

Anhang III

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage

Hinweis: Diese Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die Etikettierung und die Packungsbeilage liegen in der zum Zeitpunkt der Entscheidung der Kommission gültigen Version vor.

Nach der Entscheidung der Kommission werden die zuständigen Behörden in den Mitgliedstaaten in Verbindung mit dem Referenzmitgliedstaat die Produktinformationen je nach Erforderlichkeit aktualisieren. Diese Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die Etikettierung und die Packungsbeilage geben daher nicht zwingend den aktuellen Wortlaut wieder.

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS,
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Flolan 0,5 mg - Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung
Flolan 1,5 mg - Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Epoprostenol 0,5 mg - Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung:
Jede Stechampulle enthält Epoprostenol Natrium entsprechend 0,5 mg Epoprostenol.

1 ml der rekonstituierten konzentrierten Lösung enthält 10000 Nanogramm Epoprostenol (als Epoprostenol Natrium).

Flolan 1,5 mg - Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung:
Jede Stechampulle enthält Epoprostenol Natrium entsprechend 1,5 mg Epoprostenol.

1 ml der rekonstituierten konzentrierten Lösung enthält 30000 Nanogramm Epoprostenol (als Epoprostenol Natrium).

Die Menge an Natrium in der rekonstituierten konzentrierten Lösung entspricht ungefähr 55,9 mg.
Die Menge an Natrium im Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung entspricht ungefähr 2,7 mg pro Ampulle.
Die Menge an Natrium im Lösungsmittel zur parenteralen Anwendung entspricht ungefähr 53,2 mg pro Durchstechflasche.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates.

- Weißes oder gebrochen weißes gefriergetrocknetes Pulver

Lösungsmittel für parenterale Anwendung:

- Klare, farblose Lösung (pH 10,3-10,8)

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Flolan wird angewendet für:

Pulmonale arterielle Hypertonie

Flolan ist indiziert zur Behandlung pulmonaler arterielle Hypertonie (PAH) (idiopathische oder vererbte PAH und mit Bindegewebserkrankungen assoziierte PAH) bei Patienten mit Symptomen der WHO Funktionsklasse III-IV zur Verbesserung der Belastungsfähigkeit (siehe Abschnitt 5.1).

Renale Dialyse

Flolan ist indiziert für die Anwendung bei Hämodialyse in Notfallsituationen, wenn bei der Anwendung von Heparin ein hohes Risiko besteht, Blutungen auszulösen oder zu verschlechtern oder wenn Heparin aus einem anderen Grund kontraindiziert ist (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Epoprostenol ist nur indiziert zur intravenösen Dauerinfusion.

Pulmonale arterielle Hypertonie

Die Behandlung darf nur von einem Arzt begonnen und überwacht werden, der in der Behandlung pulmonaler arterieller Hypertonie erfahren ist.

Kurzzeitdosierung (Akutdosierung):

Dieses Verfahren soll in einem Krankenhaus mit entsprechender Reanimationsausrüstung durchgeführt werden.

Das Verfahren der Kurzzeitdosierung, verabreicht entweder über einen peripheren oder zentralen Venenkatheter, wird für die Bestimmung der Langzeit-Infusionsrate benötigt. Die Infusionsrate wird mit 2 Nanogramm/kg/min begonnen und dann in Schritten von 2 Nanogramm/kg/min alle 15 min oder länger erhöht bis der maximale hämodynamische Nutzen erreicht wird oder bis dosislimitierende pharmakologische Effekte auftreten.

Wenn die anfängliche Infusionsrate von 2 Nanogramm/kg/min nicht vertragen wird, soll eine niedrigere, für den Patienten besser verträgliche Dosierung, ermittelt werden.

Langzeit-Dauerinfusion:

Die Langzeit-Dauerinfusion von Flolan soll über einen zentralen Venenkatheter erfolgen. Kurzzeitige periphere i.v. Infusionen können angewendet werden, bis der zentrale Zugang gelegt ist.

Langzeitinfusionen sollen mit Dosierungen begonnen werden, die um 4 Nanogramm/kg/min unterhalb der maximal verträglichen Infusionsrate liegen, die durch die Kurzzeitdosierung ermittelt wurde.

Wenn die maximal tolerierte Infusionsrate unter 5 Nanogramm/kg/min liegt, soll die Langzeitinfusion mit der Hälfte der maximalen verträglichen Infusionsrate begonnen werden.

Dosisanpassung:

Die Änderungen der Langzeitinfusionsrate sollen aufgrund des Fortbestehens, des Wiederauftretens oder der Verschlechterung der Symptome von pulmonaler arterieller Hypertonie beim Patienten oder aufgrund des Auftretens von unerwünschten Reaktionen in Folge von zu hohen Dosen von Flolan vorgenommen werden.

Im Allgemeinen wird erwartet, dass im Laufe der Zeit eine Erhöhung der anfänglichen Langzeitdosis notwendig ist. Eine Dosiserhöhung soll in Betracht gezogen werden, wenn die Symptome pulmonaler arterieller Hypertonie weiterbestehen oder nach Besserung erneut auftreten. Die Infusionsrate soll in Schritten von 1 bis 2 Nanogramm/kg/min in solchen Zeitabständen erhöht werden, die für eine Beurteilung des klinischen Ansprechens ausreichen; diese Zeitabstände sollten mindestens 15 min betragen. Nach Festsetzen der neuen Infusionsrate sollte der Patient beobachtet werden, der Blutdruck in aufrechter Position und liegend sowie die Herzfrequenz für einige Stunden überwacht werden, um die Verträglichkeit der neuen Dosis sicherzustellen.

Während der Langzeitinfusion kann das Auftreten dosisbezogener pharmakologischer Effekte ähnlich jener während der Bestimmung der Infusionsrate eine Verringerung der Infusionsrate erfordern, jedoch können unerwünschte Reaktionen fallweise ohne Dosisanpassung abklingen. Eine Dosisreduktion soll in Schritten zu 2 Nanogramm/kg/min und alle 15 Minuten oder länger erfolgen bis die dosislimitierenden Effekte abklingen. Ein plötzliches Absetzen von Flolan oder eine plötzliche, starke Reduktion der Infusionsrate sollen aufgrund des potentiell tödlichen Reboundeffekts (siehe Abschnitt 4.4) vermieden werden. Außer in lebensbedrohenden Situationen (z.B. bei Bewusstlosigkeit, Kollaps etc.) darf die Infusionsrate von Flolan nur nach Anordnung eines Arztes angepasst werden.

Renale Dialyse

Flolan ist nur zur Dauerinfusion entweder intravaskulär oder in den arteriellen Eingang des Dialysators geeignet.

Das folgende Infusionsschema hat sich bei Erwachsenen als wirksam erwiesen:

Vor der Dialyse: 4 Nanogramm/kg/min intravenös für 15 Minuten.

Während der Dialyse: 4 ng/kg/min in den arteriellen Eingang des Dialysators.

Die Infusion ist bei Abschluss der Dialyse zu beenden.

Die für die Hämolyse empfohlene Dosierung darf nur dann überschritten werden, wenn eine sorgfältige Überwachung des Blutdrucks des Patienten sichergestellt ist.

Ältere Patienten

Es gibt keine ausreichenden Daten für die Anwendung von Flolan in der renalen Dialyse und bei pulmonaler arterieller Hypertonie bei Patienten über 65 Jahre. Im Allgemeinen muss bei älteren Patienten die Dosiswahl sorgfältig erfolgen, unter Berücksichtigung einer größeren Häufigkeit abnehmender hepatischer, renaler (im Fall pulmonaler arterieller Hypertonie) oder kardialer Funktion und der Begleiterkrankungen oder anderer Arzneimitteltherapien.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Epoprostenol bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Herstellung einer intravenös injizierbaren Flolanlösung:

Frisch hergestellte rekonstituierte Lösungen dürfen nicht länger als 12 Stunden bei Raumtemperatur (zwischen 15 °C und 25 °C) verabreicht werden. Sie sollen unter 25°C und vor Licht geschützt aufbewahrt werden.

Es ist möglich, rekonstituierte Flolanlösungen zwischen 2°C und 8°C und nicht länger als 40 Stunden zu kühlen, bevor sie bei Raumtemperatur verabreicht werden. In diesem Fall dürfen die Lösungen nicht länger als 8 Stunden bei Raumtemperatur verabreicht werden.

Rekonstituierte Lösungen müssen vor der Verabreichung überprüft werden. Bei Verfärbung oder in Gegenwart von Partikeln ist die Anwendung verboten.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

Epoprostenol darf nicht als Bolusinjektion verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Flolan ist kontraindiziert bei Patienten:

- mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- mit Herzinsuffizienz, die durch eine schwere linksventrikuläre Dysfunktion verursacht wird.
- Flolan darf nicht dauerhaft bei Patienten angewendet werden, die während der Dosisbestimmung ein Lungenödem entwickelt haben.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aufgrund des hohen pH-Werts der fertigen Infusionslösung muss darauf geachtet werden, eine Extravasation während der Verabreichung und damit das Risiko von Gewebeschäden zu vermeiden.

