

Príloha III

Súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie na obale a písomná informácia pre používateľov

Poznámka: Tento súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie na obale a písomná informácia pre používateľov sú verziou platnou v čase rozhodnutia Komisie.

Príslušné úrady členských štátov po rozhodnutí Komisie spolu s referenčným členským štátom budú informáciu o produkte aktualizovať podľa potreby. Tento súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie na obale a písomná informácia pre používateľov preto nemusia nevyhnutne predstavovať súčasný text.

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU,
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV**

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Flolan 0,5 mg prášok a rozpúšťadlo na infúzny roztok
Flolan 1,5 mg prášok a rozpúšťadlo na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Epoprostenol 0,5 mg prášok na infúzny roztok:

Každá injekčná liekovka obsahuje sodnú soľ epoprostenolu v množstve zodpovedajúcom 0,5 mg epoprostenolu.

Jeden ml rekonštituovaného koncentrovaného roztoku obsahuje epoprostenol (vo forme sodnej soli epoprostenolu) 10 000 nanogramov.

Epoprostenol 1,5 mg prášok na infúzny roztok:

Každá injekčná liekovka obsahuje sodnú soľ epoprostenolu v množstve zodpovedajúcom 1,5 mg epoprostenolu.

Jeden ml rekonštituovaného koncentrovaného roztoku obsahuje epoprostenol (vo forme sodnej soli epoprostenolu) 30 000 nanogramov.

Množstvo sodíka prítomného v rekonštituovanom koncentrovanom roztoku sa rovná približne 55,9 mg. Množstvo sodíka prítomného v prášku na infúzny roztok sa rovná približne 2,7 mg v jednej injekčnej liekovke.

Množstvo sodíka prítomného v rozpúšťadle na parenterálne použitie sa rovná približne 53,2 mg v jednej injekčnej liekovke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na prípravu infúzneho koncentráту:

- Biely alebo šedobiely lyofilizovaný prášok

Rozpúšťadlo na parenterálne použitie:

- Číry, bezfarebný roztok (pH 10,3 - 10,8)

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Flolan je indikovaný na:

Pľúcnu artériovú hypertenziu

Flolan je indikovaný na liečbu pľúcnej artériovej hypertenzie (PAH) (idiopatickej alebo hereditárnej PAH a PAH spájanej s ochoreniami spojivového tkaniva) u pacientov s príznakmi funkčnej triedy III - IV podľa WHO s cieľom zlepšiť zátťažovú kapacitu (pozri časť 5.1).

Obličkovú dialýzu

Flolan je indikovaný na použitie pri hemodialýze v urgentných prípadoch, v ktorých pri použití heparínu hrozí vysoké riziko vzniku alebo zhoršenia krvácania, alebo v ktorých je použitie heparínu kontraindikované z iných dôvodov (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Epoprostenol je určený iba na intravenózne podanie kontinuálnou infúziou.

Pľúcna artériová hypertenzia

Liečbu musí začať a sledovať iba lekár so skúsenosťami v liečení pľúcnej artériovej hypertenzie.

Krátkodobá (akútne) titrácia dávky:

Táto procedúra sa musí uskutočniť v nemocnici a musí byť pri nej k dispozícii adekvátne resuscitačné vybavenie.

Krátkodobá titrácia dávky, pri ktorej sa liek podáva periférnym alebo centrálnym žilovým katétrom, je potrebná na stanovenie rýchlosti podávania dlhodobej infúzie. Infúzia sa má začať podávať rýchlosťou 2 nanogramy/kg/min a zvyšovať vždy o 2 nanogramy/kg/min každých 15 minút alebo v dlhších časových intervaloch až do dosiahnutia maximálneho zlepšenia hemodynamických parametrov alebo do vzniku farmakologických účinkov obmedzujúcich veľkosť dávky.

Ak počiatková rýchlosť podávania infúzie 2 nanogramy/kg/min nie je tolerovaná, treba určiť nižšiu dávku, ktorú bude pacient tolerovať.

Dlhodobá kontinuálna infúzia:

Dlhodobá kontinuálna infúzia Flolanu sa má podávať pomocou centrálného žilového katétra. Až do vytvorenia centrálného žilového prístupu sa liek môže podávať i.v. infúziou do periférnej žily. Dlhodobé infúzie sa majú začať podávať rýchlosťou o 4 nanogramy/kg/min nižšou ako bola maximálna tolerovaná rýchlosť podávania infúzie stanovená počas krátkodobej titrácie dávky. Ak je maximálna tolerovaná rýchlosť podávania infúzie nižšia ako 5 nanogramov/kg/min, dlhodobá infúzia sa má začať podávať rýchlosťou predstavujúcou polovicu maximálnej tolerovanej rýchlosti podávania infúzie.

Úprava dávkovania:

Zmeny rýchlosti podávania dlhodobej infúzie sa majú robiť na základe toho, či pacientove príznaky pľúcnej artériovej hypertenzie pretrvávajú, recidivujú alebo sa zhoršujú, alebo na základe výskytu nežiaducej reakcie spôsobenej nadmernými dávkami Flolanu.

Vo všeobecnosti treba očakávať, že počiatkovú dávku podávanú dlhodobou infúziou bude postupom času potrebné zvyšovať. O zvýšení dávky treba uvažovať vtedy, keď príznaky pľúcnej artériovej hypertenzie pretrvávajú alebo keď po počiatkovom zlepšení dôjde k ich recidíve. Rýchlosť podávania infúzie sa má zvyšovať o 1 až 2 nanogramy/kg/min v dostatočne dlhých časových intervaloch umožňujúcich zhodnotenie klinickej odpovede; tieto intervaly majú byť minimálne 15-minútové. Po stanovení novej rýchlosti podávania infúzie treba pacienta sledovať a počas niekoľkých hodín mu treba kontrolovať krvný tlak v stojí a v ľahu a srdcovú frekvenciu kvôli uisteniu sa, že nová dávka je tolerovaná.

Počas dlhodobej infúzie si môže výskyt farmakologických nežiaducich účinkov závislých od dávky a podobných tým, ktoré sa pozorovali počas obdobia titrácie dávky, vyžiadať zníženie rýchlosti podávania infúzie, ale občas môžu nežiaduce reakcie ustúpiť aj bez úpravy dávky. Dávky sa musia znižovať postupne vždy o 2 nanogramy/kg/min každých 15 minút alebo v dlhších časových intervaloch až do ústupu nežiaducich účinkov obmedzujúcich veľkosť dávky. Potrebné je vyhnúť sa náhlemu vysadeniu Flolanu alebo veľkým prudkým zníženiam rýchlosti podávania infúzie kvôli riziku vzniku potenciálne fatálneho rebound fenoménu (pozri časť 4.4). S výnimkou život ohrozujúcich situácií (napr. bezvedomie, kolaps, atď.) sa rýchlosť podávania infúzie Flolanu môže upravovať iba pod dohľadom lekára.

Obličková dialýza

Flolan je vhodný len na kontinuálnu intravenóznú infúziu alebo sa pridáva do krvi prichádzajúcej do dialyzátora.

Zistilo sa, že u dospelých sú efektívne nasledujúce schémy infúzie:

Pred dialýzou: 4 nanogramy/kg/min intravenózne počas 15 minút

Počas dialýzy: 4 nanogramy/kg/min do arteriálneho vstupu dialyzátora

Po skončení dialýzy sa má podávanie infúzie zastaviť.

Odporúčaná dávka na obličkovú dialýzu sa môže prekročiť iba za starostlivého sledovania krvného tlaku pacienta.

Starší pacienti

Nie sú k dispozícii špecifické informácie o použití Flolanu pri obličkovej dialýze alebo pľúcnej artériovej hypertenzii u pacientov starších ako 65 rokov. Vo všeobecnosti platí, že u staršieho pacienta treba dávku voliť obozretne a pri zohľadnení častejšieho výskytu zníženej funkcie pečene, obličiek (v prípade pľúcnej artériovej hypertenzie) alebo srdca a pridruženého ochorenia alebo inej farmakologickej liečby.

Deti a dospievajúci

Bezpečnosť a účinnosť epoprostenolu u detí mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené.

Spôsob podania

Príprava roztoku Flolanu určeného na intravenózne injekčné podanie:

Rekonštituované roztoky, pripravené v reálnom čase, sa musia podať najneskôr do 12 hodín, keď sa používajú pri izbovej teplote (medzi 15 °C a 25 °C). Musia sa uchovávať pri teplote do 25 °C a chrániť pred svetlom.

Rekonštituované roztoky Flolanu sa pred použitím pri izbovej teplote môžu uchovávať v chladničke pri teplote v rozmedzí 2 °C až 8 °C počas maximálne 40 hodín. V tomto prípade sa roztoky musia použiť najneskôr do 8 hodín, keď sa podávajú pri izbovej teplote.

Pred podaním sa rekonštituovaný roztok musí skontrolovať. Jeho použitie je zakázané, ak došlo k zmene jeho farby, alebo ak obsahuje cudzorodé častice.

Ďalšie pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Epoprostenol sa nesmie podať formou bolusovej injekcie.

4.3 Kontraindikácie

Flolan je kontraindikovaný u pacientov:

- so známou precitlivosťou na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- s kongestívnym srdcovým zlyhaním na podklade závažnej dysfunkcie ľavej komory.
- Flolan sa nesmie používať dlhodobo u pacientov, u ktorých vznikol pľúcny edém počas obdobia titrácie dávky.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Keďže výsledné infúzne roztoky majú vysokú hodnotu pH, treba dbať na to, aby počas ich podávania nedošlo k extravazácii a k následnému riziku poškodenia tkaniva.

