

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Flolan 0,5 mg Κόνις και Διαλύτης για Διάλυμα προς Έγχυση  
Flolan 1,5 mg Κόνις και Διαλύτης για Διάλυμα προς Έγχυση

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κόνις εποπροστενόλης 0,5 mg για Διάλυμα προς Έγχυση:

Κάθε φιαλίδιο περιέχει νατριούχο εποπροστενόλη ισοδύναμη με 0,5 mg εποπροστενόλης.

Ένα ml ανασυσταμένου συμπυκνώματος για διάλυμα περιέχει 10.000 νανογραμμάρια εποπροστενόλης (ως νατριούχο εποπροστενόλη).

Κόνις Εποπροστενόλης 1,5 mg για Διάλυμα προς Έγχυση:

Κάθε φιαλίδιο περιέχει νατριούχο εποπροστενόλη ισοδύναμη με 1,5 mg εποπροστενόλης.

Ένα ml ανασυσταμένου συμπυκνώματος για διάλυμα περιέχει 30.000 νανογραμμάρια εποπροστενόλης (ως εποπροστενόλη).

Η ποσότητα του νατρίου στο ανασυσταμένο συμπύκνωμα διαλύματος ισοδυναμεί με περίπου 55,9 mg.

Η ποσότητα του νατρίου στην κόνι για διάλυμα προς έγχυση ισοδυναμεί με περίπου 2,7 mg ανά φιαλίδιο.

Η ποσότητα του νατρίου στο διάλυμα για παρεντερική χρήση ισοδυναμεί με περίπου 53,2 mg ανά φιαλίδιο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για συμπύκνωμα για διάλυμα προς έγχυση

- Λευκή ή υπόλευκη λυοφιλοποιημένη κόνις

Διάλυμα για παρεντερική χρήση:

- Διαυγές, άχρωμο διάλυμα (pH 10,3 – 10,8)

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Flolan ενδείκνυται για:

Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση

Το Flolan ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ) (ιδιοπαθούς ή κληρονομικής ΠΑΥ και ΠΑΥ που σχετίζεται με νόσους του συνδετικού ιστού) σε ασθενείς με συμπτώματα Δειτουργικής Κατηγορίας III-IV σύμφωνα με την ταξινόμηση του ΠΟΥ για τη βελτίωση της ικανότητας για άσκηση (βλέπε παράγραφο 5.1).

Αιμοδιύλιση

Το Flolan ενδείκνυται για χρήση κατά την αιμοδιύλιση σε έκτακτες περιπτώσεις όταν η χρήση ηπαρίνης ενέχει υψηλό κίνδυνο πρόκλησης ή όξυνσης αιμορραγίας ή όταν σε διαφορετικές περιπτώσεις η χρήση ηπαρίνης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η εποπροστενόλη ενδείκνυται μόνο για συνεχή έγχυση μέσω της ενδοφλέβιας οδού.

Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται μόνο από ιατρό, με εμπειρία στην αντιμετώπιση της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης.

Βραχυπρόθεσμη (οξεία) κυμαινόμενη δόση:

Αυτή η διαδικασία πρέπει να διεξάγεται σε νοσοκομείο με κατάλληλο εξοπλισμό ανάνηψης,

Απαιτείται μία βραχυπρόθεσμη διαδικασία κυμαινόμενης δόσης χορηγούμενης είτε μέσω περιφερικής ή κεντρικής φλεβικής γραμμής για τον προσδιορισμό του μακροπρόθεσμου ρυθμού έγχυσης. Ο ρυθμός έγχυσης ξεκινά στα 2 νανογραμμάρια/kg/λεπτό και αυξάνεται κατά 2 νανογραμμάρια/kg/λεπτό κάθε 15 λεπτά ή περισσότερο μέχρι να επιτευχθεί το μέγιστο αιμοδυναμικό όφελος ή τα δοσοπεριοριστικά φαρμακολογικά αποτελέσματα.

Αν ο αρχικός ρυθμός έγχυσης των 2 νανογραμμάρια/kg/λεπτό δεν είναι ανεκτός, τότε θα πρέπει να προσδιοριστεί μία χαμηλότερη δόση που να είναι ανεκτή από τον ασθενή.

Μακροπρόθεσμη συνεχής έγχυσης:

Η μακροπρόθεσμη συνεχής έγχυση του Flolan πρέπει να χορηγείται μέσω κεντρικού φλεβικού καθετήρα. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί προσωρινή περιφερική ενδοφλέβια έγχυση έως ότου εγκατασταθεί κεντρική πρόσβαση. Οι μακροπρόθεσμες εγχύσεις πρέπει να ξεκινούν στα 4 νανογραμμάρια/kg/λεπτό λιγότερο από το μέγιστο ανεκτό ρυθμό έγχυσης που προσδιορίστηκε κατά τη διάρκεια της βραχυπρόθεσμης κυμαινόμενης δόσης. Αν ο μέγιστος ανεκτός ρυθμός έγχυσης είναι λιγότερο από 5 νανογραμμάρια/kg/λεπτό, η μακροπρόθεσμη έγχυση πρέπει να ξεκινά στο ήμισυ του μέγιστου ανεκτού ρυθμού έγχυσης.

Αναπροσαρμογή των δόσεων:

Οι αλλαγές στο μακροπρόθεσμο ρυθμό έγχυσης θα πρέπει να βασίζονται στην επιμονή, υποτροπή ή επιδείνωση των συμπτωμάτων του ασθενούς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση ή την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών λόγω υπερβολικών δόσεων του Flolan.

Γενικά, με την πάροδο του χρόνου πρέπει να αναμένεται η ανάγκη για αύξηση της δόσης από την αρχική μακροπρόθεσμη δόση. Αυξήσεις της δόσης θα πρέπει να εξετάζονται αν τα συμπτώματα της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης επιμένουν ή επανεμφανίζονται μετά τη βελτίωση. Ο ρυθμός έγχυσης πρέπει να αυξάνεται κατά 1 έως 2 νανογραμμάρια/kg/λεπτό σε χρονικά διαστήματα που είναι επαρκή για να επιτρέψουν την αξιολόγηση της κλινικής ανταπόκρισης. Αυτά τα διαστήματα θα πρέπει να είναι διάρκειας τουλάχιστον 15 λεπτών. Μετά από την αποκατάσταση του νέου ρυθμού έγχυσης, πρέπει να παρακολουθείται ο ασθενής και να ελέγχονται η αρτηριακή πίεση και ο καρδιακός ρυθμός σε όρθια και ύπτια θέση για αρκετές ώρες ώστε να εξασφαλιστεί ότι η νέα δόση είναι ανεκτή.

Κατά τη διάρκεια της μακροπρόθεσμης έγχυσης, η εμφάνιση φαρμακολογικών συμβάντων που σχετίζονται με τη δόση παρόμοια με αυτά που παρατηρήθηκαν κατά τη περίοδο κυμαινόμενης δόσης μπορεί να επιβάλουν μείωση του ρυθμού έγχυσης, αλλά οι ανεπιθύμητες ενέργειες ενδέχεται ενίοτε να αποδράμουν χωρίς προσαρμογή της δοσολογίας. Η μείωση των δόσεων θα πρέπει να γίνεται σταδιακά σε βήματα των 2 νανογραμμάρια/kg/λεπτό κάθε 15 λεπτά ή μεγαλύτερα μέχρι να αποδράμουν τα δοσοπεριοριστικά συμβάντα. Απώτερη διακοπή του Flolan ή ξαφνικές μεγάλες μειώσεις στους ρυθμούς έγχυσης πρέπει να αποφεύγονται λόγω του κινδύνου ενδεχομένου θανατηφόρου φαινομένου αναπλήθησης (βλέπε παράγραφο 4.4). Εκτός από τις απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις (π.χ. απώλεια των αισθήσεων, κατάρρευση, κλπ.) ο ρυθμός έγχυσης του Flolan θα πρέπει να προσαρμόζεται μόνο υπό την καθοδήγηση του ιατρού.

## Αιμοδιύλιση

Το Flolan είναι κατάλληλο για συνεχή έγχυση μόνο ενδοφλεβίως ή στο αίμα που τροφοδοτεί τη συσκευή αιμοδιύλισης.

Το ακόλουθο πρόγραμμα έγχυσης έχει αποδειχθεί αποτελεσματικό σε ενήλικες:

Πριν από την αιμοδιύλιση: 4 νανογραμμάρια/kg/λεπτό ενδοφλεβίως για 15 λεπτά

Κατά τη διάρκεια της αιμοδιύλισης: 4 νανογραμμάρια/kg/λεπτό στην αρτηριακή είσοδο της συσκευής αιμοδιύλισης.

Η έγχυση θα πρέπει να διακοπεί στο τέλος της αιμοδιύλισης.

Η συνιστώμενη δόση για την αιμοδιύλιση θα πρέπει να υπερβαίνεται μόνο υπό προσεκτική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης του ασθενούς.

## Ηλικιωμένοι

Δεν διατίθενται συγκεκριμένες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Flolan σε ασθενείς άνω των 65 ετών για αιμοδιύλιση ή πνευμονική αρτηριακή υπέρταση. Γενικά, η επιλογή της δόσης για έναν ηλικιωμένο ασθενή θα πρέπει να γίνει προσεκτικά, λαμβάνοντας υπόψη τη μεγαλύτερη συχνότητα μειωμένης ηπατικής, νεφρικής (στην περίπτωση της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης) ή καρδιακής λειτουργίας και της συνυπάρχουσας νόσου ή άλλης ιατρικής θεραπείας.

## Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της εποπροστενόλης σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 18 ετών δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί.

