

III. melléklet

Alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató

Megjegyzés: A bizottsági határozat időpontjában ez az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató érvényes változata.

A bizottsági határozatot követően a tagállami illetékes hatóságok a referencia tagállammal együttműködve szükség szerint aktualizálják a termékinformációt. Ezért ez az alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató nem feltétlenül az aktuális szöveget tartalmazza.

**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS, CÍMKESZÖVEG
ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Flolan 0,5 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz
Flolan 1,5 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Flolan 0,5 mg por oldatos infúzióhoz:
0,5 mg epoprosztenol (nátrium-epoprosztenol formájában) injekciós üvegenként.

1 ml feloldott koncentrátum 10 000 nanogramm epoprosztenolt tartalmaz (nátrium-epoprosztenol formájában).

Flolan 1,5 mg por oldatos infúzióhoz
1,5 mg epoprosztenol (nátrium-epoprosztenol formájában) injekciós üvegenként.

1 ml feloldott koncentrátum 30 000 nanogramm epoprosztenolt tartalmaz (nátrium-epoprosztenol formájában).

A feloldott koncentrátum nátriumtartalma kb. 55,9 mg.
A por oldatos infúzióhoz nátriumtartalma kb. 2,7 mg injekciós üvegenként.
A parenterális alkalmazásra való oldószer nátriumtartalma kb. 53,2 mg injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.
- Fehér vagy törtfehér színű liofilizált por.

Oldószer parenterális alkalmazásra:
- Tiszta, színtelen oldat (pH 10,3 - 10,8).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Flolan az alábbi állapotok kezelésére javallt felnőtteknél:

Pulmonalis artériás hypertonia

A Flolan pulmonalis artériás hypertonia (PAH) (idiopathiás vagy örökletes PAH és kötőszöveti betegséggel társult PAH) kezelésére javallt a WHO funkcionális beosztása szerinti III-IV. stádiumba sorolt betegeknél a fizikai állóképesség növelése érdekében (lásd 5.1 pont).

Vesedialízis

A Flolan alkalmazása sürgősségi esetekben végzett hemodialízis során javallt, amikor a heparin alkalmazása vérzés előidézésének vagy súlyosbításának nagyfokú kockázatával jár, vagy a heparin egyéb okok miatt kontraindikált (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az epoprosztenol alkalmazása kizárólag folyamatos, intravénás infúzióban javallt.

Pulmonalis artériás hypertonia

A kezelést kizárólag a pulmonalis artériás hypertonia kezelésében gyakorlott szakorvos indíthatja el és ellenőrizheti.

Rövid távú (akut) dózismeghatározás:

Ezt az eljárást kórházban kell elvégezni, ahol az újraélesztéshez megfelelő berendezések állnak rendelkezésre.

A hosszú távú infúziós ráta meghatározásához egy perifériás vagy centrális vénás katéteren keresztül végzett rövid idejű dóziskereső eljárás szükséges. Az infúziós ráta 2 nanogramm/ttkg/perc értékről indul, amit 15 percenként vagy hosszabb időközönként 2 nanogramm/ttkg/perc értékkel kell emelni a haemodinamikára gyakorolt maximális hatás eléréséig, vagy a dóziskorlátozó farmakológiai hatások megjelenéséig.

Ha a kiindulási 2 nanogramm/ttkg/perc infúziós ráta nem tolerálható, akkor a beteg által jól tolerált, alacsonyabb dózist kell előírni.

Tartós, folyamatos infúzió:

A Flolan-t tartós, folyamatos infúzióban centrális vénakanülön keresztül kell alkalmazni. A stabil, centrális kanül felvezetéséig a készítmény átmenetileg perifériás iv. infúzióban is adható. A tartós infúziót a rövidtávú dóziskereső eljárás során tolerált maximális infúziós rátánál 4 nanogramm/ttkg/perccel kisebb sebességgel kell indítani. Ha a tolerált infúziós ráta maximuma kevesebb, mint 5 nanogramm/ttkg/perc, akkor a tartós infúziót a maximális tolerált infúziós ráta felével kell megkezdeni.

A dózis módosítása:

A hosszú távú infúziós ráta módosításáról a betegnél fennálló pulmonalis artériás hypertonia tüneteinek perzisztálásától, kiújulásától, illetve súlyosbodásától, valamint a túl magas Flolan dózis okozta mellékhatások megjelenésétől függően kell dönteni.

Általánosságban az várható, hogy a kiindulási, hosszú távra tervezett dózist idővel emelni kell. Megfontolandó a dózisznövelés, ha a pulmonalis artériás hypertonia tünetei perzisztálnak, vagy a javulást követően visszatérnek. Az infúziós rátát 1-2 nanogramm/ttkg/perc léptékenként kell emelni olyan időközönként, ami lehetővé teszi a klinikai válasz értékelését. Ezeknek az időközöknek legalább 15 perceseknek kell lenniük. Az új infúziós sebesség megállapítását követően a beteget meg kell figyelni, és néhány órán keresztül monitorozni kell az álló, illetve fekvő helyzetben mért vérnyomást, valamint a szívfrekvenciát annak megállapítása érdekében, hogy a beteg jól tolerálja-e az új dózist.

A hosszú távú infúzió ideje alatt a dóziskereső időszak során megfigyeltekhez hasonló dózisfüggő farmakológiai események előfordulása szükségessé teheti az infúziós ráta csökkentését, bár a mellékhatások esetenként a dózis módosítása nélkül is megszűnhetnek. A dóziscsökkentést fokozatosan, 2 nanogramm/ttkg/perc léptékekben kell elvégezni, 15 perces vagy hosszabb időközönként, a dózislimitáló hatások megszűnéséig. A potenciálisan fatális rebound hatás kockázata miatt kerülni kell a Flolan alkalmazásának hirtelen leállítását vagy az infúziós ráta hirtelen, nagymértékű csökkentését (lásd 4.4 pont). Életveszélyes állapotok (például eszméletvesztés, collapsus, stb.) kivételével a Flolan infúziós rátája csak közvetlen orvosi felügyelet mellett módosítható.

Vesedialízis

A Flolan kizárólag folyamatos infúzióként alkalmazható, vagy intravascularisan vagy a dializátorba vezető vérkörbe csatlakoztatva.

Az infúzió alábbi adagolási rendje bizonyult hatásosnak felnőttek esetében:

Dialízis előtt: 4 nanogramm/ttkg/perc, intravénásan, 15 percen keresztül

Dialízis alatt: 4 nanogramm/ttkg/perc a dializátor artériás bemenetébe adva.

Az infúziót a dialízis végén le kell állítani.

A renalis dialízishez ajánlott dózist kizárólag a beteg vérnyomásának szoros ellenőrzése mellett lehet túllépni.

Idős betegek

A Flolan vesedialízis alatti vagy pulmonalis artériás hypertonia kezelése során történő alkalmazásáról 65 éven felüli betegekre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre specifikus információk.

Általánosságban az idős betegeknél gondosan kell kiválasztani a dózist, figyelembe véve a csökkent máj-, vese- (pulmonális artériás hypertoniában) vagy szív működés, illetve egyéb kísérőbetegségek valamint a más gyógyszerekkel végzett kezelések nagyobb előfordulási gyakoriságát.

Gyermekpopuláció

Az epoprosztenol biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták.

Az alkalmazás módja

A Flolan intravénás oldat elkészítése:

Az azonnali beadáshoz elkészített, feloldott oldatokat tilos 12 óránál hosszabb idő múlva beadni, amikor a beadás szobahőmérsékleten (15°C és 25°C között) történik. Az elkészített oldatot 25°C alatt, fénytől védve kell tartani.

A Flolan feloldott oldata a szobahőmérsékleten való alkalmazást megelőzően 2°C és 8°C között hűtve tárolható, ennek időtartama azonban nem haladhatja meg a 40 órát. Ebben az esetben az oldatot szobahőmérsékleten való alkalmazáskor 8 órán belül kell beadni.

A feloldott oldatot beadás előtt meg kell vizsgálni. A készítmény nem használható fel, ha az oldat elszíneződött vagy idegen részecskék láthatók benne.

A gyógyszer beadás előtti feloldására és hígítására vonatkozó további utasításokat lásd a 6.6 pontban.

Az epoprosztenolt tilos beadni bólus injekcióként.

4.3 Ellenjavallatok

A Flolan ellenjavallt:

- a készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenységben szenvedő betegeknél.
- súlyos balkamrai diszfunkcióból eredő, veleszületett szívelégtelenségben szenvedő betegeknél.
- A Flolan tartós alkalmazása tilos azon betegeknél, akiknél a dóziskeresés során pulmonalis oedema alakult ki.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A végső infúziós oldat magas pH-ja miatt ügyelni kell arra, hogy elkerüljük a beadás során az extravasatiót és az abból eredő szövethárosodást.

A Flolan hatékony pulmonalis és szisztémás értágító. Az infúzió beadása alatt jelentkező cardiovascularis hatások az alkalmazás befejezése után 30 percen belül megszűnnek.

