

Anexa III

Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul

Notă: RCP-ul, etichetarea și prospectul de față reprezintă versiunea valabilă în momentul adoptării deciziei Comisiei.

În urma deciziei adoptate de Comisie, autoritățile competente din statele membre, în cooperare cu statul membru de referință, vor actualiza informațiile despre produs, după caz . Prin urmare, este posibil ca RCP-ul, etichetarea și prospectul de față să nu reprezinte în mod necesar textul actual.

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI,
ETICHETARE ȘI PROSPECT**

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Flolan 0,5 mg Pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă

Flolan 1,5 mg Pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Epoprostenol 0,5 mg Pulbere pentru soluție perfuzabilă:

Fiecare flacon conține epoprostenol sodiu echivalent cu 0,5 mg epoprostenol.

Un ml soluție concentrată reconstituită conține 10000 nanograme epoprostenol (sub forma de epoprostenol sodic).

Epoprostenol 1,5 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă:

Fiecare flacon conține epoprostenol sodic echivalent cu 1,5 mg epoprostenol.

Un ml de soluție concentrată reconstituită conține 30000 nanograme epoprostenol (sub forma de epoprostenol).

Cantitatea de sodiu prezentă în soluția concentrată reconstituită este de aproximativ 55,9 mg.

Cantitatea de sodiu prezentă în pulberea pentru soluție perfuzabilă este de aproximativ 2,7 mg per flacon.

Cantitatea de sodiu prezentă în solventul pentru uz parenteral este de aproximativ 53,2 mg per flacon.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă:

- Pulbere liofilizată de culoare albă sau alburie

Solvent pentru uz parenteral :

- Soluție limpede, incoloră (pH 10,3 – 10,8)

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Flolan este recomandat în tratamentul:

Hipertensiune arterială pulmonară

Flolan este indicat în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (HAP) (HAP idiopatică și ereditară și HAP asociată cu boli ale țesutului conjunctiv) la pacienții cu simptome aparținând claselor funcționale III-IV OMS pentru îmbunătăți capacitatea acestora de efort (vezi pct. 5.1).

Dializa renală

Flolan este indicat pentru utilizare în hemodializă în situațiile de urgență când utilizarea heparinei prezintă un risc ridicat de a cauza sau de a accentua hemoragia sau atunci când heparina este contraindicată din alte motive (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Epoprostenol este indicat doar pentru perfuzare continuă administrată intravenos.

Hipertensiune arterială pulmonară

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare.

Stabilirea dozelor pe termen-scurt (acut)

Această procedură trebuie efectuată doar într-un spital dotat cu echipamente necesare pentru resuscitare.

Pentru a stabili rata de perfuzare pe termen lung este necesară o procedura de stabilire a dozelor pe termen scurt administrate fie printr-un cateter venos central sau periferic. Rata de perfuzare inițială este de 2 nanograme/kg și min și este crescută cu 2 nanograme/kg și min la fiecare 15 minute sau mai mult până la obținerea concentrației optime în sânge sau până la apariția efectelor farmacologice care impun oprirea creșterii dozei.

Dacă rata de perfuzare inițială de 2 nanograme/kg și min nu este tolerată, trebuie identificată o doză mai scăzută care să fie tolerată de pacient.

Perfuzare continuă pe termen lung

Perfuzarea continuă pe termen lung cu Flolan trebuie administrată prin intermediul unui cateter venos central. Perfuziile intravenoase periferice temporare pot fi utilizate până la obținerea căii de acces centrale. Perfuziile pe termen lung trebuie inițiate la o rată de perfuzare de 4 nanograme/kg și min mai mică decât rata de perfuzare maxim tolerată stabilită în timpul stabilirii dozelor pe termen scurt. Dacă rata de perfuzare maxim tolerată este mai mică de 5 nanograme/kg și min, perfuzarea pe termen lung trebuie începută cu jumătate din rata maxim tolerată.

Ajustarea dozelor:

Modificările ratelor de perfuzare pe termen lung trebuie bazate pe persistența, reapariția sau agravarea simptomelor de hipertensiune arterială pulmonară ale pacientului sau pe apariția reacțiilor adverse cauzate de dozele prea mari de Flolan.

În general, creșterea dozei față de cea recomandată inițial pentru uzul pe termen lung este de așteptat. Creșterea dozei trebuie luată în calcul dacă simptomele hipertensiunii arteriale pulmonare persistă sau reapar după ameliorare. Rate de perfuzare trebuie mărită cu 1 până la 2 nanograme/kg și min la intervale suficient de mari pentru a permite evaluarea răspunsului clinic; aceste intervale trebuie să fie de cel puțin 15 minute. În urma stabilirii unei noi rate de perfuzare, pacientul trebuie monitorizat, iar tensiunea arterială trebuie măsurată cu pacientul întins pe spate, dar și în ortostatism, iar pulsul trebuie monitorizat timp de câteva ore pentru a se asigura că noua doză este tolerată.

În timpul perfuzării de lungă durată, apariția evenimentelor de natură farmacologică legate de dozaj similare cu cele apărute în timpul perioadei de stabilire a dozelor poate necesita o scădere în rata de perfuzare, dar, ocazional, reacțiile adverse se pot soluționa fără ajustarea dozei. Scăderea dozei trebuie făcută treptat cu 2 nanograme/kg și min la fiecare 15 minute sau mai mult până la dispariția efectelor care impun limitarea dozei. Oprirea bruscă a administrării de Flolan sau o scădere rapidă, semnificativă, a ratelor de perfuzare trebuie evitate din cauza riscului potențial letal de recidivă (vezi pct. 4.4). Cu excepția situațiilor care pun viața în pericol (ex. pierderea cunoștinței, colaps, etc.), ratele de perfuzare ale Flolan trebuie ajustate doar sub supravegherea unui medic.

Dializa renală

Flolan este potrivit doar pentru perfuzare continuă, fie intravascular sau în sângele circulat în aparatul de dializă.

Următorul program de perfuzare s-a dovedit eficient la adulți:

Înainte de dializă: 4 nanograme/kg și min intravenos timp de 15 minute

După dializă: 4 nanograme/kg și min în orificiul de admisie arterială al aparatului de dializă

Perfuzarea trebuie oprită la finalul dializei.

Doza recomandată pentru dializa renală trebuie depășită doar însoțită de monitorizarea atentă a tensiunii arteriale a pacientului.

Vârstnici

Nu există informații specifice legate de utilizarea Flolan la pacienții de peste 65 de ani pentru dializa renală și hipertensiune arterială pulmonară. În general, stabilirea dozei la pacienții în vârstă trebuie făcută cu atenție, în funcție de frecvența alterării unor funcții hepatice, renale (în cazul hipertensiunii arteriale pulmonare) și cardiace și a unor boli concomitente sau a altor tratamente medicale.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea epoprostenol la copii și adolescenți cu vârsta de 18 ani sau mai mică nu a fost încă stabilită.

Mod de administrare

Prepararea soluției injectabile intravenoase Flolan:

Soluțiile reconstituite, preparate în timp real, nu trebuie administrate pe o perioadă mai mare de 12 ore atunci când sunt utilizate la temperatura camerei (între 15°C și 25°C). Trebuie păstrate la temperaturi sub 25°C și ferite de lumină.

Înainte de a fi utilizate la temperatura camerei, soluțiile reconstituite Flolan pot fi păstrate la frigider, la o temperatură între 2°C și 8°C fără a depăși 40 de ore. În acest caz, soluțiile nu trebuie utilizate pe o perioadă mai mare de 8 ore atunci când sunt administrate la temperatura camerei.

Soluția reconstituită trebuie examinată înainte de a fi administrată. Este interzisă utilizarea acesteia dacă se constată prezența unei decolorări sau a unor particule.

Pentru alte instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare vezi pct. 6.6.

Epoprostenol nu trebuie administrat injectabil în bolus.

4.3 Contraindicații

Flolan este contraindicat la pacienții:

- cu hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- în cazul insuficienței cardiace congestive care rezultă dintr-o disfuncție severă a ventriculului stâng.
- Flolan nu trebuie utilizat cronic la pacienții la care se dezvoltă edem pulmonar în perioada de stabilire a dozei.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Din cauza pH-ului ridicat al soluției de perfuzare finală, trebuie avut grijă pentru a evita extravazarea în timpul administrării și riscul implicit de lezare tisulară.