## Τρόπος χορήγησης

### Προετοιμασία του ενδοφλέβιου ενέσιμου διαλύματος Flolan:

Τα ανασυσταθέντα διαλύματα, που ετοιμάστηκαν σε πραγματικό χρόνο δεν πρέπει να χορηγηθούν σε περισσότερο από 12 ώρες όταν χρησιμοποιούνται σε θερμοκρασία δωματίου (μεταξύ 15°C και 25°C). Θα πρέπει να φυλάσσονται σε θερμοκρασία κάτω των 25°C και να προστατεύονται από το φως.

Τα ανασυσταθέντα διαλύματα του Flolan μπορούν να φυλάσσονται στο ψυγείο πριν χρησιμοποιηθούν σε θερμοκρασία δωματίου, σε εύρος θερμοκρασίας μεταξύ 2°C και 8°C χωρίς να υπερβαίνονται οι 40 ώρες αποθήκευσης. Σε αυτή την περίπτωση, τα διαλύματα δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για περισσότερο από 8 ώρες όταν χορηγούνται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος.

Το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να εξετάζεται πριν από τη χορήγηση. Απαγορεύεται η χρήση του αν παρατηρηθούν αποχρωματισμός ή σωματίδια.

Για περισσότερες οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, (βλέπε παράγραφο 6.6).

Η εποπροστενόλη δεν πρέπει να χορηγείται ως bolus ένεση.

## 4.3 Αντενδείξεις

Το Flolan αντενδείκνυται σε ασθενείς:

- με γνωστή υπερευαισθησία στη δραστική ουσία (ές) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια που οφείλεται σε σοβαρή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.
- δεν πρέπει να γίνεται χρόνια χρήση του Flolan σε ασθενείς που εμφανίζουν πνευμονικό οίδημα κατά την κυμαινόμενη δόση.

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Λόγω του υψηλού pH των τελικών διαλυμάτων έγχυσης, πρέπει να δοθεί προσοχή για την αποφυγή εξαγγείωσης κατά τη διάρκεια της χορήγησης και του επακόλουθου κινδύνου βλάβης των ιστών.

Το Flolan είναι ένα ισχυρό πνευμονικό και συστηματικό αγγειοδιασταλτικό. Οι καρδιαγγειακές επιδράσεις κατά τη διάρκεια της έγχυσης υποχωρούν εντός 30 λεπτών από το τέλος της χορήγησης.

Το Flolan είναι ένας ισχυρός αναστολέας της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων και, ως εκ τούτου, θα πρέπει να εξετάζεται ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγικών επιπλοκών, ιδιαίτερα για ασθενείς με άλλους αιμορραγικούς παράγοντες κινδύνου (βλέπε παράγραφο 4.5).

Εάν εμφανιστεί σοβαρή υπόταση κατά τη χορήγηση του Flolan, θα πρέπει να μειωθεί ή δόση ή να διακοπεί η έγχυση. Σε υπερδοσολογία η υπόταση μπορεί να είναι έντονη και μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια συνείδησης (βλέπε παράγραφο 4.9).

Η αρτηριακή πίεση και ο καρδιακός ρυθμός θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη χορήγηση του Flolan.

Το Flolan μπορεί είτε να μειώσει ή να αυξήσει τον καρδιακό ρυθμό. Η μεταβολή θεωρείται ότι εξαρτάται τόσο από το βασικό καρδιακό ρυθμό όσο και τη χορηγούμενη συγκέντρωση του Flolan.

Οι επιδράσεις του Flolan στον καρδιακό ρυθμό μπορεί να συγκαλυφθούν από την ταυτόχρονη χρήση φαρμάκων που επηρεάζουν τα καρδιαγγειακά αντανακλαστικά.

Συνιστάται μεγάλη προσοχή σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.

Έχουν αναφερθεί αυξημένα επίπεδα γλυκόζης ορού (βλέπε παράγραφο 4.8).

##### Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση

Μερικοί ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση έχουν εμφανίσει πνευμονικό οίδημα κατά τη διάρκεια της κυμαινόμενης δόσης το οποίο ενδέχεται να σχετίζεται με πνευμονική φλεβοαποφρακτική νόσο. Δεν πρέπει να γίνεται χρόνια χρήση του Flolan σε ασθενείς που εμφανίζουν πνευμονικό οίδημα κατά την έναρξη της δόσης (βλέπε παράγραφο 4.3).

Πρέπει να αποφεύγεται η απότομη διακοπή ή προσωρινή διακοπή της έγχυσης με εξαίρεση κατά τις απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις. Μία απότομη διακοπή της θεραπείας μπορεί να προκαλέσει επαναφορά της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης και να επιφέρει ζάλη, αδυναμία, αυξημένη δύσπνοια και ενδεχόμενο θάνατο (βλέπε παράγραφο 4.2).

Το Flolan χορηγείται μέσω συνεχούς έγχυσης διαμέσου ενός μόνιμου κεντρικού φλεβικού καθετήρα βάθους με τη χρήση μίας μικρής, φορητής αντλίας έγχυσης. Επομένως, η θεραπεία με Flolan απαιτεί τη δέσμευση του ασθενή για στείρα ανασύσταση του φαρμάκου, τη χορήγηση του φαρμάκου, τη φροντίδα του κεντρικού φλεβικού καθετήρα καθώς και πρόσβαση σε εκτενή και συνεχή εκπαίδευση.

Η στείρα τεχνική πρέπει να τηρείται κατά την προετοιμασία του φαρμάκου, καθώς και κατά τη φροντίδα του καθετήρα. Ακόμα και σύντομες διακοπές στη χορήγηση του Flolan μπορεί να οδηγήσουν σε ταχεία συμπτωματική επιδείνωση. Η απόφαση για τη χορήγηση του Flolan για την αντιμετώπιση της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης θα πρέπει να βασίζεται στο ότι ο ασθενής κατανοεί ότι υπάρχει μεγάλη πιθανότητα να καταστεί η θεραπεία με Flolan αναγκαία για παρατεταμένο χρονικό διάστημα, ίσως για χρόνια, και θα πρέπει να εξετασθεί η ικανότητα του ασθενούς να αποδεχθεί και να φροντίζει ένα μόνιμο ενδοφλέβιο καθετήρα και την αντλία έγχυσης.

##### Αιμοδιύλιση

Η υποτασική δράση του Flolan μπορεί να ενισχυθεί από τη χρήση οξικού ρυθμιστικού διαλύματος στο λουτρό αιμοδιύλισης κατά τη διάρκεια της αιμοδιύλισης.

Κατά τη διάρκεια αιμοδιύλισης με Flolan θα πρέπει να διασφαλιστεί ότι η καρδιακή παροχή αυξάνεται περισσότερο από το ελάχιστο έτσι ώστε να μη μειωθεί η παροχή οξυγόνου στους περιφερικούς ιστούς.

Το Flolan δεν είναι ένα συμβατικό αντιπηκτικό. Το Flolan έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία αντί της ηπαρίνης κατά την αιμοδιύλιση, αλλά σε μικρό ποσοστό περιπτώσεων έχει δημιουργηθεί θρόμβος στο κύκλωμα της αιμοδιύλισης, απαιτώντας τη διακοπή της αιμοδιύλισης. Όταν το Flolan χρησιμοποιείται μόνο του, μετρήσεις όπως ο ενεργοποιημένος χρόνος πήξης ολικού αίματος, μπορεί να μην είναι αξιόπιστες.

Ο διαλύτης δεν περιέχει συντηρητικά, συνεπώς το φιαλίδιο πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο μία φορά και στη συνέχεια να απορρίπτεται.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει νάτριο, το οποίο πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα με ελεγχόμενη περιεκτικότητα σε νάτριο.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Όταν το Flolan χορηγείται σε ασθενείς που λαμβάνουν συγχωρηγούμενη αντιπηκτική θεραπεία, συνιστάται τυπική αντιπηκτική παρακολούθηση.

Οι αγγειοδιασταλτικές δράσεις του Flolan μπορεί να ενισχύσουν ή να ενισχυθούν από την ταυτόχρονη χρήση άλλων αγγειοδιασταλτικών.

Όπως αναφέρεται και με άλλα ανάλογα προσταγλανδίνης, το Flolan μπορεί να μειώσει τη θρομβολυτική αποτελεσματικότητα του ενεργοποιητή ιστικού πλασμινογόνου (t-PA) αυξάνοντας την ηπατική κάθαρση του t-PA.

Όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα NSAID ή άλλα φάρμακα που επηρεάζουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, υπάρχει το ενδεχόμενο το Flolan να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν διγοξίνη μπορεί να εμφανίσουν αύξηση των συγκεντρώσεών της μετά την έναρξη της θεραπείας με το Flolan, η οποία αν και παροδική, μπορεί να είναι κλινικά σημαντική σε ασθενείς που είναι επιρρεπείς στις τοξικές δράσεις της διγοξίνης.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### **Εγκυμοσύνη**

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία από τη χρήση της εποπροστενόλης σε έγκυες γυναίκες.

Μελέτες σε πειραματόζωα δεν έδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις όσον αφορά την τοξικότητα του αναπαραγωγικού (βλέπε παράγραφο 5.3).

Δεδομένης της απουσίας εναλλακτικών φαρμάκων, η εποπροστενόλη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε γυναίκες που επιλέγουν να συνεχίσουν την εγκυμοσύνη τους, παρά το γνωστό κίνδυνο της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

##### **Θηλασμός**

Δεν είναι γνωστό αν η εποπροστενόλη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για το παιδί που θηλάζει. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Flolan.

##### **Γονιμότητα**

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις της εποπροστενόλης στην ανθρώπινη γονιμότητα. Αναπαραγωγικές μελέτες σε ζώα δεν έχουν δείξει επιδράσεις στη γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Η πνευμονική αρτηριακή υπέρταση και η θεραπευτική αντιμετώπισή της μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών.