A Flolan a thrombocytá-agregáció hatékony inhibitora, ezért figyelembe kell venni a haemorrhagiás szövődmények fokozott kockázatát, elsősorban a vérzékenység egyéb rizikófaktorait hordozó betegeknél (lásd 4.5 pont).

Amennyiben a Flolan alkalmazása alatt nagyfokú hypotonia lép el, csökkenteni kell a dózist vagy le kell állítani az infúziót. Túladagolásakor súlyos hypotonia léphet fel, ami eszméletvesztéshez is vezethet (lásd 4.9 pont).

A Flolan alkalmazása alatt monitorozni kell a vérnyomást és a szívfrekvenciát.

A Flolan csökkentheti, vagy növelheti a szívfrekvenciát. A változás vélhetően a kiindulási szívfrekvenciától és a beadott Flolan koncentrációjától függ.

A Flolan szívfrekvenciára gyakorolt hatásait elfedhetik az egyidejűleg alkalmazott, cardiovascularis reflexekre ható gyógyszerek.

Megkülönböztetett elővigyázatosság ajánlott a coronaria-betegségben szenvedők kezelésekor.

Beszámoltak emelkedett szérum glükózsintekről (lásd 4.8 pont).

Pulmonalis artériás hypertonia

Néhány pulmonalis artériás hypertoniában szenvedő betegnél pulmonalis oedema alakult ki a dóziskeresés időszaka alatt, ami pulmonalis venoocclusiv betegséggel járhat együtt. Tilos a Flolan tartós alkalmazása azoknál a betegeknél, akiknél pulmonalis oedema alakul ki az adagolás kezdeti szakaszában (lásd 4.3 pont).

Az infúzió hirtelen leállítása vagy megszakítása mindenképpen kerülendő, kivéve az életet veszélyeztető helyzeteket. A terápia hirtelen megszakítása rebound pulmonalis artériás hypertoniát okozhat, ami szédülést, astheniát, fokozott dyspnoet idézhet elő, és halálhoz vezethet (lásd 4.2 pont).

A Flolan-t folyamatosan kell infundálni, permanensen beültetett centrális vénás katéteren keresztül, egy kisméretű, hordozható infúziós pumpa segítségével. Ebből következően a Flolan-nal végzett terápia feltétele, hogy a beteg vállalja a gyógyszer steril feloldását és beadását, a centrális vénakatóéter ápolását, továbbá lehetősége legyen intenzív és folyamatos betegoktatáson való részvétellel.

A gyógyszer elkészítése és a katéter ápolása során steril technikákat kell alkalmazni, illetve betartani. A Flolan adagolásának már rövid idejű megszakítása is az állapot gyors tünetekkel járó súlyosbodásához vezethet. A Flolan pulmonalis artériás hypertoniában történő alkalmazásáról való döntés meghozatalakor mérlegelni kell, vajon a beteg pontosan megérti-e, hogy a Flolan-terápiára valószínűleg hosszú ideig, akár évekig is szüksége lehet, valamint azt is fel kell mérni, hogy a beteg képes-e elfogadni és gondozni az állandó intravénás katétert és az infúziós pumpát.

Vesedialízis

A Flolan hypotoniás hatását fokozhatja a vesedialízis során alkalmazott acetát-puffer.

A Flolan-nal végzett vesedialízis során biztosítani kell azt, hogy a perctérfogat a minimálisnál nagyobb mértékben növekedjen, és így ne csökkenjen a perifériás szövetek oxigénellátása.

A Flolan nem egy hagyományos antikoaguláns. A Flolan-t sikeresen alkalmazták heparin helyett vesedialízis során, de a dialízisek kis hányadában véralvadás következett be a dialízis körben, ami a dialízis leállítását tette szükségessé. Az önmagában alkalmazott Flolan esetében előfordulhat, hogy az olyan mérési eredmények, mint a teljes vér aktivált alvadási ideje nem teljesen megbízhatók.

Az oldószer nem tartalmaz tartósítószert, ezért az injekciós üvegeket csak egyszer lehet felhasználni, majd ezt követően meg kell semmisíteni.

Ez a gyógyszer nátriumot tartalmaz, amit a kontrollált nátriumszegény diétát tartó betegeknek figyelembe kell venniük.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Amikor a Flolan-t egyidejűleg antikoaguláns kezelésben is részesülő betegnél alkalmazzák, javasolt a standard antikoaguláns monitorozás.

A Flolan és egyéb egyidejűleg alkalmazott vasodilatátorok kölcsönösen fokozhatják egymás vasodilatátor hatását.

Egyéb prosztoglandin-analógokhoz hasonlóan, a szöveti plazminogén-aktivátor (t-PA) máj clearance-értékének fokozása révén a Flolan csökkentheti a t-PA thrombolyticus hatásosságát.

NSAID-ok vagy egyéb, a thrombocyt-aggregációra ható gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén fennáll a lehetségsége annak, hogy a Flolan fokozza a vérzés kockázatát.

A Flolan-terápia elindítását követően a digoxint szedő betegeknél a digoxinkoncentráció emelkedése jelentkezhet, ami átmeneti ugyan, de mégis klinikailag szignifikáns mértékű lehet a digoxin-toxicitásra hajlamos betegeknél.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az epoprosztenol terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében csak korlátozott számú adat áll rendelkezésre.

Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt hatásokat a terhesség, az embrionális/magzati fejlődés, a szülés vagy a szülés utáni fejlődés tekintetében (lásd 5.3 pont).

Mivel nem állnak rendelkezésre alternatív gyógyszerek, az epoprosztenol alkalmazható azoknál a nőknél, akik a terhesség alatt jelentkező pulmonalis artériás hypotonia kockázatának ismeretében is ragaszkodnak a terhesség fenntartásához.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az epoprosztenol vagy metabolitjai kiválasztódnak-e az anyatejbe. A szoptatott csecsemőkre nézve fennálló kockázat nem zárható ki. A Flolan-kezelés alatt a szoptatást szüneteltetni kell.

Termékenység

Az epoprosztenol humán termékenységre gyakorolt hatásaira vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok. Az állatokkal végzett, reprodukciós vizsgálatok nem mutattak ki a termékenységre gyakorolt hatásokat (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Mind a pulmonalis artériás hypertonia, mind ennek kezelése befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Nem állnak rendelkezésre adatok a vesedialízis során alkalmazott Flolan gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre gyakorolt hatásaira vonatkozóan.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Az alábbiakban a mellékhatások szervrendszerek és gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra. A mellékhatások az alábbiak szerint kerülnek meghatározásra:

nagyon gyakori: ($\geq 1/10$); gyakori: ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori: ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka: ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka: ($< 1/10\ 000$); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	
Gyakori	Sepsis, septicaemia (többnyire a Flolan beadására szolgáló eszközökből származóan) ¹
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Csökkent thrombocytaszám, különböző eredetű vérzések (pl. pulmonalis, gastrointestinalis, epistaxis, intracranialis, post-proceduralis, retroperitonealis)
Endokrin betegségek és tünetek	
Nagyon ritka	Hyperthyroidismus
Pszichiátriai kórképek	
Gyakori	Szorongás, idegesség
Nagyon ritka	Izgatottság
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Fejfájás
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Gyakori	Tachycardia ² , bradycardia ³ ,
Érbetegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Arcpír (ami még az altatott betegnél is látható)
Gyakori	Hypotonia
Nagyon ritka	Sápadtság
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Nem ismert	Pulmonalis oedema
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Hányinger, hányás, hasmenés
Gyakori	Kólika, amiről esetenként hasi diszkomfort érzésként számolnak be.
Nem gyakori	Szájszárazság
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Gyakori	Bőrkiütés
Nem gyakori	Verítékezés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	Állkapocs fájdalom
Gyakori	Arthralgia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori	Fájdalom (nem, meghatározható)
Gyakori	Az injekció beadásának helyén jelentkező fájdalom*, mellkasi fájdalom
Ritka	Helyi fertőzés*
Nagyon ritka	Erythema az infúzió beadásának helyén*, a hosszú iv. katéter elzáródása*, kimerültség, mellkasi feszülés érzet
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Nem ismert	Emelkedett vércukorértékek
* A Flolan beadására alkalmazott szerelékekkel/berendezésekkel összefüggő hatások	
¹ Beszámoltak katéterrel kapcsolatos fertőzésekről, amelyeket nem mindig patogénnek tartott organizmusok (többek között micrococcusok) idéznek elő.	

² Az 5 nanogrammm/ttkg/perc és ez alatti dózisu Flolan-kezelésre adott válaszként tachycardiáról számoltak be.

³ Egészséges önkénteseknél esetenként orthostaticus hypotoniával kísért bradycardia, fordult elő, amikor a Flolan-t 5 nanogrammm/ttkg/percnél nagyobb dózisban alkalmazták. Egészséges, eszméletükön lévő önkénteseknél a 30 nanogrammm/ttkg/perc dózissnak megfelelő Flolan beadását jelentős mértékű szisztolés és diasztolés vérnyomáseséssel összefüggő bradycardia követte.

4.9 Túladagolás

A túladagolás legjellemzőbb tünete valószínűleg a hypotonia.

