

Anexo III

Resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo

Nota: O RCM, rotulagem e folheto informativo presentes correspondem à versão válida no momento da decisão da Comissão.

Após a decisão da Comissão, as autoridades competentes dos Estados-Membros actualizarão a informação sobre o medicamento, conforme necessário, de forma coordenada com o Estado-Membro de referência. Por conseguinte, este conjunto de RCM, rotulagem e folheto informativo pode não representar o texto actual.

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO,
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Flolan 0,5 mg Pó e Solvente para Solução para Perfusão

Flolan 1,5 mg Pó e Solvente para Solução para Perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Epoprostenol 0,5mg Pó para Solução para Perfusão:

Cada frasco para injectáveis contém epoprostenol sódico equivalente a 0,5 mg de epoprostenol.

Um ml de solução de concentrado reconstituído contém 10.000 nanogramas de epoprostenol (como epoprostenol sódico).

Epoprostenol 1,5 mg Pó para Solução para Perfusão:

Cada frasco para injectáveis contém epoprostenol sódico equivalente a 1,5 mg de epoprostenol.

Um ml de solução de concentrado reconstituído contém 30.000 nanogramas de epoprostenol (como epoprostenol sódico).

A quantidade de sódio presente na solução de concentrado reconstituído é igual a aproximadamente 55,9 mg.

A quantidade de sódio presente no pó para solução para perfusão é igual a aproximadamente 2,7 mg por frasco para injectáveis.

A quantidade de sódio presente no solvente para uso parentérico é igual a aproximadamente 53,2 mg por frasco para injectáveis.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão:

- Pó liofilizado branco ou quase branco.

Solvente para uso parentérico:

- Solução límpida, incolor (pH 10,3 – 10,8)

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Flolan está indicado para:

Hipertensão Arterial Pulmonar

Flolan está indicado para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP) (HAP idiopática ou hereditária e HAP associada a doenças do tecido conjuntivo) em doentes com sintomas da classe funcional III e IV da classificação da OMS, para melhorar a capacidade de exercício (ver secção 5.1).

Diálise Renal

Flolan está indicado para utilização em hemodiálise em situações de emergência, quando a utilização de heparina conduz a um elevado risco de causar ou exacerbar uma hemorragia ou quando a heparina está contraindicada por outra razão (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

O epoprostenol está apenas indicado para a perfusão contínua por via intravenosa.

Hipertensão Arterial Pulmonar

O tratamento apenas deve ser instituído e monitorizado por médicos com experiência no tratamento da hipertensão arterial pulmonar.

Dose (aguda) de curta duração

Este procedimento deve ser realizado num hospital com o equipamento de reanimação adequado.

É necessário um procedimento de definição de dose de curta duração administrado quer por via periférica quer através de cateter venoso central para determinar a taxa de perfusão a longo prazo. A taxa de perfusão é iniciada com 2 nanogramas/kg/min e é aumentada com incrementos de 2 nanogramas/kg/min a cada 15 minutos ou mais até que o benefício hemodinâmico máximo seja atingido ou até que sejam descobertos os efeitos farmacológicos limitativos da dose.

Se a taxa de perfusão inicial de 2 nanogramas/kg/min não for tolerada, deve ser identificada uma dose mais baixa que seja tolerada pelo doente.

Perfusão continua prolongada:

A perfusão continua prolongada de Flolan deve ser administrada através de um cateter venoso central. Podem ser utilizadas perfusões I.V. periféricas temporárias até que o acesso central esteja estabelecido. As perfusões prolongadas devem ser iniciadas com menos 4 nanogramas/kg/min do que a taxa de perfusão máxima tolerada determinada durante a determinação da dose de curta duração. Se a taxa de perfusão máxima tolerada for inferior a 5 nanogramas/kg/min, a perfusão prolongada deve ser iniciada com metade da taxa de perfusão máxima tolerada.

Ajustes posológicos:

As alterações na taxa de perfusão prolongada devem ser baseadas na persistência, recorrência ou agravamento dos sintomas de hipertensão arterial pulmonar do doente ou na ocorrência de reações adversas resultantes da administração de doses excessivas de Flolan.

É geralmente esperado que com o decorrer do tratamento de perfusão continua, surja a necessidade de aumentar a dose inicial. Devem considerar-se aumentos na dose se os sintomas da hipertensão arterial pulmonar persistirem ou recorrerem após a melhoria. A taxa de perfusão deve ser aumentada em incrementos de 1 a 2 nanogramas/kg/min em intervalos suficientes para garantir a avaliação da resposta clínica; estes intervalos devem ser de pelo menos 15 min. Após o estabelecimento de uma nova taxa de perfusão, o doente deve ser observado e devem monitorizar-se a pressão arterial em supino e em posição vertical e o ritmo cardíaco durante várias horas para garantir que a nova dose é tolerada.

Durante a perfusão prolongada, a ocorrência de eventos farmacológicos relacionados com a dose semelhantes aos observados durante o período de definição de dose pode levar a uma descida na taxa de perfusão, mas por vezes as reações adversas podem resolver-se sem ajustes posológicos. As diminuições na posologia devem ser feitas gradualmente em descidas de 2 nanogramas/kg/min a cada 15 min ou mais até que os efeitos limitativos da dose desapareçam. A descontinuação abrupta de Flolan ou reduções elevadas repentinas nas taxas de perfusão devem ser evitadas devido ao risco de efeito de recaída potencialmente fatal (ver secção 4.4). As taxas de perfusão de Flolan devem ser ajustadas apenas sob a direção de um médico exceto em situação de risco de vida (e.g. inconsciência, colapso, etc.).

Diálise Renal

Flolan é adequado apenas para perfusão contínua, seja por via intravascular ou no sangue a ser fornecido ao dialisador.

O seguinte esquema posológico para a perfusão mostrou-se eficaz em adultos:

Antes da diálise: 4 nanogramas/kg/min por via intravenosa durante 15 min.

Durante a diálise: 4 nanogramas/kg/min na tubagem de entrada arterial do dialisador

A perfusão deve ser interrompida no final da diálise.

A dose recomendada para diálise renal só deve ser excedida com monitorização cuidada da pressão arterial do doente.

Idosos

Não existe informação específica sobre o uso de Flolan em doentes com mais de 65 anos de idade em diálise renal ou hipertensão arterial pulmonar. No geral, a seleção da dose para um doente idoso deve ser feita com cuidado, refletindo a elevada frequência de diminuição da função hepática, renal (no caso de hipertensão arterial pulmonar) ou cardíaca e de doença concomitante ou outra terapêutica medicamentosa.

População pediátrica

A segurança e eficácia de epoprostenol em crianças com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas.

Modo de administração

Preparação da solução injectável intravenosa de Flolan:

As soluções reconstituídas, preparadas em tempo real, não devem ser administradas durante mais de 12 horas quando são utilizadas a temperatura ambiente (entre 15°C e 25°C). Estas devem ser mantidas abaixo de 25°C e conservadas ao abrigo da luz.

É possível refrigerar as soluções reconstituídas de Flolan, antes de serem utilizadas a temperatura ambiente, a temperaturas entre 2°C e 8°C e sem exceder as 40 horas de armazenamento. Neste caso, as soluções não devem ser utilizadas durante mais de 8 horas quando administradas à temperatura ambiente.

A solução reconstituída deve ser examinada antes da administração. A sua utilização é proibida na presença de descoloração ou partículas.

Para mais instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, (ver secção 6.6).

Epoprostenol não deve ser administrado como bólus intravenoso.

4.3 Contraindicações

Flolan está contraindicado em doentes:

- com hipersensibilidade à(s) substância(s) ativa(s) ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- com insuficiência cardíaca congestiva decorrente de disfunção ventricular esquerda grave.
- Flolan não deve ser utilizado cronicamente em doentes que desenvolvam edema pulmonar durante a definição da dose.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Devido ao elevado pH das soluções para perfusão finais, devem tomar-se as devidas precauções de forma a evitar a extravasão durante a sua administração e conseqüente risco de lesões tecidulares.