Flolan je silne účinné pľúcne a systémové vazodilatans. Kardiovaskulárne účinky objavujúce sa počas infúzie vymiznú do 30 minút po skončení jej podávania.

Flolan je silne účinný inhibítor agregácie trombocytov, a preto treba vziať do úvahy zvýšené riziko krvácajúcich komplikácií, najmä u pacientov s ďalšími rizikovými faktormi vzniku krvácania (pozri časť 4.5).

Ak počas podávania Flolanu dôjde k nadmernej hypotenzii, má sa znížiť dávka alebo ukončiť podávanie infúzie. Pri predávkovaní môže byť hypotenzia závažná a môže viesť k strate vedomia (pozri časť 4.9).

Počas podávania Flolanu treba sledovať krvný tlak a srdcovú frekvenciu.

Flolan môže srdcovú frekvenciu buď spomaľovať, alebo zrýchľovať. Uvedená zmena zrejme závisí tak od východiskovej srdcovej frekvencie, ako aj od koncentrácie podávaného Flolanu.

Účinky Flolanu na srdcovú frekvenciu môžu byť maskované pri súbežnom užívaní liekov, ktoré ovplyvňujú kardiovaskulárne reflexy.

U pacientov s ochorením koronárnych artérií sa odporúča mimoriadna obozretnosť.

Pri podávaní Flolanu boli hlásené zvýšené hladiny glukózy v sére (pozri časť 4.8).

Pľúcna artériová hypertenzia

U niektorých pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou vznikol počas obdobia titrácie dávky pľúcny edém, ktorý môže súvisieť s pľúcnou venookluzívnou chorobou. Flolan sa nesmie používať dlhodobo u pacientov, u ktorých vznikol pľúcny edém počas obdobia titrácie dávky (pozri časť 4.3).

S výnimkou život ohrozujúcich situácií je potrebné vyhnúť sa náhlemu vysadeniu liečby alebo prerušeniu podávania infúzie. Náhle prerušenie liečby pľúcnej artériovej hypertenzie môže viesť k *rebound* fenoménu, ktorý môže mať za následok závraty, slabosť, zhoršenie dyspnoe a môže spôsobiť smrť (pozri časť 4.2).

Flolan sa podáva kontinuálnou infúziou pomocou permanentne zavedeného centrálného žilového katétra, ktorý je napojený na malú, prenosnú infúznú pumpu. Liečba Flolanom si preto vyžaduje, aby sa pacient zaviazal k zaisteniu sterilných podmienok pri rekonštitúcii lieku, k podávaniu lieku, k starostlivosti o permanentný centrálny žilový katéter a aby sa zabezpečila intenzívna a pokračujúca edukácia pacienta.

Pri príprave lieku a pri starostlivosti o katéter sa musia dodržiavať sterilné podmienky. Dokonca aj krátke prerušenia prísunu Flolanu môžu viesť k rýchlemu zhoršeniu príznakov. Rozhodnutie podávať Flolan na liečbu pľúcnej artériovej hypertenzie sa musí zakladať na tom, že pacient plne chápe, že je vysoká pravdepodobnosť, že liečba Flolanom bude potrebná dlhodobo, možno i roky, a treba starostlivo zvážiť, či je pacient schopný akceptovať permanentný i.v. katéter a infúznú pumpu a starať sa o ne.

Obličková dialýza

Hypotenzný účinok Flolanu môže byť zosilnený pri použití acetátového tlmivého roztoku v dialyzačnom roztoku počas obličkovej dialýzy.

Pri podávaní Flolanu počas obličkovej dialýzy treba zaistiť, aby sa srdcový výdaj zvýšil minimálne tak, aby nedošlo k zníženiu prísunu kyslíka do periférnych tkanív.

Flolan nie je konvenčné antikoagulans. Pri obličkovej dialýze sa Flolan úspešne používal namiesto heparínu, ale v malom počte dialýz došlo k vytvoreniu krvnej zrazeniny v dialyzačnom okruhu, čo si vyžiadalo ukončenie dialýzy. Keď sa Flolan používa samostatne, nemusí byť meranie hodnôt, napríklad aktivovaného času zrážania plnej krvi (ACT), spoľahlivé.

Rozpúšťadlo neobsahuje žiadnu konzervačnú látku; preto sa injekčná liekovka môže použiť iba raz a potom sa musí zlikvidovať.

Tento liek obsahuje sodík, čo musia vziať do úvahy pacienti na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Keď sa Flolan podáva pacientom, ktorí sú súbežne liečení antikoagulanciami, odporúča sa štandardné sledovanie antikoagulačných parametrov.

Vazodilatačné účinky Flolanu a iných vazodilatancií sa pri ich súbežnom podávaní môžu zvýšiť.

Tak ako iné analógy prostaglandínov, aj Flolan môže znižovať trombolytickú účinnosť aktivátora tkanivového plazminogénu (t-PA) zvyšovaním hepatálneho klírensu t-PA.

Pri súbežnom použití NSAID alebo iných liekov, ktoré ovplyvňujú agregáciu trombocytov, môže Flolan zvyšovať riziko vzniku krvácania.

U pacientov liečených digoxínom môže po začatí liečby Flolanom dôjsť k zvýšeniu koncentrácií digoxínu a hoci je ich zvýšenie prechodné, u pacientov náchylných na toxicitu digoxínu môže byť klinicky významné.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii je obmedzené množstvo údajov o použití epoprostenolu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Keďže chýbajú alternatívne lieky, epoprostenol sa môže použiť u žien, ktoré sa rozhodnú pokračovať v gravidite, napriek známemu riziku vzniku pľúcnej artériovej hypertenzie počas gravidity.

Laktácia

Nie je známe, či sa epoprostenol alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené. Laktácia má byť počas liečby Flolanom ukončená.

Fertilita

Nie sú k dispozícii údaje o účinkoch epoprostenolu na fertilitu u ľudí. Reprodukčné štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne účinky na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pľúcna artériová hypertenzia a jej liečba môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Nie sú k dispozícii údaje o účinku Flolanu používaného pri obličkovej dialýze na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce príhody sú nižšie uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie výskytu. Frekvencie výskytu sú definované takto: veľmi časté $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$); časté $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ($\geq 1\%$ a $< 10\%$); menej časté $\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ a $< 1\%$); zriedkavé $\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$ ($\geq 0,01\%$ a $< 0,1\%$); veľmi zriedkavé $< 1/10\,000$ ($< 0,01\%$) a neznáme (z dostupných údajov).

Infekcie a nákazy	
Časté	Sepsa, septikémia (väčšinou súvisiace so spôsobom aplikácie Flolanu) ¹
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Časté	Znížený počet trombocytov, krvácanie na rôznych miestach (napr. pľúcne, gastrointestinálne krvácanie, epistaxa, intrakraniálne krvácanie, krvácanie po zákroku, retroperitoneálne krvácanie)
Poruchy endokrinného systému	
Veľmi zriedkavé	Hypertyreóza
Psychické poruchy	
Časté	Úzkosť, nervozita
Veľmi zriedkavé	Agitovanosť
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	Bolesť hlavy
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté	Tachykardia ² , bradykardia ³
Poruchy ciev	
Veľmi časté	Sčervenanie tváre (pozorované dokonca aj u pacientov v anestézii)
Časté	Hypotenzia
Veľmi zriedkavé	Bledosť
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Neznáme	Pľúcny edém
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	Nauzea, vracanie, hnačka
Časté	Abdominálna kolika, niekedy hlásená ako abdominálny dyskomfort
Menej časté	Suchosť v ústach
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté	Vyrážka
Menej časté	Potenie
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Veľmi časté	Bolesť čeluste
Časté	Artralgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté	Bolesť (nešpecifikovaná)
Časté	Bolesť v mieste vpichu*, bolesť na hrudníku
Zriedkavé	Lokálna infekcia*
Veľmi zriedkavé	Erytém v okolí miesta podania infúzie*, upchatie dlhého i.v. katétra*, malátnosť, pocit zovretia v hrudníku
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Neznáme	Zvýšená hladina glukózy v krvi
* Súvisiace so spôsobom aplikácie Flolanu	

¹ Hlásené boli infekcie súvisiace so zavedeným katétrom vyvolané mikroorganizmami, ktoré sa nie vždy považovali za patogénne (vrátane mikrokokov).
² Tachykardia bola hlásená ako reakcia na Flolan podávaný v dávkach 5 nanogramov/kg/min a nižších.
³ Bradykardia, niekedy sprevádzaná ortostatickou hypotenziou, sa vyskytla u zdravých dobrovoľníkov po dávkach Flolanu vyšších ako 5 nanogramov/kg/min. Bradykardia spojená s výrazným poklesom systolického a diastolického krvného tlaku sa vyskytla u zdravých dobrovoľníkov, ktorí boli pri vedomí, po i.v. podaní dávky Flolanu zodpovedajúcej 30 nanogramom/kg/min.

4.9 Predávkovanie

Hlavným prejavom predávkovania je pravdepodobne hypotenzia.

Príznaky pozorované po predávkovaní Flolanom sú zvyčajne dôsledkom zvýraznených farmakologických účinkov liečiva (napr. hypotenzia a komplikácie hypotenzie).

Ak dôjde k predávkovaniu, treba znížiť dávku alebo ukončiť podávanie infúzie a v prípade potreby prijať vhodné podporné opatrenia; napríklad zvýšenie plazmatického objemu a/alebo úprava prietoku pumpou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotiká; inhibítory agregácie trombocytov okrem heparínu, ATC kód: B01AC09

Spôsob účinku

Sodná soľ epoprostenolu, monosodná soľ epoprostenolu, je prirodzene sa vyskytujúci prostaglandín produkovaný intímou, vnútornou vrstvou cievnej steny. Epoprostenol je najsilnejší známy inhibítor agregácie trombocytov. Je tiež silne účinné vazodilatans.

