

Podstawy do zmiany warunków dopuszczenia do obrotu

Zważywszy, że

- Komitet rozważył procedurę arbitrażową zgodnie z art. 30 dyrektywy 2001/83/WE;
- Komitet przeanalizował zidentyfikowane rozbieżności dotyczące leku Flolan i produktów z nim związanych pod różnymi nazwami dotyczące wskazań do stosowania, dawkowania, przeciwwskazań i ostrzeżeń;
- Komitet ocenił dane przedstawione przez podmiot odpowiedzialny na podstawie istniejących danych klinicznych, danych z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i opublikowanej literatury usprawiedliwiającej proponowaną harmonizację informacji o produkcie;
- Komitet zatwierdził harmonizację charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta zaproponowane przez podmioty odpowiedzialne;

CHMP zalecił zmianę warunków dopuszczenia do obrotu dla produktu Flolan i produktów z nim związanych pod różnymi nazwami (patrz aneks I), dla których charakterystyka produktu leczniczego i ulotka dla pacjenta zostały przedstawione w aneksie III.

Aneks III

Charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta

Uwaga: Przedmiotowa ChPL, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta są wersjami ważnymi w czasie wydania opinii przez Komisję.

Po wydaniu decyzji przez Komisję właściwe organy w państwach członkowskich w porozumieniu z referencyjnym państwem członkowskim uaktualnią informacje o produkcie zgodnie z wymaganiami. Zatem przedmiotowa ChPL, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta nie muszą koniecznie odpowiadać obecnie istniejącemu tekstowi.

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO,
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Flolan 0,5 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji
Flolan 1,5 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Epoprostenol 0,5 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji:
Każda fiolka zawiera sól sodową epoprostenolu w ilości odpowiadającej 0,5 mg epoprostenolu.

Jeden mililitr stężonego roztworu po rekonstytucji zawiera 10 000 nanogramów epoprostenolu (w postaci soli sodowej epoprostenolu).

Epoprostenol 1,5 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji:
Każda fiolka zawiera sól sodową epoprostenolu w ilości odpowiadającej 1,5 mg epoprostenolu.

Jeden mililitr stężonego roztworu po rekonstytucji zawiera 30 000 nanogramów epoprostenolu (w postaci soli sodowej epoprostenolu).

Ilość sodu zawartego w stężonym roztworze po rekonstytucji wynosi około 55,9 mg.
Ilość sodu zawartego w proszku do sporządzania roztworu do infuzji wynosi około 2,7 mg na fiolkę.
Ilość sodu zawartego w rozpuszczalniku do sporządzania leków parenteralnych wynosi około 53,2 mg na fiolkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji:
- biały do białawego liofilizowany proszek

Rozpuszczalnik do sporządzania leków parenteralnych:
- przezroczysty, bezbarwny roztwór (pH 10,3 – 10,8)

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Flolan jest wskazany do stosowania w następujących wskazaniach:

Tętnicze nadciśnienie płucne

Flolan jest wskazany do leczenia pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (samoistnym lub wrodzonym, a także związanym z chorobami tkanki łącznej), będących w klasie czynnościowej III-IV według WHO, w celu poprawy wydolności wysiłkowej (patrz punkt 5.1).

Hemodializa

Flolan jest wskazany do stosowania podczas hemodializy w sytuacjach, kiedy zastosowanie heparyny obarczone jest wysokim ryzykiem wywołania lub nasilenia krwawienia lub jeśli stosowanie heparyny jest przeciwwskazane z innych przyczyn (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Epoprostenol jest przeznaczony do podawania wyłącznie w ciągłym wlewie dożylnym.

Tętnicze nadciśnienie płucne

Leczenie musi być rozpoczynane i monitorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

Dobór dawki w trakcie krótkotrwałego podawania

Poniższą procedurę należy przeprowadzić w szpitalu wyposażonym we właściwy sprzęt do resuscytacji.

W celu określenia szybkości długotrwałego wlewu należy dokonać oceny zakresu dawek w trakcie krótkotrwałego podawania leku przez obwodowe lub centralne wkłucie żyłne. Podawanie należy rozpocząć od dawki 2 nanogramy/kg mc./min i zwiększać o 2 nanogramy/kg mc./min co 15 minut lub dłużej, aż do uzyskania maksymalnego korzystnego efektu hemodynamicznego lub wystąpienia działania farmakologicznego, które ograniczy dalsze zwiększanie dawki.

Jeśli stosowana początkowo dawka 2 nanogramy/kg mc./min nie jest tolerowana przez pacjenta, należy zastosować mniejszą tolerowaną dawkę.

Długotrwały stały wlew

Długotrwały stały wlew produktu leczniczego Flolan powinien być podawany przez centralny dostęp dożylny. Dopuszczalne jest czasowe podawanie poprzez obwodowe wkłucie żyłne, w czasie niezbędnym do założenia dostępu centralnego. Długotrwały wlew powinien być rozpoczęty od dawki mniejszej o 4 nanogramy/kg mc./min od maksymalnej tolerowanej dawki, która została dobrana wcześniej, podczas określania zakresu dawek w trakcie krótkotrwałego podawania. Jeżeli maksymalna tolerowana dawka jest mniejsza niż 5 nanogramów/kg mc./min, długotrwały wlew należy rozpocząć od połowy wartości maksymalnej tolerowanej dawki.

Dostosowanie dawkowania

Zmiany w dawkowaniu podczas długotrwałego wlewu powinny być dokonywane w oparciu o utrzymywanie się, nasilenie bądź ponowne wystąpienie u pacjenta objawów tętniczego nadciśnienia płucnego, lub też w wyniku wystąpienia działań niepożądanych spowodowanych stosowaniem nadmiernych dawek produktu leczniczego Flolan.

Należy oczekiwać, że zaistnieje konieczność zwiększenia dawki w porównaniu z dawką, którą podawano na początku długotrwałego wlewu. Należy rozważyć konieczność zwiększenia dawki, jeżeli objawy tętniczego nadciśnienia płucnego utrzymują się lub wystąpiły ponownie po początkowej poprawie. Szybkość wlewu powinna być zwiększana o 1 do 2 nanogramów/kg mc./min, w odstępach czasu umożliwiających ocenę odpowiedzi klinicznej. Odstępy te nie powinny być krótsze niż 15 minut. Po ustaleniu nowej szybkości wlewu, pacjent powinien pozostawać pod obserwacją. Przez kilka godzin należy monitorować u pacjenta ciśnienie krwi i czynność serca w pozycji stojącej i leżącej, w celu upewnienia się, że nowa dawka jest dobrze tolerowana.

W trakcie długotrwałego wlewu wystąpienie zależnych od dawki objawów farmakologicznych (podobnych do objawów obserwowanych w czasie krótkotrwałego podawania w celu określenia zakresu dawek) może spowodować konieczność zmniejszenia szybkości wlewu. Jednakże objawy niepożądane mogą czasami ustąpić bez zmiany dawkowania. Dawkowanie powinno być zmniejszane stopniowo, o 2 nanogramy/kg mc./min, w odstępach 15-to minutowych lub dłuższych, aż do ustąpienia objawów ograniczających wielkość dawki. Należy unikać nagłego odstawienia leku lub gwałtownego, znacznego zmniejszenia szybkości wlewu z powodu ryzyka ostrego nawrotu objawów, który może prowadzić do zgonu pacjenta (patrz punkt 4.4). Z wyjątkiem sytuacji, kiedy dochodzi do zagrożenia życia pacjenta (np. utrata świadomości, zapaść itp.) szybkość wlewu powinna być zmieniana wyłącznie na polecenie lekarza.

Hemodializa

Preparat Flolan przeznaczony jest wyłącznie do podawania w ciągłym wlewie, albo dożylnym, albo bezpośrednio do przewodów doprowadzających krew do dializatora.

U dorosłych za skuteczny uznano następujący schemat dawkowania:

Przed dializą – 4 nanogramy/kg mc./min dożylnie przez 15 minut

Podczas dializy – 4 nanogramy/kg mc./min do przewodu doprowadzającego krew tętniczą do dializatora.

Wlew epoprostenolu należy przerwać jednocześnie z zakończeniem dializy.

Zalecane dawkowanie podczas hemodializy może być zwiększone wyłącznie, jeśli jednocześnie uważnie monitorowane jest ciśnienie tętnicze krwi pacjenta.

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak informacji na temat stosowania produktu leczniczego Flolan u pacjentów w wieku powyżej 65 lat podczas hemodializy lub w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. W przypadku pacjentów w podeszłym wieku dawkę leku należy dobierać bardzo ostrożnie z uwagi na większą częstość występowania zaburzeń czynności wątroby, nerek (w przypadku tętniczego nadciśnienia płucnego) lub serca oraz ze względu na schorzenia towarzyszące lub stosowanie innych leków.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności epoprostenolu u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Przygotowanie roztworu produktu leczniczego Flolan do podania dożylnego

Roztworów po rekonstytucji nie wolno podawać po upływie więcej niż 12 godzin, jeśli są przechowywane w temperaturze pokojowej (pomiędzy 15°C a 25°C). Roztwory należy przechowywać w temperaturze poniżej 25°C i chronić od światła.

Roztwory produktu Flolan po rekonstytucji, a przed podaniem w temperaturze pokojowej, można przechowywać w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C, nie dłużej niż 40 godzin. W tym przypadku roztwór może być podawany dożylnie w temperaturze pokojowej, w czasie nieprzekraczającym 8 godzin.