Flolan é um potente vasodilatador sistémico e pulmonar. Os efeitos cardiovasculares durante a perfusão desaparecem no espaço de 30 min após o final da administração.

Flolan é um potente inibidor da agregação plaquetária, como tal, deve ter-se em consideração um risco aumentado de complicações hemorrágicas, em especial nos doentes com outros fatores de risco para as hemorragias (ver secção 4.5).

Se ocorrer hipotensão excessiva durante a administração de Flolan, a dose deve ser reduzida ou a perfusão descontinuada. A hipotensão pode ser profunda na sobredosagem e pode resultar na perda de consciência (ver secção 4.9).

A pressão arterial e o ritmo cardíaco devem ser monitorizados durante a administração de Flolan.

Flolan pode diminuir ou aumentar o ritmo cardíaco. Pensa-se que a alteração depende do ritmo cardíaco basal e da concentração de Flolan administrada.

Os efeitos de Flolan no ritmo cardíaco podem estar mascarados pelo uso concomitante de fármacos que afetam os reflexos cardiovasculares.

Recomenda-se precaução extrema nos doentes com doença coronária.

Foram notificados níveis séricos de glicose elevados (ver secção 4.8).

Hipertensão Arterial Pulmonar:

Alguns doentes com hipertensão arterial pulmonar desenvolveram edema pulmonar durante a definição da dose, que podem estar associados com doença pulmonar veno-oclusiva. Flolan não deve ser utilizado cronicamente em doentes que desenvolvam edema pulmonar durante o início da administração (ver secção 4.3).

A descontinuação ou a interrupção abrupta da perfusão devem ser evitadas, exceto em situações de risco de vida. Uma interrupção abrupta da terapia pode induzir um efeito contrário ao da hipertensão arterial pulmonar resultando em tonturas, astenia, dispneia aumentada, podendo levar a morte (ver secção 4.2).

A perfusão contínua de Flolan é efetuada através de um cateter venoso central permanente por via de uma pequena bomba de perfusão portátil. Assim, a terapia com Flolan requer compromisso por parte do doente para: a reconstituição do fármaco em condições estéreis, a administração do fármaco, a manutenção do cateter venoso central permanente e o acesso do doente a educação intensa e contínua.

Devem seguir-se as técnicas estéreis na preparação do fármaco e na manutenção do cateter. Mesmo curtas interrupções na administração de Flolan podem resultar numa deterioração sintomática rápida. A decisão de administrar Flolan para a hipertensão arterial pulmonar deve ser baseada na compreensão por parte do doente de que existe uma grande probabilidade de que a terapêutica com Flolan venha a ser necessária durante períodos prolongados, possivelmente anos, e deve-se considerar cuidadosamente a capacidade do doente para aceitar e cuidar do cateter I.V. permanente e da bomba de perfusão.

Diálise Renal

O efeito hipotensivo de Flolan pode ser aumentado pelo uso do tampão de acetato no banho de diálise durante a diálise renal.

Durante a diálise renal com Flolan deve garantir-se que o débito cardíaco aumenta acima do mínimo necessário para que o fornecimento de oxigénio para o tecido periférico não diminua.

Flolan não é um anticoagulante convencional. Flolan tem sido utilizado com sucesso em vez da heparina na diálise renal mas numa pequena proporção de diálises ocorreu o desenvolvimento de coagulação no circuito da diálise, requerendo a interrupção da diálise. Quando Flolan é utilizado sozinho, certas medidas como o tempo de coagulação do sangue total ativado podem não ser de confiança.

O solvente não contém conservantes. Assim, um frasco para injectáveis só deve ser utilizado uma vez e depois eliminado.

Este medicamento contém sódio. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Quando Flolan é administrado a doentes que estão a receber anticoagulantes concomitantemente, é aconselhável proceder-se a uma monitorização padronizada da terapêutica anticoagulante.

Os efeitos vasodilatadores de Flolan podem aumentar ou ser aumentados pelo uso concomitante de outros vasodilatadores.

Como notificado com outros análogos das prostaglandinas, Flolan pode reduzir a eficácia trombolítica do ativador de plasminogénio tecidual (t-PA) aumentando a depuração hepática do t-PA.

Quando AINEs ou outros fármacos que afetam a agregação plaquetária são utilizados concomitantemente, existe o potencial para que Flolan aumente o risco de hemorragia.

Os doentes a tomar digoxina podem apresentar elevações nas concentrações da digoxina após o início da terapêutica com Flolan, que embora sejam transitórias, podem ser clinicamente significativas em doentes com tendência para toxicidade com digoxina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de epoprostenol em mulheres grávidas é limitada.

Os estudos em animais não indicaram efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Dada a ausência de medicamentos alternativos, o epoprostenol pode ser utilizado naquelas mulheres que escolham continuar a sua gravidez, apesar do conhecido risco de hipertensão arterial pulmonar durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se o eposprotenol ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para a criança. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Flolan.

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos de epoprostenol na fertilidade em seres humanos. Estudos de reprodução em animais não demonstraram quaisquer efeitos na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A hipertensão arterial pulmonar e a gestão da sua terapêutica podem afetar a capacidade de conduzir e operar maquinaria.

Não existem dados respeitantes ao efeito de Flolan, quando utilizado em diálise renal, na capacidade de conduzir e operar maquinaria.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas estão listadas a seguir por classe de sistemas de órgãos e por frequência. As frequências definem-se como: muito frequentes $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$); frequentes $\geq 1/100$ e $< 1/10$ ($\geq 1\%$ e $< 10\%$); pouco frequentes $\geq 1/1000$ e $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$); raros $\geq 1/10.000$ e $< 1/1000$ ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$); muito raros $< 1/10.000$ ($< 0,01\%$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Infeções e infestações	
Frequentes	Sepsia, septicemia (maioritariamente relacionada com o sistema de administração de Flolan) ¹
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Frequentes	Diminuição da contagem de plaquetas, hemorragias em vários locais (por exemplo, hemorragia pulmonar, gastrointestinal, epistaxis, intracraniana, pós-procedimentos e retroperitoneal)
Doenças endócrinas	
Muito raros	Hipertiroidismo
Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes	Ansiedade, nervosismo
Muito raros	Agitação
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes	Cefaleias
Doenças cardíacas	
Frequentes	Taquicardia ² , bradicardia ³
Vasculopatias	
Muito frequentes	Rubor facial (observado até em doentes anestesiados)
Frequentes	Hipotensão
Muito raros	Palidez
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Desconhecido	Edema pulmonar
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	Náuseas, vômitos, diarreia
Frequentes	Cólicas abdominais, por vezes notificadas como desconforto abdominal
Pouco frequentes	Boca seca
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes	Erupção cutânea
Pouco frequentes	Sudação
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Muito frequentes	Dor no maxilar
Frequentes	Artralgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes	Dor (não especificada)
Frequentes	Dor no local de administração*, dor no peito
Raros	Infeção local*
Muito raros	Eritema no local da perfusão*, oclusão do cateter I.V.*, cansaço, aperto no peito
Exames complementares de diagnóstico	
Desconhecido	Aumento da glicémia
* Associado com o sistema de administração de Flolan	
¹ Têm sido notificadas infeções relacionadas com o cateter causadas por organismos nem sempre considerados patogénicos (incluindo micrococos).	
² Tem sido notificada taquicardia como uma resposta ao Flolan em doses de 5 nanogramas/kg/min ou inferiores.	
³ Ocorreu bradicardia, por vezes acompanhada por hipotensão ortostática, em voluntários saudáveis em doses de Flolan superiores a 5 nanogramas/kg/min. Após a administração I.V. de uma dose de Flolan equivalente a 30 nanogramas/kg/min em voluntários saudáveis conscientes, tem ocorrido bradicardia associada com uma queda considerável na pressão arterial sistólica e diastólica.	