K mnohým účinkom epoprostenolu dochádza cestou stimulácie adenylátcyklázy, čo vedie k zvýšeným intracelulárnym hladinám cyklického adenosín-3'5'-monofosfátu (cAMP). Popísaná bola postupná stimulácia adenylátcyklázy v ľudských trombocytoch s následnou aktiváciou fosfodiesterázy. Zvýšené hladiny cAMP regulujú intracelulárne koncentrácie vápnika tým, že zvyšujú prestup vápnika z bunky a v dôsledku toho dochádza k inhibícii agregácie trombocytov znížením koncentrácie cytoplazmatického vápnika, od ktorého závisia zmeny tvaru trombocytov, ich zhlukovanie a uvoľňovanie.

Farmakodynamické účinky

Preukázalo sa, že dávka 4 nanogramy/kg/min podávaná infúziou počas 30 minút nemá významný vplyv na srdcovú frekvenciu ani na krvný tlak, hoci pri tejto veľkosti dávky môže dôjsť k sčervenaniu tváre.

Plúcna artériová hypertenzia

Zistilo sa, že intravenózna infúzia epoprostenolu trvajúca do 15 minút vyvoláva od dávky závislé zvýšenie hodnôt srdcového indexu (*cardiac index* - CI) a vývrhového objemu (*stroke volume* - SV) a od dávky závislý pokles pľúcnej cievnej rezistencie (*pulmonary vascular resistance* - PVR), celkovej pľúcnej rezistencie (*total pulmonary resistance* - TPR) a priemerného systémového artériového tlaku (*mean systemic arterial pressure* - SAPm). Účinky epoprostenolu na priemerný artériový tlak v pľúcnici (*mean pulmonary artery pressure* - PAPm) boli u pacientov s PPH (primárnou pľúcnou hypertenziou) premenlivé a nevýznamné.

Dlhodobé kontinuálne infúzie epoprostenolu podávané pacientom s idiopatickou alebo hereditárnou PAH boli sledované v 2 prospektívnych, otvorených, randomizovaných skúšaníach, ktoré trvali 8 týždňov (N = 25) a 12 týždňov (N = 81) a porovnávali epoprostenol plus konvenčnú liečbu so samotnou konvenčnou liečbou. Konvenčná liečba sa medzi pacientmi líšila a zahŕňala niektoré z nasledujúcich liekov alebo všetky

z nich: antikoagulanciá v podstate u všetkých pacientov; perorálne vazodilatanciá, diuretiká a digoxín u polovice až dvoch tretín pacientov; a doplnkový kyslík asi u polovice pacientov. S výnimkou dvoch pacientov s príznakmi funkčnej triedy II podľa *New York Heart Association* (NYHA) mali všetci pacienti príznaky buď funkčnej triedy III, alebo funkčnej triedy IV. Keďže výsledky získané v týchto 2 štúdiách boli podobné, ďalej sú uvedené súhrnné výsledky. Kombinovaná priemerná východisková hodnota v 6-minútovom teste chôdzou (*6-minute walk distance* - 6MWD) bola 266 metrov v skupine s konvenčnou liečbou a 301 metrov v skupine s epoprostenolom plus konvenčnou liečbou.

Zlepšenie oproti východiskovým hodnotám srdcového indexu (0,33 oproti -0,12 l/min/m²), vývrhového objemu (6,01 oproti -1,32 ml/úder srdca), saturácie artériovej krvi kyslíkom (1,62 oproti -0,85%), priemerného artériového tlaku v pľúcnici (-5,39 oproti 1,45 mm Hg), priemerného tlaku v pravej predsieni (-2,26 oproti 0,59 mm Hg), celkovej pľúcnej rezistencie (-4,52 oproti 1,41 Woodových jednotiek), pľúcnej cievnej rezistencie (-3,60 oproti 1,27 Woodových jednotiek) a systémovej cievnej rezistencie (-4,31 oproti 0,18 Woodových jednotiek) bolo štatisticky odlišné medzi pacientmi, ktorí dostávali dlhodobé infúzie epoprostenolu a pacientmi, ktorí epoprostenol nedostávali. Hodnoty priemerného systémoveho artériového tlaku sa medzi týmito dvoma skupinami významne nelíšili (-4,33 oproti -3,05 mm Hg). Zdalo sa, že zlepšenie týchto hemodynamických parametrov pretrvávalo, keď sa epoprostenol podával minimálne 36 mesiacov v otvorenej, nerandomizovanej štúdii.

U pacientov, ktorí počas 8 alebo 12 týždňov dostávali kontinuálnu intravenóznú infúziu epoprostenolu plus konvenčnú liečbu (N = 52), sa v porovnaní s pacientmi, ktorí počas rovnakej doby dostávali samotnú konvenčnú liečbu (N = 54), pozorovalo štatisticky významné zlepšenie záťažovej kapacity (p = 0,001), ktorá sa merala pomocou 6MWT (kombinovaná zmena v 8. a 12. týždni oproti východiskovej hodnote - medián: 49 oproti -4 metrom; priemer: 55 oproti -4 metrom). Zlepšenie bolo zjavné už v prvom týždni liečby. V 12-týždňovej štúdii sa na konci liečebného obdobia zistilo zlepšenie prežívania u pacientov s príznakmi funkčnej triedy III a IV podľa NYHA. Zomrelo osem zo 40 (20 %) pacientov, ktorí dostávali samotnú konvenčnú liečbu, naproti tomu nezomrel žiaden zo 41 pacientov, ktorí dostávali epoprostenol (p = 0,003).

Dlhodobé kontinuálne infúzie epoprostenolu podávané pacientom s PAH/SSD (t.j. PAH pri sklerodermii) boli sledované v prospektívnom, otvorenom, randomizovanom skúšaní, ktoré trvalo 12 týždňov a porovnávalo epoprostenol plus konvenčnú liečbu (N = 56) so samotnou konvenčnou liečbou (N = 55). S výnimkou piatich pacientov s príznakmi funkčnej triedy II podľa NYHA mali všetci pacienti príznaky buď funkčnej triedy III, alebo funkčnej triedy IV. Konvenčná liečba sa medzi pacientmi líšila a zahŕňala niektoré z nasledujúcich liekov alebo všetky z nich: antikoagulanciá v podstate u všetkých pacientov, doplnkový kyslík a diuretiká u dvoch tretín pacientov, perorálne vazodilatanciá u 40 % pacientov a digoxín u tretiny pacientov. Primárnym ukazovateľom účinnosti v štúdii bolo zlepšenie v 6MWT. Priemerná východisková hodnota v 6MWD bola 240 metrov v skupine s konvenčnou liečbou a 270 metrov v skupine s epoprostenolom plus konvenčnou liečbou. U pacientov, ktorí dostávali dlhodobé infúzie epoprostenolu sa v porovnaní s pacientmi, ktorí epoprostenol nedostávali, po 12 týždňoch liečby pozorovalo štatisticky významné zvýšenie hodnoty CI a štatisticky významné zníženie hodnôt PAPm, RAPm, PVR a SAPm.

V skupine, ktorá dostávala epoprostenol plus konvenčnú liečbu sa v porovnaní so skupinou, ktorá dostávala samotnú konvenčnú liečbu, po 12 týždňoch liečby pozoroval štatistický rozdiel (p < 0,001) v zmene oproti východiskovej hodnote v 6MWT (medián: 63,5 oproti -36,0 metrom; priemer: 42,9 oproti -40,7 metrom). U niektorých pacientov bolo zlepšenie zjavné už na konci prvého týždňa liečby. Zvýšenie hodnôt záťažovej kapacity bolo sprevádzané štatisticky významným zlepšením dýchavičnosti, čo sa hodnotilo pomocou Borgovej škály hodnotiacej dýchavičnosť (*Borg Dyspnea Index*). V 12. týždni liečby sa funkčná trieda podľa NYHA zlepšila u 21 z 51 (41 %) pacientov liečených epoprostenolom, naproti tomu sa nezlepšila u žiadneho zo 48 pacientov dostávajúcich samotnú konvenčnú liečbu. U väčšiny pacientov v oboch liečebných skupinách (28/51 [55 %] pacientov liečených epoprostenolom a 35/48 [73 %] pacientov dostávajúcich samotnú konvenčnú liečbu) však nedošlo k žiadnej zmene funkčnej triedy a u 2/51 (4 %) pacientov liečených epoprostenolom a u 13/48 (27 %) pacientov dostávajúcich konvenčnú liečbu došlo k jej zhoršeniu.

U pacientov s PAH/SSD liečených epoprostenolom sa v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali samotnú konvenčnú liečbu, po 12 týždňoch liečby nepozoroval štatistický rozdiel v prežívaní. Na konci liečebného

obdobia sa zistilo, že zomreli 4 z 56 (7 %) pacientov liečených epoprostenolom a 5 z 55 (9 %) pacientov dostávajúcich samotnú konvenčnú liečbu.

Obličková dialýza

Účinky epoprostenolu na agregáciu trombocytov závisia od dávky, keď sa podáva intravenózne v dávke medzi 2 a 16 nanogramami/kg/min, a k významnej inhibícii agregácie trombocytov vyvolanej adenzindifosfátom dochádza pri dávke 4 nanogramy/kg/min a vyššej.