Flolan este un vasodilatator puternic sistemic și pulmonar. Efectele cardiovasculare din timpul perfuzării dispar într-un interval de 30 de minute de la încetarea administrării.

Flolan este un inhibitor puternic al agregării plachetare, prin urmare, un risc crescut de complicații hemoragice trebuie luat în calcul, mai ales la pacienții care prezintă alți factori de risc de hemoragie (vezi pct. 4.5).

Dacă în timpul administrării Flolan, se înregistrează hipotensiune arterială marcată, doza trebuie scăzută sau perfuzarea trebuie oprită. În cazul supradozării, hipotensiunea arterială poate fi gravă și poate avea ca rezultat pierderea cunoștinței (vezi pct. 4.9).

Tensiunea arterială și pulsul trebuie monitorizate în timpul administrării Flolan.

Flolan poate să scadă sau să mărească pulsul. Se consideră că această schimbare depinde atât de pulsul normal de referință cât și de concentrația de Flolan administrată.

Efectele Flolan asupra pulsului pot fi mascate de utilizarea concomitentă a altor medicamente care afectează reflexele cardiovasculare.

Se recomandă precauție maximă la pacienții cu boli arteriale coronariene.

S-au înregistrat valori ridicate ale glicemiei (vezi pct. 4.8).

Hipertensiune arterială pulmonară

Unii pacienți cu hipertensiune arterială pulmonară au dezvoltat edem pulmonar în timpul etapei de stabilire a dozei, ceea ce poate fi asociat cu o boală pulmonară veno-ocluzivă. Flolan nu trebuie utilizat cronic la pacienții care dezvoltă edem pulmonar la dozele inițiale (vezi pct. 4.3).

Oprirea subită sau întreruperea perfuzării trebuie evitate, cu excepția situațiilor care pun viața în pericol. Oprirea subită a tratamentului poate duce la o recidivă a hipertensiunii arteriale pulmonare provocând amețeli, astenie, dispnee crescută, și chiar deces (vezi pct. 4.2).

Flolan este perfuzat continuu printr-un cateter venos central permanent via unei pompe de perfuzare mică și portabilă. Prin urmare, tratamentul cu Flolan presupune angajament din partea pacientului cu privire la reconstituirea medicamentului steril, la administrarea medicamentului, la îngrijirea permanentă a cateterului venos central precum și accesul pacientului la instruire intensă și continuă.

Prepararea medicamentului și îngrijirea cateterului trebuie făcute în condiții sterile. Chiar întreruperile de scurtă durată în administrarea Flolan pot duce la o deteriorare simptomatică rapidă. Înainte de a lua decizia de a administra Flolan pentru hipertensiune arterială pulmonară, pacientul trebuie să înțeleagă faptul că există o posibilitate mare ca tratamentul cu Flolan să dureze o perioadă lungă de timp, posibil ani, și că abilitatea pacientului de a accepta și de a avea grijă de un cateter venos și de o pompă de perfuzare în mod permanent trebuie analizate cu atenție.

Dializa renală

Efectul hipotensiv al Flolan poate fi amplificat prin utilizarea unui sistem tampon cu acetat în baia de dializă în timpul dializei renale.

În timpul dializei renale cu Flolan este necesar ca debitul cardiac să fie mai mare decât valoarea minimă astfel încât cantitatea de oxigen care ajunge la țesuturile periferice să nu fie scăzută.

Flolan nu este un anticoagulant convențional. Flolan a fost utilizat cu succes în locul heparinei în dializa renală, însă într-un număr mic de ședințe de dializă s-a produs coagulare în circuitul de dializă, necesitând întreruperea dializei. Atunci când Flolan este utilizat în monoterapie, există posibilitatea ca analize de laborator precum cea a timpului de coagulare să nu fie fiabile.

Solventul nu conține conservanți; în consecință, un flacon trebuie utilizat o singură dată și apoi aruncat.

Acest medicament conține sodiu, aspect ce trebuie luat în considerare de pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte produse medicamentoase și alte forme de interacțiune

Atunci când Flolan este administrat pacienților care sunt tratați concomitent cu alte anticoagulante, se recomandă monitorizarea standard a anticoagulării.

Efectele vasodilatatoare ale Flolan pot crește sau pot fi crescute de utilizarea concomitentă a altor vasodilatatoare.

Așa cum a fost raportat în cazul altor analogi de prostaglandină, Flolan poate scădea eficacitatea activatorului tisular de plasminogen (t-PA) crescând metabolizarea hepatică a t-PA.

Când AINS sau alte medicamente care afectează agregarea plachetară sunt utilizate concomitent, există riscul ca utilizarea Flolan să crescă riscul de hemoragie.

După inițierea tratamentului cu Flolan, pacienții tratați cu digoxină pot prezenta valori crescute ale concentrațiilor de digoxină. Deși temporare, acestea se pot dovedi semnificative din punct de vedere clinic la pacienții predispuși la toxicitate digoxinică.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea epoprostenol la femeile gravide sunt limitate.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Având în vedere că nu există alternative medicale, epoprostenol poate fi utilizat de femeile care aleg să-și continue sarcina, în ciuda riscului cunoscut de hipertensiune arterială pulmonară în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă epoprostenol sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Flolan.

Fertilitatea

Nu există date referitoare la efectele epoprostenol asupra fertilității. Studiile la animale nu au evidențiat efecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Hipertensiunea arterială pulmonară și tratamentul acesteia pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Nu există date referitoare la efectele Flolan utilizat în dializa renală asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt enumerate în tabelul de mai jos în funcție de sisteme, organe și frecvență. Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$); frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$ ($\geq 1\%$ și $< 10\%$); mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ și $< 1\%$); rare $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ și $< 0.1\%$); foarte rare $< 1/10000$ ($< 0.01\%$) și necunoscute (nu pot fi estimate pornind de la datele disponibile).

Infecții și infestări	
Frecvente	Sepsis, septicemie (cel mai des în legătură cu sistemul de perfuzare pentru Flolan) ¹
Tulburări hematologice și limfatice	
Frecvente	Valori scăzute ale plachetelor sanguine, hemoragie localizată (ex. pulmonară, gastrointestinală, epistaxis, intracraniană, post-procedurală, retroperitoneală)

Tulburări endocrine	
Foarte rare	Hipertiroidism
Tulburări psihice	
Frecvente	Anxietate, nervozitate
Foarte rare	Agitație
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	Cefalee
Tulburări cardiace	
Frecvente	Tahicardie, bradicardie
Tulburări vasculare	
Foarte frecvente	Eritem facial (chiar la pacientul anesteziat)
Frecvente	Hipotensiune arterială
Foarte rare	Paloare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Necunoscut	Edem pulmonar
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	Grețuri, vărsături, diaree
Frecvente	Colică abdominală, uneori raportată ca disconfort abdominal
Mai puțin frecvente	Xerostomie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie
Mai puțin frecvente	Transpirație
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente	Dureri la nivelul mandibulei
Frecvente	Artralgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	Durere (nespecificată)
Frecvente	Durere la locul injecției*, dureri toracice
Rare	Infecție locală*
Foarte rare	Eritem în locul de perfuzare*, ocluziune a cateterului venos lung*, moleșeală, constricție toracică
Investigații diagnostice	
Necunoscut	Valori crescute ale glicemiei
*Asociat cu sistemul de perfuzare pentru Flolan	
¹ S-au raportat infecții legate de utilizarea cateterului, provocate de organisme care nu sunt întotdeauna considerate patogene (inclusiv micrococ).	
² Tahicardia a fost raportată ca reacție la Flolan în doze de 5 nanograme/kg și min sau mai puțin.	
³ Bradicardia, uneori însoțită de hipotensiune ortostatică, s-a manifestat la voluntari sănătoși la doze de Flolan mai mari de 5 nanograme/kg și min. Bradicardia asociată cu valori scăzute ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice a apărut ca urmare a administrării intravenoase a unei doze de Flolan echivalentă cu 30 de nanograme/kg și min la voluntarii sănătoși conștienți.	

4.9 Supradozaj

Principala manifestare a supradozajului este hipotensiunea arterială.

În general, manifestările care urmează unei supradoze de Flolan reprezintă efecte farmacologice exagerate ale medicamentului (ex. Hipotensiune și complicații ale hipotensiunii).

