

Allegato III

Riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglio illustrativo

Nota: il presente riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo rispecchiano la versione valida al momento della decisione della Commissione.

In seguito alla decisione della Commissione, le autorità competenti dello Stato membro, insieme allo Stato membro di riferimento, aggiorneranno le informazioni sul prodotto secondo quanto necessario.

Pertanto il presente riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo potrebbero non rispecchiare il testo attuale.

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, ETICHETTE E FOGLIO
ILLUSTRATIVO**

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FLOLAN 0,5 mg Polvere e Solvente per Soluzione per Infusione

FLOLAN 0,5 mg Polvere per Soluzione per Infusione

FLOLAN 1,5 mg/50 ml Polvere e Solvente per Soluzione per Infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Epoprostenolo 0.5mg Polvere per Soluzione per Infusione:

Ogni flaconcino contiene epoprostenolo sodico equivalente a 0,5 mg di epoprostenolo

Un ml di soluzione concentrata ricostituita contiene 10.000 nanogrammi di epoprostenolo (come epoprostenolo sodico)

Epoprostenolo 1,5 mg Polvere per Soluzione per Infusione:

Ogni flaconcino contiene epoprostenolo sodico equivalente a 1,5 mg di epoprostenolo.

Un ml di soluzione concentrata ricostituita contiene 30.000 nanogrammi di epoprostenolo (come epoprostenolo sodico)

La quantità di sodio presente nella soluzione concentrata ricostituita è equivalente a 55,9 mg circa.

La quantità di sodio presente nella polvere per soluzione per infusione è equivalente a 2,7 mg circa per ciascun flaconcino.

La quantità di sodio presente nel solvente per uso parenterale è equivalente a 53,2 mg circa per ciascun flaconcino.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione:

- Polvere bianca o biancastra liofilizzata tramite congelamento

Solvente per uso parenterale:

- Soluzione chiara, incolore (pH 10.3 – 10.8)

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Flolan è indicato per:

Ipertensione Arteriosa Polmonare

Flolan è indicato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) (idiopatica o PAH ereditaria e PAH associata a malattie del tessuto connettivo) in pazienti con sintomi riferibili alle Classi Funzionali III o IV secondo la classificazione OMS per migliorare la capacità di esercizio (vedere paragrafo 5.1).

Dialisi Renale

Flolan è indicato per l'uso in emodialisi nelle situazioni di emergenza quando l'utilizzo di eparina comporti un elevato rischio di provocare o esacerbare sanguinamento o in presenza di altre controindicazioni all'uso dell'eparina (vedere paragrafo 5.1)

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Epoprostenolo è indicato solo per infusione continua per via endovenosa.

Iperensione Arteriosa Polmonare

Il trattamento deve essere iniziato e monitorato solo da un medico esperto nella terapia dell'ipertensione arteriosa polmonare.

Range di dosi nel trattamento a breve termine (acuto):

Questa procedura deve essere eseguita in un ospedale con adeguato equipaggiamento di rianimazione.

Per determinare la velocità di infusione nel trattamento a lungo termine è richiesta una procedura a breve termine con range di dosi somministrate attraverso un catetere venoso periferico o centrale.

La velocità di infusione iniziale è di 2 ng/kg/min e deve essere aumentata con incrementi pari a 2 ng/kg/min ogni 15 minuti o più fino a quando non sia raggiunto il massimo beneficio emodinamico o gli effetti farmacologici dose-limitanti.

Se la velocità iniziale di infusione di 2 ng/kg/min non è tollerata, si deve identificare una dose inferiore che sia tollerata dal paziente.

Infusione continua a lungo termine

L'infusione continua a lungo termine di Flolan deve essere effettuata attraverso un catetere venoso centrale.

Le infusioni intravenose periferiche temporanee possono essere usate fino a impianto dell'accesso centrale.

Le infusioni a lungo termine devono essere iniziate ad una velocità inferiore di 4 ng/kg/min rispetto alla velocità di infusione massima tollerata che era stata definita durante il trattamento a breve termine con range di dosi.

Se la velocità di infusione massima tollerata è inferiore a 5 ng/kg/min, l'infusione a lungo termine deve essere iniziata alla metà della velocità di infusione massima tollerata.

Modifica della posologia:

Modifiche della velocità di infusione a lungo termine devono essere basate sulla persistenza, ricorrenza o peggioramento nel paziente dei sintomi relativi all'ipertensione arteriosa polmonare o alla comparsa di eventi avversi dovuti a dosi eccessive di Flolan.

In generale, col passare del tempo, ci si deve attendere la necessità di aumentare la dose rispetto a quella iniziale a lungo termine.

Incrementi della dose devono essere presi in considerazione se i sintomi di ipertensione arteriosa polmonare persistono o ricorrono dopo un miglioramento.

La velocità di infusione deve essere aumentata con incrementi da 1 a 2 ng/kg/min ad intervalli sufficienti al fine di stabilizzare la risposta clinica; tali intervalli devono essere di almeno 15 minuti.

Dopo che una nuova velocità di infusione è stata stabilizzata, il paziente deve essere tenuto sotto osservazione e devono essere monitorate la pressione arteriosa in orto e clinostatismo e la frequenza cardiaca per diverse ore al fine di assicurarsi che la nuova dose sia tollerata.

Durante l'infusione a lungo termine, la presenza di eventi farmacologici dose-correlati simili a quelli osservati durante il periodo del range di dosi, può necessitare una riduzione della velocità infusione, tuttavia gli eventi avversi possono occasionalmente risolversi senza alcuna modifica della dose.

La riduzione della dose deve essere condotta gradualmente con decrementi di 2 ng/kg/min ogni 15 minuti o più fino alla risoluzione degli effetti dose-limitanti.

L'interruzione brusca di epoprostenolo ovvero riduzioni cospicue ed improvvise della velocità infusionale devono essere evitate per il rischio di potenziali effetti rebound ad esito fatale (vedere paragrafo 4.4). Tranne che nelle situazioni di pericolo di vita (per esempio: perdita di conoscenza, collasso, ecc.) la velocità infusionale di Flolan deve essere modificata solo sotto controllo medico.

Dialisi renale

Flolan è somministrabile solo per infusione continua, sia intravascolare che nel sangue che affluisce al dializzatore.

Il seguente schema di infusione è risultato efficace negli adulti:

Prima della dialisi: 4 ng/kg/min per via endovenosa per 15 minuti. Durante la dialisi: 4 ng/kg/min nell'accesso arterioso del dializzatore.

L'infusione deve essere sospesa al termine della dialisi.

Le dosi consigliate per la dialisi renale devono essere superate solo con uno stretto monitoraggio della pressione del paziente.

Anziani

Non sono disponibili informazioni specifiche sull'uso di Flolan nella dialisi renale in pazienti di età superiore ai 65 anni in dialisi renale ed in ipertensione arteriosa polmonare.

In generale, l'identificazione della dose in un paziente anziano deve essere condotta con attenzione, tenendo conto della maggiore frequenza di insufficienza della funzionalità epatica, renale o cardiaca, di malattie concomitanti, di altre terapie farmacologiche.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di epoprostenolo nei bambini di età inferiore a 18 anni non è stata ancora stabilita.

Metodo di somministrazione

Preparazione della soluzione intravenosa iniettabile di Flolan::

Le soluzioni ricostituite, preparate in tempo reale, devono essere somministrate entro 12 ore qualora vengano utilizzate a temperatura ambiente (tra 15°C e 25°C). Esse devono essere conservate al di sotto dei 25°C e protette dalla luce.

E' possibile refrigerare le soluzioni ricostituite di Flolan, prima che esse vengano usate a temperatura ambiente, la temperatura dovrà essere compresa tra 2°C ed 8°C e non si dovranno superare le 40 ore di conservazione. In questo caso, le soluzioni devono essere usate entro 8 ore quando somministrate a temperatura ambiente.

La soluzione ricostituita deve essere esaminata prima della somministrazione. E' proibito l'uso in presenza di una decolorazione o in presenza di particelle.

Per ulteriori istruzioni sulla ricostituzione e la diluizione del medicinale prima della somministrazione vedere paragrafo 6.6.

Epoprostenolo non deve essere somministrato tramite bolo iniettabile.

4.3 Controindicazioni

Flolan è controindicato in pazienti:

- con nota ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- insufficienza cardiaca congestizia dovuta a disfunzione ventricolare sinistra grave.
- Flolan non deve essere usato in modo cronico in pazienti che sviluppino edema polmonare durante la titolazione della dose

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

A causa dell'elevato pH delle soluzioni finali per infusione, si deve porre attenzione nell'evitare stravaso durante la somministrazione e il conseguente rischio di danno tissutale.

Flolan è un potente vasodilatatore polmonare e sistemico.

