ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Flolan 0,5 mg - Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Epoprostenol 0,5 mg - Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung:

Jede Durchstechflasche enthält Epoprostenol Natrium entsprechend 0,5 mg Epoprostenol.

Ein ml der rekonstituierten konzentrierten Lösung enthält 10 000 Nanogramm Epoprostenol (als Epoprostenol Natrium) (0,5 mg Epoprostenol in 50 ml Lösungsmittel).

Bestandteile mit bekannter Wirkung

Die Menge an Natrium in der rekonstituierten konzentrierten Lösung entspricht ungefähr 73 mg.

Die Menge an Natrium im Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung entspricht ungefähr 3 mg pro Durchstechflasche.

Die Menge an Natrium im Lösungsmittel zur Herstellung einer parenteralen Lösung entspricht ungefähr 70 mg pro Durchstechflasche.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung.

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

- Weißes oder gebrochen weißes gefriergetrocknetes Pulver

Lösungsmittel zur Herstellung einer parenteralen Lösung

- Klare, farblose Lösung (pH 11,7 - 12,3)

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Flolan wird angewendet für:

Pulmonale arterielle Hypertonie

Flolan ist indiziert zur Behandlung pulmonaler arterielle Hypertonie (PAH) (idiopathische oder vererbbare PAH und mit Bindegewebserkrankungen assoziierte PAH) bei Patienten mit Symptomen der WHO Funktionsklasse III-IV zur Verbesserung der körperlichen Belastungsfähigkeit (siehe Abschnitt 5.1).

Renale Dialyse

Flolan ist indiziert für die Anwendung bei Hämodialyse in Notfallsituationen, wenn bei der Anwendung von Heparin ein hohes Risiko besteht, Blutungen auszulösen oder zu verschlechtern oder wenn Heparin aus einem anderen Grund kontraindiziert ist (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Pulmonale arterielle Hypertonie

Epoprostenol ist nur indiziert zur intravenösen Dauerinfusion.

Die Behandlung darf nur von einem Arzt begonnen und überwacht werden, der in der Behandlung pulmonaler arterieller Hypertonie erfahren ist.

Kurzzeitdosierung (Akutdosierung):

Dieses Verfahren soll in einem Krankenhaus mit entsprechender Reanimationsausrüstung durchgeführt werden.

Das Verfahren der Kurzzeitdosierung, verabreicht entweder über einen peripheren oder zentralen Venenkatheter, wird für die Bestimmung der Langzeit-Infusionsrate benötigt. Die Infusionsrate wird mit 2 Nanogramm/kg/min begonnen und dann in Schritten von 2 Nanogramm/kg/min alle 15 Minuten oder länger erhöht bis der maximale hämodynamische Nutzen erreicht wird oder bis dosislimitierende pharmakologische Effekte auftreten.

Wenn die anfängliche Infusionsrate von 2 Nanogramm/kg/min nicht vertragen wird, soll eine niedrigere, für den Patienten besser verträgliche Dosierung, ermittelt werden.

Langzeit-Dauerinfusion:

Die Langzeit-Dauerinfusion von Flolan soll über einen zentralen Venenkatheter erfolgen. Kurzzeitige periphere i.v. Infusionen können angewendet werden, bis der zentrale Zugang gelegt ist. Langzeitinfusionen sollen mit Dosierungen begonnen werden, die um 4 Nanogramm/kg/min unterhalb der maximal verträglichen Infusionsrate liegen, die durch die Kurzzeitdosierung ermittelt wurde. Wenn die maximal tolerierte Infusionsrate unter 5 Nanogramm/kg/min liegt, soll die Langzeitinfusion mit 1 Nanogramm/kg/min begonnen werden.

Dosisanpassung:

Die Änderungen der Langzeitinfusionsrate sollen aufgrund des Fortbestehens, des Wiederauftretens oder der Verschlechterung der Symptome von pulmonaler arterieller Hypertonie beim Patienten oder aufgrund des Auftretens von unerwünschten Reaktionen in Folge von zu hohen Dosen von Flolan vorgenommen werden.

Im Allgemeinen wird erwartet, dass im Laufe der Zeit eine Erhöhung der anfänglichen Langzeitdosis notwendig ist. Eine Dosiserhöhung soll in Betracht gezogen werden, wenn die Symptome pulmonaler arterieller Hypotonie weiterbestehen oder nach Besserung erneut auftreten. Die Infusionsrate soll in Schritten von 1 bis 2 Nanogramm/kg/min in solchen Zeitabständen erhöht werden, die für eine Beurteilung des klinischen Ansprechens ausreichen; diese Zeitabstände sollten mindestens 15 Minuten betragen. Nach Festsetzen der neuen Infusionsrate sollte der Patient beobachtet werden, der Blutdruck in aufrechter Position und liegend sowie die Herzfrequenz für einige Stunden überwacht werden, um die Verträglichkeit der neuen Dosis sicherzustellen.

Während der Langzeitinfusion kann das Auftreten dosisbezogener pharmakologischer Effekte ähnlich jener während der Bestimmung der Infusionsrate eine Verringerung der Infusionsrate erfordern, jedoch können unerwünschte Reaktionen fallweise ohne Dosisanpassung abklingen. Eine Dosisreduktion soll in Schritten zu 2 Nanogramm/kg/min und alle 15 Minuten oder länger erfolgen bis die dosislimitierenden Effekte abklingen. Ein plötzliches Absetzen von Flolan oder eine plötzliche, starke Reduktion der Infusionsrate sollen aufgrund des potentiell tödlichen Reboundeffekts (siehe Abschnitt 4.4) vermieden werden. Außer in lebensbedrohenden Situationen (z.B. bei Bewusstlosigkeit, Kollaps etc.) darf die Infusionsrate von Flolan nur nach Anordnung eines Arztes angepasst werden.

Renale Dialyse

Flolan ist nur zur Dauerinfusion entweder intravaskulär oder in den arteriellen Eingang des Dialysators geeignet.

Das folgende Infusionsschema hat sich bei Erwachsenen als wirksam erwiesen:

Vor der Dialyse: 4 Nanogramm/kg/min intravenös für 15 Minuten.
Während der Dialyse: 4 Nanogramm/kg/min in den arteriellen Eingang des Dialysators.

Die Infusion ist bei Abschluss der Dialyse zu beenden.

Die für die Hämolyse empfohlene Dosierung darf nur dann überschritten werden, wenn eine sorgfältige Überwachung des Blutdrucks des Patienten sichergestellt ist.

