

Priloga III

Povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo

Opomba: Ta različica povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo je različica, ki je v veljavi v času sprejema odločbe Komisije.

Po odločbi Komisije bodo pristojni organi v državah članicah skupaj z referenčno državo članico v skladu z zahtevami posodobili podatke o zdravilu. Tako ta povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodilo za uporabo morda ne odražajo trenutnega besedila.

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA,
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Flolan 0,5 mg prašek in vehikel za raztopino za infundiranje

Flolan 1,5 mg prašek in vehikel za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Epoprostenol 0,5 mg prašek za raztopino za infundiranje:

Ena viala vsebuje natrijev epoprostenolat, kolikor ga ustreza 0,5 mg epoprostenola.

En mililiter pripravljenega koncentrata raztopine vsebuje 10.000 nanogramov epoprostenola (kot natrijevega epoprostenolata).

Epoprostenol 1,5 mg prašek za raztopino za infundiranje:

Ena viala vsebuje natrijev epoprostenolat, kolikor ga ustreza 1,5 mg epoprostenola.

En mililiter pripravljenega koncentrata raztopine vsebuje 30.000 nanogramov epoprostenola (kot natrijevega epoprostenolata).

Količina natrija v pripravljenem koncentratu raztopine je približno 55,9 mg.

Količina natrija v prašku za raztopino za infundiranje je približno 2,7 mg na vialo.

Količina natrija v vehiklu za parenteralno uporabo je približno 53,2 mg na vialo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje:

- bel ali skoraj bel liofiliziran prašek

Vehikel za parenteralno uporabo:

- bistra, brezbarvna raztopina (pH 10,3-10,8)

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Flolan je indicirano pri:

Pljučna arterijska hipertenzija

Zdravilo Flolan je indicirano za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH) (idiopatske ali dedne PAH in PAH, povezane z vezivnotkivnimi boleznimi) pri bolnikih s simptomi funkcijskega razreda III-IV po Svetovni zdravstveni organizaciji (SZO) za izboljšanje obremenitvene sposobnosti (glejte poglavje 5.1).

Ledvična dializa

Zdravilo Flolan je indicirano za uporabo pri hemodializi v nujnih okoliščinah, kadar uporabo heparina spremlja veliko tveganje za poslabšanje krvavitev, ali kadar je heparin kako drugače kontraindiciran (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Epoprostenol je indiciran le za stalno intravensko infundiranje.

Pljučna arterijska hipertenzija

Zdravljenje sme vpeljati in nadzorovati le zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem pljučne arterijske hipertenzije.

Kratkotrajno (akutno) ugotavljanje odmerka:

Ta postopek je treba opraviti v bolnišnici in z dosegljivo ustrezno reanimacijsko opremo.

Postopek kratkotrajnega ugotavljanja odmerka po periferni ali centralni venski liniji je potreben za določitev hitrosti dolgotrajnega infundiranja. Infundiranje je treba začeti s hitrostjo 2 nanograma/kg/min in hitrost povečevati po 2 nanograma/kg/min vsakih 15 minut ali več, dokler niso doseženi ali največja hemodinamska korist ali največji, od odmerka omejeni farmakološki učinki.

Če bolnik ne prenese začetne hitrosti infundiranja 2 nanograma/kg/min, je treba najti nižji odmerek, ki ga bolnik prenese.

Dolgotrajno stalno infundiranje:

Dolgotrajno stalno infundiranje zdravila Flolan mora potekati po centralnem venskem katetru. Dokler ni nameščen centralni dostop, je mogoče uporabiti začasno periferno intravensko infuzijo. Dolgotrajno infundiranje je treba začeti s 4 nanogrami/kg/min manj, kot je največja tolerirana hitrost infundiranja, določena med kratkotrajnim ugotavljanjem odmerka. Če je največja tolerirana hitrost infundiranja manjša od 5 nanogramov/kg/min, je treba dolgotrajno infundiranje začeti s polovično največjo tolerirano hitrostjo infundiranja.

Prilagoditve odmerjanja:

Spremembe v dolgotrajni hitrosti infundiranja morajo temeljiti na trajanju, ponovitvi ali poslabšanju bolnikovih simptomov pljučne arterijske hipertenzije ali pojavu neželenih učinkov zaradi čezmernih odmerkov zdravila Flolan.

Pričakovati bi morali, da je treba začetni dolgotrajni odmerek sčasoma povečati. Povečanje odmerka pride v poštev, če simptomi pljučne arterijske hipertenzije trajajo ali se po izboljšanju ponovijo. Hitrost infundiranja je treba povečevati po 1 do 2 nanograma/kg/min v presledkih, ki zadoščajo za oceno kliničnega odziva; ti presledki morajo trajati vsaj 15 minut. Po določitvi nove hitrosti infundiranja je treba bolnika opazovati ter mu več ur kontrolirati krvni tlak in srčno frekvenco stoje in leže ter se tako prepričati, da prenese novi odmerek.

Med dolgotrajnim infundiranjem se lahko pojavijo z odmerkom povezani farmakološki učinki, podobni tistim med obdobjem ugotavljanja odmerka, in lahko zahtevajo zmanjšanje hitrosti infundiranja, neželeni učinki pa občasno lahko minejo brez prilagajanja odmerka. Odmerjanje je treba zmanjševati postopoma po 2 nanograma/kg/min vsakih 15 minut ali več, dokler učinki, ki omejujejo odmerek, ne minejo. Zaradi možnosti smrtnega preobratnega učinka ("rebound") se zdravila Flolan ne sme nenadoma prenehati uporabljati; prav tako se ne sme nenadoma močno zmanjšati hitrosti infundiranja (glejte poglavje 4.4). Hitrost infundiranja zdravila Flolan se sme prilagoditi le pod nadzorom zdravnika; izjema so smrtno nevarne okoliščine (npr. nezavest, kolaps ipd.).

Ledvična dializa

Zdravilo Flolan je primerno le za stalno infundiranje, bodisi intravaskularno bodisi v kri, ki priteka v dializator.

Pri odraslih se je za učinkovitega izkazal naslednji razpored infundiranja:

Pred dializo: 4 nanogrami/kg/min intravensko 15 minut

Med dializo: 4 nanogrami/kg/min v arterijski vtok dializatorja

Infundiranje je treba končati ob koncu dialize.

Priporočeni odmerek za ledvično dializo je dovoljeno preseči le ob natančnem kontroliranju bolnikovega krvnega tlaka.

Starejši

Specifičnih informacij o uporabi zdravila Flolan pri ledvični dializi ali pljučni arterijski hipertenziji pri bolnikih, starejših od 65 let, ni. Na splošno je treba odmerek za starejše bolnike določiti skrbno, upoštevaje večjo pogostnost zmanjšane delovanja jeter, ledvic (v primeru pljučne arterijske hipertenzije) ali srca ter sočasne bolezni ali uporabo drugih zdravil.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost epoprostenola pri otrocih, mlajših od 18 let, še nista ugotovljeni .

Način uporabe

Priprava raztopine Flolan za intravensko injiciranje:

Pripravljene raztopine, pripravljene v realnem času, se ne sme dajati več kot 12 ur, če je uporabljena pri sobni temperaturi (med 15 in 25 °C). Shranjevati jo je treba pri temperaturi do 25 °C in zaščiteno pred svetlobo.

Pripravljeno raztopino zdravila Flolan je mogoče pred uporabo pri sobni temperaturi shranjevati v hladilniku pri temperaturi od 2 do 8 °C; takšno shranjevanje ne sme trajati več kot 40 ur. V tem primeru se raztopine, ki je uporabljena pri sobni temperaturi, ne sme dajati več kot 8 ur.

Pripravljeno raztopino je treba pred uporabo pregledati. Ne sme se je uporabiti, če je spremenjene barve ali so v njej delci.

Za dodatna navodila o pripravi in razredčenju zdravila pred uporabo glejte poglavje 6.6.

Epoprostenola se ne sme dajati v bolusni injekciji.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Flolan je kontraindicirano pri bolnikih:

- z znano preobčutljivostjo na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- s kongestivnim srčnim popuščanjem, ki je posledica hude disfunkcije levega prekata,
- Zdravila Flolan se ne sme kronično uporabljati pri bolnikih, ki se jim med ugotavljanjem odmerka pojavi pljučni edem.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

pH končne raztopine za infundiranje je visok, zato je treba paziti, da med dajanjem ne pride do ekstravazacije in posledične okvare tkiva.

Zdravilo Flolan je močan pljučni in sistemski vazodilatator. Kardiovaskularni učinki, ki se pojavijo med infundiranjem, izginejo v 30 minutah po koncu dajanja zdravila.