Zistilo sa, že účinky na trombocyty vymiznú v priebehu 2 hodín po skončení infúzie a hemodynamické parametre zmenené vplyvom epoprostenolu sa vrátia k východiskovému stavu v priebehu 10 minút po skončení 60-minútovej infúzie, ktorou sa podávala dávka 1 až 16 nanogramov/kg/min.

Pri vyšších hladinách cirkulujúceho epoprostenolu (20 nanogramov/kg/min) dochádza k rozptýleniu cirkulujúcich agregátov trombocytov a až k dvojnásobnému predĺženiu času krvácania z kože.

Epoprostenol zvyšuje antikoagulačný účinok heparínu približne o 50 %, pravdepodobne znížením uvoľňovania faktoru neutralizujúceho heparín.

Šesť heparínom kontrolovaných štúdií a päť štúdií zameraných na urgentnú liečbu skúmalo, aké má epoprostenol miesto v celkovom liečebnom manažmente pri obličkovej dialýze, a to s využitím rôznych metód. Primárne merania účinnosti zahŕňali odstraňovanie BUN (dusíka močoviny v krvi resp. urey) a kreatinínu počas dialýzy, odstraňovanie tekutiny počas dialýzy (ultrafiltrácia) a zrážanie krvi v mimotelovom obeh.

V hlavných kontrolovaných štúdiách a štúdiách zameraných na urgentnú liečbu došlo k závažnému zrážaniu krvi (vedúcemu k trvalému zastaveniu dialýzy alebo vyžadujúcemu si výmenu umelej obličky) približne v 9 % (n = 56) všetkých dialýz, pri ktorých sa podával epoprostenol, a v < 1 % (n = 1) dialýz, pri ktorých sa podával heparín. Väčšina dialýz, pri ktorých sa podával epoprostenol (67 %) a ktoré si vyžadovali výmenu umelej obličky, bola následne dokončená s použitím epoprostenolu bez toho, že by znovu došlo zrážaniu krvi. Deväť z 27 dialýz, pri ktorých sa podával epoprostenol, však bolo po opakovaných pokusoch neúspešných.

Nezávisle od technických ťažkostí, ktoré sa zriedkavo objavili pri podávaní oboch liekoch, závažné zrážanie krvi obmedzujúce dialýzu sa nevyskytlo v 93 % všetkých dialýz, pri ktorých sa podával epoprostenol a v 99 % všetkých dialýz, pri ktorých sa podával heparín.

Menej závažné zrážanie krvi (dostatočné na to, aby bola potrebná intervencia, ale nevyžadujúce si trvalé zastavenie dialýzy či výmenu umelej obličky) bolo hlásené častejšie počas dialýz, pri ktorých sa podával epoprostenol, ako počas dialýz, pri ktorých sa podával heparín. Menej závažné zrážanie krvi sa nevyskytlo počas žiadnej dialýzy, pri ktorej sa podával heparín a vyskytlo sa v 5 % (n = 32) dialýz, pri ktorých sa podával epoprostenol.

Viditeľné zrážanie krvi (ale nevyžadujúce si intervenciu) bolo hlásené v ďalších 31 % dialýz, pri ktorých sa podával epoprostenol a v 5 % dialýz, pri ktorých sa podával heparín.

Uskutočnili sa 2 hlavné prospektívne kontrolované štúdie, ktorých cieľom bolo preukázať, že pacienti, ktorí podstupujú obličkovú dialýzu a majú zvýšené riziko krvácania, pri podávaní epoprostenolu krvácajú menej často ako pri podávaní heparínu. Každému pacientovi bola náhodne pridelená séria dialýz, pri ktorých sa podával buď heparín, alebo epoprostenol, a absolvoval najviac 6 dialýz pri zaradení do jednej štúdie a najviac 3 dialýzy pri zaradení do druhej štúdie.

Riziko krvácania bolo definované ako:

- veľmi vysoké riziko - prítomnosť aktívneho krvácania v čase začatia dialýzy

- vysoké riziko - aktívne krvácanie vyskytujúce sa v priebehu 3 dní pred dialýzou, ktoré bolo v čase pred dialýzou zastavené; alebo prítomnosť pooperačných alebo poúrazových rán vzniknutých v priebehu 3 dní pred dialýzou

V hlavných kontrolovaných štúdiách dvanásť pacientov s veľmi vysokým rizikom krvácania absolvovalo 35 dialýz, pri ktorých sa podával epoprostenol a 11 pacientov absolvovalo 28 dialýz, pri ktorých sa podával heparín. V štúdiách zameraných na urgentnú liečbu 16 pacientov absolvovalo 24 dialýz, pri ktorých sa podával epoprostenol.

V hlavných kontrolovaných štúdiách sa zistilo, že keď sa pri každej liečbe (heparín alebo epoprostenol) hodnotili všetky dialýzy kombinovane, vyšší počet pacientov, ktorým sa podával heparín, krvácal v priebehu dňa pred dialýzou (N = 13/17 oproti 8/23), v deň dialýzy (N = 25/28 oproti 16/35) a v deň po dialýze (N = 16/24 oproti 5/24) v porovnaní s pacientmi, ktorým sa podával epoprostenol, a to počas rovnakej sledovanej doby.

U pacientov s pokračujúcim krvácaním sa hodnotili zmeny v závažnosti krvácania. Závažnosť krvácania sa u týchto pacientov zmiernila častejšie pri epoprostenole v deň pred dialýzou a v deň dialýzy (pred dialýzou: N = 4/8; v deň dialýzy: N = 6/16) ako pri heparíne (pred dialýzou: N = 4/13; v deň dialýzy: N = 4/25). V dňoch po dialýze sa však pri epoprostenole (N = 1/5) v porovnaní s heparínom (N = 8/16) zistil opačný výsledok. Závažnosť krvácania sa pri epoprostenole zhoršila v deň dialýzy iba v 1 prípade (N = 1/16), zatiaľ čo pri heparíne sa závažnosť krvácania zhoršila v 5 prípadoch v deň dialýzy (N = 5/25) a v 2 prípadoch v deň pred dialýzou (N = 2/13).

Pacienti, ktorí nemali zjavné známky krvácania tesne pred prvou dialýzou podávanou v rámci štúdie, ale ktorí krvácali v priebehu 3 dní pred ňou, boli klasifikovaní ako pacienti s vysokým rizikom krvácania. V hlavných kontrolovaných štúdiách 19 pacientov absolvovalo 51 dialýz, pri ktorých sa podával heparín a 19 pacientov absolvovalo 44 dialýz, pri ktorých sa podával epoprostenol.

Keď sa všetky dialýzy hodnotili kombinovane, zistilo sa, že mierne vyšší počet pacientov, ktorým sa podával epoprostenol, krvácal v priebehu dňa pred dialýzou (N = 12/25 oproti 8/32), v deň dialýzy (23/44 oproti 14/51) a v deň po dialýze (8/34 oproti 5/44) v porovnaní s pacientmi, ktorým sa podával heparín, a to počas rovnakej sledovanej doby.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vzhľadom na chemickú nestabilitu, vysokú účinnosť a krátky polčas epoprostenolu nebolo možné určiť správnu a presnú metódu, ktorá by bola vhodná na stanovenie množstva epoprostenolu v biologických tekutinách.

Intravenózne podaný epoprostenol sa z krvi rýchlo distribuoval do tkanív.

Pri normálnom fyziologickom pH a teplote sa epoprostenol spontánne štiepi na 6-oxo-prostaglandín F₁ alfa, hoci v istej miere podlieha aj enzymatickej degradácii na iné produkty.

U ľudí sa po podaní izotopom značeného epoprostenolu zistilo minimálne 16 metabolitov, pričom u 10 z nich bola identifikovaná štruktúra.

Na rozdiel od mnohých iných prostaglandínov sa epoprostenol nemetabolizuje počas prechodu pľúcnou cirkuláciou.

Predpokladá sa, že polčas spontánneho štiepenia na 6-oxo-prostaglandín F₁ alfa nie je u človeka dlhší ako 6 minút a je možné, že trvá iba 2 až 3 minúty, čo sa odhadlo na základe výsledkov rýchlosti degradácie epoprostenolu v ľudskej plnej krvi *in vitro*.

U ľudí sa po podaní izotopom značeného epoprostenolu zistilo 82 % izotopom značenej látky v moči a 4 % v stolici.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok na infúzny roztok:

Manitol

Glycín

Chlorid sodný

Hydroxid sodný (na úpravu pH)

Rozpúšťadlo na parenterálne použitie:

Glycín

Chlorid sodný

Hydroxid sodný (na úpravu pH)

Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 4.2.

6.3 Čas použiteľnosti

Prášok a rozpúšťadlo na infúzny roztok: 3 roky.

Čas použiteľnosti rekonštituovaného infúzneho roztoku:

Rekonštituované roztoky sa musia podať najneskôr do 12 hodín, keď sa používajú pri izbovej teplote (medzi 15 °C a 25 °C). Musia sa uchovávať pri teplote do 25 °C a chrániť pred svetlom. V prípade, že infúzna pumpa umožňuje použitie chladiaceho puzdra, roztok sa môže použiť v priebehu 24-hodinovej doby, pokiaľ sa chladiace puzdro podľa potreby vymieňa počas celého dňa.

Rekonštituované roztoky Flolanu sa pred použitím pri izbovej teplote môžu uchovávať v chladničke pri teplote medzi 2 °C a 8 °C počas maximálne 40 hodín. V tomto prípade sa roztoky musia použiť najneskôr do 8 hodín, keď sa podávajú pri izbovej teplote.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Prášok na infúzny roztok:

Injekčné liekovky uchovávať pri teplote do 25 °C. Chráňte pred svetlom. Uchovávať v suchu.

