

Bijlage III

Samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter

Opmerking: Deze SmPC, etikettering en bijsluiter betreft de versie die geldig is op het tijdstip van de Commissie Beslissing.

Na de Commissie Beslissing zullen de Registratieautoriteiten van de betreffende lidstaat, in samenwerking met de Referentie Lidstaat, de productinformatie updaten indien dat nodig is. Daarom is het mogelijk dat deze SmPC, etikettering en bijsluiter niet de huidige tekst weergeven.

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN,
ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Flolan 0,5 mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie

Flolan 1,5 mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Epoprostenol 0,5 mg poeder voor oplossing voor infusie:

Elke injectieflacon bevat epoprostenolnatrium equivalent aan 0,5 mg epoprostenol.

Eén ml van de gereconstitueerde concentraatoplossing bevat 10.000 nanogram epoprostenol (als epoprostenolnatrium).

Epoprostenol 1,5 mg poeder voor oplossing voor infusie:

Elke injectieflacon bevat epoprostenolnatrium equivalent aan 1,5 mg epoprostenol.

Eén ml van de gereconstitueerde concentraatoplossing bevat 30.000 nanogram epoprostenol (als epoprostenolnatrium).

De hoeveelheid natrium in de gereconstitueerde concentraatoplossing is gelijk aan ongeveer 55,9 mg.

De hoeveelheid natrium in de poeder voor oplossing voor infusie is gelijk aan ongeveer 2,7 mg per injectieflacon.

De hoeveelheid natrium in het oplosmiddel voor parenteraal gebruik is gelijk aan ongeveer 53,2 mg per injectieflacon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie:

- Wit of gebroken wit gevriesdroogd poeder

Oplosmiddel voor parenteraal gebruik:

- Helder en kleurloos oplosmiddel (pH 10,3-10,8)

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Flolan is geïndiceerd voor:

Pulmonale arteriële hypertensie

Flolan is geïndiceerd voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) (idiopathische of erfelijke PAH en PAH geassocieerd met bindweefselaandoeningen) bij patiënten met symptomen van WHO functionele klasse III en IV om de inspanningscapaciteit te verbeteren (zie rubriek 5.1).

Nierdialyse

Flolan is bestemd voor gebruik tijdens nierdialyse in noodsituaties wanneer het gebruik van heparine een hoog risico heeft op het veroorzaken of verhogen van de bloedingskans of wanneer heparine gecontra-indiceerd is (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Epoprostenol is alleen geïndiceerd voor continue infusie via de intraveneuze route.

Pulmonale arteriële hypertensie

Behandeling mag alleen worden geïnitieerd en gecontroleerd door een arts die ervaring heeft met de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie.

Korte termijn (acute) titratie

Deze procedure moet worden uitgevoerd in een ziekenhuis met adequate reanimatieapparatuur.

Een kortdurende titratie procedure via een perifere of centrale diep-veneuze lijn is noodzakelijk om de infuussnelheid voor de continue infusie te kunnen vaststellen. De initiële infuussnelheid is 2 nanogram/kg/min en wordt elke 15 minuten met stappen van 2 nanogram/kg/min verhoogd totdat een maximaal hemodynamisch effect is bereikt of dosis-limiterende farmacologische effecten optreden.

Wanneer de initiële infuussnelheid van 2 nanogram/kg/min niet verdragen wordt, dient een lagere dosis te worden bepaald die wel door de patiënt verdragen wordt.

Lange termijn continue infusie

Een langdurig continu infuus van Flolan wordt via een centrale veneuze katheter toegediend. Totdat een centrale toegang tot stand gebracht is, kan tijdelijk gebruik gemaakt worden van perifere intraveneuze toediening. Lange termijn infusie wordt gestart bij een concentratie die 4 nanogram/kg/min lager is dan de maximaal verdragen dosis die is bepaald tijdens de titratie. Indien de maximaal verdragen dosis lager is dan 5 nanogram/kg/min, dient het continu infuus gestart te worden met een concentratie die de helft is van de maximaal verdragen dosis.

Doseringsaanpassingen

De lange-termijn-continue-infuussnelheid kan worden aangepast wanneer de symptomen van pulmonale arteriële hypertensie bij de patiënt voortduren, zich herhalen of verergeren, of wanneer bijwerkingen optreden die veroorzaakt worden door overmatige doses Flolan.

Gedurende de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie is een noodzakelijke verhoging van de initiële lange-termijn-dosering te verwachten. Verhoging van de dosis moet overwogen worden als de pulmonale arteriële hypertensiesymptomen voortduren, of weer ontstaan na een aanvankelijke verbetering. De infuussnelheid wordt verhoogd in stappen van 1 - 2 nanogram/kg/min met een dusdanig tijdsinterval dat een beoordeling van het klinisch beloop mogelijk is. Het tijdsinterval moet tenminste 15 minuten bedragen. Wanneer een nieuwe infuussnelheid is ingesteld, moet de patiënt gedurende enkele uren geobserveerd worden. Hierbij moeten de bloeddruk (zowel in liggende als staande positie) en de hartslag gemeten worden om te verzekeren dat de nieuwe dosis goed verdragen wordt.

Tijdens de lange-termijn-continue infusie kunnen, zoals ook tijdens de initiële titratie, dosisafhankelijke farmacologische effecten optreden. Hierbij kan het nodig zijn de infuussnelheid te verlagen, soms verdwijnt een bijwerking zonder aanpassing van de dosering. Verlaging van de dosis dient geleidelijk te gebeuren, in stappen van 2 nanogram/kg/min per 15 minuten, totdat de dosisbeperkende effecten verdwijnen. Abrupt stopzetten van Flolan of plotselinge grote verlagingen in de infuussnelheid dienen te worden voorkomen vanwege het risico op potentiële fatale rebound-effecten (zie rubriek 4.4). Met uitzondering van levensbedreigende situaties (zoals bewusteloosheid of instorting) dient de infuussnelheid van Flolan alleen onder leiding van een arts te worden aangepast.

Nierdialyse

Flolan is uitsluitend geschikt voor continue infusie, hetzij intravasculair, hetzij in de bloedaanvoer naar het dialysetoestel.

Het onderstaande infusieschema is werkzaam bevonden voor volwassen patiënten.

- Voorafgaand aan de dialyse: 4 nanogram/kg/min gedurende 15 minuten intraveneus.
- Tijdens de dialyse: 4 nanogram/kg/min in de arteriële toevoer naar het dialysetoestel.

Het infuus dient te worden gestopt bij beëindiging van de dialyse.

De aanbevolen dosis voor nierdialyse mag uitsluitend met zorgvuldige controle van de bloeddruk van de patiënt worden overschreden.

Ouderen

Er is geen specifieke informatie over het gebruik van Flolan bij patiënten van 65 jaar en ouder voor hemodialyse of pulmonale arteriële hypertensie. In het algemeen moet de dosering voor een oudere patiënt voorzichtig worden afgewogen op basis van de hogere aanwezigheid van verminderde lever-, nier- (in het geval van pulmonale arteriële hypertensie) of cardiale functie en van bijkomende ziekten of het gebruik van andere geneesmiddelen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van epoprostenol bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Vorbereitung van intraveneuze injecteerbare oplossing Flolan:

Van tevoren gereconstitueerde oplossingen mogen niet langer dan 12 uur na bereiding worden toegediend wanneer ze op kamertemperatuur (tussen 15°C en 25°C) worden gebruikt. Zij moeten onder 25°C worden bewaard en tegen licht worden beschermd.

Het is mogelijk om gereconstitueerde Flolan-oplossingen opnieuw te koelen en maximaal 40 uur te bewaren bij temperaturen tussen 2°C en 8°C alvorens zij bij kamertemperatuur worden gebruikt. In dit geval, mogen de oplossingen maximaal gedurende 8 uur worden gebruikt wanneer ze bij kamertemperatuur worden toegediend.

De gereconstitueerde oplossing moet voorafgaand aan toediening worden geïnspecteerd. Het gebruik is verboden als er deeltjes of een verkleuring worden gezien.

Voor nadere instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Epoprostenol mag niet als bolusinjectie worden toegediend.

4.3 Contra-indicaties

Flolan is gecontra-indiceerd bij patiënten:

- met overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- met congestieve hartinsufficiëntie veroorzaakt door ernstige linker ventrikel disfunctie.
- Flolan mag niet chronisch worden gebruikt bij patiënten die pulmonaal oedeem ontwikkelen tijdens de titratie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

In de omstandigheid dat Flolan direct in een bloedvat wordt toegediend, dient zorgvuldigheid te worden betracht om extravasale infusie te vermijden aangezien dit door de hoge pH van de oplossing kan leiden tot weefselbeschadiging.