Gli effetti cardiovascolari che si manifestano durante l'infusione regrediscono entro 30 minuti dalla fine della somministrazione.

Flolan è un inibitore potente della aggregazione piastrinica; di conseguenza, si deve tener conto di un incrementato rischio di complicanze emorragiche, in particolare per pazienti che hanno anche altri fattori di rischio per emorragia (vedere paragrafo 4.5).

Se si verifica una ipotensione eccessiva durante la somministrazione di Flolan, si deve ridurre la dose o l'infusione deve essere interrotta. L'ipotensione da sovradosaggio può essere importante e può causare perdita di coscienza (vedere paragrafo 4.9).

La frequenza cardiaca e la pressione arteriosa devono essere monitorate durante l'infusione di Flolan.

Flolan può ridurre o aumentare la frequenza cardiaca. Tale variazione può dipendere sia dalla frequenza cardiaca basale che dalla concentrazione di Flolan somministrato.

Gli effetti di Flolan sulla frequenza cardiaca possono essere mascherati dall'uso concomitante di farmaci che agiscono sui riflessi cardiovascolari.

Estrema attenzione è suggerita nei pazienti con malattia coronarica.

Sono stati riportati livelli sierici elevati di glucosio (vedi paragrafo 4.8).

Ipertensione Arteriosa Polmonare

Alcuni pazienti con ipertensione arteriosa polmonare hanno sviluppato edema polmonare durante la titolazione della dose, che può essere associata a malattia polmonare veno-occlusiva.

Flolan non deve essere usato in pazienti che sviluppano edema polmonare durante la titolazione della dose (vedere paragrafo 4.3).

Occorre evitare brusche sospensioni o interruzioni dell'infusione, ad eccezione delle situazioni con pericolo di vita. Una brusca interruzione del trattamento può portare a rebound dell'ipertensione polmonare che provoca capogiri, astenia, aumento della dispnea, fino alla morte (vedere paragrafo 4.2).

Flolan è infuso in modo continuo attraverso un catetere venoso centrale permanente per mezzo di una piccola pompa infusione portatile.

Pertanto la terapia con Flolan richiede da parte del paziente attenzione nella ricostituzione sterile del farmaco, nella sua somministrazione, nella cura del catetere venoso centrale permanente, e disponibilità ad una continua ed attenta educazione a questa pratica.

Nella preparazione del farmaco e nella cura del catetere deve essere applicata una tecnica sterile.

Anche brevi interruzioni nella somministrazione del Flolan possono dar luogo ad un rapido aggravamento sintomatico. La decisione di somministrare Flolan per l'ipertensione arteriosa polmonare, deve essere basata sulla consapevolezza da parte del paziente che esiste una elevata probabilità che la terapia con Flolan sarà necessaria per periodi prolungati, anche per anni; deve essere quindi attentamente considerata la capacità del paziente di accettare sia la corretta gestione del catetere endovenoso permanente che della pompa infusione.

Dialisi renale

L'effetto ipotensivo di Flolan può essere accentuato dall'uso di "tampone acetato" nella soluzione dialitica durante la dialisi renale.

Durante la dialisi renale con Flolan ci si deve assicurare che la gittata cardiaca aumenti in maniera consistente in modo che il rilascio di ossigeno ai tessuti periferici non diminuisca.

Flolan non è un anticoagulante convenzionale. Esso è stato usato con successo, in sostituzione dell'eparina, nella dialisi renale, ma in una piccola percentuale di casi si è avuta la formazione di coaguli nel circuito dialitico così da richiedere la sospensione della dialisi.

Quando Flolan è usato da solo, misure come quelle del tempo di coagulazione del sangue intero attivato possono non essere attendibili.

Il solvente non contiene conservanti; e di conseguenza si deve usare una sola volta e poi eliminato. Questo medicinale contiene sodio, ciò deve essere tenuto in considerazione da pazienti sottoposti a dieta iposodica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Quando si somministra Flolan a pazienti che ricevono contemporaneamente anticoagulanti si consiglia il monitoraggio standard dei parametri della coagulazione.

L'effetto vasodilatatore del Flolan può aumentare o essere aumentato dall'uso concomitante di altri vasodilatatori.

Come riportato con altri analoghi delle prostaglandine, l'epoprostenolo può ridurre l'efficacia trombolitica dell'attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA) aumentandone la clearance epatica.

Quando vengono impiegati contemporaneamente FANS o altri farmaci che influenzano l'aggregazione piastrinica, è possibile che Flolan aumenti il rischio di emorragia.

Dopo l'inizio della terapia con Flolan i pazienti in trattamento con digossina possono manifestare un aumento delle concentrazioni di digossina che, per quanto transitorio, può rivelarsi significativo dal punto di vista clinico in pazienti predisposti ad intossicazione da digossina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Ci sono dati limitati sull'utilizzo di Flolan in donne in stato di gravidanza.

Gli studi sull'animale non indicano effetti dannosi diretti o indiretti relativamente alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Data l'assenza di alternative terapeutiche, epoprostenolo può essere utilizzato in quelle donne che decidano di continuare la loro gravidanza, nonostante il rischio di ipertensione arteriosa polmonare durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se l'epoprostenolo o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano. Non si può escludere un rischio per il bambino allattato al seno. L'allattamento al seno deve essere interrotto durante il trattamento con Flolan.

Fertilità

Non ci sono dati sugli effetti di epoprostenolo sulla fertilità nel genere umano. Gli studi sulla riproduzione non hanno mostrato effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari

L'ipertensione arteriosa polmonare ed il suo trattamento terapeutico possono interferire con la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Non ci sono dati relative all'effetto di Flolan quando utilizzato in dialisi renale e la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono elencati di seguito secondo la classificazione per sistemi e organi e in base alla frequenza. Le frequenze sono definite come di seguito: molto comune $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$), comune $\geq 1/100$ e $< 1/10$ ($\geq 1\%$ e $< 10\%$), non comune $\geq 1/1000$ e $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$), raro $\geq 1/10000$ e $< 1/1000$ ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$), molto raro $< 1/10000$ ($< 0,01\%$), non nota (non può essere stimata dai dati a disposizione).

Infezioni ed infestazioni	
Comune	Sepsi, setticemia (per lo più correlate al sistema di somministrazione di Flolan) ¹
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Comune	Calo della conta piastrinica, sanguinamenti in diverse sedi (ad esempio polmonare, gastrointestinale, epistassi, intracranico, post-chirurgico, retroperitoneale)
Patologie del sistema endocrino	
Molto raro	Ipertiroidismo
Disturbi psichiatrici	
Comune	Ansia, nervosismo
Molto raro	Agitazione
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	Cefalea
Patologie cardiache	
Comune	Tachicardia ² , bradicardia ³ ,
Patologie vascolari	
Molto comune	Arrossamento del viso (osservato anche in pazienti anestetizzati)
Comune	Ipotensione
Molto raro	Pallore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non nota	Edema polmonare

Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Nausea, vomito, diarrea
Comune	Coliche addominali, talvolta riferite come sensazione di fastidio a livello addominale
Non comune	Secchezza delle fauci
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Rash
Non comune	Sudorazione
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune	Dolore alla mascella
Comune	Artralgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	Dolore (non specificato)
Comune	Dolore al sito di iniezione*, dolore toracico
Raro	Infezione locale *
Molto raro	Arrossamento al sito di infusione*, occlusione del lungo catetere intravenoso, senso di affaticamento, costrizione toracica
Indagini	
Non nota	Incremento dei valori di glucosio ematico
* Associato con il sistema di somministrazione di Flolan	
¹ Sono state riportate infezioni correlate all'uso del catetere causate da organismi non sempre considerati patogeni (incluso il micrococco)	
² Tachicardia è stata riportata in seguito a somministrazione di Flolan a dosi pari a 5 nanogrammi/kg/min ed inferiori.	
³ In volontari sani, con una dose di Flolan maggiore di 5 nanogrammi/kg/min sono stati descritti casi di bradicardia, accompagnati talvolta da ipotensione ortostatica. In volontari sani coscienti, a seguito di somministrazione endovenosa di una dose di Flolan equivalente a 30 nanogrammi/kg/min, è stata riportata bradicardia associata ad una considerevole caduta della pressione arteriosa sistolica e diastolica.	

4.9 Sovradosaggio

Il principale sintomo da sovradosaggio è verosimilmente l'ipotensione.

In generale, gli eventi osservati in seguito a sovradosaggio di Flolan rappresentano effetti farmacologici esagerati del farmaco (ad esempio, ipotensione e complicanze dell'ipotensione).