În cazul supradozajului scădeți doza sau opriți perfuzarea și începeți măsurile de ajutor necesare; de exemplu expansiunea volumului plasmatic și/sau ajustarea fluxului pompei.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antitrombotice, inhibitori agregare plachetară excl. heparina, codul ATC: B01AC09

Mecanism de acțiune

Epoprostenol sodic, sarea monosodică a epoprostenol, este o prostaglandină existentă în mod natural, produsă de intima vaselor de sânge. Epoprostenol este cel mai puternic inhibitor cunoscut al agregării plachetare. Este de asemenea un puternic vasodilatator.

Multe dintre acțiunile epoprostenol se realizează prin stimularea adenilat ciclazei, ceea ce duce la creșterea concentrațiilor intracelulare de adenzină ciclică 3'5' monofosfat (AMPc). O stimulare secvențială a adenilat ciclazei, urmată de activarea fosfodiesterazei, a fost descrisă în plachetele umane. Valorile ridicate de AMPc reglează concentrația intracelulară de calciu prin stimularea eliminării calciului, în acest fel agregarea plachetară fiind în ultimă instanță inhibată prin scăderea concentrației de calciu citoplasmatic, de care depind schimbarea formei plachetelor, agregarea și reacțiile de eliberare.

Efecte farmacodinamice

S-a demonstrat că perfuziile de 4 nanograme/kg și min timp de 30 de minute nu au un efect semnificativ asupra pulsului sau asupra tensiunii arteriale, în ciuda posibilei apariții a eritemului facial.

Hipertensiune arterială pulmonară

S-a demonstrat că perfuziile intravenoase cu epoprostenol de până la 15 minute produc creșteri legate de doză ale indexului cardiac (IC) și ale volumului bătaie (VS) și scăderi legate de doză ale rezistenței vasculare pulmonare (RVP), rezistenței pulmonare totale (RPT) și ale presiunii arteriale sistemice medii (PAsm). Efectele epoprostenol asupra presiunii arteriale pulmonare medii (PAPm) la pacienții cu hipertensiune pulmonară primară (HPP) au fost variabile și minore.

Perfuzarea continuă cronică cu epoprostenol la pacienții cu HAP idiopatică și ereditară a fost studiată în 2 studii prospective, deschise, randomizate, cu o durată de 8 până la 12 săptămâni (N=25 și N=81, respectiv), comparând administrarea epoprostenol asociată cu o terapie convențională cu utilizarea doar a terapiei convenționale. Terapia convențională utilizată a variat între pacienți și a inclus o parte din sau toate medicamentele următoare: anticoagulante pentru toți pacienții; vasodilatatoare orale, diuretice și digoxină pentru jumătate până la două treimi din pacienți; oxigen suplimentar pentru aproape jumătate din pacienți. Cu excepția a 2 pacienți aparținând Clasei a II-a de funcționalitate conform Asociației Cardiologilor din New York (NYHA), toți pacienții aparțineau claselor funcționale III sau IV. Întrucât rezultatele celor 2 studii au fost similare, rezultatele cumulate sunt descrise în continuare. Valorile medii ale testului de mers de 6 minute pentru grupul de terapie convențională și pentru grupul de epoprostenol plus terapie convențională au fost de 266 metri și 301 metri respectiv.

Îmbunătățiri față de valorile de referință în privința indicelui cardiac (0,33 vs -0,12 L/min/m²), volumului de bătaie (6,01 vs. -1,32 mL/bătaie), saturației arteriale cu oxigen (1,62 vs -0,85%), presiunii arteriale pulmonare medii (-5,39 vs 1,45 mm Hg), presiunii medii în atrul drept (-2,26 vs 0,59 mm Hg), rezistenței pulmonare totale (-4,52 vs 1,41 Wood U), rezistenței pulmonare vasculare (-3,60 vs. 1,27 Wood U) și rezistenței vasculare sistemice (-4,31 vs. 0,18 Wood U) au fost diferite statistic la pacienții cărora le-a fost administrat cronic epoprostenol față de pacienții cărora nu le-a fost administrat. Presiunea arterială sistemică medie nu a fost diferită semnificativ între cele două grupuri (-4,33 vs -3,05 mm Hg). Aceste ameliorări hemodinamice au părut să persiste atunci când epoprostenol a fost administrat pentru cel puțin 36 de luni într-un studiu deschis, nerandomizat.

Îmbunătățiri semnificative statistic au fost observate în ce privește capacitatea de efort (p=0,001), măsurată prin intermediul testului de 6 minute la pacienții tratați intravenos cu epoprostenol plus terapie convențională (N=52) timp de 8 sau 12 săptămâni prin comparație cu cei tratați doar prin terapie convențională (N=54) (modificare combinată săptămânile 8 și 12 față de referință – mediu: 49 vs. - 4 metri; medie: 55 vs - 4 metri). Ameliorările au devenit aparente încă din prima săptămână de tratament. La finalul perioadei de

tratament a studiului de 12 săptămâni, rata de supraviețuire a fost îmbunătățită la pacienții din clasele NYHA de funcționalitate III și IV. Opt din 40 (20%) pacienți care au fost tratați doar prin terapie convențională au decedat, în timp ce niciunul din cei 41 de pacienți care au fost tratați și cu epoprostenol nu a decedat ($p=0,003$).

Perfuzarea cronică continuă cu epoprostenol a pacienților cu HAP/SSD a fost studiată într-un studiu prospectiv, deschis, randomizat, cu o durată de 12 săptămâni pentru a compara tratamentul cu epoprostenol plus o terapie convențională (N=56) cu tratamentul exclusiv prin terapie convențională (N=55). Cu excepția celor 5 pacienți din clasa funcțională II NYHA, toți pacienții se încadrau în clasele III sau IV. Terapia convențională utilizată a variat între pacienți și a inclus un număr de sau toate medicamentele următoare: anticoagulante pentru toți pacienții; oxigen suplimentar și diuretice pentru două treimi din pacienți, vasodilatatoare orale pentru 40% din pacienți, și digoxină pentru o treime din pacienți. Scopul principal de eficacitate al studiului a fost îmbunătățirea rezultatelor testului de mers de 6 minute. Valorile medii de referință pentru grupul tratat prin terapie convențională și pentru grupul tratat cu epoprostenol plus terapie convențională au fost de 240 de metri și respectiv 270 de metri. O creștere semnificativă statistic a IC, și scăderi semnificative statistic ale PAPm, RAPm, RVP și PAsm după 12 săptămâni de tratament au fost observate la pacienții cărora le-a fost administrat epoprostenol în mod cronic prin comparație cu pacienții la care acest tratament nu a fost administrat.

După 12 săptămâni, o diferență semnificativă statistic ($p<0,001$) a modificărilor față de valorile de referință pentru testul de mers de 6 minute a fost observată la grupul la care s-a administrat atât epoprostenol cât și terapie convențională prin comparație cu grupul tratat doar prin terapie convențională (valoarea mediană: 63.5 vs -36.0 metri; valoarea medie: 42.9 vs -40.7 metri).

Ameliorarea a devenit evidentă la unii pacienți încă din prima săptămână de tratament. Îmbunătățirea capacității de exercițiu a fost însoțită de ameliorări semnificative ale dispneei, măsurate prin intermediul Indexului pentru dispnee Borg. În săptămâna 12, clasa funcțională NYHA s-a îmbunătățit la 21 din 51 (41%) din pacienții tratați cu epoprostenol prin comparație această îmbunătățire nu a fost observată la niciunul dintre cei 48 de pacienți tratați doar prin terapie convențională. Cu toate acestea, mai mulți pacienți din ambele grupuri (28/51 [55%] cu administrare de epoprostenol și 35/48 [73%] administrare terapie convențională) nu li s-a schimbat clasa funcțională, iar statusul a 2/51 (4%) cu epoprostenol și a 13/48 (27%) tratați doar prin intermediul terapiei convenționale s-a agravat.

Nicio diferență semnificativă statistic referitoare la rata de supraviețuire după 12 săptămâni nu a fost observată la pacienții HAP/SSD tratați cu epoprostenol prin comparație cu cei tratați doar prin terapie convențională. La finalul perioadei de tratament, 4 din 56 (7%) din pacienții tratați cu epoprostenol au murit, în timp ce 5 din 55 (9%) din pacienții tratați prin terapie convențională au murit.