Neuchovávať v mrazničke. Uchovávať v pôvodnom balení.

Rozpúšťadlo na parenterálne použitie:

Rozpúšťadlo uchovávať pri teplote do 25 °C. Neuchovávať v mrazničke. Chráňte pred svetlom.

Uchovávať v pôvodnom balení.

Rozpúšťadlo neobsahuje žiadnu konzervačnú látku; preto sa injekčná liekovka môže použiť iba raz a potom sa musí zlikvidovať.

Rekonštitúcia a riedenie sa musí vykonať tesne pred použitím (pozri časť 4.2, časť 6.3 a časť 6.6).

Čerstvo pripravené roztoky epoprostenolu určené na liečbu pľúcnej artériovej hypertenzie sa musia použiť do 12 hodín pri teplote 25 °C, alebo sa môžu uchovávať najviac 40 hodín pri teplote medzi 2 až 8 °C a potom použiť do 8 hodín pri teplote 25 °C. V prípade, že infúzna pumpa umožňuje použitie chladiaceho puzdra, roztok sa môže použiť v priebehu 24-hodinovej doby, pokiaľ sa chladiace puzdro podľa potreby vymieňa počas celého dňa.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Prášok na infúzny roztok:

Injekčné liekovky z číreho skla (typ 1) so syntetickými butylkaučukovými zátkami a hliníkovou obrubou s odlamovacím viečkom.

Rozpúšťadlo na parenterálne použitie:

Injekčné liekovky z číreho skla (typ 1) so syntetickými butylkaučukovými zátkami a vonkajšou hliníkovou obrubou s plastovým vyklápacím viečkom.

Veľkosti balenia:

Pľúcna artériová hypertenzia

K dispozícii sú štyri nasledujúce balenia určené na použitie pri liečbe pľúcnej artériovej hypertenzie:

- Jedna injekčná liekovka s 0,5 mg prášku a jedna alebo dve injekčné liekovky s rozpúšťadlom a filtračná jednotka.
- Jedna injekčná liekovka s 1,5 mg prášku a jedna alebo dve injekčné liekovky s rozpúšťadlom a filtračná jednotka.
- Jedna injekčná liekovka s 0,5 mg prášku.
- Jedna injekčná liekovka s 1,5 mg prášku.

Obličková dialýza

Iba jedno 0,5 mg balenie je vhodné na použitie pri obličkovej dialýze.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

Stabilita roztokov Flolanu závisí od hodnoty pH. Na rekonštitúciu lyofilizovaného prášku Flolanu sa môže použiť iba pribalené rozpúšťadlo a na ďalšie riedenie sa majú použiť iba odporúčané infúzne roztoky v uvedenom pomere, v opačnom prípade sa nemusí zachovať potrebná hodnota pH.

Rekonštitúcia, riedenie a výpočet rýchlosti podávania infúzie:

Pri príprave infúzie a výpočte rýchlosti podávania infúzie je potrebná osobitná obozretnosť. Musí sa prísne dodržiavať ďalej uvedený postup.

Rekonštitúcia a riedenie Flolanu sa musí vykonať za aseptických podmienok, a to tesne pred klinickým použitím.

Obličková dialýza

Balenie vhodné na použitie pri obličkovej dialýze obsahuje 0,5 mg lyofilizovaného prášku Flolanu a 50 ml rozpúšťadla.

Rekonštitúcia:

1. Na rekonštitúciu použite iba pribalené rozpúšťadlo.
2. Natiahnite približne 10 ml rozpúšťadla do sterilnej injekčnej striekačky, vstreknite ich do injekčnej liekovky obsahujúcej 0,5 mg lyofilizovaného prášku Flolanu a jemne pretrepávajte, kým sa prášok nerozpustí.
3. Natiahnite výsledný roztok Flolanu do injekčnej striekačky, znovu ho vstreknite do zvyšného objemu rozpúšťadla a dôkladne zmiešajte.

Tento roztok sa teraz označuje ako koncentrovaný roztok a obsahuje 10 000 nanogramov/ml Flolanu. Len tento koncentrovaný roztok je vhodný na ďalšie riedenie pred použitím.

Po rekonštitúcii 0,5 mg prášku Flolanu na i.v. infúziu v 50 ml rozpúšťadla má výsledný injekčný roztok hodnotu pH približne 10,5 a obsah sodíkových iónov približne 56 mg.

Riedenie:

Koncentrovaný roztok sa pred použitím zvyčajne ďalej riedi. Môže sa riediť 0,9 % (m/V) roztokom chloridu sodného, pokiaľ pomer objemu 0,9 % (m/V) roztoku chloridu sodného a objemu koncentrovaného roztoku nebude vyšší ako 6:1, napr. 50 ml koncentrovaného roztoku sa ďalej riedi maximálne 300 ml 0,9 % (m/V) roztoku chloridu sodného.

Ďalšie bežne používané i.v. roztoky nie sú na riedenie koncentrovaného roztoku vhodné, keďže sa pri ich použití nedosahuje potrebná hodnota pH. Roztoky Flolanu sú pri nízkej hodnote pH menej stabilné.

Koncentrovaný roztok nariedte tak, že ho natiahnete do väčšej injekčnej striekačky a potom na injekčnú striekačku nasadíte pribalený sterilný filter.

Koncentrovaný roztok pridajte priamo do zvoleného infúzneho roztoku a vyvíňte pri tom pevný, ale nie nadmerný tlak; filtrácia 50 ml koncentrovaného roztoku zvyčajne trvá 70 sekúnd. Výsledný roztok dôkladne zmiešajte.

Filtračná jednotka sa môže použiť iba raz a potom sa musí zlikvidovať.

Keď sa pri rekonštitúcii a riedení dodrží uvedený postup, infúzne roztoky Flolanu budú mať hodnotu pH približne 10 a zachovajú si 90 % svojej pôvodnej účinnosti počas približne 12 hodín pri teplote 25 °C.

Výpočet rýchlosti podávania infúzie:

Rýchlosť podávania infúzie sa môže vypočítať podľa nasledujúceho vzorca:

$$\begin{array}{l} \text{Rýchlosť} \\ \text{podávania} \\ \text{infúzie} \\ \text{(ml/min)} \end{array} = \frac{\text{dávka (nanogram/kg/min)} \times \text{telesná hmotnosť (kg)}}{\text{koncentrácia roztoku (nanogram/ml)}}$$

$$\text{Rýchlosť podávania infúzie (ml/hod)} = \text{rýchlosť podávania infúzie (ml/min)} \times 60$$

Príklady rýchlosti podávania infúzie

Keď sa Flolan používa pri obličkovej dialýze, môže sa podávať vo forme koncentrovaného roztoku (a) alebo v riedenej forme (b).

a. Pri použití koncentrovaného roztoku, t.j. 10 000 nanogramov/ml Flolanu:

Dávka (nanogramy/ kg/min)	Telesná hmotnosť (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
Rýchlosť prietoku v ml/hod								

b. Pri použití *nariedeného* roztoku: bežne používané riedenie je:
 10 ml koncentrovaného roztoku + 40 ml 0,9 % (m/V) roztoku chloridu sodného.
 Výsledná koncentrácia = 2 000 nanogramov/ml Flolanu:

Dávka (nanogramy/ kg/min)	Telesná hmotnosť (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
Rýchlosť prietoku v ml/hod								

Pri podávaní pomocou infúznej pumpy, ktorá umožňuje aplikáciu nepretržitých infúzií malého objemu, sa môžu sterilným 0,9 % (m/V) roztokom chloridu sodného riediť vhodné alikvotné množstvá koncentrovaného roztoku.

Pľúcna artériová hypertenzia

K dispozícii sú štyri nasledujúce balenia určené na použitie pri liečbe pľúcnej artériovej hypertenzie:

- Jedna injekčná liekovka obsahujúca sterilný, lyofilizovaný prášok Flolanu v množstve zodpovedajúcom 0,5 mg Flolanu, dodávaná spolu s jednou alebo dvoma injekčnými liekovkami s 50 ml rozpúšťadla a s filtračnou jednotkou.
- Jedna injekčná liekovka obsahujúca sterilný, lyofilizovaný prášok Flolanu v množstve zodpovedajúcom 1,5 mg Flolanu, dodávaná spolu s jednou alebo dvoma injekčnými liekovkami s 50 ml rozpúšťadla a s filtračnou jednotkou.
- Jedna injekčná liekovka obsahujúca sterilný, lyofilizovaný prášok Flolanu v množstve zodpovedajúcom 0,5 mg Flolanu, ktorá sa dodáva samostatne.
- Jedna injekčná liekovka obsahujúca sterilný, lyofilizovaný prášok Flolanu v množstve zodpovedajúcom 1,5 mg Flolanu, ktorá sa dodáva samostatne.

Na začiatku liečby sa musí použiť balenie obsahujúce rozpúšťadlo na parenterálne použitie. Počas dlhodobej liečby Flolanom sa výsledná koncentrácia roztoku môže zvýšiť pridaním ďalšieho 0,5 mg alebo 1,5 mg lyofilizovaného prášku Flolanu obsiahnutého v injekčnej liekovke.

Na zvýšenie výslednej koncentrácie roztoku sa môžu použiť iba injekčné liekovky, ktoré obsahujú rovnaké množstvo liečiva ako injekčné liekovky v balení použitom na začiatku liečby.

Rekonštitúcia:

Pri rekonštitúcii treba postupovať podľa pokynov uvedených pri obličkovej dialýze. Keď sa balenie obsahujúce 1,5 mg Flolanu rekonštituuje v 50 ml rozpúšťadla, výsledná koncentrácia bude 30 000 nanogramov/ml.