In caso di sovradosaggio ridurre la dose o interrompere l'infusione, ed avviare appropriate misure terapeutiche; per esempio espandere il volume plasmatico e/o adeguare il flusso della pompa.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiaggreganti piastrinici, esclusa l'eparina,

Codice ATC: B01AC09

Meccanismo d'azione

Epoprostenolo sodico, il sale monosodico dell'epoprostenolo, è una prostaglandina normalmente prodotta dalla tunica intima dei vasi sanguigni. L'epoprostenolo è il più efficace inibitore dell'aggregazione piastrinica che si conosca. E' anche un potente vasodilatatore.

Molte delle azioni dell'epoprostenolo avvengono tramite stimolazione dell'adenilato ciclasi con conseguente aumento dei livelli intracellulari di 3'-5' adenosin monofosfato ciclico (cAMP). Nelle piastrine umane è stata descritta una stimolazione sequenziale di adenilato ciclasi, seguita da attivazione della fosfodiesterasi. Elevati livelli di cAMP regolano le concentrazioni di calcio intracellulare, stimolando la rimozione del calcio e pertanto l'aggregazione piastrinica viene alla fine inibita dalla riduzione del calcio citoplasmatico, dal quale dipendono i cambiamenti di forma delle piastrine, l'aggregazione e la reazione di rilascio.

Effetti farmacodinamici

Infusioni di 4 ng/kg/min per 30 minuti hanno dimostrato di non avere effetto significativo sulla frequenza cardiaca o sulla pressione, sebbene possa verificarsi a questi dosaggi un arrossamento facciale.

Ipertensione Arteriosa Polmonare

Infusioni endovenose di epoprostenolo fino a 15 minuti hanno dimostrato di produrre aumenti dose-correlati dell'indice cardiaco (CI) e della gittata ventricolare sistolica (SV) e riduzioni dose-correlate della resistenza vascolare polmonare (PVR), della resistenza polmonare totale (TPR) e della pressione arteriosa sistemica media (SAPm). Gli effetti dell'epoprostenolo sulla pressione media dell'arteria polmonare (PAPm) nei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare sono stati variabili e di scarsa entità.

Le infusioni croniche di epoprostenolo sono state studiate in due studi prospettici, in aperto, randomizzati su pazienti con PAH idiopatica o ereditaria della durata di 8 e 12 settimane (N=25 e N=81, rispettivamente) confrontando epoprostenolo più terapia convenzionale rispetto alla terapia convenzionale non associata. La terapia convenzionale, variabile tra i pazienti, includeva alcuni o tutti tra i seguenti: anticoagulanti praticamente in tutti i pazienti; vasodilatatori per via orale, diuretici, e digossina da metà a due terzi dei pazienti; ossigeno supplementare in circa la metà dei pazienti. Eccetto per 2 pazienti in Classe Funzionale II della New York Heart Association (NYHA), tutti i pazienti erano in Classe Funzionale III o IV. Poiché i risultati erano simili in entrambi gli studi, vengono descritti i risultati della loro analisi combinata. I valori mediani dall'analisi combinata di base del 6-minute walk test (6MWT) per il gruppo in terapia convenzionale e per il gruppo in trattamento con epoprostenolo più terapia convenzionale sono stati pari a 266 metri ed a 301 metri, rispettivamente.

I miglioramenti rispetto alla baseline dell'indice cardiaco (0,33 vs - 0,12L/min/m²), volume di stroke (6,01 vs -1,32 mL/gettata), saturazione di ossigeno arteriosa (1,62 vs - 0,85%), pressione arteriosa polmonare media (- 5,39 vs 1,45 mmHg), pressione atriale destra media (-2,26 vs 0,59 mmHg), resistenza polmonare totale (- 4,52 vs 1,41 Wood U), resistenza polmonare vascolare (-3,60 vs 1,27 Wood U), e resistenza vascolare sistemica (- 4,31 vs 0,18 Wood U) erano statisticamente differenti tra i pazienti che avevano ricevuto epoprostenolo in maniera cronica e quelli che non lo avevano ricevuto. La pressione arteriosa sistemica media non era statisticamente significativamente diversa tra i due gruppi (-4,33 vs 3,05 mmHg). Questi miglioramenti emodinamici sembravano essere persistenti quando l'epoprostenolo è stato somministrato per almeno 36 mesi in uno studio in aperto, non randomizzato.

Un miglioramento statisticamente significativo è stato osservato nella capacità di esercizio (p=0,001), misurata con il 6MWT in pazienti che hanno ricevuto epoprostenolo per via intravenosa in maniera continuativa più la terapia convenzionale (N=52) per 8 o 12 settimane rispetto a pazienti che hanno ricevuto la terapia convenzionale non associata (N=54) (deviazione rispetto al valore basale -mediano dalla combinazione della settimana 8 e 12: 49 vs -4 metri; media: 55 vs - 4 metri). I miglioramenti erano apparenti sin dalla prima settimana di terapia. Alla fine del periodo di trattamento nello studio a 12 settimane, la sopravvivenza era migliorata nei pazienti delle Classi Funzionali III e IV del NYHA. Otto pazienti su 40 (20%) che avevano ricevuto la terapia convenzionale non associata sono deceduti, mentre invece nessuno dei 41 pazienti che avevano ricevuto epoprostenolo è morto (p=0,003).

Le infusioni croniche continue di epoprostenolo nei pazienti con PAH/SSD sono state studiate in uno studio prospettico, in aperto, randomizzato della durata di 12 settimane confrontando epoprostenolo più terapia convenzionale (N=56) rispetto alla sola terapia convenzionale (N=55). Ad eccezione di 5 pazienti in Classe funzionale II del NYHA, tutti i pazienti erano in Classe Funzionale III e IV. La terapia convenzionale era variabile tra i pazienti ed includeva alcuni o tutti tra i seguenti: anticoagulanti praticamente in tutti i pazienti, ossigeno supplementare e diuretici in due terzi dei pazienti, vasodilatatori per via orale nel 40% dei pazienti, e digossina in un terzo dei pazienti. L'endpoint primario di efficacia per lo studio era un miglioramento nel 6MWT. Il valore mediano di base per il gruppo in terapia convenzionale e per quello in terapia convenzionale più epoprostenolo è stato di 240 metri e di 270 metri, rispettivamente. Un incremento statisticamente significativo nel CI, e diminuzioni statisticamente significative nel PAPm, RAPm, PVR, e nel SAPm dopo 12 settimane di trattamento sono state osservate nei pazienti che hanno ricevuto epoprostenolo in modo cronico rispetto a quelli che non lo hanno ricevuto.

Per 12 settimane, una differenza statistica ($p < 0,001$) nel cambiamento dal valore basale per il 6MWT è stata osservata nel gruppo che ha ricevuto epoprostenolo e terapia convenzionale rispetto al gruppo in terapia convenzionale non associata (mediana: 63,5 vs -36,0 metri; media: 42,9 vs -40,7 metri). I miglioramenti sono stati evidenti in alcuni pazienti alla fine della prima settimana di terapia. L'aumento della capacità di esercizio era accompagnato da miglioramenti statisticamente significativi della dispnea, misurata dal Borg Dyspnea Index. Alla settimana 12, la classe funzionale NYHA era migliorata in 21 dei 51 (41%) pazienti trattati con epoprostenolo rispetto a nessuno dei 48 pazienti trattati con terapia convenzionale non associata. Tuttavia, più pazienti in entrambi i gruppi di trattamento (28/51 [55%] con epoprostenolo e 35/48 [73%] con la sola terapia convenzionale) non hanno mostrato alcun cambiamento nella classe funzionale, e 2/51 (4%) con epoprostenolo e 13/48 (27%), con la sola terapia convenzionale sono peggiorati.

Non è stata osservata alcuna differenza statistica di sopravvivenza nelle 12 settimane nei pazienti IPA/SSD trattati con epoprostenolo rispetto a quelli trattati con la sola terapia convenzionale. Alla fine del periodo di trattamento, 4 dei 56 pazienti (7%), che avevano ricevuto epoprostenolo sono deceduti, contro i 5 dei 55 (9%) pazienti trattati con la terapia convenzionale.

Dialisi Renale

L'effetto dell'epoprostenolo sull'aggregazione piastrinica è dose-dipendente se somministrato per via endovenosa tra 2 e 16 ng/kg/min e si è osservata a dosi pari o superiori a 4 ng/kg/min una significativa inibizione dell'aggregazione indotta dall'adenosina difosfato.

Si è osservato che gli effetti sulle piastrine scompaiono entro 2 ore dall'interruzione dell'infusione, e che le modifiche emodinamiche dovute all'epoprostenolo ritornano alla situazione basale entro 10 minuti dal termine di una seduta infusione di 60 minuti effettuata ad una dose di 1-16 ng/kg/min.

Dosi circolanti più elevate di epoprostenolo (20 ng/kg/min) disperdono gli aggregati piastrinici circolanti ed aumentano fino a due volte il tempo di sanguinamento cutaneo.