A Flolan túladagolását követően megfigyelhető események általában a gyógyszer túlzott farmakológiai hatásainak felelnek meg (pl. hypotonia és a hypotonia szövődményei).

Túladagolás esetén csökkenteni kell a dózist vagy le kell állítani az infúziót, és szükség szerint megfelelő szupportív kezelést kell elindítani, például növelni kell a plazmatérfogatot, és/vagy módosítani kell az infúziós pumpán az áramlási rátát.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antithrombotikus szerek; thrombocyt-aggregáció gátlók, kivéve a heparint, ATC kód: B01AC09

Hatásmechanizmus

A nátrium-epoprosztenol, az epoprosztenol mononátrium sója, egy természetben is előforduló prosztaglandin, amit a vérerek intimája termel. Az epoprosztenol a leghatékonyabb ismert thrombocyt-aggregáció gátló. Ezenkívül hatásos vasodilatátor.

Az epoprosztenol számos hatását az adenilát-cikláz stimulálása révén fejti ki, ami a ciklikus adenzin-3'5'-monofoszfát (cAMP) intracelluláris szintjének megemelkedéséhez vezet. Humán thrombocyták esetében leírták az adenilát-cikláz sorozatos stimulálását, amelyet a foszfodiészteráz aktiválása követ. A megnövekedett cAMP-szint kalcium eliminációjának stimulálása révén szabályozza az intracelluláris kalciumkoncentrációt, így a thrombocyt-aggregációt végső soron a citoplazma kalciumszintjének csökkenése – amitől a thrombocyták alakváltozása, az aggregáció és a „release” reakció függ – gátolja.

Farmakodinámiás hatások

4 ng/kg/perc dózisu 30 perces infúzió nem fejtett ki jelentős hatást a szívfrekvenciára vagy a vérnyomásra, bár az arc kivörösödése előfordulhat ezeknél a dózisszinteknél.

Pulmonalis artériás hypertonia

A legfeljebb 15 perces intravénás epoprosztenol infúzióról kimutatták, hogy dózisfüggő módon növeli a cardialis indexet (cardiac index/CI) és a verőtérfogatot (stroke volume/SV), illetve dózisfüggő módon csökkenti a pulmonalis vascularis rezisztenciát (pulmonary vascular resistance/PVR), teljes pulmonalis rezisztenciát (total pulmonary resistance/TPR), valamint az átlagos szisztémás artériás nyomást (mean systemic arterial pressure/SAPm). Az epoprosztenol átlagos pulmonalis artériás nyomásra (mean pulmonary arterial pressure/PAPm) gyakorolt hatása primer pulmonalis hypertoniában (PPH) szenvedő betegeknél változó mértékű és elenyésző volt.

A tartósan alkalmazott, folyamatos epoprosztenol infúziót idiopathiás vagy örökletes pulmonalis artériás hypertoniában (PAH) szenvedő betegeknél vizsgálták, 2 prospektív, nyílt végű, randomizált, 8, illetve 12 hétig tartó vizsgálatban (sorrendben n=25 és n=81), összehasonlítva az epoprosztenol plusz hagyományos terápiát és az önmagában alkalmazott hagyományos terápiát. A hagyományos terápia

betegenként eltérő volt és magában foglalta a következők egyikét vagy mindegyikét: antikoagulánsok, gyakorlatilag minden betegnél; orális vasodilatátorok, diuretikumok és digoxin a betegek felénél, illetve kétharmadánál; továbbá kiegészítő oxigénterápia a betegek mintegy felénél. Két, a New York Heart Association (NYHA) II-es funkcionális osztályába tartozó beteget kivéve az összes többi beteg a III-as vagy IV-es osztályba tartozott. Mivel az eredmények hasonlóak voltak a két vizsgálatban, az összesített eredmények kerülnek ismertetésre. A kombinált, kiindulási, 6 perces séta teszt középértékei a hagyományos terápiás csoportban és az epoprosztenol plusz hagyományos terápiában részesülő csoportban sorrendben 266 méternek és 301 méternek bizonyultak.

A kiindulási értékekhez viszonyítva a cardialis index ($0,33$ vs. $-0,12$ l/perc/m²), verőtérfogat ($6,01$ vs. $-1,32$ ml/ütés), artériás oxigénszaturáció ($1,62$ vs. $-0,85\%$), átlagos pulmonalis artériás nyomás ($-5,39$ vs. $1,45$ Hgmm), átlagos kisvérköri artériás nyomás ($-2,26$ vs. $0,59$ Hgmm), össz- pulmonalis rezisztencia ($-4,52$ vs. $1,41$ Wood E), pulmonalis vascularis rezisztencia ($-3,60$ vs. $1,27$ Wood E), és szisztémás vascularis rezisztencia ($-4,31$ vs. $0,18$ Wood E) javulása statisztikailag kimutathatóan eltért azoknál a betegeknél, akik tartósan epoprosztenolt kaptak, azokhoz mérten, akik nem részesültek ilyen kezelésben. A középértékű szisztémás artériás nyomás nem különbözött szignifikáns mértékben a két csoportban ($-4,33$ vs. $-3,05$ Hgmm). Úgy tűnt, ezek a haemodinamikai javulások fennmaradtak, amikor az epoprosztenolt legalább 36 hónapon keresztül adták egy nyílt végű, nem randomizált vizsgálatban.

Statisztikailag szignifikáns javulás volt megfigyelhető a 6 perces séta teszttel (6MWT) mért fizikai teljesítményben ($p=0,001$), azoknál a betegeknél, akik 8 vagy 12 héten keresztül folyamatos intravénás epoprosztenolt plusz hagyományos terápiát kaptak ($n=52$), összehasonlítva azokkal a betegekkal, akik csak hagyományos terápiában részesültek ($n=54$) (kiinduláshoz képest a 8. és 12. héten mért változás - középérték: 49 vs. -4 méter; átlag: 55 vs. -4 méter). Bizonyos mértékű javulások már a kezelés első hetében tapasztalhatók voltak. A 12 hetes vizsgálatban a kezelési időszak végére a túlélési arány is javulást mutatott a NYHA III és IV funkcionális osztályba tartozó betegek körében. A csak hagyományos kezelésben részesülő 40 beteg közül nyolc (20%) halt meg, míg az epoprosztenollal kezelt, 41 beteget tartalmazó csoportban egyetlen haláleset sem fordult elő ($p=0,003$).

A tartós, folyamatos epoprosztenol infúziót pulmonalis artériás hipertóniában és emellett a scleroderma spectrum betegségében (PAH/SSD) is szenvedő betegeknél értékelték, egy 12 hetes, prospektív, nyílt végű, randomizált vizsgálatban, amelyben az epoprosztenol plusz hagyományos terápiát ($n=56$) hasonlították össze az önmagában alkalmazott hagyományos terápiával ($n=55$). Őt a New York Heart Association (NYHA) II-es funkcionális osztályába tartozó beteget kivéve az összes többi beteg a III-as vagy IV-es osztályba tartozott. A hagyományos terápia betegenként eltérő volt és magában foglalta a következők egyikét vagy mindegyikét: antikoagulánsok, gyakorlatilag minden betegnél; kiegészítő oxigénterápia és diuretikumok a betegek kétharmadánál, orális vasodilatátorok a betegek 40% -ánál és digoxin a betegek harmadánál. A vizsgálat elsődleges hatékonysági végpontja a 6 perces séta teszt (6MWT) eredményeinek javulása volt. A kiindulási középérték a hagyományos, illetve az epoprosztenol plusz hagyományos terápiában részesülő csoportnál sorrendben 240 méter és 270 méter volt. A 12 hetes kezelés után a cardialis index (CI) statisztikailag szignifikáns emelkedése, továbbá az átlagos pulmonalis artériás nyomás (PAPm), az átlagos kisvérköri (jobb) artériás nyomás (RAPm), a pulmonalis vascularis rezisztencia (PVR) és az átlagos szisztémás vascularis rezisztencia (SAPm) csökkenése volt megfigyelhető azoknál a betegeknél, akik tartósan epoprosztenolt kaptak, azokkal összehasonlítva, akik nem részesültek ilyen kezelésben.

12 héten keresztül statisztikailag szignifikáns javulás volt megfigyelhető a 6 perces séta teszttel (6MWT) mért fizikai teljesítményben ($p<0,001$), abban a csoportban, amely epoprosztenol plusz hagyományos terápiában részesült ($n=52$), összehasonlítva azzal a csoporttal, akik csak hagyományos terápiát kaptak (középérték: $63,5$ vs. $-36,0$ méter; átlag: $42,9$ vs. $-40,7$ méter). Egyes betegeknél már az első héten javulás mutatkozott. A fizikai teljesítmény fokozódása mellett statisztikailag szignifikáns mértékű javulás következett be a Borg Dyspnoea Index-szel mért dyspnoeában is. A 12. héten az epoprosztenollal kezelt 51 beteg közül 21-nél (41%) javult a NYHA funkcionális osztályba sorolás, összehasonlítva a csak hagyományos terápiával kezelt csoport 48 betegével, akik közül egynél sem volt tapasztalható javulás. Azonban mindkét kezelési csoportban több volt az olyan beteg ($28/51$

[55%] az epoprosztenol és 35/48 [73%] a csak hagyományos terápiás csoportban), akiknél nem változott a funkcionális osztályba sorolhatóság, továbbá 2/51 (4%) epoprosztenollal, valamint 13/48 (27%) hagyományos terápiával kezelt beteg NYHA stádiuma romlott.