Roztwór po rekonstytucji należy skontrolować przed podaniem. Nie wolno podawać produktu w przypadku stwierdzenia zmiany zabarwienia roztworu lub obecności cząstek stałych.

Więcej informacji na temat rekonstytucji i rozcieńczania produktu przed podaniem znajduje się w punkcie 6.6.

Epoprostenolu nie wolno podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus).

4.3 Przeciwwskazania

Flolan jest przeciwwskazany u pacjentów:

- ze stwierdzoną nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- z zastoinową niewydolnością serca spowodowaną ciężką niewydolnością lewej komory
- produktu leczniczego Flolan nie wolno stosować długotrwale u pacjentów, u których w czasie określania zakresu dawek doszło do wystąpienia obrzęku płuc.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Z powodu wysokiego pH końcowego roztworu do infuzji podczas podawania leku, należy zachować szczególną ostrożność, aby uniknąć podania leku poza światło naczynia, co grozi uszkodzeniem otaczających tkanek.

Flolan jest lekiem silnie rozszerzającym naczynia krwionośne, zarówno krążenia płucnego jak i systemowego. Działanie leku na układ sercowo-naczyniowy zanika w ciągu 30 minut od zakończenia wlewu.

Flolan jest lekiem silnie hamującym agregację płytek, dlatego należy brać pod uwagę zwiększone ryzyko powikłań krwotocznych, w szczególności u pacjentów z innymi czynnikami ryzyka krwawienia (patrz punkt 4.5).

W przypadku nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi podczas podawania produktu leczniczego Flolan, należy zmniejszyć dawkę lub przerwać infuzję. W przypadku przedawkowania leku, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi może być bardzo znaczne i może prowadzić do utraty świadomości (patrz punkt 4.9).

Podczas podawania produktu leczniczego Flolan należy monitorować ciśnienie tętnicze krwi i czynność serca.

Flolan może spowodować zarówno spowolnienie jak i przyspieszenie rytmu serca. Uważa się, że zmiany te zależą zarówno od początkowej czynności serca, jak i od stężenia podawanego produktu leczniczego Flolan.

Wpływ produktu leczniczego Flolan na czynność serca może być maskowany przez równoczesne stosowanie leków wpływających na odruchy sercowo-naczyniowe.

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z chorobą wieńcową.

Zgłaszano przypadki zwiększenia stężenia glukozy w surowicy krwi (patrz punkt 4.8).

Tętnicze nadciśnienie płucne

U niektórych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, w czasie krótkotrwałego podawania leku w celu określenia dawek, dochodzi do wystąpienia obrzęku płuc, który może być związany z utrudnieniem odpływu żylnego z płuc. Produktu leczniczego Flolan nie wolno stosować długotrwale u pacjentów, u których w czasie określania zakresu dawek doszło do wystąpienia obrzęku płuc (patrz punkt 4.3).

Należy unikać nagłego odstawienia leku lub przerywania wlewu, z wyjątkiem sytuacji, kiedy dochodzi do zagrożenia życia pacjenta. Nagłe przerywanie leczenia może wywołać ostry nawrót tętniczego nadciśnienia płucnego, skutkujący wystąpieniem zawrotów głowy, osłabienia, nasilenia duszności i mogący prowadzić do zgonu pacjenta (patrz punkt 4.2).

Flolan podawany jest w ciągłym wlewie przez założony na stałe centralny dostęp żylny, za pomocą małej przenośnej pompy infuzyjnej. Tym samym, leczenie produktem leczniczym Flolan wymaga zaangażowania samego pacjenta w sterylne przygotowywanie leku, jego podawanie i dbałość o założony na stałe centralny dostęp żylny, jak również wymaga zapewnienia pacjentowi dostępu do intensywnej i nieustannej edukacji .

Podczas przygotowywania leku i ochrony dostępu żylnego należy stosować zasady aseptyki. Nawet krótka przerwa w podawaniu produktu leczniczego Flolan może spowodować gwałtowne i objawowe pogorszenie stanu chorego. Decyzję o podawaniu produktu leczniczego Flolan w tętnicznym nadciśnieniu płucnym należy podejmować w oparciu o świadomość pacjenta, że istnieje duże prawdopodobieństwo, iż leczenie produktem leczniczym Flolan może być konieczne przez długi czas, prawdopodobnie przez lata. Należy również wziąć pod uwagę zdolność pacjenta do zaakceptowania

założonego na stałe dostępu żylnego i pompy infuzyjnej oraz zdolność do odpowiedniej pielęgnacji i obsługi.

Hemodializa

Działanie produktu leczniczego Flolan obniżające ciśnienie tętnicze krwi może być nasilone przez zastosowanie buforu octanowego w płynie dializacyjnym.

Podczas hemodializy z zastosowaniem produktu leczniczego Flolan należy upewnić się, że pojemność minutowa serca utrzymywana jest na poziomie zapewniającym niezmnieszony transport tlenu do tkanek obwodowych.

Flolan nie jest typowym lekiem przeciwzakrzepowym. Flolan był z powodzeniem stosowany zamiast heparyny podczas hemodializy, jednakże w niewielkim odsetku dializ nastąpiło wykrzepianie w obiegu dializatora, wymagające przerwania dializy. Podczas stosowania samego produktu Flolan, pomiary takie jak całkowity czas krzepnięcia krwi, mogą być mało wiarygodne.

Rozpuszczalnik nie zawiera konserwantów, dlatego fiolkę należy używać jednorazowo i następnie wyrzucić.

Ten produkt leczniczy zawiera sód, co należy wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Zaleca się standardowe monitorowanie parametrów krzepnięcia krwi u pacjentów, którzy podczas podawania produktu leczniczego Flolan otrzymują równocześnie leki przeciwzakrzepowe.

Działanie naczyniorozkurczowe produktu leczniczego Flolan może nasilać działanie innych leków powodujących rozszerzenie naczyń lub być zwiększane przez równoczesne stosowanie innych leków powodujących rozszerzenie naczyń.

Podobnie jak odnotowano w przypadku innych analogów prostaglandyny, produkt leczniczy Flolan może zmniejszać skuteczność trombolityczną tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA) poprzez zwiększenie jego klirensu wątrobowego.

W przypadku równoczesnego stosowania produktu leczniczego Flolan i niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub innych leków wpływających na agregację płytek, może dojść do zwiększenia ryzyka krwawienia.

U pacjentów otrzymujących dogoksyne może wystąpić, po rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego Flolan, zwiększenie stężenia digoksyne, które mimo, że jest przemijające, może mieć znaczenie kliniczne u pacjentów podatnych na toksyczne działanie digoksyne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania epoprostenolu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Wobec braku alternatywnych leków epoprostenol może być stosowany u tych kobiet, które zdecydują się na kontynuację ciąży, pomimo znanego ryzyka związanego z tętniczym nadciśnieniem płucnym w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy epoprostenol lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Należy przerwać karmienie piersią podczas stosowania produktu leczniczego Flolan.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu epoprostenolu na płodność u ludzi. Badania wpływu na reprodukcję na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tętniczne nadciśnienie płucne i leczenie tego schorzenia może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn.

Brak danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Flolan, stosowanego podczas hemodializy, na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Zdarzenia niepożądane zostały przedstawione poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania jest zdefiniowana następująco: bardzo często $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$), często $\geq 1/100$ i $< 1/10$ ($\geq 1\%$ i $< 10\%$); niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ i $< 1\%$); rzadko $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$ ($\geq 0,01\%$ i $< 0,1\%$); bardzo rzadko $< 1/10\ 000$ ($< 0,01\%$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	Posocznica (głównie związana z systemem do podawania produktu leczniczego Flolan) ¹
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często	Zmniejszenie liczby płytek, krwawienie o różnej lokalizacji (np. płucne, żołądkowo-jelitowe, krwawienie z nosa, wewnątrzczaszkowe, pozabiegowe, zaotrzewnowe)
Zaburzenia endokrynologiczne	
Bardzo rzadko	Nadczynność tarczycy
Zaburzenia psychiczne	
Często	Lęk, nerwowość
Bardzo rzadko	Pobudzenie
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Ból głowy
Zaburzenia serca	
Często	Tachykardia ² , bradykardia ³ ,
Zaburzenia naczyńniowe	
Bardzo często	Zaczerwienienie twarzy (widoczne nawet u pacjentów w znieczuleniu ogólnym)
Często	Niedociśnienie
Bardzo rzadko	Bładość
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Częstość nieznana	Obrzęk płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Nudności, wymioty, biegunka
Często	Kolka brzuszna, niekiedy zgłaszana jako uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej
Niezbyt często	Suchość w ustach
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Wysypka
Niezbyt często	Pocenie się
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	Ból szczęki
Często	Bóle stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Ból (nieokreślony)

Często	Ból w miejscu wstrzyknięcia*, ból w klatce piersiowej
Rzadko	Miejscowe zakażenie*
Bardzo rzadko	Rumień w okolicy wkłucia*, zatkanie długiego cewnika do wkłucia dożylnego*, znużenie, ucisk w klatce piersiowej
Badania diagnostyczne	
Częstość nieznana	Zwiększenie stężenia glukozy we krwi
* Związane z systemem do podawania produktu leczniczego Flolan	
¹ Odnotowano zakażenia związane z wkłuciem, wywołane przez mikroorganizmy nie zawsze uważane za patogeny (w tym mikrokokki).	
² Tachykardię odnotowano jako efekt podania produktu leczniczego Flolan w dawkach 5 nanogramów/kg mc./min i mniejszych.	
³ Bradykardia, czasem powiązana z niedociśnieniem ortostatycznym, wystąpiła u zdrowych ochotników po podaniu produktu leczniczego Flolan w dawkach większych niż 5 nanogramów/kg mc./min. Bradykardia związana ze znacznym zmniejszeniem skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi wystąpiła po podaniu dożylnym produktu leczniczego Flolan w dawkach odpowiadających dawce 30 nanogramów/kg mc./min u zdrowych świadomych ochotników.	