L'epoprostenolo potenzia l'attività anticoagulante dell'eparina di circa il 50%, probabilmente per riduzione del rilascio del fattore neutralizzante l'eparina.

Sei studi controllati con eparina e cinque studi di emergenza hanno indagato il ruolo dell'epoprostenolo nella gestione generale della dialisi renale, utilizzando tecniche diverse. Misurazioni primarie dell'efficacia includevano rimozione intradialitica del BUN e della creatinina, la rimozione intradialitica dei fluidi (ultrafiltrazione) e la coagulazione all'interno del circuito dialitico.

Coaguli importanti (dialisi definitivamente sospesa, o che richiedono la modifica del rene artificiale) si sono verificati in circa il 9% (n = 56) di tutte le dialisi con epoprostenolo e in < 1% (n = 1) delle dialisi con eparina nei principali studi controllati e studi d'emergenza. La maggior parte delle dialisi con epoprostenolo (67%) che ha richiesto la sostituzione del rene artificiale sono successivamente completate con epoprostenolo senza ulteriori coaguli. Tuttavia, 9 delle 27 dialisi con epoprostenolo sono fallite dopo vari tentativi.

Indipendentemente dalle difficoltà tecniche che si sono verificate raramente con entrambi i trattamenti, coaguli importanti tali da limitare la dialisi non si sono verificati nel 93% di tutte le dialisi con epoprostenolo e nel 99% di tutte le dialisi con eparina.

Minori coaguli (sufficiente per richiedere l'intervento, ma non in modo permanente la sospensione della dialisi o che richiedano la modifica del rene artificiale) sono stati segnalati più frequentemente durante la dialisi con epoprostenolo che durante la dialisi con eparina. Nessuna delle dialisi che hanno utilizzato eparina e 5% (n = 32) delle dialisi che hanno utilizzato epoprostenolo hanno avuto coaguli minori. Coaguli visibili (che non necessitano d'intervento) sono stati segnalati in un altro 31% delle dialisi con epoprostenolo e nel 5% delle dialisi con eparina.

Per stabilire che i pazienti in dialisi renale ad aumentato rischio di emorragia sanguinano meno frequentemente con epoprostenolo rispetto all'eparina, sono stati condotti 2 studi principali prospetticamente controllati. Ogni paziente era casualmente assegnato ad una sequenza di dialisi con eparina o epoprostenolo ed ha ricevuto fino a 6 dialisi per tipo in uno studio e fino a 3 dialisi per tipo nell'altro studio.

Il rischio di emorragia è stato definito come:

- Rischio molto elevato – presenza di sanguinamento attivo al momento dell'inizio della dialisi
- Ad alto rischio – avendo avuto nei 3 giorni precedenti alla dialisi un sanguinamento attivo che si è interrotto nella fase di predialisi; o ferite chirurgiche o traumatiche nei 3 giorni precedenti alla dialisi.

Dodici i pazienti a rischio molto elevato di emorragia hanno ricevuto 35 dialisi con epoprostenolo e 11 pazienti hanno ricevuto 28 dialisi con eparina nei maggiori studi controllati. Sedici pazienti hanno ricevuto 24 dialisi con epoprostenolo negli studi di emergenza.

Nei maggiori studi controllati, quando tutte le dialisi sono state combinate per ogni trattamento (eparina o epoprostenolo), più pazienti con eparina hanno sanguinato durante il giorno prima della dialisi (N = 13/17 VS 8/23), il giorno di dialisi (N = 25/28 vs 16/35) ed il giorno dopo la dialisi (N = 16/24 vs 5/24) rispetto ai pazienti con epoprostenolo durante gli stessi periodi di tempo.

I pazienti che hanno continuato a sanguinare sono stati valutati per le modifiche nella gravità dell'emorragia. La gravità del sanguinamento in questi pazienti è migliorata più frequentemente con epoprostenolo il giorno prima di dialisi e il giorno di dialisi (predialisi: N = 4/8; dialisi: N = 6/16) che con eparina (predialisi: N = 4/13; dialisi: N = 4/25). Tuttavia, il contrario è stato osservato per giorni postdialisi con epoprostenolo (N = 1/5) rispetto all'eparina (N = 8/16). La gravità del sanguinamento è peggiorata durante solo un giorno di dialisi con epoprostenolo (N = 1/16) considerando che la gravità è peggiorata durante i 5 giorni di dialisi (N = 5/25) e 2 giorni predialisi (N = 2/13) con eparina.

I pazienti che non avevano segni evidenti di sanguinamento appena prima della loro prima dialisi nello studio, ma che avevano sanguinato entro 3 giorni prima sono stati classificati come ad alto rischio di emorragia. Diciannove i pazienti hanno ricevuto 51 dialisi con eparina e 19 hanno ricevuto 44 dialisi con epoprostenolo nei principali studi controllati.

Quando tutte le dialisi sono state combinate, un numero leggermente superiore di pazienti sembrano aver sanguinato durante la dialisi con epoprostenolo (N = 12/25 vs 8/32), predialisi (23/44 vs 14/51) e postdialisi (8/34 vs 5/44) giorni rispetto ai pazienti con eparina durante gli stessi periodi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Data l'instabilità chimica, l'elevata potenza e la breve emivita di epoprostenolo, nessun saggio preciso e accurato è stato identificato come appropriato per quantificare epoprostenolo nei liquidi biologici.

L'epoprostenolo somministrato per via endovenosa viene distribuito rapidamente dal sangue ai tessuti.

A normale pH fisiologico e temperatura, epoprostenolo si dissocia spontaneamente in 6-oxo-prostaglandina F1 alpha, anche se c'è qualche degradazione enzimatica ad altri prodotti.

Dopo la somministrazione di epoprostenolo radiomarcato all'uomo, sono stati trovati almeno 16 metaboliti, 10 dei quali sono stati strutturalmente identificati.

A differenza di molte altre prostaglandine, epoprostenolo non viene metabolizzato durante il passaggio nel circolo polmonare.

L'emivita per dissociazione spontanea a 6-oxo-prostaglandina F1 alpha nell'uomo dovrebbe essere non più di 6 minuti, e può essere più breve tipo 2-3 minuti, come valutato dai tassi di degradazione *in vitro* dell'epoprostenolo nel sangue umano.

Dopo la somministrazione di epoprostenolo radiomarcato nell'uomo, i recuperi di radioattività con le feci e le urine sono stati pari a 82% e il 4%, rispettivamente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati non clinici non hanno rivelato alcun pericolo speciale per gli uomini sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità per somministrazioni ripetute, genotossicità e tossicità per la riproduzione e sviluppo. Nessuno studio a lungo termine sull'animale è stato condotto per determinare il potenziale cancerogeno dell'epoprostenolo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere per Soluzione per Infusione:

Mannitolo

Glicina

Sodio Cloruro

Sodio Idrossido (per aggiustamenti del pH)

Solvente per uso parenterale:

Glicina

Sodio Cloruro

Sodio Idrossido (per aggiustamenti del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 4.2.

6.3 Periodo di validità

Polvere e Solvente per soluzione per infusione: 3 anni.

Validità del prodotto ricostituito/solvente per soluzione per infusione:

Le soluzioni ricostituite devono essere somministrate entro 12 ore quando usate a temperatura ambiente (tra 15°C e 25°C). Devono essere mantenute al di sotto di 25°C e protette dalla luce. Qualora la pompa

infusione consenta l'uso di una tasca refrigerata, la soluzione deve essere usata entro 24 ore, a condizione che la tasca refrigerata venga cambiata come necessario durante il giorno.

E' possibile refrigerare le soluzioni ricostituite di Flolan, prima che esse vengano usate a temperatura ambiente, tra i 2°C e gli 8°C e senza superare le 40 ore di conservazione. In tal caso, la soluzione deve essere usata entro 8 ore quando somministrata a temperatura ambiente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Polvere per soluzione per infusione:

Conservare i flaconcini al di sotto dei 25°C. Proteggere dalla luce. Mantenere asciutto. Non congelare. Conservare nelle confezioni originali.

Solvente per uso parenterale:

Conservare il solvente al di sotto dei 25°C. Non congelare. Proteggere dalla luce. Conservare nella confezione originale. Il solvente non contiene conservanti; di conseguenza ciascun flaconcino deve essere utilizzato una sola volta e poi scartato.

La ricostituzione e la diluizione devono essere fatte immediatamente prima dell'uso (vedere paragrafo 4.2, paragrafo 6.3 e paragrafo 6.6).

Le soluzioni di epoprostenolo appena preparate per l'ipertensione arteriosa polmonare devono essere utilizzate entro 12 ore a 25°C, oppure conservate fino a 40 ore tra 2 e 8°C e quindi usate entro 8 ore a 25°C. Qualora la pompa infusione consenta l'uso di una tasca refrigerata, la soluzione di epoprostenolo deve essere usata entro 24 ore, a condizione che la tasca refrigerata venga cambiata come necessario durante il giorno.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere contenuta in flaconcini di vetro con tappo di gomma butilica sintetica e ghiera di alluminio.