A 12 hét alatt, a PAH/SSDben szenvedő betegek túlélésében nem volt megfigyelhető statisztikai különbség az epoprosztenollal, illetve a csak hagyományos terápiával kezelt betegek között. A kezelési időszak végére az epoprosztenollal kezelt 56 beteg közül 4 (7%), míg a csak hagyományos terápiával kezelt 55 beteg közül 5 (9%) halt meg.

Vesedialízis

Az intravénásan adott epoprosztenol thrombocytá-aggregációra kifejtett hatása 2 és 16 ng/ttkg/perc tartományban dózisfüggő, 4 ng/ttkg/perc és afölötti dózisok mellett pedig jelentős adenzin-difoszfát indukált aggregáció-gátlás figyelhető meg.

A thrombocytákra gyakorolt hatások az infúzió leállítása után 2 órán belül elmúlnak, és az epoprosztenol által kiváltott haemodinamikai változások egy 60 perces, 1-16 ng/ttkg/perc dózisú infúzió leállítása után 10 percen belül visszatérnek a kiindulási szintre.

Az epoprosztenol magasabb keringő dózisa (20 ng/ttkg/perc) felozlatják a keringő thrombocytá-aggregátumokat, és akár kétszeresére is növelik a bőrvérzési időt.

Az epoprosztenol körülbelül 50%-kal felerősíti a heparin antikoaguláns aktivitását, valószínűleg a heparin neutralizáló faktor felszabadulásának csökkentése révén.

Különböző technikákat alkalmazva hat heparin-kontrollos és öt sürgősségi vizsgálat állapította meg az epoprosztenol vesedialízis lefolytatásában elfoglalt helyét. A hatásosság elsődleges fokmérői között szerepelt a vér urea nitrogén (BUN) és kreatinin dialízis alatti eltávolítása, a dialízis alatti folyadék-eltávolítás (ultrafiltráció), és az extrakorporális keringésben bekövetkező véralvadás.

A nagy kontrollos, illetve sürgősségi vizsgálatokban nagyfokú véralvadás (ami a dialízis permanens felfüggesztését vagy a művese/dializátor cseréjét tette szükségessé) az összes, epoprosztenollal végzett dialízis megközelítőleg 9%-ában (n=56) következett be és <1%-ban (n=1) a heparin dialízisek során. A legtöbb epoprosztenol dialízis (67%), amelyenél a művese/dializátor cseréje vált szükségessé, végül epoprosztenol mellett és véralvadás nélkül zajlott le. A 27 epoprosztenol dialízis közül azonban 9 esetben többszörös kísérlet után is sikertelenül próbálták befejezni a dialízist.

A mindkét kezelési módban ritkán előforduló technikai nehézségektől függetlenül, az epoprosztenol dialízisek 93%-ában, illetve a heparin dialízisek 99%-ában nem következett be nagyfokú, a dialízis lefolytatását korlátozó véralvadás.

Kismértékű véralvadásról (ami beavatkozást igényelt, de nem tette szükségessé a dialízis permanens felfüggesztését vagy a művese/dializátor cseréjét) gyakrabban számoltak be az epoprosztenol, mint a heparin dialízisek alatt. A heparint alkalmazó dialízisek során egyetlen esetben sem fordult elő kisebb mértékű véralvadás, míg az epoprosztenolt alkalmazó dialízisek alatt ez 5%-ban (n=32) következett be.

Észlelhető (beavatkozást nem igénylő) véralvadást további 31%-ban jelentettek az epoprosztenol, és 5%-ban a heparin dialízisek során.

Két, jelentős, prospektív módon kontrollált vizsgálatot folytattak le annak megállapítására, hogy a vérzés fokozott kockázatának kitett, vesedialízisben részesülő betegek közül az epoprosztenollal kezelteknél kisebb gyakorisággal fordulnak elő vérzéses események, mint azoknál, akik heparint kapnak. A betegek mindegyikét random módon osztották be heparinnal vagy epoprosztenollal végzett dialízis kezelés-sorozatára. Az egyik vizsgálatban a betegek részvételenként legfeljebb 6, a másikban legfeljebb 3 dialízis kezelést kaptak.

A vérzés kockázatát az alábbiak szerint határozták meg:

- Nagyon magas kockázat – aktív vérzés jelenléte a dialízis elindításakor
- Magas kockázat – aktív vérzés a dialízis előtti 3 napon belül, ami megszűnt a dialízis előtt, vagy sebészeti, illetve traumás sebektől eredő vérzés ugyancsak a dialízis előtti 3 napon belül.

A vérzés magas kockázatának kitett 12 beteg kapott 35 epoprosztenol dialízist, 11 beteg pedig 28 heparin dialízist ezekben a kiterjedt, kontrollos vizsgálatokban. 16 beteg kapott 24 epoprosztenol dialízis-kezelést a sürgősségi vizsgálatokban.

A kiterjedt, kontrollos vizsgálatokban, amelyekben minden egyes kezelés során egyidejűleg végeztek (heparin vagy epoprosztenol) dialízist, több heparinnal kezelt betegnél fordult elő vérzés a dialízis előtti napon (n=13/17 vs. 8/23), a dialízis napján (n=25/28 vs. 16/35) és a dialízist követő napon (n=16/24 vs. 5/24), mint az epoprosztenol betegeknél az azonos időszakban.

Azokat a betegeket, akiknél nem állt el a vérzés, a vérzés súlyosságának változása szerint osztályozták. Az epoprosztenollal kezelt betegek közül a vérzés súlyossága gyakrabban mutatott javulást a dialízis előtti napon, illetve a dialízis napján (dialízis előtt: n=4/8; dialízis napján: n=6/16) mint a heparin esetében (dialízis előtt: n=4/13; dialízis napján: n=4/25). Ennek fordítottja volt megfigyelhető azonban a dialízis utáni napokon az epoprosztenolra vonatkozóan (n=1/5), a heparinnal összehasonlítva (n=8/16). A vérzés súlyossága csak 1 dialízis napon fokozódott az epoprosztenol esetében (n=1/16), míg a súlyosbodás 5 dialízis napon (n=5/25) és 2 dialízis előtti napon (n=2/13) volt tapasztalható a heparin vonatkozásában.

Azokat a betegeket, akiknél közvetlenül az első vizsgálati dialízist megelőzően nem volt vérzésre utaló bizonyíték, de akiknél a kezelés előtti 3 napon belül vérzés jelentkezett, a magas kockázati csoportba sorolták. Tizenkilenc beteg kapott 51 heparin dialízist, 19 beteg pedig 44 epoprosztenol dialízist ezekben a kiterjedt, kontrollos vizsgálatokban.

Minden dialízis összesítésekor úgy tűnt, hogy kissé több epoprosztenol beteg vérzett a dialízis előtti napokon (n=12/25 vs. 8/32), a dialízis napján (23/44 vs. 14/51) és a dialízis utáni (8/34 vs. 5/44), mint a heparinnal kezelt betegek, ugyanezen időszak alatt.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az epoprosztenol kémiai instabilitása, nagy hatásossága és a rövid felezési ideje miatt még nem találtak olyan, pontos és megbízható vizsgálati módszert, amellyel meg lehetne határozni az epoprosztenol mennyiségét a biológiai folyadékokban.

Intravénásan alkalmazva az epoprosztenol gyorsan eloszlik a vérből a szövetekbe.

Normál fiziológiás pH-n és hőmérsékleten spontán bomlik 6-oxo-prostaglandin F₁ alfára, bár bizonyos mértékű enzimatis bontás is történik más termékekké.

A radioaktív anyaggal jelölt epoprosztenol humán alanyoknak történt beadása után legalább 16 metabolitot találtak, amiből 10 került szerkezetiileg azonosításra.

Számos más prosztaglandinnal szemben az epoprosztenol nem metabolizálódik a pulmonális keringésben történő áthaladás során.

A 6-oxo-prostaglandin F₁ alfára történő spontán lebomlás felezési ideje emberben várhatóan nem több 6 percnél, de az epoprosztenol humán teljes vérben *in vitro* tapasztalt bomlási sebességéből becsülve mindössze akár 2-3 perc is lehet.

Radioaktív anyaggal jelölt epoprosztenol beadását követően a vizelettel és a széklettel a radioaktivitás sorrendben 82%-a, illetve 4%-a volt visszanyerhető.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra, és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény emberen való alkalmazásakor különös veszély nem várható.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Por oldatos infúzióhoz:

Mannit

Glicin

Nátrium-klorid

Nátrium-hidroxid (a pH beállításához)

Oldószer parenterális alkalmazásra:

Glicin

Nátrium-klorid

Nátrium-hidroxid (a pH beállításához)

Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 4.2 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Por és oldószer oldatos infúzióhoz: 3 év

Az infúzió beadásának ideje alatt az infúziós zsákot fénytől védeni kell.

