.

Spørg lægen, på apoteket eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl det straks til lægen eller sundhedspersonalet, da nedennævnte symptomer kan være tegn på infektion i blodet, lavt blodtryk eller alvorlig blødning:

- Du føler, at dit hjerte slår hurtigere, eller at du har bryst smerter eller åndenød.
- Du føler dig svimmel eller føler, at du skal besvime, især når du står oprejst.
- Du får feber eller kulderystelser.
- Du har hyppigere eller længerevarende perioder med blødninger.

Tal med lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke fremgår af denne indlægsseddel.

Meget almindelige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **flere end 1 ud af 10** personer:

- hovedpine
- smerter i kæben
- smerter
- opkastning
- kvalme
- diaré
- ansigtsrødme.

Almindelige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **op til 1 ud af 10** personer:

- infektion i blodet (blodforgiftning)
- hurtigere hjerterytme (puls)
- langsommere hjerterytme
- lavt blodtryk
- blødning fra forskellige steder og blå mærker, som opstår oftere end normalt, f.eks. fra næse eller tandkød
- ubehag eller smerter i maven
- bryst smerter
- smerter i leddene
- følelse af angst eller nervøsitet
- udslæt
- smerter på injektionsstedet.

Almindelige bivirkninger, som kan ses i blodprøver

- nedsat antal blodplader (celler som hjælper blodet med at størkne)

Ikke almindelige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **op til 1 ud af 100** personer:

- svedtendens
- mundtørhed.

Sjældne bivirkninger

Disse kan forekomme hos **op til 1 ud af 1.000** personer:

- infektion på injektionsstedet.

Meget sjældne bivirkninger

Disse kan forekomme hos **op til 1 ud af 10.000** personer:

- trykken for brystet
- træthed, kraftsløshed
- rastløs uro
- bleghed
- rødme på injektionsstedet
- overaktiv skjoldbruskkirtel
- tilstopning af kateter.

Andre bivirkninger

Det vides ikke, hvor mange personer der vil få disse:

- ophobning af væske i lungerne (lungeødem)
- forhøjet indhold af sukker (glucose) i blodet.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevar Flolan på et tørt sted.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Må ikke nedfryses.

Pulmonal arteriel hypertension

Når Flolan-pulveret er opløst og fortyndet, skal det helst bruges straks. Hvis du får Flolan ved hjælp af en infusionspumpe, kan du bruge en ”kold pose” for at opretholde temperaturen i opløsningen.

Hvis du bruger en ”kold pose”, kan opløsningen om nødvendigt opbevares i pumpen i op til 24 timer ved 2 °C – 8 °C. Den kolde pose skal udskiftes regelmæssigt i løbet af dagen for at opretholde temperaturen i opløsningen.

Hvis du ikke bruger en ”kold pose”, kan opløsningen opbevares i pumpen:

- i op til 12 timer ved 25 °C, hvis den lige er tilberedt
- i højst 8 timer, hvis infusionsvæsken er tilberedt tidligere og har været opbevaret i køleskab (2 °C – 8 °C)

Hæmodialyse

Når Flolan-pulveret er opløst og fortyndet, skal alle opløsninger, som ikke er brugt, opbevares ved 25 °C og bruges inden for 12 timer.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Flolan indeholder:

Det aktive stof er epoprostenolnatrium. Flolan infusionsvæske findes i forskellige styrker.

Hvert hætteglas indeholder:

- 0,5 mg epoprostenolnatrium
- 1,5 mg epoprostenolnatrium

Øvrige indholdsstoffer er mannitol (E421), glycin, natriumchlorid, natriumhydroxid og vand.

Udseende og pakningsstørrelser

Injektion:

Flolan er en infusionsvæske, der fremstilles ud fra pulver og solvens. Pulveret er hvidt eller off-white, og solvensen er klar og farveløs.

