

## **Bilaga III**

### **Produktresumé, märkning och bipacksedel**

Anmärkning: Denna produktresumé, märkning och bipacksedel är den text som är gällande vid tidpunkten för kommissionens beslut.

Efter kommissionens beslut ska medlemsstaternas behöriga myndigheter, i samarbete med referensmedlemsstaten, uppdatera produktinformationen där så krävs. Denna produktresumé, märkning och bipacksedel utgör inte nödvändigtvis den senaste texten.

**PRODUKTRESUMÉ,  
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Flolan 0,5 mg pulver och vätska till infusionsvätska, lösning.

Flolan 1,5 mg pulver och vätska till infusionsvätska, lösning.

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Epoprostenol 0,5 mg pulver till infusionslösning:

Varje injektionsflaska innehåller epoprostenolnatrium motsvarande 0,5 mg epoprostenol.

En ml färdigberett koncentrat innehåller 10 000 ng epoprostenol (som epoprostenolnatrium).

Epoprostenol 1,5 mg pulver till infusionslösning:

Varje injektionsflaska innehåller epoprostenolnatrium motsvarande 1,5 mg epoprostenol.

En ml färdigberett koncentrat innehåller 30 000 ng epoprostenol (som epoprostenolnatrium).

Mängden natrium i det färdigberedda koncentratet är omkring 55,9 mg.

Mängden natrium i pulvret till infusionslösning är omkring 2,7 mg per flaska.

Mängden natrium i vätskan till infusionslösning är omkring 53,2 mg per flaska.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionslösning:

- Vitt eller nästan vitt frystorkat pulver

Spädningsvätska för parenteral användning:

- Klar, färglös lösning (pH 10,3–10,8)

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Flolan är indicerat för:

Pulmonell arteriell hypertension

Flolan är indicerat för behandling av pulmonell arteriell hypertension (PAH) (idiopatisk eller ärftlig PAH och PAH associerad med bindvävssjukdom) hos patienter med symtom av WHO-funktionsklass III-IV för att förbättra ansträngningskapaciteten (se avsnitt 5.1).

Njurdialys

Flolan är indicerat för användning vid hemodialys i akuta situationer där användning av heparin medför stor risk för uppkomst eller försvårande av blödning, eller där användning av heparin är kontraindicerat av andra skäl (se avsnitt 5.1).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Epoprostenol är endast indicerat för kontinuerlig intravenös infusion.

Pulmonell arteriell hypertension

Behandling med epoprostenol ska inledas och övervakas endast av läkare med erfarenhet av behandling av pulmonell arteriell hypertension.

#### Kortsiktig (akut) dosinställning:

Denna procedur bör genomföras på sjukhus med adekvata resurser för återupplivning.

Kortsiktig dosinställning sker genom administrering via en perifer eller central venkateter i syfte att bestämma den långsiktiga infusionshastigheten. Infusionshastigheten inleds med 2 nanogram/kg/min och ökas i steg om 2 nanogram/kg/min var 15:e minut eller längre, tills maximal hemodynamisk nytta uppnås eller dosbegränsande farmakologiska effekter uppstår.

Om den inledande infusionshastigheten på 2 nanogram/kg/min inte tolereras ska en lägre dosering sökas som patienten tolererar.

#### Långsiktig kontinuerlig infusion:

Långsiktig kontinuerlig infusion av Flolan bör ske via en central venkateter. Tillfällig intravenös infusion via perifer venkateter kan ske tills en central venkateter satts. Långsiktig infusion bör inledas med en dosering som är 4 nanogram/kg/min lägre än den maximala tolererbara infusionshastighet som bestämts vid den kortsiktiga dosinställningen. Om den maximala tolererbara infusionshastigheten är mindre än 5 nanogram/kg/min bör den långsiktiga infusionen inledas med halva den maximala tolererbara infusionshastigheten.

#### Dos Anpassning:

Ändring av den långsiktiga infusionshastigheten bör baseras på om patientens symtom på pulmonell arteriell hypertension kvarstår, återkommer eller förvärras, eller på uppkomsten av biverkningar som orsakas av alltför höga doser Flolan.

Normalt kan man förvänta sig att den ursprungliga långsiktiga doseringen kommer att behöva ökas efter hand. Dosökning bör övervägas om symtom på pulmonell arteriell hypertension kvarstår eller återkommer efter en förbättring. Infusionshastigheten bör ökas i steg om 1-2 nanogram/kg/min med tillräckliga intervall för att kunna avläsa det kliniska svaret; intervallen bör vara minst 15 minuter. När en ny infusionshastighet fastställts bör patienten hållas under uppsikt, och blodtrycket i stående och liggande samt hjärtfrekvensen bör mätas under flera timmars tid för att kontrollera att den nya doseringen tolereras.

Under långsiktig infusion kan uppkomsten av dosrelaterade farmakologiska händelser av det slag som observerades vid dosinställningen kräva att infusionshastigheten reduceras, biverkningarna kan även ibland upphöra utan någon dosanpassning. Dossänkningar bör ske i steg om 2 nanogram/kg/min var 15:e minut eller längre, tills de dosbegränsande effekterna upphör. Tvärt avbrott i tillförseln av Flolan, eller plötsliga stora minskningar av infusionshastigheten bör undvikas, på grund av risken för en potentiellt dödlig reboundeffekt (se avsnitt 4.4). Förutom i livshotande situationer (t.ex. vid medvetslöshet, kollaps, etc.) bör infusionshastigheten för Flolan ändras endast under ledning av läkare.

Njurdialys

Flolan lämpar sig endast för kontinuerlig infusion, antingen intravenöst eller till det blod som når dialysatorn.

Följande infusionsschema har visat sig effektivt för vuxna:

Före dialys: 4 nanogram/kg/min intravenöst i 15 minuter.

Under dialys: 4 nanogram/kg/min till dialysatorns arteriella inlopp.

Infusionen bör avbrytas när dialysen slutar.

Den rekommenderade dosen för njurdialys bör inte överskridas utan noggrann övervakning av patientens blodtryck.

### *Äldre patienter*

Det finns ingen specifik information om användning av Flolan till patienter över 65 år i samband med njurdialys eller pulmonell arteriell hypertension. Normalt bör dosen vid behandling av en äldre patient väljas med omsorg, med beaktande av den ökade förekomsten av nedsatt funktion hos lever, njurar (vid pulmonell arteriell hypertension) eller hjärta, samt av annan samtidig sjukdom eller behandling.

### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för epoprostenol för barn under 18 års ålder har ännu inte fastställts.

### Administreringssätt

#### *Beredning av infusionslösning av Flolan:*

Efter beredning får lösningen inte administreras under längre tid än 12 timmar om den hålls vid rumstemperatur (mellan 15 °C och 25 °C). Den bör hållas vid en temperatur under 25 °C och skyddas mot ljus.

Innan den färdigberedda lösningen av Flolan används i rumstemperatur kan den förvaras i kylskåpstemperatur, 2-8 °C, under högst 40 timmar. I så fall bör lösningen inte användas under längre tid än 8 timmar vid rumstemperatur.

Den färdigberedda lösningen bör inspekteras före administrering. Den får inte användas om den uppvisar missfärgning eller partiklar.

Ytterligare anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Epoprostenol får inte administreras som en intravenös bolus.

### **4.3 Kontraindikationer**

Flolan är kontraindicerat till patienter som:

- har känd överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- har kronisk hjärtsvikt till följd av svårt nedsatt vänsterkammarmfunktion.
- Flolan får inte ges som långsiktig behandling till patienter som utvecklar pulmonellt ödem vid dosinställningen.

#### 4.4 Varningar och försiktighet

På grund av det höga pH-värdet i den färdigberedda infusionslösningen bör försiktighet iakttas för att undvika extravasation vid administreringen med åtföljande risk för vävnadsskada.

Flolan är en stark pulmonell och systemisk vasodilatator. De kardiiovaskulära effekterna av infusionen upphör inom 30 minuter när administreringen avbrutits.