Ältere Patienten

Es gibt keine ausreichenden Daten für die Anwendung von Flolan in der renalen Dialyse und bei pulmonaler arterieller Hypertonie bei Patienten über 65 Jahre. Im Allgemeinen muss bei älteren Patienten die Dosiswahl sorgfältig erfolgen, unter Berücksichtigung einer größeren Häufigkeit abnehmender hepatischer, renaler (im Fall pulmonaler arterieller Hypertonie) oder kardialer Funktion und der Begleiterkrankungen oder anderer Arzneimitteltherapien.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Epoprostenol bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels

Pulmonale arterielle Hypertonie

Frisch hergestellte Infusionslösungen (entweder als konzentrierte Lösung oder weiter verdünnte Lösung) können sofort verabreicht oder vor Anwendung bis zu 8 Tage bei 2 °C bis 8 °C gelagert werden. Nach dieser Herstellung bzw. Lagerung soll die Infusionslösung innerhalb von 48 Stunden bei bis zu 25 °C oder 36 Stunden bei bis zu 30 °C oder 24 Stunden bei bis zu 35 °C oder 12 Stunden bei bis zu 40°C verwendet werden (siehe Abschnitt 6.3).

Renale Dialyse

Frisch hergestellte Infusionslösungen (entweder als konzentrierte Lösung oder weiter verdünnte Lösung) können bis zu 12 Stunden bei bis zu 25 °C verabreicht werden.

Die mit Lösungsmittel (pH 11,7-12,3) hergestellte Epoprostenol Lösung darf nicht mit Zubereitungs- oder Verabreichungsmaterialien verwendet werden, die Polyethylenterephthalat (PET) oder glykolmodifiziertes Polyethylenterephthalat (PETG, siehe Abschnitt 6.2 und 6.6) enthalten.

Die rekonstituierte Lösung muss vor der Verabreichung überprüft werden. Bei Verfärbung oder in Gegenwart von Partikeln ist die Anwendung verboten.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

Epoprostenol darf nicht als Bolusinjektion verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Flolan ist kontraindiziert bei Patienten:

- mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- mit Herzinsuffizienz, die durch eine schwere linksventrikuläre Dysfunktion verursacht wird.
- Flolan darf nicht dauerhaft bei Patienten angewendet werden, die während der Dosisbestimmung ein Lungenödem entwickelt haben.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aufgrund des hohen pH-Werts der fertigen Infusionslösung muss darauf geachtet werden, eine Extravasation während der Verabreichung und damit das Risiko von Gewebeschäden zu vermeiden.

Flolan ist ein starker pulmonaler und systemischer Vasodilatator. Die während der Infusion auftretenden kardiovaskulären Wirkungen klingen innerhalb von 30 Minuten nach Ende der Verabreichung ab.

Flolan ist ein starker Inhibitor der Thrombozytenaggregation. Deshalb sollte das erhöhte Risiko für hämorrhagische Komplikationen in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Patienten mit anderen Risikofaktoren für Blutungen (siehe Abschnitt 4.5).

Bei starkem Blutdruckabfall während der Verabreichung von Flolan muss die Dosis verringert oder die Infusion abgebrochen werden. Bei Überdosierung kann der Blutdruckabfall massiv sein und bis zur Bewusstlosigkeit führen (siehe Abschnitt 4.9).

Blutdruck und Herzfrequenz sollten während der Verabreichung von Flolan überwacht werden.

Flolan kann die Herzfrequenz sowohl verringern als auch erhöhen. Es wird vermutet, dass diese Änderung sowohl von der basalen Herzfrequenz als auch von der Konzentration des verabreichten Flolan abhängt.

Die Wirkungen von Flolan auf die Herzfrequenz können durch die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, welche die kardiovaskulären Reflexe beeinflussen, überlagert werden.

Äußerste Vorsicht ist bei Patienten mit koronar arterieller Erkrankung angebracht.

Es wurde über erhöhte Serum–Glukosespiegel berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Das Lösungsmittel enthält keine Konservierungsmittel, daher sollte die Durchstechflasche nur einmal verwendet und danach verworfen werden.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält Natrium. Dies sollte bei Patienten unter kontrollierter Natriumdiät beachtet werden.

Die Menge an Natrium in der rekonstituierten konzentrierten Lösung entspricht ungefähr 73 mg, entsprechend ungefähr 4 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Die Menge an Natrium im Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung entspricht ungefähr 3 mg pro Durchstechflasche, entsprechend ungefähr 0,2 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Die Menge an Natrium im Lösungsmittel zur Herstellung einer parenteralen Lösung entspricht ungefähr 70 mg pro Durchstechflasche, entsprechend ungefähr 4 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Pulmonale arterieller Hypertonie

Bei einigen Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie traten während der Dosistitration pulmonale Ödeme auf, welche mit einer pulmonal-venösen Verschlusserkrankung assoziiert sein können. Flolan darf nicht dauerhaft bei Patienten, die während der Dosisanpassung pulmonale Ödeme entwickeln, angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Ein plötzliches Absetzen oder Unterbrechung der Infusion muss vermieden werden, außer in lebensbedrohlichen Situationen. Eine abrupte Unterbrechung der Therapie kann ein Wiederauftreten der pulmonalen arteriellen Hypertonie verursachen, was zu Schwindel, Asthenie, verstärkter Dyspnoe oder Tod führen kann (siehe Abschnitt 4.2).

Flolan wird als Dauerinfusion mittels einer kleinen portablen Infusionspumpe über einen permanenten Zentralvenenkatheter verabreicht. Daher erfordert die Therapie mit Flolan die Bereitschaft des Patienten zur sterilen Rekonstitution und Verabreichung des Arzneimittels, einen sorgfältigen Umgang mit dem zentralvenösen Dauerkatheter sowie den Zugang zur intensiven und fortlaufenden Patientenschulung.

Sterile Techniken müssen bei der Zubereitung des Arzneimittels und der Pflege des Katheters eingehalten werden. Sogar kurze Unterbrechungen der Flolanzufuhr können zu einer raschen Verschlechterung der Symptomatik führen. Die Entscheidung, Flolan bei pulmonaler arterieller Hypertonie zu verabreichen, muss auf dem Verständnis des Patienten basieren, dass sich die Therapie mit Flolan mit hoher Wahrscheinlichkeit über einen langen Zeitraum, möglicherweise über Jahre erstrecken wird und der Fähigkeit des Patienten, einen permanenten i.v. Katheter sowie eine Infusionspumpe zu akzeptieren und muss sorgfältig überlegt werden.

Renale Dialyse

Die blutdrucksenkende Wirkung von Flolan kann während der renalen Dialyse durch Verwendung von Acetatpuffer in der Dialysierflüssigkeit verstärkt werden.

Während der Hämodialyse mit Flolan soll sichergestellt werden, dass die Herzleistung stärker als üblich zunimmt, so dass die Versorgung des peripheren Gewebes mit Sauerstoff nicht reduziert wird.

Flolan ist kein konventionelles Antikoagulans. Flolan wurde erfolgreich statt Heparin bei der renalen Dialyse verwendet, aber es ist bei wenigen Dialysen zur Blutgerinnselbildung im Dialysekreislauf gekommen, was einen Abbruch der Dialyse erforderte. Wenn Flolan allein verwendet wird, können Messungen wie aktivierte Vollblut-Gerinnungszeit unzuverlässig sein.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wenn Flolan Patienten verabreicht wird, die gleichzeitig Antikoagulantien erhalten, ist die standardmäßige Überwachung der Antikoagulation ratsam.

Die gefäßerweiternde Wirkung von Flolan kann oder wird durch die gleichzeitige Verabreichung anderer Vasodilatoren verstärkt.