4.9 Sobredosagem

A principal característica de sobredosagem é provavelmente a hipotensão.

Em geral, os acontecimentos observados após a sobredosagem com Flolan representam efeitos farmacológicos exagerados do fármaco (por exemplo, hipotensão e complicações decorrentes da hipotensão). Se ocorrer sobredosagem, reduzir a dose ou descontinuar a perfusão e iniciar as medidas de suporte apropriadas quando necessárias; por exemplo, expansão do volume plasmático e/ou ajustamentos ao fluxo da bomba.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes Antitrombóticos; Inibidores da agregação plaquetária, excluindo heparina, código ATC: B01AC09

Mecanismo de ação

Epoprostenol Sódico, o sal monossódico de epoprostenol, é uma prostaglandina que ocorre naturalmente produzida pela íntima dos vasos sanguíneos. O epoprostenol é o mais potente inibidor da agregação plaquetária conhecido. É também um potente vasodilatador.

Muitas das ações do epoprostenol são exercidas por via da estimulação do adenilato ciclase, que leva a níveis intracelulares aumentados de monofosfato 3'5' de adenilato ciclase (cAMP). Tem sido descrita nas plaquetas humanas uma estimulação sequencial do adenilato ciclase, seguida pela ativação da fosfodiesterase. Os níveis elevados de cAMP regulam as concentrações de cálcio intracelulares através da estimulação da remoção do cálcio, e assim a agregação plaquetária é finalmente inibida pela redução do cálcio citoplasmático, sobre a qual a forma das plaquetas se altera, e da qual a agregação e a reação de libertação dependem.

Efeitos farmacodinâmicos

A perfusão de 4 nanogramas/kg/min durante 30 minutos demonstrou não ter efeito significativo no ritmo cardíaco ou na pressão arterial, embora possa ocorrer rubor facial a estes níveis.

Hipertensão Arterial Pulmonar

Sabe-se que perfusões intravenosas de epoprostenol de até 15 minutos produzem aumentos relacionados com a dose no índice cardíaco (IC) e no volume sistólico (VS) e descidas relacionadas com a dose na resistência vascular pulmonar (RVP), resistência pulmonar total (RPT) e pressão arterial sistêmica média (PASm). Os efeitos de epoprostenol na pressão média arterial pulmonar (PmAP) em doentes com hipertensão pulmonar primária (HPP) foram variáveis e menores.

As perfusões contínuas crônicas de epoprostenol em doentes com HAP idiopática ou hereditária foram estudadas em 2 ensaios aleatorizados, abertos, prospetivos com duração de 8 e 12 semanas (N=25 e N=81, respetivamente) comparando o epoprostenol com terapêutica convencional à terapêutica convencional sozinha. A terapêutica convencional variou entre os doentes e incluiu alguns ou todos os seguintes: anticoagulantes em essencialmente todos os doentes; vasodilatadores orais, diuréticos, e digoxina em metade a dois terços dos doentes; e oxigénio suplementar em cerca de metade dos doentes. Exceto para 2 doentes de Classe funcional II da *New York Heart Association* (Associação Cardíaca de Nova Iorque – NYHA), todos os doentes eram de Classe funcional III ou Classe funcional IV. Como os resultados foram semelhantes nos 2 estudos, os resultados agrupados são descritos. Os valores medianos no teste de marcha de 6 minutos, no início do estudo, para o grupo de terapêutica convencional e epoprostenol mais terapêutica convencional foram de 226 metros e 301 metros, respetivamente.

As melhorias desde a linha de base no índice cardíaco (0,33 vs. -0,12 L/min/m²), no volume sistólico (6,01 vs. -1,32 mL/batimento), saturação de oxigénio arterial (1,62 vs. -0,85%), pressão média arterial pulmonar (-5,39 vs. 1,45 mm Hg), pressão média atrial direita (-2,26 vs. 0,59 mm Hg), resistência pulmonar total (-4,52

vs. 1,41 Unidades Wood), resistência pulmonar vascular (-3.60 vs. 1.27 Unidades Wood) e resistência vascular sistêmica (-4,31 vs. 0,18 Unidades Wood) foram estatisticamente diferentes entre os doentes que receberam epoprostenol cronicamente e os que não receberam. A pressão arterial sistêmica média não foi significativamente diferente entre os dois grupos (-4,33 vs. -3,05 mm Hg). Estas melhorias hemodinâmicas pareceram persistir quando o epoprostenol foi administrado durante pelo menos 36 meses num estudo não aleatorizado, aberto.

Foi observada uma melhoria estatisticamente significativa na capacidade de exercício ($p=0,001$), medida pelo teste de marcha de seis minutos (TM 6 min) em doentes a receber epoprostenol por via intravenosa contínua com terapêutica convencional ($N=52$) durante 8 ou 12 semanas comparados com aqueles a receber terapêutica convencional sozinha ($N=54$) (alteração combinada da semana 8 e 12 desde o início do estudo – mediana: 49 vs. -4 metros; média: 55 vs. -4 metros). As melhorias foram aparentes desde a primeira semana da terapêutica. No final do período de tratamento no estudo de 12 semanas, a sobrevivência melhorou nos doentes de Classe funcional III ou Classe funcional IV da NYHA. Oito dos 40 (20%) doentes a receber terapêutica convencional sozinha morreu, enquanto nenhum dos 41 doentes a receber epoprostenol morreu ($p=0,003$).

As perfusões contínuas crônicas de epoprostenol em doentes com HAP - Esclerodermia foram estudadas num ensaio aleatorizado, aberto, prospetivo com a duração de 12 semanas comparando o epoprostenol com terapêutica convencional ($N = 56$) à terapêutica convencional sozinha ($N = 55$). Exceto para 5 doentes de Classe funcional II da NYHA, todos os doentes eram de Classe funcional III ou Classe funcional IV. A terapêutica convencional variou entre os doentes e incluiu alguns ou todos dos seguintes: anticoagulantes em essencialmente todos os doentes, oxigénio suplementar e diuréticos em dois terços dos doentes, vasodilatadores orais em 40% dos doentes e digoxina num terço dos doentes. O objetivo primário de eficácia do estudo foi a melhoria no teste de marcha de seis minutos. Os valores medianos no início do estudo para o grupo de terapêutica convencional e epoprostenol com terapêutica convencional foram de 240 metros e 270 metros, respetivamente. Foi observado um aumento estatisticamente significativo no IC e descidas estatisticamente significativas na PmAP, PADm, RVP e PAsm após 12 semanas de tratamento em doentes que receberam epoprostenol cronicamente quando comparados com aqueles que não receberam.

Ao longo de 12 semanas, foi observada uma diferença estatística ($p < 0,001$) na alteração do início do estudo para o teste de marcha de seis minutos no grupo a receber epoprostenol e terapêutica convencional quando comparado com o grupo a receber terapêutica convencional sozinha (mediana: 63,5 vs. -36,0 metros; média: 42,9 vs. -40,7 metros).

As melhorias foram aparentes em alguns doentes no final da primeira semana de terapêutica. As melhorias na capacidade de exercício foram acompanhadas por melhorias estatisticamente significativas na dispneia, medidas pelo Índice de Dispneia de Borg. Na semana 12, as classes funcionais NYHA melhoraram em 21 dos 51 (41%) doentes tratados com epoprostenol comparados com nenhum dos 48 doentes tratados com terapêutica convencional sozinha. Contudo, mais doentes em ambos os grupos de tratamento (28/51 [55%] com epoprostenol e 35/48 [73%] com terapêutica convencional sozinha) não mostraram nenhuma alteração na classe funcional e 2/51 (4%) com epoprostenol e 13/48 (27%) com a terapêutica convencional sozinha pioraram.

Não foram observadas diferenças estatísticas na sobrevivência ao longo das 12 semanas nos doentes com HAP - Esclerodermia tratados com epoprostenol quando comparados com aqueles a receber terapêutica convencional sozinha. No final do período de tratamento, 4 dos 56 (7%) doentes a receber epoprostenol morreram, enquanto 5 dos 55 (9%) doentes a receber terapêutica convencional sozinha morreram.