FLOLAN 0,5 mg/50 ml polvere e solvente per soluzione per infusione

1 flaconcino polvere + flaconcino solvente da 50 ml

FLOLAN 0,5 mg polvere per soluzione per infusione

1 flaconcino polvere

FLOLAN 1,5 mg/50 ml polvere e solvente per soluzione per infusione

1 flaconcino polvere + 2 flaconcini solvente da 50 ml

Polvere per soluzione per infusione:

Vetro chiaro (tipo I) con tappo in gomma butilica sintetica e ghiera di alluminio con cappuccio staccabile-

Solvente per uso parenterale: Vetro chiaro (tipo I) con tappo in gomma butilica sintetica e ghiera di alluminio con cappuccio staccabile.

Confezioni:

Ipertensione arteriosa polmonare

Ci sono le seguenti 4 confezioni disponibili per l'uso nel trattamento delle ipertensione arteriosa polmonare:

- Un flaconcino di polvere da 0,5 mg ed uno o due di solvente ed un filtro.
- Un flaconcino di polvere da 1,5 mg ed uno o due di solvente ed un filtro.
- Un flaconcino di polvere da 0,5 mg.
- Un flaconcino di polvere da 1,5 mg.

Dialisi renale

Solo la confezione da 0,5 mg è disponibile per l'uso nella dialisi renale.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

La stabilità delle soluzioni di Flolan è dipendente dal pH. Per la ricostituzione della polvere di Flolan si deve usare unicamente il solvente fornito e per ulteriori diluizioni si devono usare solo le soluzioni raccomandate per infusione, nel rapporto stabilito, altrimenti il pH richiesto può non essere mantenuto.

Ricostituzione, diluizione e calcolo della velocità di infusione: *Particolare attenzione deve essere prestata nella preparazione dell'infusione e nel calcolo della velocità di infusione. La procedura sotto descritta deve essere seguita attentamente.*

La ricostituzione e la diluizione di Flolan devono essere effettuate in condizioni asettiche, immediatamente prima dell'uso clinico.

Dialisi Renale

La confezione usata per la dialisi renale contiene un flaconcino di vetro con 0,5 mg di Flolan polvere sterile, un flaconcino contenente 50 ml di solvente.

Ricostituzione:

1. Utilizzare solo il solvente fornito per la ricostituzione.
2. Aspirare circa 10 ml di soluzione tampone sterile in una siringa sterile, iniettarli nel flaconcino contenente 0,5 mg di polvere di Flolan ed agitare delicatamente fino a completa dissoluzione.
3. Aspirare nella siringa la risultante soluzione di Flolan e re-iniettare la stessa nel rimanente volume della soluzione tampone sterile, miscelando accuratamente.

Si ottiene così una soluzione concentrata che contiene 10.000 nanogrammi/ml di Flolan.

Solo questa soluzione concentrata è adatta per ulteriori diluizioni prima dell'uso.

Quando 0,5 mg di polvere per infusione endovenosa di Flolan vengono ricostituiti con 50 ml di solvente, l'iniezione finale ha un pH di circa 10,5 ed un contenuto in ioni sodio di circa 56 mg.

Diluizione:

La soluzione concentrata è di norma diluita ulteriormente prima dell'uso.

Può essere diluita con una soluzione di cloruro di sodio (0,9% p/v), purchè non si superi il rapporto di 6 volumi di soluzione salina per 1 volume di soluzione concentrata, per esempio 50 ml di soluzione concentrata diluita ulteriormente con un massimo di 300 ml di soluzione cloruro di sodio (0,9% p/v).

Altre comuni soluzioni per uso endovenoso non sono soddisfacenti per diluire la soluzione concentrata poichè non si raggiunge il pH richiesto. Le soluzioni di Flolan sono meno stabili a bassi valori di pH.

Per diluire la soluzione concentrata, aspirare la stessa in una siringa più grande, e poi collegare alla siringa il filtro sterile fornito nella confezione.

Immettere la soluzione concentrata direttamente nella soluzione di infusione scelta, esercitando una pressione decisa ma non eccessiva. Il tempo abitualmente richiesto per filtrare 50 ml di soluzione concentrata è di 70 sec. Agitare bene.

Il filtro va usato una sola volta e poi eliminato.

La soluzione per infusione di Flolan, così ricostituita e diluita, ha un pH intorno a 10 ed a 25°C conserverà il 90% della attività farmacologica iniziale per circa 12 ore.

Calcolo della velocità di infusione

La velocità di infusione può essere calcolata con la seguente formula:

$$\text{Velocità di infusione (mL/min)} = \frac{\text{dose (ng/kg/min)} \times \text{peso corporeo (kg)}}{\text{concentrazione della soluzione (ng/ml)}}$$

$$\text{Velocità di infusione (mL/ora)} = \text{velocità di infusione (mL/min)} \times 60$$

Formule di velocità di infusione (esempi)

Quando usato in dialisi renale l'epoprostenolo può essere somministrato in soluzione concentrata (a) o in forma diluita (b);

a. usando la soluzione concentrata, per esempio 10.000 ng/ml di Flolan:

Dosaggio (ng/kg/min)	Peso corporeo (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
Velocità di flusso in ml/ora								

b. *Soluzione diluita*: una soluzione diluita comunemente usata è:
10 ml di soluzione concentrata – 40 ml di soluzione fisiologica (0,9%).
Concentrazione risultante = 2000 ng/ml di Flolan:

Dosaggio (ng/kg/min)	Peso corporeo (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
Velocità di flusso in ml/ora								

Quantità opportune di soluzione concentrata possono essere diluite con una soluzione sterile di cloruro di sodio (0,9% p/v) nel caso di somministrazione con una pompa in grado di rilasciare infusioni costanti di piccolo volume.

Ipertensione Arteriosa Polmonare

Ci sono 4 confezioni disponibili all'uso nel trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare:

- Flaconcino di vetro contenente 0,5 mg di Flolan polvere sterile liofilizzata fornito insieme a uno o due flaconcini di vetro contenenti 50 ml di solvente ed un filtro.
- Flaconcino di vetro contenente 1,5 mg di Flolan polvere sterile liofilizzata fornito insieme ad uno o due flaconcini di vetro contenenti 50 ml di solvente ed un filtro.
- Flaconcino di vetro contenente 0,5 mg di Flolan polvere sterile liofilizzata fornito singolarmente.
- Flaconcino di vetro contenente 1,5 mg di Flolan polvere sterile liofilizzata fornito singolarmente.

Inizialmente si deve usare una confezione contenente un solvente per uso parenterale. Durante la terapia cronica la concentrazione finale della soluzione può essere aumentata con l'aggiunta di ulteriori flaconcini di polvere di Flolan da 0,5 mg o 1,5 mg.

Per aumentare la concentrazione finale della soluzione possono essere usati solo flaconcini contenenti la stessa quantità inclusa nella confezione iniziale.

Ricostituzione:

Deve essere eseguita seguendo le stesse istruzioni date per la dialisi renale. Un flaconcino da 1,5 mg di epoprostenolo ricostituito con 50 ml di diluente sterile dà luogo ad una concentrazione di 30.000 ng/ml.

Diluizione:

Flolan può essere utilizzato o come soluzione concentrata o nella forma diluita per il trattamento della ipertensione arteriosa polmonare.

Solo il diluente sterile fornito può essere usato per l'ulteriore diluizione della soluzione ricostituita di Flolan. Non deve essere impiegata la soluzione di cloruro di sodio (0,9% p/v) quando Flolan venga utilizzato per il trattamento della ipertensione arteriosa polmonare.

Flolan non deve essere somministrato con altre soluzioni o farmaci per uso parenterale quando venga utilizzato nella ipertensione arteriosa polmonare.

Per diluire la soluzione concentrata, aspirare la stessa in una siringa più grande e collegare alla siringa il filtro sterile fornito nella confezione.

Immettere la soluzione concentrata direttamente nel solvente sterile, esercitando una pressione decisa ma non eccessiva; il tempo abitualmente richiesto per filtrare 50 ml di soluzione concentrata è 70 secondi. Mescolare bene.

Il filtro va usato una sola volta e poi eliminato.

Le concentrazioni comunemente utilizzate nel trattamento della ipertensione arteriosa polmonare sono le seguenti:

- 5.000 ng/ml - Un flaconcino da 0,5 mg di Flolan ricostituito e diluito con il solvente fino ad un volume totale di 100 ml.
- 10.000 ng/ml - Due flaconcini da 0,5 mg di Flolan ricostituito e diluito fino ad un volume totale di 100 ml.
- 15.000 ng/ml - 1,5 mg di Flolan ricostituito e diluito con il solvente sterile fino ad un volume totale di 100 ml.