Flolan är en stark hämmare av trombocyttaggregationen, vilket innebär att en ökad risk för blödningskomplikationer bör beaktas, särskilt för patienter med andra riskfaktorer för blödning (se avsnitt 4.5).

Om kraftig hypotoni uppkommer under administreringen av Flolan bör dosen minskas eller infusionen avbrytas. Allvarlig hypotoni kan uppstå vid överdosering, och kan leda till medvetslöshet (se avsnitt 4.9).

Blodtrycket och hjärtfrekvensen bör övervakas under administreringen av Flolan.

Flolan kan leda till antingen sänkt eller ökad hjärtfrekvens. Förändringen tros vara beroende av såväl den grundläggande hjärtfrekvensen som koncentrationen av Flolan i den administrerade lösningen.

Effekterna av Flolan på hjärtfrekvensen kan maskeras av samtidig tillförsel av andra läkemedel vilka påverkar kardiiovaskulära reflexer.

Extrem försiktighet bör tillämpas för patienter med kranskärslsjukdom.

Förhöjda värden av glukos i serum har rapporterats (se avsnitt 4.8).

##### Pulmonell arteriell hypertension

Vissa patienter med pulmonell arteriell hypertension har utvecklat pulmonellt ödem i samband med dosinställningen, vilket kan vara förknippat med pulmonell venoklusiv sjukdom. Flolan får inte ges som långsiktig behandling till patienter som utvecklar pulmonellt ödem vid dosinställningen (se avsnitt 4.3).

Tvärt avbrott eller uppehåll i infusionen måste undvikas, utom i livshotande situationer. Ett tvärt behandlingsavbrott kan utlösa en reboundeffekt med pulmonell arteriell hypertension, som ger yrsel, asteni, ökad dyspne och kan leda till död (se avsnitt 4.2).

Flolan infunderas kontinuerligt via en permanent kvarliggande central venkateter, via en liten portabel infusionspump. Behandling med Flolan kräver således att patienten kan säkerställa steril beredning av infusionslösningen, administrering av lösningen, skötsel av den centrala venkatetern och tillgång till intensiv och fortlöpande patientutbildning.

Sterilteknik måste tillämpas när lösningen bereds och vid skötsel av katetern. Även korta uppehåll i tillförseln av Flolan kan leda till snabb symtomförvärring. Beslutet att behandla med Flolan mot pulmonell arteriell hypertension bör baseras på patientens förståelse för att behandlingen med Flolan sannolikt kommer att behöva pågå under lång tid, eventuellt under flera år, och patientens förmåga att acceptera och sköta en permanent venkateter och en infusionspump bör utredas noggrant.

##### Njurdialys

Den blodtryckssänkande effekten av Flolan kan förstärkas av användningen av acetatbuffert i dialysvätskan under njurdialysen.

Under njurdialys med samtidig användning av Flolan bör åtgärder vidtas så att hjärtats pumpeffekt ökar mer än minimalt, så att tillförseln av syre till perifera vävnader inte minskar.

Flolan är inte en konventionell antikoagulant. Flolan har använts med framgång istället för heparin vid njuranalys, men i en liten andel av dialysfallen har blodet levrats i dialyskretsen så att dialysen behövt

avbrytas. När enbart Flolan används kan mätningar av exempelvis levringsstid i aktiverat helblod vara mindre pålitliga.

Lösningen innehåller inget konserveringsmedel vilket innebär att flaskan bara kan användas vid ett tillfälle och måste sedan kasseras.

Detta läkemedel innehåller natrium, vilket bör beaktas för patienter som ordinerats saltfattig kost.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

När Flolan ges till patienter som samtidigt får antikoagulantia bör standardövervakning av koagulationsvärdena tillämpas.

Flolans kärilvidgande effekt kan förstärka eller förstärkas av andra vasodilatatorer som tas samtidigt.

På samma sätt som rapporterats för andra prostaglandinanaloger kan Flolan minska den trombolytiska effekten av vävnadsaktivator (t-PA), genom att öka leverns omsättningshastighet för t-PA.

När NSAID-preparat eller andra läkemedel som påverkar trombocyternas aggregation används samtidigt kan Flolan öka risken för blödningar.

Patienter som får digoxin kan uppvisa förhöjda digoxinhalter efter påbörjad behandling med Flolan. Denna effekt är kortvarig, men kan vara klinisk signifikant för patienter som är känsliga för digoxin.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### **Graviditet**

Det finns begränsade uppgifter från användning av epoprostenol till gravida kvinnor.

Djurstudier tyder inte på några direkta eller indirekta skadliga effekter av reproduktiv toxicitet (se avsnitt 5.3).

Eftersom det saknas alternativa läkemedel kan epoprostenol användas till de kvinnor som väljer att inte avbryta sin graviditet trots den kända risken för pulmonell arteriell hypertension under graviditeten.

##### **Amning**

Det är inte känt huruvida epoprostenol eller dess metaboliter utsöndras i modersmjölk. Det kan inte uteslutas att det finns en risk för det ammade barnet. Ett uppehåll i amningen bör göras under behandling med Flolan.

##### **Fertilitet**

Det finns inga uppgifter om effekterna av epoprostenol på fertiliteten hos människor. Reproduktionsstudier på djur har inte visat några effekter på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Pulmonell arteriell hypertension och den kliniska vården av denna kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Det finns inga uppgifter om effekterna av användning av Flolan vid njurdialys på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

#### **4.8 Biverkningar**

Biverkningarna anges nedan uppdelade på organklass och frekvens. Frekvenserna definieras som: mycket vanliga  $\geq 1/10$  ( $\geq 10\%$ ); vanliga  $\geq 1/100$  och  $< 1/10$  ( $\geq 1\%$  och  $< 10\%$ ); ovanliga  $\geq 1/1000$  och  $< 1/100$  ( $\geq 0,1\%$  och  $< 1\%$ ); sällsynta  $\geq 1/10\,000$  och  $< 1/1000$  ( $\geq 0,01\%$  och  $< 0,1\%$ ); mycket sällsynta  $< 1/10\,000$  ( $< 0,01\%$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).



<b>Infektioner och infestationer</b>	
Vanliga	Sepsis, septikemi (oftast härrörande från infusionssystemet för Flolan) <sup>1</sup>
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Vanliga	Minskat antal trombocyter, blödningar på olika ställen (t.ex. pulmonella, gastrointestinala, epistaxis, intrakraniella, postproceduriella, retroperitoneala).
<b>Endokrina systemet</b>	
Mycket sällsynta	Hypertyreoidism
<b>Psykiska störningar</b>	
Vanliga	Ångest, nervositet
Mycket sällsynta	Upprördhet
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Mycket vanliga	Huvudvärk
<b>Hjärtat</b>	
Vanliga	Takykardi <sup>2</sup> , bradykardi <sup>3</sup>
<b>Blodkärl</b>	
Mycket vanliga	Ansiktsrodnad (syns även på sövda patienter)
Vanliga	Hypotoni
Mycket sällsynta	Blekhhet
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Ingen känd frekvens	Pulmonellt ödem
<b>Magtarmkanalen</b>	
Mycket vanliga	Illamående, kräkningar, diarré
Vanliga	Buksmärta, ibland rapporterade som magbesvär
Ovanliga	Muntorrhet
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Vanliga	Utslag
Ovanliga	Svettning
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
Mycket vanliga	Ont i käkarna
Vanliga	Artralgi
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
Mycket vanliga	Smärta (ospecificerad)
Vanliga	Smärta på injektionsstället*, bröstsmärta
Sällsynta	Lokal infektion*
Mycket sällsynta	Erytem på infusionsstället*, ocklusion av venkatetern*, slöhet, tryck över bröstet
<b>Undersökningar</b>	
Ingen känd frekvens	Förhöjt blodglukosvärde
* Förknippas med administrationssystemet för Flolan	
<sup>1</sup> Kateterrelaterade infektioner som orsakats av organismer som inte alltid uppfattas som patogena (inklusive micrococcus) har rapporterats.	
<sup>2</sup> Takykardi har rapporterats som en reaktion på Flolan vid doseringar på 5 nanogram/kg/min och lägre.	
<sup>3</sup> Bradykardi, ibland i kombination med ortostatisk hypotoni, har förekommit hos friska frivilliga vid doseringar av Flolan på över 5 nanogram/kg/min. Bradykardi i förening med en avsevärd minskning av systoliskt och diastoliskt blodtryck har förekommit hos friska frivilliga efter intravenös tillförsel av Flolan i en dosering på 30 nanogram/kg/min.	