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με την επίδραση της χρήσης του Flolan κατά την αιμοδιύλιση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία οργάνου συστήματος και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίστηκαν ως ακολούθως: πολύ συχνές  $\geq 1/10$  ( $\geq 10\%$ ), συχνές  $\geq 1/100$  και  $< 1/10$  ( $\geq 1\%$  και  $< 10\%$ ), όχι συχνές  $\geq 1/1.000$  και  $< 1/100$ , ( $\geq 0,1\%$  και  $< 1\%$ ), σπάνιες  $\geq 1/10.000$  και  $< 1/1.000$  ( $\geq 0,01\%$  και  $< 0,1\%$ ), πολύ σπάνιες  $< 1/10.000$  ( $< 0,01\%$ ) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν βάσει των διαθέσιμων δεδομένων).

<b>Λοιμώξεις και Παρασιτώσεις</b>	
Συχνές	Σήψη, σηψαιμία (αφορούν κυρίως το σύστημα παροχής του Flolan) <sup>1</sup>
<b>Διαταραχές του Αιμοποιητικού και του Λεμφικού Συστήματος</b>	
Συχνές	Μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων, αιμορραγία σε διάφορα σημεία (π.χ. πνευμονική, γαστρεντερική, επίσταξη, ενδοκρανιακή, μετεγχειρητική, οπισθοπεριτοναϊκή)
<b>Διαταραχές του Ενδοκρινικού Συστήματος</b>	
Πολύ σπάνια	Υπερθυρεοειδισμός
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>	
Συχνές	Άγχος, νευρική κατάσταση
Πολύ σπάνια	Διέγερση
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία
<b>Καρδιακές Διαταραχές</b>	
Συχνές	Ταχυκαρδία <sup>2</sup> , βραδυκαρδία <sup>3</sup>
<b>Αγγειακές Διαταραχές</b>	
Πολύ συχνές	Εξάψη στο πρόσωπο (έχει παρατηρηθεί ακόμη και σε ασθενή υπό αναισθησία)
Συχνές	Υπόταση
Πολύ σπάνια	Ωχρότητα
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</b>	
Μη γνωστή	Πνευμονικό οίδημα
<b>Διαταραχές του Γαστρεντερικού Συστήματος</b>	
Πολύ συχνές	Ναυτία, έμετος, διάρροια
Συχνές	Κοιλιακός κολικός, μερικές φορές αναφερόμενος ως κοιλιακή δυσφορία
Όχι συχνές	Ξηροστομία
<b>Διαταραχές του Δέρματος και του Υποδόριου Ιστού</b>	
Συχνές	Εξάνθημα
Όχι συχνές	Εφίδρωση
<b>Διαταραχές του Μυοσκελετικού Συστήματος και του Συνδετικού Ιστού</b>	
Πολύ συχνές	Άλγος στη γνάθο
Συχνές	Αρθραλγία
<b>Γενικές Διαταραχές και Καταστάσεις της Οδού Χορήγησης</b>	
Πολύ συχνές	Άλγος (απροσδιόριστο)
Συχνές	Άλγος στο σημείο της ένεσης*, θωρακικό άλγος
Σπάνιες	Τοπική λοίμωξη*
Πολύ σπάνια	Ερύθημα στο σημείο της έγχυσης*, απόφραξη του μακρού ενδοφλέβιου καθετήρα*, ατονία, αίσθημα σύσφιγξης στο θώρακα
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	
Μη γνωστή	Αυξημένη γλυκόζη αίματος

* Σχετίζεται με το σύστημα χορήγησης του Flolan
<sup>1</sup> Έχουν αναφερθεί σχετιζόμενες με τον καθετήρα λοιμώξεις που προκαλούνται από μικροοργανισμούς που δεν θεωρούνται πάντα παθογόνοι (συμπεριλαμβανομένου του μικρόκοκκου).
<sup>2</sup> Έχει αναφερθεί ταχυκαρδία ως ανταπόκριση στο Flolan σε δόσεις των 5 νανογραμμάρια/kg/λεπτό και κάτω.
<sup>3</sup> Βραδυκαρδία, μερικές φορές συνοδευόμενη από ορθοστατική υπόταση έχει παρουσιαστεί σε υγιείς εθελοντές σε δόσεις Flolan μεγαλύτερες από 5 νανογραμμάρια/kg/λεπτό. Βραδυκαρδία που σχετίζεται με σημαντική μείωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης έχει παρατηρηθεί μετά από ενδοφλέβια χορήγηση δόσης Flolan που αντιστοιχεί σε 30 νανογραμμάρια/kg/λεπτό σε υγιείς ενσυνείδητους εθελοντές.

#### 4.9 Υπερδοσολογία

Το κύριο χαρακτηριστικό της υπερδοσολογίας είναι πιθανόν να είναι η υπόταση. Γενικά, συμβάντα που παρατηρήθηκαν έπειτα από υπερδοσολογία του Flolan αντιπροσωπεύουν έντονες φαρμακολογικές επιδράσεις του φαρμάκου (π.χ. υπόταση και επιπλοκές υπότασης). Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, μειώστε τη δόση ή διακόψτε την έγχυση και ξεκινήστε κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα όπως απαιτείται. Για παράδειγμα, επέκταση όγκου πλάσματος και/ή προσαρμογή στη ροή της αντλίας.

### 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

#### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιθρομβωτικοί παράγοντες. Αναστολείς της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων εξαιρ. Ηπαρίνης, Κωδικός ATC: B01AC09

#### Μηχανισμός δράσης

Η νατριούχος εποπροστενόλη, το όξινο άλας της εποπροστενόλης, είναι μία φυσική προσταγλανδίνη που παράγεται από το χιτώνα των αιμοφόρων αγγείων. Η εποπροστενόλη είναι ο πιο γνωστός ισχυρός αναστολέας της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Είναι επίσης ένα ισχυρό αγγειοδιασταλτικό.

Πολλές από τις δράσεις της εποπροστενόλης ασκούνται μέσω της διέγερσης της αδενυλικής κυκλάσης, που οδηγεί σε αυξημένα ενδοκυττάρια επίπεδα της κυκλικής- 3', 5'-μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP). Διαδοχική διέγερση της αδενυλικής κυκλάσης, που ακολουθείται από ενεργοποίηση της φωσφοδιεστεράσης έχει περιγραφεί σε ανθρώπινα αιμοπετάλια. Τα αυξημένα επίπεδα cAMP ρυθμίζουν τις ενδοκυττάριας συγκεντρώσεις ασβεστίου μέσω διέγερσης της απομάκρυνσης του ασβεστίου, και κατά συνέπεια η συσσώρευση των αιμοπεταλίων τελικά αναστέλλεται από τη μείωση του κυτταροπλασματικού ασβεστίου, από την οποία εξαρτάται και η αλλαγή του σχήματος των αιμοπεταλίων, η συσσώρευση και η αντίδραση απελευθέρωσης.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η έγχυση 4 νανογραμμάρια/kg/λεπτό για 30 λεπτά έχει αποδειχθεί ότι δεν ασκεί καμία σημαντική επίδραση στον καρδιακό ρυθμό ή την αρτηριακή πίεση, αν και μπορεί να εμφανιστεί ερυθρίαση του προσώπου σε αυτά τα επίπεδα.

#### **Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση**

Ενδοφλέβιες εγχύσεις εποπροστενόλης έως και 15 λεπτών έχει διαπιστωθεί ότι προκαλούν δόσοεξαρτώμενες αυξήσεις του καρδιακού δείκτη (CI) και του όγκου παλμού (SV), και δόσοεξαρτώμενες μειώσεις της πνευμονικής αγγειακής αντίστασης (PVR), της συνολικής πνευμονικής αντίστασης (TPR) και της μέσης συστηματικής αρτηριακής πίεσης (SAPm). Οι επιδράσεις της εποπροστενόλης στη μέση πνευμονική αρτηριακή πίεση (PAPm) σε ασθενείς με ΠΑΥ ήταν μεταβλητές και ήσσονος σημασίας.

Χρόνιες συνεχείς εγχύσεις εποπροστενόλης σε ασθενείς με ιδιοπαθή ή κληρονομική ΠΑΥ μελετήθηκαν σε 2 προοπτικές, ανοικτές, τυχαιοποιημένες μελέτες διάρκειας 8 και 12 εβδομάδων (N=25 και N=81, αντίστοιχα) που συνέκριναν την αγωγή με εποπροστενόλη συν συμβατική θεραπεία έναντι της αγωγής μόνο με συμβατική θεραπεία. Η συμβατική θεραπεία διέφερε μεταξύ των ασθενών και περιλάμβανε μερικά ή όλα από τα ακόλουθα: αντιπηκτικά ουσιαστικά σε όλους τους ασθενείς, από του στόματος αγγειοδιασταλτικά, διουρητικά και διγοξίνη στο ήμισυ έως τα δύο τρίτα των ασθενών και συμπληρωματικό οξυγόνο στο ήμισυ περίπου των ασθενών. Εκτός από 2 ασθενείς λειτουργικής κατηγορίας II, όλοι οι ασθενείς ήταν λειτουργικής κατηγορίας III ή IV σύμφωνα με την Καρδιολογική Εταιρεία της Νέας Υόρκης (NYHA). Περιγράφονται τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα, εφόσον τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια στις 2 μελέτες. Οι συνδυασμένες διάμεσες τιμές της μεταβολής από την αρχική τιμή στη δοκιμασία βάρδισης 6 λεπτών για την ομάδα που έλαβε συμβατική θεραπεία και για την ομάδα που έλαβε εποπροστενόλη συν συμβατική θεραπεία ήταν 266 μέτρα και 301 μέτρα αντίστοιχα.