4.9 Przedawkowanie

Głównym objawem przedawkowania jest prawdopodobnie niedociśnienie. Zasadniczo objawy obserwowane po przedawkowaniu produktu leczniczego Flolan odpowiadają nasilonym objawom działania farmakodynamicznego leku (tj. niedociśnieniu i jego powikłaniom). W przypadku przedawkowania należy zmniejszyć dawkę lub przerwać wlew i wdrożyć odpowiednie leczenie podtrzymujące, np. zwiększenie objętości osocza i (lub) modyfikację szybkości podawania leku przez pompę infuzyjną.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzakrzepowe, inhibitory agregacji płytek za wyjątkiem heparyn, kod ATC: B01AC09

Mechanizm działania

Jednosodowa sól epoprostenolu, naturalnie występującej prostaglandyny produkowanej przez śródbłonek naczyń krwionośnych. Epoprostenol jest najsilniejszym ze znanych inhibitorów agregacji płytek krwi. Ma również silne działanie rozszerzające naczynia krwionośne.

Większość swych działań epoprostenol wywiera przez stymulację cyklazy adenylowej, co prowadzi do zwiększenia wewnątrzkomórkowego stężenia cyklicznego 3'5' adenozynomonofosforanu (cAMP). Podczas badania ludzkich płytek krwi została opisana sekwencja stymulacji cyklazy adenylowej i następującej po niej aktywacji fosfodwuesterazy. Zwiększone stężenie cAMP reguluje wewnątrzkomórkowe stężenie wapnia poprzez nasilenie jego usuwania, co ostatecznie prowadzi do zahamowania agregacji płytek krwi przez zmniejszenie zawartości w cytoplazmie wapnia, od stężenia którego zależą zmiany kształtu płytek, agregacja i reakcje uwalniania.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Wykazano, że wlew z szybkością 4 nanogramy/kg mc./min przez 30 minut nie ma istotnego wpływu na czynność serca lub ciśnienie tętnicze krwi, chociaż po tych dawkach może wystąpić zaczerwienienie twarzy.

Tętnicze nadciśnienie płucne

Stwierdzono, że dożylny wlew epoprostenolu w czasie do 15 minut wywołuje zależne od dawki zwiększenie indeksu sercowego (ang. cardiac index - CI) i pojemności wyrzutowej serca (ang. stroke volume - SV) oraz zależne od dawki zmniejszenie naczyniowego oporu płucnego (ang. pulmonary vascular resistance - PVR), całkowitego oporu płucnego (ang. total pulmonary resistance - TPR) i średniego układowego ciśnienia tętniczego (ang. mean systemic arterial pressure - SAPm). Wpływ epoprostenolu na średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (ang. mean pulmonary artery pressure - PAPm) u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym był różnicowany i niewielki.

Długotrwałe stosowanie epoprostenolu w ciągłym wlewie u pacjentów z idiopatycznym lub wrodzonym tętniczym nadciśnieniem płucnym oceniano w 2 prospektywnych, otwartych randomizowanych badaniach, trwających 8 i 12 tygodni (N=25 i N=81 odpowiednio), w których porównywano stosowanie epoprostenolu wraz z terapią konwencjonalną ze stosowaniem samej terapii konwencjonalnej. Terapia konwencjonalna była różna u różnych pacjentów i obejmowała niektóre lub wszystkie z następujących leków: leki przeciwzakrzepowe - zasadniczo u wszystkich pacjentów; doustne leki rozszerzające naczynia krwionośne, leki moczopędne i digoksynę – u połowy do dwóch trzecich pacjentów; podawanie tlenu – u około połowy pacjentów. Wszyscy pacjenci byli sklasyfikowani do klasy czynnościowej III lub IV według NYHA, za wyjątkiem 2 pacjentów sklasyfikowanych do klasy II. Ponieważ wyniki 2 badań były podobne, przedstawione zostały wyniki zbiorcze. Mediana wartości początkowych dla 6-minutowego testu marszu w obu badaniach wynosiła 226 metrów w grupie pacjentów otrzymujących epoprostenol wraz z terapią konwencjonalną i 301 metrów w grupie pacjentów otrzymujących wyłącznie terapię konwencjonalną.

Statystycznie istotną poprawę w stosunku do stanu początkowego u pacjentów otrzymujących przewlekle epoprostenol i nie otrzymujących go wykazano dla następujących parametrów: indeks sercowy (0,33 vs. -0,12 L/min/m²), pojemność wyrzutowa serca (6,01 vs. -1,32 mL/beat), wysycenie krwi tętniczej tlenem (1,62 vs. -0,85%), średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (-5,39 vs. 1,45 mm Hg), średnie ciśnienie w prawym przedsionku (-2,26 vs. 0,59 mm Hg), całkowity opór płucny (-4,52 vs. 1,41 Wood U), naczyniowy opór płucny (-3,60 vs. 1,27 Wood U), i układowy opór naczyniowy (-4,31 vs. 0,18 Wood U). Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy między dwiema grupami pacjentów w zakresie średniego układowego ciśnienia tętniczego (-4,33 vs. -3,05 mm Hg). Poprawa parametrów hemodynamicznych utrzymywała się podczas podawania epoprostenolu przez co najmniej 36 miesięcy w otwartym, nierandomizowanym badaniu.

Statystycznie istotną poprawę wydolności wysiłkowej (p=0,001), mierzonej w 6-minutowym teście marszu, stwierdzono u pacjentów otrzymujących epoprostenol w leczeniu ciągłym wraz z terapią konwencjonalną (N=52) przez 8 lub 12 tygodni w porównaniu do pacjentów otrzymujących jedynie terapię konwencjonalną (N=54) (zbiorcze wyniki w zakresie zmiany w stosunku do stanu początkowego po 8 i 12 tygodniach wyniosły: mediana: 49 vs. -4 metry; średnia: 55 vs. -4 metry). Poprawa występowała już w pierwszym tygodniu leczenia. Na końcu okresu leczenia w 12-tygodniowym badaniu stwierdzono poprawę przeżycia u pacjentów sklasyfikowanych do III i IV grupy według NYHA. W grupie pacjentów otrzymujących wyłącznie terapię konwencjonalną zmarło ośmiu z 40 pacjentów (20%), natomiast w grupie 41 pacjentów otrzymujących epoprostenol nie nastąpił żaden zgon (p=0,003).

Długotrwały ciągły wlew epoprostenolu u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w przebiegu twardziny układowej (PAH/SSD) badano w prospektywnym, otwartym, randomizowanym badaniu, trwającym 12 tygodni, którym porównywano stosowanie epoprostenolu wraz z terapią konwencjonalną (N=56) ze stosowaniem samej terapii konwencjonalnej (N=55). Wszyscy pacjenci byli sklasyfikowani do klasy czynnościowej III lub IV według NYHA, za wyjątkiem 5 pacjentów sklasyfikowanych do klasy II. Terapia konwencjonalna była różna u różnych pacjentów i obejmowała niektóre lub wszystkie z następujących leków: leki przeciwzakrzepowe - zasadniczo u wszystkich pacjentów; podawanie tlenu i leki moczopędne – u dwóch trzecich pacjentów; doustne leki rozszerzające naczynia krwionośne – u 40% pacjentów i digoksynę - u jednej trzeciej pacjentów. Pierwszorzędownym punktem końcowym w zakresie skuteczności była w tym badaniu poprawa wydolności w 6-minutowym teście marszu. Mediana wartości początkowych wynosiła 270 metrów w grupie pacjentów otrzymujących epoprostenol wraz z terapią konwencjonalną i 240 metrów w grupie pacjentów otrzymujących wyłącznie terapię konwencjonalną. Stwierdzono statystycznie istotne zwiększenie indeksu sercowego (CI) oraz statystycznie istotne zmniejszenie średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (PAPm), średniego ciśnienia w prawym przedsionku (RAPm), naczyniowego oporu płucnego (PVR), i średniego układowego ciśnienia tętniczego (SAPm) po 12

tygodniach leczenia u pacjentów otrzymujących przewlekłe epoprostenol w porównaniu z pacjentami nie przyjmującymi leku.

Powyżej 12 tygodni stosowania statystycznie istotną poprawę w stosunku do wartości początkowych wydolności wysiłkowej ($p < 0,001$), mierzonej w 6-minutowym teście marszu, stwierdzono u pacjentów otrzymujących epoprostenol w leczeniu ciągłym wraz z terapią konwencjonalną w porównaniu do pacjentów otrzymujących jedynie terapię konwencjonalną (mediana: 63,5 vs. -36 metrów; średnia: 42,9 vs. -40,7 metrów). U niektórych pacjentów poprawa występowała już pod koniec pierwszego tygodnia leczenia. Zwiększenie wydolności wysiłkowej było związane ze statystycznie istotnym zmniejszeniem nasilenia duszności, mierzonego z użyciem skali Borga (ang. Borg Dyspnea Index). W 12 tygodniu leczenia nastąpiła poprawa w zakresie klasy czynnościowej wg. NYHA u 21 spośród 51 pacjentów otrzymujących epoprostenol, natomiast taka poprawa nie nastąpiła u żadnego z 48 pacjentów leczonych jedynie terapią konwencjonalną. Jednakże u większej liczby pacjentów w obydwu grupach (28/51 [55%] w grupie z epoprostenolem i 35/48 [73%] w grupie z samą terapią konwencjonalną) nie stwierdzono zmiany w zakresie klasy czynnościowej, a u 2/51 (4%) pacjentów w grupie z epoprostenolem i 13/48 (27%) w grupie z samą terapią konwencjonalną nastąpiło pogorszenie.

Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w zakresie przeżycia po 12 tygodniach u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w przebiegu twardziny układowej (PAH/SSD) leczonych epoprostenolem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi jedynie terapię konwencjonalną. Do zakończenia okresu leczenia zmarło 4 z 56 (7%) pacjentów otrzymujących epoprostenol oraz 5 z 55 (9%) pacjentów otrzymujących jedynie terapię konwencjonalną.

Hemodializa

Wpływ epoprostenolu na agregację płytek jest zależny od dawki po dożylnym podawaniu leku w dawkach od 2 do 16 nanogramów/kg mc./min. Po podawaniu epoprostenolu w dawkach równych bądź większych niż 4 nanogramy/kg mc./min obserwuje się znaczące zahamowanie agregacji płytek krwi indukowanej przez adenozyndifosforan.

Stwierdzono, że wpływ epoprostenolu na płytki krwi zanika po 2 godzinach od zakończenia wlewu. Parametry hemodynamiczne powracają do wartości sprzed podania leku w czasie 10 minut od zakończenia 60-minutowego wlewu epoprostenolu w dawkach od 1 do 16 nanogramów/kg mc./min.

Epoprostenol w większych dawkach (20 nanogramów/kg mc./min) rozprasza krążące agregaty płytek krwi i dwukrotnie wydłuża czas krwawienia.

Epoprostenol zwiększa o około 50% aktywność przeciwzakrzepową heparyny, prawdopodobnie poprzez zmniejszenie uwalniania czynnika neutralizującego heparynę.

Przeprowadzono sześć badań kontrolowanych heparyną oraz pięć badań w stanach nagłych, w których oceniano przydatność epoprostenolu podczas hemodializy z zastosowaniem różnych technik. Pierwszorzędowe wskaźniki skuteczności obejmowały: usuwanie azotu mocznikowego i kreatyniny podczas hemodializy, usuwanie płynu podczas hemodializy (ultrafiltracja) oraz wykrzepianie krwi w krążeniu pozaustrojowym.

Istotne wykrzepianie (wymagające przerwania hemodializy lub konieczności wymiany sztucznej nerki) wystąpiło w około 9% ($n=56$) wszystkich dializ, w których stosowano epoprostenol i w <1% ($n=1$) dializ, w których stosowano heparynę w badaniach kontrolowanych i w badaniach w stanach nagłych. Większość dializ z zastosowaniem epoprostenolu (67%), które wymagały wymiany sztucznej nerki zostało następnie zakończonych z zastosowaniem epoprostenolu, bez kolejnego wykrzepiania. Jednakże 9 z 27 dializ z zastosowaniem epoprostenolu zakończyło się niepowodzeniem, pomimo wielu prób.

Niezależnie od trudności technicznych, które występowały rzadko podczas stosowania obydwu metod leczenia, istotne wykrzepianie ograniczające możliwość przeprowadzenia dializy nie wystąpiło w 93% wszystkich dializ z użyciem epoprostenolu i 99% wszystkich dializ z użyciem heparyny.

Niewielkie wykrzepianie (wymagające interwencji, ale nie wymagające przerwania dializy ani wymiany sztucznej nerki) zgłaszano częściej podczas dializy z zastosowaniem epoprostenolu niż podczas stosowania heparyny. W żadnym przypadku dializy z zastosowaniem heparyny i w 5% (n=32) dializ z zastosowaniem epoprostenolu wystąpiło niewielkie wykrzepianie.

Widoczne wykrzepianie (niewymagające interwencji) odnotowano w kolejnych 31% dializ z zastosowaniem epoprostenolu i 5% dializ z zastosowaniem heparyny.

Aby wykazać, że u pacjentów poddawanych hemodializie, u których istnieje zwiększone ryzyko krwotoku, krwawienia występują rzadziej w przypadku stosowania epoprostenolu niż w przypadku stosowania heparyny, przeprowadzono 2 główne prospektywne, kontrolowane badania. Każdy z pacjentów miał losowo przydzieloną sekwencję dializ z zastosowaniem heparyny lub epoprostenolu i otrzymał do 6 dializ w jednym badaniu i do 3 dializ w drugim badaniu.

Ryzyko krwawienia określono w następujący sposób:

- Bardzo duże ryzyko – obecność aktywnego krwawienia w momencie rozpoczęcia dializy
- Duże ryzyko – występowanie w ciągu 3 dni poprzedzających dializę aktywnego krwawienia, które zakończyło się przed rozpoczęciem dializy; rany chirurgiczne lub związane z urazem powstałe w ciągu 3 dni poprzedzających dializę

W głównych badaniach kontrolowanych u 12 pacjentów z bardzo dużym ryzykiem krwotoku przeprowadzono 35 zabiegów hemodializy z zastosowaniem epoprostenolu, natomiast u 11 takich pacjentów przeprowadzono 28 zabiegów hemodializy z zastosowaniem heparyny. W badaniach w stanach nagłych u 16 pacjentów przeprowadzono 24 zabiegi hemodializy z zastosowaniem epoprostenolu.

W głównych badaniach kontrolowanych, po podsumowaniu wszystkich zabiegów hemodializy dla każdego ze stosowanych leków (heparyna lub epoprostenol), u pacjentów otrzymujących heparynę stwierdzono więcej krwawień w dniu poprzedzającym dializę (N=13/17 vs. 8/23), w dniu przeprowadzenia dializy (N=25/28 vs. 16/35) i w pierwszym dniu po przeprowadzeniu dializy (N=16/24 vs. 5/24), niż w tym samym czasie u pacjentów otrzymujących epoprostenol.

U pacjentów, u których trwało krwawienie, oceniano zmiany intensywności krwawienia. Intensywność krwawienia u pacjentów otrzymujących epoprostenol częściej ulegała zmniejszeniu w dniu poprzedzającym dializę (N=4/8) i w dniu przeprowadzenia dializy (N=6/16) niż u pacjentów otrzymujących heparynę (N=4/13 w dniu poprzedzającym i N=4/25 w dniu dializy). Jednakże, odwrotny efekt obserwowano w dniach następujących po przeprowadzeniu dializy: epoprostenol (N=1/5) w porównaniu do heparyny (N=8/16). Intensywność krwawienia zwiększyła się jedynie w 1 przypadku w dniu dializy z zastosowaniem epoprostenolu (N=1/16), natomiast podczas stosowania heparyny zwiększyła się w 5 przypadkach w dniu dializy (N=5/25) i w 2 przypadkach (N=2/13) w dniu poprzedzającym dializę.

U pacjentów, u których nie stwierdzono ewidentnych cech krwawienia tuż przed wykonaniem pierwszej dializy w trakcie badania, ale u których krwawienie wystąpiło w ciągu 3 poprzednich dni, ryzyko krwotoku określono jako duże. W głównych badaniach kontrolowanych u dziewiętnastu pacjentów przeprowadzono 51 zabiegów hemodializy z zastosowaniem heparyny i u 19 pacjentów przeprowadzono 44 zabiegi hemodializy z zastosowaniem epoprostenolu.

Po podsumowaniu danych dotyczących wszystkich zabiegów hemodializy stwierdzono, że u niewiele większej liczby pacjentów otrzymujących epoprostenol wystąpiło krwawienie w dniu poprzedzającym dializę (N=12/25 vs. 8/32), w dniu przeprowadzenia dializy (23/44 vs. 14/51) i w pierwszym dniu po przeprowadzeniu dializy (8/34 vs. 5/44), niż w tym samym czasie u pacjentów otrzymujących heparynę.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Z powodu niestabilności chemicznej, znacznej siły działania i krótkiego okresu półtrwania, nie opracowano precyzyjnej i właściwej metody badania stężenia epoprostenolu w płynach biologicznych.

Epoprostenol podany dożylnie szybko dociera z krwi do tkanek.

W warunkach fizjologicznego pH i temperatury rozkłada się samoczynnie do 6-okso-prostaglandyny F₁ alfa, chociaż istnieje również niewielki enzymatyczny rozkład do innych produktów.

Po podaniu ludziom znakowanego radioaktywnie epoprostenolu wykryto co najmniej 16 metabolitów, z których 10 zostało zidentyfikowanych pod względem struktury chemicznej.

W odróżnieniu od wielu innych prostaglandyn, epoprostenol nie jest metabolizowany w czasie przejścia przez krążenie płucne.

Szacuje się, że okres półtrwania u ludzi (samoczynny rozkład do 6-okso-prostaglandyny F₁ alfa) jest nie dłuższy niż 6 minut, a wyniki badań degradacji epoprostenolu *in vitro* w pełnej ludzkiej krwi wskazują, że może osiągać wartości 2-3 minut.

Po podaniu ludziom znakowanego epoprostenolu wykrywano w moczu i kale radioaktywność stanowiącą odpowiednio 82% i 4% radioaktywności podanej dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie przeprowadzono długotrwałych badań na zwierzętach, oceniających potencjalne działanie rakotwórcze epoprostenolu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Mannitol

Glicyna

Sodu chlorek

Sodu wodorotlenek (do uzyskania odpowiedniego pH)

Rozpuszczalnik do sporządzania leków parenteralnych

Glicyna

Sodu chlorek

Sodu wodorotlenek (do uzyskania odpowiedniego pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami, za wyjątkiem wymienionych w punkcie 4.2.