Calcolo della velocità di infusione:

La velocità di infusione può essere calcolata utilizzando la formula sopra riportata per la dialisi renale.

Di seguito sono riportati esempi di alcune concentrazioni comunemente usate nella ipertensione arteriosa polmonare.

Velocità di infusione per una concentrazione di 5.000 ng/ml

Esempio di Dosaggio Utilizzando una Concentrazione di 5.000 ng/mL										
Dose (ng/kg/ min)	Peso corporeo (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
	Velocità di flusso in ml/ora									

Velocità di infusione per una concentrazione di 15.000 ng/ml

Esempio di Dosaggio Utilizzando una Concentrazione di 15.000 ng/mL								
Dose (ng/kg/ min)	Peso corporeo (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
	Velocità di flusso in ml/ora							

La somministrazione di Flolan a lungo termine può richiedere velocità di infusione più elevate, e quindi, soluzioni più concentrate.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

The Wellcome Foundation Ltd - Greenford – Regno Unito
Rappresentante legale: GlaxoSmithKline S.p.A. - Verona.

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

FLOLAN 0,5 mg/50 ml polvere e solvente per soluzione per infusione

1 flaconcino polvere + flaconcino solvente da 50 ml

A.I.C.: 027750013

FLOLAN 0,5 mg polvere per soluzione per infusione

1 flaconcino polvere

A.I.C.: 027750025

FLOLAN 1,5 mg/50 ml polvere e solvente per soluzione per infusione

1 flaconcino polvere + 2 flaconcini solvente da 50 ml

A.I.C.: 027750037

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

FLOLAN 0,5 mg/50 ml polvere e solvente per soluzione per infusione

12 Dicembre 1992 / Dicembre 2007

FLOLAN 0,5 mg polvere per soluzione per infusione endovenosa

27 Marzo 2000 / Dicembre 2007

FLOLAN 1,5 mg/50 ml polvere e solvente per soluzione per infusione

27 Marzo 2000 / Dicembre 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ETICHETTE

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ASTUCCIO per flaconcini di polvere e flaconcini di solvente

Flolan 0.5 mg polvere e solvente per soluzione per infusione

Flolan 1.5 mg polvere e solvente per soluzione per infusione

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Flolan 0.5 mg polvere e solvente per soluzione per infusione

Flolan 1.5 mg polvere e solvente per soluzione per infusione

Epoprostenolo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascun flaconcino contiene epoprostenolo sodico equivalente a 0,5 mg di epoprostenolo.

Ciascun flaconcino contiene epoprostenolo sodico equivalente a 1,5 mg di epoprostenolo.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Polvere per soluzione per infusione: Mannitolo, glicina, sodio cloruro, sodio idrossido (per aggiustamenti del pH).

Solvente per uso parenterale: glicina, sodio cloruro, sodio idrossido (per aggiustamenti del pH), acqua per preparazioni iniettabili.

Questo medicinale contiene sodio: Vedere il foglietto illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione per infusione

Polvere per soluzione per infusione

Solvente per uso parenterale

Flaconcino di polvere per soluzione per infusione da 0,5 mg, 1 flaconcino di solvente ed 1 filtro

Flaconcino di polvere per soluzione per infusione da 0,5 mg, 2 flaconcini di solvente ed 1 filtro

Flaconcino da 1,5 mg di polvere per soluzione per infusione, 1 flaconcino di solvente ed 1 filtro

Flaconcino da 1,5 mg di polvere per soluzione per infusione, 2 flaconcini ed 1 filtro

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Questa polvere necessita di essere ricostituita e diluita prima dell'infusione.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso endovenoso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO

Da usarsi sotto controllo medico

8. DATA DI SCADENZA

SCAD

Leggere il foglio illustrativo per la validità del prodotto dopo ricostituzione/diluizione

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Polvere per soluzione per infusione:

Conservare al di sotto dei 25°C. Proteggere dalla luce. Mantenere asciutto. Non congelare. Conservare nella confezione originale.

Solvente per uso parenterale:

Conservare il solvente al di sotto dei 25°C. Non congelare. Proteggere dalla luce. Conservare nella confezione originale. Il solvente non contiene conservanti; di conseguenza ciascun flaconcino deve essere utilizzato una sola volta e poi scartato.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

The Wellcome Foundation Ltd - Greenford – Regno Unito
Rappresentante legale: GlaxoSmithKline S.p.A. - Verona.

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

FLOLAN 0,5 mg/50 ml polvere e solvente per soluzione per infusione

1 flaconcino polvere + flaconcino solvente da 50 ml

A.I.C.: 027750013

FLOLAN 0,5 mg polvere per soluzione per infusione

1 flaconcino polvere

A.I.C.: 027750025

FLOLAN 1,5 mg/50 ml polvere e solvente per soluzione per infusione

1 flaconcino polvere + 2 flaconcini solvente da 50 ml

A.I.C.: 027750037

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA per flaconcino di solvente

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solvente per uso parenterale per Flolan
Uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

3. DATA DI SCADENZA

SCAD.
Leggere il foglio illustrativo per la validità del prodotto ricostituito/diluito

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

Ciascun flaconcino contiene 50ml di solvente per uso parenterale

6. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA per flaconcino di polvere

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Flolan 0.5 mg polvere per soluzione per infusione

Flolan 1.5 mg polvere per soluzione per infusione

Uso endovenoso

Epoprostenolo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

SCAD.

Leggere il foglio illustrativo per la validità del prodotto ricostituito/diluito

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

Ogni flaconcino contiene 0,5 mg di epoprostenolo (come epoprostenolo sodico)

Ogni flaconcino contiene 1,5 mg di epoprostenolo (come epoprostenolo sodico)

6. ALTRO

FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Flolan 0.5 mg Polvere e Solvente per Soluzione per Infusione **Flolan 1.5 mg Polvere e Solvente per Soluzione per Infusione**

Epoprostenolo

- **Legga attentamente questo foglio prima di iniziare ad usare questo medicinale perchè contiene importanti informazioni per lei.** Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista o all'infermiere.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Flolan e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Flolan
3. Come prendere Flolan
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Flolan
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Flolan e a che cosa serve

Flolan contiene il principio attivo epoprostenolo che appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati prostaglandine, la cui funzione è quella di impedire al sangue di coagulare e di allargare i vasi sanguigni.

Flolan è usato per il trattamento di una condizione denominata "ipertensione arteriosa polmonare". Essa si verifica per un aumento della pressione all'interno dei vasi sanguigni dei polmoni.

Flolan è usato per prevenire la coagulazione del sangue durante la dialisi renale quando non possa essere utilizzata l'eparina.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Flolan

Non prenda Flolan

- **Se è allergico** a Flolan o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha avuto un **infarto cardiaco**.
- se dopo aver iniziato questo trattamento ha iniziato a svilupparsi nei suoi polmoni un accumulo di liquido in grado da provocare mancanza di respiro.

Se ritiene che uno qualsiasi di questi casi la riguardi, **non prenda Flolan** fino a quando non ha verificato con il medico.

Avvertenze e precauzioni

Prima che le venga dato Flolan il medico deve sapere:

- se ha avuto un qualsiasi problema di **sanguinamento**.

Danno tissutale al sito di iniezione

Flolan viene iniettato in una vena. E' importante che questo medicinale non fuoriesca dalla vena sui tessuti circostanti. Se ciò succede, la cute potrebbe venire danneggiata. I sintomi di ciò sono:

- morbidità
- bruciore
- sensazione che ricorda le punture da spillo
- sudorazione
- rossore.

Ciò può essere seguito dalla comparsa di vesciche e da esfoliazione della pelle. Durante il trattamento con Flolan è importante controllare l'area di iniezione.

Contatti l'ospedale immediatamente per un consulto se l'area diventa irritata, dolorante o gonfia oppure se nota comparsa di vesciche o esfoliazione.

Effetto di Flolan sulla pressione del sangue e sulla frequenza cardiaca.

Flolan può provocare accelerazioni o rallentamenti nel battito cardiaco. Anche la pressione del sangue può diventare troppo bassa. Durante il trattamento con Flolan i battiti cardiaci e la pressione sanguigna devono essere controllati. I sintomi di una bassa pressione sanguigna includono **capogiri e affaticamento**.

Informi il medico se ha questi sintomi. Potrebbe essere necessario ridurre la dose che le è stata prescritta oppure interrompere l'infusione.