Az elkészített/oldószerben feloldott/ oldatos infúzió eltarthatósága a kezelés alatt

A feloldott oldatot tilos 12 óránál hosszabb idő múlva beadni, ha a beadás szobahőmérsékleten (15°C és 25°C között) zajlik.

Az oldatot fénytől védve, legfeljebb 25°C-on lehet tárolni.

Azokban az esetekben, amikor az infúziós pumpa lehetővé teszi hűtőtasak használatát az oldat 24 órán át alkalmazható, feltéve, hogy a nap folyamán szükség szerint cserélik a hűtőtasakot.

A Flolan feloldott oldata a szobahőmérsékleten való alkalmazást megelőzően 2°C és 8°C között hűtve tárolható, ennek időtartama azonban nem haladhatja meg a 40 órát. Ebben az esetben az oldatot szobahőmérsékleten való alkalmazáskor 8 órán belül kell beadni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Por oldatos infúzióhoz

Az injekciós üveg legfeljebb 25°C-on tárolandó. Szárazon tartandó. Nem fagyasztható. Az eredeti csomagolásban tárolandó.

Oldószer parenterális alkalmazásra

Az oldószer legfeljebb 25°C-on tárolandó. Nem fagyasztható. Fénytől védve tartandó. Az eredeti csomagolásban tárolandó.

A feloldást és hígítást közvetlenül a felhasználás előtt kell elvégezni (lásd 4.2, 6.3 és 6.6 pont).

A pulmonalis artériás hypertonia kezelésére szolgáló, frissen elkészített epoprosztenol oldatot 25°C-on 12 órán belül fel kell használni, vagy 2°C és 8°C között 40 órán keresztül lehet tárolni, majd 25°C-on 8 órán belül be kell adni. Azokban az esetekben, amikor az infúziós pumpa lehetővé teszi hűtőtasak használatát az epoprosztenol oldat 24 órán át alkalmazható, feltéve, hogy a nap folyamán szükség szerint cserélik a hűtőtasakot.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Por oldatos infúzióhoz

Átlátszó (I-es típusú) injekciós üveg, szintetikus butil gumidugóval, alumínium zárószalaggal és lepattintható kupakkal lezárva.

Oldószer parenterális alkalmazásra

Átlátszó (I-es típusú) injekciós üveg, szintetikus butil gumidugóval, külső alumínium zárószalaggal és műanyag felpattintható kupakkal lezárva.

Kiszerelések:

Pulmonalis artériás hypertonia

Pulmonalis artériás hypertonia kezelésére négy kiszerelés áll rendelkezésre az alábbiak szerint:

Egy, 0,5 mg port tartalmazó injekciós üveg, egy vagy két oldószeres injekciós üveggel és egy szűrőegységgel.

Egy, 1,5 mg port tartalmazó injekciós üveg, egy vagy két oldószeres injekciós üveggel és egy szűrőegységgel.

Egy, 0,5 mg port tartalmazó injekciós üveg.

Egy, 1,5 mg port tartalmazó injekciós üveg.

Vesedialízis

Csak a 0,5 mg-os csomag alkalmas vesedialízis során történő alkalmazásra.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

A Flolan oldat stabilitása pH függő. Kizárólag a kiszerelésben adott oldószer használható a liofilizált Flolan feloldásához, a további hígítás csak az ajánlott oldatos infúziókkal végezhető, a megadott arányban, mert egyébként nem biztosítható a szükséges pH érték.

Feloldás, hígítás és az infúziós ráta kiszámítása:

Az infúzió elkészítése és az infúziós ráta kiszámítása különös körültekintéssel végzendő. Az alábbiakban ismertetett eljárást pontosan követni kell.

A Flolan feloldását és hígítását aseptikus körülmények között, közvetlenül a klinikai alkalmazás előtt kell végezni.

Vesedialízis

Feloldás:

1. Kizárólag a feloldáshoz mellékelt oldószer használható fel.

2. Szívjon fel körülbelül 10 ml oldószert egy steril fecskendőbe és a fecskendő tartalmát fecskendezze be a 0,5 mg liofilizált Flolan port tartalmazó injekciós üvegbe, majd addig rázza óvatosan, amíg a por fel nem oldódik.
3. Az így kapott Flolan oldatot szívja fel a fecskendőbe, fecskendezze vissza az oldószerből fennmaradt mennyiséghez és alaposan keverje össze.

Ezt az oldatot nevezzük koncentrált oldatnak, amely 10 000 nanogramm/ml Flolan-t tartalmaz.

Kizárólag ez a koncentrált oldat alkalmas a felhasználás előtti további hígításra.

Ha 0,5 mg iv. infúzióhoz való Flolan port 50 ml oldószerral old fel, a kapott oldatos injekció pH-ja körülbelül 10,5, a nátriumion-tartalma pedig körülbelül 56 mg.

Hígítás:

A koncentrált oldatot felhasználás előtt rendszerint tovább hígítják. A hígítás történhet 0,9%-os (m/V) nátrium-klorid oldattal feltéve, hogy a 6 rész 0,9%-os (m/V) nátrium-klorid és 1 rész koncentrált oldat arányt nem lépik túl, pl. 50 ml koncentrált oldat legfeljebb 300 ml 0,9%-os (m/V) nátrium-klorid oldattal hígítható tovább.

Egyéb, gyakran használt iv. folyadékok nem alkalmasak a koncentrált oldat hígítására, mivel az ajánlott pH nem biztosítható. A Flolan alacsony pH mellett kevésbé stabil.

A koncentrált oldat hígításához az oldatot fel kell szívni egy nagyobb fecskendőbe, majd a mellékelt steril szűrőt csatlakoztatni kell a fecskendőhöz.

A koncentrált oldatot közvetlenül a választott infúziós oldatba kell befecskendezni, határozott, de nem túlzott nyomást kifejtve; 50 ml koncentrált oldat jellemző szűrési ideje 70 másodperc. Ezután jól össze kell keverni.

A szűrőegység csak egyszer használható, ezután ki kell dobni.

A fenti utasítások szerint feloldva és hígítva a Flolan oldatos infúzió körülbelül 10-es pH-jú, és 25°C-on kezdeti hatáserősségének 90%-át őrzi meg hozzávetőlegesen 12 órán át.

Az infúziós ráta kiszámítása:

Az infúziós ráta a következő képlet segítségével számítható ki:

$$\begin{array}{l} \text{Infúziós ráta} \\ \text{(ml/perc)} \end{array} = \frac{\text{adag (nanogramm/ttkg/perc)} \times \text{testtömeg (kg)}}{\text{oldat koncentrációja (nanogramm/ml)}}$$

$$\text{Infúziós ráta (ml/óra)} = \text{Infúziós ráta (ml/perc)} \times 60$$

Az infúziós ráta képletei - példák

Vesedialízishez alkalmazva a Flolan koncentrált oldatként (a) vagy hígított formában (b) adható.

a. Koncentrált oldat, vagyis 10 000 ng/ml Flolan alkalmazása:

Dózis (nanogramm/ ttkg/perc)	Testtömeg (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
Áramlási sebességek ml/óra-ban								

b. *Hígítva:* Gyakran alkalmazott hígítás:

10 ml koncentrált oldat + 40 ml 0,9%-os (m/V) nátrium-klorid.
Kapott koncentráció = 2000 nanogramm/ml Flolan.

Dózis (nanogramm/ ttkg/perc)	Testtömeg (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
Áramlási sebességek ml/óra-ban								

Ha az alkalmazás kis térfogatú állandó infúziók adagolására alkalmas infúziós pumpával történik, akkor a koncentrált oldat megfelelő aliquotjai hígíthatók 0,9%-os (m/V) nátrium-klorid oldattal.

Pulmonalis artériás hypertonia

Pulmonalis artériás hypertonia kezelésére négy kiserelés áll rendelkezésre az alábbiak szerint:

- Egy, 0,5 mg Flolannak megfelelő steril liofilizált Flolan-t tartalmazó injekciós üveg, egy vagy két oldószeres injekciós üveggel és egy szűrőegységgel.
- Egy, 1,5 mg Flolannak megfelelő steril liofilizált Flolan-t tartalmazó injekciós üveg, egy vagy két oldószeres injekciós üveggel és egy szűrőegységgel.
- Egy, 0,5 mg Flolannak megfelelő steril liofilizált Flolan-t tartalmazó injekciós üveg önmagában.
- Egy, 1,5 mg Flolannak megfelelő steril liofilizált Flolan-t tartalmazó injekciós üveg önmagában.

Először a parenterális alkalmazásra való oldószert tartalmazó csomagot kell használni. Tartós Flolan-terápia során az oldat végleges koncentrációja megnövelhető egy második injekciós üveg 0,5 mg-os vagy 1,5 mg-os liofilizált Flolan hozzáadásával.

Csak a kezdőcsomagban található injekciós üveggel azonos mennyiséget tartalmazó injekciós üvegek használhatók az oldat végleges koncentrációjának növeléséhez.