Wie bei anderen Prostaglandin-Analoga kann Flolan die thrombolytische Wirkung des Gewebeplasminogenaktivators (t-PA) durch Erhöhung der hepatischen Clearance von t-PA verringern.

Wenn NSARs oder andere Arzneimittel, welche die Thrombozytenaggregation beeinflussen, gleichzeitig angewendet werden, kann Flolan das Risiko einer Blutung erhöhen.

Patienten unter Digoxin können erhöhte Digoxinkonzentrationen nach Beginn der Flolantherapie zeigen. Obwohl dies vorübergehend ist, kann es bei Patienten, die für eine Digoxin-Toxizität anfällig sind, klinische Signifikanz erlangen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Epoprostenol bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

In Abwesenheit alternativer Arzneimittel kann Epoprostenol bei Frauen angewendet werden, die sich für das Fortführen der Schwangerschaft entschieden haben, trotz des bekannten Risikos der pulmonalen arteriellen Hypertension während der Schwangerschaft.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Epoprostenol oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen sollte während der Behandlung mit Flolan unterbrochen werden.

Fertilität

Es gibt keine Daten zur Wirkung von Epoprostenol auf die Fertilität beim Menschen. Reproduktionsstudien an Tieren haben keine Wirkung auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Pulmonale arterielle Hypertonie und ihre Behandlung kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen.

Es gibt keine Daten zur Auswirkung von Flolan auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bei der Verwendung in der renalen Dialyse.

4.8 Nebenwirkungen

Die unten angeführten Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen und Häufigkeit geordnet. Die Häufigkeit ist wie folgt definiert: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10), gelegentlich (≥1/1 000 bis <1/100), selten (≥1/10 000 bis <1/1 000), sehr selten (<1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig	Sepsis, Septikämie (hauptsächlich im Zusammenhang mit dem Verabreichungssystem für Flolan) [1]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig	Verringerung der Thrombozytenzahl, Blutungen an verschiedenen Stellen (z.B.: pulmonal, gastrointestinal, Nasenbluten, intrakranial, postprozedural, retroperitoneal)
Nicht bekannt	Splenomegalie, Hypersplenismus
Endokrine Erkrankungen	
Sehr selten	Hyperthyreose
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Ängstlichkeit, Nervosität
Sehr selten	Agitation
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
Herzerkrankungen	
Häufig	Tachykardie[2], Bradykardie[3]
Nicht bekannt	High-Output Herzinsuffizienz
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig	Gesichtsröte (auch bei anästhesierten Patienten)
Häufig	Hypotonie
Sehr selten	Blässe
Nicht bekannt	Aszites
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums	
Nicht bekannt	Lungenödem
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit, Erbrechen, Durchfall
Häufig	Darmkolik, manchmal berichtet als Bauchbeschwerden
Gelegentlich	Trockener Mund
Erkankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Häufig	Hautausschlag
Gelegentlich	Schwitzen
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig	Kieferschmerzen

Häufig	Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Schmerzen (unspezifisch)
Häufig	Schmerzen an der Injektionsstelle*, Brustschmerzen
Selten	Lokale Infektionen*
Sehr selten	Erythem an der Injektionsstelle*, Okklusion des langen i.v. Katheters*, Müdigkeit, Brustenge
Untersuchungen	
Nicht bekannt	erhöhter Serumglukose – Spiegel
* assoziiert mit dem Verabreichungssystem für Flolan	
1 Es wurden Katheter-bedingte Infektionen durch Organismen berichtet, die nicht immer als pathogen angesehen wurden (einschließlich Micrococcus).	
2 Es wurde über Tachykardie berichtet infolge von Flolan bei Dosen bis zu 5 Nanogramm/kg/min.	
3 Bradykardie („Vagusreflex"), manchmal begleitet von orthostatischer Hypotonie, trat bei gesunden Freiwilligen bei Dosierungen von Flolan von mehr als 5 Nanogramm/kg/min auf. Bradykardie, verbunden mit einem beträchtlichen Abfall des systolischen und diastolischen Blutdrucks, folgte nach einer i.v. Gabe von 30 Nanogramm/kg/min an gesunden Freiwilligen.	

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Das Hauptsymptom bei Überdosierung ist vermutlich Hypotonie.

Im Allgemeinen führt eine Überdosierung von Flolan zu gesteigerten pharmakologischen Effekten des Arzneimittels (z.B. Hypotonie und Komplikationen einer Hypotonie).

Bei Auftreten einer Überdosierung ist die Dosis zu verringern oder die Infusion zu unterbrechen und nach Bedarf geeignete unterstützende Maßnahmen einzuleiten z.B. Plasmavolumen - Expansion und/oder Anpassung des Pumpendurchflusses.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel; Thrombozytenaggregationshemmer ausgenommen Heparin, ATC-Code: B01AC09

Wirkmechanismus

Epoprostenol Natrium, das Mononatriumsalz von Epoprostenol, ist ein natürlich vorkommendes Prostaglandin, das in der Intima der Blutgefäße gebildet wird. Epoprostenol ist der stärkste bekannte Hemmer der Thrombozytenaggregation. Es ist auch ein starker Vasodilator.

Viele Wirkungen von Epoprostenol beruhen auf der Stimulierung der Adenylatcyklase, die zu einem erhöhten intrazellulären Cyclo-Adenosin 3‘5‘ Monophosphat (cAMP) Spiegel führt. Eine sequentielle Stimulierung der Adenylatcyclase gefolgt von der Aktivierung der Phosphodiesterase wurde bei humanen Thrombozyten beschrieben. Erhöhte cAMP Spiegel regulieren die intrazelluläre Kalziumkonzentration durch Stimulierung des Kalziumabtransports und so wird die Thrombozytenaggregation letztendlich durch die Reduktion des zytoplasmatischen Kalziums gehemmt, wodurch sich die Form der Thrombozyten ändert und wovon die Aggregation und die Ablösungsvorgänge abhängen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Eine Infusion von 4 Nanogramm/kg/min über 30 Minuten hat keine signifikante Wirkung auf Herzfrequenz oder Blutdruck gezeigt, obwohl bei diesem Spiegel Gesichtsröte auftreten kann.

Pulmonale arterielle Hypertonie

Intravenöse Infusionen von Epoprostenol von bis zu 15 Minuten zeigten einen dosisabhängigen Anstieg des Herzindex (CI) und Herzschlagvolumens (SV) sowie eine dosisabhängige Abnahme des pulmonalen vaskulären Widerstands (PVR), des totalen peripheren Widerstands (TPR) und des mittleren systemischen arteriellen Blutdrucks (SAPm). Die Wirkungen von Epoprostenol auf den mittleren pulmonalarteriellen Blutdruck (PAPm) bei Patienten mit PAH waren variabel und geringfügig.

Renale Dialyse

Die Wirkung von Epoprostenol auf die Thrombozytenaggregation ist dosisabhängig, wenn zwischen 2 und 16 Nanogramm/kg/min intravenös verabreicht werden. Bei einer Dosis von 4 Nanogramm/kg/min und darüber wurde eine signifikante Hemmung der Aggregation, induziert durch Adenosin-Diphosphat, beobachtet.