Dializa renală

Efectele epoprostenol asupra agregării plachetare sunt legate de doză atunci când se administrează între 2 și 16 nanograme/kg și min intravenos și se observă o inhibare semnificativă a agregării indusă de adenzină difosfat la doze de cel puțin 4 nanograme/kg și min.

S-a demonstrat că efectele asupra plachetelor dispar într-un interval de 2 ore de la încetarea perfuzării, iar modificările hemodinamice datorate epoprostenolului revin la valorile de referință într-un interval de 10 minute după încetarea perfuzării de 60 de minute cu 1 până la 16 nanograme/kg și min.

Doze circulatorii mai mari de epoprostenol (20 nanograme/kg și min) dispersează agregatele plachetare circulatorii și cresc cu până la de 2 ori timpul de sângerare la nivel cutanat.

Epoprostenol potențează activitatea anticoagulantă a heparinei cu aproximativ 50%, putând să scadă eliberarea factorului neutralizator al heparinei.

Șase studii controlate efectuate cu heparină și cinci studii de urgență au explorat rolul epoprostenol în administrarea generală a dializei renale, utilizând tehnici diferite. Măsurătorile primare ale eficacității au inclus eliminarea prin intermediul dializei a BUN și a creatininei, eliminarea prin intermediul dializei a fluidelor (ultrafiltrare), și coagularea în circuitul extracorporal.

Cazurile de coagulare masivă (dializă oprită permanent, sau necesitând schimbarea dispozitivului de hemodializă) s-au manifestat la aproximativ 9% (n=56) din toate ședințele de dializă efectuate cu epoprostenol și la <1% (n=1) din ședințele de dializă efectuate cu heparină în principalele studii controlate și de urgență. Majoritatea □edin□elor de dializă efectuate cu epoprostenol (67%) care au necesitat schimbarea dispozitivului de hemodializă au fost completate apoi cu epoprostenol fără apariția coagulării. Totuși, 9 din 27 ședințe de dializă efectuate cu epoprostenol au eșuat în pofida multiplelor încercări.

În mod independent de dificultățile tehnice care s-au manifestat rar în cazul ambelor tratamente, cazuri de coagulare masivă cu impact limitant asupra dializei nu s-au manifestat în 93% din ședințele de dializă efectuate cu epoprostenol și în 99% din ședințele de dializă efectuate cu heparină.

Cazurile minore de coagulare (suficient cât să necesite o intervenție, dar fără a necesita suspendarea permanentă a dializei sau schimbarea dispozitivului de hemodializă) au fost raportate mai frecvent în timpul ședințele de dializă efectuate cu epoprostenol decât în al celor efectuate cu heparină. La niciunul din pacienții la care s-a folosit heparină nu s-a manifestat coagularea minoră în timp ceta 5% (n=32) din cei cărora li s-a administrat epoprostenol s-au manifestat astfel de incidente.

Coagularea vizibilă (fără a necesita intervenție) a fost raportată la alți 31% din pacienții care au efectuat ședințe de dializă cu epoprostenol și la 5% din cei care au efectuat ședințe de dializă în care s-a utilizat heparină.

Pentru a stabili dacă pacienții cărora li se efectuează ședințe de dializă renală au un risc crescut de hemoragie, incidența evenimentelor hemoragice este mai mică la utilizarea epoprostenol comparativ cu heparină, s-au efectuat 2 studii prospective controlate. Fiecărui pacient i-a fost atribuită în mod aleator fie o ședință de dializă utilizând heparină fie una utilizând epoprostenol și i s-au efectuat până la 6 ședințe de dializă într-un studiu și până la 3 în alt studiu.

Riscul de hemoragie a fost definit ca:

- Risc foarte crescut – prezența hemoragiei active în momentul începerii dializei
- Risc crescut – pacientul a avut o hemoragie activă cu până la 3 zile înainte dializei, hemoragie care a oprit faza pre-dializei; sau a prezentat plăgi chirurgicale sau traumatice cu până la 3 zile înainte dializei

La doisprezece pacienții clasificați ca prezentând un risc foarte ridicat de hemoragie li s-au efectuat ședințe de hemodializă de 35 de ori cu epoprostenol în timp ce la 11 pacienți li s-au efectuat ședințe de hemodializă de 28 de ori utilizând heparină în cadrul acestor studii controlate majore. La paisprezece pacienți li s-au efectuat ședințe de hemodializă de 24 de ori utilizând epoprostenol în cadrul studiilor de urgență.

În studiile majore controlate, atunci când toate ședințele de dializă au fost combinate pentru fiecare tratament (heparină sau epoprostenol), mai mulți pacienți la care s-a utilizat heparină au avut hemoragii în ziua care a precedat dializa (N=13/17 vs. 8/23), în ziua dializei (N=25/28 vs. 16/35) și în ziua care a urmat dializei (N=16/24 vs. 5/24) decât pacienții la care s-a utilizat epoprostenol în aceleași perioade de timp.

Acei pacienți care au continuat să prezinte hemoragii au fost evaluați pentru modificări în gravitatea hemoragiei. Gravitatea hemoragiei a fost scăzută mai frecvent utilizând epoprostenol în ziua de dinaintea dializei și în ziua dializei (predializă: N=4/8; dializă N=6/16) decât utilizând heparină (predializă: N=4/13; dializă N=4/25). Cu toate acestea, efectul opus a fost observat în zilele care au urmat dializei cu epoprostenol (N=1/5) prin comparație cu heparina (N=8/16). Gravitatea hemoragiei a crescut într-o singură zi la utilizarea de epoprostenol (N=1/16) în timp ce în cazul utilizării de heparină aceasta a crescut pe durata a 5 zile de dializă (N=5/25) și a 2 zile de predializă (N=2/13).

Pacienții care nu au avut hemoragii chiar înainte primului studiu privind dializa, dar care au avut hemoragii pe perioada celor 3 zile dinaintea dializei, au fost clasificați ca prezentând un risc crescut de hemoragie. La nouăsprezece pacienți li s-au efectuat ședințe de dializă de 51 de ori utilizând heparină și la 19 pacienți li s-au efectuat ședințe de hemodializă de 44 de ori utilizând epoprostenol în cadrul studiilor controlate majore.

Când rezultatele obținute după toate ședințele de dializă au fost centralizate, s-a constatat ca numărul pacienților care au prezentat evenimente hemoragice a fost mai mare în cazul utilizării de epoprostenol în timpul predializei (N=12/25 vs. 8/32), dializei (23/44 vs. 14/51) și postdializei (8/34 vs. 5/44) comparativ cu pacienții la care s-a utilizat heparină.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Din cauza instabilității chimice, potenței ridicate și a timpului scurt de înjumătățire, nu s-a găsit o investigație de laborator specifică și exactă pentru măsurarea concentrației de epoprostenol în fluide biologice.

Epoprostenol administrat intravenos este distribuit rapid din sânge în țesuturi.

La un pH fiziologic și o temperatură normală, epoprostenol se descompune spontan în 6-oxoprostaglandin F1 alfa, deși există și metabolizare enzimatică în alte substanțe.

Ca urmare a administrării epoprostenol marcat radioactiv la oameni, au fost identificați 16 metaboliți, din care la 10 li s-a identificat structura.

Spre deosebire de multe alte prostaglandine, epoprostenol nu este metabolizat la trecerea prin circulația pulmonară.

Timpul de înjumătățire pentru descompunerea spontană în 6-oxo-prostaglandin F1 alfa la om este mai mic de 6 minute, și poate fi chiar de 2 până la 3 minute, așa cum a fost el estimat de rata de degradare *in vitro* a epoprostenolului în sânge uman integral.

Ca urmare a administrării epoprostenol marcat radioactiv la oameni, radioactivitatea evidențiată în urină și fecale a fost de 82% și respectiv 4%.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării. Nu au fost efectuate studii pe termen lung la animale pentru a stabili potențialul carcinogen al epoprostenol.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere pentru soluție perfuzabilă:

Manitol

Glicină

Clorură de sodiu

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH)

Solvent pentru uz parenteral:

Glicină

Clorură de sodiu

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH)

Apă pentru injecție

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 4.2.

6.3 Perioada de valabilitate

Pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă: 3 ani.

Valabilitate soluției reconstituite/solventului pentru perfuzare:

Soluția reconstituită nu trebuie administrată pe o perioadă mai mare de 12 ore atunci când este utilizată la temperatura camerei (între 15°C și 25°C). Soluția trebuie păstrată la o temperatură sub 25°C și ferită de lumină. Atunci când pompa de perfuzare permite utilizarea unei pungi reci, soluția poate fi utilizată pe o perioadă de 24 de ore, cu condiția ca punga rece să fie schimbată de câte ori este necesar pe parcursul zilei.