Diálise Renal

Os efeitos de epoprostenol na agregação plaquetária estão relacionados com a dose quando entre 2 e 16 nanogramas/kg/min são administrados intravenosamente e foi observada inibição significativa da agregação induzida pelo difosfato de adenosina em doses de 4 nanogramas/kg/min e superiores.

Descobriu-se que os efeitos nas plaquetas desaparecem no espaço de 2 horas após a descontinuação da perfusão, e as alterações hemodinâmicas devido ao epoprostenol regressaram aos valores iniciais no espaço de 10 minutos após o término de uma perfusão de 60 minutos de 1 a 16 nanogramas/kg/min.

Doses superiores em circulação de epoprostenol (20 nanogramas/kg/min) dispersam os agregados plaquetários em circulação e aumentam até duas vezes o tempo de hemorragia cutânea.

O epoprostenol potencia a atividade anticoagulante da heparina em aproximadamente 50%, possivelmente reduzindo a liberação do fator de neutralização da heparina.

Seis estudos controlados com heparina e cinco estudos de emergência exploraram o lugar do epoprostenol na gestão geral da diálise renal, utilizando diferentes técnicas. As medidas de eficácia primárias incluíram remoção intra-diálise de azoto ureico sanguíneo (AUS) e creatinina, remoção intra-diálise de fluidos (ultrafiltração) e coagulação dentro do circuito extracorpóreo.

Ocorreu maior coagulação (diálise permanentemente suspensa ou que requer substituição de rim artificial) em aproximadamente 9% (n=56) em todas as diálises com epoprostenol e em <1% (n=1) das diálises com heparina em estudos principais, controlados e estudos de emergência. A maioria das diálises com epoprostenol (67%) que requereram substituição do rim artificial foi completada posteriormente com epoprostenol sem coagulação. Contudo, 9 das 27 diálises com epoprostenol não foram bem-sucedidas após múltiplas tentativas.

Independentemente das dificuldades técnicas que ocorreram raramente com ambos os tratamentos, a coagulação maior, limitativa da diálise não ocorreu em 93% de todas as diálises com epoprostenol e em 99% de todas as diálises com heparina.

Foi notificada coagulação menor (suficiente para requerer intervenção, mas não suspensão permanente da diálise ou requerendo substituição do rim artificial) mais frequentemente durante as diálises com epoprostenol do que durante as com heparina. Nenhuma das diálises a utilizar heparina e 5% (n=32) das diálises a usar epoprostenol tiveram coagulação menor.

Foi notificada coagulação visível (que não necessitou de intervenção) em 31% das diálises com epoprostenol e em 5% das diálises com heparina.

Para estabelecer que os doentes a fazer diálise renal com risco aumento de hemorragia sangram menos frequentemente com epoprostenol do que com heparina, foram conduzidos 2 estudos principais controlados prospectivamente. Cada doente foi aleatoriamente atribuído a uma sequência de diálises com heparina ou com epoprostenol e recebeu até 6 diálises por entrada num estudo e até 3 diálises por entrada noutro estudo.

O risco de hemorragia foi definido como:

- Risco muito elevado – presença de hemorragia ativa na altura do início da diálise.
- Risco elevado – ter tido no espaço de 3 dias antes da diálise uma hemorragia ativa que parou antes da fase de pré-diálise; ou tendo ocorrido feridas cirúrgicas ou traumáticas no espaço de 3 dias antes da diálise.

Doze doentes em risco muito elevado de hemorragia receberam 35 diálises com epoprostenol e 11 doentes receberam 28 diálises com heparina em estudos principais controlados. Dezasseis doentes receberam 24 diálises de epoprostenol em estudos de emergência.

Em estudos principais controlados, quando todas as diálises foram combinadas para cada tratamento (heparina ou epoprostenol), mais doentes com heparina sangraram no dia antes da diálise (N=13/17 vs. 8/23), no dia da diálise (N=25/28 vs. 16/35) e no dia a seguir à diálise (N=16/24 vs. 5/24) do que os doentes com epoprostenol durante os mesmos períodos de tempo.

Os doentes que continuaram a sangrar foram avaliados no que diz respeito a alterações na gravidade da hemorragia. A gravidade da hemorragia nestes doentes melhorou mais frequentemente com epoprostenol no dia antes da diálise e no dia da diálise (pré-diálise: N=4/8; diálise: N=6/16) do que com heparina (pré-diálise: N=4/13; diálise: N=4/25). Contudo, o contrário foi observado nos dias após a diálise com epoprostenol (N=1/5) quando comparado com heparina (N=8/16). A gravidade da hemorragia piorou durante apenas 1 dia

de diálise com epoprostenol (N=1/16) enquanto que a gravidade piorou durante 5 dias de diálise (N=5/25) e dois dias de pré-diálise (N=2/13) com heparina.

Os doentes que não tinham evidências claras de hemorragia mesmo antes do seu primeiro estudo de diálise, mas que tinham sangrado 3 dias antes foram classificados com elevado risco de hemorragia. Dezanove doentes receberam 51 diálises com heparina e 19 receberam 44 diálises com epoprostenol em estudos principais controlados.

Quando todas as diálises foram combinadas, ligeiramente mais doentes com epoprostenol pareciam sangrar durante os dias da pré-diálise (N=12/25 vs. 8/32), diálise (23/44 vs. 14/51) e após a diálise (8/34 vs. 5/44) quando comparados com os doentes com heparina durante os mesmos períodos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Devido à instabilidade química, elevada potência e tempo de semivida curto do epoprostenol, nenhum teste preciso e exato foi identificado como sendo apropriado para quantificar o epoprostenol nos fluídos biológicos.

O epoprostenol administrado por via intravenosa é rapidamente distribuído do sangue para os tecidos. Com um pH e uma temperatura fisiologicamente normais, o epoprostenol separa-se espontaneamente em alfa F₁ 6-oxo-prostaglandina, embora exista alguma degradação enzimática para outros produtos.

Após a administração de epoprostenol marcado radioativamente a humanos, foram encontrados pelo menos 16 metabolitos, 10 dos quais eram estruturalmente identificáveis.

Ao contrário de muitas outras prostaglandinas, o epoprostenol não é metabolizado durante a passagem pela circulação pulmonar.

Espera-se que o tempo de semivida para a separação espontânea em alfa F₁ 6-oxo-prostaglandina no homem não seja de mais de 6 minutos e pode ser de apenas 2 a 3 minutos, como estimado através de taxas de degradação *in vitro* do epoprostenol no sangue total humano.

Após a administração de epoprostenol marcado radioativamente a humanos, as recuperações da radioatividade na urina e nas fezes foram de 82% e 4%, respetivamente.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e toxicidade reprodutiva e desenvolvimento. Não foram realizados estudos de longo-termo em animais para determinar o potencial carcinogénico do epoprostenol.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó para solução para perfusão:

Manitol

Glicina

Cloreto de sódio

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

Solvente para uso parentérico:

Glicina

Cloreto de sódio
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)
Água para preparações injectáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 4.2.

6.3 Prazo de validade

Pó e solvente para solução para perfusão: 3 anos.

Prazo de validade em utilização da solução para perfusão reconstituída/diluída:

As soluções reconstituídas não devem ser administradas durante mais de 12 horas quando são utilizadas a temperatura ambiente (entre 15°C e 25°C). Devem ser mantidas abaixo de 25°C e protegidas da luz. Quando a bomba de perfusão permite a utilização de uma bolsa de frio, a solução pode ser utilizada durante um período de 24 horas, desde que a bolsa de frio seja trocada conforme necessário ao longo do dia.

É possível refrigerar as soluções reconstituídas de Flolan, antes de serem utilizadas à temperatura ambiente, a temperaturas entre 2°C e 8°C e sem exceder as 40 horas de armazenamento. Neste caso, as soluções não devem ser utilizadas durante mais de 8 horas quando administradas à temperatura ambiente.