Zdravilo Flolan je močan zaviralec agregacije trombocitov. Zato je treba upoštevati večje tveganje za zaplete zaradi krvavitve, zlasti pri bolnikih, ki imajo še druge dejavnike tveganja za krvavitev (glejte poglavje 4.5).

Če se med dajanjem zdravila Flolan pojavi čezmerna hipotenzija, je treba odmerek zmanjšati ali infundiranje prekiniti. Hipotenzija je lahko v primeru prevelikega odmerjanja huda in lahko povzroči izgubo zavesti (glejte poglavje 4.9)

Med dajanjem zdravila Flolan je treba kontrolirati bolnikov krvni tlak in srčno frekvenco.

Zdravilo Flolan lahko poveča ali zmanjša srčno frekvenco. Sprememba je verjetno odvisna od izhodiščne srčne frekvence in od uporabljene koncentracije zdravila Flolan.

Vplive zdravila Flolan na srčno frekvenco lahko prikrije sočasna uporaba zdravil, ki vplivajo na kardiovaskularne reflekse.

Skrajna previdnost je potrebna pri bolnikih z boleznijo koronarnih arterij. Opisano je bilo zvišanje koncentracije glukoze v serumu (glejte poglavje 4.8).

Pljučna arterijska hipertenzija

Nekaterim bolnikom s pljučno arterijsko hipertenzijo se je med ugotavljanjem odmerka razvil pljučni edem, ki je lahko povezan s pljučno vensko okluzivno boleznijo. Zdravila Flolan se ne sme kronično uporabljati pri bolnikih, ki se jim med uvajanjem odmerka pojavi pljučni edem (glejte poglavje 4.3).

Izogibati se moramo nenadnemu prenehanju ali prekinitvi infundiranja, razen v življenjsko nevarnih okoliščinah. Nenadna prekinitve zdravljenja lahko povzroči preobratno pljučno arterijsko hipertenzijo s posledično omotico, astenijo, poslabšanjem dispneje ter lahko povzroči smrt (glejte poglavje 4.2).

Zdravilo Flolan se infundira v stalni infuziji po stalnem centralnem venskem katetru z majhno, prenosno infuzijsko črpalko. Zato zdravljenje z zdravilom Flolan zahteva, da bolnik skrbi za sterilno pripravo in dajanje zdravila, oskrbo stalnega centralnega venskega katetra ter možnost intenzivnega in stalnega izobraževanja.

Pri pripravi zdravila in oskrbi katetra je treba upoštevati sterilni postopek. Simptomi se lahko hitro poslabšajo že po kratki prekinitvi dajanja zdravila Flolan. Odločitev za uporabo zdravila Flolan pri pljučni arterijski hipertenziji mora temeljiti na bolnikovem razumevanju, da bo zdravljenje zelo verjetno potrebno dolgo časa, morda leta, in bolnikovo zmožnostjo, da sprejme in skrbi za stalni intravenski kateter ter infuzijsko črpalko.

Ledvična dializa

Uporaba acetatnega pufru v dializni kopeli med ledvično dializo lahko poveča hipotenzivni učinek zdravila Flolan.

Med ledvično dializo z uporabo zdravila Flolan je treba poskrbeti, da se minutni volumen srca poveča več kot le minimalno, tako da se oskrba perifernih tkiv s kisikom ne zmanjša.

Zdravilo Flolan ni običajno antikoagulantno zdravilo. Zdravilo Flolan so pri ledvični dializi uspešno uporabljali namesto heparina, a pri majhnem deležu bolnikov je prišlo do strjevanja v dializnem obtoku, tako

da je bilo treba z dializo prenehati. Če je zdravilo Flolan uporabljeno samo, so meritve, kakršna je aktivirani čas strjevanja polne krvi, lahko nezanesljive.

Vehikel ne vsebuje konzervansov, zato se sme vialo uporabiti le enkrat in jo je potem treba zavreči.

To zdravilo vsebuje natrij. To je treba upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Če je zdravilo Flolan uporabljeno pri bolnikih, ki sočasno prejemajo antikoagulantna zdravila, so priporočljive standardne kontrole antikoagulantnega zdravljenja.

Vazodilacijski učinki zdravila Flolan lahko povečajo učinek sočasno uporabljenih vazodilatatorjev in obratno.

Tako, kot je opisano pri drugih prostaglandinskih analogih, lahko tudi zdravilo Flolan zmanjša trombolitično učinkovitost tkivnega aktivatorja plazminogena (t-PA), in sicer s povečanjem jetrnega očistka t-PA.

Med sočasno uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSPVZ) ali drugih zdravil, ki vplivajo na agregacijo trombocitov, lahko zdravilo Flolan poveča tveganje za krvavitve.

Bolnikom, ki prejemajo digoksin, se lahko po uvedbi zdravljenja z zdravilom Flolan pojavi zvišanje koncentracije digoksina. To zvišanje je sicer prehodno, vendar je lahko klinično pomembno pri bolnikih, ki so dovzetni za toksične učinke digoksina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi epoprostenola pri nosečnicah je malo.

Študije na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov glede reproduktivne toksičnosti (glejte poglavje 5.3).

Glede na to, da alternativnih zdravil ni, se epoprostenol lahko uporablja pri tistih ženskah, ki želijo nosečnost nadaljevati kljub znanim tveganjem pljučne arterijske hipertenzije med nosečnostjo.

Dojenje

Ni znano, ali se epoprostenol ali njegovi presnovki pri človeku izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Med zdravljenjem z zdravilom Flolan je treba dojenje prekiniti.

Plodnost

Podatkov o vplivu epoprostenola na plodnost pri človeku ni. Študije o sposobnosti razmnoževanja pri živalih niso pokazale vpliva na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Pljučna arterijska hipertenzija in njeno terapevtsko obvladovanje lahko vplivata na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Podatkov o vplivu zdravila Flolan, uporabljenega pri ledvični dializi, na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji ni.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so navedeni spodaj po organskih sistemih in pogostnosti. Opredelitev pogostnosti je: zelo pogosti $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$), pogosti $\geq 1/100$ in $< 1/10$ ($\geq 1\%$ in $< 10\%$), občasni $\geq 1/1000$ in $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ in $< 1\%$), redki $\geq 1/10.000$ in $< 1/1000$ ($\geq 0,01\%$ in $< 0,1\%$), zelo redki $< 1/10.000$ ($< 0,01\%$) in neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Infekcijske in parazitske bolezni	
Pogosti	sepsa, septikemija (najpogosteje povezana z aplikacijskim sistemom za zdravilo Flolan) ¹
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Pogosti	zmanjšano število trombocitov, krvavitve na različnih mestih (npr. v pljučih, prebavilih, epistaksa, intrakranialno, po posegih, retroperitonealno)
Bolezni endokrinega sistema	
Zelo redki	hipertiroidizem
Psihiatrične motnje	
Pogosti	anksioznost, živčnost
Zelo redki	agitiranost
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti	glavobol
Srčne bolezni	
Pogosti	tahikardija ² , bradikardija ³
Žilne bolezni	
Zelo pogosti	zardevanje obraza (opazno celo pri anesteziranih bolnikih)
Pogosti	hipotenzija
Zelo redki	bledica
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Ni znano	pljučni edem
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti	navzea, bruhanje, driska
Pogosti	trebušne kolike; bolniki jih včasih opisujejo kot nelagodje v trebuhu
Občasni	suha usta
Bolezni kože in podkožja	
Pogosti	izpuščaj
Občasni	znojenje
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Zelo pogosti	bolečina v čeljusti
Pogosti	artralgija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Zelo pogosti	bolečina (neopredeljena)
Pogosti	bolečine na mestu injiciranja*, bolečina v prsih
Redki	lokalna okužba*
Zelo redki	eritem na mestu infundiranja*, zapora dolgega intravenskega katetra*, utrujenost, tiščanje v prsih
Preiskave	
Neznana	zvišanje glukoze v krvi
* Povezano z aplikacijskim sistemom za zdravilo Flolan	
¹ Opisane so bile s katetrom povezane okužbe z organizmi, ki ne veljajo vedno za patogene (vključno z mikrokoki).	
² Kot odziv na zdravilo Flolan v odmerkih 5 nanogramov/kg/min in manj je bila opisana tahikardija.	
³ Pri zdravih prostovoljcih so pri odmerkih zdravila Flolan, večjih od 5 nanogramov/kg/min, opažali bradikardijo, ki jo je včasih spremljala ortostatska hipotenzija. Intravenski uporabi odmerka zdravila Flolan, enakovrednega 30 nanogramom/kg/min, je pri zdravih prostovoljcih, ki so bili pri zavesti, sledila bradikardija, povezana z občutnim padcem sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka.	