Flolan heeft vaatverwijdende eigenschappen. Deze cardiovasculaire effecten verdwijnen binnen 30 minuten na het staken van de toediening.

Omdat epoprostenol een sterk remmende werking heeft op de bloedplaatjesaggregatie, moet er rekening worden gehouden met een verhoogd risico op hemorragische complicaties, met name voor patiënten met andere risicofactoren voor bloedingen (zie rubriek 4.5)

Indien tijdens de behandeling ernstige hypotensie optreedt, dient de dosis epoprostenol te worden verlaagd of de infusie te worden gestaakt. Bij overdosering kan een zeer krachtige hypotensie optreden met mogelijk verlies van het bewustzijn (zie rubriek 4.9).

Flolan dient alleen onder nauwkeurige bewaking van bloeddruk en hartfrequentie gegeven te worden.

Flolan kan zowel toename als afname van de hartfrequentie veroorzaken. Welke verandering optreedt is vermoedelijk afhankelijk van de basale hartfrequentie en de toegediende dosis epoprostenol.

Het effect van Flolan op de hartslag kan gemaskeerd worden door gelijktijdig gebruik van middelen met eveneens een cardiovasculair effect.

Extreme voorzichtigheid is geboden bij patiënten met kransslagaderziekte.

Er zijn verhoogde serumglucosespiegels gerapporteerd (zie rubriek 4.8).

Pulmonale arteriële hypertensie

Enkele patiënten met pulmonale arteriële hypertensie hebben tijdens de titratie pulmonaal oedeem ontwikkeld. Dit kan geassocieerd zijn met pulmonale veno-occlusive disease. Flolan mag niet chronisch worden gebruikt bij patiënten die pulmonaal oedeem ontwikkelen tijdens de titratie (zie rubriek 4.3).

Plotseling beëindigen of onderbreken van de infusie moet vermeden worden, behalve in levensbedreigende situaties. Het plotseling onderbreken van de behandeling kan een rebound van de pulmonale arteriële hypertensie induceren resulterend in duizeligheid, asthenie, verergerde dyspneu en mogelijk overlijden (zie rubriek 4.2).

Flolan wordt continu geïnfundeerd via een centrale katheter met behulp van een draagbare permanente infusiepomp. Behandeling met Flolan vereist toewijding van de patiënt op verschillende punten: reconstitutie van steriele geneesmiddelen, toediening van geneesmiddelen, verzorging van de permanente centrale veneuze katheter als ook toegang tot intensieve en voortdurende patiëntenvoorlichting.

De reconstitutie en verdunning van Flolan en het onderhoud van de katheter moeten op volledig steriele wijze gebeuren. Zelfs korte onderbrekingen in de toevoer van Flolan kan leiden tot een snelle symptomatische verslechtering. Wanneer besloten wordt om Flolan als therapie voor pulmonale arteriële hypertensie toe te dienen, dient de patiënt te beseffen dat gebruik van Flolan gedurende een lange periode, mogelijk jaren, zeer waarschijnlijk is. Het vermogen van de patiënt om een permanente intraveneuze katheter en infusiepomp te accepteren en te verzorgen moet zorgvuldig overwogen worden.

Nierdialyse

Tijdens nierdialyse kan het hypotensieve effect van Flolan worden versterkt door het gebruik van acetaatbuffer in het dialysebad.

Tijdens nierdialyse dient ervoor te worden gezorgd dat de cardiale output met meer dan het minimale toeneemt zodat de afgifte van zuurstof aan perifere weefsels niet afneemt.

Flolan is geen conventioneel antistollingsmiddel. Flolan is succesvol gebruikt in plaats van heparine bij nierdialyse maar in een kleine proportie van de dialyses heeft er stolling plaatsgevonden in het dialysecircuit die het stopzetten van de dialyse vereiste. Indien alleen Flolan wordt gebruikt, zijn bepalingen als de geactiveerde stollingstijd in volbloed mogelijk niet betrouwbaar.

Het oplosmiddel bevat geen conserveringsmiddel; een injectieflacon mag derhalve slechts één keer worden gebruikt en dient daarna te worden afgevoerd..

Dit geneesmiddel bevat natrium waarmee rekening moet worden gehouden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdieet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er wordt aangeraden het gebruikelijke stollingsonderzoek te verrichten wanneer Flolan wordt toegediend aan patiënten die gelijktijdig anticoagulantia ontvangen.

Bij gelijktijdige toepassing kunnen epoprostenol en andere vaatverwijders elkaars vaatverwijdende eigenschappen versterken.

Epoprostenol kan, als andere prostaglandinen en -analogen, het trombolytische effect van weefsel plasminogene-activator (t-PA) verminderen door verhoging van de leverklaring van t-PA.

Wanneer NSAIDs of andere middelen die de trombocytenuitstrooming beïnvloeden gelijktijdig gebruikt worden met Flolan, kan Flolan de kans op bloedingen verhogen.

Bij patiënten die digoxine gebruiken kunnen door behandeling met epoprostenol de digoxine spiegels gedurende korte tijd omhoog gaan. Bij patiënten die gevoelig zijn voor digoxine toxiciteit kan dit klinisch relevante effecten veroorzaken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van epoprostenol bij zwangere vrouwen.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Vanwege de afwezigheid van andere geneesmiddelen kan epoprostenol worden gebruikt bij vrouwen die ervoor kiezen hun zwangerschap voort te zetten ondanks het bekende risico van pulmonale arteriële hypertensie tijdens zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of epoprostenol/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Flolan.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van epoprostenol op de vruchtbaarheid van mensen. Dierstudies laten geen schadelijke effecten op de vruchtbaarheid zien (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Pulmonale arteriële hypertensie en de bijbehorende behandeling kunnen de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen, beïnvloeden.

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten van epoprostenol gebruikt tijdens hemodialyse op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen zijn hieronder weergegeven volgens de Systeem Orgaan Classificatie (SOC) en frequentie. De frequenties zijn ingedeeld als:

- Zeer vaak ($\geq 1/10$)
- Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
- Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Zeer zelden ($< 1/10.000$)
- Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Infecties en parasitaire aandoeningen

Vaak: sepsis, septicaemie (voornamelijk door het toedieningssysteem voor Flolan)

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: bloedplaatjestelling verlaagd, bloedingen op diverse plaatsen (bijvoorbeeld de longen, gastrointestinaal, epistaxis, intracraniaal, postproceduraal en retroperitoneaal)

Endocriene stoornissen

Zeer zelden: hyperthyreoïdie

Psychische stoornissen

Vaak: angst, zenuwachtigheid
Zeer zelden: agitatie

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: hoofdpijn

Hartaandoeningen

Vaak: tachycardie², bradycardie³

Bloedvataandoeningen

Zeer vaak: overmatig blozen in het gezicht (zelfs gezien bij patiënten onder narcose)
Vaak: hypotensie
Zeer zelden: bleekheid

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastiumaandoeningen

Niet bekend: pulmonaal oedeem

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: nausea, braken, diarree
Vaak: koliek abdominaal (soms gerapporteerd als abdominaal ongemak)
Soms: droge mond

Huid en onderhuidaandoeningen

Vaak: rash
Soms: zweten

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Zeer vaak: kaakpijn
Vaak: artralgie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: pijn (niet gespecificeerd)
Vaak: pijn op de injectieplaats*, pijn in de borstkas
Zelden: lokale infectie *
Zeer zelden: erytheem boven de infusieplaats*, occlusie van de lange i.v. katheter*, ,
vermoeidheid, beklemd gevoel in de borst

Onderzoeken

Niet bekend: Bloedglucose verhoogd

* geassocieerd met het toedieningssysteem voor Flolan

¹ kathetergerelateerde infecties veroorzaakt door organismen die niet altijd als pathogeen worden gezien (zoals micrococcus) zijn gemeld

² tachycardie is gemeld in respons op Flolan bij doses van 5 nanogram/kg/min en lager

³ bij gezonde proefpersonen is bij doses Flolan van hoger dan 5 nanogram/kg/min bradycardie gemeld, soms in combinatie met orthostatische hypotensie. Bij gezonde proefpersonen die bij bewustzijn waren en een dosis Flolan equivalent aan 30 nanogram/kg/min i.v. toegediend kregen, trad bradycardie op met een aanzienlijke daling in systolische en diastolische bloeddruk.

4.9 Overdosering

Het belangrijkste symptoom bij overdosering is waarschijnlijk hypotensie. In het algemeen worden bij overdosering versterkte farmacologische effecten van het geneesmiddel gezien (zoals hypotensie en complicaties van hypotensie).