Οι διαφορές στις βελτιώσεις από τις τιμές αναφοράς του καρδιακού δείκτη (0,33 έναντι -0,12 L/min/m<sup>2</sup>), του όγκου παλμού (6,01 έναντι -1,32 mL/παλμό), του κορεσμού αρτηριακού οξυγόνου (1,62 έναντι -0,85%), της μέσης πνευμονικής αρτηριακής πίεσης (-5,39 έναντι 1,45 mm Hg), της μέσης πίεσης του δεξιού κόλπου (-2,26 έναντι 0,59 mm Hg), της συνολικής πνευμονικής αντίστασης (-4,52 έναντι 1,41 Wood U), της πνευμονικής αγγειακής αντίστασης (-3,60 έναντι 1,27 Wood U), και της συστηματικής αγγειακής αντίστασης (-4,31 έναντι 0,18 Wood U) ήταν στατιστικά σημαντικές μεταξύ των ασθενών που έλαβαν χρόνια εποπροστενόλη και εκείνων που δεν έλαβαν. Η μέση συστηματική αρτηριακή πίεση δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων (-4,33 έναντι -3,05 mm Hg). Αυτές οι αιμοδυναμικές βελτιώσεις φάνηκαν να επιμένουν όταν η εποπροστενόλη χορηγήθηκε για τουλάχιστον 36 μήνες σε μία ανοιχτή, μη τυχαιοποιημένη μελέτη.

Στατιστικά σημαντική βελτίωση παρατηρήθηκε στην ικανότητα για άσκηση (p=0,001), όπως μετρήθηκε με την 6MWT σε ασθενείς που έλαβαν συνεχή ενδοφλέβια εποπροστενόλη συν συμβατική θεραπεία (N=52) για 8 ή 12 εβδομάδες σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν μόνο συμβατική θεραπεία (N=54) (συνδυασμένη μεταβολή εβδομάδας 8 και 12 από την αρχική - διάμεση τιμή: 49 έναντι -4 μέτρων, μέση τιμή: 55 έναντι -4 μέτρων). Οι βελτιώσεις ήταν ήδη εμφανείς από την πρώτη εβδομάδα της θεραπείας. Στο τέλος της περιόδου θεραπείας στη μελέτη 12 εβδομάδων, η επιβίωση είχε βελτιωθεί στους ασθενείς λειτουργικής κατηγορίας III και IV κατά NYHA. Οκτώ από τους 40 (20%) ασθενείς που έλαβαν μόνο τη συμβατική θεραπεία απεβίωσαν, ενώ κανένας από τους 41 ασθενείς που έλαβαν εποπροστενόλη δεν απεβίωσε (p=0,003).

Οι χρόνιες συνεχείς εγχύσεις εποπροστενόλης σε ασθενείς με ΠΑΥ/SSD μελετήθηκαν σε μία προοπτική, ανοιχτή, τυχαιοποιημένη μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων σύγκρισης της θεραπείας με εποπροστενόλη συν συμβατική θεραπεία (N = 56) έναντι μόνο συμβατικής θεραπείας (N = 55). Εκτός από 5 ασθενείς λειτουργικής κατηγορίας II, όλοι οι ασθενείς ήταν είτε λειτουργικής κατηγορίας III ή IV κατά NYHA. Η συμβατική θεραπεία διέφερε μεταξύ των ασθενών και περιλάμβανε μερικά ή όλα από τα ακόλουθα: αντιπηκτικά ουσιαστικά σε όλους τους ασθενείς, συμπληρωματικό οξυγόνο και διουρητικά στα δύο τρίτα των ασθενών, από του στόματος αγγειοδιασταλτικά στο 40% των ασθενών και διγοξίνη στο ένα τρίτο των ασθενών. Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας της μελέτης ήταν η βελτίωση στην 6MWT. Οι διάμεσες τιμές αναφοράς για την ομάδα που έλαβε συμβατική θεραπεία και για την ομάδα που έλαβε εποπροστενόλη συν συμβατική θεραπεία ήταν 240 μέτρα και 270 μέτρα αντίστοιχα. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση του CI, και στατιστικά σημαντικές μειώσεις των PAPm, RAPm, PVR, και SAPm μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας στους ασθενείς που έλαβαν χρόνια εποπροστενόλη σε σύγκριση με εκείνους που δεν έλαβαν.

Μέσα σε 12 εβδομάδες παρατηρήθηκε στατιστική διαφορά (p<0,001) στη μεταβολή από την αρχική τιμή για την 6MWT στην ομάδα που έλαβε εποπροστενόλη και συμβατική θεραπεία σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε μόνο συμβατική θεραπεία (διάμεση τιμή: 63,5 έναντι -36,0 μέτρων, μέση τιμή: 42,9 έναντι -40,7 μέτρων).

Οι βελτιώσεις ήταν εμφανείς σε ορισμένους ασθενείς στο τέλος της πρώτης εβδομάδας θεραπείας. Οι αυξήσεις στην ικανότητα για άσκηση συνοδεύονταν από στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στη δύσπνοια, όπως μετρήθηκε με το Δείκτη Δύσπνοιας Borg. Την εβδομάδα 12, η λειτουργική κατηγορία κατά NYHA βελτιώθηκε σε 21 από τους 51 (41%) ασθενείς που έλαβαν εποπροστενόλη συγκριτικά με κανέναν από τους 48 ασθενείς που έλαβαν μόνο συμβατική θεραπεία. Ωστόσο, περισσότεροι ασθενείς και στις δύο ομάδες



θεραπείας (28/51 [55%] με εποπροστενόλη και 35/48 [73%] μόνο με συμβατική θεραπεία) δεν παρουσίασαν αλλαγή στη λειτουργική κατηγορία ενώ 2/51 (4%) που έλαβαν θεραπεία με εποπροστενόλη και 13/48 (27%) που έλαβαν μόνο συμβατική θεραπεία παρουσίασαν επιδείνωση.

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση κατά τις 12 εβδομάδες στους ασθενείς με ΠΑΥ/SSD που έλαβαν θεραπεία με εποπροστενόλη σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο συμβατική θεραπεία. Στο τέλος της περιόδου θεραπείας 4 από τους 56 (7%) ασθενείς που έλαβαν εποπροστενόλη και 5 από τους 55 (9%) που έλαβαν μόνο συμβατική θεραπεία απεβίωσαν.

### **Αιμοδιύλιση**

Η επίδραση της εποπροστενόλης στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων είναι δόσοεξαρτώμενη όταν χορηγούνται ενδοφλεβίως δόσεις μεταξύ των 2 και 16 νανογραμμάρια/kg/λεπτό, και παρατηρείται σημαντική αναστολή της συσσώρευσης που προκαλείται από την διφωσφορική αδενosίνη σε δόσεις των 4 νανογραμμάρια/kg/λεπτό και άνω.

Οι επιδράσεις στα αιμοπετάλια έχουν παρατηρηθεί ότι υποχωρούν εντός 2 ωρών από τη διακοπή της έγχυσης και οι αιμοδυναμικές μεταβολές που οφείλονται στην εποπροστενόλη επιστρέφουν στα αρχικά επίπεδα εντός 10 λεπτών από τον τερματισμό της 60λεπτης έγχυσης στο 1 έως 16 νανογραμμάρια/kg/λεπτό.

Οι υψηλότερες κυκλοφορούσες δόσεις εποπροστενόλης (20 νανογραμμάρια/kg/min) διαλύουν τα συσσωματώματα των αιμοπεταλίων στην κυκλοφορία και αυξάνουν έως και δύο φορές τον χρόνο αιμορραγίας του δέρματος.

Η εποπροστενόλη ενισχύει την αντιπηκτική δράση της ηπαρίνης κατά περίπου 50%, πιθανώς μειώνοντας την απελευθέρωση του εξουδετερωτικού παράγοντα της ηπαρίνης.

Έξι ελεγχόμενες με ηπαρίνη μελέτες και πέντε μελέτες επείγουσας χορήγησης διερεύνησαν τη θέση της εποπροστενόλης στη γενική διαχείριση της αιμοδιύλισης, χρησιμοποιώντας διάφορες τεχνικές. Οι κύριες μετρήσεις αποτελεσματικότητας συμπεριελάμβαναν την απομάκρυνση της BUN και της κρεατινίνης κατά την αιμοδιύλιση, την απομάκρυνση υγρού (υπερδιήθηση) σε ασθενείς κατά την αιμοδιύλιση και τη δημιουργία θρόμβων εντός του εξωσωματικού κυκλώματος.

Μείζων δημιουργία θρόμβων (οριστική αναστολή της αιμοδιύλισης ή γρήζουσα αλλαγή του τεχνητού νεφρού) εκδηλώθηκε σε περίπου 9% (n=56) του συνόλου κατά την αιμοδιύλιση με εποπροστενόλη και σε <1% (n=1) κατά την αιμοδιύλιση με ηπαρίνη σε μεγάλες ελεγχόμενες μελέτες και μελέτες επείγουσας χορήγησης. Οι περισσότερες περιπτώσεις αιμοδιύλισης με εποπροστενόλη (67%) όπου απαιτήθηκε η αντικατάσταση του τεχνητού νεφρού ολοκληρώθηκαν στη συνέχεια με εποπροστενόλη χωρίς τη δημιουργία θρόμβων. Ωστόσο, οι 9 από τις 27 περιπτώσεις αιμοδιύλισης με εποπροστενόλη ήταν ανεπιτυχείς μετά από πολλές προσπάθειες.

Ανεξάρτητα από τεχνικές δυσκολίες που σπάνια εμφανίστηκαν και στις δύο θεραπείες, σημαντικός περιορισμός της αιμοδιύλισης λόγω δημιουργίας θρόμβων δεν εμφανίστηκε στο 93% του συνόλου των ασθενών που έλαβαν εποπροστενόλη και στο 99% του συνόλου που έλαβαν ηπαρίνη.