Flolan ist ein starker pulmonaler und systemischer Vasodilatator. Die während der Infusion auftretenden kardiovaskulären Wirkungen klingen innerhalb von 30 Minuten nach Ende der Verabreichung ab.

Flolan ist ein starker Inhibitor der Thrombozytenaggregation. Deshalb sollte das erhöhte Risiko für hämorrhagische Komplikationen in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Patienten mit anderen Risikofaktoren für Blutungen (siehe Abschnitt 4.5).

Bei starkem Blutdruckabfall während der Verabreichung von Flolan muss die Dosis verringert oder die Infusion abgebrochen werden. Bei Überdosierung kann der Blutdruckabfall massiv sein und bis zur Bewusstlosigkeit führen (siehe Abschnitt 4.9).

Blutdruck und Herzfrequenz sollten während der Verabreichung von Flolan überwacht werden.

Flolan kann die Herzfrequenz sowohl verringern als auch erhöhen. Es wird vermutet, dass diese Änderung sowohl von der basalen Herzfrequenz als auch von der Konzentration des verabreichten Flolans abhängt.

Die Wirkungen von Flolan auf die Herzfrequenz können durch die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, welche die kardiovaskulären Reflexe beeinflussen, überlagert werden.

Äußerste Vorsicht ist bei Patienten mit koronar arterieller Erkrankung angebracht.

Es wurde über erhöhte Serum – Glukosespiegel berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Pulmonale arterielle Hypertonie

Bei einigen Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie traten während der Dosistitration pulmonale Ödeme auf, welche mit einer pulmonal-venösen Verschlusskrankung assoziiert sein können. Flolan darf nicht dauerhaft bei Patienten, die während der Dosisanpassung pulmonale Ödeme entwickeln, angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Ein plötzliches Absetzen oder Unterbrechung der Infusion muss vermieden werden, außer in lebensbedrohlichen Situationen. Eine abrupte Unterbrechung der Therapie kann ein Wiederauftreten der pulmonalen arteriellen Hypertonie verursachen, was zu Schwindel, Asthenie, verstärkter Dyspnoe oder Tod führen kann (siehe Abschnitt 4.2).

Flolan wird als Dauerinfusion mittels einer kleinen portablen Infusionspumpe über einen permanenten Zentralvenenkatheter verabreicht. Daher erfordert die Therapie mit Flolan die Bereitschaft des Patienten zur sterilen Rekonstitution und Verabreichung des Arzneimittels, einen sorgfältigen Umgang mit dem zentralvenösen Dauerkatheter sowie den Zugang zur intensiven und fortlaufenden Patientenschulung.

Sterile Techniken müssen bei der Zubereitung des Arzneimittels und der Pflege des Katheters eingehalten werden. Sogar kurze Unterbrechungen der Flolanzufuhr können zu einer raschen Verschlechterung der Symptomatik führen. Die Entscheidung, Flolan bei pulmonaler arterieller Hypertonie zu verabreichen, muss auf dem Verständnis des Patienten basieren, dass sich die Therapie mit Flolan mit hoher Wahrscheinlichkeit über einen langen Zeitraum, möglicherweise über Jahre erstrecken wird und der Fähigkeit des Patienten, einen permanenten i.v. Katheter sowie eine Infusionspumpe zu akzeptieren und muss sorgfältig überlegt werden.

Renale Dialyse

Die blutdrucksenkende Wirkung von Flolan kann während der renalen Dialyse durch Verwendung von Acetatpuffer in der Dialysierflüssigkeit verstärkt werden.

Während der Hämodialyse mit Flolan soll sichergestellt werden, dass die Herzleistung stärker als üblich zunimmt, so dass die Versorgung des peripheren Gewebes mit Sauerstoff nicht reduziert wird.

Flolan ist kein konventionelles Antikoagulans. Flolan wurde erfolgreich statt Heparin bei der renalen Dialyse verwendet, aber es ist bei wenigen Dialysen zur Blutgerinnselbildung im Dialysekreislauf gekommen, was einen Abbruch der Dialyse erforderte. Wenn Flolan allein verwendet wird, können Messungen wie aktivierte Vollblut-Gerinnungszeit unzuverlässig sein.

Das Lösungsmittel enthält keine Konservierungsmittel, daher sollte die Durchstechflasche nur einmal verwendet und danach verworfen werden.

Dieses Arzneimittel enthält Natrium. Das sollte bei Patienten unter kontrollierter Natriumdiät beachtet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wenn Flolan Patienten verabreicht wird, die gleichzeitig Antikoagulantien erhalten, ist die standardmäßige Überwachung der Antikoagulation ratsam.

Die gefäßerweiternde Wirkung von Flolan kann oder wird durch die gleichzeitige Verabreichung anderer Vasodilatoren verstärkt.

Wie bei andere Prostaglandin-Analoga kann Flolan die thrombolytische Wirkung des Gewebeplasminogenaktivators (t-PA) durch Erhöhung der hepatischen Clearance von t-PA verringern.

Wenn NSARs oder andere Arzneimittel, welche die Thrombozytenaggregation beeinflussen, gleichzeitig angewendet werden, kann Flolan das Risiko einer Blutung erhöhen.

Patienten unter Digoxin können erhöhte Digoxinkonzentrationen nach Beginn der Flolantherapie zeigen. Obwohl dies vorübergehend ist, kann es bei Patienten, die für eine Digoxin-Toxizität anfällig sind, klinische Signifikanz erlangen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Epoprostenol bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). In Abwesenheit alternativer Arzneimittel kann Epoprostenol bei Frauen angewendet werden, die sich für das Fortführen der Schwangerschaft entschieden haben, trotz des bekannten Risikos der pulmonalen arteriellen Hypertension während der Schwangerschaft.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Epoprostenol oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen sollte während der Behandlung mit Flolan unterbrochen werden.

Fertilität

Es gibt keine Daten zur Wirkung von Epoprostenol auf die Fertilität beim Menschen. Reproduktionsstudien an Tieren haben keine Wirkung auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Pulmonale arterielle Hypertonie und ihre Behandlung kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen.

Es gibt keine Daten zur Auswirkung von Flolan auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bei der Verwendung in der renalen Dialyse.

4.8 Nebenwirkungen

Die unten angeführten Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen und Häufigkeit geordnet. Die Häufigkeit ist wie folgt definiert: sehr häufig $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$), häufig $\geq 1/100$ und $< 1/10$ ($\geq 1\%$ und $< 10\%$), gelegentlich $\geq 1/1.000$ und $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ und $< 1\%$), selten $\geq 1/10.000$ und $< 1/1.000$ ($\geq 0,01\%$ und $< 0,1\%$) und sehr selten $< 1/10.000$ ($< 0,01\%$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig	Sepsis, Septikämie (hauptsächlich im Zusammenhang mit dem Verabreichungssystem für Flolan) ¹
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig	Verringerung der Thrombozytenzahl, Blutungen an verschiedenen Stellen (z.B.: pulmonal, gastrointestinal, Nasenbluten, intrakranial, postprozedural, retroperitoneal)
Endokrine Erkrankungen	
Sehr selten	Hyperthyreose
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Ängstlichkeit, Nervosität
Sehr selten	Agitation
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
Herzerkrankungen	
Häufig	Tachykardie ² , Bradykardie ³
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig	Gesichtsröte (auch bei anästhesierten Patienten)
Häufig	Hypotonie
Sehr selten	Blässe
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums	
Nicht bekannt	Lungenödem
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit, Erbrechen, Durchfall
Häufig	Darmkolik, manchmal berichtet als Bauchbeschwerden
Gelegentlich	Trockener Mund
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Hautausschlag
Gelegentlich	Schwitzen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig	Kieferschmerzen
Häufig	Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Schmerzen (unspezifisch)
Häufig	Schmerzen an der Injektionsstelle*, Brustschmerzen
Selten	Lokale Infektionen*
Sehr selten	Erythem an der Injektionsstelle*, Okklusion des langen i.v. Katheters*, Müdigkeit, Brustenge
Untersuchungen	
Nicht bekannt	erhöhter Serumglukose – Spiegel

* assoziiert mit dem Verabreichungssystem für Flolan
¹ Es wurden Katheter-bedingte Infektionen durch Organismen berichtet, die nicht immer als pathogen angesehen wurden (einschließlich Micrococcus).
² Es wurde über Tachykardie berichtet infolge von Flolan bei Dosen bis zu 5 Nanogramm/kg/min.
³ Bradykardie („Vagusreflex“), manchmal begleitet von orthostatischer Hypotonie, trat bei gesunden Freiwilligen bei Dosierungen von Flolan von mehr als 5 Nanogramm/kg/min auf. Bradykardie, verbunden mit einem beträchtlichen Abfall des systolischen und diastolischen Blutdrucks, folgte nach einer i.v. Gabe von 30 Nanogramm/kg/min an gesunden Freiwilligen.

4.9 Überdosierung

Das Hauptsymptom bei Überdosierung ist vermutlich Hypotonie.