Verminder de dosering of staak het infuus en stel passende ondersteunende maatregelen in, zoals noodzakelijk; dit zijn bijvoorbeeld vergroting van het plasmavolume en/of bijstelling van de infuussnelheid.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antitrombotische middelen, bloedplaatjesaggregatieremmers uitgezonderd heparine, ATC-code: B01AC09

Werkingsmechanisme

Epoprostenolnatrium, het mononatriumzout van epoprostenol, is een van nature voorkomend prostaglandine dat geproduceerd wordt door de intima van bloedvaten. Het is de meest krachtige remmer van de trombocytenuitstroom die bekend is. Epoprostenol is ook een krachtige vaatverwijder.

De meeste effecten van epoprostenol worden veroorzaakt door activatie van adenylaatcyclase wat leidt tot verhoging van de intracellulaire spiegels van cyclisch 3'5' adenosinemonofosfaat (cAMP). Herhaaldelijke stimulatie van adenylaatcyclase, gevolgd door activatie van fosfodiësterase, is beschreven in humane trombocyten. Verhoging van de cAMP-concentratie stimuleert de calcium-afgifte uit de cel waardoor bloedplaatjesaggregatie wordt geïnhibeed door de reductie van cytoplasmatisch calcium waarvan vormverandering, aggregatie en vrijgifte van stollingsfactoren afhankelijk is.

Farmacodynamische effecten

Wanneer epoprostenol wordt geïnfundeed in een dosering van 4-8 nanogram/kg/min, verdwijnen de cardiovasculaire effecten binnen 30 minuten na het beëindigen van de infusie. Bij infusie van 4 nanogram/kg/min epoprostenol kan flushing optreden.

Pulmonale arteriële hypertensie

Intraveneuze epoprostenolinfusies tot 15 minuten hebben dosisgerelateerde verhogingen van de cardiale index (CI) en het slagvolume (SV), en dosisgerelateerde verlagingen van de pulmonale vasculaire weerstand (PVR), de totale pulmonale weerstand (TPR) en de gemiddelde systemische arteriële bloeddruk (SAPm) geproduceerd. De effecten van epoprostenol op de gemiddelde pulmonale arteriedruk (PAPm) bij patiënten met PPH waren variabel en gering.

Langdurige continue infusie van epoprostenol bij patiënten met idiopatische of erfelijke PAH werd onderzocht in 2 prospectieve, open, gerandomiseerde onderzoeken met een duur van 8 en 12 weken (respectievelijk N=25 en N=81), waarbij behandeling met epoprostenol plus conventionele behandeling werd vergeleken met uitsluitend conventionele behandeling. De conventionele behandeling bij patiënten varieerde en bestond uit een aantal of het totaal van de volgende

behandelingen: anticoagulantia bij in wezen alle patiënten; orale vasodilatoren, diuretica en digoxine bij de helft tot twee derde van de patiënten; en aanvullende zuurstoftoediening bij ongeveer de helft van de patiënten. Met uitzondering van 2 volgens de classificatie van de (New York Heart Association (NYHA) functionele klasse II-patiënten, waren alle patiënten ofwel functionele klasse III ofwel klasse IV. Aangezien de resultaten uit de 2 onderzoeken overeenkwamen, worden de gebundelde resultaten besproken. De gemiddelde waarden uit de gecombineerde baseline 6-minutenlooptest voor de groep die conventionele behandeling onderging en de groep die conventionele behandeling plus de behandeling met epoprostenol onderging, bedroegen respectievelijk 266 en 301 meter.

Verbeteringen t.o.v baseline in de cardiale index (0,33 vs. -0,12 l/min/m²), slagvolume (6,01 vs. -1,32 ml/slag), arteriële zuurstofsaturatie (1,62 vs. -0,85%), gemiddelde pulmonale arteriedruk (-5,39 vs. 1,45 mm Hg), gemiddelde rechter atriumdruk (-2,26 vs. 0,59 mm Hg), totale pulmonale weerstand (-4,52 vs. 1,41 Wood U), pulmonale vasculaire weerstand (-3,60 vs. 1,27 Wood U) en systemische vasculaire weerstand (-4,31 vs. 0,18 Wood U) waren statistisch verschillend bij patiënten die langdurig epoprostenol kregen en bij degenen die dat niet kregen. De gemiddelde systemische arteriële druk was niet significant verschillend tussen beide groepen (-4,33 vs. -3,05 mm Hg). Deze hemodynamische verbeteringen bleken te persisteren wanneer epoprostenol gedurende ten minste 36 maanden werd toegediend tijdens een open, niet-gerandomiseerd onderzoek.

Een statistisch significante verbetering werd waargenomen bij de inspanningsactiviteit (p=0,001), gemeten met behulp van de 6-minutenlooptest bij patiënten die continu intraveneus epoprostenol plus conventionele behandeling kregen (N=52) gedurende 8 of 12 weken, in vergelijking met degenen die uitsluitend conventionele behandeling kregen (N=54) (de uit beide onderzoeken gecombineerde verandering ten opzichte van de baseline: mediaan: 49 vs. -4 meter; gemiddeld: 55 vs. -4 meter). De verbeteringen traden reeds in de eerste week van de behandeling op. Aan het eind van de behandelperiode bij het 12-wekenonderzoek, was de overleving verbeterd bij NYHA-functionele klasse III- en klasse IV-patiënten. Acht van de 40 (20%) patiënten die uitsluitend conventionele behandeling kregen, overleden, terwijl geen van de 41 patiënten die epoprostenol kregen overleed (p=0,003).

Langdurige continue infusie van epoprostenol bij patiënten met PAH/SSD werd onderzocht in een prospectief, open, gerandomiseerd onderzoek met een duur van 12 weken, waarbij behandeling met epoprostenol plus conventionele behandeling (N=56) werd vergeleken met uitsluitend conventionele behandeling (N=55). Met uitzondering van 5 volgens de NYHA-classificatie functionele klasse II-patiënten waren alle patiënten ofwel functionele klasse III ofwel klasse IV. De conventionele behandeling bij patiënten varieerde en bestond uit een aantal of het totaal van de volgende behandelingen: anticoagulantia bij in wezen alle patiënten; aanvullende zuurstoftoediening en diuretica bij twee derde van de patiënten, orale vasodilatoren bij 40% van de patiënten, en digoxine bij een derde van de patiënten. Het primaire werkzaamheidseindpunt voor dit onderzoek was verbetering in de 6-minutenlooptest. De mediane baselinewaarde voor de groep die conventionele behandeling onderging en de groep die conventionele behandeling plus behandeling met epoprostenol onderging, bedroeg respectievelijk 240 en 270 meter. Een statistisch significante verbetering in de CI en statistisch significante dalingen van de PAPm, RAPm, PVR en SAPm werden gezien na een behandeling van 12 weken bij patiënten die langdurig epoprostenol kregen in vergelijking tot degenen die dat niet kregen.

In de loop van 12 weken werd een statistisch verschil (p<0,001) waargenomen in de verandering ten opzichte van baseline bij de 6-minutenlooptest in de groep die epoprostenol en conventionele behandeling kreeg in vergelijking met de groep die uitsluitend conventionele behandeling kreeg (mediaan: 63,5 vs. -36,0 meter; gemiddeld: 42,9 vs. -40,7 meter).

De verbeteringen waren bij sommige patiënten aan het eind van de eerste week van de behandeling duidelijk. Toenames van de inspanningscapaciteit gingen gepaard met een statistisch significante verbetering wat betreft dyspneu, gemeten volgens de Borg Dyspneu Index. In week 12 verbeterde de functionele NYHA-classificatie bij 21 van de 51 (41%) patiënten die behandeld werden met epoprostenol, terwijl dit bij geen van de 48 patiënten die uitsluitend conventionele behandeling kregen het geval was. De meerderheid van de patiënten in beide behandelgroepen (28/51 [55%] met epoprostenol en 35/48 [73%] met uitsluitend conventionele behandeling) vertoonde echter geen verandering in functionele klasse, en 2/51 (4%) met epoprostenol en 13/48 (27%) met uitsluitend conventionele behandeling verslechterde.

Er werd geen statistisch verschil in overleving aangetoond na 12 weken bij PAH/SSD-patiënten die behandeld werden met epoprostenol in vergelijking met degenen die uitsluitend conventionele behandeling kregen. Aan het eind van de behandelperiode overleden 4 van de 56 (7%) patiënten die epoprostenol kregen, terwijl 5 van de 55 (9%) patiënten die uitsluitend conventionele behandeling kregen overleden.

Nierdialyse

Het effect van epoprostenol op bloedplaatjesaggregatie is dosisgerelateerd wanneer tussen 2 en 16 nanogram/kg/min intraveneus wordt toegediend, en een significante remming van de aggregatie, veroorzaakt door adenosinedifosfaat, wordt waargenomen bij doses van 4 nanogram/kg/min of hoger.