4.9 Preveliko odmerjanje

Verjetno je, da je glavna značilnost prevelikega odmerjanja hipotenzija.

Na splošno predstavljajo dogodki, opaženi po prevelikem odmerjanju zdravila Flolan, prekomerne farmakološke učinke zdravila (npr. hipotenzija in zapleti hipotenzije).

V primeru prevelikega odmerjanja je treba zmanjšati odmerek ali prekiniti infundiranje in uporabiti ustrezne podporne ukrepe, kot je potrebno, npr. nadomeščanje volumna plazme in/ali prilagoditev pretoka črpalke.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antitrombotiki, zaviralci agregacije trombocitov brez heparina, oznaka ATC: B01AC09

Mehanizem delovanja

Natrijev epoprostenolat, mononatrijeva sol epoprostenola, je naraven prostaglandin, ki nastaja v žilni intimi. Epoprostenol je najmočnejši znani zaviralec agregacije trombocitov. Je tudi močan vazodilatator.

Številna delovanja epoprostenola potekajo s stimulacijo adenilat-ciklaze, ki poveča znotrajcelično koncentracijo cikličnega adenozin-3'5'-monofosfata (cAMP). V človeških trombocitih je opisana zaporedna stimulacija adenilat-ciklaze, ki ji sledi aktivacija fosfodiesteraze. Zvišana koncentracija cAMP uravnava znotrajcelično koncentracijo kalcija s stimulacijo odstranjevanja kalcija, tako da agregacijo trombocitov navsezadnje zavre znižanje kalcija v citoplazmi, od katerega so odvisne sprememba oblike trombocitov, njihova agregacija in reakcija sproščanja.

Farmakodinamični učinki

Ugotovljeno je, da infundiranje 4 nanogramov/kg/min 30 minut ne vpliva pomembno na srčno frekvenco ali krvni tlak, lahko pa se pri tej hitrosti pojavi zardevanje obraza.

Pljučna arterijska hipertenzija

Do 15-minutno intravensko infundiranje epoprostenola povzroči od odmerka odvisno povečanje srčnega indeksa (CI – *cardiac index*) in utripnega volumna (SV – *stroke volume*) ter od odmerka odvisno zmanjšanje pljučnega žilnega upora (PVR – *pulmonary vascular resistance*), celotnega pljučnega upora (TPR – *total pulmonary resistance*) in srednjega sistemskega arterijskega tlaka (SAPm – *mean systemic arterial pressure*). Učinki epoprostenola na srednji pljučni arterijski tlak (PAPm – *mean pulmonary artery pressure*) pri bolnikih s PPH so bili spremenljivi in majhni.

Kronično stalno infundiranje epoprostenola pri bolnikih z idiopatsko ali dedno PAH so raziskali v 2 prospektivnih, odprtih randomiziranih preskušanjih, ki sta trajali 8 tednov (n = 25) in 12 tednov (n = 81). V teh preskušanjih so primerjali kombinacijo epoprostenola in konvencionalnega zdravljenja s samim konvencionalnim zdravljenjem. Konvencionalno zdravljenje se je med bolniki razlikovalo. Obsegalo je nekatera od naslednjih zdravil: antikoagulantna zdravila (pri skoraj vseh bolnikih), peroralne vazodilatatorje, diuretike in digoksin (pri eni polovici do dveh tretjinah bolnikov) ter dodatni kisik (pri približno polovici bolnikov). Razen 2 bolnikov, ki sta bila v II. funkcijskem razredu po NYHA (*New York Heart Association*), so bili vsi bolniki v III. ali IV. funkcijskem razredu. Ker so bili rezultati teh 2 študij podobni, so opisani kumulativno. Kombinirana izhodiščna mediana vrednost 6-minutnega testa hoje je bila v skupini s kombinacijo konvencionalnega zdravljenja in epoprostenola 266 metrov in v skupini s samo konvencionalnim zdravljenjem 301 meter.

Izboljšanja srčnega indeksa (0,33 v prim. z -0,12 l/min/m²), utripnega volumna (6,01 v prim. z -1,32 ml/utrip), arterijske nasičenosti s kisikom (1,62 v prim. z -0,85 %), povprečnega pljučnega arterijskega tlaka (-5,39 v prim. z 1,45 mmHg), povprečnega tlaka v desnem atriju (-2,26 v prim. z 0,59 mmHg), celotnega pljučnega upora (-4,52 v prim. z 1,41 Woodove enote), pljučnega žilnega upora (-3,60 v prim. z 1,27 Woodove enote) in sistemskega žilnega upora (-4,31 v prim. z 0,18 Woodove enote) v primerjavi z

izhodiščnimi vrednostmi, so se statistično značilno razlikovala med bolniki, ki so kronično prejeli epoprostenol, in tistimi, ki ga niso. Povprečni sistemski arterijski tlak se med skupinama ni značilno razlikoval (-4,33 v prim. z -3,05 mmHg). Ta hemodinamska izboljšanja so se ohranila, ko je bil epoprostenol vsaj 36 mesecev uporabljen v odprti, nerandomizirani študiji.

Pri bolnikih, ki so stalno prejeli intravenski epoprostenol obenem s konvencionalnim zdravljenjem (n = 52) 8 ali 12 tednov, so v primerjavi z bolniki, ki so prejeli le konvencionalno zdravljenje (n = 54) zabeležili statistično značilno izboljšanje obremenitvene zmogljivosti (p = 0,001), merjene s 6-minutnim testom hoje (kombinirana sprememba od izhodišča za 8. in 12. teden – mediana: 49 v prim. z -4 metri, povprečje: 55 v prim. z -4 metri). Izboljšanja so bila opazna že po prvem tednu zdravljenja. Na koncu obdobja zdravljenja v 12-tedenski študiji se je preživetje bolnikov v III. in IV. funkcijskem razredu po NYHA izboljšalo. Umrlo je 8 od 40 (20 %) bolnikov, ki so prejeli samo konvencionalno zdravljenje, med 41 bolniki, ki so prejeli epoprostenol, pa ni umrl nobeden (p = 0,003).

Kronično stalno infundiranje epoprostenola pri bolnikih s PAH/SSD so raziskali v prospektivnem, odprtem randomiziranem 12-tedenskem preskušanju, ki je primerjalo kombinacijo epoprostenola in konvencionalnega zdravljenja (n = 56) s samim konvencionalnim zdravljenjem (n = 55). Razen 5 bolnikov, ki so bili v II. funkcijskem razredu po NYHA, so bili vsi bolniki v III. ali IV. funkcijskem razredu. Konvencionalno zdravljenje se je med bolniki razlikovalo. Obsegalo je nekatera od naslednjih zdravil: antikoagulantna zdravila (pri skoraj vseh bolnikih), dodatni kisik in diuretike (pri dveh tretjinah bolnikov), peroralne vazodilatatorje (pri 40 % bolnikov) in digoksin (pri tretjini bolnikov). Primarni opazovani dogodek v študiji je bilo izboljšanje 6-minutnega testa hoje. Izhodiščna mediana vrednost 6-minutnega testa hoje je bila v skupini s konvencionalnim zdravljenjem 240 metrov in v skupini s kombinacijo konvencionalnega zdravljenja in epoprostenola 270 metrov. Pri bolnikih, ki so kronično prejeli epoprostenol, so v primerjavi z bolniki, ki ga niso prejeli, po 12 tednih zdravljenja ugotovili statistično značilno povečanje CI ter statistično značilno zmanjšanje PAPm, RAPm, PVR in SAPm .

V razponu 12 tednov so ugotovili statistično značilno razliko (p < 0,001) v spremembi 6-minutnega testa hoje v primerjavi z izhodiščem med skupino, ki je prejela epoprostenol in konvencionalno zdravljenje, in skupino, ki je prejela le konvencionalno zdravljenje (mediana: 63,5 v prim. z -36,0 metrov, povprečje: 42,9 v prim. z -40,7 metra).

Izboljšanja so bila pri nekaterih bolnikih opazna že ob koncu prvega tedna zdravljenja. Povečanje obremenitvene zmogljivosti je spremljalo statistično značilno izboljšanje dispneje, merjene z Borgovim indeksom dispneje. Po 12 tednih se je funkcijski razred po NYHA izboljšal pri 21 od 51 (41 %) bolnikov, zdravljenih z epoprostenolom, in pri nobenem od 48 bolnikov, ki so prejeli samo konvencionalno zdravljenje. Vendar pa se funkcijski razred pri večjem delu bolnikov v obeh terapevtskih skupinah ni spremenil (28/51 [55 %] z epoprostenolom in 35/48 [73 %] s konvencionalnim zdravljenjem samim), pri 2/51 (4 %) z epoprostenolom in 13/48 (27 %) s konvencionalnim zdravljenjem samim pa se je poslabšal.