Im Allgemeinen führt eine Überdosierung von Flolan zu gesteigerten pharmakologischen Effekten des Arzneimittels (z.B. Hypotonie und Komplikationen einer Hypotonie).

Bei Auftreten einer Überdosierung ist die Dosis zu verringern oder die Infusion zu unterbrechen und nach Bedarf geeignete unterstützende Maßnahmen einzuleiten z.B. Plasmavolumen - Expansion und/oder Anpassung des Pumpendurchflusses.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel; Thrombozytenaggregationshemmer ausgenommen Heparin, ATC-Code: B01AC09

Wirkmechanismus

Epoprostenol Natrium, das Mononatriumsalz von Epoprostenol, ist ein natürlich vorkommendes Prostaglandin, das in der Intima der Blutgefäße gebildet wird. Epoprostenol ist der stärkste bekannte Hemmer der Thrombozytenaggregation. Es ist auch ein starker Vasodilator.

Viele Wirkungen von Epoprostenol beruhen auf der Stimulierung der Adenylatcyclase, die zu einem erhöhten intrazellulären Cyclo-Adenosin 3‘5‘ Monophosphat (cAMP) Spiegel führt. Eine sequentielle Stimulierung der Adenylatcyclase gefolgt von der Aktivierung der Phosphodiesterase wurde bei humanen Thrombozyten beschrieben. Erhöhte cAMP Spiegel regulieren die intrazelluläre Kalziumkonzentration durch Stimulierung des Kalziumabtransports und so wird die Thrombozytenaggregation letztendlich durch die Reduktion des zytoplasmatischen Kalziums gehemmt, wodurch sich die Form der Thrombozyten ändert und wovon die Aggregation und die Ablösungsvorgänge abhängen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Infusionen von 4 Nanogramm/kg/min über 30 Minuten haben keine signifikante Wirkung auf Herzfrequenz oder Blutdruck gezeigt, obwohl Gesichtsröte bei diesem Spiegel auftreten kann.

Pulmonale arterielle Hypertonie

Intravenöse Infusionen von Epoprostenol von bis zu 15 Minuten zeigten einen dosisabhängigen Anstieg des Herzindex (CI) und Herzschlagvolumens (SV) sowie eine dosisabhängige Abnahme des pulmonalen vaskulären Widerstands (PVR), des totalen peripheren Widerstands (TPR) und des mittleren systemischen arteriellen Blutdrucks (SAPm). Die Wirkungen von Epoprostenol auf den mittleren pulmonalarteriellen Blutdruck (PAPm) bei Patienten mit PAH waren variabel und geringfügig.

In 2 prospektiven, offenen, randomisierten Studien mit einer Dauer von 8 (N=25) und 12 Wochen (N=81) wurden kontinuierliche Dauerinfusionen von Epoprostenol bei Patienten mit idiopathischer oder vererbbarer PAH untersucht, wobei Epoprostenol plus konventionelle Therapie mit konventioneller Therapie allein verglichen wurde. Die konventionelle Therapie war bei Patienten unterschiedlich und beinhaltete einige oder alle der folgenden Therapien: Antikoagulantien bei fast allen Patienten; orale Vasodilatoren, Diuretika, Digoxin bei der Hälfte bis zweidrittel der Patienten; zusätzlicher Sauerstoff bei ungefähr der Hälfte der Patienten. Bis auf 2 Patienten mit New York Heart Association (NYHA) Funktionsklasse II, gehörten alle Patienten entweder der Funktionsklasse III oder IV an. Da die Ergebnisse dieser 2 Studien ähnlich waren, werden die gepoolten Ergebnisse beschrieben. Die kombinierten mittleren Ausgangswerte des 6 Minuten Gehtests lagen in der konventionellen Therapiegruppe bei 266 Meter und in der Gruppe Epoprostenol plus konventionelle Therapie bei 301 Meter.

Die Verbesserungen vom Ausgangswert für Herzindex (0,33 vs. -0,12 l/min/m²), Herzschlagvolumen (6,01 vs. -1,32 ml/Herzschlag), arterielle Sauerstoffsättigung (1,62 vs. -0,85%), mittlerer pulmonalarterieller Druck (-5,39 vs. 1,45 mm Hg), mittlerer rechtsatrialer Druck (-2,26 vs. 0,59 mm Hg), pulmonaler Gesamtwiderstand (-4,52 vs. 1,41 Wood U), pulmonalvaskulärer Widerstand (-3,60 vs. 1,27 Wood U) und systemischer vaskulärer Widerstand (-4,31 vs. 0,18 Wood U) waren statistisch signifikant zwischen Patienten, die Epoprostenol dauerhaft erhielten und jenen, die es nicht erhielten. Der mittlere systemische arterielle Druck unterschied sich statistisch nicht signifikant zwischen beiden Gruppen (-4,33 vs. -3,05 mm Hg). Diese hämodynamischen Verbesserungen scheinen zu bestehen, wenn Epoprostenol für mindestens 36 Monate in einer offenen, nicht randomisierten Studie verabreicht wurde.

Es wurde eine statistisch signifikante Verbesserung der Belastungsfähigkeit (p=0,001) beobachtet, wie mit 6MWT bei Patienten gemessen, die Epoprostenol dauerhaft intravenös zusammen mit konventioneller Therapie (N=52) für 8 oder 12 Wochen erhielten, verglichen mit jenen, die die konventionelle Therapie allein (N=54) erhielten (kombinierte Veränderungen der Woche 8 und 12 vom Ausgangswert –Median: 49 vs. -4 Meter; Mittelwert: 55 vs. -4 Meter). Verbesserungen waren bereits während der ersten Therapiewoche sichtbar. Am Ende des Behandlungszeitraums in der 12 Wochen Studie, war das Überleben für Patienten in der NYHA Funktionsklasse III und IV verbessert. Acht von 40 (20%) Patienten, die nur konventionelle Therapie erhielten, verstarben, während keiner der 41 Patienten, die Epoprostenol erhielten, verstarb (p=0,003).

Kontinuierliche Dauerinfusionen von Epoprostenol bei Patienten mit PAH/SSD wurden in einer offenen, prospektiven, randomisierten, zwölfwöchigen Studie untersucht, in der Epoprostenol plus konventioneller Therapie (N=56) mit konventioneller Therapie allein (N=55) verglichen wurde. Ausgenommen 5 NYHA Funktionsklasse II Patienten gehörten alle Patienten entweder der Funktionsklasse III oder IV an. Konventionelle Therapie variierte bei den Patienten und schloss einige oder alle der folgenden Therapien ein: Antikoagulantien bei fast allen Patienten, zusätzlicher Sauerstoff und Diuretika bei zwei Drittel der Patienten, orale Vasodilatoren bei 40% der Patienten und Digoxin bei einem Drittel der Patienten. Der primäre Wirkungsendpunkt dieser Studie war die Verbesserung des 6MWT. Der mittlere Ausgangswert lag bei der konventionellen Therapiegruppe bei 240 Metern und bei der Epoprostenol plus konventionelle Therapiegruppe bei 270 Metern. Ein statistisch signifikanter Anstieg in der CI und eine statistisch signifikante Verringerung der PAPm, RAPm, PVR und SAPm nach 12 Behandlungswochen wurde bei Patienten beobachtet, die Epoprostenol dauerhaft erhielten, verglichen mit jenen, die es nicht erhielten.

Über 12 Wochen wurde ein statistischer Unterschied (p<0,001) in der Veränderung vom Ausgangswert im 6MWT in der Gruppe, die Epoprostenol und konventionelle Therapie erhielt, verglichen zur Gruppe, die konventionelle Therapie allein erhielt, beobachtet (Median: 63,5 vs. -36,0 Meter; Mittelwert: 42,9 vs. -40,7 Meter).

Verbesserungen waren bei manchen Patienten am Ende der ersten Therapiewoche ersichtlich. Ein Anstieg der Belastungsfähigkeit wurde begleitet von der statistisch signifikanten Verbesserung der Dyspnoe gemessen mit dem Borg Dyspnoe Index. Bei Woche 12 verbesserte sich die NYHA Funktionsklasse bei 21 von 51 (41%) Patienten, die mit Epoprostenol behandelt wurden, verglichen zu

keiner Verbesserung der 48 Patienten, die nur mit konventioneller Therapie behandelt wurden. Jedoch zeigten mehr Patienten in beiden Behandlungsgruppen (28/51 [55%] unter Epoprostenol und 35/48 [73%] unter konventioneller Therapie allein) keine Änderung der Funktionsklasse und 2/51 (4%) unter Epoprostenol und 13/48 (27%) unter konventioneller Therapie allein zeigten eine Verschlechterung.

Es wurde kein statistischer Unterschied im Überleben über 12 Wochen bei PAH/SSD Patienten beobachtet, die mit Epoprostenol behandelt wurden, verglichen mit jenen, die die konventionelle Therapie allein erhielten. Am Ende des Behandlungszeitraums verstarben 4 von 56 (7%) Patienten, die Epoprostenol erhielten, während 5 von 55 (9%) Patienten, die konventionelle Therapie allein erhielten, verstarben.