Gevonden werd dat het effect op de bloedplaatjes verdween binnen 2 uur na stopzetting van de infusie, en dat hemodynamische veranderingen ten gevolge van epoprostenol terugkwamen op de baselinegegevens binnen 10 minuten na het stopzetten van een 60-minuten infusie van 1 tot 16 nanogram/kg/min.

Een hogere dosering van epoprostenol (20 nanogram/kg/min) in de circulatie disperseert bloedstolsels in de circulatie en verhoogt de cutane stollingstijd tot tweemaal.

Epoprostenol versterkt de antistollende werking van heparine met ongeveer 50%, waarbij het mogelijk het vrijkomen van de heparineneutraliserende factor vermindert.

Zes met heparine gecontroleerde onderzoeken en vijf onderzoeken in noodsituaties verkenden de rol van epoprostenol in het algemene nierdialysebeleid, waarbij verschillende technieken werden gebruikt. De primaire werkzaamheidsmarten bestonden uit intradialytische verwijdering van BUN en creatinine, intradialytische verwijdering van vloeistof (ultrafiltratie) en stolling in het extracorporele circuit.

Ernstige stolling (de dialyse permanent gestaakt of vervanging van de kunstnier noodzakelijk) kwam voor bij ongeveer 9% (N=56) van alle dialyses met epoprostenol en bij <1% (N=1) van de dialyses met heparine in de grote gecontroleerde onderzoeken en de onderzoeken in noodsituaties. De meeste dialyses met epoprostenol (67%) die vervanging van de kunstnier noodzakelijk maakten, werden vervolgens zonder stolling voltooid met epoprostenol. 9 van de 27 dialyses met epoprostenol waren echter onsuccesvol na meerdere pogingen.

Los van de technische problemen die zelden optraden bij beide behandelingen, kwam geen ernstige dialysebeperkende stolling voor bij 93% van alle dialyses met epoprostenol en bij 99% van alle dialyses met heparine.

Lichte stolling (wel interventie nodig, maar geen permanente staking van de dialyse of een noodzakelijke vervanging van de kunstnier) werd vaker gemeld tijdens dialyses met epoprostenol

dan tijdens dialyses met heparine. Lichte stolling kwam voor bij geen van de dialyses met heparine en bij 5% (N=32) van de dialyses waarbij epoprostenol werd gebruikt. Zichtbare stolling (zonder de noodzaak tot interventie) werd gemeld bij nog eens 31% van de dialyses met epoprostenol en bij 5% van de dialyses met heparine.

Om vast te stellen of nierdialysepatiënten met een verhoogd risico op bloedingen minder vaak bloedingen hebben met epoprostenol dan met heparine, werden 2 grote prospectieve gecontroleerde onderzoeken gedaan. Elke patiënt werd random toegewezen aan een serie dialyses met heparine of epoprostenol en kreeg tot 6 dialyses per invoer in het ene onderzoek en tot 3 dialyses per invoer in het andere onderzoek.

Het bloedingsrisico werd als volgt gedefinieerd:

- Sterk verhoogd risico - de aanwezigheid van actieve bloedingen aan het begin van de dialyse.
- Hoog risico - in de 3 dagen voorafgaand aan de dialyse een actieve bloeding hebben gehad die was gestopt in de predialysefase; of wonden na een operatie of trauma hebben opgelopen in de 3 dagen voorafgaand aan de dialyse.

Twaalf patiënten met een sterk verhoogd risico op bloedingen kregen 35 dialyses met epoprostenol en 11 patiënten kregen 28 dialyses met heparine in de grote gecontroleerde onderzoeken. Zestien patiënten kregen 24 dialyses met epoprostenol in de onderzoeken in noodsituaties.

Wanneer alle dialyses in grote gecontroleerde onderzoeken voor elke behandeling (heparine of epoprostenol) werden gecombineerd, kregen patiënten met heparine meer bloedingen gedurende de dag voorafgaand aan de dialyse (N=13/17 vs. 8/23), de dialyседag (N=25/28 vs. 16/35) en de dag na de dialyse (N=16/24 vs. 5/24) dan patiënten met epoprostenol tijdens dezelfde periodes.

Bij die patiënten die bloedingen bleven houden, werden de veranderingen in de ernst van de bloedingen geëvalueerd. De ernst van de bloedingen bij die patiënten was vaker verbeterd bij patiënten met epoprostenol op de dag voorafgaand aan de dialyse en op de dialyседag (predialyse: N=4/8; dialyse: N=6/16) dan met heparine (predialyse: N=4/13; dialyse: N=4/25). Het omgekeerde werd echter geconstateerd voor de postdialyседagen bij epoprostenol (N=1/5) in vergelijking met heparine (N=8/16). De ernst van de bloedingen nam slechts gedurende 1 dialyседag toe bij epoprostenol (N=1/16), terwijl de ernst gedurende 5 dialyседagen (N=5/25) en 2 predialyседagen (N=2/13) toenam bij heparine.

Patiënten die geen duidelijk bewijs hadden van bloedingen kort voor de eerste dialyse in het onderzoek, maar die een bloeding hadden binnen 3 dagen daaraan voorafgaand kregen de classificatie 'sterk verhoogd risico op bloeding'. Negentien patiënten kregen 51 dialyses met heparine en 19 patiënten kregen 44 dialyses met epoprostenol in de grote gecontroleerde onderzoeken.

Toen alle dialyses werden gecombineerd, bleken iets meer epoprostenolpatiënten bloedingen te hebben gedurende de predialyседagen (N=12/25 vs. 8/32), de dialyседagen (23/44 vs. 14/51), en de postdialyседagen (8/34 vs. 5/44) in vergelijking met heparinepatiënten gedurende dezelfde periodes.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Ten gevolge van de chemische instabiliteit, de hoge potentie en de korte halfwaardetijd van epoprostenol, is geen precieze en accurate analyse vastgesteld die geschikt is om de hoeveelheid epoprostenol in biologische vloeistoffen te bepalen.

Intraveneus toegediende epoprostenol wordt snel vanuit het bloed door het weefsel opgenomen. Bij een normale fysiologische pH en temperatuur, vervalst epoprostenol spontaan in 6-oxo-prostaglandine F₁alfa, hoewel er ook enig enzymatisch verval is naar andere producten.

Bij tracering van de toediening van radiologisch gelabelde epoprostenol bij mensen werden ten minste 16 metabolieten gevonden; bij 10 daarvan werd de structuur bepaald.

In tegenstelling tot veel andere prostaglandines wordt epoprostenol niet gemetaboliseerd bij passage door het pulmonale circuit.

De halfwaardetijd van het spontane verval tot 6-oxo-prostaglandine F₁alfa bij de mens bedraagt naar verwachting niet meer dan 6 minuten, en is mogelijk slechts 2 tot 3 minuten, berekend aan de hand van *in vitro* vervalratio's van epoprostenol in het ongesplitste menselijke bloed.

Na toediening van radiologisch gelabelde epoprostenol bij mensen, werd radioactiviteit aangetroffen in urine- en ontlastingmonsters, respectievelijk 82% en 4%.

5.3 Preklinische veiligheidsgegevens

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen, Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Er zijn geen langetermijnonderzoeken gedaan bij dieren om potentiële kankerverwekkende eigenschappen van epoprostenol te onderzoeken.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder voor oplossing voor infusie: mannitol, glycine, natriumchloride, natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

Oplosmiddel voor parenteraal gebruik: glycine, natriumchloride, natriumhydroxide (voor pH-aanpassing), water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 4.2.

6.3 Houdbaarheid

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie: 3 jaar

Houdbaarheid gereconstitueerd/oplosmiddel voor oplossing voor infusie:

Gereconstitueerde oplossingen dienen bij gebruik op kamertemperatuur (tussen 15°C en 25°C) binnen 12 uur te worden toegediend. Zij moeten donker en bij temperaturen onder de 25°C

worden bewaard. Indien bij de infuus pomp het gebruik van een koelhoes mogelijk is, kan de oplossing gedurende 24 uur worden gebruikt, mits de koelhoes gedurende die 24 uur indien nodig wordt vervangen.

Het is mogelijk gereconstitueerde Flolan-oplossingen, voordat ze bij kamertemperatuur worden gebruikt, in de koeling maximaal 40 uur te bewaren bij temperaturen tussen de 2°C en 8°C. In dat geval mogen de oplossingen niet langer dan 8 uur worden gebruikt, indien zij op kamertemperatuur worden toegediend.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Poeder voor oplossing voor infusie:

De injectieflacons bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht. Niet in de vriezer bewaren.