Riedenie:

Pri liečbe pľúcnej artériovej hypertenzie sa Flolan môže použiť buď vo forme koncentrovaného roztoku, alebo v riedenej forme. Na ďalšie riedenie koncentrovaného Flolanu sa môže použiť iba pribalené rozpúšťadlo. Keď sa má Flolan použiť na liečbu pľúcnej artériovej hypertenzie, 0,9 % (m/V) roztok chloridu sodného sa nesmie použiť. Keď sa Flolan používa na liečbu pľúcnej artériovej hypertenzie, nesmie sa podávať s inými parenterálnymi roztokmi či liekmi.

Koncentrovaný roztok naried'te tak, že ho natiahnete do väčšej injekčnej striekačky a potom na injekčnú striekačku nasad'te pribalený sterilný filter.

Koncentrovaný roztok pridajte priamo do rozpúšťadla a vyviňte pri tom pevný, ale nie nadmerný tlak; filtrácia 50 ml koncentrovaného roztoku zvyčajne trvá 70 sekúnd. Výsledný roztok dôkladne zmiešajte. Filtračná jednotka sa môže použiť iba raz a potom sa musí zlikvidovať.

Pri liečbe pľúcnej artériovej hypertenzie sa zvyčajne používajú nasledujúce koncentrácie:

- 5 000 nanogramov/ml - jedna injekčná liekovka obsahujúca 0,5 mg Flolanu rekonštituovaného a nariedeného na celkový objem 100 ml v rozpúšťadle.
- 10 000 nanogramov/ml - dve injekčné liekovky obsahujúce 0,5 mg Flolanu rekonštituovaného a nariedeného na celkový objem 100 ml v rozpúšťadle.
- 15 000 nanogramov/ml - jedna injekčná liekovka obsahujúca 1,5 mg Flolanu rekonštituovaného a nariedeného na celkový objem 100 ml v rozpúšťadle.

Výpočet rýchlosti podávania infúzie:

Rýchlosť podávania infúzie sa môže vypočítať podľa vzorca uvedeného pri obličkovej dialýze. Príklady niektorých koncentrácií, ktoré sa zvyčajne používajú pri pľúcnej artériovej hypertenzii, sú uvedené ďalej.

Rýchlosti podávania infúzie pri koncentrácii 5 000 nanogramov/ml

Príklady dávky s použitím koncentrácie 5 000 nanogramov/ml										
Dávka (nanogramy/ kg/min)	Telesná hmotnosť (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
	Rýchlosť prietoku v ml/hod h									

Rýchlosti podávania infúzie pri koncentrácii 15 000 nanogramov/ml

Príklady dávky s použitím koncentrácie 15 000 nanogramov/ml								
Dávka (nanogramy/ kg/min)	Telesná hmotnosť (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
	Rýchlosť prietoku v ml/hod							

Pri dlhodobom podávaní Flolanu môžu byť potrebné vyššie rýchlosti podávania infúzie, a teda aj koncentrovanejšie roztoky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

{Názov a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

[Má byť vyplnené národne]

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

[Má byť vyplnené národne]

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

[Má byť vyplnené národne]

OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA na injekčné liekovky s práškom a injekčné liekovky s rozpúšťadlom:

Flolan 0,5 mg prášok a rozpúšťadlo na infúzny roztok

Flolan 1,5 mg prášok a rozpúšťadlo na infúzny roztok

1. NÁZOV LIEKU

Flolan 0,5 mg prášok a rozpúšťadlo na infúzny roztok

Flolan 1,5 mg prášok a rozpúšťadlo na infúzny roztok

Epoprostenol

2. LIEČIVO

Každá injekčná liekovka obsahuje sodnú soľ epoprostenolu v množstve zodpovedajúcom 0,5 mg epoprostenolu.

Každá injekčná liekovka obsahuje sodnú soľ epoprostenolu v množstve zodpovedajúcom 1,5 mg epoprostenolu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Prášok na infúzny roztok: manitol, glycín, chlorid sodný, hydroxid sodný (na úpravu pH)

Rozpúšťadlo na parenterálne použitie: glycín, chlorid sodný, hydroxid sodný (na úpravu pH), voda na injekciu

Tento liek obsahuje sodík: Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na infúzny roztok

Prášok na infúzny roztok

Rozpúšťadlo na parenterálne použitie

Injekčná liekovka s 0,5 mg prášku na infúzny roztok, 1 injekčná liekovka s rozpúšťadlom a 1 filtračná jednotka

Injekčná liekovka s 0,5 mg prášku na infúzny roztok, 2 injekčné liekovky s rozpúšťadlom a 1 filtračná jednotka

Injekčná liekovka s 1,5 mg prášku na infúzny roztok, 1 injekčná liekovka s rozpúšťadlom a 1 filtračná jednotka

Injekčná liekovka s 1,5 mg prášku na infúzny roztok, 2 injekčné liekovky s rozpúšťadlom a 1 filtračná jednotka

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Prášok treba pred infúziou rekonštituovať a nariediť.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Vnútrožilové použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Používajte podľa pokynov vášho lekára.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Čas použiteľnosti rekonštituovaného/nariedeného lieku si pozrite v písomnej informácii pre používateľov.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Prášok na infúzny roztok:

Injekčné liekovky uchovávajte pri teplote do 25 °C. Chráňte pred svetlom. Uchovávajte v suchu. Neuchovávajte v mrazničke. Uchovávajte v pôvodnom balení.

Rozpúšťadlo na parenterálne použitie:

Rozpúšťadlo uchovávajte pri teplote do 25 °C. Neuchovávajte v mrazničke. Chráňte pred svetlom. Uchovávajte v pôvodnom balení.

Rozpúšťadlo neobsahuje žiadnu konzervačnú látku; preto sa injekčná liekovka môže použiť iba raz a potom sa musí zlikvidovať.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

{Názov a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

[Má byť vyplnené národne]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

[Má byť vyplnené národne]

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

[Má byť vyplnené národne]

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK injekčnej liekovky s rozpúšťadlom

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Rozpúšťadlo na parenterálne použitie pre Flolan
Vnútrožilové použitie

2. SPÔSOB PODANIA

Vnútrožilové použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Čas použiteľnosti rekonštituovaného/nariedeného lieku si pozrite v písomnej informácii pre používateľov.

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

Každá injekčná liekovka obsahuje 50 ml rozpúšťadla na parenterálne použitie.

6. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK injekčnej liekovky s práškom

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Flolan 0,5 mg prášok na infúzny roztok

Flolan 1,5 mg prášok na infúzny roztok

Vnútrožilové použitie

Epoprostenol

2. SPÔSOB PODANIA

Vnútrožilové použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Čas použiteľnosti rekonštituovaného/nariedeného lieku si pozrite v písomnej informácii pre používateľov.

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

Každá injekčná liekovka obsahuje 0,5 mg epoprostenolu (vo forme sodnej soli epoprostenolu)

Každá injekčná liekovka obsahuje 1,5 mg epoprostenolu (vo forme sodnej soli epoprostenolu)

6. INÉ

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Písomná informácia pre používateľov

Flolan 0,5 mg prášok a rozpúšťadlo na infúzny roztok Flolan 1,5 mg prášok a rozpúšťadlo na infúzny roztok

Epoprostenol

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Flolan a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako použijete Flolan
3. Ako používať Flolan
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Flolan
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Flolan a na čo sa používa

Flolan obsahuje liečivo epoprostenol, ktoré patrí do skupiny liekov nazývaných prostaglandíny, ktoré zabráňujú tvorbe krvných zrazenín a rozširujú krvné cievy.

Flolan sa používa na liečbu ochorenia pľúc nazývaného „pľúcna artériová hypertenzia“. Toto ochorenie sa vyznačuje vysokým tlakom v krvných cievach v pľúcach. Flolan rozširuje krvné cievy, a tým znižuje krvný tlak v pľúcach.

Flolan sa používa na zabránenie tvorby krvných zrazenín počas obličkovej dialýzy, pri ktorej sa nemôže použiť heparín.

2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako použijete Flolan

Nepoužívajte Flolan

- **ak ste alergický** na Flolan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak trpíte **srdcovým zlyhaním**.
- ak u vás po začatí liečby Flolanom dôjde k nahromadeniu tekutiny v pľúcach, ktoré spôsobuje dýchavičnosť.

Ak si myslíte, že sa vás to týka, **nepoužívajte Flolan**, pokiaľ sa o tom neporadíte so svojim lekárom.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám bude Flolan podaný, musíte vášho lekára informovať:

- ak máte akékoľvek problémy s **krvácaním**.

Poškodenie kože v mieste vpichu

Flolan sa podáva injekčne do žily. Dôležité je, aby liek nevytiekol zo žily do okolitého tkaniva. Ak sa tak stane, môže dôjsť k poškodeniu kože. Prejavuje sa to nasledujúcimi príznakmi:

- citlivosťou na dotyk
- pálením
- pichaním
- opuchom
- začervenaním.

Následne môže dôjsť k tvorbe pľuzgierov a odlupovaniu kože. Dôležité je, aby ste si počas liečby Flolanom kontrolovali miesto vpichu.

Ak sa miesto vpichu stane citlivým, bolestivým alebo opuchnutým, alebo ak spozorujete tvorbu pľuzgierov alebo odlupovanie kože, **chod'te ihneď do nemocnice**.

Účinok Flolanu na krvný tlak a tep srdca

Flolan môže spôsobiť, že vám bude srdce biť rýchlejšie alebo pomalšie. Takisto u vás môže dôjsť k nadmernému poklesu krvného tlaku. Počas liečby Flolanom vám budú kontrolovať tep srdca a krvný tlak. Medzi príznaky nízkeho krvného tlaku patria **závraty a mdloby**.