Feloldás:

Ezt a vesedialízisnél megadott utasítások szerint kell végezni. Az 1,5 mg Flolan-t tartalmazó csomag 50 ml steril oldószerrel történő feloldásakor a kapott koncentráció 30 000 nanogramm/ml.

Hígítás:

A Flolan koncentrált oldatként vagy hígított formában is alkalmazható pulmonalis artériás hipertonia kezelésére. Csak a mellékelt oldószer használható a feloldott Flolan továbbhígításához. Ha a Flolan-t pulmonalis artériás hipertonia kezelésére fogják alkalmazni, akkor tilos 0,9%-os (m/V) nátrium-klorid oldatot használni. A pulmonalis artériás hipertonia kezelésére alkalmazott Flolan-t tilos egyéb, parenterális oldatokkal vagy gyógyszerekkel együtt adni.

A koncentrált oldat hígításához az oldatot fel kell szívni egy nagyobb fecskendőbe, majd csatlakoztatni kell a mellékelt steril szűrőt a fecskendőhöz.

A koncentrált oldatot közvetlenül a választott infúziós oldatba kell befecskendezni, határozott, de nem túlzott nyomást kifejtve; 50 ml koncentrált oldat jellemző szűrési ideje 70 másodperc. Ezután jól össze kell keverni.

A szűrőegység csak egyszer használható, ezután ki kell dobni.

A pulmonalis artériás hipertonia kezelésére gyakran alkalmazott koncentrációk a következők:

- 5000 ng/ml – Egy 0,5 ml Flolan-t tartalmazó injekciós üveg tartalma, az oldószerrel 100 ml össztérfogatra feloldva és felhígítva.
- 10 000 ng/ml – Két, 0,5 ml Flolan-t tartalmazó injekciós üveg tartalma, az oldószerrel 100 ml össztérfogatra feloldva és felhígítva.
- 15 000 ng/ml – 1,5 ml Flolan oldószerrel 100 ml össztérfogatra feloldva és felhígítva.

Az infúziós ráta kiszámítása:

Az infúziós ráta a vesedialízishez fentiekben megadott képlet segítségével számítható ki.

Az alábbiakban példákat mutatunk be a pulmonalis artériás hipertonia kezelésében gyakran alkalmazott koncentrációra.

Infúziós ráták 5 000 nanogramm/ml koncentráció esetén:

Adagolási példa 5000 nanogramm/ml koncentráció alkalmazásakor										
Dózis (nanogramm /ttkg/ perc)	Testtömeg (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
	Áramlási sebességek ml/óra-ban									

Infúziós ráták 15 000 nanogramm/ml koncentráció esetén:

Adagolási példa 15 000 nanogramm/ml koncentráció alkalmazásakor									
Dózis (nanogramm /ttkg/ perc)	Testtömeg (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	
	Áramlási sebességek ml/óra-ban								

A Flolan tartós alkalmazásakor magasabb infúziós ráták és, ennek megfelelően nagyobb koncentrációjú oldatok válhatnak szükségessé.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A port tartalmazó injekciós üveg és az oldószert tartalmazó injekciós üveg DOBOZA

Flolan 0,5 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz

Flolan 1,5 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Flolan 0,5 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz

Flolan 1,5 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz

epoprosztenol

2. HATÓANYG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,5 mg epoprosztenol (nátrium-epoprosztenol formájában) injekciós üvegenként.

1,5 mg epoprosztenol (nátrium-epoprosztenol formájában) injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Por oldatos infúzióhoz: mannit, glicin, nátrium-klorid, nátrium-hidroxid (a pH beállításához)

Oldószer parenterális alkalmazásra: glicin, nátrium-klorid, nátrium-hidroxid (a pH beállításához), injekcióhoz való víz

Ez a gyógyszer nátriumot tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos infúzióhoz.

Por oldatos infúzióhoz.

Oldószer parenterális alkalmazásra.

Egy, 0,5 mg por oldatos infúzióhoz készítményt tartalmazó injekciós üveg, 1 oldószeres injekciós üveg és 1 szűrőegység.

Egy, 0,5 mg por oldatos infúzióhoz készítményt tartalmazó injekciós üveg, 12 oldószeres injekciós üveg és 1 szűrőegység.

Egy, 1,5 mg por oldatos infúzióhoz készítményt tartalmazó injekciós üveg, 1 oldószeres injekciós üveg és 1 szűrőegység.

Egy, 1,5 mg por oldatos infúzióhoz készítményt tartalmazó injekciós üveg, 2 oldószeres injekciós üveg és 1 szűrőegység.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Infundálás előtt a port fel kell oldani és hígítani kell.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Kezelőorvosa utasításai szerint alkalmazza!

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

A feloldott/hígított készítmény felhasználhatóságáról szóló információkat olvassa el a betegtájékoztatóban!

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Por oldatos infúzióhoz

Az injekciós üveg legfeljebb 25°C-on tárolandó. Szárazon tartandó. Nem fagyasztható. Az eredeti csomagolásban tárolandó.

Oldószer parenterális alkalmazásra

Az oldószer legfeljebb 25°C-on tárolandó. Nem fagyasztható. Fénytől védve tartandó. Az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRASSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Oldószer injekciós üvegek CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Flolan-hoz való oldószer parenterális alkalmazásra.
Intravénás alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Intravénás alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:
A feloldott/hígított készítmény felhasználhatóságáról szóló információkat olvassa el a betegtájékoztatóban!

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

50 ml parenterális alkalmazásra való oldószer injekciós üvegenként.

6. EGYÉB

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Por injekciós üvegek címkéje

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Flolan 0,5 mg por oldatos infúzióhoz.

Flolan 1,5 mg por oldatos infúzióhoz.

Intravénás alkalmazásra.

epoprosztenol

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Intravénás alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

A feloldott/hígított készítmény felhasználhatóságáról szóló információkat olvassa el a betegtájékoztatóban!

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,5 mg epoprosztenol (nátrium- epoprosztenol formájában) injekciós üvegenként.

1,5 mg epoprosztenol (nátrium- epoprosztenol formájában) injekciós üvegenként.

6. EGYÉB

BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Flolan 0,5 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz

Flolan 1,5 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz

epoprosztenol

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mely az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez vagy a szakszemélyzethez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a szakszemélyzetet. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Flolan és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Flolan alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Flolan-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Flolan-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Flolan és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Flolan epoprosztenolt tartalmaz, ami a prosztaglandinoknak nevezett gyógyszercsoportba tartozik, és amely meggátolja a vérárvadást, továbbá tágítja az ereket.

A Flolan a tüdő úgynevezett „pulmonális artériás hipertónia” betegségének kezelésére alkalmazható. Ebben a betegségben megnő a tüdő ereiben a vérnyomás. A Flolan tágítja a tüdő vérereit, így csökkenti a tüdőben uralkodó vérnyomást.

A Flolan vesedialízis során vérárvadás megakadályozására alkalmazható azokban az esetekben, amikor heparin (szintén vérárvadást gátló) nem adható.

2. Tudnivalók a Flolan alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Flolan-t

- ha **allergiás** a Flolan-ra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha **szívelégtelensége** van.
- ha a kezelés elindítása után folyadék halmozódik fel a tüdejében, és ez légszomjat okoz.

Ha úgy gondolja, hogy a fentiek bármelyike vonatkozik Önre, **ne alkalmazza a Flolan-t**, amíg nem beszélt kezelőorvosával.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Flolan alkalmazása előtt kezelőorvosának tudnia kell arról:

- ha Önnek bármilyen **vérzési** problémája van.

Bőrkárosodás az injekció beadásának helyén

A Flolan-t visszérbe (vénába) adják be. Fontos, hogy a gyógyszer ne szivároгjon ki a visszérből a környező szövetekbe. Amennyiben ez mégis megtörténik, bőrkárosodás léphet fel. Ennek tünetei a következők:

- érzékenység
- égő érzés
- szúró érzés
- duzzanat
- vörösség.

A fentieket a bőr hólyagosodása és hámlása kísérheti. Fontos, hogy a Flolan-kezelés alatt ellenőrizze az injekció beadásának helyét.

Azonnal **hívja a kórházat** és kérjen tanácsot, ha a terület gyulladt, fájdalmas lesz és bármilyen hólyagképződést vagy hámlást észlel.

A Flolan hatása a vérnyomásra és a szívverésre

A Flolan a szívverés gyorsulását vagy lassulását idézheti elő. A vérnyomás túlságosan alacsony szintre csökkenhet. A Flolan-kezelés alatt ellenőrizni fogják a szívverését és a vérnyomását. Az alacsony vérnyomás tünetei többek között a **szédülés** és **ájulás**.

Mondja el orvosának, ha ezeket a tüneteket észleli. Szükségessé válhat az Önnek rendelt adag csökkentésére vagy az infúzió leállítására.