6.4 Precauções especiais de conservação

Pó para solução para perfusão:

Conservar os frascos para injectáveis a temperatura inferior a 25°C. Proteger da luz. Manter em local seco. Não congelar. Conservar na embalagem de origem.

Solvente para uso parentérico:

Conservar o solvente a temperatura inferior a 25°C. Não congelar. Proteger da luz. Conservar na embalagem de origem.

O solvente não contém conservantes; como consequência, um frasco para injectáveis só deve ser utilizado uma vez e depois eliminado.

A reconstituição e a diluição devem ter lugar imediatamente antes da utilização (ver secção 4.2, secção 6.3 e secção 6.6).

As soluções de epoprostenol preparadas de fresco para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar devem ser utilizadas no espaço de 12 horas a 25°C, ou armazenadas durante até 40 horas a 2-8°C e depois utilizadas no espaço de 8 horas a 25°C. Quando a bomba de perfusão permite a utilização de uma bolsa de frio, a solução de epoprostenol pode ser utilizada durante um período de 24 horas, desde que a bolsa de frio seja trocada conforme necessário ao longo do dia.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Pó para solução para perfusão:

Frascos para injectáveis de vidro (tipo 1) incolor com rolhas de borracha butílica sintética e um anel de alumínio com um topo quebrável.

Solvente para uso parentérico:

Frascos para injectáveis de vidro (tipo 1) incolor com rolhas de borracha butílica sintética e um anel externo de alumínio com cobertura “flip-top”.

Dimensão das embalagens:

Hipertensão Arterial Pulmonar

Existem quatro embalagens disponíveis para utilização no tratamento da hipertensão arterial pulmonar, como se segue:

- Um frasco para injectáveis com 0,5 mg de pó e um ou dois frascos para injectáveis de solvente e uma unidade de filtro.
- Um frasco para injectáveis com 1,5 mg de pó e um ou dois frascos para injectáveis de solvente e uma unidade de filtro.
- Um frasco para injectáveis com 0.5 mg de pó.
- Um frasco para injectáveis com 1.5 mg de pó.

Diálise Renal

Para a diálise renal só é apropriada a utilização da embalagem de 0,5 mg.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

A estabilidade das soluções de Flolan depende do pH. Apenas o solvente disponibilizado deve ser utilizado para reconstituição do liofilizado de Flolan e apenas as soluções para perfusão recomendadas, no rácio declarado, devem ser utilizadas para posterior diluição, de outra maneira o pH necessário pode não ser mantido.

Reconstituição, diluição e cálculo da taxa de perfusão:

Deve ter-se cuidado especial na preparação da perfusão e no cálculo da taxa de perfusão. O procedimento indicado abaixo deve ser estritamente seguido.

A reconstituição e a diluição de Flolan devem ter lugar sob condições assépticas, imediatamente antes da utilização clínica.

Diálise Renal

A embalagem apropriada para a utilização na diálise renal contém 0,5 mg de Flolan liofilizado e 50 ml de solvente.

Reconstituição:

1. Utilizar apenas o solvente disponibilizado para reconstituição.
2. Retirar aproximadamente 10 ml do solvente para uma seringa estéril, injetá-los no frasco para injectáveis contendo 0,5 mg de pó liofilizado de Flolan e agitar cuidadosamente até que o pó se tenha dissolvido.
3. Retirar a solução resultante de Flolan para a seringa, voltar a injetá-la no restante volume do solvente e misturar cuidadosamente.

Esta solução será agora referida como solução concentrada e contém 10.000 nanogramas/ml de Flolan.

Apenas esta solução concentrada é apropriada para posterior diluição antes da utilização.

Quando 0,5 mg de pó para perfusão I.V. de Flolan são reconstituídos com 50 ml de solvente, a injeção final tem um pH de aproximadamente 10,5 e um conteúdo de iões de sódio de aproximadamente 56 mg.

Diluição:

A solução concentrada é normalmente diluída antes da utilização. Pode ser diluída com uma solução de cloreto de sódio a 0,9% p/v, desde que o rácio de 6 volumes de solução de cloreto de sódio a 0,9% p/v para 1

volume de solução concentrada não seja excedido por exemplo 50 ml de solução concentrada podem ser posteriormente diluídos com um máximo de 300 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9% p/v. Outros líquidos intravenosos frequentes não são passíveis de ser utilizados para a diluição da solução concentrada uma vez que o pH requerido não é alcançado. As soluções de Flolan são menos estáveis com um pH baixo.

Para diluir a solução concentrada, colocá-la numa seringa larga e depois juntar o filtro estéril disponibilizado com a seringa.

Dispensar a solução concentrada diretamente na solução para perfusão escolhida utilizando uma pressão firme mas não excessiva; o tempo típico para a filtração de 50 ml de solução concentrada é de 70 segundos. Mexer bem.

A unidade de filtro deve ser utilizada apenas uma vez e depois descartada.

Quando reconstituídas e diluídas como indicado acima, as soluções para perfusão de Flolan têm um pH de aproximadamente 10 e irão manter 90% da sua potência inicial durante aproximadamente 12 horas a 25°C.

Cálculo da taxa de perfusão:

A taxa de perfusão pode ser calculada utilizando a seguinte fórmula:

$$\text{Taxa de perfusão (ml/min)} = \frac{\text{dosagem (nanogramas/kg/min)} \times \text{peso corporal (kg)}}{\text{concentração de solução (nanogramas/ml)}}$$

$$\text{Taxa de perfusão (ml/h)} = \text{Taxa de perfusão (ml/min)} \times 60$$

Fórmulas de taxas de perfusão – exemplos

Quando utilizado na diálise renal, Flolan pode ser administrado como solução concentrada (a) ou na forma diluída (b).

a. Utilizando a solução concentrada, isto é, 10.000 nanogramas/ml de Flolan:

Dosagem (nanogramas/ kg/min)	Peso corporal (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
Taxas de perfusão em ml/h								

b. *Diluída*: Uma diluição frequentemente utilizada é:

10 ml de solução concentrada + 40 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9% p/v

Concentração resultante = 2.000 nanogramas/ml de Flolan:

Dosagem (nanogramas/ kg/min)	Peso corporal (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
Taxas de perfusão em ml/h								

Para administração utilizando uma bomba capaz de administrar perfusões constantes de pequeno volume, podem diluir-se alíquotas apropriados da solução concentrada com uma solução de cloreto de sódio a 0,9% p/v.

Hipertensão Arterial Pulmonar

Existem quatro embalagens disponíveis para utilização no tratamento da hipertensão arterial pulmonar, como se segue:

- Um frasco para injectáveis contendo liofilizado estéril de Flolan equivalente a 0,5 mg de Flolan, fornecido com um ou dois frascos para injectáveis de 50 ml de solvente e uma unidade de filtro.
- Um frasco para injectáveis contendo liofilizado estéril de Flolan equivalente a 1,5 mg de Flolan, fornecido com um ou dois frascos para injectáveis de 50 ml de solvente e uma unidade de filtro.
- Um frasco para injectáveis contendo liofilizado estéril de Flolan equivalente a 0,5 mg de Flolan fornecido sozinho.
- Um frasco para injectáveis contendo liofilizado estéril de Flolan equivalente a 1,5 mg de Flolan fornecido sozinho.

Inicialmente deve utilizar-se a embalagem que contém o solvente para uso parentérico. Durante a terapêutica crónica com Flolan, a concentração final da solução pode ser aumentada com a adição posterior de um frasco para injectáveis de liofilizado de Flolan de 0,5 mg ou 1,5 mg.

Para aumentar a concentração final da solução só devem ser utilizados frascos para injectáveis com a mesma quantidade do que aquele incluído na embalagem inicial.

Reconstituição:

Deve ter lugar de acordo com as instruções dadas para a diálise renal. Quando se reconstitui uma embalagem que contém 1,5 mg de Flolan com 50 ml de solvente, a concentração resultante é de 30.000 nanogramas/ml.