## 4.9 Överdoser

Den främsta effekten av överdosering kan förväntas vara hypotoni.

Normalt utgör de effekter som noteras efter överdosering av Flolan en förstärkning av de farmakologiska effekterna av läkemedlet (t.ex. hypotoni och komplikationer vid hypotoni).

Om överdosering sker ska dosen minskas eller infusionen avbrytas; lämpliga och nödvändiga vårdåtgärder ska sättas in, t.ex. ökning av plasmavolymen och/eller ändrat pumpflöde.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antitrombocytmedel, trombocythämmare förutom heparin, ATC-kod: B01AC09

#### Verkningsmekanism

Epoprostenolnatrium, mononatriumsaltet av epoprostenol är en naturligt förekommande prostaglandin som bildas i blodkärlens innervägg, tunica intima. Epoprostenol är den starkaste kända hämmaren av trombocyttaggregationen. Den är också en stark vasodilatator.

Många av effekterna av epoprostenol utövas genom stimulering av adenylatcyklas, vilket leder till ökade intracellulära nivåer av cykliskt adenosin-3',5'-monofosfat (cAMP). En sekventiell stimulering av adenylatcyklas, följt av aktivering av fosfodiesteras, har beskrivits för mänskliga trombocyter. Förhöjda nivåer av cAMP reglerar den intracellulära kalciumnivån genom att stimulera borttagning av kalcium, vilket innebär att trombocyttaggregationen i slutänden hämmas av att minskad tillgång på cytoplasmiskt kalcium, som påverkar trombocytternas formändring, aggregation och frigöring.

#### Farmakodynamisk effekt

En infusion av 4 nanogram/kg/min under 30 minuter har konstaterats vara utan effekt på hjärtfrekvens eller blodtryck, även om ansiktsrodnad kan förekomma på denna nivå.

#### Pulmonell arteriell hypertension

Intravenös infusion av epoprostenol under upp till 15 minuter har visat sig ge en dosrelaterad ökning av hjärtindex (CI) och hjärtats slagvolym (SV), och en dosrelaterad minskning av kärilmotståndet i lungorna (PVR), det totala lungmotståndet (TPR) och det genomsnittliga arteriella trycket (SAPm). Effekten av epoprostenol på det genomsnittliga pulmonella arteriella trycket (PAPm) var varierad och svag hos patienter med PPH.

Långvarig kontinuerlig infusion av epoprostenol för patienter med idiopatisk eller ärftlig PAH har studerats i 2 prospektiva, öppna, randomiserade studier med 8 respektive 12 veckors behandlingstid (n=25 respektive n=81), där man jämförde konventionell behandling plus epoprostenol med enbart konventionell behandling. Den konventionella behandlingen var olika för olika patienter och omfattade något eller några av följande: antikoagulantia för väsentligen samtliga patienter; orala vasodilatorer, diuretika och digoxin för hälften till två tredjedelar av patienterna; och syrgastillskott för omkring hälften av patienterna. 2 av patienterna hänfördes till funktionsklass II enligt New York Heart Association (NYHA), de övriga hänfördes till funktionsklass III eller IV. Eftersom resultaten var likartade i de båda studierna beskrivs de sammanslagna resultaten. Det kombinerade medianvärdet för 6 minuters testpromenad (6MWT) vid studiestarten var 266 meter för gruppen med konventionell behandling och 301 meter för gruppen med epoprostenol plus konventionell behandling.

Skillnaden mellan dem som fick långtidsbehandling med epoprostenol och dem som enbart fick konventionell behandling var statistiskt säkerställd i fråga om hjärtindex (0,33 mot -0,12 l/min/m<sup>2</sup>), slagvolym (6,01 mot -1,32 ml/slag), arteriell syrgasmättnad (1,62 mot -0,85 %), genomsnittligt arteriellt tryck (-5,39 mot 1,45 mm Hg), genomsnittligt tryck i höger förmak (-2,26 mot 0,59 mm Hg), totalt lungmotstånd (-4,52 mot 1,41 Wood U), pulmonellt kärilmotstånd (-3,60 mot 1,27 Wood U) samt systemiskt kärilmotstånd (-4,31 mot 0,18 Wood U). Det genomsnittliga värdet på systemiskt arteriellt tryck skilde sig

inte signifikant mellan de båda grupperna (-4,33 mot -3,05 mm Hg). Dessa hemodynamiska förbättringar föreföll vara bestående när epoprostenol gavs under minst 36 månader i en öppen, icke randomiserad studie.

En statistiskt säkerställd förbättring observerades i fråga om kapacitet för fysisk aktivitet ( $p=0,001$ ), mätt som 6MWT för de patienter som fick kontinuerlig infusion med epoprostenol plus konventionell behandling ( $n=52$ ) under 8 eller 12 veckor, jämfört med dem som enbart fick konventionell behandling ( $n=54$ ) (förändring från studiestarten sammanslaget efter 8 eller 12 veckor: medianvärde 49 mot -4 m; medelvärde 55 mot -4 m). Förbättringar kunde avläsas så tidigt som första veckan efter behandlingsstarten. I slutet av behandlingsperioden i 12 veckorsstudien hade överlevnadssiffran förbättrats för patienter i NYHA funktionsklass III och IV. 8 av 40 (20 %) patienter som fick enbart konventionell behandling avled, medan ingen av de 41 patienter som fick epoprostenol avled ( $p=0,003$ ).

Kronisk kontinuerlig infusion av epoprostenol för patienter med PAH/SSD studerades i en prospektiv, öppen, randomiserad studie under 12 veckor, där behandling med epoprostenol plus konventionell behandling ( $n=56$ ) jämfördes med enbart konventionell behandling ( $n=55$ ). 5 av patienterna hänfördes till funktionsklass II enligt New York Heart Association (NYHA), de övriga hänfördes till funktionsklass III eller IV. Den konventionella behandlingen var olika för olika patienter och omfattade något eller några av följande: antikoagulantia för väsentligen alla patienter, tillskott av syrgas och diuretika för två tredjedelar av patienterna, orala vasodilatatorer för 40 % av patienterna och digoxin för en tredjedel av patienterna. Det primära effektmåttet för studien var förbättring av 6MWT. Det kombinerade medianvärdet för 6MWT vid studiestarten var 240 meter för gruppen med konventionell behandling och 270 meter för gruppen med epoprostenol plus konventionell behandling. En statistiskt säkerställd ökning av CI, och säkerställda minskningar av PAPm, RAPm, PVR och SAPm efter 12 veckors behandling noterades för gruppen som fick epoprostenol jämfört med gruppen som fick enbart konventionell behandling.

Efter 12 veckor konstaterades en statistiskt säkerställd skillnad ( $p<0,001$ ) i fråga om förbättring från utgångsvärdet för 6MWT hos den grupp som fick både epoprostenol och konventionell behandling jämfört med den som enbart fick konventionell behandling (medianvärde: 63,5 mot -36,0 m; medelvärde: 42,9 mot -40,7 m).