Primerjava bolnikov s PAH/SSD, zdravljenih z epoprostenolom in zdravljenih s konvencionalnim zdravljenjem samim, v 12 tednih ni pokazala statistične razlike glede preživetja. Na koncu obdobja zdravljenja so umrli 4 od 56 (7 %) prejemnikov epoprostenola in 5 od 55 (9 %) prejemnikov konvencionalnega zdravljenja samega.

Ledvična dializa

Učinki intravensko uporabljenega epoprostenola na agregacijo trombocitov so v odmerkih od 2 do 16 nanogramov/kg/min odvisni od odmerka; pri odmerkih 4 nanograme/kg/min in več je opazno pomembno zavrtje agregacije, povzročene z adeno-zindifosfatom.

Ugotovljeno je, da učinki na trombocite izginejo v 2 urah po koncu infundiranja, hemodinamske spremembe zaradi epoprostenola pa se vrnejo na izhodiščne vrednosti v 10 minutah po koncu 60-minutnega infundiranja od 1 do 16 nanogramov/kg/min.

Višji odmerki epoprostenola v obtoku (20 nanogramov/kg/min) ločijo trombocitne agregate v obtoku in do dvakrat podaljšajo kožni čas krvavitve.

Epoprostenol poveča antikoagulantno delovanje heparina za približno 50 % in morda zmanjša sproščanje faktorja, ki nevtralizira heparin.

Šest s heparinom kontroliranih in pet urgentnih študij je raziskalo mesto epoprostenola v splošnem vodenju ledvične dialize z uporabo različnih tehnik. Med primarnimi meritvami učinkovitosti so bile intradializno odstranjevanje sečnine in kreatinina, intradializno odstranjevanje tekočine (ultrafiltracija) ter strjevanje v zunajtelesnem obtoku.

Pomembno strjevanje (trajna prekinitve dialize ali potreba po menjavi umetne ledvice) se je v večjih kontroliranih študijah in urgentnih študijah pojavilo pri približno 9 % (n = 56) vseh dializ z epoprostenolom in pri < 1 % (n = 1) dializ s heparinom. Večino dializ z epoprostenolom (67 %), ki so zahtevale zamenjavo umetne ledvice, so nato dokončali z epoprostenolom brez strjevanja. Toda 9 od 27 dializ z epoprostenolom ni bilo uspešnih niti po več poskusih.

Neupoštevaje tehnične težave (ki so bile pri obeh načinih zdravljenja redke) se pomembno strjevanje, ki bi omejilo dializo, ni pojavilo pri 93 % vseh dializ z epoprostenolom in pri 99 % vseh dializ s heparinom.

Manj pomembno strjevanje (tolikšno, da je zahtevalo ukrepanje, ne pa trajne prekinitve dialize ali potrebe po menjavi umetne ledvice) je bilo med dializami z epoprostenolom pogostejše kot med dializami s heparinom. Manj pomembno strjevanje se ni pojavilo pri nobeni dializi s heparinom in pri 5 % (n = 32) dializ z epoprostenolom.

Vidno strjevanje (ki ni zahtevalo ukrepanja) so zabeležili pri dodatnih 31 % dializ z epoprostenolom in 5 % dializ s heparinom.

Za ugotavljanje, da imajo bolniki na ledvični dializi, ki imajo večje tveganje za krvavitve, z epoprostenolom krvavitve manj pogosto kot s heparinom, sta bili izvedeni 2 veliki prospektivni kontrolirani študiji. Vsakega bolnika so naključno razvrstili na zaporedje dializ s heparinom ali epoprostenolom in so bili deležni do 6 dializ na vstop v eni študiji in do 3 dializ na vstop v drugi študiji.

Tveganje za krvavitev je bilo opredeljeno kot:

- Zelo veliko tveganje – prisotnost aktivne krvavitve v času začetka dialize
- Veliko tveganje – aktivna krvavitev v 3 dneh pred dializo, ki se je ustavila v preddializni fazi, ali kirurške ali travmatske rane v 3 dneh pred dializo

V velikih kontroliranih študijah je 12 bolnikov z zelo velikim tveganjem za krvavitev prejelo 35 dializ z epoprostenolom, 11 bolnikov pa je prejelo 28 dializ s heparinom. V urgentnih študijah je 16 bolnikov prejelo 24 dializ z epoprostenolom.

V velikih kontroliranih študijah je (vse dialize skupaj za vsako zdravljenje – heparin ali epoprostenol) imelo v enakih časovnih obdobjih več prejemnikov heparina kot prejemnikov epoprostenola krvavitev dan pred dializo (n = 13/17 v prim. z 8/23), na dan dialize (n = 25/28 v prim. s 16/35) in na dan po dializi (n = 16/24 v prim. s 5/24).

Bolnike, ki so krvaveli še naprej, so ocenili glede sprememb v resnosti krvavitev. Resnost krvavitev se je pri teh bolnikih pogosteje izboljšala pri prejemnikih epoprostenola na dan pred dializo in na dan dialize (pred dializo: n = 4/8, dializa: n = 6/16) kot pri prejemnikih heparina (pred dializo: n = 4/13, dializa: n = 4/25). Obratno pa je bilo ugotovljeno za dneve po dializi z epoprostenolom (n = 1/5) v primerjavi s heparinom (n = 8/16). Izrazitost krvavitev se je z epoprostenolom poslabšala le med 1 dializnim dnevom (n = 1/16), s heparinom pa se je poslabšala med 5 dializnimi dnevi (n = 5/25) in 2 preddializnima dnevoma (n = 2/13).

Bolniki, ki niso imeli jasnih znakov krvavitve tik pred prvo študijsko dializo, a so krvaveli v 3 dneh prej, so bili uvrščeni med bolnike z velikim tveganjem za krvavitev. V velikih kontroliranih študijah je 19 bolnikov opravilo 51 dializ s heparinom, 19 pa 44 dializ z epoprostenolom.

Upošteva vse dialize skupaj je rahlo več prejemnikov epoprostenola kot prejemnikov heparina krvavelo v dneh pred dializo (n = 12/25 v prim. z 8/32), na dan dialize (23/44 v prim. s 14/51) in v dneh po dializi (8/34 v prim. s 5/44).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zaradi kemične nestabilnosti, velike učinkovitosti in kratkega razpolovnega časa epoprostenola, natančen preizkus za kvantificiranje epoprostenola v bioloških tekočinah ni znan.

Intravensko dani epoprostenol se iz krvi hitro porazdeli v tkiva.

Pri normalnem fiziološkem pH in pri normalni temperaturi se epoprostenol spontano razgradi v 6-okso-prostaglandin F₁ alfa, nekaj pa je tudi encimske razgradnje v druge snovi.

Po uporabi radioaktivno označenega epoprostenola pri človeku so ugotovili vsaj 16 presnovkov; 10 od teh je strukturno opredeljenih.

V nasprotju s številnimi drugimi prostaglandini se epoprostenol ne presnovi med prehodom skozi pljučni obtok.

Pričakovani razpolovni čas spontane razgradnje v 6-okso-prostaglandin F₁ alfa pri človeku ne presega 6 minut in je morda celo samo od 2 do 3 minute, če ocenjujemo glede na hitrost razgradnje epoprostenola v človeški polni krvi *in vitro*.

Po uporabi radioaktivno označenega epoprostenola pri človeku se je v urinu pojavilo 82 % radioaktivnosti in v blatu 4 %.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Dolgoročne študije za oceno kancerogenosti epoprostenola na živalih niso bile izvedene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek za raztopino za infundiranje:

Manitol

Glicin

Natrijev klorid

Natrijev hidroksid (za prilagoditev pH)

Vehikel za parenteralno uporabo:

Glicin

Natrijev klorid

Natrijev hidroksid (za prilagoditev pH)

Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 4.2.

6.3 Rok uporabnosti

Prašek in vehikel za raztopino za infundiranje: 3 leta.

Rok uporabnosti z vehiklom pripravljene raztopine za infundiranje, ki je v uporabi:

Pripravljene raztopine se ne sme dajati več kot 12 ur, če je uporabljena pri sobni temperaturi (med 15 in 25 °C). Shranjevati jo je treba pri temperaturi do 25 °C zaščiteno pred svetlobo. Če infuzijska črpalka omogoča uporabo hladne vrečke, se lahko raztopino zdravila uporablja več kot 24 ur, pod pogojem, da se hladno vrečko tekom dneva menja, kot je potrebno.