Renale Dialyse

Die Wirkung von Epoprostenol auf die Thrombozytenaggregation ist dosisabhängig, wenn zwischen 2 und 16 Nanogramm/kg/min intravenös verabreicht werden. Bei einer Dosis von 4 Nanogramm/kg/min und darüber wurde eine signifikante Hemmung der Aggregation, induziert durch Adenosin-Diphosphat, beobachtet.

Es hat sich gezeigt, dass die Wirkung auf Thrombozyten innerhalb von 2 Stunden nach Beenden der Infusion abklingt und die durch Epoprostenol bedingten hämodynamischen Änderungen innerhalb von 10 Minuten nach Beenden der 60 minütigen Infusion von 1 bis 16 Nanogramm/kg/min zum Ausgangswert zurückkehren.

Höhere, zirkulierende Dosen von Epoprostenol (20 Nanogramm/kg/min) lösen zirkulierende Thrombozytenaggregate auf und erhöhen die kutane Blutungszeit um bis zu das Zweifache.

Epoprostenol potenziert die antikoagulierende Aktivität von Heparin um ca. 50% und reduziert möglicherweise die Freisetzung von Heparin neutralisierenden Faktoren.

Sechs Heparin-kontrollierte Studien und fünf Notfallstudien untersuchten den Einsatz von Epoprostenol im allgemeinen Management renaler Dialyse bei Anwendung verschiedener Techniken. Primäre Wirksamkeitsendpunkte schlossen intradialytische Entfernung von BUN und Kreatinin, intradialytische Entfernung von Flüssigkeit (Ultrafiltration) und Gerinnung im extrakorporalen Kreislauf ein.

In größeren, kontrollierten Studien und Notfallstudien trat die höhergradige Gerinnung (Dialyse dauerhaft ausgesetzt oder benötigte Änderung der künstlichen Niere) ungefähr in 9% (n=56) aller Epoprostenol-Dialysen und in <1% (n=1) der Heparin-Dialysen auf. Die meisten Epoprostenol-Dialysen (67%), die einen Austausch einer künstlichen Niere benötigten, wurden daraufhin mit Epoprostenol ohne Gerinnung beendet. Jedoch waren 9 von 27 Epoprostenoldialysen nach vielen Versuchen nicht erfolgreich.

Unabhängig von technischen Schwierigkeiten, die selten bei beiden Behandlung auftraten, kam die höhergradige, Dialyse-limitierende Gerinnung bei 93% aller Epoprostenol Dialysen und bei 99% aller Heparindialysen nicht vor.

Eine geringgradige Gerinnung (genug um eine Intervention zu benötigen, aber kein dauerhaftes Aussetzen der Dialyse oder benötigte Änderung der künstlichen Niere) wurde häufiger während Epoprostenol als während der Heparin-Dialyse berichtet. Keine der Heparin-Dialysen und 5% (n=32) der Dialysen, die Epoprostenol verwendeten, hatten geringgradige Gerinnung. Sichtbare Gerinnung (die keine Intervention notwendig macht) wurde bei zusätzlich 31% der Epoprostenol-Dialysen und 5% der Heparin-Dialysen berichtet.

Um festzustellen, dass renale Dialyspatienten mit erhöhtem Risiko für Blutungen weniger häufig mit Epoprostenol als mit Heparin bluten, wurden 2 große, prospektive, kontrollierte Studien durchgeführt. Jeder Patient wurde zur Heparin oder Epoprostenol-Dialyse randomisiert und erhielt beim Eintritt in eine Studie bis zu 6 Dialysen und bis zu 3 Dialysen bei Eintritt in die andere Studie.

Blutungsrisiko wurde wie folgt definiert:

- Sehr hohes Risiko – Gegenwart von aktiven Blutungen am Anfang der Dialyse
- Hohes Risiko – eine aktive Blutung in den 3 Tagen vor Dialysebeginn, die während der Vor-Dialysephase gestoppt wurde; oder chirurgische oder traumatische Wunden in den 3 Tagen vor der Dialyse.

Zwölf Patienten mit sehr hohem Risiko für Blutungen erhielten 35 Epoprostenol-Dialysen und 11 Patienten erhielten 28 Heparin-Dialysen in großen, kontrollierten Studien. Sechzehn Patienten erhielten 24 Epoprostenol-Dialysen in Notfallstudien.

In großen, kontrollierten Studien, wenn alle Dialysen für jede Behandlung (Heparin oder Epoprostenol) kombiniert wurden, bluteten im gleichen Zeitraum mehr Heparin-Patienten während des Tages vor der Dialyse (N=13/17 vs. 8/23), am Dialysetag (N=25/28 vs. 16/35) und am Tag nach der Dialyse (N=16/24 vs. 5/24) als Epoprostenol-Patienten.

Jene Patienten, die weiter bluteten, wurden auf Änderungen der Blutungsschwere untersucht. Die Blutungsschwere bei diesen Patienten verbesserte sich häufiger unter Epoprostenol am Tag vor der Dialyse und am Tag der Dialyse (Predialyse: N=4/8; Dialyse: N=6/16) als unter Heparin (Predialyse: N=4/13; Dialyse N=4/25). Jedoch wurde während der Postdialysetage mit Epoprostenol (N=1/5) verglichen mit Heparin (N=8/16) das Gegenteil beobachtet. Die Blutungsschwere verschlechterte sich nur während 1 Dialysetages mit Epoprostenol (N=1/16), dagegen verschlechterte sich unter Heparin die Schwere während 5 Dialysetagen (N=5/25) und 2 Predialysetage (N=2/13).

Patienten, die keinen klaren Hinweis auf Blutung genau vor ihrer ersten Studiendialyse hatten, aber die 3 Tage zuvor bluteten, wurden mit einem hohen Risiko für Blutung klassifiziert. Neunzehn Patienten erhielten 51 Heparin-Dialysen und 19 erhielten 44 Epoprostenol-Dialysen in größeren kontrollierten Studien.

Wenn alle Dialysen kombiniert werden, scheinen geringfügig mehr Epoprostenol-Patienten während der Predialyse (N=12/25 vs. 8/32), Dialyse (23/44 vs. 14/51) und Postdialyse (8/34 vs. 5/44) Tage zu bluten, verglichen mit Heparin-Patienten während der gleichen Zeiträume.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Aufgrund der chemischen Instabilität, der hohen Wirksamkeit und der kurzen Halbwertszeit von Epoprostenol, konnte kein präziser Test gefunden werden, der zur Quantifizierung von Epoprostenol in biologischen Flüssigkeiten geeignet wäre.

Intravenös verabreichtes Epoprostenol verteilt sich schnell zwischen Blut und Gewebe. Beim normalen physiologischen pH-Wert und Körpertemperatur, zerfällt Epoprostenol spontan zu 6-Oxo-Prostaglandin F₁ alpha, obwohl es auch einen gewissen enzymatischen Abbau zu anderen Produkten gibt.

Nach der Gabe von radioaktiv markierten Epoprostenol beim Menschen, wurden mindestens 16 Metaboliten gefunden, von denen 10 strukturell identifiziert wurden.

Im Gegensatz zu vielen anderen Prostaglandinen, wird Epoprostenol während der Passage durch den Pulmonalkreislauf nicht metabolisiert.

Es wird angenommen, dass Halbwertszeit des spontanen Zerfalls zu 6-Oxo-Prostaglandin F₁ alpha beim Menschen nicht mehr als 6 Minuten beträgt und auch nur 2 bis 3 Minuten betragen kann, wie aufgrund von *in vitro* Abbauraten von Epoprostenol im menschlichen Blut geschätzt worden ist.

Nach Gabe von radioaktiv markierten Epoprostenol beim Menschen betragen die renale Recovery der Radioaktivität 82% und die biliäre Recovery 4%.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, Reproduktions und Entwicklungtoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Es wurden keine Langzeitstudien zur Kanzerogenität von Epoprostenol an Tieren durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung:

Mannitol

Glycin

Natriumchlorid

Natriumhydroxid (zur pH Einstellung)

Lösungsmittel zur Herstellung einer parenteralen Lösung:

Glycin

Natriumchlorid

Natriumhydroxid (zur pH Einstellung)

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 4.2 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung: 3 Jahre

Die Anbruchstabilität der rekonstituierten Lösung /Lösungsmittel für Infusion:

Die rekonstituierte Lösung darf nicht länger als 12 Stunden bei Raumtemperatur (zwischen 15° C und 25°C) verwendet werden. Sie soll unter 25°C und vor Licht geschützt aufbewahrt werden. Falls die Infusionsapparatur mit einem Kältemantel versehen ist, kann die Lösung über einen Zeitraum von 24 Stunden verwendet werden, vorausgesetzt der Kühlmantel wird, wenn nötig, während des Tages getauscht.

Es ist möglich, die rekonstituierte Flolan Lösung zwischen 2°C und 8°C und nicht länger als 40 Stunden zu kühlen, bevor sie bei Raumtemperatur verwendet wird. In diesem Fall darf die Lösung nicht länger als 8 Stunden bei Raumtemperatur verabreicht werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung:

Ampullen nicht über 25°C lagern. Vor Licht schützen. Trocken aufbewahren. Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren.