Es hat sich gezeigt, dass die Wirkung auf Thrombozyten innerhalb von 2 Stunden nach Beenden der Infusion abklingt und die durch Epoprostenol bedingten hämodynamischen Änderungen innerhalb von 10 Minuten nach Beenden einer 60-minütigen Infusion von 1 bis 16 Nanogramm/kg/min zum Ausgangswert zurückkehren.

Höhere, zirkulierende Dosen von Epoprostenol (20 Nanogramm/kg/min) lösen zirkulierende Thrombozytenaggregate auf und erhöhen die kutane Blutungszeit bis um das Zweifache.

Epoprostenol potenziert die antikoagulierende Aktivität von Heparin um ca. 50 % und reduziert möglicherweise die Freisetzung von Heparin neutralisierenden Faktoren.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Pulmonale arterielle Hypertonie

In 2 prospektiven, offenen, randomisierten Studien mit einer Dauer von 8 (N=25) und 12 Wochen (N=81) wurden kontinuierliche Dauerinfusionen von Epoprostenol bei Patienten mit idiophatischer oder vererbbarer PAH untersucht, wobei Epoprostenol plus konventionelle Therapie mit konventioneller Therapie allein verglichen wurde. Die konventionelle Therapie war bei Patienten unterschiedlich und beinhaltete einige oder alle der folgenden Therapien: Antikoagulantien bei fast allen Patienten; orale Vasodilatoren, Diuretika, Digoxin bei der Hälfte bis zweidrittel der Patienten; zusätzlicher Sauerstoff bei ungefähr der Hälfte der Patienten. Bis auf 2 Patienten mit New York Heart Association (NYHA) Funktionsklasse II, gehörten alle Patienten entweder der Funktionsklasse III oder IV an. Da die Ergebnisse dieser 2 Studien ähnlich waren, werden die gepoolten Ergebnisse beschrieben. Die kombinierten mittleren Ausgangswerte des 6 Minuten Gehtests lagen in der konventionellen Therapiegruppe bei 266 Meter und in der Gruppe Epoprostenol plus konventionelle Therapie bei 301 Meter.

Die Verbesserungen vom Ausgangswert für Herzindex (0,33 vs. -0,12 l/min/m^2), Herzschlagvolumen (6,01 vs. -1,32 ml/Herzschlag), arterielle Sauerstoffsättigung (1.62 vs. -0,85 %), mittlerer pulmonalarterieller Druck (-5,39 vs. 1,45 mm Hg), mittlerer rechtsatrialer Druck (-2,26 vs. 0,59 mm Hg), pulmonaler Gesamtwiderstand (-4,52 vs. 1,41 Wood U), pulmonalvaskulärer

Widerstand (-3,60 vs. 1,27 Wood U) und systemischer vaskulärer Widerstand (-4,31 vs. 0,18 Wood U) waren statistisch signifikant zwischen Patienten, die Epoprostenol dauerhaft erhielten und jenen, die es nicht erhielten. Der mittlere systemische arterielle Druck unterschied sich statistisch nicht signifikant zwischen beiden Gruppen (-4,33 vs. -3,05 mm Hg). Diese hämodynamischen Verbesserungen scheinen zu bestehen, wenn Epoprostenol für mindestens 36 Monate in einer offenen, nicht randomisierten Studie verabreicht wurde.

Es wurde eine statistisch signifikante Verbesserung der Belastungsfähigkeit (p=0,001) beobachtet, wie mit 6MWT bei Patienten gemessen, die Epoprostenol dauerhaft intravenös zusammen mit konventioneller Therapie (N=52) für 8 oder 12 Wochen erhielten, verglichen mit jenen, die die konventionelle Therapie allein (N=54) erhielten (kombinierte Veränderungen der Woche 8 und 12 vom Ausgangswert –Median: 49 vs. -4 Meter; Mittelwert: 55 vs. -4 Meter). Verbesserungen waren bereits während der ersten Therapiewoche sichtbar. Am Ende des Behandlungszeitraums in der 12 Wochen Studie, war das Überleben für Patienten in der NYHA Funktionsklasse III und IV verbessert. Acht von 40 (20 %) Patienten, die nur konventionelle Therapie erhielten, verstarben, während keiner der 41 Patienten, die Epoprostenol erhielten, verstarb (p=0,003).

Kontinuierliche Dauerinfusionen von Epoprostenol bei Patienten mit PAH/SSD wurden in einer offenen, prospektiven, randomisierten, zwölfwöchigen Studie untersucht, in der Epoprostenol plus konventioneller Therapie (N=56) mit konventioneller Therapie allein (N=55) verglichen wurde. Ausgenommen 5 NYHA Funktionsklasse II Patienten gehörten alle Patienten entweder der Funktionsklasse III oder IV an. Konventionelle Therapie variierte bei den Patienten und schloss einige oder alle der folgenden Therapien ein: Antikoagulantien bei fast allen Patienten, zusätzlicher Sauerstoff und Diuretika bei zwei Drittel der Patienten, orale Vasodilatoren bei 40 % der Patienten und Digoxin bei einem Drittel der Patienten. Der primäre Wirkungsendpunkt dieser Studie war die Verbesserung des 6MWT. Der mittlere Ausgangswert lag bei der konventionellen Therapiegruppe bei 240 Metern und bei der Epoprostenol plus konventionelle Therapiegruppe bei 270 Metern. Ein statistisch signifikanter Anstieg in der CI und eine statistisch signifikante Verringerung der PAPm, RAPm, PVR und SAPm nach 12 Behandlungswochen wurde bei Patienten beobachtet, die Epoprostenol dauerhaft erhielten, verglichen mit jenen, die es nicht erhielten.

Über 12 Wochen wurde ein statistischer Unterschied (p<0,001) in der Veränderung vom Ausgangswert im 6MWT in der Gruppe, die Epoprostenol und konventionelle Therapie erhielt, verglichen zur Gruppe, die konventionelle Therapie allein erhielt, beobachtet (Median: 63,5 vs. -36,0 Meter; Mittelwert: 42,9 vs. -40,7 Meter).

Verbesserungen waren bei manchen Patienten am Ende der ersten Therapiewoche ersichtlich. Ein Anstieg der Belastungsfähigkeit wurde begleitet von der statistisch signifikanten Verbesserung der Dyspnoe gemessen mit dem Borg Dyspnoe Index. Bei Woche 12 verbesserte sich die NYHA Funktionsklasse bei 21 von 51 (41 %) Patienten, die mit Epoprostenol behandelt wurden, verglichen zu keiner Verbesserung der 48 Patienten, die nur mit konventioneller Therapie behandelt wurden. Jedoch zeigten mehr Patienten in beiden Behandlungsgruppen (28/51 [55 %] unter Epoprostenol und 35/48 [73 %] unter konventioneller Therapie allein) keine Änderung der Funktionsklasse und 2/51 (4 %) unter Epoprostenol und 13/48 (27 %) unter konventioneller Therapie allein zeigten eine Verschlechterung.