Egyéb gyógyszerek és a Flolan

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Egyes gyógyszerek befolyásolhatják a Flolan hatását vagy növelhetik annak valószínűségét, hogy Önnél mellékhatások jelentkeznek. A Flolan is befolyásolhatja a vele egyidejűleg szedett gyógyszerek hatását. Ezek közé tartoznak:

- **a magas vérnyomás kezelésére** alkalmazott gyógyszerek
- **a véralvadásgátló** gyógyszerek
- **a vérrögök feloldására** alkalmazott gyógyszerek
- **a gyulladások vagy fájdalmak** kezelésére alkalmazott gyógyszerek (más néven nem szteroid gyulladásgátlók)
- a digoxin (amelyet **szívbetegség** kezelésre alkalmaznak).

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha ezek bármelyikét szedi.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mielőtt beadják Önnek ezt a gyógyszert, mivel tünetei súlyosbodhatnak a terhesség alatt.

Nem ismert, hogy a Flolan összetevői bejutnak-e az anyatejbe vagy sem. **A Flolan-kezelés alatt abba kell hagynia gyermekének szoptatását.**

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A kezelés befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. **Csak akkor vezessen gépjárművet és kezeljen gépeket**, ha jól érzi magát.

A Flolan nátriumot tartalmaz.

3. Hogyan kell alkalmazni a Flolan-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Kezelőorvosa dönti el, hogy az Ön esetében mekkora a megfelelő Flolan adag. Az Önnek beadott mennyiséget az Ön testtömege és betegsége alapján határozzák meg. Az adagot csökkenthetik vagy növelhetik attól függően, hogy Ön miként reagál a kezelésre.

A Flolan-t lassú (csepp)infúzióban fogják beadni Önnek.

Pulmonális artériás hipertónia (a tüdő ereiben uralkodó magas vérnyomás)

Az első kezelést kórházban fogja megkapni. Erre azért van szükség, mert a kezelőorvosának meg kell Önt figyelnie, továbbá meg kell találnia az Ön számára legmegfelelőbb adagot.

Először Flolan infúziót fog kapni. Az adagot egészen addig növelik, amíg a tünetei enyhülnek és az esetleg jelentkező mellékhatások még kezelhetők. Amint megtalálják az Ön számára legmegfelelőbb adagot, egy állandó vénakatétert (kis csövet) vezetnek fel az egyik vénájába. Ezután a kezelést infúziós pumpa alkalmazásával is el lehet végezni.

Művese-kezelés (vesedialízis)

A Flolan infúziót a művese-kezelés időtartama alatt fogja kapni.

A Flolan otthoni alkalmazása (kizárólag pulmonális artériás hipertónia kezelésére)

Ha saját magát kezeli otthonában, kezelőorvosa vagy a szakszemélyzet meg fogja mutatni Önnek, hogy miként kell a Flolan-t elkészíteni és alkalmazni. A szakemberek arra is megtanítják, hogy miként kell a kezelést leállítani, ha ez szükséges. A Flolan leállítását fokozatosan kell elvégezni. Nagyon fontos, hogy a szakemberek **minden** utasítását pontosan kövesse.

A Flolan injekciós üvegben lévő porként kapható. Alkalmazás előtt a port fel kell oldani a csomagolásban található folyadékkal. Ez a folyadék nem tartalmaz tartósítószeret. Ha a feloldás után visszamarad valamennyi ebből a folyadékból, azt ki kell dobni.

Az injekció beadására szolgáló vénakatéter gondozása

Ha az Ön egyik vénájába egy műanyag csövecskét, úgynevezett katétert vezetnek fel, **igen fontos**, hogy ezt a területet tisztán tartsa, mert ellenkező esetben fertőzés léphet fel. Kezelőorvosa vagy a szakszemélyzet megmutatja Önnek, hogy miként kell a katétert és a körülötte lévő területet tisztán tartani. Igen fontos, hogy a szakemberek minden utasítását pontosan kövesse.

Ha az előírtnál több Flolan-t alkalmazott

Azonnal kérjen orvosi segítséget, ha úgy gondolja, hogy túl sok Flolan-t adott be magának vagy adtak be Önnek. A túladagolás tünetei többek között a fejfájás, émelygés, hányás, szapora szívverés, melegség- vagy zsibbadásérzet, illetve úgy érezheti, hogy mindjárt elveszíti az eszméletét (elájul/szédülést érez).

Ha elfelejtette alkalmazni a Flolan-t

Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Flolan alkalmazását

A Flolan-t fokozatosan kell leállítani. Ha a kezelést túl gyorsan állítják le, súlyos mellékhatások jelentkezhetnek, amelyekbe beletartozik a szédülés, gyengeségérzet és a nehézlégzés. Amennyiben bármilyen problémája van az infúziós pumpával vagy a vénájába felvezetett katéteren keresztül Flolan-kezelés akadályozott, illetve nem folytatható, azonnal **lépjen kapcsolatba kezelőorvosával, a szakszeméllyel vagy a kórházzal.**

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a szakszemélyzetet.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal szóljon kezelőorvosának vagy a szakszemélyzetnek az alábbi tünetekről, mivel ezek a vérben kialakuló fertőzés, alacsony vérnyomás vagy súlyos vérzés jelei lehetnek:

- úgy érzi, gyorsabban ver a szíve, mellkasi fájdalmat érez vagy légszomja van.
- szédül, vagy úgy érzi, hogy el fog ájulni, különösen álló helyzetben.
- láza, hidegrázása van.
- a szokásosnál gyakrabban fordulnak elő Önnél vérzések vagy hosszabb ideig tartanak.

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét vagy a szakszemélyzetet. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

Nagyon gyakori mellékhatások

Ezek **10-ből 1-nél több** beteget érinthetnek:

- fejfájás
- állkapocs fájdalom
- fájdalom
- hányás
- émelygés
- hasmenés
- az arc elvörösödése (bőrpír)

Gyakori mellékhatások

Ezek **legfeljebb 10-ből 1** beteget érinthetnek:

- a vér fertőzései (*szeptikémia*)
- a szokásosnál gyorsabb szívverés
- lassú szívverés
- alacsony vérnyomás
- különböző eredetű vérzések, véraláfutások normálisnál gyakoribb jelentkezése, pl. orrvérzés, ínyvérzés
- gyomorrontás, vagy gyomorfájdalom
- mellkasi fájdalom
- ízületi fájdalom
- szorongás idegesség
- bőrkiütések
- az injekció beadásának helyén jelentkező fájdalom.

Gyakori, vérvizsgálattal kimutatható mellékhatások

- a vérlemezkek számának csökkenése (ezek a sejtek segítenek a véralvadásban)

Nem gyakori mellékhatások

Ezek **legfeljebb 100-ból 1** beteget érinthetnek:

- verítékezés
- szájszárazság

Ritka mellékhatások

Ezek **legfeljebb 1000-ból 1** beteget érinthetnek:

- az injekció beadásának helyén jelentkező fertőzés

Nagyon ritka mellékhatások

Ezek **legfeljebb 10 000-ból 1** beteget érinthetnek:

- szorító érzés a mellkasban
- fáradtság-, gyengeségérzet
- izgatottság
- sápadtság
- bőrpír az injekció beadásának helyén
- pajzsmirigy túlműködés
- az injekció beadására szolgáló katéter eltömődése

Egyéb mellékhatások

Nem ismert, hogy hány beteget érint:

- folyadék felhalmozódása a tüdőben (tüdőödéma)
- vércukorszint emelkedés

5. Hogyan kell a Flolan-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne alkalmazza a gyógyszert.

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A Flolan száraz helyen tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Nem fagyasztható.

Pulmonális artériás hipertónia

A Flolan por feloldását és hígítását követően az így készített oldatot ideális körülmények között azonnal be kell adni. Ha a Flolan-t infúziós pumpán keresztül adják be, egy 'hűtőtasak' alkalmazásával lehet az oldat hőmérsékletét fenntartani.

'Hűtőtasak' alkalmazásakor az oldatot szükség esetén legfeljebb 24 órán keresztül lehet tárolni az infúziós pumpában, 2-8°C-on. A hűtőtasakot a nap folyamán rendszeresen cserélni kell az oldat megfelelő hőmérsékletének fenntartása érdekében.

'Hűtőtasak' alkalmazása nélkül az oldatot a pumpában lehet tárolni:

- 25°C-on legfeljebb 12 órán keresztül, ha az oldat frissen készült
- maximum 8 órán keresztül, ha az oldat előzőleg készült el és a felhasználásig 2-8°C-on tárolták.

Vesedialízis

A Flolan feloldását és hígítását követően bármilyen fel nem használt oldatot 25°C-on lehet tárolni és 12 órán belül fel lehet használni.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Flolan

A hatóanyag a nátrium-epoprosztenol. A Flolan injekció különböző hatáserősségben kerül forgalmazásra.

Az injekciós üvegek tartalma a következő lehet:

- 0,5 mg nátrium-epoprosztenol
- 1,5 mg nátrium-epoprosztenol

Egyéb összetevők a mannit, glicin, nátrium-klorid, nátrium-hidroxid (a pH beállításához) és víz.

Milyen a Flolan külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Injekció:

A Flolan oldatos injekció port és oldószert tartalmaz. A por fehér, vagy törtfehér színű, az oldat átlátszó, színtelen.