6.3 Okres ważności

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji: 3 lata

Okres ważności po rekonstytucji/ roztwór do infuzji

Roztworu po rekonstytucji nie wolno podawać w czasie dłuższym niż 12 godzin, jeśli produkt jest stosowany w temperaturze pokojowej (pomiędzy 15°C a 25°C). Roztwór należy przechowywać w temperaturze poniżej

25°C i chronić od światła. Jeśli konstrukcja pompy infuzyjnej umożliwia zastosowanie worka chłodzącego, roztwór może być zużyty w ciągu 24 godzin, pod warunkiem, że worek chłodzący jest zmieniany w ciągu dnia, kiedy jest taka konieczność.

Roztwory produktu Flolan po rekonstytucji, przed podaniem w temperaturze pokojowej, można przechowywać w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C, nie dłużej niż 40 godzin. W tym przypadku roztwór może być podawany dożylnie w temperaturze pokojowej, w czasie nieprzekraczającym 8 godzin.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji:

Fiolki należy przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Chronić od światła. Przechowywać w suchym miejscu. Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Rozpuszczalnik do sporządzania leków parenteralnych

Rozpuszczalnik należy przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie zamrażać. Chronić od światła. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu. Rozpuszczalnik nie zawiera substancji konserwujących, dlatego fiolkę należy użyć tylko jeden raz, a następnie wyrzucić.

Rekonstytucję i rozcieńczanie należy przeprowadzić bezpośrednio przed użyciem (patrz punkt 4.2, punkt 6.3 i punkt 6.6).

Świeżo przygotowany roztwór, stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, należy podać w ciągu 12 godzin w temperaturze do 25°C, albo przechowywać nie dłużej niż 40 godzin w temperaturze od 2 do 8°C i następnie podać w ciągu 8 godzin w temperaturze do 25°C. Jeśli konstrukcja pompy infuzyjnej umożliwia zastosowanie worka chłodzącego, roztwór może być zużyty w ciągu 24 godzin, pod warunkiem, że worek chłodzący jest zmieniany w ciągu dnia, kiedy jest taka konieczność.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji:

Fiolka z bezbarwnego szkła (typu 1) z korkiem z gumy syntetycznej butylowej i aluminiowym uszczelnieniem oraz kapslem typu „snap-off”.

Rozpuszczalnik do sporządzania leków parenteralnych:

Fiolka z bezbarwnego szkła (typu 1) z korkiem z gumy syntetycznej butylowej i aluminiowym uszczelnieniem oraz plastikowym kapslem typu „flip-top”.

Wielkości opakowań:

Tętnicze nadciśnienie płucne

Dostępne są cztery rodzaje opakowań do stosowania w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego:

- jedna fiolka z proszkiem 0,5 mg i jedna lub dwie fiolki z rozpuszczalnikiem oraz filtr;
- jedna fiolka z proszkiem 1,5 mg i jedna lub dwie fiolki z rozpuszczalnikiem oraz filtr;
- jedna fiolka z proszkiem 0,5 mg;
- jedna fiolka z proszkiem 1,5 mg

Hemodializa

Do stosowania podczas hemodializy przeznaczone jest wyłącznie opakowanie 0,5 mg.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Stabilność roztworów produktu leczniczego Flolan jest uzależniona od wartości pH. Do rozpuszczania produktu leczniczego Flolan należy używać wyłącznie dołączonego w opakowaniu rozpuszczalnika. Do dalszego rozcieńczania stężonego roztworu należy używać wyłącznie zalecanych płynów infuzyjnych, w zalecanych proporcjach. Niespełnienie tych warunków może uniemożliwić zachowanie właściwych wartości pH.

Rozpuszczanie, rozcieńczanie i obliczanie szybkości wlewu:

Należy zachować szczególną ostrożność podczas sporządzania roztworu do infuzji i obliczania szybkości wlewu. Należy ściśle przestrzegać opisanej poniżej procedury.

Rozpuszczanie i rozcieńczanie produktu leczniczego Flolan należy przeprowadzić w warunkach jałowych, bezpośrednio przed zastosowaniem.

Hemodializa

Opakowanie przeznaczone do stosowania podczas hemodializy zawiera produkt leczniczy Flolan w postaci liofilizowanego proszku w dawce 0,5 mg oraz 50 ml rozpuszczalnika.

Rekonstytucja:

1. Do rekonstytucji proszku należy używać wyłącznie rozpuszczalnika z opakowania.
2. Do jałowej strzykawki nabrać około 10 ml rozpuszczalnika, wstrzyknąć go do fiolki zawierającej Flolan 0,5 mg w postaci proszku i delikatnie wstrząsać, aż do całkowitego rozpuszczenia.
3. Powstały roztwór preparatu Flolan nabrać do strzykawki, wstrzyknąć do pozostałej części rozpuszczalnika i dokładnie wymieszać.

Powstały roztwór, określany jako stężony, zawiera 10 000 nanogramów epoprostenolu w 1 ml. Tylko ten stężony roztwór może być stosowany do dalszego rozcieńczania przed podaniem leku.

Po rozpuszczeniu 0,5 mg produktu leczniczego Flolan w postaci proszku do sporządzania roztworu do infuzji w 50 ml rozpuszczalnika pH otrzymanego roztworu wynosi około 10,5, a zawartość jonów sodu wynosi około 56 mg.

Rozcieńczanie:

Stężony roztwór jest zazwyczaj rozcieńczany przed użyciem. Produkt może być rozcieńczany roztworem chlorku sodu o stężeniu 0,9% w/v, w proporcji nie więcej niż 6 objętości roztworu chlorku sodu o stężeniu 0,9% w/v na 1 objętość stężonego roztworu. Oznacza to, że np. 50 ml stężonego roztworu może być rozcieńczone maksymalnie w 300 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 0,9% w/v. Inne, powszechnie stosowane płyny do wstrzykiwań dożylnych, nie mogą być używane do rozcieńczania stężonego roztworu epoprostenolu, ponieważ nie zapewniają uzyskania wymaganego pH roztworu. Roztwór produktu leczniczego Flolan jest mniej stabilny w niższych wartościach pH. W celu rozcieńczenia stężonego roztworu należy nabrać go do dużej strzykawki i połączyć ze strzykawką jałowy filtr dołączony do opakowania leku.

Stężony roztwór należy przefiltrować bezpośrednio do przeznaczonego dla pacjenta roztworu do wlewów, zdecydowanie naciskając na tłok strzykawki. Nacisk ten nie powinien być zbyt silny. Typowy czas potrzebny dla prawidłowego przefiltrowania 50 ml stężonego roztworu wynosi 70 sekund. Połączone roztwory należy dokładnie wymieszać.

Filtr przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia. Po użyciu należy go wyrzucić.

Jeżeli lek został rozpuszczony i rozcieńczony zgodnie z powyższymi zaleceniami, powstały roztwór produktu leczniczego Flolan ma pH około 10 i zachowuje 90% swojej początkowej mocy przez około 12 godzin w temperaturze 25°C.

Obliczanie szybkości wlewu

Szybkość wlewu może być obliczona według poniższego wzoru:

$$\text{Szybkość wlewu (ml/min)} = \frac{\text{dawka (nanogramy/kg mc./min)} \times \text{masa ciała (kg)}}{\text{stężenie roztworu (nanogramy/ml)}}$$

$$\text{Szybkość wlewu (ml/godz.)} = \text{Szybkość wlewu (ml/min)} \times 60$$

Przykłady obliczonych szybkości wlewu:

Podczas stosowania w czasie hemodializy produkt leczniczy Flolan może być podawany w postaci stężonego roztworu (a) lub w postaci rozcieńzonego roztworu (b).

a. Stosowanie stężonego roztworu produktu leczniczego Flolan, tj. 10 000 nanogramów/ml

Dawka (nanogramy/ kg mc./min)	Masa ciała (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
Szybkość wlewu w ml/godz.								

b. Rozcieńczony roztwór: zazwyczaj stosuje się następujące rozcieńczenie:

10 ml stężonego roztworu + 40 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 0,9% w/v

Uzyskane stężenie produktu leczniczego Flolan = 2 000 nanogramów/ml

Dawka (nanogramy/ kg mc./min)	Masa ciała (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
Szybkość wlewu w ml/godz.								

W celu podawania leku za pomocą pompy infuzyjnej, przystosowanej do podawania w sposób ciągły małych objętości, odpowiednie mniejsze objętości stężonego roztworu można rozcieńczać roztworem chlorku sodu o stężeniu 0,9% w/v.

Tętnicze nadciśnienie płucne

Dostępne są cztery rodzaje opakowań do stosowania w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego:

- jedna fiolka produktu leczniczego Flolan, zawierająca jałowy liofilizowany proszek w ilości 0,5 mg i jedna lub dwie fiolki z rozpuszczalnikiem oraz filtr;
- jedna fiolka produktu leczniczego Flolan, zawierająca jałowy liofilizowany proszek w ilości 1,5 mg i jedna lub dwie fiolki z rozpuszczalnikiem oraz filtr;
- jedna fiolka produktu leczniczego Flolan, zawierająca jałowy liofilizowany proszek w ilości 0,5 mg;
- jedna fiolka produktu leczniczego Flolan, zawierająca jałowy liofilizowany proszek w ilości 1,5 mg.