Pripravljeno raztopino zdravila Flolan se lahko pred uporabo pri sobni temperaturi shranjuje v hladilniku pri temperaturi od 2 do 8 °C; takšno shranjevanje ne sme trajati več kot 40 ur. V tem primeru se raztopine, ki je uporabljena pri sobni temperaturi, ne sme dajati več kot 8 ur.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Prašek za raztopino za infundiranje:

Viale shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Zaščitite pred svetlobo. Shranjujte na suhem mestu. Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini.

Vehikel za parenteralno uporabo:

Vehikel shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte. Zaščitite pred svetlobo. Shranjujte v originalni ovojnini.

Vehikel ne vsebuje konzervansov, zato se sme vialo uporabiti le enkrat in jo je potem treba zavreči.

Pripravo in razredčenje je treba opraviti tik pred uporabo (glejte poglavja 4.2, 6.3 in 6.6).

Sveže pripravljeno raztopino epoprostenola za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije je treba uporabiti v 12 urah pri temperaturi 25 °C, lahko pa se jo do 40 ur hrani pri temperaturi od 2 do 8 °C in nato uporabi v 8 urah pri temperaturi 25 °C. Če infuzijska črpalka omogoča uporabo hladne vrečke, se lahko raztopino epoprostenola uporablja več kot 24 ur, pod pogojem, da se hladno vrečko tekom dneva menja, kot je potrebno.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prašek za raztopino za infundiranje:

Prozorne steklene viale (iz stekla tipa 1) z zamaški iz sintetične butilne gume z aluminijsko obrobo in snemnim pokrovčkom.

Vehikel za parenteralno uporabo:

Prozorne steklene viale (iz stekla tipa 1) z zamaški iz sintetične butilne gume z zunanjo aluminijsko obrobo in plastičnim snemnim pokrovčkom.

Velikosti pakiranj:

Pljučna arterijska hipertenzija

Za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije so na voljo naslednja štiri pakiranja:

- Ena viala z 0,5 mg praška, ena ali dve viali z vehiklom in filtrirno enoto
- Ena viala z 1,5 mg praška, ena ali dve viali z vehiklom in filtrirno enoto
- Ena viala z 0,5 mg praška
- Ena viala z 1,5 mg praška

Ledvična dializa

Za uporabo pri ledvični dializi je primerno samo pakiranje 0,5 mg.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Stabilnost raztopin zdravila Flolan je odvisna od pH. Za pripravo liofiliziranega zdravila Flolan se sme uporabiti le priloženi vehikel, za nadaljnje razredčenje pa se sme uporabiti le priporočene raztopine za infundiranje v navedenem razmerju, sicer je možno, da se potrebni pH ne bo ohranil.

Priprava, razredčenje in izračun hitrosti infundiranja:

Posebno skrb je treba nameniti pripravi infuzije in izračunu hitrosti infundiranja. Natančno je treba upoštevati spodaj navedeni postopek.

Pripravo in razredčenje zdravila Flolan je treba opraviti v aseptičnih pogojih, tik pred klinično uporabo.

Ledvična dializa

Pakiranje, primerno za uporabo pri ledvični dializi, vsebuje 0,5 mikrograma liofiliziranega zdravila Flolan in 50 ml vehikla.

Priprava:

1. Za pripravo uporabite le priloženi vehikel.
2. Izvlecite približno 10 ml vehikla v sterilno brizgo, vbrizgajte ga v vialo, ki vsebuje 0,5 mg liofiliziranega praška zdravila Flolan, in nežno pretresajte, dokler se prašek ne raztopi.
3. Nastalo raztopino zdravila Flolan izvlecite v brizgo in jo ponovno vbrizgajte v preostalo količino vehikla ter temeljito premešajte.

Nastalo raztopino imenujemo koncentrirana raztopina in vsebuje 10.000 nanogramov zdravila Flolan/ml. Le ta, koncentrirana raztopina je primerna za nadaljnje razredčenje pred uporabo.

Če 0,5 mg praška Flolan za intravensko infundiranje pripravite s 50 ml vehikla, ima končna raztopina za injiciranje pH približno 10,5 in vsebuje približno 56 mg natrijevih ionov.

Razredčenje:

Koncentrirano raztopino se pred uporabo po navadi še dodatno razredči. Razredčiti jo je mogoče z 0,9 % (m/v) raztopino natrijevega klorida, pod pogojem, da ni preseženo razmerje 6 delov 0,9 % (m/v) raztopine natrijevega klorida na 1 del koncentrirane raztopine, npr. 50 ml koncentrirane raztopine, nadalje razredčene z največ 300 ml 0,9 % (m/v) raztopine natrijevega klorida.

Druge pogoste intravenske tekočine za razredčenje koncentrirane raztopine niso primerne, ker ni dosežen potreben pH. Raztopine zdravila Flolan so pri nizkem pH manj stabilne.

Za razredčenje koncentrirane raztopine jo izvlecite v večjo brizgo in nato namestite priloženi sterilni filter.

Koncentrirano raztopino dajte neposredno v izbrano raztopino za infundiranje z odločnim, a ne premočnim pritiskom; običajni čas za filtriranje 50 ml koncentrirane raztopine je 70 sekund. Dobro premešajte.

Filtrirno enoto se sme uporabiti samo enkrat in jo je potem treba zavreči.

Po zgornjih navodilih pripravljena in razredčena raztopina za infundiranje zdravila Flolan ima pH približno 10 in pri temperaturi 25 °C ohrani 90 % svoje začetne učinkovitosti približno 12 ur.

Izračun hitrosti infundiranja:

Hitrost infundiranja je mogoče izračunati po naslednji formuli:

$$\text{Hitrost infundiranja (ml/min)} = \frac{\text{odmerek (nanogramov/kg/min)} \times \text{telesna masa (kg)}}{\text{koncentracija raztopine (nanogramov/ml)}}$$

Hitrost infundiranja (ml/h) = hitrost infundiranja (ml/min) x 60

Formule – primeri za hitrost infundiranja

Med uporabo pri ledvični dializi se lahko zdravilo Flolan daje kot koncentrirana raztopina (a) ali v razredčeni obliki (b).

a. Uporaba koncentrirane raztopine, tj. 10.000 nanogramov zdravila Flolan/ml:

Odmerek (nanogramov/ kg/min)	Telesna masa (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
Hitrost pretoka v ml/h								

b. *Razredčeno*: Pogosto uporabljeno razredčenje je:

10 ml koncentrirane raztopine + 40 ml 0,9 % (m/v) raztopine natrijevega klorida

Dobljena koncentracija = 2.000 nanogramov zdravila Flolan/ml:

Odmerek (nanogramov/ kg/min)	Telesna masa (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
Hitrost pretoka v ml/h								

Za uporabo s črpalko, ki lahko daje majhno stalno količino infuzije, je treba ustrezne alikvote koncentrirane raztopine razredčiti s sterilno 0,9 % (m/v) raztopino natrijevega klorida.

Pljučna arterijska hipertenzija

Za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije so na voljo naslednja štiri pakiranja:

- Ena viala s sterilnim liofiliziranim zdravilom Flolan, kolikor ustreza 0,5 mg zdravila Flolan, z eno ali dvema 50-ml vialama vehikla in filtrirno enoto.
- Ena viala s sterilnim liofiliziranim zdravilom Flolan, kolikor ustreza 1,5 mg zdravila Flolan, z eno ali dvema 50-ml vialama vehikla in filtrirno enoto.
- Ena viala s sterilnim liofiliziranim zdravilom Flolan, kolikor ustreza 0,5 mg zdravila Flolan, samim.
- Ena viala s sterilnim liofiliziranim zdravilom Flolan, kolikor ustreza 1,5 mg zdravila Flolan, samim.

Uvodoma je treba uporabiti pakiranje, ki vsebuje vehikel za parenteralno uporabo. Med kroničnim zdravljenjem z zdravilom Flolan je lahko potrebno povečanje končne koncentracije raztopine z dodatkom še ene 0,5-mg ali 1,5-mg viale liofiliziranega zdravila Flolan.

Za povečanje končne koncentracije raztopine se sme uporabiti samo viala z enako količino, kot je vključena v uvodno začetno pakiranje.

Priprava:

Opraviti jo je treba v skladu z navodili, navedenimi za ledvično dializo. Če je pakiranje z 1,5 mg zdravila Flolan pripravljeno s 50 ml vehikla, je dobljena koncentracija 30.000 nanogramov/ml.