Ak sa u vás tieto príznaky objavia, **povedzte to svojmu lekárovi**. Môžete potrebovať zníženie dávky alebo zastavenie infúzie.

Iné lieky a Flolan

Ak užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Niektoré lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým Flolan účinkuje, alebo môžu zvýšiť pravdepodobnosť, že sa u vás objavia vedľajšie účinky. Flolan môže taktiež ovplyvniť spôsob, akým fungujú niektoré iné lieky, keď sa užívajú súbežne s ním. Medzi takéto lieky patria:

- lieky používané na **liečbu vysokého krvného tlaku**
- lieky používané na **prevenciu tvorby krvných zrazenín**
- lieky používané na **rozpustenie krvných zrazenín**
- lieky na liečbu **zápalu alebo bolesti** (známe aj pod skratkou „NSAID“)
- digoxín (používa sa na liečbu **ochorenia srdca**).

Ak užívate niektorý z uvedených liekov, **povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi**.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek, pretože príznaky vášho ochorenia sa počas tehotenstva môžu zhoršiť.

Nie je známe, či zložky obsiahnuté vo Flolane prechádzajú do materského mlieka. **Počas liečby Flolanom musíte prestať dojčiť**.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Vaša liečba môže mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje, pokým sa necítite dobre.

Flolan obsahuje sodík.

3. Ako používať Flolan

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Váš lekár rozhodne, aká dávka Flolanu je pre vás vhodná. Podávaná dávka závisí od vašej telesnej hmotnosti a druhu ochorenia. Vaša dávka môže byť zvyšovaná alebo znižovaná v závislosti od toho, ako budete reagovať na liečbu.

Flolan sa podáva pomalou infúziou (po kvapkách) do žily.

Plúcna artériová hypertenzia

Prvýkrát vám bude liek podaný v nemocnici. Je to kvôli tomu, že váš lekár vás musí sledovať a zistiť, aká dávka je pre vás najvhodnejšia.

Vaša liečba sa začne podaním infúzie Flolanu. Dávka sa bude zvyšovať, pokým nedôjde k zmierneniu príznakov a pokým sa budú dať zvládať prípadné vedľajšie účinky. Po stanovení najvhodnejšej dávky vám bude do žily zavedený permanentný katéter (hadička). Potom môže vaša liečba pokračovať pomocou infúznej pumpy.

Obličková dialýza

Infúzia Flolanu vám bude podávaná v priebehu vašej dialýzy.

Používanie Flolanu v domácom prostredí (iba pri liečbe plúcnej artériovej hypertenzie)

Ak sa liečite sám v domácom prostredí, váš lekár alebo zdravotná sestra vám ukáže, ako sa Flolan pripravuje a používa. Takisto vám povie, ako treba v prípade potreby liečbu ukončiť. Liečba Flolanom sa musí ukončovať postupne. Je veľmi dôležité, aby ste prísne dodržiavali **všetky** pokyny lekára alebo zdravotnej sestry.

Flolan sa dodáva vo forme prášku v sklenenej injekčnej liekovke. Prášok treba pred použitím rozpustiť v roztoku, ktorý je súčasťou balenia. Roztok neobsahuje žiadnu konzervačnú látku. Ak vám nejaké množstvo roztoku zostane, musíte ho zlikvidovať.

Starostlivosť o injekčný katéter

Ak máte v žile zavedený katéter, je **veľmi dôležité**, aby ste toto miesto udržiavali čisté, inak by ste mohli dostať infekciu. Väš lekár alebo zdravotná sestra vám ukáže, ako treba čistiť katéter a miesto v jeho okolí. Je veľmi dôležité, aby ste prísne dodržiavali **všetky** pokyny lekára alebo zdravotnej sestry.

Ak použijete viac Flolanu, ako máte

Ak si myslíte, že ste použili alebo že vám bolo podané priveľké množstvo Flolanu, **vyhľadajte rýchlu lekársku pomoc**. Príznaky predávkovania môžu zahŕňať bolesť hlavy, napínanie na vracanie, vracanie, rýchly tep srdca, pocit tepla alebo mravčenia alebo pocit na odpadnutie (mdloby/závraty).

Ak zabudnete použiť Flolan

Nepoužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete používať Flolan

Liečba Flolanom sa musí ukončovať postupne. Ak sa liečba ukončí príliš rýchlo, môžu sa u vás objaviť závažné vedľajšie účinky, vrátane závratov, slabosti a ťažkostí s dýchaním. Ak máte problémy s infúznou pumpou alebo injekčným katétrom, ktoré vedú k ukončeniu liečby Flolanom alebo ktoré jej bránia, bezodkladne sa **obrátte na lekára, zdravotnú sestru alebo choďte do nemocnice**.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Bezodkladne informujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak sa u vás objavia nasledujúce príznaky, keďže môže ísť o prejavy infekcie krvi alebo nízkeho krvného tlaku alebo závažného krvácania:

- Máte pocit, že vám srdce bije rýchlejšie, alebo máte bolesť na hrudníku alebo dýchavičnosť.
- Pociťujete závraty alebo mdloby, najmä pri postavení sa.
- Máte horúčku alebo triašku.
- Máte častejšie alebo dlhšie trvajúce krvácanie.

Informujte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru o akýchkoľvek ďalších vedľajších účinkoch vrátane tých, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

Veľmi časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať **viac ako 1 z 10** osôb:

- bolesť hlavy
- bolesť čeluste
- bolesť
- vracanie
- napínanie na vracanie (nauzea)
- hnačka
- sčervenanie tváre (návaly tepla)

Časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať **menej ako 1 z 10** osôb:

- infekcia krvi (*septikémia*)
- rýchlejší tep srdca
- pomalý tep srdca
- nízky krvný tlak
- krvácanie na rôznych miestach tela a ľahšia tvorba modrín ako zvyčajne, napríklad krvácanie z nosa alebo ďasien
- pocit nepohody v oblasti žalúdka alebo bolesť žalúdka
- bolesť na hrudníku
- bolesť kĺbov
- úzkosť, nervozita
- vyrážka
- bolesť v mieste vpichu

Časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu zistiť krvnými vyšetreniami

- zníženie počtu krvných doštičiek (buniek, ktoré napomáhajú zrážaniu krvi)

Menej časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať **menej ako 1 zo 100** osôb:

- potenie
- suchosť v ústach

Zriedkavé vedľajšie účinky

Môžu postihovať **menej ako 1 z 1 000** osôb:

- infekcia v mieste vpichu

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky

Môžu postihovať **menej ako 1 z 10 000** osôb:

- pocit zovretia v hrudníku
- únava, slabosť
- pocit telesného nepokoja
- bledá koža
- začervenanie v mieste vpichu
- nadmerne činná štítna žľaza
- upchatie injekčného katétra

Ďalšie vedľajšie účinky

Nie je známe, koľko ľudí postihujú:

- nahromadenie tekutiny v pľúcach (opuch pľúc)
- zvýšenie množstva cukru (glukózy) v krvi

5. Ako uchovávať Flolan

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu.

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.

Flolan uchovávajte na suchom mieste.

Uchovávajte v pôvodnej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Neuchovávajte v mrazničke.

Pľúcna artériová hypertenzia

Prášok Flolanu sa po rozpustení a nariadení má v ideálnom prípade použiť ihneď. Ak je Flolan podávaný pomocou infúznej pumpy, môže sa použiť „chladiace puzdro“ na udržiavanie teploty roztoku.

Pri použití chladiaceho puzdra sa roztok môže uchovávať v pumpe počas až 24 hodín pri teplote 2 - 8 °C, ak je to potrebné. Chladiace puzdro sa musí pravidelne vymieňať počas celého dňa, aby sa udržala teplota roztoku.

Ak nepoužívate chladiace puzdro, roztok sa môže uchovávať v pumpe:

- počas až 12 hodín pri teplote 25 °C, ak bol práve pripravený
- počas najviac 8 hodín, ak už bol pripravený predtým a uchovávaný v chladničke pri teplote 2 - 8 °C.

Obličková dialýza

Po rozpustení a nariadení prášku Flolanu sa nepoužitú množstvo roztoku môže uchovávať pri teplote 25 °C a musí sa použiť do 12 hodín.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Flolan obsahuje

Liečivo je sodná soľ epoprostenolu. Flolan určený na injekčné podanie sa dodáva v rôznych silách (vyjadrujú množstvo liečiva).

Každá injekčná liekovka obsahuje:

- 0,5 mg sodnej soli epoprostenolu
- 1,5 mg sodnej soli epoprostenolu.

Ďalšie zložky sú manitol, glycín, chlorid sodný, hydroxid sodný a voda na injekciu.

Ako vyzerá Flolan a obsah balenia

Roztok na injekčné podanie:

Flolan je roztok na injekčné podanie pripravený z prášku a roztoku. Prášok je biely alebo šedobiely a roztok je číry a bezfarebný.

K dispozícii sú štyri balenia Flolanu určené na použitie pri liečbe pľúcnej artériovej hypertenzie, pričom každé balenie obsahuje:

- Jednu injekčnú liekovku s 0,5 mg prášku a jednu alebo dve injekčné liekovky s rozpúšťadlom a filtračnú jednotku.
- Jednu injekčnú liekovku s 1,5 mg prášku a jednu alebo dve injekčné liekovky s rozpúšťadlom a filtračnú jednotku.
- Jednu injekčnú liekovku s 0,5 mg prášku.
- Jednu injekčnú liekovku s 1,5 mg prášku.