Rozpoczynając leczenie należy zastosować opakowanie zawierające rozpuszczalnik do sporządzania leków parenteralnych. Podczas przewlekłego podawania produktu leczniczego Flolan ostateczne stężenie roztworu może być zwiększone poprzez dodanie zawartości kolejnej fiolki zawierającej 0,5 mg lub 1,5 mg produktu leczniczego Flolan w postaci liofilizowanego proszku.

W celu zwiększania ostatecznego stężenia roztworu należy stosować wyłącznie fiolki zawierające taką samą ilość leku, jak fiolka w pierwszym zastosowanym opakowaniu.

Rekonstytucja:

Proces należy przeprowadzić zgodnie z instrukcją przedstawioną powyżej dla hemodializy. Roztwór otrzymany po rozpuszczeniu zawartości fiolki produktu Flolan 1,5 mg w 50 ml rozpuszczalnika ma stężenie 30 000 nanogramów/ml.

Rozcieńczanie:

W leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego Flolan może być stosowany zarówno w postaci stężonego roztworu, jak i rozcieńczonych roztworów. Do dalszego rozcieńczania roztworu uzyskanego po rozpuszczeniu produktu leczniczego Flolan można stosować jedynie rozpuszczalnik dołączony do opakowania. Podczas stosowania produktu leczniczego Flolan w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego nie wolno stosować do rozcieńczania leku roztworu chlorku sodu o stężeniu 0,9% w/v. W leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego nie wolno podawać produktu leczniczego Flolan jednocześnie z innymi płynami lub lekami podawanymi pozajelitowo.

W celu rozcieńczenia stężonego roztworu należy nabrać go do dużej strzykawki i połączyć ze strzykawką jałowy filtr dołączony do opakowania leku.

Stężony roztwór należy przefiltrować bezpośrednio do rozpuszczalnika, zdecydowanie naciskając na tłok strzykawki. Nacisk ten nie powinien być zbyt silny. Typowy czas potrzebny dla prawidłowego przefiltrowania 50 ml stężonego roztworu wynosi 70 sekund. Połączone roztwory należy dokładnie wymieszać.

Filtr przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia. Po użyciu należy go wyrzucić.

W leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego często stosuje się roztwory o następujących stężeniach:

- 5 000 nanogramów/ml - Jedna fiolka produktu leczniczego Flolan 0,5 mg rozpuszczona i rozcieńczona rozpuszczalnikiem, do całkowitej objętości 100 ml;
- 10 000 nanogramów/ml - Dwie fiolki produktu leczniczego Flolan 0,5 mg rozpuszczone i rozcieńczone rozpuszczalnikiem, do całkowitej objętości 100 ml;
- 15 000 nanogramów/ml - Jedna fiolka produktu leczniczego Flolan 1,5 mg rozpuszczona i rozcieńczona rozpuszczalnikiem, do całkowitej objętości 100 ml.

Obliczanie szybkości wlewu

Szybkość wlewu może być wyliczona według wzoru przedstawionego powyżej dla hemodializy. Poniżej przedstawiono przykłady dla niektórych stężeń często stosowanych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

Szybkość wlewu roztworu o stężeniu 5 000 nanogramów/ml:

Przykładowe dawkowanie podczas stosowania roztworu o stężeniu 5 000 nanogramów/ml										
Dawka (nanogramy/ kg mc./min)	Masa ciała (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
	Szybkość wlewu w ml/godz.									

Szybkość wlewu roztworu o stężeniu 15 000 nanogramów/ml:

Przykładowe dawkowanie podczas stosowania roztworu o stężeniu 15 000 nanogramów/ml								
Dawka (nanogramy/ kg mc./min)	Masa ciała (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
	Szybkość wlewu w ml/godz.							

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

<[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]>

<[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]> *[For referral procedures]*

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

<[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]>

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: {DD miesiąc RRRR}

<Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: {DD miesiąc RRRR} >

<[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]>

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

<{MM/RRRR}>

<{DD/MM/RRRR}>

<{DD miesiąc RRRR}>

<[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]>

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko tekturowe zawierające fiołki z proszkiem i rozpuszczalnikiem

Flolan 0,5 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji

Flolan 1,5 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Flolan 0,5 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji

Flolan 1,5 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji

Epoprostenol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każda fiołka zawiera sól sodową epoprostenolu w ilości odpowiadającej 0,5 mg epoprostenolu.

Każda fiołka zawiera sól sodową epoprostenolu w ilości odpowiadającej 1,5 mg epoprostenolu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji: mannitol, glicyna, sodu chlorek, sodu wodorotlenek (do odpowiedniego pH)

Rozpuszczalnik do sporządzania leków parenteralnych: glicyna, sodu chlorek, sodu wodorotlenek (do odpowiedniego pH), woda do wstrzykiwań.

Lek zawiera sól: dalsze informacje patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Rozpuszczalnik do sporządzania leków parenteralnych

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka 0,5 mg, 1 fiołka z rozpuszczalnikiem i 1 filtr

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka 0,5 mg, 2 fiołki z rozpuszczalnikiem i 1 filtr

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka 1,5 mg, 1 fiołka z rozpuszczalnikiem i 1 filtr

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka 1,5 mg, 2 fiołki z rozpuszczalnikiem i 1 filtr

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Proszek należy poddać rekonstytucji i rozcieńczyć przed podaniem wlewu.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dożylnie.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Stosować zgodnie z zaleceniami lekarza

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

Należy zapoznać się z treścią ulotki w celu uzyskania informacji na temat okresu ważności leku po rekonstytucji/rozcieńczeniu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji:

Fiolki przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Chronić od światła. Przechowywać w suchym miejscu. Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Rozpuszczalnik do sporządzania leków parenteralnych:

Rozpuszczalnik przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie zamrażać. Chronić od światła. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Rozpuszczalnik nie zawiera substancji konserwujących, dlatego fiolkę należy użyć tylko jeden raz, a następnie wyrzucić.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

<[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]> *[For referral procedures]*

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

12. NUMER(NUMERY) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]> *[For referral procedures]*

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]> *[For referral procedures]*

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**Naklejka na fiolkę z rozpuszczalnikiem****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA**

Rozpuszczalnik do sporządzania leków parenteralnych, do stosowania z produktem Flolan
Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

Podanie dożylnie
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):
Należy zapoznać się z treścią ulotki w celu uzyskania informacji na temat okresu ważności leku po rekonstytucji/rozcieńczeniu.

4. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

Każda fiolka zawiera 50 ml rozpuszczalnika do sporządzania leków parenteralnych.

6. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Naklejka na fiolkę z proszkiem

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Flolan 0,5 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Flolan 1,5 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Podanie dożylnie

Epoprostenol

2. SPOSÓB PODAWANIA

Podanie dożylnie

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

Należy zapoznać się z treścią ulotki w celu uzyskania informacji na temat okresu ważności leku po rekonstytucji/rozcieńczeniu.

4. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

Każda fiolka zawiera 0,5 mg epoprostenolu (w postaci soli sodowej)

Każda fiolka zawiera 1,5 mg epoprostenolu (w postaci soli sodowej)

6. INNE

ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Flolan 0,5 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji **Flolan 1,5 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji**

Epoprostenol

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Flolan i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Flolan
3. Jak stosować lek Flolan
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Flolan
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Flolan i w jakim celu się go stosuje

Flolan zawiera substancję czynną epoprostenol, należący do grupy leków zwanych prostaglandynami, które hamują krzepnięcie krwi i rozszerzają naczynia krwionośne.

Flolan jest stosowany w leczeniu choroby płuc zwanej „tętniczym nadciśnieniem płucnym”, w której występuje wysokie ciśnienie krwi w naczyniach krwionośnych w płucach. Flolan rozszerza naczynia krwionośne i zmniejsza ciśnienie krwi w płucach.

Flolan jest stosowany w celu zapobiegania krzepnięciu krwi podczas hemodializy, jeśli nie może być zastosowana heparyna.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Flolan

Kiedy nie stosować leku Flolan:

- **jeśli pacjent ma uczulenie** na epoprostenol lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6);
- jeśli pacjent ma **niewydolność serca**;
- jeśli po rozpoczęciu leczenia u pacjenta nastąpi gromadzenie płynu w płucach, powodujące duszność.

Jeśli pacjent uważa, że którakolwiek z opisanych sytuacji odnosi się do niego, **nie należy przyjmować leku Flolan** przed skonsultowaniem się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Flolan lekarz musi wiedzieć:

- czy u pacjenta występują jakiegokolwiek problemy z **krwawieniem**.

Uszkodzenie skóry w miejscu wstrzyknięcia

Flolan jest wstrzykiwany do żyły. Jest bardzo ważne, aby lek nie wyciekł poza żyłę, do otaczających tkanek. Jeśli to nastąpi, może dojść do uszkodzenia skóry. Objawami takiego uszkodzenia są:

- ból
- uczucie gorąca

- klucie
- obrzęk
- zaczerwienienie.

Następnie może dojść do powstania pęcherzy i złuszczenia skóry. Podczas przyjmowania leku Flolan należy kontrolować miejsce wkłucia.

Należy natychmiast **skontaktować się ze szpitalem** w celu uzyskania porady, jeśli miejsce wkłucia stanie się bolesne lub opuchnięte, albo wystąpią pęcherze lub złuszczenie skóry.