Förbättringar kunde avläsas för vissa patienter redan efter första behandlingsveckan. Förbättringar i fråga om kapaciteten för fysisk aktivitet åtföljdes av statistiskt säkerställd förbättring i fråga om dyspne, mätt som Borg Dyspnea Index. Vecka 12 hade klassificeringen enligt NYHA förbättrats för 21 av 51 (41 %) patienter i gruppen som fick epoprostenol, jämfört med ingen av de 48 patienter som enbart fick konventionell behandling. Det var dock fler patienter i båda behandlingsgrupperna som inte ändrade funktionsklass (28/51 [55 %] med epoprostenol och 35/48 [73 %] med enbart konventionell behandling), och 2/51 (4 %) i epoprostenolgruppen respektive 13/48 (27 %) i den andra gruppen fick försämrade funktionsklass.

Ingen statistiskt säkerställd skillnad i överlevnad över 12 veckor observerades för PAH/SSD-patienter som fick epoprostenol i jämförelse med dem som fick enbart konventionell behandling. I slutet av behandlingsperioden hade 4 av 56 patienter (7 %) i epoprostenolgruppen avlidit, jämfört med 5 av 55 patienter (9 %) i gruppen som fick enbart konventionell behandling.

#### Njurdialys

Effekten av epoprostenol på trombocyttaggregationen är dosrelaterad vid intravenös administration av mellan 2 och 16 nanogram/kg/min, och signifikant hämning av den aggregation som induceras av adenosindifosfat observerades vid doser på 4 nanogram/kg/min och däröver.

Effekter på trombocyterna har visats upphöra inom 2 timmar från avbruten infusion, och de hemodynamiska förändringarna orsakade av epoprostenol återgår till ursprungsnivån inom 10 minuter efter avslutad 60-minutersinfusion med 1-16 nanogram/kg/min.

Högre cirkulerande doser av epoprostenol (20 nanogram/kg/min) sprider cirkulerande trombocyttagregat och ökar den kutana blödningstiden med upp till en faktor två.

Epoprostenol förstärker antikoagulationseffekten av heparin med ca 50 %, möjligen genom att minska frisättningen av heparinneutraliserande faktorer.

I sex heparinkontrollerade studier och fem akutstudier undersöktes möjligheten att utnyttja epoprostenol i samband med njurdialys, på olika sätt. De primära effektmått var intradialytiskt avlägsnande av BUN och kreatinin, intradialytiskt avlägsnande av vätska (ultrafiltrering) och blodlevring i den extrakorporeala slingan.

Allvarlig blodleverbildning (dialysen uppskjuten eller krav på byte av den artificiella njuren) skedde i ca 9 % (n=56) av alla dialyser med epoprostenol och i <1 % (n=1) av heparindialyserna i de större kontrollerade studierna och akutstudierna. I flertalet (67 %) av de studier med epoprostenol där den artificiella njuren måste bytas kunde dialysen fullföljas med epoprostenol utan blodlevring. 9 av 27 epoprostenoldialyser kunde dock inte fullföljas trots flera försök.

Oberoende av tekniska besvärligheter, som var sällsynta oavsett behandlingsform, så skedde ingen dialyshindrande blodlevring i 93 % av alla epoprostenoldialyser och 99 % av alla heparindialyser.

Lätt blodlevring (tillräckligt för att kräva åtgärd men inte så mycket att dialysen fick skjutas upp eller den artificiella njuren bytas) rapporterades oftare vid dialys med epoprostenol än med heparin. Ingen av heparindialyserna och 5 % (n=32) av epoprostenoldialyserna uppvisade lätt blodlevring. Synlig blodlevring (som inte krävde någon åtgärd) rapporterades i ytterligare 31 % av epoprostenoldialyserna och 5 % av heparindialyserna.

För att undersöka om njurdialys av patienter med ökad blödningsrisk blödde mindre ofta med epoprostenol än med heparin genomfördes 2 större prospektiva kontrollerade studier. Varje patient utsågs slumpmässigt att genomgå en följd av heparin- respektive epoprostenoldialyser, och fick upp till 6 dialyser per patient i den ena studien och upp till 3 dialyser i den andra.

Blödningsrisk definierades så här:

- Mycket hög risk - aktiv blödning pågick när dialysen inleddes
- Hög risk - inom 3 dagar före dialysen haft en aktiv blödning som upphört före dialysen; eller inom 3 dagar före dialysen fått sår vid kirurgi eller trauma

12 patienter med mycket hög blödningsrisk fick 35 epoprostenoldialyser, och 11 patienter fick 28 heparindialyser i kontrollerade studier. 16 patienter fick 24 epoprostenoldialyser i akutstudier.

I kontrollerade studier, när alla dialyser slagits samman för varje typ (med heparin respektive epoprostenol) var det fler av heparinpatienterna än epoprostenolpatienterna som blödde dagen före dialysen (n=13/17 mot 8/23), på dagen för dialysen (n=25/28 mot 16/35) eller dagen efter dialysen (n=16/24 mot 5/24), under motsvarande tidsperioder.

För de patienter som fortsatte att blöda bedömdes förändringen av blödningens intensitet. Blödningens intensitet minskade för fler patienter i epoprostenolgruppen dagen före dialysen och på dialysdagen (före dialys: n=4/8; på dialysdagen: n=6/16) än i heparingruppen (före dialys: n=4/13; på dialysdagen: n=4/25). Dock observerades motsatsen för dagarna efter dialysen, med n=1/15 för epoprostenol jämfört med n=8/16 för heparin. Blödningens intensitet ökade bara i ett fall på dagen för dialys (n=1/16) med epoprostenol, medan den ökade i 5 fall på dagen för dialys (n=5/25) och i 2 fall dagen före dialys (n=2/13) med heparin.

För patienter som inte uppvisade tydliga tecken på blödning strax före den första dialysen under studien, men som blödde inom 3 dagar dessförinnan klassificerades blödningsrisken som hög. 19 sådana patienter genomgick 51 heparindialyser och 19 genomgick 44 epoprostenoldialyser i kontrollerade studier.

När alla dialyserna slagits samman var det något fler epoprostenolpatienter som blödde före dialysen (n=12/25 mot 8/32), under dialysen (23/44 mot 14/51), resp. efter dialysen (8/34 mot 5/44), jämfört med heparinpatienter under samma tidsperiod.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

På grund av kemisk instabilitet, hög effekt och kort halveringstid för epoprostenol har man inte funnit någon noggrann och exakt analysmetod för att bestämma mängden epoprostenol i biologiska vätskor.

Intravenöst tillfört epoprostenol sprids snabbt från blodet ut i vävnaderna.

Vid normalt fysiologiskt pH och temperatur bryts epoprostenol spontant ned till 6-oxo-prostaglandinF1 $\alpha$ , även om viss enzymatisk nedbrytning till andra produkter också sker.

Efter tillförelse av radioaktivt märkt epoprostenol till människor återfanns minst 16 metaboliter, av vilka 10 strukturbestämde.

I motsats till många andra prostaglandiner metaboliseras inte epoprostenol under passagen genom lungornas kretslopp.

Halveringstiden för nedbrytningen till 6-oxo-prostaglandinF1 $\alpha$  hos människa beräknas vara högst 6 minuter, och kan vara så kort som 2-3 minuter, baserat på mätningar in vitro av nedbrytningen av epoprostenol i humant helblod.

Efter administration av radioaktivt märkt epoprostenol till människa uppmättes en återvinning av radioaktiviteten i urin och feces till 82 % respektive 4 %.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data har inte visat några särskilda risker för människa vid konventionella studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet för upprepade doser, gentoxicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling. Inga långsiktiga djurstudier har gjorts för att fastställa eventuell carcinogen potential för epoprostenol.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

*Pulver till infusionsvätska, lösning:*

Mannitol

Glycin

Natriumklorid

Natriumhydroxid (för justering av pH)

*Spädningsvätska för parenteral användning:*

Glycin

Natriumklorid

Natriumhydroxid (för justering av pH)

Vatten för injektionsvätskor

### 6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom dem som nämns under avsnitt 4.2.

### 6.3 Hållbarhet

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning: 3 år.