Înainte de a fi utilizate la temperatura camerei, soluțiile reconstituite de Flolan pot fi păstrate la frigider, la o temperatură între 2°C și 8°C fără a depăși 40 de ore. În acest caz, soluția trebuie utilizată pe o perioadă de cel mult 8 ore atunci când este administrată la temperatura camerei.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Pulbere pentru soluție perfuzabilă:

A se păstra flacoanele la temperaturi sub 25°C. A se feri de lumină. A se păstra uscate. A nu se îngheța. A se păstra în ambalajul original.

Solvent pentru uz parenteral:

A se păstra solventul la temperaturi sub 25°C. A nu se refrigera. A se feri de lumină. A se păstra în ambalajul original.

Solventul nu conține conservanți, în consecință o fiolă trebuie folosită o singură dată și apoi aruncată.

Reconstituirea și diluarea trebuie făcută imediat înainte de utilizare (vezi pct. 4.2, 6.3 și 6.6).

Soluțiile de epoprostenol proaspăt preparate pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare trebuie utilizate pe o perioadă de 12 ore la 25°C, sau depozitate cel mult 40 de ore la o temperatură între 2°C și 8°C și apoi utilizate pe o perioadă de 8 ore la 25°C. Atunci când pompa de perfuzare permite utilizarea unei pungi reci, soluția poate fi utilizată pe o perioadă de 24 de ore, cu condiția ca punga rece să fie schimbată de câte ori este necesar pe parcursul zilei.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pulbere pentru soluție perfuzabilă:

Flacoane de sticlă limpezi (tip 1) cu dopuri din cauciuc sintetic (butil) cu un guler din aluminiu și un capac detașabil.

Solvent pentru uz parenteral:

Flacoane de sticlă limpezi (tip 1) cu dopuri din cauciuc sintetic (butil) cu un guler extern din aluminiu și un capac flip-top.

Mărimi ambalaj:

Hipertensiune arterială pulmonară

Există patru ambalaje disponibile pentru a fi utilizate în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare, după cum urmează:

- Un flacon de 0,5 mg pulbere și una sau două flacoane solvent și o unitate de filtrare.
- Un flacon de 1,5 mg pulbere și una sau două flacoane solvent și o unitate de filtrare.
- Un flacon de 0,5 mg pulbere.
- Un flacon de 1,5 mg pulbere.

Dializa renală

Doar pachetul de 0,5 mg este potrivit pentru a fi utilizat în dializa renală.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaje să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. Stabilitatea soluției Flolan depinde de pH. Doar solventul livrat împreună cu medicamentul trebuie utilizat pentru a reconstitui Flolanul liofilizat și doar soluțiile de perfuzare recomandate, în proporția precizată, trebuie utilizate pentru o diluare suplimentară, altfel pH-ul necesar nu poate fi menținut.

Reconstituire, diluare și calculul ratei de perfuzare:

Trebuie avut grijă în mod deosebit la prepararea perfuziei și la calcularea ratei de perfuzare. Procedura descrisă mai jos trebuie urmată exact.

Reconstituirea și diluarea Flolan trebuie făcute în condiții aseptice, imediat înaintea utilizării clinice.

Dializa renală

Pachetul potrivit pentru utilizare în dializa renală conține 0,5 mg Flolan liofilizat plus 50 ml solvent.

Reconstituire:

1. Utilizați doar solventul livrat împreună cu medicamentul pentru reconstituire.
2. Trageți aproximativ 10 ml de solvent într-o seringă sterilă, injectați-l apoi în flaconul conținând 0,5 mg pulbere Flolan liofilizată și agitați ușor până la dizolvarea pulberii.
3. Trageți soluția Flolan rezultată în seringă, injectați-o în solventul rămas și amestecați minuțios.

Această soluție este acum denumită soluție concentrată și conține 10000 nanograme/ml Flolan. Doar această soluție concentrată este potrivită pentru o diluare ulterioară înainte de utilizare.

Atunci când 0,5 mg pulbere Flolan pentru perfuzie intravenoasă este reconstituită cu 50 ml de solvent, injecția finală are un pH de aproximativ 10,5 și un conținut de ioni de sodiu de aproximativ 56 mg.

Diluare:

Soluția concentrată este în mod normal diluată din nou înainte de utilizare. Poate fi diluată cu clorură de sodiu 0,9%, în condițiile în care nu se depășește proporția de 6 părți clorură de sodiu 0,9% la o parte soluție concentrată ex. 50 ml soluție concentrată diluată cu un maxim de 300 ml clorură de sodiu 0,9%.

Alte lichide utilizate intravenos în mod frecvent nu sunt potrivite pentru diluarea soluției concentrate întrucât nu se poate obține pH-ul necesar. Soluțiile Flolan sunt mai puțin stabile la un pH scăzut.

Pentru a dilua soluția concentrată, trageți-o într-o seringă mai mare și apoi atașați filtrul steril din pachet seringii.

Dispersați soluția concentrată direct în soluția de perfuzare aleasă aplicând presiune fermă dar nu excesivă; timpul specific de filtrare a 50 ml de soluție concentrată este de 70 de secunde. Amestecați bine. Unitatea de filtrare trebuie utilizată doar o dată și apoi aruncată.

Atunci când este reconstituită și diluată așa cum este descris mai sus, soluția perfuzabilă Flolan are un pH de aproximativ 10 și va menține 90% din potența inițială timp de aproximativ 12 ore la 25°C.

Calcularea ratei de perfuzare:

Rata de perfuzare poate fi calculată aplicând următoarea formulă:

$$\text{Rata perfuzare (mL/min)} = \frac{\text{dozaj (nanogram/kg/min)} \times \text{masa corporală (kg)}}{\text{concentrație soluție (nanogram/mL)}}$$

$$\text{Rata de perfuzare (ml/h)} = \text{Rata de perfuzare (ml/min)} \times 60$$

Formula rată perfuzare – exemple

Atunci când este utilizat în dializa renală Flolan poate fi administrat ca soluție concentrată (a) sau în formă diluată (b).

a. Utilizând soluție concentrată, ex. 10000 nanograme/ml Flolan:

Dozaj (nanograme/ kg/min)	Masă corporală (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
	Rate flux în ml/h							

b. *Diluat*: Un raport de diluare utilizat frecvent este:
10 ml soluție concentrată + 40 ml clorură de sodiu 0,9%.
Concentrație rezultantă = 2000 nanograme/ml Flolan:

Dozaj (nanograme/ kg/min)	Masă corporală (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
	Rate flux în ml/h							

Pentru administrarea utilizând o pompă capabilă să perfuzeze constant la un volum mic, cantități potrivite de soluție concentrată pot fi diluate cu clorură de sodiu sterilă 0,9%.

Hipertensiune arterială pulmonară

Există 4 tipuri de ambalaje disponibile pentru utilizare în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare, după cum urmează:

- Un flacon conținând Flolan liofilizat, steril, echivalentul a 0,5 mg Flolan, livrat împreună cu una sau două flacoane de 50 ml solvent și o unitate de filtrare.
- Un flacon conținând Flolan liofilizat, steril, echivalentul a 1,5 mg Flolan, livrat împreună cu una sau două flacoane de 50 ml solvent și o unitate de filtrare.
- Un flacon conținând Flolan liofilizat, steril, echivalentul a 0,5 mg Flolan livrat individual.
- Un flacon conținând Flolan liofilizat, steril, echivalentul a 1,5 mg Flolan livrat individual.

Inițial trebuie utilizat un ambalaj care conține solvent pentru uzul parenteral. În timpul tratamentului cronic cu Flolan, concentrația finală a soluției poate fi crescută prin adăugarea unui flacon de 0,5 mg sau de 1,5 mg de Flolan liofilizat.

Doar flacoanele având aceeași cantitate ca cea inclusă în pachetul inițial pot fi utilizate pentru a crește concentrația finală a soluției.

Reconstituire:

Aceasta trebuie efectuată respectând instrucțiunile date pentru dializa renală. Atunci când un flacon care conține 1,5 mg Flolan este reconstituit utilizând 50 ml solvent, concentrația rezultantă este de 30000 nanograme/ml.