Wpływ leku Flolan na ciśnienie krwi i czynność serca

Flolan może spowodować przyspieszenie lub spowolnienie bicia serca. Może również wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia krwi. Podczas stosowania leku Flolan u pacjenta będzie kontrolowana czynność serca i ciśnienie krwi. Objawy niskiego ciśnienia krwi obejmują **zawroty głowy i omdlenia**.

Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy. Może to wymagać zmniejszenia dawki leku lub przerwania jego podawania.

Inne leki i Flolan

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje stosować, w tym o lekach wydawanych bez recepty.

Niektóre leki mogą wpływać na działanie leku Flolan, albo mogą zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych. Flolan może również wpływać na działanie innych leków, stosowanych w tym samym czasie. Do leków tych należą:

- leki stosowane w **leczeniu wysokiego ciśnienia krwi**
- leki stosowane w **zapobieganiu powstawaniu zakrzepów we krwi**
- leki stosowane w celu **rozpuszczenia istniejących zakrzepów we krwi**
- leki **przeciwzapalne i przeciwbólowe**
- digoksyna (stosowana w leczeniu **chorób serca**)

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków.

Ciąża i karmienie piersią

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty, ponieważ objawy choroby mogą się nasilić w czasie ciąży.

Nie wiadomo czy składniki leku Flolan przenikają do mleka ludzkiego. **Należy przerwać karmienie piersią podczas stosowania leku Flolan.**

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Leczenie może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, jeśli pacjent nie czuje się dobrze,

Flolan zawiera sól.

3. Jak stosować lek Flolan

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lekarz zdecyduje jaka dawka leku Flolan jest odpowiednia dla danego pacjenta. Podawana ilość leku zależy od masy ciała pacjenta i rodzaju choroby. W zależności od reakcji pacjenta na leczenie dawka może być zwiększona lub zmniejszona.

Flolan podawany jest w powolnej infuzji do żyły (kroplówka).

Tętnicze nadciśnienie płucne

Po raz pierwszy lek będzie zastosowany w szpitalu. Wynika to z faktu, że lekarz musi kontrolować stan pacjenta i ustalić najlepszą dawkę leku.

Leczenie rozpoczyna się od wlewu leku Flolan. Dawka leku jest zwiększana, aż do złagodzenia objawów i opanowania działań niepożądanych. Po ustaleniu właściwej dawki pacjent będzie miał założony na stałe cewnik do żyły. Leczenie można kontynuować za pomocą pompy infuzyjnej.

Hemodializa

Pacjent będzie otrzymywał lek Flolan podczas trwania zabiegu dializy.

Stosowanie leku Flolan w domu (tylko w ciągłym leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego)

Jeśli pacjent stosuje lek samodzielnie w domu, zostanie poinstruowany przez lekarza lub pielęgniarkę jak przygotowywać i stosować lek Flolan. Poinformują oni również o tym jak przerwać leczenie, jeśli będzie to konieczne. Przerwanie podawania leku Flolan musi odbywać się stopniowo. Bardzo istotne jest staranne przestrzeganie **wszystkich** zaleceń.

Flolan dostarczany jest w postaci proszku w szklanej fiolce. Przed zastosowaniem proszek musi być rozpuszczony w dostarczonym płynie. Płyn nie zawiera substancji konserwujących. Jeśli pozostanie jakakolwiek ilość niewykorzystanego płynu, należy go wyrzucić.

Pielęgnacja cewnika do podawania leku

Jeśli pacjent na stałe podłączony cewnik do żyły, **bardzo ważne** jest utrzymywanie tego miejsca w czystości, w przeciwnym wypadku może dojść do zakażenia. Lekarz lub pielęgniarka poinstruuje pacjenta jak należy czyścić cewnik i miejsce wokół niego. Bardzo istotne jest staranne przestrzeganie **wszystkich** zaleceń.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Flolan

Należy jak najszybciej uzyskać pomoc medyczną jeśli pacjent otrzymał zbyt dużą dawkę leku Flolan. Objawy przedawkowania mogą obejmować ból głowy, nudności, wymioty, przyspieszenie czynności serca, uczucie gorąca lub mrowienie, poczucie możliwości omdlenia (osłabienie, zawroty głowy).

Pominięcie zastosowania leku Flolan

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Flolan

Przerwanie podawania leku Flolan musi odbywać się stopniowo. Jeśli leczenie zostanie przerwane zbyt szybko, u pacjenta mogą wystąpić ciężkie działania niepożądane, w tym zawroty głowy, osłabienie, trudności w oddychaniu. Jeśli wystąpią problemy z pompą infuzyjną lub z cewnikiem, prowadzące do przerwania podawania leku Flolan, należy natychmiast skontaktować się z **lekarzem prowadzącym, pielęgniarką lub personelem szpitala**.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast poinformować lekarza lub pielęgniarkę, ponieważ poniższe objawy mogą świadczyć o zakażeniu krwi, obniżeniu ciśnienia krwi lub o ciężkim krwawieniu:

- jeśli pacjent czuje szybsze bicie serca, albo ból w klatce piersiowej lub duszność;
- jeśli pacjent ma zawroty głowy lub osłabienie, zwłaszcza podczas wstawania;
- jeśli pacjent ma gorączkę lub dreszcze;
- jeśli pacjent ma częstsze lub dłuższe incydenty krwawienia.

Należy poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę, jeśli wystąpią inne działania niepożądane, również niewymienione w ulotce.

Bardzo częste działania niepożądane

Mogą wystąpić **u więcej niż u 1 na 10** pacjentów:

- ból głowy
- ból szczęki
- ból
- wymioty
- nudności
- biegunka
- zaczerwienienie twarzy (uderzenia gorąca)

Częste działania niepożądane

Mogą wystąpić **u nie więcej niż 1 na 10** pacjentów:

- zakażenie krwi
- przyspieszone bicie serca
- wolne bicie serca
- niskie ciśnienie krwi
- łatwiejsze niż zwykle krwawienie z różnych miejsc (np. z nosa, z dziąseł) i powstawanie sińców
- dyskomfort w jamie brzusznej lub ból brzucha
- ból w klatce piersiowej
- bóle stawów
- uczucie lęku, nerwowość,
- wysypka
- ból w miejscu wstrzyknięcia

Częste działania niepożądane, które mogą być wykryte w badaniach krwi

- zmniejszenie liczby płytek krwi (komórek uczestniczących w krzepnięciu krwi)

Niezbyt częste działania niepożądane

Mogą wystąpić **u nie więcej niż 1 na 100** pacjentów:

- pocenie się
- suchość w ustach

Rzadkie działania niepożądane

Mogą wystąpić **u nie więcej niż 1 na 1000** pacjentów:

- zakażenie w miejscu wkłucia

Bardzo rzadkie działania niepożądane

Mogą wystąpić **u nie więcej niż 1 na 10000** pacjentów:

- uczucie ucisku w klatce piersiowej
- uczucie zmęczenia, osłabienia
- uczucie pobudzenia
- bladość skóry
- zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia
- nadczynność tarczycy
- zablokowanie cewnika do wstrzykiwania leku

Inne działania niepożądane

Nie wiadomo u ilu pacjentów mogą wystąpić:

- gromadzenie płynu w płucach (obrzęk płuc)
- zwiększenie stężenia cukru (glukozy) we krwi

5. Jak przechowywać lek Flolan

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
Nie stosować tego leku, po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie.
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Lek Flolan przechowywać w suchym miejscu.
Przechowywać w oryginalnym pudełku, w celu ochrony przed światłem.
Nie zamrażać.

Tętnicze nadciśnienie płucne

Lek Flolan najlepiej użyć bezpośrednio po rekonstytucji i rozcieńczeniu. Jeśli lek Flolan jest podawany za pomocą pompy infuzyjnej, można użyć worka chłodzącego w celu utrzymania właściwej temperatury roztworu.

Jeśli używany jest worek chłodzący, roztwór może pozostawać w pompie do 24 godzin w temperaturze 2-8°C, jeśli jest to konieczne. Worek chłodzący należy wymieniać regularnie w ciągu dnia, aby zapewnić właściwą temperaturę roztworu.

Jeśli nie jest stosowany worek chłodzący, roztwór może pozostawać w pompie:

- do 12 godzin w temperaturze do 25°C, jeśli jest świeżo sporządzony
- maksymalnie przez 8 godzin, jeśli był przygotowany wcześniej i przechowywany w temperaturze 2-8°C.

Hemodializa

Niewykorzystany po rekonstytucji i rozcieńczeniu roztwór leku Flolan należy przechowywać w temperaturze do 25°C i zużyć w ciągu 12 godzin.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Flolan

Substancją czynną leku jest sól sodowa epoprostenolu. Dostępny jest lek Flolan o różnej mocy.

Każda fiolka zawiera:

- 0,5 mg soli sodowej epoprostenolu albo
- 1,5 mg soli sodowej epoprostenolu

Pozostałe składniki to: mannitol, glicyna, sodu chlorek, sodu wodorotlenek i woda.

Jak wygląda lek Flolan i co zawiera opakowanie

Lek Flolan podawany jest w postaci roztworu do infuzji, sporządzonego z proszku i rozpuszczalnika. Proszek ma barwę białą do białawej, roztwór jest przezroczysty i bezbarwny.

Dostępne są cztery rodzaje opakowań do stosowania w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Opakowania te zawierają odpowiednio:

- jedną fiolkę z proszkiem 0,5 mg i jedną lub dwie fiolki z rozpuszczalnikiem oraz filtr;
- jedną fiolkę z proszkiem 1,5 mg i jedną lub dwie fiolki z rozpuszczalnikiem oraz filtr;
- jedną fiolkę z proszkiem 0,5 mg;
- jedną fiolkę z proszkiem 1,5 mg.