Na všetkých trhoch nemusia byť dostupné všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

{ Názov a adresa }

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Liek je schválený v členských štátoch Európskeho hospodárskeho priestoru (EHP) pod nasledovnými názvami:

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v {MM/RRRR}.

[Má byť vyplnené národne]

Nasledujúca informácia je určená len pre lekárov a zdravotníckych pracovníkov:

7. INFORMÁCIA PRE ZDRAVOTNÍCKYCH PRACOVNÍKOV

Obličková dialýza

K dispozícii je iba jedno balenie určené na použitie pri obličkovej dialýze:

- Jedna injekčná liekovka s 0,5 mg prášku a jedna injekčná liekovka s rozpúšťadlom

Rekonštitúcia:

1. Na rekonštitúciu použite iba pribalené rozpúšťadlo.
2. Natiahnite približne 10 ml rozpúšťadla do sterilnej injekčnej striekačky, vstreknite ich do injekčnej liekovky obsahujúcej 0,5 mg lyofilizovaného prášku Flolanu a jemne pretrepávajte, kým sa prášok nerozpustí.
3. Natiahnite výsledný roztok Flolanu do injekčnej striekačky, znovu ho vstreknite do zvyšného objemu rozpúšťadla a dôkladne zmiešajte.

Tento roztok sa teraz označuje ako koncentrovaný roztok a obsahuje 10 000 nanogramov Flolanu na ml. Len tento koncentrovaný roztok je vhodný na ďalšie riedenie pred použitím. Po rekonštitúcii 0,5 mg prášku Flolanu v 50 ml rozpúšťadla má výsledný injekčný roztok hodnotu pH približne 10,5 a obsah sodíkových iónov približne 56 mg.

Riedenie:

Koncentrovaný roztok sa pred použitím zvyčajne ďalej riedi. Môže sa riediť 0,9 % (m/V) roztokom chloridu sodného, pokiaľ pomer objemu 0,9 % (m/V) roztoku chloridu sodného a objemu koncentrovaného roztoku nebude vyšší ako 6:1, napr. 50 ml koncentrovaného roztoku sa ďalej riedi maximálne 300 ml 0,9 % (m/V) roztoku chloridu sodného.

Ďalšie bežne používané i.v. roztoky nie sú na riedenie koncentrovaného roztoku vhodné, keďže sa pri ich použití nedosahuje potrebná hodnota pH. Roztoky Flolanu sú pri nízkej hodnote pH menej stabilné.

Koncentrovaný roztok naďte tak, že ho natiahnete do väčšej injekčnej striekačky a potom na injekčnú striekačku nasadíte pribalený sterilný filter.

Koncentrovaný roztok pridajte priamo do zvoleného infúzneho roztoku a vyvíňte pri tom pevný, ale nie nadmerný tlak; filtrácia 50 ml koncentrovaného roztoku zvyčajne trvá 70 sekúnd. Výsledný roztok dôkladne zmiešajte.

Filtračná jednotka sa môže použiť iba raz a potom sa musí zlikvidovať.

Keď sa pri rekonštitúcii a riedení dodrží uvedený postup, infúzne roztoky Flolanu budú mať hodnotu pH približne 10 a zachovajú si 90 % svojej pôvodnej účinnosti počas približne 12 hodín pri teplote 25 °C.

Výpočet rýchlosti podávania infúzie:

Rýchlosť podávania infúzie sa môže vypočítať podľa nasledujúceho vzorca:

$$\begin{array}{l} \text{Rýchlosť} \\ \text{podávania} \\ \text{infúzie} \\ \text{(ml/min)} \end{array} = \frac{\text{dávka (nanogram/kg/min)} \times \text{telesná hmotnosť (kg)}}{\text{koncentrácia roztoku (nanogram/ml)}}$$

$$\text{Rýchlosť podávania infúzie (ml/hod)} = \text{rýchlosť podávania infúzie (ml/min)} \times 60$$

Pri podávaní pomocou infúznej pumpy, ktorá umožňuje aplikáciu nepretržitých infúzií malého objemu, sa môžu sterilným 0,9 % (m/V) roztokom chloridu sodného riediť vhodné alikvotné množstvá koncentrovaného roztoku.

Pľúcna artériová hypertenzia

K dispozícii sú štyri nasledujúce balenia určené na použitie pri liečbe pľúcnej artériovej hypertenzie:

- Jedna injekčná liekovka s 0,5 mg prášku a jedna alebo dve injekčné liekovky s rozpúšťadlom a filtračná jednotka.
- Jedna injekčná liekovka s 1,5 mg prášku a jedna alebo dve injekčné liekovky s rozpúšťadlom a filtračná jednotka.
- Jedna injekčná liekovka s 0,5 mg prášku.
- Jedna injekčná liekovka s 1,5 mg prášku.

Na všetkých trhoch nemusia byť dostupné všetky veľkosti balenia.

Na začiatku liečby sa musí použiť balenie obsahujúce rozpúšťadlo. Počas dlhodobej liečby Flolanom sa výsledná koncentrácia roztoku môže zvýšiť pridaním ďalšieho 0,5 mg alebo 1,5 mg lyofilizovaného prášku Flolanu obsiahnutého v injekčnej liekovke.

Na zvýšenie výslednej koncentrácie roztoku sa môžu použiť iba injekčné liekovky, ktoré obsahujú rovnaké množstvo liečiva ako injekčné liekovky v balení použitom na začiatku liečby.

Rekonštitúcia:

1. Na rekonštitúciu použite iba pribalené rozpúšťadlo.
2. Natiahnite približne 10 ml rozpúšťadla do sterilnej injekčnej striekačky, obsah injekčnej striekačky vstreknite do injekčnej liekovky obsahujúcej 0,5 mg prášku Flolanu a jemne pretrepávajte, kým sa prášok nerozpustí.
3. Natiahnite výsledný roztok Flolanu do injekčnej striekačky, znovu ho vstreknite do zvyšného objemu rozpúšťadla a dôkladne zmiešajte.

Tento roztok sa teraz označuje ako koncentrovaný roztok a obsahuje buď 10 000 nanogramov (pri 0,5 mg sile) alebo 30 000 nanogramov (pri 1,5 mg sile) Flolanu na ml. Len tento koncentrovaný roztok je vhodný na ďalšie riedenie pred použitím. Po rekonštitúcii 0,5 mg prášku Flolanu v 50 ml rozpúšťadla má výsledný roztok na injekčné podanie hodnotu pH približne 10,5 a obsah sodíkových iónov približne 56 mg.

Riedenie:

Pri liečbe pľúcnej artériovej hypertenzie sa Flolan môže použiť buď vo forme koncentrovaného roztoku, alebo v riedenej forme. Na ďalšie riedenie rekonštituovaného Flolanu sa môže použiť iba pribalené rozpúšťadlo. Keď sa má Flolan použiť na liečbu pľúcnej artériovej hypertenzie, 0,9 % (m/V) roztok chloridu sodného sa nesmie použiť.

Koncentrovaný roztok nariedte tak, že ho natiahnete do väčšej injekčnej striekačky a potom na injekčnú striekačku nasadíte pribalený sterilný filter.

Koncentrovaný roztok pridajte priamo do rozpúšťadla a vyviňte pri tom pevný, ale nie nadmerný tlak; filtrácia 50 ml koncentrovaného roztoku zvyčajne trvá 70 sekúnd. Výsledný roztok dôkladne zmiešajte. Filter sa môže použiť iba raz a potom sa musí zlikvidovať.

Pri liečbe pľúcnej artériovej hypertenzie sa zvyčajne používajú nasledujúce koncentrácie:

- 5 000 nanogramov/ml - jedna injekčná liekovka obsahujúca 0,5 mg Flolanu rekonštituovaného a nariedeného na celkový objem 100 ml v rozpúšťadle.
- 10 000 nanogramov/ml - dve injekčné liekovky obsahujúce 0,5 mg Flolanu rekonštituovaného a nariedeného na celkový objem 100 ml v rozpúšťadle.
- 15 000 nanogramov/ml - jedna injekčná liekovka obsahujúca 1,5 mg Flolanu rekonštituovaného a nariedeného na celkový objem 100 ml v rozpúšťadle.

Výpočet rýchlosti podávania infúzie:

Rýchlosť podávania infúzie sa môže vypočítať podľa nasledujúceho vzorca:

$$\begin{array}{l} \text{Rýchlosť} \\ \text{podávania} \\ \text{infúzie} \\ \text{(ml/min)} \end{array} = \frac{\text{dávka (nanogram/kg/min)} \times \text{telesná hmotnosť (kg)}}{\text{koncentrácia roztoku (nanogram/ml)}}$$

$$\text{Rýchlosť podávania infúzie (ml/hod)} = \text{rýchlosť podávania infúzie (ml/min)} \times 60$$

Pri dlhodobom podávaní Flolanu môžu byť potrebné vyššie rýchlosti podávania infúzie, a teda aj koncentrovanejšie roztoky.

Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

Injekčnú liekovku uchovávajúte v škatuľke na ochranu pred svetlom.

Uchovávajúte v suchu.

Neuchovávajúte v mrazničke.

Akokoľvek používané chladiace puzdro musí byť schopné udržiavať teplotu rekonštituovaného roztoku.

Uchovávajúte pri teplote medzi 2 a 8 °C počas celej doby podávania.

Rekonštitúcia a riedenie sa musí vykonať tesne pred použitím.

Rozpúšťadlo neobsahuje žiadnu konzervačnú látku; preto sa injekčná liekovka môže použiť iba raz a potom sa musí zlikvidovať.