Diluare:

Flolan poate fi utilizat ca soluție concentrată sau în formă diluată în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare. Doar solventul livrat împreună cu medicamentul poate fi utilizat pentru o diluare suplimentară a soluției Flolan reconstituite. Clorura de sodiu 0,9% nu trebuie utilizată atunci când Flolan urmează a fi utilizat în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare. Flolan nu trebuie administrat concomitent cu alte soluții parenterale sau cu alte medicamente atunci când este utilizat în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare.

Pentru a dilua soluția concentrată, aspirați-o într-o seringă mai mare și apoi atașați filtrul steril din pachet seringii.

Dispersați soluția concentrată direct în solvent aplicând presiune fermă, dar nu excesivă; timpul specific de filtrare al unei soluții concentrate de 50 ml este de 70 de secunde. Amestecați bine.

Filtrul trebuie utilizat o singură dată și apoi aruncat.

Concentrații frecvent utilizate în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare sunt următoarele:

- 5000 nanograme/ml – Un flacon conținând 0,5 mg Flolan reconstituit și diluat într-un volum total de 100 ml solvent.
- 10000 nanograme/ml – Două flacoane conținând 0,5 mg Flolan reconstituite și diluate într-un volum total de 100 ml solvent.
- 15000 nanograme/ml – 1,5 mg Flolan reconstituit și diluat într-un volum total de 100 ml solvent.

Calcularea ratei de perfuzare:

Ratele de perfuzare pot fi calculate utilizând formula pentru dializa renală de mai sus. Exemple de concentrații utilizate frecvent în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare sunt incluse în tabel.

Rate de perfuzare pentru o concentrație de 5000 nanograme/ml

Exemple de dozare utilizând o Concentrație de 5000 nanograme/ml										
Dozaj (nanograme/kg/ min)	Masa corporală (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
	Rate flux în ml/h									

Rate de perfuzare pentru o concentrație de 15000 nanograme/ml

Exemple de dozare utilizând o Concentrație de 15000 nanograme/ml								
Dozaj (nanograme/kg / min)	Masa corporală (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
	Rate flux în ml/h							

Ratele de perfuzare mai mari, și, prin urmare, soluții mai concentrate pot fi necesare în administrarea pe termen lung a Flolan.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[vezi Anexa 1 – A se completa la nivel național]

{Numele și adresa}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMĂRUL/NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

[A se completa la nivel național]

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

[A se completa la nivel național]

ETICHETARE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

Cutie de CARTON pentru flacoane de pulbere și flacoane de solvent:

Flolan 0,5 mg pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă

Flolan 1,5 mg pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI MEDICAMENTOS

Flolan 0,5 mg pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă

Flolan 1,5 mg pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă

Epoprostenol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI/(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține epoprostenol sodic echivalent cu 0,5 mg epoprostenol.

Fiecare flacon conține epoprostenol sodic echivalent cu 1,5 mg epoprostenol.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Pulbere pentru soluție perfuzabilă: manitol, glicină, clorură de sodiu, hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH)

Solvent pentru uz parenteral: glicină, clorură de sodiu, hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH), apă pentru injecție

Acest medicament conține sodiu: A se vedea prospect pentru mai multe detalii

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă

Pulbere pentru soluție perfuzabilă

Solvent pentru uz parenteral

0,5 mg flacon pulbere pentru soluție perfuzabilă, 1 flacon solvent și o unitate filtrare

0,5 mg flacon pulbere pentru soluție perfuzabilă, 2 flacoane solvent și o unitate filtrare

1,5 mg flacon pulbere pentru soluție perfuzabilă, 1 flacon solvent și o unitate filtrare

1,5 mg flacon pulbere pentru soluție perfuzabilă, 2 flacoane solvent și o unitate filtrare

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pulberea trebuie reconstituită și diluată înainte de perfuzare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intravenoasă

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ PRODUSUL MEDICAMENTOS NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ ESTE NECESAR

Utilizați respectând instrucțiunile medicului

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se citi prospectul pentru perioada de valabilitate a medicamentului reconstituit/diluat

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Pulbere pentru soluție perfuzabilă:

A se păstra flacoanele la temperaturi sub 25°C. A se feri de lumină. A se păstra uscate. A nu se refrigera. A se păstra în ambalajul original.

Solvent pentru uz parenteral:

A se păstra solventul la temperaturi sub 25°C. A nu se refrigera. A se feri de lumină. A se păstra în ambalajul original.

Solventul nu conține conservanți; în consecință un flacon trebuie utilizat o singură dată și apoi aruncat.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa 1 – A se completa la nivel național]

{Nume și adresă}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. NUMĂR DE LOT

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

[A se completa la nivel național]

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

[A se completa la nivel național]

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE

ETICHETĂ pentru flacon solvent

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Solvent pentru uzul parenteral al Flolan
Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă
A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP
A se citi prospectul pentru perioada de valabilitate a medicamentului reconstituit/diluat

4. NUMĂR DE LOT

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

Fiecare flacon conține 50ml solvent pentru uz parenteral.

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE

ETICHETĂ pentru flacon solvent

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Flolan 0,5 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă
Flolan 0,5 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă
Administrare intravenoasă
Epoprostenol

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă
A se citi prospectul înainte de utilizare

3. DATA DE EXPIRARE

EXP
A se citi prospectul pentru perioada de valabilitate a medicamentului reconstituit/diluat

4. NUMĂR DE LOT

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

Fiecare flacon conține 0,5 mg epoprostenol (în forma epoprostenol sodic)
Fiecare flacon conține 1,5 mg epoprostenol (în forma epoprostenol sodic)

6. ALTE INFORMAȚII

PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Flolan 0,5 mg Pulbere și Solvent pentru Soluție Perfuzabilă **Flolan 1,5 mg Pulbere și Solvent pentru Soluție Perfuzabilă**

Epoprostenol

Citiți cu atenție acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Flolan și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Flolan
3. Cum să utilizați Flolan
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Flolan
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Flolan și pentru ce se utilizează

Flolan conține substanța activă epoprostenol care aparține grupului de medicamente denumite prostaglandine, care opresc coagularea sângelui și dilată vasele de sânge.

Flolan este utilizat în tratamentul unei boli a plămânilor denumite „hipertensiune arterială pulmonară”. Această boală presupune o presiune sanguină ridicată în vasele de sânge din plămâni. Flolan dilată vasele de sânge pentru a scădea tensiunea arterială din plămâni.

Flolan este utilizat pentru a preveni coagularea sângelui în timpul dializei renale atunci când nu este utilizată heparina.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Flolan

Nu luați Flolan

- **dacă sunteți alergic** la Flolan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la punctul 6).
- dacă suferiți de **insuficiență cardiacă**.
- dacă după începutul tratamentului în plămâni dumneavoastră se va acumula o cantitate de lichid care vă cauzează dificultăți de respirație.

Dacă oricare dintre aceste puncte vi se aplică, **nu luați Flolan** înainte de a vă consulta cu medicul dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze Flolan medicul dumneavoastră trebuie să afle:

- dacă aveți probleme **de sângerare**.

Leziuni ale pielii la locul de injectare

Flolan este injectat intravenos. Este important ca medicamentul să nu se scurgă din venă în țesuturile înconjurătoare. Dacă acest lucru se întâmplă, pielea ar putea fi afectată. Simptomele sunt:

- sensibilitate
- arsuri
- înțepături
- umflături
- roșeață

Acestea pot fi urmate de apariția bășicilor și de exfoliere. În timpul tratamentului cu Flolan este important să verificați zona de injectare.

Contactați imediat un spital pentru sfaturi dacă în zonă apare o rană, dacă zona devine inflamată, dureroasă sau dacă observați apariția bășicilor sau a exfolierii.

Efectul Flolan asupra tensiunii arteriale și a ritmului cardiac

Flolan poate face inima să bată mai rapid sau mai încet. De asemenea, tensiunea arterială poate să devină prea scăzută. În timp ce sunteți tratat cu Flolan ritmul dumneavoastră cardiac și tensiunea arterială vor fi monitorizate. Simptomele tensiunii arteriale scăzute includ **amețeală** și **leșin**.

Dacă prezentați aceste simptome **anunțați medicul**. Ar putea să fie nevoie ca doza dumneavoastră să fie scăzută sau ca perfuzarea să fie oprită.