Oplosmiddel voor parenteraal gebruik:

Het oplosmiddel bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Het oplosmiddel bevat geen conserveringsmiddel: een injectieflacon mag derhalve slechts één keer worden gebruikt en dient daarna te worden afgevoerd.

Reconstitutie en verdunning dient vlak voor het gebruik uitgevoerd te worden (zie rubriek 4.2, rubriek 6.3 en rubriek 6.6).

Vers bereide epoprostenoloplossingen voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie moeten binnen 12 uur bij 25°C worden gebruikt of maximaal 40 uur bewaard worden tussen de 2°C en 8°C. In dat geval moeten de oplossingen binnen 8 uur worden gebruikt bij 25°C. Indien bij de infuus pomp het gebruik van een koelhoes mogelijk is, kan de epoprostenoloplossing gedurende 24 uur worden gebruikt, mits de koelhoes gedurende die 24 uur indien nodig wordt vervangen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Poeder voor oplossing voor infusie:

Doorzichtige (type I) glazen injectieflacons met synthetische butylrubberen stoppen en een aluminium kraag met een afklikbare bovenkant.

Oplosmiddel voor parenteraal gebruik:

Doorzichtige (type I) glazen injectieflacons met synthetische butylrubberen stoppen en een externe aluminium kraag met een verwijderbare afsluiting van plastic aan de bovenkant.

Verpakkingsgrootten:

Pulmonale arteriële hypertensie

Er zijn vier verpakkingen beschikbaar voor gebruik bij de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie:

- Eén 0,5 ml injectieflacon met poeder en 1 of 2 injectieflacons met oplosmiddel en een filter
- Eén 1,5 ml injectieflacon met poeder en 1 of 2 injectieflacons met oplosmiddel en een filter
- Eén 0,5 ml injectieflacon met poeder
- Eén 1,5 ml injectieflacon met poeder

Nierdialyse

Alleen de 0,5 mg verpakkingen zijn geschikt voor gebruik bij nierdialyse.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

De stabiliteit van de Flolan-oplossingen is pH-afhankelijk. Slechts het meegeleverde oplosmiddel dient te worden gebruikt voor het oplossen van het gevriesdroogde Flolan-poeder, en alleen de geadviseerde infuusvloeistoffen, volgens de opgegeven verhoudingen, dienen te worden gebruikt voor verdere verdunning, anders wordt de vereiste pH mogelijk niet vastgehouden.

Reconstitutie, verdunning en berekening van de infuussnelheid:

Bijzondere aandacht dient te worden gegeven aan het maken van verdunningen en het berekenen van de infuussnelheid van Flolan. De onderstaande procedure dient zorgvuldig te worden opgevolgd.

Reconstitutie en verdunning van Flolan dienen onmiddellijk voor gebruik te worden uitgevoerd onder volledig aseptische omstandigheden.

Nierdialyse

De verpakking voor hemodialyse bevat 0,5 mg gevriesdroogd Flolan en 50 ml oplosmiddel.

Reconstitutie

1. Gebruik alleen het bijgeleverde oplosmiddel voor reconstitutie.
2. Zuig ongeveer 10 ml van het oplosmiddel op met een steriele injectiespuit. Injecteer de inhoud van deze injectiespuit in de flacon met 0,5 mg van het gevriesdroogde Flolan-poeder en los de inhoud door rustig schudden op.
3. Zuig de verkregen Flolan-oplossing op in de injectiespuit. Injecteer dit weer bij de rest van het oplosmiddel en meng dit goed.

Deze oplossing zal nu de geconcentreerde oplossing genoemd worden. Deze oplossing heeft een concentratie van 10 microgram/ml (= 10.000 nanogram/g/ml) Flolan. Alleen deze geconcentreerde oplossing is geschikt voor verdere verdunning voor gebruik.

Wanneer 0,5 mg Flolan-poeder voor oplossing voor infusie met 50 ml van het oplosmiddel wordt gereconstitueerd, heeft de uiteindelijke injectie een pH van circa 10,5 en een natriumgehalte van ongeveer 56 mg.

Verdunning

De geconcentreerde oplossing wordt normaliter verder verdund voor gebruik. De verdunning kan geschieden met een 0,9% natriumchloride-oplossing voor infusie, mits een verhouding van 6 volumes van 0,9% natriumchloride-oplossing op 1 volume geconcentreerde oplossing niet wordt overschreden. Bijvoorbeeld 50 ml geconcentreerde oplossing kan verder verdund worden met maximaal 300 ml 0,9% natriumchloride-oplossing voor infusie.

Andere gebruikelijke oplossingen voor infusie zijn ongeschikt voor verdunning van de geconcentreerde oplossing, omdat de gewenste pH niet kan worden gehandhaafd. Flolan-oplossingen zijn minder stabiel bij een lage pH.

Zuig voor verdunning de geconcentreerde oplossing op in een grotere injectiespuit. Zet vervolgens het bijgeleverde steriele filter op de injectiespuit. Spuit de inhoud van de injectiespuit via het filter bij de 0,9% natriumchloride-oplossing voor infusie. Doe dit door een zekere, doch niet te grote, kracht uit te oefenen. De filtratie van 50 ml oplossing duurt ongeveer 70 seconden. Meng goed. Het filter is slechts bestemd voor eenmalig gebruik en dient daarna vernietigd te worden.

De pH van een aldus bereide infuusoplossing met Flolan is ongeveer 10. De stabiliteit van Flolan oplossingen is pH-afhankelijk. Indien reconstitutie en verdunning volgens voorschrift zijn uitgevoerd, zal een oplossing voor infuus 90% van zijn aanvankelijke sterkte behouden gedurende ongeveer 12 uur bij 25°C.

Berekening van de infuussnelheid

De infuussnelheid wordt berekend met de volgende formule:

$$\text{Infuussnelheid (ml/min)} = \frac{\text{dosering (nanogram/kg/min)} \times \text{lichaamsgewicht (kg)}}{\text{concentratie epoprostenol-oplossing (nanogram/ml)}}$$

Infuussnelheid formule-voorbeelden

$$\text{Infuussnelheid (ml/uur)} = \text{infuussnelheid (ml/min)} \times 60$$

Flolan kan bij hemodialyse als geconcentreerde oplossing (A) of als verdunde oplossing (B) toegediend worden.

A. Gebruik van de geconcentreerde oplossing, 10 microgram/ml (=10.000 ng/ml) epoprostenol:

Dosering (nanogram/ kg/min)	Lichaamsgewicht (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
	Infuussnelheid in ml/uur							

B. Een gebruikelijke verdunning is:

10 ml geconcentreerde oplossing + 40 ml 0,9% natriumchloride-oplossing voor infusie

Resulterende concentratie = 2000 nanogram/ml Flolan:

Dosering (nanogram/kg/ min)	Lichaamsgewicht (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
	Infuussnelheid in ml/uur							

Voor toediening met een pomp die constante infusie van kleine volumes kan leveren, kunnen toepasselijke hoeveelheden geconcentreerde oplossing worden verdund met steriel natriumchlorideoplossing 0,9%.

Pulmonale arteriële hypertensie

Er zijn vier verpakkingen voor gebruik bij pulmonale arteriële hypertensie:

- 1 injectieflacon met steriel gevriesdroogd Flolan, overeenkomend met 0,5 mg Flolan, geleverd met een of twee 50 ml injectieflacons met oplosmiddel en een filter
- 1 injectieflacon met steriel gevriesdroogd Flolan, overeenkomend met 1,5 mg Flolan, geleverd met een of twee 50 ml injectieflacons met oplosmiddel en een filter
- 1 injectieflacon met steriel gevriesdroogd Flolan, overeenkomend met 0,5 mg Flolan geleverd alleen
- 1 injectieflacon met steriel gevriesdroogd Flolan, overeenkomend met 1,5 mg Flolan geleverd alleen

In eerste instantie dient een verpakking met oplosmiddel voor parenteraal gebruikt te worden. Tijdens chronische behandeling met Flolan kan de concentratie van de oplossing verhoogd worden door toevoeging van een extra injectieflacon gevriesdroogd Flolan van 0,5 mg of 1,5 mg.

Reconstitutie

Dezelfde procedure als beschreven voor hemodialyse dient gevolgd te worden. Wanneer 1,5 mg Flolan wordt gereconstitueerd met 50 ml oplosmiddel, resulteert dit in een oplossing met een concentratie van 30 microgram/ml (= 30.000 nanogram/ml).

Verdunning

In de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie kan Flolan gebruikt worden als geconcentreerde oplossing of na verdunning.