Altri medicinali e Flolan

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Alcuni medicinali possono interferire con il modo in cui Flolan agisce, oppure facilitare la comparsa di effetti indesiderati. Anche Flolan può interferire con l'azione di altri medicinali qualora venga assunto contemporaneamente. Questi medicinali includono:

- medicinali usati per il trattamento della **pressione sanguigna elevata**
- medicinali usati per **prevenire** la formazione di **coaguli del sangue**
- medicinali usati per **sciogliere i coaguli del sangue**
- medicinali usati per trattare **infiammazione o dolore** (chiamati anche "FANS")
- digossina (usata per trattare la malattia cardiaca).

Informi il medico o il farmacista se sta prendendo uno qualsiasi di questi medicinali.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale in quanto i suoi sintomi potrebbero peggiorare durante una gravidanza.

Non è noto se i componenti di Flolan possano passare nel latte materno. **E' necessario interrompere l'allattamento del bambino al seno durante il trattamento con Flolan.**

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Il trattamento potrebbe avere un effetto sulla capacità di guidare o sull'utilizzo di macchinari.

Non guidi e non utilizzi macchinari a meno che non senta bene.

Flolan contiene Sodio.

3. Come prendere Flolan

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Il medico deciderà la quantità appropriata di Flolan. La dose che viene somministrata è in base al peso corporeo e al tipo di malattia. La dose può essere aumentata o diminuita in funzione della risposta al trattamento.

Flolan è somministrato con una infusione lenta (per gocciolamento) in una vena.

Ipertensione arteriosa polmonare

Il primo trattamento viene somministrato in ospedale. Questo perché il medico necessita di monitorare il paziente e identificare la dose appropriata.

Inizierà con una infusione di Flolan. La dose verrà incrementata, fino a quando i sintomi non verranno alleviati, e ogni altro effetto indesiderato diventi gestibile. Una volta identificata la dose migliore, un tubo permanente (linea) verrà inserita nelle vene. Il trattamento può avvenire con una pompa infusoriale.

Dialisi renale

Viene somministrato Flolan in infusione durante la dialisi.

Uso di Flolan a domicilio (solo per il trattamento della Ipertensione Arteriosa Polmonare)

Se il trattamento è a domicilio, il medico o l'infermiere dimostrerà come preparare ed usare Flolan. Essi inoltre daranno consiglio su come interrompere il trattamento se necessario. E' molto importante seguire attentamente **tutte** le loro istruzioni.

Flolan si presenta in forma di polvere in un flaconcino di vetro. Prima dell'uso, la polvere necessita di essere dissolta nel liquido fornito. Il liquido non contiene conservanti. Se un po' di liquido avanza, esso deve essere gettato via.

Cura della linea di iniezione

Se è stata inserita una "linea" in una vena è **molto importante** mantenere quest'area pulita, altrimenti si può avere un'infezione. Il medico o l'infermiere mostreranno come pulire la "linea" e l'area circostante. E' molto importante seguire attentamente le loro istruzioni.

Se prende più Flolan di quanto deve

Rivolgersi urgentemente al medico se si pensa di avere usato o che sia stato somministrato troppo Flolan. I sintomi di sovradosaggio possono includere cefalea, nausea, vomito, accelerazione del battito cardiaco, calore o formicolio, o la sensazione di svenire (sentirsi affaticato/capogiri).

Se dimentica di prendere Flolan

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Flolan

L'interruzione di Flolan deve essere fatta gradualmente. Se il trattamento viene interrotto troppo velocemente ci possono essere effetti indesiderati gravi, inclusi capogiri, sensazione di debolezza e difficoltà respiratorie. In caso di problemi con la pompa infusoriale o con la linea di iniezione tali da interrompere o prevenire il trattamento con Flolan, **contatti immediatamente il medico, l'infermiere o l'ospedale.**

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Riferisca immediatamente al medico o all'infermiere poiché questi potrebbero essere segni di infezione del sangue o di bassa pressione sanguigna o di emorragia grave:

- Se sente che il cuore batte troppo forte, o se prova dolore al torace o il respiro corto.
- Se si sente girare o se si sente stanco, specialmente nella posizione eretta.
- Se ha febbre o brividi.
- Se ha più frequenti o più lunghi periodi di sanguinamenti.

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista o all'infermiere.

Effetti indesiderati molto comuni

Possono interessare **più di 1** persona su **10**:

- cefalea
- dolore alla mascella
- dolore
- sentirsi male (vomito)
- stare male (nausea)
- diarrea
- rossore al viso (vampate)

Effetti indesiderati comuni

Possono interessare **fino ad 1** persona su **10**:

- infezione del sangue (*setticemia*)
- accelerazione del battito cardiaco
- rallentamento del battito cardiaco
- bassa pressione del sangue
- sanguinamento in vari siti e formazione di lividi più facilmente del normale dal naso o dalle gengive
- disturbi di stomaco o dolore
- dolore toracico
- dolore alle giunture
- sentirsi ansioso, sentirsi nervoso
- rash
- dolore al sito di iniezione

Effetti indesiderati che possono vedersi dagli esami del sangue

- diminuzione del numero delle cellule del sangue (cellule che facilitano la coagulazione del sangue)

Effetti indesiderati non comuni

Possono interessare **fino ad 1** persona su **100**:

- sudorazione
- secchezza della bocca

Effetti indesiderati rari

Possono interessare **fino ad 1** persona su **1.000**:

- infezione al sito d'iniezione

Effetti indesiderati molto rari

Possono interessare **fino ad 1** persona su **10,000**:

- sensazione di costrizione al torace
- sentirsi stanco, fiacco

- sentirsi agitato
- pallore cutaneo
- rossore al sito di iniezione
- iperattività della tiroide
- ostruzione del catetere

Altri effetti indesiderati

Non è noto quante persone possano essere interessate:

- ristagno di liquidi nei polmoni (edema polmonare)
- aumento dello zucchero (glucosio) nel sangue

5. Come conservare Flolan

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta.

Non conservare al di sopra di 25°C.

Conservare Flolan in un luogo asciutto.

Conservare nella confezione originale.

Non congelare.

Ipertensione arteriosa polmonare

Una volta che la polvere di Flolan sia stata disciolta, e diluita, idealmente essa deve essere usata immediatamente. In caso Flolan venga somministrato usando una pompa infusoriale, può essere utilizzata una tasca refrigerata per mantenere la temperatura della soluzione.

Quando si utilizzi una tasca refrigerata, la soluzione può essere conservata nella pompa fino a 24 ore a temperatura compresa tra 2°C e 8°C. La tasca refrigerata deve essere cambiata regolarmente durante il giorno

In caso non venga utilizzata una tasca refrigerata, la soluzione può essere conservata nella pompa:

- fino a 12 ore a 25°C, se è appena stata preparata
- per un Massimo di 8 ore se è stata fatta precedentemente e quindi conservata a 2-8°C.

Dialisi renale

Una volta che Flolan sia stato disciolto e diluito, la soluzione non utilizzata può essere conservata a 25°C e utilizzata entro 12 ore.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Flolan

Il principio attivo è epoprostenolo sodico. Flolan iniettabile è presente in diversi dosaggi.

Ogni flaconcino contiene:

- 0,5 mg di epoprostenolo sodico o
- 1,5 mg di epoprostenolo sodico.

Gli altri eccipienti sono Mannitolo, Glicina, Sodio Cloruro, Sodio Idrossido e Acqua.

Descrizione dell'aspetto di Flolan e contenuto della confezione

Iniezione:

Flolan è una soluzione per iniezione composta di polvere e soluzione. La polvere è bianca o biancastra e la soluzione è chiara o incolore.

Flolan è disponibile in quattro confezioni per l'utilizzo nel trattamento della ipertensione arteriosa polmonare, il contenuto di ciascuna confezione comprende:

- Un flaconcino da 0,5 mg di polvere ed uno o due flaconcini di solvente ed un filtro.
- Un flaconcino di polvere da 1,5 mg e uno o due flaconcini di solvente ed un filtro.
- Un flaconcino di polvere da 0,5 mg.
- Un flaconcino di polvere da 1,5 mg.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e Produttore

The Wellcome Foundation Ltd - Greenford - Gran Bretagna

Rappresentante legale e di vendita: GlaxoSmithKline S.p.A. – Via A. Fleming, 2 - Verona

Produttore

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A. – Strada provinciale Asolana, 90 - San Polo di Torrile - Parma

Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri dello Spazio Economico Europeo con le seguenti denominazioni:

Per la dose da 0,5 mg:

Austria – Flolan 0,5 mg - Trockensubstanz zur Infusionsbereitung mit Lösungsmittel

Belgio – Flolan 0.5 mg powder and solvent for solution for infusion

Repubblica Ceca – Flolan 0.5 mg, powder and solvent for solution for infusion

Danimarca – Epoprostenol 500 micrograms

Estonia – Flolan

Francia – Flolan 0.5 mg, powder and solvent for solution for injection

Irlanda – Flolan 500 micrograms Powder and Solvent for Solution for Infusion

Lussemburgo – Flolan 0.5 mg powder and solvent for solution for infusion

Malta – Flolan 0.5 mg Injection Powder and solvent for solution for Infusion 0.5mg