Pulmonalis artériás hypertonia kezelésére a Flolan négy kiszerelése áll rendelkezésre, a kiszerelések tartalma a következő:

Egy, 0,5 mg port tartalmazó injekciós üveg, egy vagy két oldószeres injekciós üveggel és egy szűrőegységgel.

Egy, 1,5 mg port tartalmazó injekciós üveg, egy vagy két oldószeres injekciós üveggel és egy szűrőegységgel.

Egy, 0,5 mg port tartalmazó injekciós üveg.

Egy, 1,5 mg port tartalmazó injekciós üveg.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Ezt a gyógyszert az Európai Gazdasági Térség tagállamaiban az alábbi neven engedélyezték:

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Az alábbi információk egészségügyi szakembereknek szólnak:

7. INFORMÁCIÓK EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREK SZÁMÁRA

Vesedialízis

Vesedialízis során történő alkalmazásra csupán egy kiszerelés áll rendelkezésre:

- Egy, 0,5 ml-es, port tartalmazó injekciós üveg és egy oldószeres injekciós üveg.

Feloldás:

1. Kizárólag a feloldáshoz mellékelt oldószer használható fel.
2. Szívjon fel körülbelül 10 ml oldószert egy steril fecskendőbe és a fecskendő tartalmát fecskendezze be a 0,5 mg liofilizált Flolan port tartalmazó injekciós üvegbe, majd addig rázza óvatosan, amíg a por fel nem oldódik.

3. Az így kapott Flolan oldatot szívja fel a fecskendőbe, fecskendezze vissza az oldószerből fennmaradt mennyiséghez és alaposan keverje össze.

Ezt az oldatot nevezik koncentrált oldatnak, amely 10 000 nanogramm/ml Flolan-t tartalmaz. Kizárólag ez a koncentrált oldat alkalmas a felhasználás előtti további hígításra. Ha 0,5 mg iv. infúzióhoz való Flolan port oldanak fel 50 ml oldószerben, a kapott oldatos injekció pH-ja körülbelül 10,5, a nátriumion-tartalma pedig körülbelül 56 mg.

Hígítás:

A koncentrált oldatot felhasználás előtt rendszerint tovább hígítják. A hígítás történhet 0,9%-os (m/V) nátrium-klorid oldattal feltéve, hogy a 6 rész 0,9%-os (m/V) nátrium-klorid és 1 rész koncentrált oldat arányt nem lépik túl, pl. 50 ml koncentrált oldat legfeljebb 300 ml 0,9%-os (m/V) nátrium-klorid oldattal hígítható tovább.

Egyéb, gyakran használt iv. folyadékok nem alkalmasak a koncentrált oldat hígítására, mivel az ajánlott pH nem biztosítható. A Flolan alacsony pH mellett kevésbé stabil.

A koncentrált oldat hígításához az oldatot fel kell szívni egy nagyobb fecskendőbe, majd a mellékelt steril szűrőt csatlakoztatni kell a fecskendőhöz.

A koncentrált oldatot közvetlenül a választott infúziós oldatba kell befecskendezni, határozott, de nem túlzott nyomást kifejtve; 50 ml koncentrált oldat jellemző szűrési ideje 70 másodperc. Ezután jól össze kell keverni.

A szűrőegység csak egyszer használható, ezután ki kell dobni.

A fenti utasítások szerint feloldva és hígítva a Flolan oldatos infúzió körülbelül 10-es pH-jú, és 25°C-on kezdeti hatáserősségének 90%-át őrzi meg hozzávetőlegesen 12 órán át.

Az infúziós ráta kiszámítása:

Az infúziós ráta a következő képlet segítségével számítható ki:

$$\text{Infúziós ráta (ml/perc)} = \frac{\text{adag (nanogramm/ttkg/perc)} \times \text{testtömeg (kg)}}{\text{oldat koncentrációja (nanogramm/ml)}}$$

$$\text{Infúziós ráta (ml/óra)} = \text{Infúziós ráta (ml/perc)} \times 60$$

Ha az alkalmazás kis térfogatú állandó infúziók adagolására alkalmas infúziós pumpával történik, akkor a koncentrált oldat megfelelő aliquotjai hígíthatók 0,9%-os (m/V) nátrium-klorid oldattal.

Pulmonalis artériás hypertonia

Pulmonalis artériás hypertonia kezelésére négy kiszereles áll rendelkezésre az alábbiak szerint:

- Egy, 0,5 mg port tartalmazó injekciós üveg, egy vagy két oldószeres injekciós üveggel és egy szűrőegységgel.
- Egy, 1,5 mg pőort tartalmazó injekciós üveg, egy vagy két oldószeres injekciós üveggel és egy szűrőegységgel.
- Egy, 0,5 mg port tartalmazó injekciós.
- Egy, 1,5 mg port tartalmazó injekciós üveg önmagában.

Nem feltétlenül mindegyik kiszereles kerül kereskedelmi forgalomba.

Először az oldószert tartalmazó csomagot kell felhasználni. Tartós Flolan-terápia során az oldat végleges koncentrációja megnövelhető egy második injekciós üveg 0,5 mg-os vagy 1,5 mg-os liofilizált Flolan hozzáadásával.

Csak a kezdőcsomagban található injekciós üveggel azonos mennyiséget tartalmazó injekciós üvegek használhatók az oldat végleges koncentrációjának növeléséhez.

Feloldás:

1. Kizárólag a feloldáshoz mellékelt oldószer használható fel.
2. Szívjon fel körülbelül 10 ml oldószert egy steril fecskendőbe és a fecskendő tartalmát fecskendezze be a 0,5 mg liofilizált Flolan port tartalmazó injekciós üvegbe, majd addig rázza óvatosan, amíg a por fel nem oldódik.
3. Az így kapott Flolan oldatot szívja fel a fecskendőbe, fecskendezze vissza az oldószerből fennmaradt mennyiséghez és alaposan keverje össze.

Ezt az oldatot nevezik koncentrált oldatnak, amely vagy 10 000 nanogramm/ml (0,5 mg hatáserősségű) vagy 30 000 nanogramm/ml (1,5 mg hatáserősségű) Flolan-t tartalmaz. Kizárólag ez a koncentrált oldat alkalmas a felhasználás előtti további hígításra. Ha 0,5 mg iv. infúzióhoz való Flolan port oldanak fel 50 ml oldószerben, a kapott oldatos injekció pH-ja körülbelül 10,5, a nátriumion-tartalma pedig körülbelül 56 mg.

Hígítás:

A Flolan koncentrált oldatként vagy hígított formában is alkalmazható pulmonalis artériás hypertonia kezelésére. Csak a mellékelt oldószer használható a feloldott Flolan továbbhígításához. Ha a Flolan-t pulmonalis artériás hypertonia kezelésére fogják alkalmazni, akkor ehhez tilos 0,9%-os (m/V) nátrium-klorid oldatot alkalmazni.

A koncentrált oldat hígításához az oldatot fel kell szívni egy nagyobb fecskendőbe, majd csatlakoztatni kell a mellékelt steril szűrőt a fecskendőhöz.

A koncentrált oldatot közvetlenül a választott infúziós oldatba kell befecskendezni, határozott, de nem túlzott nyomást kifejtve; 50 ml koncentrált oldat jellemző szűrési ideje 70 másodperc. Ezután jól össze kell keverni.

A szűrőegység csak egyszer használható, ezután ki kell dobni.

A pulmonalis artériás hypertonia kezelésére gyakran alkalmazott koncentrációk a következők:

- 5000 ng/ml – Egy 0,5 ml Flolan-t tartalmazó injekciós üveg tartalma, az oldószerrel 100 ml össtérfogatra feloldva és felhígítva.
- 10 000 ng/ml – Két, 0,5 ml Flolan-t tartalmazó injekciós üveg tartalma, az oldószerrel 100 ml össtérfogatra feloldva és felhígítva.
- 15 000 ng/ml – Egy, 1,5 ml Flolan-t tartalmazó injekciós üveg oldószerrel 100 ml össtérfogatra feloldva és felhígítva.

Az infúziós ráta kiszámítása:

Az infúziós ráta a következő segítséggel számítható ki.

$$\text{Infúziós ráta (ml/perc)} = \frac{\text{adag (nanogramm/ttkg/perc)} \times \text{testtömeg (kg)}}{\text{oldat koncentrációja (nanogramm/ml)}}$$

$$\text{Infúziós ráta (ml/óra)} = \text{Infúziós ráta (ml/perc)} \times 60$$

A Flolan tartós alkalmazásakor magasabb infúziós ráták és, ennek megfelelően nagyobb koncentrációjú oldatok válhatnak szükségessé.

Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében a külső dobozban tárolandó-

Szárazon tartandó.

Nem fagyasztható.

Az alkalmazott hűtőtasaknak biztosítani kell tartania a feloldott oldat előírt hőmérsékletét.

A beadást megelőző telje időtartam alatt 2-8°C között tárolandó.

A feloldást és hígítást közvetlenül a felhasználás előtt kell elvégezni.

Az oldószer nem tartalmaz tartósítószeret, ezért az injekciós üveg csak egyszer használható fel, majd ezt követően ki kell dobni.