Voor verdere verdunning van gereconstitueerd Flolan mag alleen het geleverde oplosmiddel gebruikt worden. 0,9% Natriumchloride-oplossing mag niet worden gebruikt wanneer Flolan wordt gebruikt voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie. Flolan dient niet te worden toegediend in combinatie met andere parenterale oplossingen of geneesmiddelen wanneer het wordt gebruikt voor pulmonale arteriële hypertensie.

Zuig voor verdunning de geconcentreerde oplossing op in een grotere injectiespuit. Zet vervolgens het bijgeleverde filter op de injectiespuit.
 Spuit de geconcentreerde oplossing direct in het oplosmiddel. Doe dit door een zekere, doch niet te grote, kracht uit te oefenen. De filtratie van 50 ml geconcentreerde oplossing duurt ongeveer 70 seconden. Meng goed.

Het filter mag maar eenmaal worden gebruikt en dient dan te worden afgevoerd.

Voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie zijn de volgende concentraties gebruikelijk:

- * 5.000 nanogram/ml: 1 injectieflacon die 0,5 mg Flolan bevat gereconstitueerd en verdund tot een totaal volume van 100 ml in oplosmiddel.
- * 10.000 nanogram/ml: 2 injectieflacons die 0,5 mg Flolan bevatten gereconstitueerd en verdund tot een totaal volume van 100 ml in oplosmiddel
- * 15.000 nanogram/ml: 1,5 mg Flolan gereconstitueerd en verdund tot een totaal volume van 100 ml in oplosmiddel.

Berekening van de infuussnelheid

De infuussnelheid kan worden berekend met de formule zoals gegeven bij hemodialyse. Voorbeelden van gebruikelijke concentraties in de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie staan in onderstaande tabellen gegeven.

A. Infuussnelheid bij een concentratie van 5.000 nanogram/ml

Voorbeeld voor dosering bij een concentratie van 5.000 nanogram/ml										
Dosering (nanogram/kg/ min)	Lichaamsgewicht (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	4,0	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	5,7	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
	Infuussnelheid in ml/uur									

Infuussnelheid bij een concentratie van 15.000 nanogram/ml

Voorbeeld voor dosering bij een concentratie van 15.000 nanogram/ml								
Dosering (nanogram/kg/ min)	Lichaamsgewicht (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
	Infuussnelheid in ml/uur							

Hogere infusiesnelheden en daarom meer geconcentreerde oplossingen zijn mogelijk nodig bij langdurige behandeling met Flolan.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

GlaxoSmithKline BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ ZEIST
030-6938100
ninfo@gsk.com

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Flolan 0,5 mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie	RVG 14469
Flolan 0,5 mg, poeder voor oplossing voor infusie	RVG 23523
Flolan 1,5 mg, poeder voor oplossing voor infusie	RVG 23524
Flolan 1,5 mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie	RVG 23525

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

RVG 14469	24 juni 1992
RVG 23523	25 mei 1999
RVG 23524	25 mei 1999
RVG 23525	25 mei 1999

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft

ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**OMDOOS VOOR POEDER INJECTIEFLACONS EN OPLOSMIDDEL
INJECTIEFLACONS**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Flolan 0,5 mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie
Flolan 1,5 mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie
epoprostenol

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Iedere injectieflacon bevat als epoprostenolnatrium equivalent aan 0,5 mg epoprostenol.
Iedere injectieflacon bevat als epoprostenolnatrium equivalent aan 1,5 mg epoprostenol.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Poeder voor oplossing voor infusie: mannitol, glycine, natriumchloride, en natriumhydroxide
(voor pH-aanpassing)
Oplosmiddel voor parenteraal gebruik: glycine, natriumchloride, natriumhydroxide (voor pH-
aanpassing) en water voor injectie

Dit geneesmiddel bevat natrium: zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie
Poeder voor oplossing voor infusie
Oplosmiddel voor parenteraal gebruik

0,5 mg injectieflacon poeder voor oplossing voor infusie, 1 injectieflacon met oplosmiddel en 1
filter

0,5 mg injectieflacon poeder voor oplossing voor infusie, 2 injectieflacons met oplosmiddel en 1
filter

1,5 mg injectieflacon poeder voor oplossing voor infusie, 1 injectieflacon met oplosmiddel en 1
filter

1,5 mg injectieflacon poeder voor oplossing voor infusie, 2 injectieflacons met oplosmiddel en 1
filter

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Het poeder dient gereconstitueerd en verdund te worden voor infusie
Voor gebruik de bijsluiter lezen
Intraveneus gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Gebruik volgens voorschriften van de arts.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

Raadpleeg de bijsluiter voor de houdbaarheid van het gereconstitueerde/verdunde product

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Poeder voor oplosmiddel voor infusie:

Bewaar injectieflacons beneden 25°C. Bewaren in de verpakking ter bescherming tegen licht en vocht. Niet in de vriezer bewaren. Bewaar in de originele verpakking.

Oplosmiddel voor parenteraal gebruik:

Bewaar het oplosmiddel beneden 25°C. Bewaren in de verpakking ter bescherming tegen licht. Niet in de vriezer bewaren. Bewaar in de originele verpakking.

Het oplosmiddel bevat geen conserveermiddel; de injectieflacon is daarom voor eenmalig gebruik en moet dan weggegooid worden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

GlaxoSmithKline BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ ZEIST
030-6938100
ninfo@gsk.com

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 14469

13. PARTIJNUMMER

LOT (poeder): LOT (oplosmiddel):

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16 INFORMATIE IN BRAILLE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON OPLOSMIDDEL

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Oplosmiddel voor parenteraal gebruik van Flolan

Intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Intraveneus gebruik.

Voor gebruik de bijsluiter lezen

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

Raadpleeg de bijsluiter voor de houdbaarheid van het gereconstitueerde/verdunde product.

4. PARTIJNUMMER

LOT:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

Elke injectieflacon bevat 50 ml oplosmiddel voor parenteraal gebruik.

6. OVERIGE

|

|

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON POEDER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Flolan 0,5 mg poeder voor oplossing voor infusie
Flolan 1,5 mg poeder voor oplossing voor infusie
Intraveneus gebruik
epoprostenol

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Intraveneus gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:
Raadpleeg de bijsluiter voor de houdbaarheid van het gereconstitueerde/verdunde product.

4. PARTIJNUMMER

LOT:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

Elke injectieflacon bevat 0,5 mg epoprostenol (als epoprostenolnatrium)
Elke injectieflacon bevat 1,5 mg epoprostenol (als epoprostenolnatrium)

6. OVERIGE

BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Flolan 0,5 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie

Flolan 1,5 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie epoprostenol (als epoprostenolnatrium)

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Flolan bevat het werkzame bestanddeel epoprostenol dat behoort tot de groep van geneesmiddelen die prostaglandines worden genoemd. Deze middelen remmen de bloedstolling en verwijderen de bloedvaten.

Flolan is bestemd voor de behandeling van een longaandoening die pulmonale arteriële hypertensie genoemd wordt. Dit betekent dat de bloeddruk in de bloedvaten van de longen hoog is. Flolan verwijdt de bloedvaten om de bloeddruk te verlagen.

Flolan is bestemd voor het voorkómen van bloedstolling tijdens nierdialyse, wanneer heparine niet gebruikt kan worden.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft hartfalen.
- U ontwikkelt tijdens de behandeling met Flolan een ophoping van vocht in uw longen die zorgt voor kortademigheid na de start van de behandeling.

Wanneer u denkt dat een van de bovenstaande situaties op u van toepassing is, moet u contact opnemen met uw arts of verpleegkundige voordat u Flolan gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt:

- als u bloedingsproblemen heeft.

Huidschade op de injectieplaats

Flolan wordt geïnjecteerd in een ader. Het is belangrijk dat het geneesmiddel niet uit de ader naar het omgevende weefsel lekt. Wanneer dit wel gebeurt, kan de huid beschadigen. De symptomen hiervan zijn:

- gevoeligheid
- branderig gevoel
- prikkelend gevoel
- zwelling
- roodheid

Later kunnen er ook blaren ontstaan of kan de huid loslaten. Wanneer u wordt behandeld met Flolan is het belangrijk dat u de injectieplaats in de gaten houdt.

Neem onmiddellijk contact op met het ziekenhuis voor advies wanneer de plaats gevoelig, pijnlijk of gezwollen wordt of als u blaren of huidschilfers ziet.

Effect van Flolan op bloeddruk en hartslag

Tijdens het gebruik van Flolan kan een versnelling of vertraging van de hartslag optreden. Ook kan uw bloeddruk te laag worden. Wanneer u wordt behandeld met Flolan zullen uw hartslag en bloeddruk worden gecontroleerd. De symptomen van een lage bloeddruk zijn onder andere duizeligheid en flauwvallen.