Flolan împreună cu alte medicamente

Anunțați medicul sau farmacistul dacă luați sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv medicamente obținute fără prescripție medicală.

Unele medicamente pot afecta modul în care acționează Flolan, sau vor crește probabilitatea de apariție a efectelor adverse. Flolan poate afecta la rândul său felul în care acționează alte medicamente, în cazul administrării simultane. Aceste medicamente includ:

- medicamente utilizate pentru a **trata tensiunea arterială crescută**
- medicamente utilizate pentru a **preveni formarea cheagurilor de sânge**
- medicamente utilizate pentru a **dizolva cheagurile de sânge**
- medicamente utilizate pentru a trata **inflamațiile sau durerea** (numite și „AINS”)
- digoxină (utilizată în tratamentul **bolilor de inimă**).

Anunțați medicul sau farmacistul dacă luați oricare din aceste medicamente.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament întrucât simptomele dumneavoastră s-ar putea înrăutăți pe perioada sarcinii.

Nu se cunoaște dacă componentele din Flolan se elimină în lapte. **Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Flolan.**

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Tratamentul dumneavoastră ar putea afecta capacitatea de a conduce vehicule și folosi utilaje.

Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă nu vă simțiți bine.

Flolan conține sodiu.

3. Cum să luați Flolan

Luați întotdeauna acest medicament conform indicațiilor medicului sau farmacistului. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Medicul va decide care este doza potrivită de Flolan pentru dumneavoastră. Cantitatea administrată este bazată pe masa corporală și pe tipul de boală de care suferiți. Doza dumneavoastră poate fi crescută sau scăzută în funcție de cât de bine reacționați la tratament.

Flolan este administrat prin perfuzare lentă (picurare) în venă.

Hipertensiune arterială pulmonară

Prima ședință de tratament se va efectua la spital, deoarece medicul trebuie să vă monitorizeze și să stabilească doza optimă pentru dumneavoastră.

Veți începe cu o perfuzie de Flolan. Doza va fi crescută, până la ameliorarea simptomelor și până la o cantitate la care efectele adverse sunt controlabile. Odată ce a fost găsit dozajul optim, un cateter (o linie venoasă) va fi montată într-una din venele dumneavoastră. Puteți din acest moment să fiți tratat utilizând o pompă de perfuzare.

Dializa renală

Vi se vor administra perfuzii cu Flolan pe parcursul întregii durate a tratamentului.

Utilizarea Flolan acasă (doar în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare)

Dacă vă tratați acasă, medicul sau asistenta vă vor arăta cum să preparați și utilizați Flolan. Vă vor sfătui de asemenea cum să încetați tratamentul dacă este nevoie. Oprirea tratamentului cu Flolan trebuie făcută treptat. Este foarte important să urmați **toate** instrucțiunile cu atenție.

Flolan este comercializat sub formă de pulbere într-un flacon de sticlă. Înainte de a fi utilizată, pulberea trebuie dizolvată în lichidul pus la dispoziție. Lichidul nu conține niciun conservant. Dacă aveți lichid rămas de la o utilizare anterioară, acesta trebuie aruncat.

Îngrijirea cateterului

Dacă vi s-a montat un cateter în venă este **foarte important** să păstrați zona curată, altfel ați putea să vă infectați. Medicul dumneavoastră sau asistenta vă vor arăta cum să curățați cateterul și zona din jurul său. Este foarte important să urmați toate instrucțiunile cu atenție.

Dacă luați mai mult Flolan decât trebuie

Solicitați asistență medicală de urgență dacă credeți că ați luat sau vi s-a administrat prea mult Flolan. Simptomele supradozajului pot include cefalee, grețuri, vărsături, ritm accelerat al inimii, senzație de căldură sau de furnicături sau senzație de leșin (leșin/amețeală).

Dacă uitați să luați Flolan

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Flolan

Oprirea administrării Flolan trebuie făcută treptat. Dacă tratamentul este întrerupt brusc se pot manifesta efecte secundare grave, care includ amețeala, senzație de slăbiciune și dificultăți în respirație. Dacă aveți probleme cu pompa de perfuzare sau cateterul care opresc sau previn desfășurarea optimă a tratamentului cu Flolan, contactați **imediat medicul, asistenta sau spitalul**.

Dacă aveți întrebări suplimentare în legătura cu utilizarea acestui medicament, întrebați medicul, farmacistul sau asistenta.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Anunțați medicului sau asistenta medicală imediat, întrucât acestea pot fi simptome ale unei infecții sanguine sau a unei tensiunii arteriale scăzute sau a unei hemoragii grave:

- Aveți senzația că inima bate mai rapid, sau aveți dureri în piept sau dificultăți în respirație.
- Vă simțiți amețit sau aveți senzație de leșin, mai ales stând în picioare.
- Aveți febră sau friguri.
- Aveți sângerări mai frecvente sau perioade de sângerare mai lungi.

Discutați cu medicul, farmacistul sau asistenta despre orice alte efecte adverse, inclusiv cele nemenționate în acest prospect.

Efecte adverse foarte frecvente

Acestea pot afecta **mai mult de 1 persoană din 10**:

- dureri de cap
- dureri în zona mandibulei
- dureri
- stare de rău (vărsături)
- senzație de rău (greturi)
- diaree
- înroșire a feței

Efecte adverse frecvente

Acestea pot afecta **până la 1 persoană din 10**:

- infecții ale sângelui (septicemie)
- bătăi mai rapide ale inimii
- bătăi mai lente ale inimii
- tensiune arterială scăzută
- sângerări localizate, de exemplu din nas sau din gingii și apariția vânătăilor mai ușor decât normal
- disconfort sau dureri la nivelul stomacului
- dureri la nivelul toracelui
- dureri articulare
- senzație de anxietate, nervozitate
- erupții tranzitorii pe piele
- dureri la locul de injectare

Efecte adverse comune care pot fi relevate de testele de sânge

- scăderea numărului plachetelor sanguine (celule care ajută sângele să se coaguleze)

Efecte adverse mai puțin comune

Acestea pot afecta **până la 1 din 100** de persoane:

- transpirație în exces
- uscăciunea gurii

Efecte adverse rare

Acestea pot afecta **până la 1 din 1000** de persoane:

- infecție în locul de injectare

Efecte adverse foarte rare

Acestea pot afecta **până la 1 din 10000** de persoane:

- constricție toracică
- senzație de oboseală, slăbiciune
- senzație de agitație
- paloare

- roșeață la locul de injectare
- hiperactivitatea glandei tiroidă
- blocaj al cateterului

Alte efecte adverse

Nu se cunoaște câți oameni sunt afectați:

- acumulare de lichid în plămâni (edem pulmonar)
- creșterea concentrației de zahăr (glucoză) în sânge

5. Cum se păstrează Flolan

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă.

Nu păstrați la temperaturi mai mari de 25°C.

Păstrați Flolan într-un loc uscat.

Păstrați în ambalajul de carton original, pentru a feri de lumină.

Nu refrigerati.

Hipertensiune arterială pulmonară

Odată ce pulberea Flolan a fost dizolvată și diluată, ar trebui în mod ideal utilizată imediat. Dacă vi se administrează Flolan cu ajutorul unei pompe de perfuzare, o „pungă rece” ar putea fi utilizată pentru a menține temperatura soluției.

Atunci când utilizați o „pungă rece”, soluția poate fi păstrată în pompă timp de 24 de ore la o temperatură de 2 - 8°C dacă acest lucru este necesar. Punga rece trebuie schimbată în mod regulat în timpul zilei pentru a menține temperatura soluției.

Dacă nu utilizați o „pungă rece”, soluția poate fi păstrată în pompă:

- până la 12 ore la 25°C, dacă tocmai a fost preparată
- până la 8 ore dacă a fost preparată anterior și păstrată la 2-8°C.

Dializa renală

Odată ce Flolan a fost dizolvat și diluat, orice soluție neutilizată poate fi păstrată la 25°C și utilizată într-un interval de 12 ore.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Flolan

Substanța activă este epoprostenol sodic. Injecțiile Flolan au concentrații diferite.

Fiecare flacon conține fie:

- 0,5 mg epoprostenol sodic
- 1,5 mg epoprostenol sodic

Celelalte componente sunt manitol, glicină, clorură de sodiu, hidroxid de sodiu și apă.