Razredčenje:

Zdravilo Flolan se za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije lahko uporablja kot koncentrirana raztopina ali v razredčeni obliki. Za nadaljnje razredčenje pripravljene zdravila Flolan se sme uporabiti le priloženi vehikel. Če se zdravilo Flolan uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije, se ne sme uporabljati 0,9 % (m/v) raztopine natrijevega klorida. Če se zdravilo Flolan uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije, se ga ne sme uporabljati z drugimi parenteralnimi raztopinami ali zdravili.

Za razredčenje koncentrirane raztopine jo izvlecite v večjo brizgo in nato namestite priloženi sterilni filter. Koncentrirano raztopino dajte neposredno v vehikel z odločnim, a ne premočnim pritiskom; običajni čas za filtriranje 50 ml koncentrirane raztopine je 70 sekund. Dobro premešajte.

Filtrirno enoto se sme uporabiti samo enkrat in jo je potem treba zavreči.

Koncentracije, ki se pogosto uporabljajo pri zdravljenju pljučne arterijske hipertenzije, so:

- 5.000 nanogramov/ml – Ena viala z 0,5 mg zdravila Flolan, pripravljene in razredčene na celotno količino 100 ml v vehiklu.
- 10.000 nanogramov/ml – Dve viali z 0,5 mg zdravila Flolan, pripravljene in razredčene na celotno količino 100 ml v vehiklu.
- 15.000 nanogramov/ml – 1,5 mg zdravila Flolan, pripravljene in razredčene na celotno količino 100 ml v vehiklu.

Izračun hitrosti infundiranja:

Hitrost infundiranja je mogoče izračunati po formuli za ledvično dializo, navedeni zgoraj. Spodaj so prikazane nekatere koncentracije, pogosto uporabljene pri pljučni arterijski hipertenziji.

Hitrosti infundiranja za koncentracijo 5.000 nanogramov/ml

Primer za odmerjanje z uporabo koncentracije 5.000 nanogramov/ml										
Odmerek (nanogramov v/kg/min)	Telesna masa(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
	Hitrost pretoka v ml/h									

Hitrosti infundiranja za koncentracijo 15.000 nanogramov/ml

Primer za odmerjanje z uporabo koncentracije 15.000 nanogramov/ml								
Odmerek (nanogramov/kg/ min)	Telesna masa (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
	Hitrost pretoka v ml/h							

Med dolgotrajno uporabo zdravila Flolan je lahko potrebno hitrejše infundiranje in zaradi tega bolj koncentrirane raztopine.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[Glejte Dodatek I – izpolni država članica]

{Ime in naslov}

<{tel.}>

<{faks}>

<{e-pošta}>

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[Izpolni država članica]

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[Izpolni država članica]

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

[Izpolni država članica]

OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA za vialo s praškom in vialo z vehiklom:

Flolan 0,5 mg prašek in vehikel za raztopino za infundiranje

Flolan 1,5 mg prašek in vehikel za raztopino za infundiranje

1. IME ZDRAVILA

Flolan 0,5 mg prašek in vehikel za raztopino za infundiranje

Flolan 1,5 mg prašek in vehikel za raztopino za infundiranje

epoprostenol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala vsebuje natrijev epoprostenolat, kolikor ga ustreza 0,5 mg epoprostenola.

Ena viala vsebuje natrijev epoprostenolat, kolikor ga ustreza 1,5 mg epoprostenola.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Prašek za raztopino za infundiranje: manitol, glicin, natrijev klorid, natrijev hidroksid (za prilagoditev pH)

Vehikel za parenteralno uporabo: glicin, natrijev klorid, natrijev hidroksid (za prilagoditev pH), voda za injekcije

To zdravilo vsebuje natrij; za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek in vehikel za raztopino za infundiranje

Prašek za raztopino za infundiranje

Vehikel za parenteralno uporabo

viala z 0,5 mg praška za raztopino za infundiranje, 1 viala vehikla in 1 filtrirna enota

viala z 0,5 mg praška za raztopino za infundiranje, 2 viali vehikla in 1 filtrirna enota

viala z 1,5 mg praška za raztopino za infundiranje, 1 viala vehikla in 1 filtrirna enota

viala z 1,5 mg praška za raztopino za infundiranje, 2 viali vehikla in 1 filtrirna enota

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Prašek je treba pred infundiranjem pripraviti in razredčiti.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

intravenska uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Uporablajte po zdravnikovih navodilih.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

Glede roka uporabnosti pripravljene/razredčenega zdravila preberite navodilo za uporabo.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Prašek za raztopino za infundiranje:

Viale shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Zaščitite pred svetlobo. Shranjujte na suhem mestu. Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini.

Vehikel za parenteralno uporabo:

Vehikel shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte. Zaščitite pred svetlobo. Shranjujte v originalni ovojnini.

Vehikel ne vsebuje konzervansov, zato se sme vialo uporabiti samo enkrat in jo je potem treba zavreči.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[Glejte Prilogo I – izpolni država članica]

{Ime in naslov}

<{tel.}>

<{faks}>

<{e-pošta}>

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[Izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

[Izpolni država članica]

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

[Izpolni država članica]

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA STIČNI OVOJNINI

NALEPKA za vialo z vehiklom

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Vehikel za parenteralno uporabo za zdravilo Flolan
intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

intravenska uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP
Glede roka uporabnosti pripravljene/razredčenega zdravila preberite navodilo za uporabo

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

Ena viala vsebuje 50 ml vehikla za parenteralno uporabo.

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA STIČNI OVOJNINI

NALEPKA za vialo s praškom

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Flolan 0,5 mg prašek za raztopino za infundiranje
Flolan 1,5 mg prašek za raztopino za infundiranje
intravenska uporaba
epoprostenol

2. POSTOPEK UPORABE

intravenska uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP
Glede roka uporabnosti pripravljene/razredčenega zdravila preberite navodilo za uporabo

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

Ena viala vsebuje 0,5 mg epoprostenola (kot natrijevega epoprostenolata)
Ena viala vsebuje 1,5 mg epoprostenola (kot natrijevega epoprostenolata)

6. DRUGI PODATKI

NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Flolan 0,5 mg prašek in vehikel za raztopino za infundiranje **Flolan 1,5 mg prašek in vehikel za raztopino za infundiranje**

epoprostenol

Pred začetkom jemanja uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če katere koli opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Flolan in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Flolan
3. Kako jemati zdravilo Flolan
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Flolan
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Flolan in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Flolan vsebuje zdravilno učinkovino epoprostenol. Epoprostenol spada v skupino zdravil, imenovanih prostaglandini; ta zdravila preprečijo strjevanje krvi in razširijo žile.

Zdravilo Flolan se uporablja za zdravljenje pljučne bolezni, imenovane "pljučna arterijska hipertenzija". Pri tej bolezni je tlak v pljučnem ožilju previsok. Zdravilo Flolan razširi žile in tako zniža krvni tlak v pljučih.

Zdravilo Flolan se uporablja za preprečevanje krvnih strdkov med ledvično dializo, kadar ni mogoče uporabiti heparina.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Flolan

Ne jemljite zdravila Flolan

- če ste **alergični** na zdravilo Flolan ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate **srčno popuščanje**,
- če se vam začne v pljučih kopičiti tekočina; to povzroči težko dihanje po začetku tega zdravljenja.

Če menite, da kaj od tega velja za vas, **ne jemljite zdravila Flolan**, dokler se ne posvetujete s svojim zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden dobite zdravilo Flolan, morate zdravniku povedati:

- če imate kakšne težave s **strjevanjem krvi** (krvavitvami).

Poškodba kože na mestu injiciranja

Zdravilo Flolan se injicira v veno. Pomembno je, da zdravilo ne pronica iz vene v okoliško tkivo. Če se to zgodi, lahko pride do poškodbe kože. Simptomi so:

- občutljivost,
- pekoč občutek,
- zbadanje,
- oteklost,
- rdečina.

Sledi lahko nastanek mehurjev in lupljenje kože. Pomembno je, da med zdravljenjem z zdravilom Flolan preverjate mesto injiciranja.

Če se mesto injiciranja vname, boli ali oteče, ali če opazite mehurje ali lupljenje, se za nasvet nemudoma **obrnite na bolnišnico**.

Vpliv zdravila Flolan na krvni tlak in srčni utrip

Zdravilo Flolan lahko povzroči, da začne srce biti hitreje ali počasneje. Tudi krvni tlak se lahko preveč zniža. Med zdravljenjem z zdravilom Flolan vam bodo kontrolirali srčni utrip in krvni tlak. Med simptomi nizkega krvnega tlaka sta **omotica** in **omedlevica**.