Lösungsmittel zur parenteralen Verwendung:

Das Lösungsmittel nicht über 25°C lagern. Nicht einfrieren. Vor Licht schützen. In der Originalverpackung aufbewahren.

Das Lösungsmittel enthält kein Konservierungsmittel; daher soll die Durchstechflasche nur einmal verwendet und danach verworfen werden.

Rekonstitution und Verdünnung müssen immer unmittelbar vor der Anwendung durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2, Abschnitt 6.3 und Abschnitt 6.6).

Frisch hergestellte Epoprostenollösung zur Behandlung pulmonaler arterieller Hypertonie sollte innerhalb von 12 Stunden bei 25°C oder, wenn bis zu 40 Stunden bei 2 und 8°C gelagert, innerhalb von 8 Stunden bei 25°C angewendet werden. Wenn die Infusionspumpe die Anwendung von Kältemantel erlaubt, kann Epoprostenollösung über 24 Stunden verwendet werden, vorausgesetzt, dass der Kältemantel, wenn nötig, während des Tages getauscht wird.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses <und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation>

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung:

Klare (Typ 1) Glasampulle mit synthetischem Butylgummistoppel und einer Aluminiumkappe mit einem Abrisseinsatz.

Lösungsmittel für die parenterale Anwendung:

Klare (Typ1) Glasflasche mit synthetischem Butylgummistoppel und äußerer Aluminiumkappe mit einem Plastikklappdeckel.

Packungsgrößen:

Pulmonale arterielle Hypertonie

Es sind vier Packungen verfügbar zur Verwendung bei Behandlung pulmonaler arterieller Hypertonie:

- Eine Ampulle mit 0,5 mg Pulver und ein oder zwei Flaschen mit Lösungsmittel und einer Filtereinheit.
- Eine Ampulle mit 1,5 mg Pulver und ein oder zwei Flaschen mit Lösungsmittel und einer Filtereinheit.
- Eine Ampulle mit 0,5 mg Pulver.
- Eine Ampulle mit 1,5 mg Pulver.

Renale Dialyse

Nur die 0,5 mg Packung ist geeignet zur Verwendung bei renaler Dialyse.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Die Stabilität der Flolan-Lösung ist pH abhängig. Nur das beige packte Lösungsmittel soll für die Rekonstitution des gefriergetrockneten Flolans verwendet werden und nur die empfohlenen Infusionslösungen sollen im angegebenen Verhältnis für weitere Verdünnungen verwendet werden, sonst wird der benötigte pH-Wert nicht beibehalten.

Rekonstitution, Verdünnung und Berechnung der Infusionsrate:

Besondere Sorgfalt ist anzuwenden bei der Herstellung der Infusion und bei der Berechnung der Infusionsrate. Der Anleitung unten ist streng zu folgen.

Die Rekonstitution und Verdünnung von Flolan darf nur unter aseptischen Bedingungen und unmittelbar vor der klinischen Anwendung durchgeführt werden.

Renale Dialyse

Die für die Anwendung bei Hämodialyse geeignete Packung enthält 0,5 mg gefriergetrocknetes Flolan und 50 ml Lösungsmittel.

Rekonstitution:

1. Nur das mitgelieferte Lösungsmittel zur Rekonstitution verwenden.
2. Ungefähr 10 ml Lösungsmittel in eine sterile Spritze aufziehen, in die Durchstechflasche mit 0,5 mg gefriergetrockneten Flolan Pulver injizieren und vorsichtig schütteln, bis sich das Pulver gelöst hat.
3. Die so hergestellte Flolan-Lösung in die Spritze aufziehen, in das restliche Lösungsmittelvolumen zurückinjizieren und gründlich mischen.

Diese Lösung wird als konzentrierte Lösung bezeichnet und enthält 10.000 Nanogramm/ml Flolan.

Nur diese konzentrierte Lösung ist zur weiteren Verdünnungen vor der Anwendung geeignet.

Wenn 0,5 mg Flolan Pulver zur i.v. Infusion mit 50 ml Lösungsmittel rekonstituiert ist, dann hat die fertige Injektion einen pH-Wert von ungefähr 10,5 und der Natriumionengehalt liegt bei ungefähr 56 mg.

Verdünnung:

Die konzentrierte Lösung wird normalerweise vor der Anwendung weiter verdünnt. Sie kann mit einer 0,9% w/v Natriumchloridlösung verdünnt werden, unter der Voraussetzung, dass das Verhältnis von 6 Volumina 0,9% w/v Natriumchloridlösung zu 1 Volumen konzentrierter Lösung nicht überschritten wird; z.B. werden 50 ml der konzentrierten Lösung mit maximal 300 ml 0,9% w/v Natriumchloridlösung weiter verdünnt.

Andere herkömmlichen i.v. Flüssigkeiten sind nicht geeignet zur Verdünnung der konzentrierten Lösung, da der notwendige pH-Wert nicht erreicht wird. Flolan-Lösungen sind bei niedrigen pH weniger stabil.

Um die konzentrierte Lösung zu verdünnen, ist sie in eine größere Spritze aufzuziehen und dann der mitgelieferte sterile Filter auf die Spritze aufzusetzen.

Die konzentrierte Lösung direkt in die gewählte Infusionslösung transferieren, wobei starker, aber nicht übermäßiger Druck angewendet wird. Die typische Zeit, um 50 ml der konzentrierten Lösung zu filtrieren, ist 70 Sekunden. Gut mischen.

Der Filter darf nur einmal verwendet werden und ist dann zu werfen.

Wie oben beschriebene rekonstituierte und verdünnte Flolan Infusionslösungen haben einen pH Wert von ungefähr 10 und die anfängliche Wirkstärke bleibt für ca. 12 Stunden bei 25°C zu 90% erhalten.

Berechnung der Infusionsrate:

Die Infusionsrate kann mit folgender Formel berechnet werden:

$$\text{Infusionsrate (ml/min)} = \frac{\text{Dosis (Nanogramm /kg/min)} \times \text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Konzentration der Lösung (Nanogramm/ml)}}$$

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

Infusionsrate Formel-Bespiele

Für die Anwendung in der renalen Dialyse kann Flolan als konzentrierte Lösung (a) oder in verdünnter Form (b) verabreicht werden.

- a. Verwendung der konzentrierten Lösung, d.h. 10.000 Nanogramm/ml Flolan:

Dosierung (Nanogramm/ kg/min)	Körpergewicht (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
Infusionsrate in ml/h								

- b. Verdünnung: eine häufig verwendete Verdünnung ist:
 10 ml konzentrierte Lösung + 40 ml 0,9% w/v Natriumchloridlösung.
 Endkonzentration = 2.000 Nanogramm/ml Flolan:

Dosierung (Nanogramm/ kg/min)	Körpergewicht (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
Infusionsrate in ml/h								

Bei Verabreichung mit einer Pumpe, die konstant kleine Infusionsvolumina liefert, können geeignete Aliquote der konzentrierten Lösung mit steriler 0,9% w/v Natriumchloridlösung verdünnt werden.

Pulmonale arterielle Hypertonie

Es sind vier Packungen verfügbar zur Verwendung bei Behandlung pulmonaler arterieller Hypertonie:

- Eine Ampulle enthält steriles, gefriergetrocknetes Flolan entsprechend 0,5 mg Flolan, geliefert mit einer oder zwei 50 ml Flaschen mit Lösungsmittel und einer Filtereinheit.
- Eine Ampulle enthält steriles, gefriergetrocknetes Flolan entsprechend 1,5 mg Flolan, geliefert mit einer oder zwei 50 ml Flaschen mit Lösungsmittel und einer Filtereinheit.
- Eine Ampulle enthält steriles, gefriergetrocknetes Flolan entsprechend 0,5 mg Flolan als Einzelpackung.
- Eine Ampulle enthält steriles, gefriergetrocknetes Flolan entsprechend 1,5 mg Flolan als Einzelpackung.

Anfänglich muss eine Packung, die das Lösungsmittel für parenterale Verwendung enthält, verwendet werden. Während der Dauertherapie mit Flolan kann die Endkonzentration der Lösung durch Zufügen von weiteren 0,5 mg oder 1,5 mg Ampullen gefriergetrocknetes Flolan erhöht werden.

Es dürfen nur Ampullen, die die gleiche Menge wie in der Starterpackung enthalten, verwendet werden, um die Endkonzentration der Lösung zu erhöhen.

Rekonstitution:

Die Rekonstitution ist entsprechend der Anleitung, wie bei der Hämodialyse beschrieben, durchzuführen. Wenn eine Packung mit 1,5 mg Flolan mit 50 ml Lösungsmittel rekonstituiert wird, beträgt die Endkonzentration 30.000 Nanogramm/ml.