Diluição:

Flolan pode ser utilizado quer como solução concentrada ou na forma diluída para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar. Apenas o solvente disponibilizado deve ser utilizado na diluição posterior de Flolan reconstituído. A solução de cloreto de sódio a 0,9% p/v não deve ser utilizada quando Flolan é utilizada para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar. Flolan não deve ser administrado com outras soluções ou medicações parentéricas quando utilizado para a hipertensão arterial pulmonar.

Para diluir a solução concentrada, colocá-la numa seringa larga e depois juntar o filtro estéril disponibilizado com a seringa.

Dispensar a solução concentrada diretamente no solvente utilizando uma pressão firme mas não excessiva; o tempo típico para a filtração de 50 ml de solução concentrada é de 70 segundos. Mexer bem.

A unidade de filtro deve ser utilizada uma vez e depois eliminada.

As concentrações frequentemente utilizadas no tratamento da hipertensão arterial pulmonar são as que se seguem:

- 5.000 nanogramas/ml – Um frasco para injectáveis contendo 0,5 mg de Flolan reconstituído e diluído para um volume total de 100 ml do solvente.
- 10.000 nanogramas/ml – Dois frascos para injectáveis contendo 0,5 mg de Flolan reconstituído e diluído para um volume total de 100 mL do solvente.
- 15.000 nanogramas/ml – 1,5 mg de Flolan reconstituído e diluído para um volume total de 100 ml do solvente.

Cálculo da taxa de perfusão:

A taxa de perfusão pode ser calculada a partir da fórmula dada acima para a diálise renal. Abaixo são mostrados alguns exemplos de concentrações frequentemente utilizadas na hipertensão arterial pulmonar.

Taxas de perfusão para uma concentração de 5.000 nanogramas/ml

Exemplo para uma dosagem utilizando uma concentração de 5.000 nanogramas/ml										
Dosagem (nanogramas / kg/min)	Peso corporal (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
Taxas de perfusão em ml/h										

Taxas de perfusão para uma concentração de 15.000 nanogramas/ml

Exemplo para uma dosagem utilizando uma concentração de 15.000 nanogramas/ml								
Dosagem (nanogramas / kg/min)	Peso corporal (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
Taxas de perfusão em ml/h								

Podem ser necessárias taxas de perfusão mais elevadas, e como consequência, soluções mais concentradas com a administração a longo prazo de Flolan.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I – A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

[A ser completado nacionalmente]

ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem de CARTÃO para os frascos para injectáveis de pó e para os frascos para injectáveis de solvente:

Flolan 0,5 mg pó e solvente para solução para perfusão

Flolan 1,5 mg pó e solvente para solução para perfusão

1. NOME DO MEDICAMENTO

Flolan 0,5 mg pó e solvente para solução para perfusão

Flolan 1,5 mg pó e solvente para solução para perfusão

Epoprostenol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injectáveis contém epoprostenol sódico equivalente a 0,5 mg de epoprostenol.

Cada frasco para injectáveis contém epoprostenol sódico equivalente a 1,5 mg de epoprostenol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Pó para solução para perfusão: Manitol, glicina, cloreto de sódio, hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

Solvente para uso parentérico: glicina, cloreto de sódio, hidróxido de sódio (para ajuste do pH), água para preparações injectáveis

Este medicamento contém sódio: Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução para perfusão

Pó para solução para perfusão

Solvente para uso parentérico

Frasco para injectáveis de 0,5 mg de pó para solução para perfusão, 1 frasco para injectáveis de solvente e 1 unidade de filtro

Frasco para injectáveis de 0,5 mg de pó para solução para perfusão, 2 frascos para injectáveis de solvente e 1 unidade de filtro

Frasco para injectáveis de 1,5 mg de pó para solução para perfusão, 1 frasco para injectáveis de solvente e 1 unidade de filtro

Frasco para injectáveis de 1,5 mg de pó para solução para perfusão, 2 frascos para injectáveis de solvente e 1 unidade de filtro

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

O pó necessita de ser reconstituído e diluído antes da perfusão.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Administrar como recomendado pelo seu médico

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Consultar o folheto informativo para o prazo de validade do produto reconstituído/diluído

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Pó para solução para perfusão:

Conservar os frascos para injectáveis a temperatura inferior a 25°C. Proteger da luz. Manter em local seco. Não congelar. Conservar na embalagem de origem.

Solvente para uso parentérico:

Conservar o solvente a temperatura inferior a 25°C. Não congelar. Proteger da luz. Conservar na embalagem de origem.

O solvente não contém conservantes; como consequência, um frasco para injectáveis só deve ser utilizado uma vez e depois eliminado.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I – A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO para o frasco para injectáveis de solvente

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Solvente para uso parentérico para Flolan
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP
Consultar o folheto informativo para o prazo de validade do produto reconstituído/diluído

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

Cada frasco para injectáveis contém 50 ml de solvente para uso parentérico.

6. OUTRAS

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO para o frasco para injectáveis de pó

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Flolan 0,5 mg pó para solução para perfusão

Flolan 1,5 mg pó para solução para perfusão

Via intravenosa

Epoprostenol

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Consultar o folheto informativo para o prazo de validade do produto reconstituído/diluído

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

Cada frasco para injectáveis contém 0,5 mg de epoprostenol (como epoprostenol sódico)

Cada frasco para injectáveis contém 1,5mg de epoprostenol (como epoprostenol sódico)

6. OUTRAS

FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Flolan 0,5 mg Pó e Solvente para Solução para Perfusão **Flolan 1,5 mg Pó e Solvente para Solução para Perfusão**

Epoprostenol

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

O que contém este folheto:

1. O que é Flolan e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Flolan
3. Como tomar Flolan
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Flolan
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Flolan e para que é utilizado

Flolan contém a substância ativa epoprostenol que pertence ao grupo de medicamentos chamados prostaglandinas, que impedem o sangue de coagular e expandem os vasos sanguíneos.

Flolan é utilizado para tratar uma condição nos pulmões chamada ‘hipertensão arterial pulmonar’. Isto ocorre quando a pressão é elevada nos vasos sanguíneos nos pulmões. Flolan expande os vasos sanguíneos para baixar a pressão arterial nos pulmões

Flolan é utilizado para prevenir a coagulação sanguínea durante a diálise renal quando não se pode utilizar a heparina.

2. O que precisa de saber antes de tomar Flolan

Não tome Flolan

- **se tem alergia** ao Flolan ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem **insuficiência cardíaca**.
- se começar a desenvolver um aumento de fluído nos seus pulmões causando falta de ar, após o início deste tratamento.

Se pensa que algum destes casos se aplica a si, **não tome Flolan** até ter falado com o seu médico.

Advertências e precauções

Antes de Flolan lhe ser administrado, o seu médico precisa de saber:

- se tem problemas com **hemorragias**.

Pele danificada no local da injeção

Flolan é injetado numa veia. É importante que o medicamento não pingue da veia para os tecidos à volta. Se tal acontecer, a pele pode ser danificada. Os sintomas desta situação são:

- sensibilidade
- ardor
- picada
- inchaço
- vermelhidão.

Estes podem ser seguidos pela formação de bolhas e perda de pele. Enquanto está a ser tratado com Flolan é importante que verifique a área da injeção.

Contacte o hospital imediatamente para aconselhamento se a área ficar irritada, dorida ou inchada ou se verificar qualquer bolha ou perda de pele.

Efeito de Flolan na pressão arterial e no ritmo cardíaco

Flolan pode fazer com que o seu coração bata mais depressa ou mais devagar. Também a sua pressão arterial pode baixar. Enquanto está a ser tratado com Flolan, o seu ritmo cardíaco e a sua pressão arterial irão ser verificados. Os sintomas de pressão arterial baixa incluem **tonturas** e **desmaio**.