Es wurde kein statistischer Unterschied im Überleben über 12 Wochen bei PAH/SSD Patienten beobachtet, die mit Epoprostenol behandelt wurden, verglichen mit jenen, die die konventionelle Therapie allein erhielten. Am Ende des Behandlungszeitraums verstarben 4 von 56 (7 %) Patienten, die Epoprostenol erhielten, während 5 von 55 (9 %) Patienten, die konventionelle Therapie allein erhielten, verstarben.

Renale Dialyse

Sechs Heparin-kontrollierte Studien und fünf Notfallstudien untersuchten den Einsatz von Epoprostenol im allgemeinen Management renaler Dialyse bei Anwendung verschiedener Techniken. Primäre Wirksamkeitsendpunkte schlossen intradialytische Entfernung von BUN und Kreatinin, intradialytische Entfernung von Flüssigkeit (Ultrafiltration) und Gerinnung im extrakorporalen Kreislauf ein.

In größeren, kontrollierten Studien und Notfallstudien trat die höhergradige Gerinnung (Dialyse dauerhaft ausgesetzt oder benötigte Änderung der künstlichen Niere) ungefähr in 9 % (N=56) aller Epoprostenol-Dialysen und in <1 % (N=1) der Heparin-Dialysen auf. Die meisten Epoprostenol-Dialysen (67 %), die einen Austausch einer künstlichen Niere benötigten, wurden daraufhin mit Epoprostenol ohne Gerinnung beendet. Jedoch waren 9 von 27 Epoprostenoldialysen nach vielen Versuchen nicht erfolgreich.

Unabhängig von technischen Schwierigkeiten, die selten bei beiden Behandlung auftraten, kam die höhergradige, Dialyse-limitierende Gerinnung bei 93 % aller Epoprostenol Dialysen und bei 99 % aller Heparindialysen nicht vor.

Eine geringgradige Gerinnung (genug um eine Intervention zu benötigen, aber kein dauerhaftes Aussetzen der Dialyse oder benötigte Änderung der künstlichen Niere) wurde häufiger während Epoprostenol als während der Heparin-Dialyse berichtet. Keine der Heparin-Dialysen und 5 % (N=32) der Dialysen, die Epoprostenol verwendeten, hatten geringgradige Gerinnung.

Sichtbare Gerinnung (die keine Intervention notwendig macht) wurde bei zusätzlich 31 % der Epoprostenol-Dialysen und 5 % der Heparin-Dialysen berichtet.

Um festzustellen, dass renale Dialyspatienten mit erhöhtem Risiko für Blutungen weniger häufig mit Epoprostenol als mit Heparin bluten, wurden 2 große, prospektive, kontrollierte Studien durchgeführt. Jeder Patient wurde zur Heparin oder Epoprostenol-Dialyse randomisiert und erhielt beim Eintritt in eine Studie bis zu 6 Dialysen und bis zu 3 Dialysen bei Eintritt in die andere Studie.

Blutungsrisiko wurde wie folgt definiert:

- Sehr hohes Risiko – Gegenwart von aktiven Blutungen am Anfang der Dialyse
- Hohes Risiko – eine aktive Blutung in den 3 Tagen vor Dialysebeginn, die während der Vor-Dialysephase gestoppt wurde; oder chirurgische oder traumatische Wunden in den 3 Tagen vor der Dialyse.

Zwölf Patienten mit sehr hohem Risiko für Blutungen erhielten 35 Epoprostenol-Dialysen und 11 Patienten erhielten 28 Heparin-Dialysen in großen, kontrollierten Studien. Sechzehn Patienten erhielten 24 Epoprostenol-Dialysen in Notfallstudien.

In großen, kontrollierten Studien, wenn alle Dialysen für jede Behandlung (Heparin oder Epoprostenol) kombiniert wurden, bluteten im gleichen Zeitraum mehr Heparin-Patienten während des Tages vor der Dialyse (N=13/17 vs. 8/23), am Dialysetag (N=25/28 vs. 16/35) und am Tag nach der Dialyse (N=16/24 vs. 5/24) als Epoprostenol-Patienten.

Jene Patienten, die weiter bluteten, wurden auf Änderungen der Blutungsschwere untersucht. Die Blutungsschwere bei diesen Patienten verbesserte sich häufiger unter Epoprostenol am Tag vor der Dialyse und am Tag der Dialyse (Predialyse: N=4/8; Dialyse: N=6/16) als unter Heparin (Predialyse: N=4/13; Dialyse N=4/25). Jedoch wurde während der Postdialysetage mit Epoprostenol (N=1/5) verglichen mit Heparin (N=8/16) das Gegenteil beobachtet. Die Blutungsschwere verschlechterte sich nur während 1 Dialysetages mit Epoprostenol (N=1/16), dagegen verschlechterte sich unter Heparin die Schwere während 5 Dialysetagen (N=5/25) und 2 Predialysetage (N=2/13).

Patienten, die keinen klaren Hinweis auf Blutung genau vor ihrer ersten Studiendialyse hatten, aber die 3 Tage zuvor bluteten, wurden mit einem hohen Risiko für Blutung klassifiziert. Neunzehn Patienten erhielten 51 Heparin-Dialysen und 19 erhielten 44 Epoprostenol-Dialysen in größeren kontrollierten Studien.

Wenn alle Dialysen kombiniert werden, scheinen geringfügig mehr Epoprostenol-Patienten während der Predialyse (N=12/25 vs. 8/32), Dialyse (23/44 vs. 14/51) und Postdialyse (8/34 vs. 5/44) Tage zu bluten, verglichen mit Heparin-Patienten während der gleichen Zeiträume.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Aufgrund der chemischen Instabilität, der hohen Wirksamkeit und der kurzen Halbwertzeit von Epoprostenol, konnte kein präziser Test gefunden werden, der zur Quantifizierung von Epoprostenol in biologischen Flüssigkeiten geeignet wäre.

Intravenös verabreichtes Epoprostenol verteilt sich schnell zwischen Blut und Gewebe.

Beim normalen physiologischen pH-Wert und Körpertemperatur, zerfällt Epoprostenol spontan zu 6-Oxo-Prostaglandin F_1 alpha, obwohl es auch einen gewissen enzymatischen Abbau zu anderen Produkten gibt.

Nach der Gabe von radioaktiv markierten Epoprostenol beim Menschen, wurden mindestens 16 Metaboliten gefunden, von denen 10 strukturell identifiziert wurden.

Im Gegensatz zu vielen anderen Prostaglandinen, wird Epoprostenol während der Passage durch den Pulmonalkreislauf nicht metabolisiert.

Es wird angenommen, dass Halbwertszeit des spontanen Zerfalls zu 6-Oxo-Prostaglandin F_1 alpha beim Menschen nicht mehr als 6 Minuten beträgt und auch nur 2 bis 3 Minuten betragen kann, wie aufgrund von *in vitro* Abbauraten von Epoprostenol im menschlichen Blut geschätzt worden ist.