Ελάσσων δημιουργία θρόμβων (ικανών να απαιτήσουν παρέμβαση, αλλά χωρίς να προκαλέσουν οριστική αναστολή της αιμοδιύλισης ή να απαιτήσουν αλλαγή του τεχνητού νεφρού) αναφέρθηκε πιο συχνά κατά την αιμοδιύλιση με εποπροστενόλη αντί με ηπαρίνη. Καμία αιμοδιύλιση στην οποία χρησιμοποιήθηκε ηπαρίνη και στο 5% (n=32) αυτών που χρησιμοποιήθηκε εποπροστενόλη παρουσίασαν ελάσσονα δημιουργία θρόμβων.

Ορατή δημιουργία θρόμβου (που δεν χρήζει παρέμβασης) αναφέρθηκε και σε άλλο ένα ποσοστό της τάξεως του 31% των ασθενών υπό αιμοδιύλιση με εποπροστενόλη και 5% με ηπαρίνη.

Για να τεκμηριωθεί ότι οι ασθενείς υπό αιμοδιύλιση και αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας αιμορραγούν λιγότερο συχνά με εποπροστενόλη από ότι με ηπαρίνη, διεξήχθησαν 2 μεγάλες προοπτικές ελεγχόμενες μελέτες. Κάθε ασθενής τυχαιοποιήθηκε σε μία σειρά διαδικασιών αιμοδιύλισης με ηπαρίνη ή εποπροστενόλη και υποβλήθηκε σε αιμοδιύλιση μέχρι 6 φορές ανά είσοδο στη μία μελέτη και μέχρι 3 ανά είσοδο σε μία άλλη.

Ο κίνδυνος αιμορραγίας ορίστηκε ως εξής:

- Πολύ υψηλός κίνδυνος – παρουσία ενεργού αιμορραγίας κατά την έναρξη της αιμοδιύλισης
- Υψηλός κίνδυνος – ενεργή αιμορραγία εντός 3 ημερών από την έναρξη της αιμοδιύλισης η οποία σταμάτησε στη φάση πριν την αιμοδιύλιση. Ή να έχουν προκύψει χειρουργικά τραύματα ή τραυματισμοί εντός 3 ημερών πριν από τη αιμοδιύλιση.

Δώδεκα ασθενείς που διέτρεχαν πολύ υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας υποβλήθηκαν σε αιμοδιύλιση 35 φορές με εποπροστενόλη και 11 ασθενείς υποβλήθηκαν σε αιμοδιύλιση 28 φορές με ηπαρίνη σε μείζονες ελεγχόμενες μελέτες. Δεκαέξι ασθενείς υποβλήθηκαν σε αιμοδιύλιση με εποπροστενόλη 24 φορές κατά τις μελέτες επείγουσας χορήγησης.

Σε μείζονες ελεγχόμενες μελέτες, όταν όλες οι διαδικασίες αιμοδιύλισης συνδυάστηκαν για κάθε θεραπεία (ηπαρίνη ή εποπροστενόλη), περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν ηπαρίνη αιμορράγησαν την ημέρα πριν την αιμοδιύλιση (N=13/17 έναντι 8/23), την ημέρα της αιμοδιύλισης (N=25/28 έναντι 16/35) και την επομένη της αιμοδιύλισης (N=16/24 έναντι 5/24) από ότι οι ασθενείς που έλαβαν εποπροστενόλη κατά τις ίδιες χρονικές περιόδους.

Οι ασθενείς που συνέχισαν να αιμορραγούν αξιολογήθηκαν για αλλαγές στη σοβαρότητα της αιμορραγίας. Η σοβαρότητα της αιμορραγίας σε αυτούς τους ασθενείς βελτιώθηκε συχνότερα με τη χορήγηση εποπροστενόλης την ημέρα πριν από την αιμοδιύλιση και την ημέρα της αιμοδιύλισης (προ-αιμοδιύλισης: N=4/8, αιμοδιύλιση: N=6/16) σε σχέση με τη χορήγηση ηπαρίνης (προ αιμοδιύλισης: N=4/13, αιμοδιύλιση: N=4/25). Ωστόσο, το αντίθετο παρατηρήθηκε τις ημέρες μετά την αιμοδιύλιση με τη χρήση εποπροστενόλης (N=1/5) σε σύγκριση με την ηπαρίνη (N=8/16). Η σοβαρότητα της αιμορραγίας επιδεινώθηκε μόνο κατά τη διάρκεια 1 ημέρας αιμοδιύλισης με εποπροστενόλη (N=1/16) ενώ η σοβαρότητα επιδεινώθηκε κατά τη διάρκεια 5 ημερών αιμοδιύλισης (N=5/25) και 2 ημερών προ-αιμοδιύλισης (N=2/13) με την ηπαρίνη.

Οι ασθενείς που δεν παρουσίασαν σαφείς ενδείξεις αιμορραγίας ακριβώς πριν από την πρώτη ημέρα αιμοδιύλισης, αλλά που αιμορράγησαν εντός 3 ημερών πριν, χαρακτηρίστηκαν ως περιπτώσεις υψηλού κινδύνου αιμορραγίας. Δεκαεννέα ασθενείς υποβλήθηκαν σε 51 διαδικασίες αιμοδιύλισης με ηπαρίνη και 19 ασθενείς υποβλήθηκαν σε 44 διαδικασίες αιμοδιύλισης με εποπροστενόλη σε μείζονες ελεγχόμενες μελέτες.

Όταν συνδυάστηκαν όλα τα αποτελέσματα αιμοδιύλισης, ελαφρώς περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν εποπροστενόλη φαίνεται ότι αιμορράγησαν την ημέρα πριν την αιμοδιύλιση (N=12/25 έναντι 8/32), κατά την αιμοδιύλιση (23/44 έναντι 14/51) και μετά την αιμοδιύλιση (8/34 έναντι 5/44) σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν ηπαρίνη κατά τις ίδιες περιόδους.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Λόγω της χημικής αστάθειας, της υψηλής δραστηριότητας και του μικρού χρόνου ημίσειας ζωής της εποπροστενόλης, δεν έχει καθοριστεί κάποια ακριβής και επαναλήψιμη δοκιμασία ως κατάλληλη για την ποσοτικοποίηση της εποπροστενόλης σε βιολογικά υγρά.

Η ενδοφλεβίως χορηγούμενη εποπροστενόλη κατανέμεται ταχέως από το αίμα στους ιστούς.

Σε φυσιολογικό pH και θερμοκρασία η εποπροστενόλη διασπάται αυτόματα σε 6-όξο-προσταγλανδίνη-F<sub>1α</sub> και παρατηρείται ενζυματική διάσπαση σε άλλα προϊόντα.

Μετά από χορήγηση ραδιοσημασμένης εποπροστενόλης σε ανθρώπους, βρέθηκαν τουλάχιστον 16 μεταβολίτες, 10 εκ των οποίων αναγνωρίστηκαν δομικά.

Σε αντίθεση με πολλές άλλες προσταγλανδίνες, η εποπροστενόλη δεν μεταβολίζεται κατά τη διέλευση από την πνευμονική κυκλοφορία.

Ο χρόνος ημίσειας ζωής για την αυτόματη διάσπαση σε 6-όξο-προσταγλανδίνη-F<sub>1α</sub> στον άνθρωπο δεν αναμένεται να ξεπερνά τα 6 λεπτά, ενώ μπορεί να φθάσει ακόμη και τα 2 έως 3 λεπτά, όπως εκτιμάται από τους *in vitro* ρυθμούς διάσπασης της εποπροστενόλης στο ανθρώπινο ολικό αίμα.

Μετά από χορήγηση ραδιοσημασμένης εποπροστενόλης στον άνθρωπο, η ανάκτηση της ραδιενέργειας στα ούρα και στα κόπρανα ήταν 82% και 4%, αντίστοιχα.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκάλυψαν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μακροχρόνιες μελέτες σε ζώα για τον προσδιορισμό του δυναμικού καρκινογένεσης της εποπροστενόλης.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

*Κόνις για διάλυμα προς έγχυση:*

Μαννιτόλη

Γλυκίνη

Χλωριούχο Νάτριο

Υδροξείδιο του Νατρίου (για ρύθμιση του pH)

*Διάλυμα για παρεντερική χρήση:*

Γλυκίνη

Χλωριούχο Νάτριο

Υδροξείδιο του Νατρίου (για ρύθμιση του pH)

Ενέσιμο Ύδωρ

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 4.2.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

Κόνις και Διαλύτης για διάλυμα προς έγχυση: 3 έτη.

*Διάρκεια ζωής κατά τη χρήση ανασυσταμένου/διαλύτη διαλύματος για έγχυση:*

Τα ανασυσταθέντα διαλύματα, δεν πρέπει να χορηγηθούν σε περισσότερο από 12 ώρες όταν χρησιμοποιούνται σε θερμοκρασία δωματίου (μεταξύ 15°C και 25°C). Θα πρέπει να φυλάσσονται σε θερμοκρασία κάτω των 25°C και να προστατεύονται από το φως. Όταν η αντλία έγχυσης επιτρέπει τη χρήση παγοκύστης, το διάλυμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για μια περίοδο 24 ωρών εφόσον η παγοκύστη αλλάζεται όπως απαιτείται καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας.

Τα ανασυσταθέντα διαλύματα του Flolan μπορούν να φυλάσσονται στο ψυγείο πριν χρησιμοποιηθούν σε θερμοκρασία δωματίου, σε εύρος θερμοκρασίας μεταξύ 2°C και 8°C χωρίς να υπερβαίνονται οι 40 ώρες αποθήκευσης. Σε αυτή την περίπτωση, τα διαλύματα δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για περισσότερο από 8 ώρες όταν χορηγούνται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

*Κόνις για διάλυμα προς έγχυση:*

Αποθηκεύετε τα φιαλίδια σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C. Προστατέψτε από το φως. Διατηρείτε τα στεγνά. Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.