Vertel het uw arts als u deze symptomen krijgt. Het kan nodig zijn dat uw dosering wordt aangepast of dat het infuus wordt stopgezet.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Flolan nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Sommige geneesmiddelen kunnen invloed hebben op de werking van Flolan of kunnen de kans op bijwerkingen vergroten. Flolan kan ook invloed hebben op de werking van andere geneesmiddelen wanneer deze tegelijkertijd worden gebruikt. Deze middelen zijn:

- geneesmiddelen om hoge bloeddruk te behandelen
- geneesmiddelen om bloedstolsels te voorkomen
- geneesmiddelen om bloedstolsels op te lossen
- geneesmiddelen om ontstekingen of pijn te behandelen (zogenaamde NSAID's)
- digoxine (voor de behandeling van hartaandoeningen).

Vertel het uw arts of apotheker wanneer u een van deze middelen gebruikt.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw klachten zouden erger kunnen worden tijdens de zwangerschap.

Het is niet bekend of de ingrediënten van Flolan terechtkomen in de moedermelk. U moet daarom stoppen met het geven van borstvoeding aan uw kind tijdens de behandeling met Flolan.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Uw behandeling kan de rijvaardigheid en het vermogen machines te gebruiken beïnvloeden.

Ga niet autorijden en bedien geen machines wanneer u zich niet goed voelt.

Flolan bevat natrium

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Uw arts beslist welke dosering Flolan het meest geschikt is voor u. De hoeveelheid die u krijgt, is gebaseerd op uw lichaamsgewicht en de aard van uw aandoening. De dosis kan worden verhoogd of verlaagd afhankelijk van hoe u reageert op de behandeling.

Flolan wordt toegediend door langzame infusie (druppelinfuus) in een ader.

Pulmonale arteriële hypertensie

Uw eerste behandeling zal in het ziekenhuis plaatsvinden omdat uw arts u moet controleren en de juiste dosering moet vaststellen.

Er wordt gestart met een infusie van Flolan. De dosis zal worden verhoogd totdat uw symptomen verminderen en de bijwerkingen acceptabel blijven. Wanneer de optimale dosering is vastgesteld, zal een permanent buisje (lijn) in een van uw bloedvaten worden geplaatst. U kunt dan worden behandeld met een infusiepomp.

Nierdialyse

U krijgt een infuus met Flolan gedurende uw nierdialyse.

Gebruik van Flolan thuis (alleen voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie)

Wanneer u uzelf thuis behandelt, zal uw arts of verpleegkundige uitleggen hoe u Flolan moet klaarmaken en gebruiken. Zij zullen u ook informeren hoe u de behandeling kunt stoppen als dit nodig is. Stoppen met Flolan moet in stapjes gebeuren. Het is heel belangrijk dat u alle instructies zorgvuldig volgt.

Flolan is een poeder in een glazen injectieflacon. Voor gebruik moet het poeder opgelost worden in het oplosmiddel dat is bijgeleverd. Het oplosmiddel bevat geen conserveermiddel. Wanneer u oplosmiddel overhoudt, moet u dat weggoien.

Verzorgen van de injectielijn

Wanneer u een injectielijn in uw bloedvat heeft gekregen, is het heel belangrijk dat u dit gebied schoonhoudt anders kunt u een infectie krijgen. Uw arts of verpleegkundige zal u laten zien hoe u uw “lijn” en het gebied eromheen schoon kunt houden. Het is heel belangrijk dat u hun instructies goed opvolgt.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Wanneer u meer Flolan heeft gebruikt of toegediend heeft gekregen dan uw arts heeft voorgeschreven, **moet u onmiddellijk medische hulp inroepen**. Symptomen van een overdosering kunnen zijn: hoofdpijn, misselijkheid, braken, snelle hartslag, warmte of tintelingen, of het gevoel hebben flauw te vallen (gevoel van slapte/duizeligheid)

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Gebruik geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Wanneer u stopt met de behandeling van Flolan

Stoppen met Flolan moet stapsgewijs gebeuren. Wanneer de behandeling te snel wordt gestopt, kunt u ernstige bijwerkingen krijgen, waaronder duizeligheid, zwak voelen en ademhalingsmoeilijkheden. Wanneer u problemen heeft met de infusiepomp of injectielijn waardoor de behandeling met Flolan niet voortgezet kan worden, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts, verpleegkundige of ziekenhuis.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige als u een van de volgende symptomen ervaart, omdat deze kunnen wijzen op een infectie in het bloed, lage bloeddruk of ernstige bloedingen:

- U voelt dat uw hart sneller klopt of u heeft pijn op de borst of bent kortademig
- U voelt zich duizelig of heeft het gevoel dat u moet flauwvallen, met name wanneer u staat
- U heeft koorts of rillingen
- U heeft vaker last van bloedingen of langere bloedingsperioden.

Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiters staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen bij **meer dan 1 op de 10** personen voorkomen:

- hoofdpijn
- kaakpijn
- pijn
- misselijkheid
- braken
- diarree

- overmatig blozen in het gezicht

Vaak voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen bij **maximaal 1 op de 10** personen voorkomen:

- infectie in het bloed (sepsis)
- versnelde hartslag
- vertraagde hartslag
- lage bloeddruk (hypotensie)
- bloedingen op verschillende plaatsen en eerder blauwe plekken dan normaal, bijvoorbeeld een bloedneus of bloedend tandvlees
- buikklachten of buikpijn
- pijn op de borst
- gewrichtspijn (artalgie)
- angst, zenuwachtigheid
- huiduitslag
- pijn op de injectieplaats

Vaak voorkomende bijwerkingen die bij bloedonderzoek naar voren kunnen komen

- verminderd aantal bloedplaatjes (cellen die helpen bij de stolling van het bloed)

Soms voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen bij **maximaal 1 op de 100** personen voorkomen:

- zweten
- droge mond

Zelden voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen bij **maximaal 1 op de 1000** personen voorkomen:

- infectie op de injectieplaats

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen bij **maximaal 1 op de 10.000** personen voorkomen:

- beklemd gevoel rond de borst
- vermoeidheid, gevoel van zwakte
- opwinding
- bleekheid
- roodheid van de injectieplaats
- overactieve schildklier
- afsluiting van de injectiekatheter

Andere bijwerkingen

Het is niet bekend bij hoeveel personen deze voorkomen:

- vochtophoping (oedeemvorming) in de longen (pulmonaal oedeem)
- verhoging van de suikerspiegels in het bloed

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

Niet in de vriezer bewaren.

Pulmonale arteriële hypertensie

Wanneer Flolan poeder opgelost en verdund is, moet het bij voorkeur meteen worden gebruikt. Wanneer Flolan wordt toegediend met een infuuspomp kunnen koelelementen worden gebruikt om de temperatuur van de oplossing te behouden.

Wanneer gebruik gemaakt wordt van een infusiepomp met koelelementen, kan de oplossing zo nodig maximaal 24 uur bij 2 - 8°C in de pomp bewaard worden. De koelelementen moeten regelmatig worden vervangen gedurende de dag om de temperatuur te handhaven.

Wanneer u geen koelelementen gebruikt, kan de oplossing in de pomp worden bewaard:

- maximaal 12 uur bij 25°C (als het net is gemaakt)
- maximaal 8 uur als het eerder is bereid en bewaard is bij 2-8°C.

Nierdialyse

Als Flolan opgelost en verdund is, kan de ongebruikte oplossing bewaard worden bij 25°C en binnen 12 uur gebruikt worden.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is epoprostenolnatrium. Flolan Injectie is er in verschillende sterktes.

Iedere injectieflacon bevat:

0,5 mg epoprostenolnatrium

1,5 mg epoprostenolnatrium

De andere stoffen in dit middel zijn: mannitol, glycine, natriumchloride, natriumhydroxide en water.

Hoe ziet Flolan eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Injectie:

Flolan is een oplossing voor injectie die bestaat uit een poeder en een oplosmiddel. Het poeder is wit of gebroken wit en het oplosmiddel is helder en kleurloos.