#### *Hållbarhet för färdigberedd infusionslösning:*

Efter beredning får lösningen inte administreras under längre tid än 12 timmar om den hålls vid rumstemperatur (mellan 15 °C och 25 °C). Den bör hållas vid en temperatur under 25 °C och skyddas mot ljus. Om infusionspumpen medger användning av kylpåse får lösningen användas under 24 timmar, förutsatt att kylpåsen byts efter behov under tidens gång.

Innan färdigberedda lösningar av Flolan används i rumstemperatur kan de förvaras i kylskåpstemperatur, 2-8 °C, under högst 40 timmar. I så fall bör lösningarna inte användas under längre tid än 8 timmar vid rumstemperatur.

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

##### *Pulver till infusionsvätska, lösning:*

Förvara injektionsflaskorna vid högst 25 °C. Förvaras torrt. Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt

##### *Spädningsvätska för parenteral användning:*

Förvara spädningsvätskan vid högst 25 °C. Förvaras torrt. Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt

Spädningsvätskan innehåller inga konserveringsmedel vilket innebär att flaskan bara kan användas vid ett tillfälle och sedan måste kasseras.

Beredning och spädnings bör ske omedelbart före användning (se avsnitt 4.2, 6.3 och 6.6).

Nyberedd lösning med epoprostenol för behandling av pulmonell arteriell hypertension bör användas inom 12 timmar vid 25 °C, eller förvaras under upp till 40 timmar vid 2-8 °C och därefter användas inom 8 timmar vid 25 °C. Om infusionspumpen medger användning av kylpåse får lösningen med epoprostenol användas under 24 timmar, förutsatt att kylpåsen byts efter behov under tidens gång.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

##### *Pulver till infusionsvätska, lösning:*

Klara injektionsflaskor av glas (typ 1) med propp av butylgummi och krage av aluminium med lock som snäpps av.

##### *Spädningsvätska för parenteral användning:*

Klara injektionsflaskor av glas (typ 1) med propp av butylgummi och krage av aluminium med lock som snäpps av.

Förpackningsstorlekar:

##### **Pulmonell arteriell hypertension**

Det finns fyra förpackningar för användning vid behandling av pulmonell arteriell hypertension:

- En injektionsflaska med 0,5 mg pulver och en eller två injektionsflaskor med spädningsvätska samt en filterenhet.
- En injektionsflaska med 1,5 mg pulver och en eller två injektionsflaskor med spädningsvätska samt en filterenhet.
- En injektionsflaska med 0,5 mg pulver.
- En injektions flaskor med 1,5 mg pulver.

##### **Njurdialys**

För njurdialys lämpar sig endast förpackningen med 0,5 mg.

Eventuellt kommer inte alla förpackningar att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Stabiliteten för Flolan är pH-beroende. För beredning av lösning med frystorkat Flolan får endast den medföljande spädningsvätskan användas, och endast den rekommenderade vätskan för infusionslösning med de angivna proportionerna, får användas för vidare spädning; annars finns risk att nödvändigt pH inte upprätthålls.

### Beredning, spädning och beräkning av infusionshastighet:

Stor omsorg bör visas vid beredning av infusionslösning och beräkning av infusionshastighet. Nedan beskrivna procedur bör följas noggrant.

Beredning och spädning av Flolan måste ske aseptiskt, omedelbart före den kliniska användningen.

### Njurdialys

Den förpackning som lämpar sig för njurdialys innehåller 0,5 mg frystorkat Flolan samt 50 ml spädningsvätska.

### Beredning:

1. Använd endast den medföljande spädningsvätskan vid beredningen.
2. Dra upp ca 10 ml av spädningsvätskan i en steril spruta, injicera detta i injektionsflaskan med 0,5 mg frystorkat Flolan och skaka försiktigt tills pulvret är upplöst.
3. Dra upp denna lösning med Flolan i sprutan och spruta in lösningen i den resterande volymen av spädningsvätskan och blanda noggrant.

Denna lösning kallas stamlösning och innehåller 10 000 nanogram Flolan per ml. Endast denna stamlösning lämpar sig för fortsatt spädning före användning.

När 0,5 mg Flolan-pulver för infusionsvätska löses i 50 ml spädningsvätska har den erhållna injektionsvätskan ett pH på ca 10,5 och innehåller ca 56 mg natriumjoner.

### Spädning:

Stamlösningen spädes normalt före användning. Den kan spädas med en lösning av natriumklorid 0,9 % w/v; dock får inte mer än 6 volymerheter natriumkloridlösning 0,9 % w/v tillsättas per volymerhet stamlösning, t ex 50 ml stamlösning spädes med högst 300 ml natriumkloridlösning 0,9 % w/v.

Andra vanliga vätskor för infusionslösningar lämpar sig inte för spädning av stamlösningen, eftersom det nödvändiga pH-värdet inte upprätthålles. Flolan-lösningar är mindre stabila vid lägre pH.

Vid spädning av stamlösningen dras den upp i en större spruta, varefter det sterila filtret monteras på sprutan. Sedan sprutas stamlösningen direkt ned i den valda infusionslösningen, under fast men inte överdrivet tryck.

Den typiska tiden för filtrering av 50 ml stamlösning är 70 sekunder. Blanda noggrant.

Filterenheten får bara användas en gång och ska sedan kastas.

Efter beredning och spädning enligt beskrivningen ovan har Flolan-lösningen ett pH på ca 10, och behåller 90 % av sin ursprungliga verkan under ca 12 timmar vid 25 °C.

### Beräkning av infusionshastighet:

Infusionshastigheten beräknas med hjälp av följande formel:

$$\text{infusionshastighet (ml/min)} = \frac{\text{dosering (nanogram/kg/min)} \times \text{kroppsvikt (kg)}}{\text{lösningens koncentration (nanogram/ml)}}$$

$$\text{Infusionshastigheten (ml/h)} = \text{infusionshastigheten (ml/min)} \times 60$$

### Formel för beräkning av infusionshastighet, exempel

Vid användning i samband med njurdialys kan Flolan administreras som stamlösning (a) eller efter spädning (b).

a. Med stamlösning, dvs 10 000 nanogram/ml Flolan

Dosering (nanogram/kg /min)	Kroppsvikt (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
Flödes hastighet i ml/h								

b. Efter spädning: En vanlig spädning är:

10 ml stamlösning + 40 ml natriumkloridlösning 0,9 % w/v

Erhållen koncentration = 2 000 nanogram Flolan per ml

Dosering (nanogram/kg /min)	Kroppsvikt (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
Flödes hastighet i ml/h								

För administrering med en pump som kan ge konstant infusionsflöde med lågt värde kan lämpliga mängder av stamlösningen spädas med steril natriumkloridlösning 0,9 % w/v.

### Pulmonell arteriell hypertension

Det finns fyra förpackningar för användning vid behandling av pulmonell arteriell hypertension:

- En injektionsflaska med 0,5 mg sterilt, frystorkat Flolan och en eller två injektionsflaskor med 50 ml spädningsvätska samt en filterenhet.
- En injektionsflaska med 1,5 mg sterilt, frystorkat Flolan och en eller två flaskor med 50 ml spädningsvätska samt en filterenhet.
- Endast en injektionsflaska med 0,5 mg sterilt, frystorkat Flolan.
- Endast en injektionsflaska med 1,5 mg sterilt, frystorkat Flolan.

Initialt måste en förpackning som innehåller spädningsvätska, användas. Vid långvarig behandling med Flolan kan slutkoncentrationen av lösningen ökas genom tillsats av ytterligare 0,5 mg eller 1,5 mg frystorkat Flolan.

Endast injektionsflaskor med samma mängd som ingick i den ursprungliga startförpackningen får användas för att öka lösningens slutkoncentration.



## Beredning:

Följ anvisningarna för användning i samband med njurdialys. Om en förpackning med 1,5 mg Flolan löses i 50 ml spädningsvätska erhålls en lösning med 30 000 nanogram Flolan per ml.