Če se vam pojavita ta simptoma, **morate to povedati svojemu zdravniku**. Morda vam bo moral zmanjšati odmerek ali prekiniti infundiranje zdravila.

Druga zdravila in zdravilo Flolan

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo; to velja tudi za zdravila, ki ste jih dobili brez recepta.

Nekatera zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Flolan ali povečajo verjetnost za pojav neželenih učinkov. Tudi zdravilo Flolan lahko vpliva na delovanje nekaterih zdravil, če je uporabljeno hkrati z njimi. Med takšnimi so:

- zdravila za **zdravljenje visokega krvnega tlaka**,
- zdravila za **preprečevanje krvnih strdkov**,
- zdravila za **raztapljanje krvnih strdkov**,
- zdravila za zdravljenje **vnetij ali bolečin** (imenujemo jih tudi nesteroidna protivnetna zdravila ali NSPVZ),
- digoksin (uporablja se za zdravljenje **bolezni srca**).

Zdravniku ali farmacevtu morate povedati, če jemljete katero od teh zdravil.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte s svojim zdravnikom, preden vzamete to zdravilo, kajti simptomi se vam lahko med nosečnostjo poslabšajo.

Ni znano, ali lahko sestavine zdravila Flolan prehajajo v materino mleko. **Med zdravljenjem z zdravilom Flolan morate nehati dojiti**.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Vaše zdravilo lahko vpliva na sposobnost upravljanja vozil ali strojev.

Ne vozite in ne upravljajte strojev, če se ne počutite dobro.

Zdravilo Flolan vsebuje natrij.

3. Kako jemati zdravilo Flolan

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

Zdravnik bo odločil, kolikšna količina zdravila Flolan je primerna za vas. Količina, ki jo boste dobili, bo odvisna od vaše telesne mase in vrste vaše bolezni. Zdravnik vam lahko odmerek poveča ali zmanjša glede na to, kako dobro se odzovete na zdravljenje.

Zdravilo Flolan se daje s počasno infuzijo (kapalno) v veno.

Pljučna arterijska hipertenzija

Zdravljenje se bo začelo v bolnišnici. Zdravnik vas mora namreč kontrolirati in vam določiti najprimernejši odmerek.

Zdravljenje boste začeli z infuzijo zdravila Flolan. Odmerek vam bo povečeval, dokler vam zdravilo ne bo olajšalo simptomov in dokler bodo neželeni učinki obvladljivi. Ko bo določen najprimernejši odmerek, vam bodo v eno od ven namestili stalno cevko (kateter). Potem bo mogoče za zdravljenje uporabljati infuzijsko črpalko.

Ledvična dializa

Infuzijo zdravila Flolan boste dobili, medtem ko bo potekala dializa.

Uporaba zdravila Flolan doma (samo za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije)

Če se zdravite sami doma, vam bosta zdravnik ali medicinska sestra pokazala, kako pripraviti in uporabiti zdravilo Flolan. Pojasnila vam bosta tudi, kako prenehati z zdravljenjem, če je to potrebno. Prenehanje uporabe zdravila Flolan mora biti opravljeno postopoma. Zelo pomembno je, da natančno upoštevate vsa njuna navodila.

Zdravilo Flolan je na voljo kot prašek v stekleni viali. Pred uporabo je treba prašek raztopiti v priloženi tekočini. Ta tekočina ne vsebuje konzervansa. Če kaj te tekočine ostane, jo morate zavreči.

Skrb za injekcijski kateter

V veno so vam namestili kateter. Zato je **zelo pomembno**, da ohranjate to mesto čisto, ker se vam sicer lahko pojavi okužba. Zdravnik ali medicinska sestra vam bosta pokazala, kako očistiti kateter in predel okrog njega. Zelo pomembno je, da natančno upoštevate vsa njuna navodila.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Flolan, kot bi smeli

Če menite, da ste uporabili ali da ste dobili preveč zdravila Flolan, **nemudoma poiščite zdravniško pomoč**. Med simptomi prevelikega odmerjanja so lahko glavobol, slabost, bruhanje, hitro bitje srca, občutek toplote ali mravljinčenja ali občutek, da boste omedleli (omedlevica/omotica).

Če ste pozabili vzeti zdravilo Flolan

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Flolan

Zdravilo Flolan je treba nehati uporabljati postopoma. Če se zdravljenje konča prehitro, se vam lahko pojavijo resni neželeni učinki, med drugim omotica, šibkost in težave z dihanjem. Če imate z infuzijsko črpalko ali injekcijskim katetrom težave, ki prekinajo ali preprečujejo zdravljenje z zdravilom Flolan, **se nemudoma obrnite na svojega zdravnika, medicinsko sestro ali bolnišnico**.

Če imate kakšna dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se obrnite na svojega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Svojemu zdravniku ali medicinski sestri morate nemudoma povedati za naslednje težave, kajti te težave so lahko znaki okužbe krvi, nizkega krvnega tlaka ali resne krvavitve:

- Čutite hitro bitje srca, imate bolečine v prsih ali kratko sapo.
- Občutite omotico ali omedlevico, zlasti ko vstanete.
- Imate zvišano telesno temperaturo ali mrzlico.
- Imate pogostejše ali dolgotrajnejše krvavitve.

S svojim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro se posvetujte tudi o vseh drugih neželenih učinkih, vključno s tistimi, ki niso omenjeni v tem navodilu.

Zelo pogosti neželeni učinki

Ti se lahko pojavijo pri **več kot 1 od 10** oseb:

- glavobol,
- bolečina v čeljusti,
- bolečine,
- bruhanje,
- slabost v želodcu (siljenje na bruhanje),
- driska,
- pordelost obraza (zardevanje).

Pogosti neželeni učinki

Ti se lahko pojavijo pri **največ 1 od 10** oseb:

- okužba krvi (*septikemija*),
- hitrejši srčni utrip,
- počasen srčni utrip,
- nizek krvni tlak,
- krvavitev na različnih mestih ali večja nagnjenost k podplutbam kot ponavadi, npr. krvavitev iz nosu ali dlesni,
- nelagodje ali bolečine v želodcu,
- bolečine v prsih,
- bolečine v sklepih,
- občutek tesnobe, občutek živčnosti,
- izpuščaj,
- bolečina na mestu injiciranja.

Pogosti neželeni učinki, ki se lahko pokažejo pri preiskavah krvi

- zmanjšanje števila krvnih ploščic (trombocitov; to so celice, ki sodelujejo pri strjevanju krvi).

Občasni neželeni učinki

Ti se lahko pojavijo pri **največ 1 od 100** oseb:

- znojenje,
- suha usta.

Redki neželeni učinki

Pojavijo se lahko **pri največ 1 od 1.000** oseb:

- okužba na mestu injiciranja.

Zelo redki neželeni učinki

Pojavijo se lahko **pri največ 1 od 10.000** oseb:

- občutek tiščanja v prsih,
- utrujenost, šibkost.

- vznemirjenost,
- bleda koža,
- rdečina na mestu injiciranja,
- čezmerno dejavna žleza ščitnica,
- zamašitev injekcijskega katetra.

Drugi neželeni učinki

Ni znano, pri kolikšnem številu ljudi se pojavijo naslednji neželeni učinki:

- kopičenje tekočine v pljučih (pljučni edem),
- zvišanje sladkorja (glukoze) v krvi.

5. Shranjevanje zdravila Flolan

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Zdravilo Flolan shranjujte na suhem mestu.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne zamrzujte.

Pljučna arterijska hipertenzija

Ko je prašek zdravila Flolan raztopljen in razredčen, ga je najbolje uporabiti nemudoma. Če zdravilo Flolan prejimate z infuzijsko črpalko, lahko za vzdrževanje temperature raztopine uporabite "hladno vrečko".

Med uporabo "hladne vrečke" je mogoče raztopino shranjevati v črpalki do 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, če je treba. Hladno vrečko je treba čez dan redno menjavati, da se temperatura raztopine ohrani.

Če ne uporabljate "hladne vrečke", imate raztopino lahko shranjeno v črpalki:

- do 12 ur pri temperaturi 25 °C, če je bila pravkar pripravljena,
- največ 8 ur, če je bila pripravljena že prej in je bila shranjena pri temperaturi od 2 do 8 °C.

Ledvična dializa

Ko je zdravilo Flolan raztopljeno in razredčeno, je morebiti neporabljeno raztopino mogoče shraniti pri temperaturi 25 °C in jo uporabiti v 12 urah.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Flolan

Zdravilna učinkovina je natrijev epoprostenolat. Zdravilo Flolan za injiciranje je na voljo v različnih jakostih.

Ena viala vsebuje

- 0,5 mg natrijevega epoprostenolata ali
- 1,5 mg natrijevega epoprostenolata.