Er zijn vier verpakkingen van Flolan verkrijgbaar voor de behandeling van pulmonale arteriële hypotensie, de inhoud van elke verpakking is:

Een 0,5 ml injectieflacon met poeder en 1 of 2 injectieflacons met oplosmiddel en een filter

Een 1,5 ml injectieflacon met poeder en 1 of 2 injectieflacons met oplosmiddel en een filter
Een 0,5 ml injectieflacon met poeder
Een 1,5 ml injectieflacon met poeder

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

GlaxoSmithKline BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
030-6938100
nlinfo@gsk.com

Fabrikant:

The Wellcome Foundation Ltd
Temple Hill, Dartford
Kent DA1 5AH
Verenigd Koninkrijk

In het register ingeschreven onder:

Flolan 0,5 mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie	RVG 14469
Flolan 1,5 mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie	RVG 23525
Flolan 0,5 mg, poeder voor oplossing voor infusie	RVG 23523
Flolan 1,5 mg, poeder voor oplossing voor infusie	RVG 23524

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

De volgende informatie is alleen bestemd voor medisch personeel:

Nierdialyse

De enige verpakking die beschikbaar is voor nierdialyse bevat een injectieflacon met 0,5 mg poeder en een injectieflacon met oplosmiddel.

Reconstitutie:

1. Gebruik alleen het bijgeleverde oplosmiddel voor reconstitutie.
2. Zuig ongeveer 10 ml van het oplosmiddel op met een steriele injectiespuit. Injecteer de inhoud van deze injectiespuit in de flacon met 0,5 mg van het gevriesdroogde Flolan-poeder en los de inhoud door rustig schudden op.
3. Zuig de verkregen Flolan-oplossing op in de injectiespuit. Injecteer dit weer bij de rest van het oplosmiddel en meng dit goed.

Deze oplossing zal nu de geconcentreerde oplossing genoemd worden. Deze oplossing heeft een concentratie van 10 microgram/ml (= 10.000 nanogram/g/ml) Flolan. Alleen deze geconcentreerde oplossing is geschikt voor verdere verdunning voor gebruik.

Wanneer 0,5 mg Flolan-poeder voor oplossing voor infusie met 50 ml van het oplosmiddel wordt gereconstitueerd, heeft de uiteindelijke injectie een pH van circa 10,5 en een natriumgehalte van ongeveer 56 mg.

Verdunning:

De geconcentreerde oplossing wordt normaliter verder verdund voor gebruik. De verdunning kan geschieden met een 0,9% natriumchloride-oplossing voor infusie mits een verhouding van 6 volumes van 0,9% natriumchloride-oplossing op 1 volume geconcentreerde oplossing niet wordt overschreden. Bijvoorbeeld 50 ml geconcentreerde oplossing kan verder verdund worden met maximaal 300 ml 0,9% natriumchloride-oplossing voor infusie.

Andere gebruikelijke oplossingen voor infusie zijn ongeschikt voor verdunning van de geconcentreerde oplossing, omdat de gewenste pH niet kan worden bereikt. Flolan-oplossingen zijn minder stabiel bij een lage pH.

Zuig voor verdunning de geconcentreerde oplossing op in een grotere injectiespuit. Zet vervolgens het bijgeleverde filter op de injectiespuit. Spuit de geconcentreerde oplossing direct in het gekozen oplosmiddel voor infusie. Doe dit door een zekere, doch niet te grote, kracht uit te oefenen. De filtratie van 50 ml oplossing duurt ongeveer 70 seconden. Meng goed. Het filter mag maar eenmaal worden gebruikt en dient daarna te worden afgevoerd.

De pH van een aldus bereide infuusoplossing met Flolan is ongeveer 10. Indien reconstitutie en verdunning volgens voorschrift zijn uitgevoerd, zal een oplossing voor infusie 90% van zijn aanvankelijke sterkte behouden gedurende ongeveer 12 uur bij 25°C.

Berekening van de infuussnelheid

De infuussnelheid wordt berekend met de volgende formule:

$$\text{Infuussnelheid (ml/min)} = \frac{\text{dosering (nanogram/kg/min)} \times \text{lichaamsgewicht (kg)}}{\text{concentratie epoprostenol-oplossing (nanogram/ml)}}$$

Infuussnelheid formule-voorbeelden

$$\text{Infuussnelheid (ml/uur)} = \text{infuussnelheid (ml/min)} \times 60$$

Voor toediening met een pomp die constante infusie van kleine volumes kan leveren, kunnen toepasselijke hoeveelheden geconcentreerde oplossing worden verdund met steriel natriumchlorideoplossing 0,9%.

Pulmonale arteriële hypertensie

Er zijn vier verpakkingen beschikbaar voor gebruik bij de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie:

- Eén 0,5 ml injectieflacon met poeder en 1 of 2 injectieflacons met oplosmiddel en een filter
- Eén 1,5 ml injectieflacon met poeder en 1 of 2 injectieflacons met oplosmiddel en een filter
- Eén 0,5 ml injectieflacon met poeder
- Eén 1,5 ml injectieflacon met poeder

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

In eerste instantie dient een verpakking Flolan mét oplosmiddel gebruikt te worden. Tijdens chronische behandeling met Flolan kan de uiteindelijke concentratie van de oplossing verhoogd

worden door toevoeging van extra Flolan uit een injectieflacon van 0,5 mg of 1,5 mg gevriesdroogd Flolan. Alleen injectieflacons die dezelfde hoeveelheid bevatten als de flacons in de startverpakking mogen worden gebruikt om de uiteindelijke concentratie van de oplossing te verhogen.

Reconstitutie:

1. Gebruik alleen het bijgeleverde oplosmiddel voor reconstitutie.
2. Zuig ongeveer 10 ml van het oplosmiddel op met een steriele injectiespuit. Injecteer dit in de flacon met 0,5 mg van het gevriesdroogde Flolan-poeder en los de inhoud op door rustig te schudden.
3. Zuig de verkregen Flolan-oplossing op in de injectiespuit. Injecteer dit weer bij de rest van het oplosmiddel en meng dit goed.

Deze oplossing zal nu de geconcentreerde oplossing genoemd worden. Deze oplossing heeft een concentratie van ofwel 10 microgram/ml (= 10.000 nanogram/g/ml) voor de 0,5 mg sterkte ofwel 30 microgram/ml (= 30.000 nanogram/g/ml) voor de 1,5 mg sterkte Flolan. Alleen deze geconcentreerde oplossing is geschikt voor verdere verdunning voor gebruik.

Wanneer 0,5 mg Flolan-poeder met 50 ml van het oplosmiddel wordt gereconstitueerd, heeft de uiteindelijke injectie een pH van circa 10,5 en een natriumgehalte van ongeveer 56 mg.

Verdunning:

Voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie kan Flolan gebruikt worden als geconcentreerde oplossing of na verdunning.

Voor verdere verdunning van het gereconstitueerde Flolan mag alleen het Flolan oplosmiddel gebruikt worden. 0,9% Natriumchloride-oplossing voor infusie mag niet worden gebruikt voor de verdunning van Flolan in de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie.

Zuig voor verdunning de geconcentreerde oplossing direct op in een grotere injectiespuit. Zet het bijgeleverde filter op de injectiespuit. Spuit de geconcentreerde oplossing direct in het oplosmiddel. Doe dit door een zekere, doch niet te grote, kracht uit te oefenen. De filtratie van 50 ml oplossing duurt ongeveer 70 seconden. Meng goed.

Het filter mag maar eenmaal worden gebruikt en dient dan te worden afgevoerd.

In de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie zijn de volgende concentraties gebruikelijk:

- * 5.000 nanogram/ml: 1 injectieflacon die 0,5 mg Flolan bevat gereconstitueerd en verdund tot een totaal volume van 100 ml in oplosmiddel
- * 10.000 nanogram/ml: 2 injectieflacons die 0,5 mg Flolan bevatten gereconstitueerd en verdund tot een totaal volume van 100 ml in oplosmiddel
- * 15.000 nanogram/ml: 1 injectieflacon bevat 1,5 mg Flolan gereconstitueerd en verdund tot een totaal volume van 100 ml in oplosmiddel

Berekening van de infuussnelheid

De infuussnelheid wordt berekend met de volgende formule:

$$\text{Infuussnelheid (ml/min)} = \frac{\text{dosering (nanogram/kg/min)} \times \text{lichaamsgewicht (kg)}}{\text{concentratie epoprostenol-oplossing (nanogram/ml)}}$$

Infuussnelheid formule-voorbeelden

$$\text{Infuussnelheid (ml/uur)} = \text{infuussnelheid (ml/min)} \times 60$$

Hogere infusiesnelheden en daarom meer geconcentreerde oplossingen zijn mogelijk nodig bij langdurige behandeling met Flolan.

Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht. Niet in de vriezer bewaren.

Elke gebruikte koelhoes moet in staat zijn de temperatuur te handhaven van de gereconstitueerde oplossing.

Bewaren tussen 2 en 8°C gedurende de volledige toedieningsperiode.

Reconstitutie en verdunning dienen onmiddellijk voor het gebruik uitgevoerd te worden.

Het oplosmiddel bevat geen conserveringsmiddel en is daarom voor eenmalig gebruik bestemd en moet na gebruik vernietigd worden.