Følgende fire pakningsstørrelser findes til brug ved behandling af pulmonal arteriel hypertension:

- Et 0,5 mg hætteglas med pulver og et eller to hætteglas med solvens samt et filter.
- Et 1,5 mg hætteglas med pulver og et eller to hætteglas med solvens samt et filter.
- Et 0,5 mg hætteglas med pulver.
- Et 1,5 mg hætteglas med pulver.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

<{tlf.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Dette lægemiddel er godkendt i EEAs medlemslande under følgende navne:>

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Denne indlægsseddel blev senest revideret {MM/ÅÅÅÅ}

[Udfyldes nationalt]

-

Følgende oplysninger er tiltænkt læger og sundhedspersonale:

7. Information til læger og sundhedspersonale

Hæmodialyse

Der er kun en pakningsstørrelse, som er egnet til hæmodialyse:

- Et 0,5 mg hætteglas med pulver og et hætteglas med solvens.

Rekonstitution:

1. Brug kun den medfølgende solvens til rekonstitution.
2. Træk ca. 10 ml solvens op i en steril injektionssprøjte. Tilsæt det til hætteglasset, som indeholder 0,5 mg frysetørret Flolan-pulver, og ryst forsigtig, indtil pulveret er opløst.
3. Træk den fremstillede epoprostenol-opløsning op i injektionssprøjten og injicer den i den resterende mængde solvens og bland grundigt.

Denne opløsning kaldes nu den koncentrerede opløsning og indeholder 10.000 nanogram Flolan/ml. Det er kun denne koncentrerede opløsning, som er egnet til yderligere fortynding før anvendelse. Når 0,5 mg Flolan-pulver til intravenøs infusion rekonstitueres med 50 ml solvens, har den endelige injektionsvæske en pH på ca. 10,5 og et natriumindhold på ca. 56 mg.

Fortynding:

Den koncentrerede opløsning fortyndes normalt yderligere før anvendelse. Den kan fortyndes med 0,9 % w/v natriumchloridinfusionsvæske, forudsat at forholdet 6:1 (6 dele natriumchloridinfusionsvæske 0,9 % w/v til 1 del koncentreret opløsning) ikke overskrides (f.eks. kan 50 ml koncentreret opløsning fortyndes yderligere med maksimalt 300 ml natriumchloridinfusionsvæske 0,9 % w/v).

Andre ofte anvendte intravenøse væsker er ikke egnede til fortynding af den koncentrerede opløsning, da pH kan ændres. Flolan er mindre stabilt ved lav pH.

Ved fortynding af den koncentrerede opløsning skal man trække den op i en større injektionssprøjte og derefter fastgøre det vedlagte filter på injektionssprøjten.

Overfør den koncentrerede opløsning direkte til det valgte volumen af infusionsvæske ved at bruge et jævnt, ikke for kraftigt tryk. Det tager normalt ca. 70 sekunder at filtrere 50 ml koncentreret opløsning. Bland derefter grundigt.

Filteret må kun anvendes én gang og skal derefter kasseres.

Når Flolan infusionsvæske er rekonstitueret og fortyndet som anvist ovenfor, har infusionsvæsken en pH på ca. 10 og vil beholde 90 % af den initiale potens i ca. 12 timer ved 25 °C.

Beregning af infusionshastighed:

Infusionshastigheden kan beregnes ud fra følgende formel:

$$\text{Infusionshastighed (ml/min)} = \frac{\text{dosis (nanogram/kg/min)} \times \text{legemsvægt (kg)}}{\text{koncentration af opløsningen (nanogram/ml)}}$$

$$\text{Infusionshastighed (ml/time)} = \text{Infusionshastighed (ml/min)} \times 60$$

Pulmonal arteriel hypertension

Følgende fire pakningsstørrelser er tilgængelige for anvendelse til behandling af pulmonal arteriel hypertension:

- Et 0,5 mg hætteglas med pulver og et eller to hætteglas med solvens, samt et filter.
- Et 1,5 mg hætteglas med pulver og et eller to hætteglas med solvens, samt et filter.
- Et 0,5 mg hætteglas med pulver.
- Et 1,5 mg hætteglas med pulver.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Initialt skal der bruges en pakning med solvens til parenteral anvendelse. Ved kronisk behandling med Flolan kan koncentrationen af opløsningen øges ved tilsætning af yderligere et hætteglas med 0,5 mg eller 1,5 mg frysetørret Flolan.