Verdünnung:

Flolan kann entweder als konzentrierte Lösung oder in verdünnter Form zur Behandlung pulmonaler arterieller Hypertonie verwendet werden. Nur das mitgelieferte Lösungsmittel darf zur weiteren Verdünnung des rekonstituierten Flolans verwendet werden. Die 0,9% Natriumchloridlösung darf nicht verwendet werden, wenn Flolan zur Behandlung pulmonaler arterieller Hypertonie verwendet wird. Flolan darf bei pulmonaler arterieller Hypertonie nicht mit anderen parenteralen Lösungsmitteln oder Arzneimitteln angewendet werden.

Zur Verdünnung der konzentrierten Lösung, die Lösung in eine große Spritze aufziehen und den beige-packten sterilen Filter auf die Spritze aufsetzen.

Die konzentrierte Lösung direkt in das Lösungsmittel transferieren, indem starker, aber nicht übermäßiger Druck angewendet wird; die typische Zeit, die zur Filtration von 50 ml konzentrierter Lösung benötigt wird, ist 70 Sekunden. Gut mischen.

Die Filtereinheit darf nur einmalig verwendet werden und ist dann zu verwerfen.

Häufig verwendete Konzentrationen zur Behandlung pulmonaler arterieller Hypertonie sind wie folgt:

- 5.000 Nanogramm/ml – eine Ampulle mit 0,5 mg Flolan rekonstituiert und verdünnt mit Lösungsmittel auf ein Gesamtvolumen von 100 ml
- 10.000 Nanogramm/ml – zwei Ampullen mit je 0,5 mg Flolan rekonstituiert und verdünnt mit Lösungsmittel auf ein Gesamtvolumen von 100 ml
- 15.000 Nanogramm/ml – 1,5 mg Flolan rekonstituiert und verdünnt mit Lösungsmittel auf ein Gesamtvolumen von 100 ml

Berechnung der Infusionsgeschwindigkeit:

Die Infusionsrate kann nach der im Abschnitt renale Dialyse angeführten Formel berechnet werden. Beispiele für einige Konzentrationen, die häufig bei pulmonaler arterieller Hypertonie verwendet werden, sind unten gezeigt.

Infusionsraten für eine Konzentration von 5.000 Nanogramm/ml

Beispiele für Dosierung bei Verwendung einer Konzentration von 5.000 Nanogramm/ml										
Dosierung (Nanogram m/kg/ min)	Körpergewicht (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
	Infusionsrate in ml/h									

Infusionsraten für eine Konzentration von 15.000 Nanogramm/ml

Beispiele für Dosierung bei Verwendung einer Konzentration von 15.000 Nanogramm/ml								
Dosierung (Nanogramm/kg/ min)	Körpergewicht (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
	Infusionsrate in ml/h							

Höhere Infusionsraten und daher höher konzentrierte Lösungen können bei der Langzeitverabreichung von Flolan notwendig sein.

7. INHABER DER ZULASSUNG

[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

<{Tel.:}>

<{Fax.:}>

<{ E-Mail:}>

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

[ist national auszufüllen]

10. STAND DER INFORMATION

[ist national auszufüllen]

ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON für Stechampullen mit Pulver und Lösungsmittelflaschen

Flolan 0,5 mg - Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

Flolan 1,5 mg - Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Flolan 0,5 mg - Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

Flolan 1,5 mg - Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

Epoprostenol

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Ampulle enthält Epoprostenol Natrium entsprechend 0,5 mg Epoprostenol.

Jede Ampulle enthält Epoprostenol Natrium entsprechend 1,5 mg Epoprostenol.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: Mannitol, Glycin, Natriumchlorid, Natriumhydroxid (zur pH Einstellung)

Lösungsmittel zur Herstellung einer parenteralen Lösung: Glycin, Natriumchlorid, Natriumhydroxid (zur pH Einstellung), Wasser für Injektionszwecke

Dieses Arzneimittel enthält Natrium: für weitere Informationen siehe Packungsbeilage

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

Pulver zur Infusionsbereitung

Lösungsmittel zur parenteralen Anwendung

Ampulle mit 0,5 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Flasche Lösungsmittel und 1 Filtereinheit

Ampulle mit 0,5 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, 2 Flaschen Lösungsmittel und 1 Filtereinheit

Ampulle mit 1,5 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung 1 Flasche Lösungsmittel und 1 Filtereinheit

Ampulle mit 1,5 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, 2 Flaschen Lösungsmittel und 1 Filtereinheit

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Das Pulver muss vor der Infusion rekonstituiert und verdünnt werden.

Packungsbeilage beachten.

Zur intravenösen Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Anwendung wie vom Arzt verordnet

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

Haltbarkeit des rekonstituierten/verdünnten Produkts der Packungsbeilage entnehmen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Pulver zur Infusionsbereitung:

Ampullen nicht über 25°C lagern. Vor Licht schützen. Trocken aufbewahren. Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren.

Lösungsmittel zur parenteralen Anwendung:

Das Lösungsmittel nicht über 25°C lagern. Nicht einfrieren. Vor Licht schützen. In der Originalverpackung aufbewahren.

Das Lösungsmittel enthält keine Konservierungsmittel, daher sollte die Flasche nur einmal verwendet und danach verworfen werden.

10. GEBEENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

<{Tel.:}>

<{Fax-:}>

<{E-Mail:}>

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

[ist national auszufüllen]

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

[ist national auszufüllen]

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Etikette für Lösungsmittelflasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Lösungsmittel zur parenteralen Anwendung von Flolan
Zur intravenösen Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung
Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:
Haltbarkeit des rekonstituierten/verdünnten Produkts der Packungsbeilage entnehmen.

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

Jede Flasche enthält 50 ml Lösungsmittel zur parenteralen Anwendung.

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Etikette für Stechampulle mit Pulver

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Flolan 0,5 mg - Pulver zur Infusionsbereitung
Flolan 1,5 mg - Pulver zur Infusionsbereitung
Zur intravenösen Anwendung
Epoprostenol

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung
Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:
Haltbarkeit des rekonstituierten/verdünnten Produkts der Packungsbeilage entnehmen.

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

Jede Ampulle enthält 0,5 mg Epoprostenol (als Epoprostenol Natrium)
Jede Ampulle enthält 1,5 mg Epoprostenol (als Epoprostenol Natrium)

6. WEITERE ANGABEN

PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Flolan 0,5 mg – Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung **Flolan 1,5 mg – Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung**

Epoprostenol

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker, oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Flolan und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Flolan beachten?
3. Wie ist Flolan anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Flolan aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Flolan und wofür wird es angewendet?

Flolan enthält als Wirkstoff Epoprostenol. Epoprostenol gehört zu der Arzneimittelgruppe der Prostaglandine, welche die Gerinnung des Blutes hemmen und zu einer Erweiterung der Blutgefäße führen.

Flolan wird angewendet, um eine Lungenerkrankung, die sogenannte „pulmonale arterielle Hypertonie“ zu behandeln. Dabei ist der Druck in den Blutgefäßen der Lunge hoch. Flolan erweitert die Blutgefäße, um so den Blutdruck in den Lungen zu senken.

Flolan wird angewendet, um die Gerinnung des Blutes während einer Nieren Dialyse (Blutwäsche) zu verhindern, wenn Heparin nicht verwendet werden kann.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Flolan beachten?

Flolan darf nicht angewendet werden,

- **wenn Sie allergisch** (überempfindlich) gegen Flolan oder einen der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind (aufgelistet in Abschnitt 6).
- wenn Sie eine **Herzschwäche** haben.
- wenn sich nach Beginn dieser Behandlung eine Wasseransammlung in Ihren Lungen zu bilden beginnt, die Kurzatmigkeit hervorruft.

Wenn Sie meinen, dass einer der angeführten Punkte auf Sie zutrifft, **wenden Sie Flolan nicht an**, bis Sie mit Ihrem Arzt darüber gesprochen haben.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bevor Sie Flolan anwenden, informieren Sie unbedingt Ihren Arzt, wenn Sie

- irgendwelche Probleme mit **Blutungen** haben.

Hautschädigungen an der Injektionsstelle

Flolan wird in eine Vene injiziert. Es ist wichtig, dass das Arzneimittel nicht aus der Vene in das umgebende Gewebe rinnt. Sollte das passieren, könnte die Haut geschädigt werden. Die Symptome dabei sind:

- Empfindlichkeit (Schmerzhaftigkeit)
- Brennen
- Stechen
- Schwellung
- Rötung

Blasenbildung und Abschuppung der Haut könnte darauf folgen. Während der Behandlung mit Flolan ist es wichtig, dass Sie die Injektionsstelle überprüfen.

Fragen Sie sofort im Krankenhaus um Rat, wenn die Injektionsstelle wund, schmerzhaft oder geschwollen ist oder Sie Blasenbildung oder Abschuppung beobachten.

Auswirkung von Flolan auf den Blutdruck und den Herzschlag

Flolan kann bewirken, dass Ihr Herz schneller oder langsamer schlägt. Auch Ihr Blutdruck kann zu niedrig werden. Während einer Behandlung mit Flolan werden Ihr Herzschlag und Blutdruck kontrolliert. Die Symptome eines niedrigen Blutdrucks umfassen **Schwindel** und **Ohnmacht**.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie diese Symptome bekommen. Ihre Dosierung sollte möglicherweise herabgesetzt oder Ihre Infusion gestoppt werden.