## Spädning:

Flolan kan användas i form av stamlösning eller efter spädning, för behandling av pulmonell arteriell hypertension. Endast den medföljande spädningsvätskan får användas för ytterligare spädning av färdigberedd Flolan. Spädning får inte ske med natriumkloridlösning 0,9 % w/v om Flolan ska användas för behandling av pulmonell arteriell hypertension. Flolan får inte tillföras tillsammans med andra parenterala lösningar eller läkemedel vid behandling av pulmonell arteriell hypertension.

Vid spädning av stamlösningen dras den upp i en större spruta, varefter det sterila filtret monteras på sprutan. Sedan sprutas stamlösningen direkt ned i spädningsvätskan, under fast men inte överdrivet tryck. Den typiska tiden för filtrering av 50 ml stamlösning är 70 sekunder. Blanda noggrant.

Filterenheten får bara användas en gång och ska sedan kastas.

Vanliga koncentrationer vid behandling av pulmonell arteriell hypertension:

- 5 000 nanogram/ml - 0,5 mg Flolan från en injektionsflaska löses och spädes med spädningsvätska till en total volym om 100 ml.
- 10 000 nanogram/ml – två injektionsflaskor med vardera 0,5 mg Flolan löses och spädes med spädningsvätska till en total volym om 100 ml.
- 15 000 nanogram/ml - 1,5 mg Flolan löses och spädes med spädningsvätska till en total volym om 100 ml.

## Beräkning av infusionshastighet:

Infusionshastigheten kan beräknas med samma formel som presenterades ovan i samband med njurdialys. Exempel på vanliga koncentrationer för behandling av pulmonell arteriell hypertension:

Infusionshastigheter med koncentrationen 5 000 nanogram/ml

Exempel på dosering med koncentrationen 5 000 nanogram/ml										
Dosering (nanogram/ kg/min)	Kroppsvikt (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
	Flödeshastighet i ml/h									

Infusionshastigheter med koncentrationen 15 000 nanogram/ml

Exempel på dosering med koncentrationen 15 000 nanogram/ml								
Dosering (nanogram/ kg/min)	Kroppsvikt (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
	Flödes hastighet i ml/h							

Högre infusionshastighet, och därmed högre koncentration i lösningen, kan behövas vid långtidsbehandling med Flolan.

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]

{Namn och adress}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-post}>

## 8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

## 9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

[Kompletteras nationellt]

## 10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

[Kompletteras nationellt]

## **MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### KARTONG för injektionsflaskor med pulver och spädningsvätska

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Flolan 0,5 mg pulver och vätska till infusionsvätska, lösning

Flolan 1,5 mg pulver och vätska till infusionsvätska, lösning

epoprostenol

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller epoprostenolnatrium motsvarande 0,5 mg epoprostenol.

Varje injektionsflaska innehåller epoprostenolnatrium motsvarande 1,5 mg epoprostenol.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Pulver till infusionsvätska, lösning: mannitol, glycin, natriumklorid, natriumhydroxid (för pH-justering)

Spädningsvätska för parenteral användning: glycin, natriumklorid, natriumhydroxid (för pH-justering), vatten för injektion.

Detta läkemedel innehåller natrium. Se bipacksedeln för ytterligare information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till infusionsvätska, lösning

Pulver till infusionsvätska, lösning

Spädningsvätska för parenteral användning

Injektionsflaska med 0,5 mg pulver till infusionsvätska, lösning, 1 injektionsflaska med spädningsvätska och 1 filter

Injektionsflaska med 0,5 mg pulver till infusionsvätska, lösning, 2 injektionsflaskor med spädningsvätska och 1 filter

Injektionsflaska med 1,5 mg pulver till infusionsvätska, lösning, 1 injektionsflaska med spädningsvätska och 1 filterenhet

Injektionsflaska med 1,5 mg pulver till infusionsvätska, lösning, 2 injektionsflaskor med spädningsvätska och 1 filterenhet

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Pulvret måste beredas och spädas före infusion.

Läs bipacksedeln före användning.

För intravenös användning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### **7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

Används enligt läkares anvisning.

#### **8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Läs bipacksedeln för hållbarhet av beredd/utspädd produkt.

#### **9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

*Pulver till infusionsvätska, lösning:*

Förvara injektionsflaskorna vid högst 25° C. Förvaras torrt. Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

*Spädningsvätska för parenteral användning:*

Förvara spädningsvätskan vid högst 25° C. Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Spädningsvätskan innehåller inga konserveringsmedel, en injektionsflaska bör därför endast användas vid ett tillfälle och sedan kasseras.

#### **10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

#### **11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

<[Kompletteras nationellt]>

<[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]> *[För referral procedurer]*

{Namn och adress}

<{tfn}>

<{fax}>

<{e-post}>

#### **12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

<[Kompletteras nationellt]>

#### **13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

#### **14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel

**15. BRUKSANVISNING**

<[Kompletteras nationellt]> *[För referral procedurer]*

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

<[Kompletteras nationellt]> *[För referral procedurer]*

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**ETIKETT till injektionsflaska med spädningsvätska**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Spädningsvätska för parenteral användning till Flolan  
För intravenös användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

För intravenös användning  
Läs bipacksedeln före användning.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP  
Läs bipacksedeln för hållbarhet av beredd/utspädd produkt.

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

Varje injektionsflaska innehåller 50 ml spädningsvätska för parenteral användning.

**6. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**ETIKETT till injektionsflaska med pulver**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Flolan 0,5 mg pulver till infusionsvätska, lösning

Flolan 1,5 mg pulver till infusionsvätska, lösning

För intravenös användning  
epoprostenol

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

För intravenös användning  
Läs bipacksedeln före användning.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP  
Läs bipacksedeln för hållbarhet av beredd/utspädd produkt.

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

Varje injektionsflaska innehåller 0,5 mg epoprostenol (som epoprostenolnatrium)

Varje injektionsflaska innehåller 1,5 mg epoprostenol (som epoprostenolnatrium)

**6. ÖVRIGT**



## **BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till användaren

### **Flolan 0,5 mg pulver och vätska till infusionsvätska, lösning** **Flolan 1,5 mg pulver och vätska till infusionsvätska, lösning**

epoprostenol

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Flolan är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Flolan
3. Hur du använder Flolan
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Flolan ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Flolan är och vad det används för**

Flolan innehåller den aktiva substansen epoprostenol som tillhör en grupp läkemedel som kallas prostaglandiner, som hindrar blodet från att levera sig och vidgar blodkärlen.

Flolan används för att behandla en lungsjukdom som kallas pulmonell arteriell hypertension, ett tillstånd med högt tryck i blodkärlen i lungorna. Flolan vidgar blodkärlen och minskar blodtrycket i lungorna.

Flolan används också för att förhindra att blodet leverar sig under njurdialys, när man inte kan använda heparin.

#### **2. Vad du behöver veta innan du använder Flolan**

**Använd inte Flolan:**

- om du är allergisk mot epoprostenol eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har **hjärtsvikt**
- om du, efter påbörjad behandling, börjar få ansamling av vätska i lungorna som orsakar andnöd.

Om du tror att något av detta gäller dig, **ta inte Flolan** tills du har rådfrågat läkare.

#### **Varningar och försiktighet**

Innan du får Flolan behöver din läkare veta:

- om du har några problem med **blödningar**.

#### **Hudskador vid injektionsstället**

Flolan injiceras i ett blodkärl. Det är viktigt att läkemedlet inte läcker ut från blodkärllet i den omgivande vävnaden. Om det gör det kan huden skadas. Symptomen på detta är:

- ömhet
- brännande känsla
- stickande känsla
- svullnad
- rodnad.

Detta kan följas av blåsbildning och flagande hud. Medan du behandlas med Flolan är det viktigt att du kontrollerar injektionsstället.