Nach Gabe von radioaktiv markierten Epoprostenol beim Menschen betrugen die renale Recovery der Radioaktivität 82 % und die biliäre Recovery 4 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, Reproduktions und Entwicklungtoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Es wurden keine Langzeitstudien zur Kanzerogenität von Epoprostenol an Tieren durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung:

Mannitol
Glycin
Natriumchlorid
Natriumhydroxid (zur pH Einstellung)

Lösungsmittel zur Herstellung einer parenteralen Lösung:

Glycin
Natriumchlorid
Natriumhydroxid (zur pH Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Zubereitungs- oder Verabreichungsmaterialien, die PET oder PETG enthalten, können bei der Verwendung mit Epoprostenol Lösung, zubereitet mit Lösungsmittel (pH 11,7 – 12,3), beschädigt werden und dürfen daher nicht verwendet werden (siehe Abschnitt 6.6).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung:

3 Jahre

Lösungsmittel zur Herstellung einer parenteralen Lösung:

36 Monate

Stabilität während der Verabreichung

Rekonstituierte/verdünnte Lösungen unter Verwendung von Lösungsmittel bei pulmonaler arterieller Hypertonie

Für Lösungen ≤ 150 000 ng/ml:

Frisch hergestellte Infusionslösungen (entweder als konzentrierte Lösung oder weiter verdünnte Lösung) können sofort verabreicht oder vor Anwendung bis zu 8 Tage bei 2 °C bis 8 °C gelagert werden. Nach dieser Herstellung bzw. Lagerung soll die Infusionslösung innerhalb von

- 48 Stunden bei bis zu 25 °C oder
- 36 Stunden bei bis zu 30 °C oder
- 24 Stunden bei bis zu 35 °C oder
- 12 Stunden bis zu 40 °C

verwendet werden.

Jede unverbrauchte Lösung ist nach diesem Zeitraum zu verwerfen.

Für Lösungen > 150 000 ng/ml und ≤ 300 000 ng/ml:

Rekonstituierte Lösungen, die bis zu 7 Tage bei 2 bis 8 °C gelagert wurden, können bis zu 24 Stunden bei 25 °C verabreicht werden.

Frisch hergestellte rekonstituierte Lösungen, oder Lösungen, die nicht länger als 5 Tage bei 2 bis 8 °C gelagert wurden, können bis zu

- 48 Stunden bei bis zu 25 °C oder
- 24 Stunden bei bis zu 35 °C

verabreicht werden.

Jede unverbrauchte Lösung ist nach diesem Zeitraum zu verwerfen.

Rekonstituierte Lösungen unter Verwendung von Lösungsmittel bei renaler Dialyse

Rekonstitution und darauffolgende Verdünnung soll unmittelbar vor der Anwendung erfolgen (siehe Abschnitt 6.6). Frisch hergestellte Infusionslösungen (entweder als konzentrierte Lösung oder weiter verdünnte Lösung) können bis zu 12 Stunden bei bis zu 25 °C verabreicht werden.

Jede unverbrauchte Lösung ist nach diesem Zeitraum zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung:

Durchstechflaschen nicht über 25 °C lagern. Vor Licht schützen. Trocken aufbewahren. Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren.

Lösungsmittel zur Herstellung einer parenteralen Lösung:

Die Durchstechflaschen nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren. Vor Licht schützen. In der Originalverpackung aufbewahren.

Das Lösungsmittel enthält kein Konservierungsmittel; daher soll die Durchstechflasche nur einmal verwendet und danach verworfen werden.

Für Lagerungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung:

Klare (Typ 1) Glasdurchstechflasche mit synthetischem Butylgummistoppel und einer Aluminiumkappe mit einem Abrisseinsatz.

Lösungsmittel zur Herstellung einer parenteralen Lösung

Klare Plastikdurchstechflasche mit synthetischem Butylgummistoppel und äußerer Aluminiumkappe mit einem violetten Plastikklappdeckel.

Adapter für Durchstechflaschen:

Ein Polycarbonat-Adapter mit PTFE-Filter und Silikondorn

Packungsgrößen:.

Pulmonale arterielle Hypertonie

Es sind drei Darreichungsformen mit 0,5 mg zur Verwendung bei Behandlung pulmonaler arterieller Hypertonie verfügbar:

- Eine Durchstechflasche mit 0,5 mg Pulver und eine Durchstechflasche mit Lösungsmittel, ein Adapter für Durchstechflaschen und eine Filtereinheit.
- Eine Durchstechflasche mit 0,5 mg Pulver und zwei Durchstechflaschen mit Lösungsmittel, zwei Adapter für Durchstechflaschen und eine Filtereinheit.
- Eine Durchstechflasche mit 0,5 mg Pulver.

Renale Dialyse

Es ist nur eine Darreichungsform für die Verwendung bei renaler Dialyse wie folgt verfügbar:

- Eine Durchstechflasche mit 0,5 mg Pulver und eine Durchstechflasche mit Lösungsmittel, ein Adapter für Durchstechflaschen und eine Filtereinheit.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Die Stabilität der Flolan-Lösung ist pH abhängig. Nur das beigepackte Lösungsmittel soll für die Rekonstitution des gefriergetrockneten Flolan verwendet werden und nur die empfohlenen Infusionslösungen sollen im angegebenen Verhältnis für weitere Verdünnungen verwendet werden, sonst wird der benötigte pH-Wert nicht beibehalten.

Die Rekonstitution und Verdünnung von Flolan darf nur unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden.

Mit Lösungsmittel (pH 11,7-12,3) hergestellte Epoprostenol Lösung darf nicht mit Zubereitungs- oder Verabreichungsmaterialien verwendet werden, die PET oder PETG (siehe Abschnitt 6.2) enthalten. Basierend auf verfügbaren Daten von internen Testungen und publizierter Literatur sind wahrscheinlich kompatible Zubereitungs- und Verabreichungsmaterialien unter anderem:

- Modifiziertes Acrylat
- Acrylnitrilbutadienstyrol (ABS)
- Cyclo-Olefin-Polymere
- Polyamide
- Polyethersulfone
- Polyethylene
- Polyisoprene
- Polyolefin
- Polypropylene
- Polytetrafluorethylene (PTFE)
- Polyurethane
- Polyvinylchlorid (PVC) (plastiziert mit Bis(2-ethylhexyl)-phthalat [DEHP])
- Polyvinylidenfluorid (PVDF)
- Silikon

Zur Verwendung geeignete ambulante Pumpen sind unter anderem:

- CADD-Legacy 1
- CADD-Legacy PLUS Pumpe
- CADD-Solis VIP (variierbares Infusionsprofil)
  hergestellt von Smiths Medical.

Kompatibles Pumpenzubehör ist unter anderem:

- CADD Einwegmedikationskassettenbehälter 50 ml; 100 ml von Smiths Medical.
- CADD Erweiterungsset mit 0,2 – Mikron Einbaufilter (CADD Erweiterungsset mit männlichem Luer-Lock-Anschluss, luftabscheidendem 0,2-Mikron-Filter, Klemme und integriertem Anti-Siphon-Ventil mit männlichem Luer-Lock-Anschluss) von Smiths Medical. Das Erweiterungsset und der Einbaufilter müssen mindestens alle 48 Stunden ausgetauscht werden.