Informe o seu médico se tiver estes sintomas. A sua dose pode necessitar de ser reduzida ou a sua perfusão parada.

Outros medicamentos e Flolan

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Alguns medicamentos podem afetar a maneira como Flolan funciona ou podem aumentar a probabilidade de ocorrência de efeitos secundários. Flolan também pode afetar a maneira como outros medicamentos funcionam se forem tomados ao mesmo tempo. Estes incluem:

- medicamentos utilizados para **tratar a pressão sanguínea elevada**
- medicamentos utilizados para **prevenir coágulos sanguíneos**
- medicamentos utilizados para **dissolver coágulos sanguíneos**
- medicamentos para tratar a **inflamação ou dor** (também chamadas de ‘AINEs’)
- digoxina (utilizada para tratar **doenças do coração**).

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar algum destes.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento uma vez que os seus sintomas podem piorar durante a gravidez.

Desconhece-se se os componentes de Flolan são excretados no leite materno. **Deve parar de amamentar a sua criança durante o tratamento com Flolan.**

Condução de veículos e utilização de máquinas

O seu tratamento pode ter um efeito na capacidade de conduzir ou utilizar maquinaria.

Não conduza nem utilize máquinas a não ser que se sinta bem.

Flolan contém Sódio.

3. Como tomar Flolan

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O seu médico irá decidir qual a quantidade de Flolan certa para si. A quantidade que lhe vai ser administrada será fundamentada no seu peso corporal e no seu tipo de doença. A sua dose pode ser aumentada ou diminuída dependendo de quão favoravelmente vai responder ao tratamento.

Flolan é administrado através de uma perfusão lenta (gota-a-gota) numa veia.

Hipertensão arterial pulmonar

O seu primeiro tratamento ser-lhe-á administrado num hospital. Isto vai ocorrer porque o seu médico necessita de o monitorizar e de encontrar a melhor dose para si.

Írá começar com uma perfusão de Flolan. A dose será aumentada até que os seus sintomas melhorem e os efeitos secundários sejam toleráveis. Assim que a dose ótima tenha sido alcançada, um tubo (linha de perfusão) permanente será colocado numa das suas veias. Pode ser tratado utilizando uma bomba de perfusão.

Diálise renal

Ser-lhe-á administrada uma perfusão de Flolan pela duração da sua diálise.

Utilizar Flolan em casa (apenas para o tratamento de Hipertensão Arterial Pulmonar)

Se se está a tratar em casa, o seu médico ou enfermeiro irão mostrar-lhe como preparar e utilizar Flolan. Também o irão aconselhar a parar o tratamento se necessário. Parar o tratamento com Flolan deve ser feito de forma gradual. É muito importante que siga **todas** as suas instruções cuidadosamente.

Flolan apresenta-se como pó num frasco para injectáveis de vidro. Antes de ser utilizado, o pó necessita de ser dissolvido no líquido disponibilizado. O líquido não contém nenhum conservante. Se sobrar algum líquido, deve deitá-lo fora.

Cuidar da linha de perfusão

Se lhe foi colocada uma 'linha' numa veia é **muito importante** que mantenha esta área limpa, de outra maneira pode apanhar uma infeção. O seu médico ou enfermeiro irão mostrar-lhe como limpar a sua 'linha' e a área à volta desta. É muito importante que siga todas as suas instruções cuidadosamente.

Se tomar mais Flolan do que deveria

Procure assistência médica urgente se pensa que utilizou ou lhe foi administrado demasiado Flolan. Os sintomas de sobredosagem podem incluir dores de cabeça, náuseas, vômitos, batimentos rápidos do coração, calor ou formigues, ou sentir que vai desmaiar (sensação de desmaio/tonturas).

Caso se tenha esquecido de tomar Flolan

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Flolan

Deve parar Flolan de forma gradual. Se o tratamento for interrompido muito rapidamente pode ter efeitos secundário graves, incluindo tonturas, sentir-se fraco ou ter dificuldades respiratórias. Se tiver problemas com a bomba de perfusão ou se a linha de perfusão parar, ou impedir o tratamento com Flolan, **contacte o seu médico, enfermeiro ou hospital** imediatamente.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente, uma vez que estes podem ser sinais de infeção no sangue ou pressão arterial baixa ou hemorragia grave:

- Sente que o seu coração está a bater mais rápido ou tem dor no peito ou falta de ar.
- Sente-se tonto ou sente que vai desmaiar, principalmente quando está de pé.
- Tem febre ou arrepios.
- Tem períodos de hemorragia mais frequentes ou mais prolongados.

Fale com o seu médico ou farmacêutico ou enfermeiro acerca de quaisquer outros efeitos secundários, incluindo os não listados neste folheto.

Efeitos secundários muito frequentes

Estes podem afetar **mais de 1 em 10** pessoas:

- dores de cabeça
- dor no maxilar
- dor
- sentir-se enjoado (vómitos)
- má-disposição (náuseas)
- diarreia
- vermelhidão da sua cara (rubor)

Efeitos secundários frequentes

Estes podem afetar **até 1 em 10** pessoas:

- infeção do sangue (*septicemia*)
- batimentos cardíacos acelerados
- batimentos cardíacos lentos
- pressão arterial baixa
- hemorragia em vários locais e fazer nódoas negras mais facilmente do que o normal, por exemplo do nariz ou das gengivas
- desconforto ou dor no estômago
- dor no peito
- dor nas articulações
- sentir-se ansioso, sentir-se nervoso
- erupção cutânea
- dor no local de administração

Efeitos secundários frequentes que podem aparecer nas análises sanguíneas

- diminuição no número de plaquetas (células que ajudam o sangue a coagular)

Efeitos secundários pouco frequentes

Estes podem afetar **até 1 em 100** pessoas:

- transpiração
- boca seca

Efeitos secundários raros

Estes podem afetar **até 1 em 1.000** pessoas:

- infeção no local de administração

Efeitos secundários muito raros

Estes podem afetar **até 1 em 10.000** pessoas:

- sensação de aperto na zona do peito

- sentir-se cansado, fraco
- sentir-se agitado
- pele pálida
- vermelhidão no local de administração
- glândula tiroide hiperativa
- bloqueio do cateter da injeção

Outros efeitos secundários

Não se sabe quantas pessoas são afetadas:

- aumento de fluido nos pulmões (edema pulmonar)
- aumento do açúcar (glucose) no sangue

5. Como conservar Flolan

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo.

Não conservar acima de 25°C.

Conservar Flolan num local seco.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não congelar.

Hipertensão arterial pulmonar

Assim que o pó de Flolan tenha sido dissolvido, e diluído, o ideal é que seja utilizado imediatamente. Se lhe está a ser administrado Flolan utilizando uma bomba de perfusão, pode utilizar-se uma ‘bolsa de frio’ para manter a temperatura da solução.

Quando se utiliza uma ‘bolsa de frio’, a solução pode ser conservada durante até 24 horas a 2-8°C se necessário. A bolsa de frio deve ser trocada regularmente ao longo do dia para manter a temperatura da solução.

Se não está a utilizar uma ‘bolsa de frio’, a solução pode ser conservada na bomba:

- até 12 horas a 25°C, se acabou de ser feita
- até um máximo de 8 horas se foi feita anteriormente e esteve conservada a 2-8°C.

Diálise Renal

Assim que Flolan tenha sido dissolvido e diluído, qualquer solução não utilizada pode ser conservada a 25°C e utilizada no espaço de 12 horas.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Flolan

A substância ativa é epoprostenol sódico. Flolan Injetável está disponível em diferentes dosagens.

Cada frasco para injectáveis contém:

- 0,5 mg de epoprostenol sódico.
- 1,5 mg de epoprostenol sódico.

Os outros componentes são Manitol, Glicina, Cloreto de Sódio, Hidróxido de Sódio e Água.

Qual o aspeto de Flolan e conteúdo da embalagem

Injeção:

Flolan é uma solução injectável feita a partir de pó e solução. O pó é branco ou quase branco e a solução é límpida e incolor.