Pomožne snovi so manitol, glicin, natrijev klorid, natrijev hidroksid in voda.

Izgled zdravila Flolan in vsebina pakiranja

Injekcija:

Zdravilo Flolan je raztopina za injiciranje, pripravljena iz praška in raztopine. Prašek je bele ali skoraj bele barve, raztopina pa je bistra in brezbarvna.

Za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije so na voljo štiri pakiranja zdravila Flolan; vsako pakiranje vsebuje:

- eno vialo z 0,5 mg praška, eno ali dve viali z vehiklom in filtrirno enoto,
- eno vialo z 1,5 mg praška, eno ali dve viali z vehiklom in filtrirno enoto,
- eno vialo z 0,5 mg praška,
- eno vialo z 1,5 mg praška.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

[Glejte Prilogo I – izpolni država članica]

{Ime in naslov}

<{tel.}>

<{faks}>

<{e-pošta}>

To zdravilo je odobreno v državah članicah EGP pod naslednjimi imeni:

[Glejte Prilogo I – izpolni država članica]

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

[Izpolni država članica]

<-----

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

7. INFORMACIJE ZA ZDRAVSTVENO OSEBJE

Ledvična dializa

Za uporabo pri ledvični dializi je na voljo le eno pakiranje:

- ena viala z 0,5 mg praška in ena viala vehikla

Priprava:

1. Za pripravo uporabljajte le priloženi vehikel.
2. Izvlecite približno 10 ml vehikla v sterilno brizgo, vbrizgajte v vialo, ki vsebuje 0,5 mg liofiliziranega praška zdravila Flolan in nežno pretresajte, dokler se prašek ne raztopi.
3. Nastalo raztopino zdravila Flolan potegnite v brizgo in jo ponovno injicirajte v preostalo količino vehikla ter temeljito premešajte.

Nastalo raztopino imenujemo koncentrirana raztopina in vsebuje 10.000 nanogramov/ml zdravila Flolan. Le ta, koncentrirana raztopina je primerna za nadaljnje razredčenje pred uporabo. Če 0,5 mg zdravila Flolan pripravite s 50 ml vehikla, ima končna raztopina za injiciranje pH približno 10,5 in vsebuje približno 56 mg natrijevih ionov.

Razredčenje:

Koncentrirano raztopino se pred uporabo po navadi še dodatno razredči. Razredčiti jo je mogoče z 0,9 % (m/v) raztopino natrijevega klorida, pod pogojem, da ni preseženo razmerje 6 delov 0,9 % (m/v) raztopine natrijevega klorida na 1 del koncentrirane raztopine, npr. 50 ml koncentrirane raztopine, nadalje razredčene z največ 300 ml 0,9 % (m/v) raztopine natrijevega klorida.

Druge pogosto uporabljane intravenske tekočine za razredčenje koncentrirane raztopine niso primerne, ker ni dosežen potreben pH. Raztopine zdravila Flolan so pri nizkem pH manj stabilne.

Za razredčenje koncentrirane raztopine jo izvlecite v večjo brizgo in nato namestite priloženi sterilni filter. Koncentrirano raztopino dodajte neposredno v izbrano raztopino za infundiranje z odločnim, a ne premočnim pritiskom; običajni čas za filtriranje 50 ml koncentrirane raztopine je 70 sekund. Dobro premešajte.

Filtrirno enoto se sme uporabiti samo enkrat in jo je potem treba zavreči.

Po zgornjih navodilih pripravljena in razredčena raztopina za infundiranje zdravila Flolan ima pH približno 10 in pri temperaturi 25 °C ohrani 90 % svoje začetne učinkovitost približno 12 ur.

Izračun hitrosti infundiranja:

Hitrost infundiranja je mogoče izračunati po naslednji formuli:

$$\text{Hitrost infundiranja (ml/min)} = \frac{\text{odmerek (nanogramov/kg/min)} \times \text{telesna masa (kg)}}{\text{koncentracija raztopine (nanogramov/ml)}}$$

$$\text{Hitrost infundiranja (ml/h)} = \text{hitrost infundiranja (ml/min)} \times 60$$

Za uporabo s črpalko, ki lahko daje majhno stalno količino infuzije, je treba ustrezne alikvote koncentrirane raztopine razredčiti s sterilno 0,9 % (m/v) raztopino natrijevega klorida.

Pljučna arterijska hipertenzija

Za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije so na voljo naslednja štiri pakiranja:

- ena viala z 0,5 mg praška, ena ali dve viali z vehiklom in filtrirna enota,
- ena viala z 1,5 mg praška, ena ali dve viali z vehiklom in filtrirna enota,
- ena viala z 0,5 mg praška,
- ena viala z 1,5 mg praška.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Uvodoma je treba uporabiti pakiranje, ki vsebuje vehikel. Med kroničnim zdravljenjem z zdravilom Flolan je lahko potrebno povečanje končne koncentracije raztopine z dodatkom še ene 0,5-mg ali 1,5-mg viala liofiliziranega zdravila Flolan.

Za povečanje končne koncentracije raztopine se sme uporabiti samo viale z enako količino, kot je vključena v uvodno začetno pakiranje.

Priprava:

1. Za pripravo uporabite le priloženi vehikel.
2. Izvlecite približno 10 ml vehikla v sterilno brizgo, vsebino brizge vbrizgajte v vialo, ki vsebuje prašek zdravila Flolan, in nežno pretresajte, dokler se prašek ne raztopi.
3. Nastalo raztopino zdravila Flolan izvlecite v brizgo in jo ponovno injicirajte v preostalo količino vehikla ter temeljito premešajte.

To raztopino imenujemo koncentrirana raztopina in vsebuje bodisi 10.000 (jakost 0,5 mg) bodisi 30.000 (jakost 1,5 mg) nanogramov zdravila Flolan na mililiter. Le ta koncentrirana raztopina je primerna za nadaljnje razredčenje pred uporabo. Če 0,5 mg zdravila Flolan pripravite s 50 ml vehikla, ima končna raztopina za injiciranje pH približno 10,5 in vsebuje približno 56 mg natrijevih ionov.

Razredčenje:

Zdravilo Flolan se lahko za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije uporablja kot koncentrirana raztopina ali v razredčeni obliki. Za nadaljnje razredčenje pripravljene zdravila Flolan se sme uporabiti le priloženi

vehikel. Če je zdravilo Flolan uporabljeno za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije, se ne sme uporabljati 0,9 % (m/v) raztopine natrijevega klorida.

Za razredčenje koncentrirane raztopine jo izvlecite v večjo brizgo in nato namestite priloženi sterilni filter. Koncentrirano raztopino dodajte neposredno v vehikel z odločnim, a ne premočnim pritiskom; običajni čas za filtriranje 50 ml koncentrirane raztopine je 70 sekund. Dobro premešajte.

Filter se sme uporabiti samo enkrat in ga je potem treba zavreči.

Koncentracije, ki se pogosto uporabljajo pri zdravljenju pljučne arterijske hipertenzije, so:

- 5.000 nanogramov/ml – ena viala z 0,5 mg zdravila Flolan, pripravljene in razredčene v celotni količini 100 ml vehikla,
- 10.000 nanogramov/ml – dve viali z 0,5 mg zdravila Flolan, pripravljene in razredčene v celotni količini 100 ml vehikla,
- 15.000 nanogramov/ml – ena viala z 1,5 mg zdravila Flolan, pripravljene in razredčene v celotni količini 100 ml vehikla.

Izračun hitrosti infundiranja:

Hitrost infundiranja je mogoče izračunati po naslednji formuli:

$$\begin{array}{l} \text{Hitrost} \\ \text{infundiranja} \\ \text{(ml/min)} \end{array} = \frac{\text{odmerek (nanogramov/kg/min)} \times \text{telesna masa (kg)}}{\text{koncentracija raztopine (nanogramov/ml)}}$$

$$\text{Hitrost infundiranja (ml/h)} = \text{hitrost infundiranja (ml/min)} \times 60$$

Med dolgotrajno uporabo zdravila Flolan je lahko potrebna večja hitrost infundiranja in zaradi tega bolj koncentrirane raztopine.

Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Shranjujte na suhem mestu.

Ne zamrzujte.

Vsaka uporabljena hladna vrečka mora biti zmožna vzdrževati temperaturo pripravljene raztopine.

Med celotnim obdobjem dajanja shranjujte pri temperaturi med 2 in 8 °C.

Pripravo in razredčenje je treba opraviti tik pred uporabo.

Vehikel ne vsebuje konzervansov, zato se vialo uporabiti le enkrat in jo ne potem treba zavreči.