Nie wszystkie wielkości opakowań są dostępne w poszczególnych krajach.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

<[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]> [For referral procedures]

{Nazwa i adres}
<{tel}>
<{faks}>
<{e-mail}>

<Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:>

<{Nazwa Państwa Członkowskiego}> <{Nazwa produktu leczniczego}>
<{Nazwa Państwa Członkowskiego}> <{Nazwa produktu leczniczego}>

<[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]> [For referral procedures, as appropriate]

Data ostatniej aktualizacji ulotki: <{MM/RRRR}> <{miesiąc RRRR}>

<[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]>

<----->

7. Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Hemodializa

Do stosowania podczas hemodializy przeznaczony jest wyłącznie jeden rodzaj opakowania, które zawiera:

- jedną fiolkę z proszkiem 0,5 mg i jedną fiolkę rozpuszczalnika.

Rekonstytucja:

1. Do rekonstytucji proszku należy używać wyłącznie rozpuszczalnika z opakowania.
2. Do jałowej strzykawki nabrać około 10 ml rozpuszczalnika, wstrzyknąć go do fiołki zawierającej Flolan 0,5 mg w postaci proszku i delikatnie wstrząsać, aż do całkowitego rozpuszczenia.
3. Powstały roztwór preparatu Flolan nabrać do strzykawki, wstrzyknąć do pozostałej części rozpuszczalnika i dokładnie wymieszać.

Powstały roztwór, określany jako stężony, zawiera 10 000 nanogramów epoprostenolu w 1ml. Tylko ten stężony roztwór może być stosowany do dalszego rozcieńczania przed podaniem leku. Po rozpuszczeniu 0,5 mg produktu leczniczego Flolan w postaci proszku do sporządzania roztworu do infuzji w 50 ml rozpuszczalnika pH otrzymanego roztworu wynosi około 10,5, a zawartość jonów sodu wynosi około 56 mg.

Rozcieńczanie:

Stężony roztwór jest zazwyczaj rozcieńczany przed użyciem. Produkt może być rozcieńczany roztworem chlorku sodu o stężeniu 0,9% w/v, w proporcji nie więcej niż 6 objętości roztworu chlorku sodu o stężeniu 0,9% w/v na 1 objętość stężonego roztworu. Oznacza to, że np. 50 ml stężonego roztworu może być rozcieńczone maksymalnie w 300 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 0,9% w/v. Inne, powszechnie stosowane płyny do wstrzykiwań dożylnych, nie mogą być używane do rozcieńczania stężonego roztworu epoprostenolu, ponieważ nie zapewniają uzyskania wymaganego pH roztworu. Roztwór produktu leczniczego Flolan jest mniej stabilny w niższych wartościach pH. W celu rozcieńczenia stężonego roztworu należy nabrać go do dużej strzykawki i połączyć ze strzykawką jałowy filtr dołączony do opakowania leku.

Stężony roztwór należy przefiltrować bezpośrednio do przeznaczonego dla pacjenta roztworu do wlewów, zdecydowanie naciskając na tłok strzykawki. Nacisk ten nie powinien być zbyt silny. Typowy czas potrzebny dla prawidłowego przefiltrowania 50 ml stężonego roztworu wynosi 70 sekund. Połączone roztwory należy dokładnie wymieszać.

Filtr przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia. Po użyciu należy go wyrzucić.

Jeżeli lek został rozpuszczony i rozcieńczony zgodnie z powyższymi zaleceniami, powstały roztwór produktu leczniczego Flolan ma pH około 10 i zachowuje 90% swojej początkowej mocy przez około 12 godzin w temperaturze 25°C.

Obliczanie szybkości wlewu:

Szybkość wlewu może być obliczona według poniższego wzoru:

$$\text{Szybkość wlewu (ml/min)} = \frac{\text{dawka (nanogramy/kg mc./min)} \times \text{masa ciała (kg)}}{\text{stężenie roztworu (nanogramy/ml)}}$$

$$\text{Szybkość wlewu (ml/godz.)} = \text{Szybkość wlewu (ml/min)} \times 60$$

W celu podawania leku za pomocą pompy infuzyjnej, przystosowanej do podawania w sposób ciągły małych objętości, odpowiednie mniejsze objętości stężonego roztworu można rozcieńczać roztworem chlorku sodu o stężeniu 0,9% w/v.

Tętnicze nadciśnienie płucne

Dostępne są cztery rodzaje opakowań do stosowania w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego:

- jedna fiolka z proszkiem 0,5 mg i jedna lub dwie fiolki z rozpuszczalnikiem oraz filtr;
- jedna fiolka z proszkiem 1,5 mg i jedna lub dwie fiolki z rozpuszczalnikiem oraz filtr;
- jedna fiolka z proszkiem 0,5 mg;
- jedna fiolka z proszkiem 1,5 mg.

Nie wszystkie wielkości opakowań są dostępne w poszczególnych krajach.

Rozpoczynając leczenie należy zastosować opakowanie zawierające rozpuszczalnik. Podczas przewlekłego podawania produktu leczniczego Flolan ostateczne stężenie roztworu może być zwiększone poprzez dodanie zawartości kolejnej fiolki zawierającej 0,5 mg **lub 1,5 mg produktu leczniczego Flolan** w postaci liofilizowanego proszku.

W celu zwiększania ostatecznego stężenia roztworu należy stosować wyłącznie fiolki zawierające taką samą ilość leku, jak fiolka w pierwszym zastosowanym opakowaniu.

Rekonstytucja:

1. Do rekonstytucji proszku należy używać wyłącznie rozpuszczalnika z opakowania.
2. Do jałowej strzykawki nabrać około 10 ml rozpuszczalnika, wstrzyknąć go do fiolki zawierającej Flolan 0,5 mg w postaci proszku i delikatnie wstrząsać, aż do całkowitego rozpuszczenia.
3. Powstały roztwór preparatu Flolan nabrać do strzykawki, wstrzyknąć do pozostałej części rozpuszczalnika i dokładnie wymieszać.

Sporządzony roztwór jest roztworem stężonym i zawiera 10 000 (dla mocy 0,5 mg) **lub 30 000 (dla mocy 1,5 mg)** nanogramów na ml produktu leczniczego Flolan. Tylko taki stężony roztwór może być następnie rozcieńczony przed użyciem. Po rozpuszczeniu 0,5 mg produktu leczniczego Flolan w postaci proszku do sporządzania roztworu do infuzji w 50 ml rozpuszczalnika pH otrzymanego roztworu wynosi około 10,5, a zawartość jonów sodu wynosi około 56 mg.

Rozcieńczanie:

W leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego Flolan może być stosowany zarówno w postaci stężonego roztworu, jak i rozcieńczonych roztworów. Do dalszego rozcieńczania roztworu uzyskanego po rozpuszczeniu produktu leczniczego Flolan można stosować jedynie rozpuszczalnik dołączony do opakowania. Podczas stosowania produktu leczniczego Flolan w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego nie wolno stosować do rozcieńczania leku roztworu chlorku sodu o stężeniu 0,9% w/v.

W celu rozcieńczenia stężonego roztworu należy nabrać go do dużej strzykawki i połączyć ze strzykawką jałowy filtr dołączony do opakowania leku.

Stężony roztwór należy przefiltrować bezpośrednio do rozpuszczalnika, zdecydowanie naciskając na tłok strzykawki. Nacisk ten nie powinien być zbyt silny. Typowy czas potrzebny dla prawidłowego przefiltrowania 50 ml stężonego roztworu wynosi 70 sekund. Połączone roztwory należy dokładnie wymieszać.

Filtr przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia. Po użyciu należy go wyrzucić.

W leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego często stosuje się roztwory o następujących stężeniach:

- 5000 nanogramów/ml - Jedna fiolka produktu leczniczego Flolan 0,5 mg rozpuszczona i rozcieńczona rozpuszczalnikiem, do całkowitej objętości 100 ml;
- 10000 nanogramów/ml - Dwie fiolki produktu leczniczego Flolan 0,5 mg rozpuszczone i rozcieńczone rozpuszczalnikiem, do całkowitej objętości 100 ml;
- 15000 nanogramów/ml - Jedna fiolka produktu leczniczego Flolan 1,5 mg rozpuszczona i rozcieńczona rozpuszczalnikiem, do całkowitej objętości 100 ml.

Obliczanie szybkości wlewu

Szybkość wlewu może być obliczona według poniższego wzoru:

$$\text{Szybkość wlewu (ml/min)} = \frac{\text{dawka (nanogramy/kg mc./min)} \times \text{masa ciała (kg)}}{\text{stężenie roztworu (nanogramy/ml)}}$$

$$\text{Szybkość wlewu (ml/godz.)} = \text{Szybkość wlewu (ml/min)} \times 60$$

Podczas długotrwałego podawania produktu leczniczego Flolan może być konieczna większa szybkość wlewu i w konsekwencji większe stężenie roztworu.

Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym pudełku, w celu ochrony przed światłem.

Przechowywać w suchym miejscu.

Jeśli stosowany jest worek chłodzący, musi on zapewniać utrzymanie właściwej temperatury roztworu.

Podczas całego okresu podawania leku należy utrzymywać temperaturę od 2 do 8°C.

Rekonstytucję i rozcieńczanie należy przeprowadzić bezpośrednio przez użyciem.

Rozpuszczalnik nie zawiera substancji konserwujących, dlatego fiolkę można używać jedynie jednorazowo i następnie należy ją wyrzucić.