*Διάλυμα για παρεντερική χρήση:*

Αποθηκεύετε το διαλύτη σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C. Μην καταψύχετε. Προστατεύετε από το φως. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.

Ο διαλύτης δεν περιέχει συντηρητικά, συνεπώς το φιαλίδιο πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο μία φορά και στη συνέχεια να απορρίπτεται.

Η ανασύσταση και η αραίωση θα πρέπει να πραγματοποιούνται αμέσως πριν από τη χρήση (βλέπε παράγραφο 4.2, παράγραφο 6.3 και παράγραφο 6.6).

Πρόσφατα παρασκευασμένα διαλύματα εποπροστενόλης για την αντιμετώπιση της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης θα πρέπει να χρησιμοποιούνται εντός 12 ωρών στους 25°C, ή να αποθηκεύονται έως 40 ώρες σε θερμοκρασία μεταξύ 2 έως 8°C και στη συνέχεια να χρησιμοποιούνται εντός 8 ωρών στους 25°C. Όταν η αντλία έγχυσης επιτρέπει τη χρήση παγοκύστης, το διάλυμα εποπροστενόλης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για μία περίοδο 24 ωρών υπό την προϋπόθεση ότι η παγοκύστη αλλάζεται όπως απαιτείται καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

*Κόνις για διάλυμα προς έγχυση:*

Διαυγή (τύπου 1) γυάλινα φιαλίδια με συνθετικά βουτυλικά ελαστικά πώματα και δακτύλιο από αλουμίνιο με κουμπωτό κάλυμμα.

*Διάλυμα για παρεντερική χρήση:*

Διαυγή (τύπου 1) γυάλινα φιαλίδια με συνθετικά βουτυλικά ελαστικά πώματα και εξωτερικό δακτύλιο από αλουμίνιο με πλαστικό αποσπώμενο κάλυμμα.

Μέγεθος συσκευασίας:

Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση

Υπάρχουν τέσσερις διαθέσιμες συσκευασίες για χρήση στην αντιμετώπιση της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης και είναι οι εξής:

- Ένα φιαλίδιο κόνεως των 0,5 mg και ένα ή δύο φιαλίδια διαλύτη και μία μονάδα φίλτρου.
- Ένα φιαλίδιο κόνεως των 1,5 mg και ένα ή δύο φιαλίδια διαλύτη και μία μονάδα φίλτρου.
- Ένα φιαλίδιο κόνεως των 0,5 mg.
- Ένα φιαλίδιο κόνεως των 1,5 mg.

Αιμοδιύλιση

Μόνο η συσκευασία των 0,5 mg είναι κατάλληλη για χρήση κατά την αιμοδιύλιση.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Κάθε φαρμακευτικό προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα θα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Η σταθερότητα των διαλυμάτων Flolan εξαρτάται από το pH. Μόνο ο διαλύτης που παρέχεται πρέπει να χρησιμοποιείται για την ανασύσταση του λυοφιλοποιημένου Flolan και μόνο τα συνιστώμενα διαλύματα έγχυσης, στη αναγραφόμενη αναλογία, θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν για περαιτέρω αραίωση, διαφορετικά το απαιτούμενο pH δεν θα μπορεί να διατηρηθεί.

**Ανασύσταση, αραίωση και υπολογισμός του ρυθμού έγχυσης:**

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στην προετοιμασία της έγχυσης και στον υπολογισμό του ρυθμού έγχυσης. Η διαδικασία που αναγράφεται παρακάτω θα πρέπει να τηρηθεί επακριβώς. Η ανασύσταση και η αραιώση του Flolan πρέπει να πραγματοποιούνται υπό άσηπτες συνθήκες, αμέσως πριν από την κλινική χρήση.

### **Αιμοδιύλιση**

Η συσκευασία που είναι κατάλληλη για χρήση στην αιμοδιύλιση περιέχει 0,5 mg λυοφιλοποιημένο Flolan συν 50 mL διαλύτη.

### **Ανασύσταση**

1. Χρησιμοποιείτε μόνο το διαλύτη που παρέχεται για την ανασύσταση.
2. Αναρροφήστε περίπου 10 mL διαλύτη σε μία στείρα σύριγγα, και ενέστε στο φιαλίδιο που περιέχει 0,5 mg λυοφιλοποιημένης κόνεως Flolan και ανακινήστε απαλά μέχρι να διαλυθεί η κόνις.
3. Αναρροφήστε στη σύριγγα το διάλυμα Flolan που προκύπτει, επανεγχύστε το στον υπόλοιπο όγκο διαλύτη και αναμειξτε καλά.

Το διάλυμα αυτό αναφέρεται πλέον ως το πυκνό διάλυμα και περιέχει 10.000 νανογραμμάρια/mL Flolan. Μόνο αυτό το πυκνό διάλυμα είναι κατάλληλο για περαιτέρω αραιώση πριν από τη χρήση. Όταν 0,5 mg κόνεως Flolan για ενδοφλέβια έγχυση ανασυσταθούν με 50 mL διαλύτη, η τελική ένεση έχει pH περίπου 10,5 και περιεκτικότητα σε ιόντα νατρίου περίπου 56 mg.

### **Αραιώση:**

Το πυκνό διάλυμα συνήθως αραιώνεται περαιτέρω πριν από τη χρήση. Μπορεί να αραιωθεί με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9% w/v, υπό την προϋπόθεση ότι δεν υπερβαίνεται η αναλογία 6 όγκων διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0,9% w/v σε 1 όγκο πυκνού διαλύματος π.χ. 50 mL πυκνού διαλύματος αραιώνονται περαιτέρω με ανώτερο όριο τα 300 mL διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0,9% w/v.

Άλλα κοινά ενδοφλέβια υγρά δεν είναι κατάλληλα για την αραιώση του πυκνού διαλύματος διότι δεν διατηρείται το απαιτούμενο pH. Τα διαλύματα Flolan είναι λιγότερο σταθερά σε χαμηλό pH.

Για την αραιώση του πυκνού διαλύματος, αναρροφήστε σε μεγαλύτερη σύριγγα και στη συνέχεια προσαρμόστε το στείρο φίλτρο στη σύριγγα.

Διανείμετε το πυκνό διάλυμα απευθείας στο επιλεγμένο διάλυμα έγχυσης χρησιμοποιώντας σταθερή αλλά όχι υπερβολική πίεση. Ο τυπικός χρόνος που απαιτείται για τη διήθηση 50 mL πυκνού διαλύματος είναι 70 δευτερόλεπτα. Αναμειγνύετε καλά.

Η μονάδα φίλτρου πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο μία φορά και στη συνέχεια να απορρίπτεται.

Μόλις ανασυσταθούν και αραιωθούν σύμφωνα με τις ανωτέρω οδηγίες, τα διαλύματα έγχυσης Flolan έχουν pH περίπου 10 και θα διατηρήσουν το 90% της αρχικής τους δραστηριότητας για περίπου 12 ώρες στους 25°C.

### **Υπολογισμός του ρυθμού έγχυσης:**

Ο ρυθμός έγχυσης μπορεί να υπολογισθεί από τον ακόλουθο τύπο:

$$\begin{array}{l} \text{Ρυθμός} \\ \text{έγχυσης} \\ \text{(mL/λεπτό)} \end{array} = \frac{\text{δόση (νανογραμμάρια/kg/λεπτό)} \times \text{σωματικό βάρος (kg)}}{\text{συγκέντρωση του διαλύματος (νανογραμμάρια/mL)}}$$

$$\text{Ρυθμός έγχυσης (mL/h)} = \text{Ρυθμός έγχυσης (mL/λεπτό)} \times 60$$

### **Τύποι ρυθμού έγχυσης - παραδείγματα**

Όταν το Flolan χρησιμοποιείται κατά την αιμοδιύλιση, μπορεί να χορηγείται σε μορφή πυκνού διαλύματος (α) ή σε αραιωμένη μορφή (β).

α. χρησιμοποιώντας πυκνό διάλυμα, π.χ. 10.000 νανογραμμάρια/mL Flolan:

Δοσολογία (νανογραμμάρια/kg/λεπτό)	Σωματικό βάρος (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
Παροχή σε mL/h								

*β. Αραιωμένο:* Μία αραιώση που χρησιμοποιείται συχνά είναι:  
 10 mL συμπυκνωμένου διαλύματος + 40 mL διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0,9% w/v.  
 Προκύπτουσα συγκέντρωση = 2.000 νανογραμμάρια/mL Flolan:

Δοσολογία (νανογραμμάρια/kg/λεπτό)	Σωματικό βάρος (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
Παροχή σε mL/h								

Για χορήγηση με αντλία ικανή να παρέχει συνεχείς εγχύσεις μικρού όγκου, κατάλληλα υποπολλαπλάσια του πυκνού διαλύματος μπορούν να αραιωθούν με στείρο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9% w/v.

### Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση

Υπάρχουν τέσσερις διαθέσιμες συσκευασίες για χρήση στην αντιμετώπιση της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης και είναι οι εξής:

- Ένα φιαλίδιο που περιέχει στείρο, λυοφιλοποιημένο Flolan ισοδύναμο με 0,5 mg Flolan που διατίθεται μαζί με δύο φιαλίδια διαλύτη των 50 mL και μία μονάδα φίλτρου.
- Ένα φιαλίδιο που περιέχει στείρο, λυοφιλοποιημένο Flolan ισοδύναμο με 1,5 mg Flolan που διατίθεται μαζί με ένα ή δύο φιαλίδια διαλύτη των 50 mL και μία μονάδα φίλτρου.
- Ένα φιαλίδιο που περιέχει στείρο λυοφιλοποιημένο Flolan ισοδύναμο με 0,5 mg Flolan το οποίο παρέχεται μόνο του.
- Ένα φιαλίδιο που περιέχει στείρο λυοφιλοποιημένο Flolan ισοδύναμο με 1,5 mg Flolan το οποίο παρέχεται μόνο του.