Olanda – Flolan 500 microgram, powder for solution for infusion

Olanda - Flolan 500 microgram, powder and solvent for solution for infusion

Norvegia – Flolan

Spagna – Flolan

Regno Unito - Flolan 0.5mg Injection

Per la dose da 1,5 mg:

Austria – Flolan 1,5 mg - Trockensubstanz zur Infusionsbereitung mit Lösungsmittel

Belgio – Flolan 1.5 mg powder and solvent for solution for infusion

Belgio – Flolan 1.5 mg powder for solution for infusion

Repubblica Ceca – Flolan 1.5 mg, powder and solvent for solution for infusion

Danimarca – Epoprostenol 1.5 mg

Francia – Flolan 1.5 mg, powder and solvent for solution for injection

Irlanda – Flolan 1.5mg Infusion, powder and solvent for solution for infusion

Lussemburgo – Flolan 1.5 mg powder and solvent for solution for infusion

Olanda - Flolan 1500 microgram, powder and solvent for solution for infusion

Olanda – Flolan 1500 microgram, powder for solution for infusion

Norvegia – Flolan

Regno Unito - Flolan 1.5mg Injection

<-----

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

7. INFORMAZIONI PER GLI OPERATORI SANITARI

Dialisi renale

L'unica confezione disponibile per l'uso nella dialisi renale è:

- Un flaconcino di polvere da 0,5 mg ed un flaconcino di solvente

Ricostituzione:

1. Utilizzare solo il solvente fornito per la ricostituzione.
2. Aspirare circa 10 ml di soluzione tampone sterile in una siringa sterile, iniettarli nel flaconcino contenente 0,5 mg di polvere di Flolan ed agitare delicatamente fino a completa dissoluzione.
3. Aspirare nella siringa la risultante soluzione di Flolan e re-iniettare la stessa nel rimanente volume della soluzione tampone sterile, miscelando accuratamente.

Si ottiene così una soluzione concentrata che contiene 10.000 nanogrammi/ml di Flolan.

Solo questa soluzione concentrata è adatta per ulteriori diluizioni prima dell'uso.

Quando 0,5 mg di polvere per infusione endovenosa di Flolan vengono ricostituiti con 50 ml di solvente, l'iniezione finale ha un pH di circa 10,5 ed un contenuto in ioni sodio di circa 56 mg.

Diluizione:

La soluzione concentrata è di norma diluita ulteriormente prima dell'uso.

Può essere diluita con una soluzione di cloruro di sodio (0,9% p/v), purchè non si superi il rapporto di 6 volumi di soluzione salina per 1 volume di soluzione concentrata, per esempio 50 ml di soluzione concentrata diluita ulteriormente con un massimo di 300 ml di soluzione cloruro di sodio (0,9% p/v).

Altre comuni soluzioni per uso endovenoso non sono soddisfacenti per diluire la soluzione concentrata poichè non si raggiunge il pH richiesto. Le soluzioni di Flolan sono meno stabili a bassi valori di pH.

Per diluire la soluzione concentrata, aspirare la stessa in una siringa più grande, e poi collegare alla siringa il filtro sterile fornito nella confezione.

Immettere la soluzione concentrata direttamente nella soluzione di infusione scelta, esercitando una pressione decisa ma non eccessiva. Il tempo abitualmente richiesto per filtrare 50 ml di soluzione concentrata è di 70 sec. Agitare bene.

Il filtro va usato una sola volta e poi eliminato.

La soluzione per infusione di Flolan, così ricostituita e diluita, ha un pH intorno a 10 ed a 25°C conserverà il 90% della attività farmacologica iniziale per circa 12 ore.

Calcolo della velocità di infusione

La velocità di infusione può essere calcolata con la seguente formula:

$$\text{Velocità di infusione (mL/min)} = \frac{\text{dose (ng/kg/min)} \times \text{peso corporeo (kg)}}{\text{concentrazione della soluzione (ng/ml)}}$$

$$\text{Velocità di infusione (mL/ora)} = \text{velocità di infusione (mL/min)} \times 60$$

Quantità opportune di soluzione concentrata possono essere diluite con una soluzione sterile di cloruro di sodio (0,9% p/v) nel caso di somministrazione con una pompa in grado di rilasciare infusioni costanti di piccolo volume.

Ipertensione arteriosa polmonare

Sono disponibili 4 confezioni per l'utilizzo nel trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare:

- Flaconcino da 0,5 mg di polvere insieme a uno o due flaconcini di solvente ed un filtro.
- Flaconcino da 1,5 mg di polvere insieme ad uno o due flaconcini di solvente ed un filtro.
- Flaconcino da 0,5 mg di polvere
- Flaconcino da 1,5 mg polvere

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Inizialmente si deve usare una confezione contenente un solvente per uso parenterale. Durante la terapia cronica la concentrazione finale della soluzione può essere aumentata con l'aggiunta di ulteriori flaconcini di polvere di Flolan da 0,5 mg o 1,5 mg.

Ricostituzione:

1. Utilizzare solo il solvente fornito per la ricostituzione.
2. Aspirare circa 10 ml di soluzione tampone sterile in una siringa sterile, iniettarli nel flaconcino contenente 0,5 mg di polvere di Flolan ed agitare delicatamente fino a completa dissoluzione.
3. Aspirare nella siringa la risultante soluzione di Flolan e re-iniettare la stessa nel rimanente volume della soluzione tampone sterile, miscelando accuratamente.

Si ottiene così una soluzione concentrata che contiene 10.000 nanogrammi/ml (per la dose da 0,5 mg) o 30.000 nanogrammi per mL di Flolan per la dose da 1,5 mg).

Solo questa soluzione concentrata è adatta per ulteriori diluizioni prima dell'uso.

Quando 0,5 mg di polvere per infusione endovenosa di Flolan vengono ricostituiti con 50 ml di solvente, l'iniezione finale ha un pH di circa 10,5 ed un contenuto in ioni sodio di circa 56 mg.

Diluizione:

Flolan può essere utilizzato o come soluzione concentrata o nella forma diluita per il trattamento della ipertensione arteriosa polmonare.

Solo il diluente sterile fornito può essere usato per l'ulteriore diluizione della soluzione ricostituita di Flolan. Non deve essere impiegata la soluzione di cloruro di sodio (0,9% p/v) quando Flolan venga utilizzato per il trattamento della ipertensione arteriosa polmonare.

Flolan non deve essere somministrato con altre soluzioni o farmaci per uso parenterale quando venga utilizzato nella ipertensione arteriosa polmonare.

Per diluire la soluzione concentrata, aspirare la stessa in una siringa più grande e collegare alla siringa il filtro sterile fornito nella confezione.

Immettere la soluzione concentrata direttamente nel solvente sterile, esercitando una pressione decisa ma non eccessiva; il tempo abitualmente richiesto per filtrare 50 ml di soluzione concentrata è 70 secondi. Mescolare bene.

Il filtro deve essere usato una sola volta e poi eliminato.

Le concentrazioni comunemente utilizzate nel trattamento della ipertensione arteriosa polmonare sono le seguenti:

- 5.000 ng/ml - Un flaconcino da 0,5 mg di Flolan ricostituito e diluito con il solvente fino ad un volume totale di 100 ml.
- 10.000 ng/ml - Due flaconcini da 0,5 mg di Flolan ricostituito e diluito fino ad un volume totale di 100 ml.
- 15.000 ng/ml - 1,5 mg di Flolan ricostituito e diluito con il solvente sterile fino ad un volume totale di 100 ml.

Calcolo della velocità di infusione

La velocità di infusione può essere calcolata con la seguente formula:

$$\text{Velocità di infusione (mL/min)} = \frac{\text{dose (ng/kg/min)} \times \text{peso corporeo (kg)}}{\text{concentrazione della soluzione (ng/ml)}}$$

$$\text{Velocità di infusione (mL/ora)} = \text{velocità di infusione (mL/min)} \times 60$$

La somministrazione di Flolan a lungo termine può richiedere velocità di infusione più elevate, e quindi, soluzioni più concentrate.

Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperature superiori a 25°C. Conservare il contenuto nella confezione originale per proteggerlo dalla luce

Mantenere asciutto.

Non congelare.

Qualunque tipo di tasca refrigerata venga utilizzato deve poter garantire il mantenimento della temperatura della soluzione ricostituita.

Conservare tra 2-8°C per tutto il periodo della somministrazione.

La ricostituzione e la diluizione devono essere fatte immediatamente prima dell'uso. Il solvente non contiene conservanti; di conseguenza ciascun flaconcino deve essere usato immediatamente e quindi scartato.