**Kontakta omedelbart sjukhus** för råd om hudområdet blir ömt, smärtande eller svullet eller om du upptäcker några blåsor eller flagande hud.

### **Effekter av Flolan på blodtryck och hjärtfrekvens**

Flolan kan orsaka att ditt hjärtat slår snabbare eller långsammare. Även ditt blodtryck kan bli för lågt. Medan du behandlas med Flolan ska din puls och blodtryck kontrolleras. Symtom på lågt blodtryck är **yrsel** och **svimning**.

**Tala med läkare** om du får dessa symtom. Din dos kan behöva minskas eller infusionen avbrytas.

### **Andra läkemedel och Flolan**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel, även receptfria läkemedel.

En del läkemedel kan påverka hur Flolan verkar eller öka sannolikheten att du får biverkningar. Flolan kan också påverka effekten av andra läkemedel om du tar dem samtidigt. Dessa läkemedel inkluderar:

- läkemedel som används för att **behandla högt blodtryck**
- läkemedel som används för att **förhindra blodproppar**
- läkemedel som används för att **lösa upp blodproppar**
- läkemedel som används för att **behandla inflammation och smärta** (även kallade "NSAIDs")
- digoxin (används för att behandla **hjärtsjukdom**).

**Tala om för din läkare eller apotekspersonal** om du tar något av dessa.

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel eftersom dina symtom kan förvärras under graviditet.

**Det är inte känt** om innehållsämnen i Flolan passerar över i modermjolk. **Du bör avbryta amningen av ditt barn under behandlingen med Flolan.**

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Din behandling kan ha effekt på din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

Kör inte motorfordon eller använd maskiner om du känner dig påverkad.

Flolan innehåller natrium vilket bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost

### 3. Hur du använder Flolan

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Din läkare avgör hur mycket Flolan som är rätt dos för dig. Mängden du får är baserad på din kroppsvikt och vilken sjukdom du har. Din dos kan ökas eller minskas beroende på hur väl du svarar på behandlingen.

Flolan ges som en långsam infusion (dropp) i ett blodkärl.

#### **Pulmonell arteriell hypertension**

Din första behandling kommer att ges på sjukhuset. Detta beror på att din läkare behöver övervaka dig och hitta den dos som är bäst för dig.

Du börjar med en infusion av Flolan. Dosen ökas, tills symtomen lindras, och eventuella biverkningar är hanterbara. När den bästa dosen har hittats, kommer en permanent sond (slang) sätts i ett av dina blodkärl. Du kan sedan behandlas med hjälp av en infusionspump.

#### **Njurdialys**

Du kommer att få en infusion med Flolan under tiden du får dialys.

#### **Användning av Flolan i hemmet (endast för behandling av pulmonell arteriell hypertension)**

Om du behandlar dig själv hemma, kommer din läkare eller sjuksköterska att visa hur du förbereder och använder Flolan. De kommer även att ge dig råd hur man kan avbryta behandlingen om så behövs. Avbrytande av Flolan-behandling måste göras gradvis. Det är mycket viktigt att du noga följer **alla** instruktioner.

Flolan är tillgängligt som ett pulver i en injektionsflaska av glas. Innan användning måste pulvret lösas upp i spädningvätskan som medföljer. Spädningvätskan innehåller inte konserveringsmedel. Om det blir kvar något av spädningvätskan måste den kastas bort.

#### **Hur du ska hantera injektionsslangen**

Om du har fått en slang satt i kärl är det **mycket viktigt** att du håller detta område rent, du kan annars få en infektion. Din läkare eller sjuksköterska kommer att visa hur du rengör slangen och området runt omkring. Det är mycket viktigt att du noga följer alla deras instruktioner.

#### **Om du har tagit för stor mängd Flolan**

**Sök akut läkarhjälp** om du tror att du har använt eller fått för mycket Flolan. Symtom på överdosering kan vara huvudvärk, illamående, kräkningar, snabb hjärtfrekvens, värme eller stickningar eller känsla av att du ska svimma (yrsel).

#### **Om du har glömt att ta Flolan**

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

#### **Om du slutar att ta Flolan**

Avbrytande av Flolan-behandlingen måste ske gradvis. Om behandlingen avbryts för snabbt kan du få allvarliga biverkningar, inklusive yrsel, kraftlöshet och andningsbesvär. **Kontakta din läkare, sjuksköterska eller sjukhus** omedelbart om du får problem med att infusionspumpen eller injektionsslangen stoppar eller hindrar behandlingen med Flolan.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala med din läkare eller sjuksköterska omedelbart eftersom dessa kan vara symptom på infektion i blodet, lågt blodtryck eller allvarlig blödning:

- Du känner att hjärtat slår snabbare eller att du har bröstsmärta eller andnöd.
- Du känner dig yr eller svimfärdig, speciellt när du står upp.
- Du har feber eller frossa.
- Du har mer frekventa eller längre perioder med blödningar.

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

### **Mycket vanliga biverkningar**

Dessa kan förekomma hos **fler än 1 av 10** personer:

- huvudvärk
- smärta i käken
- smärta
- kräkningar
- illamående
- diarré
- rodnad i ansiktet

### **Vanliga biverkningar**

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 10** personer:

- infektion i blodet (sepsis)
- snabb hjärtrytm
- långsam hjärtrytm
- lågt blodtryck
- blödningar och blåmärken på olika ställen som uppkommer lättare än normalt, till exempel blödningar från näsan eller tandköttet
- obehag eller smärta i magen
- bröstsmärta
- ledsmärta
- ångest, nervositet
- utslag
- smärta vid injektionsstället.

### **Vanliga biverkningar som kan visa sig i blodprov**

- minskning av antalet blodplättar (celler som hjälper blodet att levera sig).

### **Mindre vanliga biverkningar**

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 100** personer:

- svettningar
- muntorrhet.

### **Sällsynta biverkningar**

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 1000** personer:

- infektion vid injektionsstället.

### **Mycket sällsynta biverkningar**

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 10000** personer:

- känsla av tryck över bröstet
- känna sig trött eller svag
- känsla av upprördhet
- blek hud
- rodnad vid injektionsstället
- överaktiv sköldkörtel
- blockering av injektionsslangen.

### **Andra biverkningar**

Det är inte känt hur många personer som drabbas:

- ansamling av vätska i lungorna (lungödem)
- ökat blodsocker.

## **5. Hur Flolan ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten.

Förvaras vid högst 25°C.

Förvaras torrt.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Får ej frysas.

### **Pulmonell arteriell hypertension**

När Flolan pulver har lösts upp och späts, bör det användas omedelbart. Om du får Flolan via en infusionspump kan en specialanpassad kylpåse användas för att bibehålla temperaturen av lösningen.

När en **kylpåse används, kan lösningen förvaras i pumpen i upp till 24 timmar** vid 2 -8°C om nödvändigt. Kylpåsen måste regelbundet bytas under dagen, för att bibehålla temperaturen av lösningen.

Om man inte använder en **kylpåse kan lösningen förvaras i pumpen:**

- i upptill 12 timmar vid 25°C, om den precis har blivit beredd.
- i maximalt 8 timmar, om den är beredd tidigare och har förvarats i kylskåp vid 2-8°C.

### **Njur dialys**

När Flolan pulvret har lösts upp och späts kan oanvänd lösning förvaras vid 25°C och användas inom 12 timmar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är eporostenol.  
Flolan infusionsvätska, lösning är tillgänglig i olika strykor.

Varje injektionsflaska innehåller:

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

Övriga innehållsämnen är: mannitol, glycin, natriumklorid, natriumhydroxid och vatten för injektion.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Flolan är en lösning för infusion bestående av pulver och spädningsvätska. Pulvret är vitt eller nästan vitt och lösningen är klar och färglös.