Αρχικά πρέπει να χρησιμοποιηθεί μία συσκευασία που περιέχει διαλύτη για παρεντερική χρήση. Κατά τη διάρκεια χρόνιας θεραπείας με Flolan, η τελική συγκέντρωση του διαλύματος μπορεί να αυξηθεί με την προσθήκη επιπλέον 0,5 mg ή φιαλιδίου με 1,5 mg λυοφιλοποιημένο Flolan.

Μόνο φιαλίδια με την ίδια ποσότητα με εκείνη που περιλαμβάνεται στην αρχική συσκευασία πρώτης χρήσης μπορεί να χρησιμοποιηθούν για την αύξηση της τελικής συγκέντρωσης του διαλύματος.

### Ανασύσταση

Πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με τις οδηγίες που παρέχονται για την αιμοδιύλιση. Όταν μία συσκευασία που περιέχει 1,5 mg Flolan ανασυσταθεί με 50 mL διαλύτη η προκύπτουσα συγκέντρωση είναι 30.000 νανογραμμάρια/mL.

### Αραιώση:

Το Flolan μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε ως πυκνό διάλυμα ή σε αραιωμένη μορφή για την θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης. Μόνο ο διαλύτης που παρέχεται μπορεί να χρησιμοποιηθεί για περαιτέρω αραιώση του ανασυσταθέντος Flolan. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9% w/v όταν το Flolan πρόκειται να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης. Το Flolan δεν πρέπει να χορηγείται μαζί με άλλα παρεντερικά διαλύματα ή φάρμακα όταν χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης.

Για την αραιώση του πυκνού διαλύματος, αναρροφήστε σε μεγαλύτερη σύριγγα και στη συνέχεια προσαρμόστε το στείρο φίλτρο στη σύριγγα.

Διανείμετε το πυκνό διάλυμα απευθείας στο διαλύτη χρησιμοποιώντας σταθερή αλλά όχι υπερβολική πίεση.

Ο τυπικός χρόνος που απαιτείται για τη διήθηση 50 mL πυκνού διαλύματος είναι 70 δευτερόλεπτα.

Αναμειγνύετε καλά.

Η μονάδα φίλτρου πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο μία φορά και στη συνέχεια να απορρίπτεται.

Οι συγκεντρώσεις που χρησιμοποιούνται συνήθως στην αντιμετώπιση της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης είναι οι ακόλουθες:

- 5.000 νανογραμμάρια/mL – Ένα φιαλίδιο που περιέχει 0,5 mg Flolan ανασυσταμένο και αραιωμένο σε συνολικό όγκο 100 mL σε διαλύτη.
- 10.000 νανογραμμάρια/mL – Δύο φιαλίδια που περιέχουν 0,5 mg Flolan ανασυσταμένο και αραιωμένο σε συνολικό όγκο 100 mL σε διαλύτη.
- 15.000 νανογραμμάρια/mL – 1,5 mg Flolan ανασυσταμένο και αραιωμένο σε συνολικό όγκο 100 mL σε διαλύτη.

### Υπολογισμός του ρυθμού έγχυσης:

Ο ρυθμός έγχυσης μπορεί να υπολογισθεί από τον τύπο που παρατίθεται παραπάνω για την αιμοδιύλιση. Παραδείγματα για ορισμένες συγκεντρώσεις που χρησιμοποιούνται συνήθως στην πνευμονική αρτηριακή υπέρταση παρουσιάζονται παρακάτω.

Ρυθμοί έγχυσης για μία συγκέντρωση των 5.000 νανογραμμάτων/mL

Παράδειγμα για Δοσολογία Χρησιμοποιώντας Συγκέντρωση των 5,000 νανογραμμάτων/mL										
Δοσολογία (νανογραμμάρια/kg/λεπτό)	Σωματικό βάρος (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
	Παροχή σε mL/h									

Ρυθμοί έγχυσης για συγκέντρωση 15.000 νανογραμμάτων/mL

Παράδειγμα για Δοσολογία Χρησιμοποιώντας Συγκέντρωση των 15.000 νανογραμμάρια/mL								
Δοσολογία (νανογραμμάρια/kg/λεπτό)	Σωματικό βάρος (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
	Παροχή σε mL/h							

Υψηλότεροι ρυθμοί έγχυσης και, ως εκ τούτου, διαλύματα με μεγαλύτερη συγκέντρωση μπορεί να είναι απαραίτητα με την μακροχρόνια χορήγηση του Flolan.

#### 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλέπε Παράρτημα I – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

{Όνομα και διεύθυνση}

<{τηλέφωνο}>

<{φαξ}>

<{e-mail}>

#### 8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

#### 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

#### 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]



## **ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

## ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

**ΧΑΡΤΙΝΟ** κουτί για φιαλίδια κόνεως και διαλύτη:

**Flofan 0,5 mg κόνις και διαλύτης για διάλυμα προς έγχυση**

**Flofan 1,5 mg κόνις και διαλύτης για διάλυμα προς έγχυση**

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Flofan 0,5 mg κόνις και διαλύτης για διάλυμα προς έγχυση

Flofan 1,5 mg κόνις και διαλύτης για διάλυμα προς έγχυση

Εποπροστενόλη

### 2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει νατριούχο εποπροστενόλη ισοδύναμη με 0,5 mg εποπροστενόλης.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει νατριούχο εποπροστενόλη ισοδύναμη με 1,5 mg εποπροστενόλης.

### 3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση: Μαννιτόλη, γλυκίνη, χλωριούχο νάτριο, υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH)

Διάλυμα για παρεντερική χρήση: γλυκίνη, χλωριούχο νάτριο, υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH), ύδωρ για ενέσιμα

Αυτό το φάρμακο περιέχει νάτριο: Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες

### 4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις και διαλύτης για διάλυμα προς έγχυση:

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση

Διάλυμα για παρεντερική χρήση

Φιαλίδιο 0,5 mg κόνις για διάλυμα για έγχυση, 1 φιαλίδιο διαλύτη και 1 μονάδα φίλτρου

Φιαλίδιο 0,5 mg κόνις για διάλυμα για έγχυση, 2 φιαλίδια διαλύτη και 1 μονάδα φίλτρου

1,5 mg φιαλίδιο κόνεως για διάλυμα για έγχυση, 1 φιαλίδιο διαλύτη και 1 μονάδα φίλτρου

1,5 mg φιαλίδιο κόνεως για διάλυμα για έγχυση, 2 φιαλίδια διαλύτη και 1 μονάδα φίλτρου

### 5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Η κόνις πρέπει να ανασυσταθεί και να αραιωθεί πριν από την έγχυση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

Ενδοφλέβια χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Να χρησιμοποιείται σύμφωνα με τις οδηγίες του ιατρού σας

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης για τη διάρκεια ζωής του ανασυσταμένου/αραιωμένου προϊόντος

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

*Κόνις για διάλυμα προς έγχυση:*

Αποθηκεύετε τα φιαλίδια σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C. Προστατέψτε από το φως. Διατηρείτε τα στεγνά. Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.

*Διάλυμα για παρεντερική χρήση:*

Αποθηκεύετε το διαλύτη σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C. Μην καταψύχετε. Προστατεύετε από το φως. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.

Ο διαλύτης δεν περιέχει συντηρητικά, συνεπώς το φιαλίδιο πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο μία φορά και στη συνέχεια να απορρίπτεται.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

[Βλέπε Παράρτημα Ι – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

{Όνομα και Διεύθυνση}

<{τηλέφωνο}>

<{φαξ}>

<{e-mail}>

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ  
ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ για το φιαλίδιο του διαλύτη**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαλύτης για παρεντερική χρήση για το Flolan  
Ενδοφλέβια χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Ενδοφλέβια χρήση  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης για τη διάρκεια ζωής του ανασυσταμένου/αραιωμένου προϊόντος

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 50 ml διαλύτη για παρεντερική χρήση.

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ  
ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ** για το φιαλίδιο κόνεως

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Flolan 0,5 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση  
Flolan 1,5 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση  
Ενδοφλέβια χρήση  
Εποπροστενόλη

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Ενδοφλέβια χρήση  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης για τη διάρκεια ζωής του ανασυσταμένου/αραιωμένου προϊόντος

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 0,5 mg εποπροστενόλης (ως νατριούχο εποπροστενόλη)  
Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1,5 mg εποπροστενόλης (ως νατριούχο εποπροστενόλη)

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο Οδηγιών Χρήσης: Πληροφορίες για το Χρήστη

### **Flolan 0,5 mg Κόνις και Διαλύτης για Διάλυμα προς Έγχυση** **Flolan 1,5 mg Κόνις και Διαλύτης για Διάλυμα προς Έγχυση**

#### Εποπροστενόλη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό, ή το νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό, ή το νοσοκόμο σας. Σε αυτό περιλαμβάνεται κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται σε αυτό το φύλλο οδηγιών.

**Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:**

1. Τι είναι το Flolan και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Flolan
3. Πώς να πάρετε το Flolan
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Flolan
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Flolan και ποια είναι η χρήση του**

Το Flolan περιέχει τη δραστική ουσία εποπροστενόλη, η οποία ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζεται προσταγλανδίνη, η οποία αποτρέπει τη θρόμβωση του αίματος και διευρύνει τα αιμοφόρα αγγεία.

Το Flolan χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση μίας πάθησης των πνευμόνων που ονομάζεται «πνευμονική αρτηριακή υπέρταση». Σε αυτή την πάθηση παρατηρείται υψηλή πίεση στα αιμοφόρα αγγεία των πνευμόνων. Το Flolan διευρύνει τα αιμοφόρα αγγεία για να μειώσει την αρτηριακή πίεση στους πνεύμονες.