Cum arată Flolan și conținutul ambalajului

Injecție:

Flolan este o soluție injectabilă alcătuită din pulbere și soluție. Pulberea este albă sau alburie, iar soluția este limpede și incoloră.

Există patru ambalaje de Flolan disponibile pentru utilizare în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare, conținutul fiecărui ambalaj fiind:

- Un flacon de 0,5 mg pulbere și una sau două flacoane solvent și o unitate de filtrare.
- Un flacon de 1,5 mg pulbere și una sau două flacoane solvent și o unitate de filtrare.
- Un flacon de 0,5 mg pulbere.
- Un flacon de 1,5 mg pulbere.

Nu toate mărimile de ambalaje sunt disponibile pe toate piețele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

[Vezi Anexa 1 – A se completa la nivel național]

{Nume și adresă}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Acest produs este autorizat în statele membre SEE sub următoarele denumiri:

[Vezi Anexa 1 – A se completa la nivel național]

Acest prospect a fost revizuit în <{LL/AAAA}><{luna AAAA}>.

<----->

<Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății>

7. INFORMAȚII PENTRU PROFESIONIȘTII DIN DOMENIUL SĂNĂȚĂȚII

Dializa renală

Există un singur ambalaj disponibil pentru uz în dializa renală:

- Un flacon de 0,5 mg pulbere și un flacon de solvent

Reconstituire:

1. Utilizați pentru reconstituire doar solventul livrat împreună cu medicamentul.
2. Trageți aproximativ 10 ml de solvent într-o seringă sterilă, injectați-l apoi în flaconul conținând 0,5 mg pulbere Flolan liofilizată și agitați ușor până la dizolvarea pulberii.
3. Trageți soluția Flolan rezultată în seringă, injectați-o în solventul rămas și amestecați minuțios.

Această soluție este acum denumită soluție concentrată și conține 10000 nanograme/ml Flolan. Doar această soluție concentrată este potrivită pentru o diluare ulterioară înainte de utilizare.

Atunci când 0,5 mg pulbere Flolan pentru perfuzie intravenoasă este reconstituită cu 50 ml de solvent, injecția finală are un pH de aproximativ 10,5 și un conținut de ioni de sodiu de aproximativ 56 mg.

Diluare:

Soluția concentrată este în mod normal diluată din nou înainte de utilizare. Poate fi diluată cu soluție de clorură de sodiu 0,9%, în condițiile în care nu se depășește proporția de 6 părți de soluție de clorură de sodiu 0,9% la 1 parte soluție concentrată ex. 50 ml soluție concentrată diluată cu un maxim de 300 ml soluție de clorură de sodiu 0,9%.

Alte lichide intravenoase utilizate frecvent nu sunt potrivite pentru diluarea soluției concentrate întrucât nu se poate obține pH-ul necesar. Soluțiile Flolan sunt mai puțin stabile la un pH scăzut.

Pentru a dilua soluția concentrată, aspirați-o într-o seringă mai mare și apoi atașați filtrul steril din pachet seringii.

Dispersați soluția concentrată direct în soluția de perfuzare aleasă aplicând presiune fermă dar nu excesivă; timpul specific de filtrare a 50 ml de soluție concentrată este de 70 de secunde. Amestecați bine. Unitate de filtrare trebuie utilizată doar o dată și apoi aruncată.

Atunci când este reconstituită și diluată așa cum este descris mai sus, soluția perfuzabilă Flolan are un pH de aproximativ 10 și va menține 90% din potența inițială timp de aproximativ 12 ore la 25°C.

Calcularea ratei de perfuzare:

Rata de perfuzare poate fi calculată aplicând următoarea formulă:

$$\text{Rata perfuzare (mL/min)} = \frac{\text{dozaj (nanogram/kg/min)} \times \text{masa corporală (kg)}}{\text{concentrație soluție (nanogram/ml)}}$$

$$\text{Rata de perfuzare (ml/h)} = \text{Rata de perfuzare (ml/min)} \times 60$$

Pentru administrarea utilizând o pompă capabilă să perfuzeze constant la un volum mic, cantități potrivite de soluție concentrată pot fi diluate cu soluție sterilă de clorură de sodiu 0,9%.

Hipertensiune arterială pulmonară

Există 4 ambalaje disponibile pentru utilizare în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare, după cum urmează:

- Un flacon de 0,5 mg pulbere cu una sau două flacoane de solvent și o unitate de filtrare.
- Un flacon de 0,5 mg pulbere cu una sau două flacoane de solvent și o unitate de filtrare.
- Un flacon de 0,5 mg pulbere.
- Un flacon de 1,5 mg pulbere.

Nu toate mărimile sunt disponibile pentru comercializare pe toate piețele.

Inițial trebuie utilizat un ambalaj care conține solvent pentru uzul parenteral. În timpul tratamentului cronic cu Flolan, concentrația finală a soluției poate fi crescută prin adăugarea unui flacon de 0,5 mg sau de 1,5 mg de Flolan liofilizat.

Doar flacoanele având aceeași cantitate ca cea inclusă în pachetul inițial pot fi utilizate pentru a crește concentrația finală a soluției.

Reconstituire:

1. Utilizați pentru reconstituire doar solventul livrat împreună cu medicamentul.
2. Trageți aproximativ 10 ml de solvent într-o seringă sterilă, injectați-l apoi în flaconul conținând 0,5 mg pulbere Flolan liofilizată și agitați ușor până la dizolvarea pulberii.
3. Trageți soluția Flolan rezultată în seringă, injectați-o în solventul rămas și amestecați minuțios.

Această soluție este acum denumită soluție concentrată și conține 10000 nanograme/ml (pentru concentrația de 0,5 mg) sau 30000 nanograme per ml Flolan (pentru concentrația de 1,5 mg). Doar această soluție concentrată este potrivită pentru o diluare ulterioară înainte de utilizare.

Atunci când 0,5 mg pulbere Flolan pentru perfuzie intravenoasă este reconstituită cu 50 ml de solvent, injecția finală are un pH de aproximativ 10,5 și un conținut de ioni de sodiu de aproximativ 56 mg.

Diluare:

Flolan poate fi utilizat fie ca soluție concentrată fie în formă diluată în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare. Doar solventul livrat împreună cu medicamentul poate fi utilizat pentru o diluare suplimentară a soluției Flolan reconstituite. Soluția de clorură de sodiu 0,9% nu trebuie utilizată atunci când Flolan urmează a fi utilizat în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare.

Pentru a dilua soluția concentrată, trageți-o într-o seringă mai mare și apoi atașați filtrul steril din pachet seringii.

Dispersați soluția concentrată direct în solvent aplicând presiune fermă, dar nu excesivă; timpul specific de filtrare al unei soluții concentrate de 50 ml este de 70 de secunde. Amestecați bine.

Filtrul trebuie utilizat o singură dată și apoi aruncat.

Concentrații frecvent utilizate în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare sunt după cum urmează:

- 5000 nanograme/ml – Un flacon conținând 0,5 mg Flolan reconstituit și diluat într-un volum total de 100 ml solvent.
- 10000 nanograme/ml – Două flacoane conținând 0,5 mg Flolan reconstituite și diluate într-un volum total de 100 ml solvent.
- 15000 nanograme/ml – 1,5 mg Flolan reconstituit și diluat într-un volum total de 100 mL solvent.

Calcularea ratei de perfuzare:

Rata de perfuzare poate fi calculată aplicând următoarea formulă:

$$\text{Rata perfuzare (ml/min)} = \frac{\text{dozaj (nanogram/kg/min)} \times \text{masa corporală (kg)}}{\text{concentrație soluție (nanogram/ml)}}$$

$$\text{Rata de perfuzare (ml/h)} = \text{Rata de perfuzare (ml/min)} \times 60$$

Ratele de perfuzare mai mari, și prin urmare, soluții mai concentrate pot fi necesare în tratamentul pe termen lung cu Flolan.

Condiții speciale de păstrare

A nu se păstra la temperaturi mai mari de 25°C.

A se păstra în cutia de carton pentru a se feri de lumină.

A se păstra uscat.

A nu se refrigera.

Orice pungă rece utilizată trebuie să fie capabilă să mențină temperatura soluției reconstituite.

A se păstra între 2-8°C pentru întreaga perioadă de administrare.

Reconstituirea și diluarea trebuie efectuate imediat înainte de utilizare.

Solventul nu conține conservanți; în consecință un flacon trebuie utilizat o singură dată și apoi aruncat.