Följande fyra förpackningar är tillgängliga för behandling av pulmonell arteriell hypertension:

- En injektionsflaska med 0,5 mg pulver och en eller två injektionsflaskor med spädningsvätska samt en filterenhet
- En injektionsflaska med 1,5 mg pulver och en eller två injektionsflaskor med spädningsvätska samt filterenhet
- En injektionsflaska med 0,5 mg pulver
- En injektionsflaska med 1,5 mg pulver

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

<[Kompletteras nationellt]>

<[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]> [För referral procedurer]

{Namn och adress}

<{tfn}>

<{fax}>

<{e-post}>

**<Detta läkemedel är godkänt inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet under namnen:>**

<{namn på medlemsstat}> <{läkemedlets namn}>

<{namn på medlemsstat}> <{läkemedlets namn}>

<[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]> [För referral procedurer, om relevant]

**Denna bipacksedel ändrades senast <{MM/ÅÅÅÅ}> <{månad ÅÅÅÅ}>.**

<[Kompletteras nationellt]>

<----->  
<Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal :>>

## 7. Information till sjukvårdspersonal

### Njurdialys

Det är endast en förpackningsstorlek som är avsedd för användning vid njurdialys:

- En injektionsflaska med 0,5mg pulver och en injektionsflaska med spädningsvätska

### Beredning:

1. Använd endast den medföljande spädningsvätskan vid beredningen.
2. Dra upp ca 10 ml av spädningsvätskan i en steril spruta, injicera detta i injektionsflaskan med 0,5 mg frystorkat Flolan och skaka försiktigt tills pulvret är upplöst.
3. Dra upp denna lösning med Flolan i sprutan och spruta in lösningen i den resterande volymen av spädningsvätskan och blanda noggrant.

Denna lösning kallas stamlösning och innehåller 10 000 nanogram Flolan per ml. Endast denna stamlösning lämpar sig för fortsatt spädning före användning. När 0,5 mg Flolan-pulver för infusionsvätska löses i 50 ml spädningsvätska har den erhållna injektionsvätskan ett pH på ca 10,5 och innehåller ca 56 mg natriumjoner.

### Spädning:

Stamlösningen spädes normalt före användning. Den kan spädas med en lösning av natriumklorid 0,9 % w/v; dock får inte mer än 6 volymenheter natriumkloridlösning 0,9 % w/v tillsättas per volymenhet stamlösning, t ex. 50 ml stamlösning spädes med högst 300 ml natriumkloridlösning 0,9 % m/v.

Andra vanliga vätskor för infusionslösningar lämpar sig inte för spädning av stamlösningen, eftersom det nödvändiga pH-värdet inte upprätthålls. Flolan-lösningar är mindre stabila vid lägre pH.

Vid spädning av stamlösningen dras den upp i en större spruta, varefter det sterila filtret monteras på sprutan. Sedan sprutas stamlösningen direkt ned i den valda infusionslösningen, under fast men inte överdrivet tryck. Den typiska tiden för filtrering av 50 ml stamlösning är 70 sekunder. Blanda noggrant.

Filterenheten får bara användas en gång och ska sedan kastas.

Efter beredning och spädning enligt beskrivningen ovan har Flolan-lösningen ett pH på ca 10, och behåller 90 % av sin ursprungliga verkan under ca 12 timmar vid 25 °C.

### Beräkning av infusionshastighet:

Infusionshastigheten beräknas med hjälp av följande formel:

$$\text{infusionshastighet (ml/min)} = \frac{\text{dosering (nanogram/kg/min)} \times \text{kroppsvikt (kg)}}{\text{lösningens koncentration (nanogram/ml)}}$$

$$\text{Infusionshastigheten (ml/h)} = \text{infusionshastigheten (ml/min)} \times 60$$

För administrering med en pump som kan ge konstant infusionsflöde med lågt värde kan lämpliga mängder av stamlösningen spädas med steril natriumkloridlösning 0,9 % w/v.



## Pulmonell arteriell hypertension

Det finns fyra förpackningar för användning vid behandling av pulmonell arteriell hypertension:

- En injektionsflaska med 0,5 mg sterilt, frystorkat Flolan och en eller två injektionsflaskor med 50 ml spädningsvätska samt en filterenhet.
- En injektionsflaska med 1,5 mg sterilt, frystorkat Flolan och en eller två flaskor med 50 ml spädningsvätska samt en filterenhet.
- Endast en injektionsflaska med 0,5 mg sterilt, frystorkat Flolan.
- Endast en injektionsflaska med 1,5 mg sterilt, frystorkat Flolan.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Initialt måste en förpackning som innehåller spädningsvätska användas. Vid långvarig behandling med Flolan kan slutkoncentrationen av lösningen ökas genom tillsats av ytterligare 0,5 mg eller 1,5 mg frystorkat Flolan.

Endast injektionsflaskor med samma mängd som ingick i den ursprungliga startförpackningen får användas för att öka lösningens slutkoncentration.

### Beredning:

4. Använd endast den medföljande spädningsvätskan vid beredningen.
5. Dra upp ca 10 ml av spädningsvätskan i en steril spruta, injicera detta i injektionsflaskan med Flolan-pulver och skaka försiktigt tills pulvret är upplöst.
6. Dra upp denna lösning med Flolan i sprutan och spruta in lösningen i den resterande volymen av spädningsvätskan och blanda noggrant.

Denna lösning kallas stamlösning och innehåller antingen 10 000 (för 5 mg styrkan) eller 30 000 nanogram Flolan per ml (för 1,5 mg styrkan). Endast denna stamlösning lämpar sig för fortsatt spädning före användning.

När 0,5 mg Flolan-pulver löses i 50 ml spädningsvätska har den erhållna injektionsvätskan ett pH på ca 10,5 och innehåller ca 56 mg natriumjoner.

### Spädning:

Flolan kan användas i form av stamlösning eller efter spädning, för behandling av pulmonell arteriell hypertension. Endast den medföljande spädningsvätskan får användas för ytterligare spädning av färdigberedd Flolan. Spädning får inte ske med natriumkloridlösning 0,9 % w/v om Flolan ska användas för behandling av pulmonell arteriell hypertension. Flolan får inte tillföras tillsammans med andra parenterala lösningar eller läkemedel vid behandling av pulmonell arteriell hypertension.

Vid spädning av stamlösningen dras den upp i en större spruta, varefter det sterila filtret monteras på sprutan. Sedan sprutas stamlösningen direkt ned i spädningsvätskan, under fast men inte överdrivet tryck. Den typiska tiden för filtrering av 50 ml stamlösning är 70 sekunder. Blanda noggrant.

Filterenheten får bara användas en gång och ska sedan kastas.

Vanliga koncentrationer vid behandling av pulmonell arteriell hypertension:

- 5 000 nanogram/ml - 0,5 mg Flolan från en flaska löses och spädes med spädningsvätska till en total volym om 100 ml.
- 10 000 nanogram/ml – två injektionsflaskor med vardera 0,5 mg Flolan löses och spädes med spädningsvätska till en total volym om 100 ml.

- 15 000 nanogram/ml - 1,5 mg Flolan löses och spädes med spädningsvätska till en total volym om 100 ml.

### **Beräkning av infusionshastighet:**

- Infusionshastigheten beräknas med hjälp av följande formel:

$$\text{infusionshastighet (ml/min)} = \frac{\text{dosering (nanogram/kg/min)} \times \text{kroppsvikt (kg)}}{\text{lösningens koncentration (nanogram/ml)}}$$

$$\text{Infusionshastigheten (ml/h)} = \text{infusionshastigheten (ml/min)} \times 60$$

Högre infusionshastighet, och därmed högre koncentration i lösningen, kan behövas vid långtidsbehandling med Flolan.

### **Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25°C.

Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaras torrt.

Får ej frysas.

De kylpåsar som används måste klara av att bibehålla temperaturen av den beredda lösningen.

Förvaras vid 2-8°C under hela administreringsperioden.

Beredning och spädning bör ske omedelbart före användning.

Spädningsvätskan innehåller inga konserveringsmedel, en injektionsflaska bör därför endast användas vid ett tillfälle och sedan kasseras.