Rekonstitution, Verdünnung und Berechnung der Infusionsrate:

Besondere Sorgfalt ist anzuwenden bei der Herstellung der Infusion und bei der Berechnung der Infusionsrate. Der nachstehend aufgeführten Anleitung ist streng Folge zu leisten.

Pulmonale arterielle Hypertonie

Es sind drei 0,5 mg Packungen zur Verwendung bei Behandlung pulmonaler arterieller Hypertonie wie folgt verfügbar:

- Eine Durchstechflasche enthält steriles, gefriergetrocknetes Flolan entsprechend 0,5 mg Flolan, geliefert mit einer 50 ml Durchstechflasche mit Lösungsmittel, einem Adapter für Durchstechflaschen und einer Filtereinheit.
- Eine Durchstechflasche enthält steriles, gefriergetrocknetes Flolan entsprechend 0,5 mg Flolan, geliefert mit zwei 50 ml Durchstechflaschen mit Lösungsmittel, zwei Adaptern für Durchstechflaschen und einer Filtereinheit.
- Eine Durchstechflasche enthält steriles, gefriergetrocknetes Flolan entsprechend 0,5 mg Flolan als Einzelpackung.

Es sind außerdem drei 1,5 mg Packungen zur Verwendung bei Behandlung pulmonaler arterieller Hypertonie verfügbar.

Anfänglich muss eine Packung, die das Lösungsmittel zur Herstellung einer parenteralen Lösung enthält, verwendet werden. Während der Dauertherapie mit Flolan können Lösungen mit höheren Konzentrationen erforderlich sein. Die Endkonzentration der Lösung kann durch Zufügen von weiteren 0,5 mg Durchstechflaschen gefriergetrocknetes Flolan erhöht werden.

Es dürfen nur Durchstechflaschen, die die gleiche Menge gefriergetrocknetes Flolan wie in der Starterpackung enthalten, verwendet werden, um die Endkonzentration der Lösung zu erhöhen.

Rekonstitution:

1. Nur das mitgelieferte sterile Lösungsmittel zur Rekonstitution verwenden.
2. Ungefähr 10 ml Lösungsmittel durch den Adapter für Durchstechflaschen* in eine sterile Spritze aufziehen
3. Die Spritze vom Adapter entfernen. Die Nadel an der Spritze anbringen, die 10 ml Lösungsmittel in die Durchstechflasche mit gefriergetrocknetem Flolan Pulver injizieren und vorsichtig schütteln, bis sich das Pulver gelöst hat.
4. Die so hergestellte Epoprostenollösung in die Spritze aufziehen, die Nadel entfernen, die Lösung durch den Adapter für Durchstechflaschen* in das restliche Lösungsmittelvolumen zurückinjizieren und gründlich mischen.

*Anstelle des Adapters für Durchstechflaschen kann alternativ eine Nadel verwendet werden.

Diese Lösung wird nun als konzentrierte Lösung bezeichnet.

- Wenn eine Packung mit 0,5 mg Epoprostenol mit 50 ml Lösungsmittel rekonstituiert wird, beträgt die Endkonzentration 10 000 Nanogramm/ml Epoprostenol.

Verdünnung:

Flolan kann entweder als eine konzentrierte Lösung oder in verdünnter Form zur Behandlung pulmonaler arterieller Hypertonie verwendet werden. Nur konzentrierte Lösungen sind zur weiteren Verdünnung mit dem sterilen Lösungsmittel vor der Anwendung geeignet.

Nur das mitgelieferte Lösungsmittel darf zur weiteren Verdünnung des rekonstituierten Flolan verwendet werden, unter Verwendung eines neuen Adapters für Durchstechflaschen für jede zusätzlich erforderliche Durchstechflasche mit sterilem Lösungsmittel. Die 0,9 % Natriumchloridlösung darf nicht verwendet werden, wenn Flolan zur Behandlung pulmonaler arterieller Hypertonie verwendet wird, da der notwendige pH-Wert nicht beibehalten wird. Flolan Lösungen sind bei niedrigem pH-Wert weniger stabil. Flolan darf bei pulmonaler arterieller Hypertonie nicht mit anderen parenteralen Lösungsmitteln oder Arzneimitteln angewendet werden.

Die finale an den Patienten zu verabreichende Lösung muss durch einen 0,22 oder 0,20 Mikrofilter gefiltert werden. Die Verwendung eines Einbaufilters als Teil des Infusionssets während der Verabreichung ist zu bevorzugen. Sollte eine Filtration mittels Einbaufilter nicht möglich sein, muss alternativ die gebrauchsfertige Lösung (entweder als konzentrierte oder weiter verdünnte Lösung) vor der Aufbewahrung in der Medikationskassette durch den beigelegten sterilen 0,22 Mikron Einbaufilter gefiltert werden. Dafür wird starker, aber nicht übermäßiger Druck angewendet; die typische Zeit, die zur Filtration von 50 ml Lösung benötigt wird, ist 70 Sekunden.

Wenn während der Verabreichung ein Einbaufilter verwendet wurde, muss er nach Austausch des Infusionssets entsorgt werden.

Wenn statt dessen während der Zubereitung ein Spritzenfilter verwendet wurde, darf das Spritzenfilterset nur während der Zubereitung verwendet werden und ist danach zu entsorgen.

Häufig verwendete Konzentrationen zur Behandlung pulmonaler arterieller Hypertonie sind wie folgt:

- 5 000 Nanogramm/ml – eine Durchstechflasche mit 0,5 mg Flolan rekonstituiert und verdünnt mit Lösungsmittel auf ein Gesamtvolumen von 100 ml
- 10 000 Nanogramm/ml – zwei Durchstechflaschen mit je 0,5 mg Flolan rekonstituiert und verdünnt mit Lösungsmittel auf ein Gesamtvolumen von 100 ml

Berechnung der Infusionsgeschwindigkeit:

Die Infusionsrate kann nach der im Abschnitt renale Dialyse angeführten Formel berechnet werden. Beispiele für einige Konzentrationen, die häufig bei pulmonaler arterieller Hypertonie verwendet werden, sind unten gezeigt.