Anwendung von Flolan zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Einige Arzneimittel können die Wirkungsweise von Flolan beeinflussen oder es wahrscheinlicher machen, dass Sie Nebenwirkungen bekommen. Flolan kann auch die Wirkungsweise einiger anderer Arzneimittel beeinflussen, wenn es gleichzeitig angewendet wird. Das beinhaltet:

- Arzneimittel zur **Behandlung von hohem Blutdruck**
- Arzneimittel zur **Verhinderung von Blutgerinnseln**
- Arzneimittel zur **Auflösung von Blutgerinnseln**
- Arzneimittel zur Behandlung von **Entzündungen oder Schmerzen** (sogenannte „NSARs“)
- Digoxin (zur Behandlung von **Herzkrankheiten**).

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines der genannten Arzneimittel verwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, da Ihre Symptome sich während der Schwangerschaft verschlimmern könnten.

Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile von Flolan in die Muttermilch übergehen. **Während einer Behandlung mit Flolan sollten Sie Ihr Kind nicht stillen.**

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ihre Behandlung könnte einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen haben.

Fahren Sie nicht und bedienen Sie keine Maschinen, außer Sie fühlen sich gut.

Flolan enthält Natrium.

3. Wie ist Flolan anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Ihr Arzt wird entscheiden wie viel Flolan richtig für Sie ist. Die Menge, die Ihnen verabreicht wird, richtet sich nach Ihrem Körpergewicht und der Art Ihrer Krankheit. Je nachdem, wie gut Sie auf die Behandlung ansprechen, kann Ihre Dosierung erhöht oder vermindert werden.

Flolan wird als langsame Infusion (Tropf) in eine Vene verabreicht.

Arterieller Lungenhochdruck (Pulmonale arterielle Hypertonie)

Ihre erste Behandlung wird Ihnen in einem Krankenhaus verabreicht werden, da Ihr Arzt Sie überwachen und die beste Dosierung für Sie finden muss.

Sie werden mit einer Infusion von Flolan beginnen. Die Dosierung wird erhöht, bis sich Ihre Symptome bessern und jegliche Nebenwirkungen handhabbar sind. Wenn die beste Dosierung gefunden wurde, wird ein Permanent- Schlauch (Katheter) in eine Ihrer Venen eingebracht. Sie können dann über eine Infusionspumpe behandelt werden.

Nieren Dialyse

Es wird Ihnen für die Dauer Ihrer Dialyse eine Infusion Flolan verabreicht.

Anwendung von Flolan zu Hause (nur für die Behandlung des arteriellen Lungenhochdrucks (pulmonale arterielle Hypertonie))

Wenn Sie Flolan selbst zu Hause anwenden, wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen zeigen, wie Flolan vorzubereiten und anzuwenden ist. Sie werden Ihnen auch erklären, wie Sie die Anwendung beenden können, wenn es notwendig sein sollte. Die Anwendung von Flolan muss schrittweise beendet werden. Es ist sehr wichtig, dass Sie **allen** ihren Anweisungen sorgfältig Folge leisten.

Flolan ist ein Pulver in einer Glasampulle. Vor der Verwendung muss das Pulver in der mitgelieferten Flüssigkeit aufgelöst werden. Die Flüssigkeit enthält kein Konservierungsmittel. Wenn etwas von der Flüssigkeit überbleibt, muss sie weggeworfen werden.

Versorgung des Injektionskatheters

Wenn Ihnen ein Katheter in Ihre Vene gelegt wurde, ist es **sehr wichtig**, diesen Bereich sauber zu halten, da Sie sonst eine Infektion bekommen könnten. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Ihnen zeigen, wie der Katheter und der Bereich herum zu reinigen sind. Es ist sehr wichtig, dass Sie allen ihren Anweisungen sorgfältig Folge leisten.

Wenn Sie eine größere Menge von Flolan erhalten haben, als Sie sollten

Begeben Sie sich umgehend in medizinische Behandlung, wenn Sie glauben zu viel Flolan angewendet oder zu viel verabreicht bekommen zu haben. Symptome einer Überdosierung umfassen Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, schnelle Herzfrequenz, Wärme und ein kribbelndes Gefühl, oder das Gefühl, sie könnten ohnmächtig werden (kraftlos/schwindelig).

Wenn Sie die Anwendung von Flolan vergessen haben

Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von Flolan abbrechen

Flolan muss schrittweise abgesetzt werden. Wenn die Behandlung zu schnell abgesetzt wird, können Sie schwere Nebenwirkungen bekommen wie Schwindel, Schwächegefühl und Atembeschwerden. Wenn Sie Probleme mit der Infusionspumpe oder Injektionskatheter haben, die die Behandlung mit Flolan stoppen oder verhindern, **informieren Sie sofort Ihren Arzt, das medizinische Fachpersonal oder das Krankenhaus.**

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sagen Sie es Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal sofort, da dies Zeichen einer Blutinfektion oder niedrigen Blutdrucks oder einer schweren Blutung sein können:

- Sie spüren Ihr Herz schneller schlagen, oder Sie haben Burstschmerzen oder sind kurzatmig.
- Sie fühlen sich schwindelig oder kraftlos, vorallem wenn Sie stehen.
- Sie haben Fieber oder Schüttelfrost.
- Sie haben häufiger oder länger andauernde Blutungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind:

Sehr häufige Nebenwirkungen

Das betrifft **mehr als 1 von 10 Behandelten:**

- Kopfweh
- Kieferschmerzen
- Schmerzen
- Erbrechen
- Übelkeit
- Durchfall
- Rötung des Gesichts (Hitzegefühl)

Häufige Nebenwirkungen

Das betrifft **bis zu 1 von 10 Behandelten:**

- Blutinfektion (Sepsis)
- Erhöhter Herzschlag
- Langsamer Herzschlag
- Niedriger Blutdruck
- Erhöhte Neigung zu Blutungen an verschiedenen Stellen und Blutergüssen (beispielsweise Nasen- oder Zahnfleischbluten)
- Magenbeschwerden oder –schmerzen
- Brustschmerzen

- Gelenksschmerzen
- Angstgefühle, Nervosität
- Hautausschlag
- Schmerzen an der Injektionsstelle

Häufige Nebenwirkungen, die bei Bluttests auftreten können

- Verminderte Anzahl der Blutplättchen (Zellen, die die Blutgerinnung unterstützen)

Gelegentliche Nebenwirkungen

Das betrifft **bis zu 1 von 100 Behandelten**:

- Schwitzen
- Trockener Mund

Seltene Nebenwirkungen

Das betrifft **1 von 1000 Behandelten**:

- Infektionen an der Injektionsstelle

Sehr seltene Nebenwirkungen

Das betrifft **bis zu 1 von 10.000 Behandelten**:

- Engegefühl im Bereich der Brust
- Müdigkeit, Schwäche
- Erregung
- Blässe
- Rötung an der Injektionsstelle
- Überfunktion der Schilddrüse
- Verstopfung des Injektionskatheters

Andere Nebenwirkungen

Es ist nicht bekannt, wie viele Behandelte davon betroffen sind:

- Ansammlung von Flüssigkeit in den Lungen (Lungenödem)
- Erhöhter Blutzuckerspiegel

5. Wie ist Flolan aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Nicht über 25°C lagern.

Bewahren Sie Flolan an einem trockenen Ort auf.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht einfrieren.

Arterieller Lungenhochdruck (Pulmonale arterielle Hypertonie)

Sobald das Flolan Pulver aufgelöst und verdünnt wurde, sollte es idealerweise sofort verwendet werden. Wenn Sie Flolan über eine Infusionspumpe verabreicht bekommen, sollte ein „Kühlakku“ verwendet werden, um die Temperatur der Lösung aufrecht zu erhalten.

Wenn ein „Kühlakku“ verwendet wird, kann die Lösung für 24 Stunden bei 2-8°C in der Pumpe aufbewahrt werden, wenn es nötig ist.

Der „Kühlakku“ muss regelmäßig während des Tages gewechselt werden, um die Temperatur der Lösung aufrecht zu erhalten.

Wenn Sie keinen „Kühlakku“ verwenden, kann die Lösung in der Pumpe aufbewahrt werden:

- für 12 Stunden bei 25°C, wenn sie gerade hergestellt wurde
- für maximal 8 Stunden, wenn sie früher hergestellt wurde und dann bei 2-8°C aufbewahrt wurde.

Nieren Dialyse

Sobald das Flolan Pulver aufgelöst und verdünnt wurde, kann jede nicht benötigte Lösung bei 25°C gelagert werden und innerhalb von 12 Stunden verbraucht werden.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Flolan enthält

Der Wirkstoff ist Epoprostenol Natrium. Flolan Injektionen sind in unterschiedlichen Stärken verfügbar.

Jede Ampulle enthält entweder:

- 0,5 mg Epoprostenol Natrium
- 1,5 mg Epoprostenol Natrium

Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol, Glycin, Natrium Chlorid, Natriumhydroxid und Wasser.