Kun hætteglas af samme styrke som startpakningen må anvendes til at øge koncentrationen af opløsningen til en højere slutkoncentration.

Rekonstitution:

1. Brug kun den medfølgende solvens til rekonstitution.
2. Træk ca. 10 ml solvens op i en steril injektionssprøjte. Tilsæt det til hætteglasset, som indeholder 0,5 mg frysetørret Flolan-pulver, og ryst forsigtig, indtil pulveret er opløst.
3. Træk den fremstillede epoprostenol-opløsning op i injektionssprøjten og injicer den i den resterende mængde solvens og bland grundigt.

Denne opløsning kaldes nu den koncentrerede opløsning og indeholder enten 10.000 nanogram Flolan/ml (for styrken 0,5 mg) eller 30.000 nanogram Flolan/ml (for styrken 1,5 mg). Det er kun denne koncentrerede opløsning, som er egnet til yderligere fortynding før anvendelse. Når 0,5 mg

Flolan-pulver til intravenøs infusion rekonstitueres med 50 ml solvens, har den endelige injektionsvæske en pH på ca. 10,5 og et natriumindhold på ca. 56 mg.

Fortynding:

Ved behandling af pulmonal arteriel hypertension kan Flolan benyttes enten som koncentreret opløsning eller i fortyndet form. Kun den medfølgende solvens må benyttes til yderligere fortynding af den rekonstituerede Flolan. 0,9 % w/v natriumchloridinfusionsvæske må ikke bruges, når Flolan anvendes til behandling af pulmonal arteriel hypertension.

For at fortynde den koncentrerede opløsning, skal man trække den op i en større injektionssprøjte og derefter fastgøre det vedlagte filter på injektionssprøjten.

Overfør den koncentrerede opløsning direkte til solvensen ved et jævnt, ikke for kraftigt tryk. Det tager normalt ca. 70 sekunder at filtrere 50 ml koncentreret opløsning. Bland derefter grundigt. Filteret må kun anvendes én gang og skal derefter kasseres.

Følgende koncentrationer anvendes almindeligvis ved behandling af pulmonal arteriel hypertension:

- 5.000 nanogram/ml – Et hætteglas indeholdende 0,5 mg Flolan rekonstitueret og fortyndet med solvens til et totalt volumen på 100 ml.
- 10.000 nanogram/ml – To hætteglas indeholdende 0,5 mg Flolan rekonstitueret og fortyndet med solvens til et totalt volumen på 100 ml.
- 15.000 nanogram/ml – Et hætteglas indeholdende 1,5 mg Flolan rekonstitueret og fortyndet med solvens til et totalt volumen på 100 ml.

Beregning af infusionshastighed:

Infusionshastigheden kan beregnes ved hjælp af følgende formel:

$$\text{Infusionshastighed (ml/min)} = \frac{\text{dosis (nanogram/kg/min)} \times \text{legemsvægt (kg)}}{\text{koncentration af opløsningen (nanogram/ml)}}$$

$$\text{Infusionshastighed (ml/time)} = \text{Infusionshastighed (ml/min)} \times 60$$

Højere infusionshastigheder (og dermed mere koncentrerede opløsninger) kan være nødvendig ved langvarig administration af Flolan.

Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevar Flolan på et tørt sted.

Må ikke nedfryses.

Alle ”kolde poser” som anvendes, skal være i stand til at opretholde temperaturen af den rekonstituerede opløsning.

Opbevares mellem 2 °C og 8 °C under hele administrationsperioden.

Rekonstitution og fortynding skal udføres lige inden anvendelse.

Solvensen indeholder ikke konserveringsmiddel og hætteglasset må derfor kun anvendes én gang, hvorefter det skal kasseres.