Infusionsraten für eine Konzentration von 5 000 Nanogramm/ml

Beispiele für Dosierung bei Verwendung einer Konzentration von 5 000 Nanogramm/ml									
Dosierung (Nanogramm/kg/ min)	**Körpergewicht (kg)**								
	20	30	40	50	60	70	80	90	100
2	0,5	0,7	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	1,9	2,9	3,8	4,8	5,8	6,7	7,7	8,6	9,6
10	2,4	3,6	4,8	6,0	7,2	8,4	9,6	10,8	12,0
12	2,9	4,3	5,8	7,2	8,6	10,1	11,5	13,0	14,4

14	3,4	5,0	6,7	8,4	10,1	11,8	13,4	15,1	16,8
16	3,8	5,8	7,7	9,6	11,5	13,4	15,4	17,3	19,2
	Infusionsrate in **ml/h**								

Infusionsraten für eine Konzentration von 10 000 Nanogramm/ml

Beispiele für Dosierung bei Verwendung einer Konzentration von 10 000 Nanogramm/ml									
Dosierung (Nanogramm/kg/ min)	**Körpergewicht (kg)**								
	20	30	40	50	60	70	80	90	100
2	0,2	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	1,0	1,1	1,2
4	0,5	0,7	1,0	1,2	1,4	1,7	1,9	2,2	2,4
6	0,7	1,1	1,4	1,8	2,2	2,5	2,9	3,2	3,6
8	1,0	1,4	1,9	2,4	2,9	3,4	3,8	4,3	4,8
10	1,2	1,8	2,4	3,0	3,6	4,2	4,8	5,4	6,0
12	1,4	2,2	2,9	3,6	4,3	5,0	5,8	6,5	7,2
14	1,7	2,5	3,4	4,2	5,0	5,9	6,7	7,6	8,4
16	1,9	2,9	3,8	4,8	5,8	6,7	7,7	8,6	9,6
	Infusionsrate in **ml/h**								

Höhere Infusionsraten und daher höher konzentrierte Lösungen können bei der Langzeitverabreichung von Flolan notwendig sein.

Renale Dialyse

Die für die Anwendung bei renaler Dialyse geeignete Packung enthält 0,5 mg gefriergetrocknetes Flolan, geliefert mit einer 50 ml Durchstechflasche mit Lösungsmittel, einem Adapter für Durchstechflaschen und einer Filtereinheit.

Rekonstitution:

Die Rekonstitution soll idealerweise unmittelbar vor der Anwendung erfolgen.

1. Nur das mitgelieferte Lösungsmittel zur Rekonstitution verwenden.
2. Ungefähr 10 ml Lösungsmittel durch den Adapter für Durchstechflaschen* in eine sterile Spritze aufziehen.
3. Die Spritze vom Adapter entfernen. Die Nadel an der Spritze anbringen, die 10 ml Lösungsmittel in die Durchstechflasche mit 0,5 mg gefriergetrocknetem Flolan Pulver injizieren und vorsichtig schütteln, bis sich das Pulver gelöst hat.
4. Die so hergestellte Flolanlösung in die Spritze aufziehen, die Spritze entfernen, die Lösung durch den Adapter für Duchstechflaschen* in das restliche Lösungsmittelvolumen zurückinjizieren und gründlich mischen.

* Anstelle des Adapters für Durchstechflaschen kann alternativ eine Nadel verwendet werden.

Diese Lösung wird nun als konzentrierte Lösung bezeichnet und enthält 10 000 Nanogramm/ml Flolan. Nur diese konzentrierte Lösung ist für die weitere Verdünnung vor der Anwendung geeignet.

Wenn 0,5 mg Flolan Pulver zur i.v. Infusion mit 50 ml Lösungsmittel rekonstituiert wird, besitzt die gebrauchsfertige Injektion einen pH-Wert von ungefähr 12 und der Natriumionengehalt liegt bei ungefähr 73 mg.

Verdünnung:

Die konzentrierte Lösung wird normalerweise vor der Anwendung weiter verdünnt. Sie kann mit einer 0,9 % w/v Natriumchloridlösung verdünnt werden, in einem Verhältnis von 2,3 Volumina 0,9 % w/v Natriumchloridlösung zu 1 Volumen konzentrierter Lösung, z.B. werden 50 ml der konzentrierten Lösung mit 117 ml 0,9 % w/v Natriumchloridlösung weiter verdünnt.

Andere herkömmliche i.v. Flüssigkeiten sind nicht zur Verdünnung der konzentrierten Lösung geeignet, da der notwendige pH-Wert nicht beibehalten wird. Flolan-Lösungen sind bei niedrigem pH weniger stabil.

Um die konzentrierte Lösung zu verdünnen, ist sie in eine größere Spritze aufzuziehen und die konzentrierte Lösung direkt in die gewählte Infusionslösung zu transferieren. Gut mischen.

Bei Verabreichung mit einer Pumpe, die konstant kleine Infusionsvolumina liefert, können geeignete Aliquote der konzentrierten Lösung mit steriler 0,9 % w/v Natriumchloridlösung verdünnt werden.

Die finale Infusionslösung (entweder als konzentrierte Lösung oder als weiter verdünnte Lösung) muss vor der Verabreichung in einen passenden Behälter oder ein Verabreichungssystem transferiert werden. Während des Transfers muss ein steriler 0,22 Mikron Spritzenvorsatzfilter verwendet werden, indem starker, aber nicht übermäßiger Druck angewendet wird; die typische Zeit, die zur Filtration von 50 ml Lösung benötigt wird, ist 70 Sekunden

Die Spritzenfiltereinheit darf nur während der Zubereitung verwendet werden und ist dann zu entsorgen.

Wie oben beschriebene rekonstituierte und verdünnte Flolan Infusionslösungen behalten 90 % ihrer anfänglichen Wirkstärke für ca. 12 Stunden bei 25 °C.

Berechnung der Infusionsrate:

Die Infusionsrate kann mit folgender Formel berechnet werden:

$$\text{Infusionsrate (ml/min)} = \frac{\text{Dosis (Nanogramm /kg/min) x Körpergewicht (kg)}}{\text{Konzentration der Lösung (Nanogramm/ml)}}$$

Infusionsrate (ml/h) = Infusionsrate (ml/min) x 60

Infusionsrate Formel-Bespiele

Für die Anwendung in der renalen Dialyse kann Flolan als konzentrierte Lösung (a) oder in verdünnter Form (b) verabreicht werden.

a: Verwendung der konzentrierten Lösung, d.h. 10 000 Nanogramm/ml Flolan:

Beispiele für Dosierung bei Verwendung einer Konzentration von 10 000 Nanogramm/ml								
Dosierung (Nanogramm/kg/ min)	**Körpergewicht (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
	Infusionsrate in **ml/h**							

b: Verdünnung: eine häufig verwendete Verdünnung ist:

15 ml konzentrierte Lösung + 35 ml 0,9 % w/v Natriumchloridlösung.

Endkonzentration = 3 000 Nanogramm/ml Flolan:

Beispiele für Dosierung bei Verwendung einer Konzentration von 3 000 Nanogramm/ml								
Dosierung (Nanogramm/kg/ min)	**Körpergewicht (kg)**							
	30	40	50	60	70	80	90	100
1	0,60	0,80	1,00	1,20	1,40	1,60	1,80	2,00
2	1,20	1,60	2,00	2,40	2,80	3,20	3,60	4,00
3	1,80	2,40	3,00	3,60	4,20	4,80	5,40	6,00
4	2,40	3,20	4,00	4,80	5,60	6,40	7,20	8,00
5	3,00	4,00	5,00	6,00	7,00	8,00	9,00	10,00
	Infusionsrate in **ml/h**							

7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-20059

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 2.7.1993

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25.10.2012

10. STAND DER INFORMATION

Jänner 2026

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.