Wie Flolan aussieht und Inhalt der Packung

Injektion:

Flolan ist eine Injektionslösung, hergestellt aus Pulver und Lösungsmittel. Das Pulver ist weiß oder grauweiß und die Lösung ist klar und farblos.

Es sind 4 Packungen von Flolan zur Verwendung bei der Behandlung von arteriellem Lungenhochdruck erhältlich; der Inhalt jeder Packung umfasst:

- Eine Ampulle mit 0,5 mg Pulver und eine oder zwei Flaschen Lösungsmittel und einen Filter
- Eine Ampulle mit 1,5 mg Pulver und eine oder zwei Flaschen Lösungsmittel und einen Filter
- Eine Ampulle mit 0,5 mg Pulver
- Eine Ampulle mit 1,5 mg Pulver

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

<{Tel.:}>

<{Fax:}>

<{ E-Mail:}>

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

[ist national auszufüllen]

--

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Renale Dialyse

Es gibt nur eine Packung zur Anwendung bei Renaler Dialyse:

- Eine Ampulle mit 0,5 mg Pulver und eine Lösungsmittelflasche

Rekonstitution:

1. Nur das mitgelieferte Lösungsmittel zur Rekonstitution verwenden.
2. Ungefähr 10 ml Lösungsmittel in eine sterile Spritze aufziehen, in die Durchstechflasche mit 0,5 mg gefriergetrockneten Flolan Pulver injizieren und vorsichtig schütteln, bis sich das Pulver gelöst hat.
3. Die so hergestellte Flolan-Lösung in die Spritze aufziehen, in das restliche Lösungsmittelvolumen zurückinjizieren und gründlich mischen.

Diese Lösung wird als konzentrierte Lösung bezeichnet und enthält 10.000 Nanogramm Flolan /ml. Nur diese konzentrierte Lösung ist zur weiteren Verdünnungen vor der Anwendung geeignet. Wenn 0,5 mg Flolan Pulver mit 50 ml Lösungsmittel rekonstituiert ist, dann hat die fertige Injektion einen pH-Wert von ungefähr 10,5 und der Natriumionengehalt liegt bei ungefähr 56 mg.

Verdünnung:

Die konzentrierte Lösung wird normalerweise vor der Anwendung weiter verdünnt. Sie kann mit einer 0,9% w/v Natriumchloridlösung verdünnt werden, unter der Voraussetzung, dass das Verhältnis von 6 Volumina 0,9% w/v Natriumchloridlösung zu 1 Volumen konzentrierter Lösung nicht überschritten wird; z.B. werden 50 ml der konzentrierten Lösung mit maximal 300 ml 0,9% w/v Natriumchloridlösung weiter verdünnt.

Andere herkömmlichen i.v. Flüssigkeiten sind nicht geeignet zur Verdünnung der konzentrierten Lösung, da der notwendige pH-Wert nicht erreicht wird. Flolan-Lösungen sind bei niedrigen pH weniger stabil.

Um die konzentrierte Lösung zu verdünnen, ist sie in eine größere Spritze aufzuziehen und dann der mitgelieferte sterile Filter auf die Spritze aufzusetzen.

Die konzentrierte Lösung direkt in die gewählte Infusionslösung transferieren, wobei starker, aber nicht übermäßiger Druck angewendet wird. Die typische Zeit, um 50 ml der konzentrierten Lösung zu filtrieren, ist 70 Sekunden. Gut mischen.

Der Filter darf nur einmal verwendet werden und ist dann zu verwerfen.

Wie oben beschriebene rekonstituierte und verdünnte Flolan Infusionslösungen haben einen pH Wert von ungefähr 10 und die anfängliche Wirkstärke bleibt für ca. 12 Stunden bei 25°C zu 90% erhalten.

Berechnung der Infusionsrate:

Die Infusionsrate kann mit folgender Formel berechnet werden:

$$\text{Infusionsrate (ml/min)} = \frac{\text{Dosis (Nanogramm /kg/min)} \times \text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Konzentration der Lösung (Nanogramm/ml)}}$$

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

Bei Verabreichung mit einer Pumpe, die konstant kleine Infusionsvolumina liefert, können geeignete Aliquote der konzentrierten Lösung mit steriler 0,9% w/v Natriumchloridlösung verdünnt werden.

Pulmonale arterielle Hypertonie

Es sind vier Packungen verfügbar zur Verwendung bei Behandlung pulmonaler arterieller Hypertonie:

- Eine Ampulle mit 0,5 mg Pulver, mit einer oder zwei Lösungsmittelflaschen und einer Filtereinheit.
- Eine Ampulle mit 1,5 mg Pulver, mit einer oder zwei Lösungsmittelflaschen und einer Filtereinheit.
- Eine Ampulle mit 0,5 mg Pulver.
- Eine Ampulle mit 1,5 mg Pulver.

Es werden nicht alle Packungsgrößen in allen Märkten in den Verkehr gebracht.

Anfänglich muss eine Packung, die das Lösungsmittel enthält, verwendet werden. Während der Dauertherapie mit Flolan kann die Endkonzentration der Lösung durch Zufügen von weiteren 0,5 mg oder 1,5 mg Ampullen gefriergetrocknetes Flolan erhöht werden.

Es dürfen nur Ampullen, die die gleiche Menge wie in der Starterpackung enthalten, verwendet werden, um die Endkonzentration der Lösung zu erhöhen.

Rekonstitution:

1. Nur das mitgelieferte Lösungsmittel zur Rekonstitution verwenden.
2. Ungefähr 10 ml Lösungsmittel in eine sterile Spritze aufziehen, in die Durchstechflasche mit 0,5 mg gefriergetrockneten Flolan Pulver injizieren und vorsichtig schütteln, bis sich das Pulver gelöst hat.
3. Die so hergestellte Flolan-Lösung in die Spritze aufziehen, in das restliche Lösungsmittelvolumen zurückinjizieren und gründlich mischen.

Diese Lösung wird als konzentrierte Lösung bezeichnet und enthält entweder 10.000 Nanogramm/ml (für die 0,5 mg Stärke) oder 30.000 Nanogramm pro ml Flolan (für die 1,5 mg Stärke). Nur diese konzentrierte Lösung ist zur weiteren Verdünnungen vor der Anwendung geeignet. Wenn 0,5 mg Flolan Pulver mit 50 ml Lösungsmittel rekonstituiert ist, dann hat die fertige Injektion einen pH-Wert von ungefähr 10,5 und der Natriumionengehalt liegt bei ungefähr 56 mg.

Verdünnung:

Flolan kann entweder als konzentrierte Lösung oder in verdünnter Form zur Behandlung pulmonaler arterieller Hypertonie verwendet werden. Nur das mitgelieferte Lösungsmittel darf zur weiteren Verdünnung des rekonstituierten Flolans verwendet werden. Die 0,9% Natriumchloridlösung darf nicht verwendet werden, wenn Flolan zur Behandlung pulmonaler arterieller Hypertonie verwendet wird.

Zur Verdünnung der konzentrierten Lösung, die Lösung in eine großen Spritze aufziehen und den beigepackten sterilen Filter auf die Spritze aufsetzen.

Die konzentrierte Lösung direkt in das Lösungsmittel transferieren, indem starker, aber nicht übermäßiger Druck angewendet wird; die typische Zeit, die zur Filtration von 50 ml konzentrierter Lösung benötigt wird, ist 70 Sekunden. Gut mischen.

Die Filtereinheit darf nur einmalig verwendet werden und ist dann zu verwerfen.

Häufig verwendete Konzentrationen zur Behandlung pulmonaler arterieller Hypertonie sind wie folgt:

- 5.000 Nanogramm/ml – eine Ampulle mit 0,5 mg Flolan rekonstituiert und verdünnt mit Lösungsmittel auf ein Gesamtvolumen von 100 ml
- 10.000 Nanogramm/ml – zwei Ampullen mit je 0,5 mg Flolan rekonstituiert und verdünnt mit Lösungsmittel auf ein Gesamtvolumen von 100 ml

- 15.000 Nanogramm/ml – eine Ampulle mit 1,5 mg Flolan rekonstituiert und verdünnt mit Lösungsmittel auf ein Gesamtvolumen von 100 ml

Berechnung der Infusionsgeschwindigkeit:

Die Infusionsrate kann mit folgender Formel berechnet werden:

$$\text{Infusionsrate (ml/min)} = \frac{\text{Dosis (Nanogramm /kg/min)} \times \text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Konzentration der Lösung (Nanogramm/ml)}}$$

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

Höhere Infusionsraten und daher höher konzentrierte Lösungen können bei der Langzeitverabreichung von Flolan notwendig sein.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Trocken aufbewahren.

Nicht einfrieren.

Jeder verwendete Kühlmantel muss imstande sein, die Temperatur der rekonstituierten Lösung aufrechtzuerhalten.

Aufbewahrung zwischen 2 und 8°C während der gesamten Anwendungsdauer.

Rekonstitution und Verdünnung müssen immer unmittelbar vor der Anwendung durchgeführt werden.

Das Lösungsmittel enthält keine Konservierungsmittel, daher sollte die Flasche nur einmal verwendet und danach verworfen werden.