Existem quatro embalagens de Flolan disponíveis para utilização no tratamento da hipertensão arterial pulmonar, o conteúdo de cada embalagem inclui:

- Um frasco para injectáveis com 0,5 mg de pó e um ou dois frascos para injectáveis de solvente e uma unidade de filtro.
- Um frasco para injectáveis com 1,5 mg de pó e um ou dois frascos para injectáveis de solvente e uma unidade de filtro.
- Um frasco para injectáveis com 0,5 mg de pó.
- Um frasco para injectáveis com 1,5 mg de pó.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[Ver anexo I – A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

[A ser completado nacionalmente]

<----->

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

7. INFORMAÇÃO PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE

Diálise Renal

Só existe uma embalagem disponível para utilização em diálise renal:

- Um frasco para injectáveis com 0,5 mg de pó e um frasco para injectáveis de solvente

Reconstituição:

1. Utilizar apenas o solvente disponibilizado para reconstituição
2. Retirar aproximadamente 10 ml do solvente para uma seringa estéril, injetá-los no frasco para injectáveis contendo 0,5 mg de pó liofilizado de Flolan e agitar cuidadosamente até que o pó se tenha dissolvido.
3. Retirar a solução resultante de Flolan para a seringa, voltar a injetá-la no restante volume do solvente e misturar cuidadosamente.

Esta solução será agora referida como solução concentrada e contém 10.000 nanogramas/ml de Flolan.

Apenas esta solução concentrada é apropriada para posterior diluição antes da utilização. Quando 0,5 mg de pó de Flolan são reconstituídos com 50 ml de solvente, a injeção final tem um pH de aproximadamente 10,5 e um conteúdo de iões de sódio de aproximadamente 56 mg.

Diluição:

A solução concentrada é normalmente diluída antes da utilização. Pode ser diluída com uma solução de cloreto de sódio a 0,9% p/v, desde que o rácio de 6 volumes de solução de cloreto de sódio a 0,9% p/v para 1 volume de solução concentrada não seja excedida, por exemplo 50 ml de solução concentrada podem ser posteriormente diluídos com um máximo de 300 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9% p/v.

Outros líquidos intravenosos frequentes não são passíveis de ser utilizados para a diluição da solução concentrada uma vez que o pH requerido não é alcançado. As soluções de Flolan são menos estáveis com um pH baixo.

Para diluir a solução concentrada, colocá-la numa seringa larga e depois juntar o filtro estéril disponibilizado com a seringa.

Dispensar a solução concentrada diretamente na solução para perfusão escolhida utilizando uma pressão firme mas não excessiva; o tempo típico para a filtração de 50 ml de solução concentrada é de 70 segundos. Mexer bem.

A unidade de filtro deve ser utilizada apenas uma vez e depois descartada.

Quando reconstituídas e diluídas como indicado acima, as soluções para perfusão de Flolan têm um pH de aproximadamente 10 e irão manter 90% da sua potência inicial durante aproximadamente 12 horas a 25°C.

Cálculo da taxa de perfusão:

A taxa de perfusão pode ser calculada utilizando a seguinte fórmula:

$$\begin{array}{l} \text{Taxa de} \\ \text{perfusão} \\ \text{(ml/min)} \end{array} = \frac{\text{dosagem (nanogramas/kg/min)} \times \text{peso corporal (kg)}}{\text{concentração de solução (nanogramas/ml)}}$$

$$\text{Taxa de perfusão (ml/h)} = \text{Taxa de perfusão (ml/min)} \times 60$$

Para administração utilizando uma bomba capaz de administrar perfusões constantes de pequeno volume, podem diluir-se alíquotas apropriados da solução concentrada com uma solução de cloreto de sódio a 0,9% p/v.

Hipertensão arterial pulmonar

Existem quatro embalagens disponíveis para utilização no tratamento da hipertensão arterial pulmonar, como se segue:

- Um frasco para injectáveis com 0,5 mg de pó e um ou dois frascos para injectáveis de solvente e uma unidade de filtro.
- Um frasco para injectáveis com 1,5 mg de pó e um ou dois frascos para injectáveis de solvente e uma unidade de filtro.
- Um frasco para injectáveis com 0,5 mg de pó.
- Um frasco para injectáveis com 1,5 mg de pó.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Inicialmente deve utilizar-se a embalagem que contém o solvente. Durante a terapêutica crónica com Flolan, a concentração final da solução pode ser aumentada com a adição posterior de um frasco para injectáveis de liofilizado de Flolan de 0,5 mg ou 1,5 mg.

Para aumentar a concentração final da solução só devem ser utilizados frascos para injectáveis com a mesma quantidade do que aquele incluído na embalagem inicial.

Reconstituição:

1. Utilizar apenas o solvente disponibilizado para reconstituição.
2. Retirar aproximadamente 10 ml do solvente para uma seringa estéril, injetar o conteúdo da seringa no frasco para injectáveis que contém o pó de Flolan e agitar cuidadosamente até que o pó se tenha dissolvido.

- Retirar a solução resultante de Flolan para a seringa, voltar a injetá-la no restante volume do solvente e misturar cuidadosamente.

Esta solução será agora referida como solução concentrada e contém 10.000 (para a dosagem de 0,5 mg) ou 30.000 nanogramas por ml de Flolan (para a dosagem de 1,5 mg). Apenas esta solução concentrada é apropriada para posterior diluição antes da utilização. Quando 0,5 mg de pó de Flolan são reconstituídos com 50 ml de solvente, a injeção final tem um pH de aproximadamente 10,5 e um conteúdo de iões de sódio de aproximadamente 56 mg.

Diluição:

Flolan pode ser utilizado quer como solução concentrada ou na forma diluída para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar. Apenas o solvente disponibilizado deve ser utilizado na diluição posterior de Flolan reconstituído. A solução de cloreto de sódio a 0,9% p/v não deve ser utilizada quando Flolan é utilizado para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar.

Para diluir a solução concentrada, colocá-la numa seringa larga e depois juntar o filtro estéril disponibilizado com a seringa.

Dispensar a solução concentrada diretamente no solvente utilizando uma pressão firme mas não excessiva; o tempo típico para a filtração de 50 ml de solução concentrada é de 70 segundos. Mexer bem.

O filtro deve ser utilizado uma vez e depois eliminado.

As concentrações frequentemente utilizadas no tratamento da hipertensão arterial pulmonar são as que se seguem:

- 5.000 nanogramas/ml – Um frasco para injectáveis contendo 0,5 mg de Flolan reconstituído e diluído para um volume total de 100 ml de solvente.
- 10.000 nanogramas/ml – Dois frascos para injectáveis contendo 0,5 mg de Flolan reconstituído e diluído para um volume total de 100 ml de solvente.
- 15.000 nanogramas/ml – Um frasco para injectáveis contendo 1,5 mg de Flolan reconstituído e diluído para um volume total de 100 ml de solvente.

Cálculo da taxa de perfusão:

A taxa de perfusão pode ser calculada utilizando a seguinte fórmula:

$$\text{Taxa de perfusão (ml/min)} = \frac{\text{dosagem (nanogramas/kg/min)} \times \text{peso corporal (kg)}}{\text{concentração de solução (nanogramas/ml)}}$$

$$\text{Taxa de perfusão (ml/h)} = \text{Taxa de perfusão (ml/min)} \times 60$$

Podem ser necessárias taxas de perfusão mais elevadas, e como consequência, soluções mais concentradas com a administração a longo prazo de Flolan.

Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Manter o frasco para injectáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Manter em local seco.

Não congelar.

Qualquer bolsa de frio utilizada deve ser capaz de manter a temperatura da solução reconstituída.

Conservar a 2-8°C durante o período total de administração.

A reconstituição e a diluição devem ter lugar imediatamente antes da utilização.

O solvente não contém conservantes; como consequência, um frasco para injectáveis só deve ser utilizado uma vez e depois eliminado.