Το Flolan χρησιμοποιείται για την πρόληψη της θρόμβωσης του αίματος κατά τη διάρκεια αιμοκάθαρσης όταν δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί η ηπαρίνη.

#### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Flolan**

**Μην πάρετε το Flolan:**

- σε περίπτωση αλλεργίας στο Flolan ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν έχετε **καρδιακή ανεπάρκεια**.
- εάν έχει ξεκινήσει συσσώρευση υγρών στους πνεύμονές σας η οποία σας προκαλεί λαχάνιασμα μετά την έναρξη αυτής της θεραπείας

Αν νομίζετε ότι οποιοδήποτε από τα παραπάνω σας αφορά, **μη πάρετε το Flolan** μέχρι να ενημερώσετε το γιατρό σας.

**Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**



Πριν πάρετε το Flolan ο γιατρός σας πρέπει να γνωρίζει:

- εάν έχετε τυχόν **αιμορραγικά προβλήματα**

### **Βλάβη του δέρματος στο σημείο της ένεσης**

Το Flolan εγχέεται μέσα στη φλέβα. Είναι σημαντικό να μην διαφύγει το φάρμακο από τη φλέβα στον περιβάλλοντα ιστό. Εάν συμβεί αυτό, το δέρμα μπορεί να υποστεί βλάβη. Τα συμπτώματα αυτά είναι:

- ευαισθησία
- αίσθημα καύσου
- αίσθημα νυγμού
- οίδημα
- ερυθρότητα

Αυτά μπορεί να συνοδεύονται από φλύκταινες και απολέπιση του δέρματος. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Flolan είναι σημαντικό να ελέγχετε την περιοχή της ένεσης.

**Επικοινωνήστε αμέσως με το νοσοκομείο** για συμβουλές σε περίπτωση που παρουσιαστεί πόνος ή οίδημα στην περιοχή ή παρατηρήσετε φλυκταίνωση ή απολέπιση.

### **Επίδραση του Flolan στην αρτηριακή πίεση και τον καρδιακό ρυθμό**

Το Flolan μπορεί να κάνει την καρδιά σας να χτυπάει πιο γρήγορα ή πιο αργά. Επίσης, μπορεί να ελαττωθεί η αρτηριακή σας πίεση. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με Flolan θα ελέγχονται ο καρδιακός ρυθμός και η αρτηριακή σας πίεση. Τα συμπτώματα χαμηλής αρτηριακής πίεσης περιλαμβάνουν **ζάλη** και **λιποθυμία**.

**Ενημερώστε το γιατρό σας** αν εμφανίσετε αυτά τα συμπτώματα. Μπορεί να χρειαστεί μείωση της δόσης σας ή διακοπή της έγχυσης.

### **Το Flolan και άλλα φάρμακα**

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων φαρμάκων που μπορεί να ληφθούν χωρίς ιατρική συνταγή.

Ορισμένα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο που δρα το Flolan ή ενδέχεται να αυξήσουν την πιθανότητα να παρουσιάσετε ανεπιθύμητες ενέργειες. Το Flolan μπορεί επίσης να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο δρουν κάποια άλλα φάρμακα αν ληφθούν ταυτόχρονα. Σε αυτά περιλαμβάνονται:

- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την **αντιμετώπιση της υψηλής αρτηριακής πίεσης**
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την **πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων στο αίμα**
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την **διάλυση των θρόμβων στο αίμα**
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση **φλεγμονής ή πόνου** (ονομάζονται και ΜΣΑΦ)
- διγοξίνη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση **καρδιακής νόσου**).

**Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας** εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω.

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο καθώς τα συμπτώματά σας ενδέχεται να επιδεινωθούν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

**Δεν είναι γνωστό** εάν τα συστατικά του Flolan μπορούν να περάσουν στο μητρικό γάλα. **Θα πρέπει να διακόψετε το θηλασμό αν ακολουθείτε θεραπεία με Flolan.**

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανών**

Η θεραπεία σας μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

**Μην οδηγείτε και μη χειρίζεστε μηχανές εκτός αν αισθάνεστε καλά.**

Το Flolan περιέχει Νάτριο.

### **3. Πώς να πάρετε το Flolan**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει την ποσότητα του Flolan που είναι κατάλληλη για εσάς. Η ποσότητα που λαμβάνετε βασίζεται στο σωματικό σας βάρος και τη μορφή της νόσου. Η δόση σας μπορεί να αυξηθεί ή να μειωθεί ανάλογα με το πόσο καλά ανταποκρίνεστε στη θεραπεία.

Το Flolan χορηγείται με αργή ενδοφλέβια έγχυση (στάγδην).

#### **Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση**

Η πρώτη σας θεραπεία θα σας χορηγηθεί σε νοσοκομείο. Αυτό συμβαίνει επειδή ο γιατρός σας πρέπει να σας παρακολουθεί και να βρει πια είναι η καλύτερη δόση για εσάς.

Θα ξεκινήσετε με μία έγχυση Flolan. Η δόση θα αυξηθεί, μέχρι να ανακουφιστούν τα συμπτώματά σας και οι τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες να μπορούν να αντιμετωπιστούν. Μόλις βρεθεί η καλύτερη δόση, ένας μόνιμος σωλήνας (γραμμή) θα τοποθετηθεί σε μία από τις φλέβες σας. Στη συνέχεια θα μπορείτε να λαμβάνετε τη θεραπεία με τη χρήση μίας αντλίας έγχυσης.

#### **Αιμοκάθαρση**

Θα σας χορηγηθεί μία έγχυση του Flolan για τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης.

#### **Χρήση του Flolan στο σπίτι (μόνο για την αντιμετώπιση της Πνευμονικής Αρτηριακής Υπέρτασης)**

Αν λαμβάνετε τη θεραπεία στο σπίτι μόνοι σας, ο γιατρός ή ο νοσοκόμος θα σας δείξουν πώς να προετοιμάζετε και να χρησιμοποιείτε το Flolan. Θα σας συμβουλέψουν επίσης και για τον τρόπο διακοπής της θεραπείας αν χρειαστεί. Η διακοπή του Flolan πρέπει να γίνει σταδιακά. Είναι πολύ σημαντικό να ακολουθήσετε **όλες** τις οδηγίες που θα σας δώσουν προσεκτικά.

Το Flolan διατίθεται σε μορφή κόνεως σε γυάλινο φιαλίδιο. Πριν τη χρήση, η κόνις πρέπει να ανασυσταθεί στο υγρό που παρέχεται. Το υγρό δεν περιέχει συντηρητικό. Αν έχετε περίσσεια υγρού πρέπει να την απορρίψετε.

#### **Φροντίδα της γραμμής ένεσης**

Εάν σας έχουν τοποθετήσει φλεβική 'γραμμή' είναι **πολύ σημαντικό** να διατηρήσετε αυτή την περιοχή καθαρή, διαφορετικά μπορεί να εμφανίσετε μόλυνση. Ο γιατρός ή ο νοσηλευτής θα σας δείξουν πώς να καθαρίζετε τη 'γραμμή' και την περιοχή που την περιβάλλει. Είναι πολύ σημαντικό να ακολουθήσετε όλες τις οδηγίες τους προσεκτικά.

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Flolan από την κανονική**

**Ζητήστε επείγουσα ιατρική περίθαλψη** εάν νομίζετε πως έχετε χρησιμοποιήσει ή σας έχουν χορηγήσει υπερβολική ποσότητα Flolan. Συμπτώματα υπερδοσολογίας μπορεί να περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, ναυτία, έμετο, ταχυκαρδία, αίσθημα καύσου ή μυρμηκίασης ή αίσθημα λιποθυμίας (αίσθημα λιποθυμίας/ζάλης).

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Flolan**

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

#### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Flolan**

Η διακοπή του Flolan πρέπει να γίνει σταδιακά. Αν η θεραπεία σταματήσει πολύ γρήγορα μπορεί να υποστείτε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ζάλη, αίσθημα αδυναμίας και δυσκολία στην αναπνοή. Αν αντιμετωπίζετε προβλήματα με την αντλία έγχυσης ή με τη γραμμή έγχυσης που σταματά ή εμποδίζει τη θεραπεία με Flolan, **επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό, το νοσοκόμο ή το νοσοκομείο.**

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό, ή το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το φάρμακο αυτό μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό ή το νοσοκόμο σας καθώς αυτά μπορεί να είναι σημεία λοίμωξης του αίματος ή χαμηλής αρτηριακής πίεσης ή σοβαρής αιμορραγίας.

- Αισθάνεστε ότι η καρδιά σας χτυπά γρηγορότερα, ή έχετε πόνο στο στήθος ή δύσπνοια.
- Αισθάνεστε ζάλη ή αίσθημα λιποθυμίας, ειδικά σε όρθια στάση.
- Έχετε πυρετό ή ρίγη.
- Έχετε πιο συχνές, ή μεγαλύτερες περιόδους αιμορραγίας.

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας σχετικά με άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένων εκείνων που δεν αναφέρονται στο παρόν φύλλο οδηγιών.

#### **Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **περισσότερα από 1 στα 10** άτομα:

- πονοκέφαλος
- πόνος στη γνάθο
- πόνος
- αδιαθεσία (έμετος)
- τάση προς έμετο (ναυτία)
- διάρροια
- ερυθρότητα του προσώπου σας (έξαψη)

#### **Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι **1 στα 10** άτομα:

- λοίμωξη του αίματος (*σηψαιμία*)
- ταχυκαρδία
- αργός καρδιακός παλμός
- χαμηλή αρτηριακή πίεση
- αιμορραγία σε διάφορα σημεία και ευκολότερο μωλωπισμό από το φυσιολογικό, για παράδειγμα από τη μύτη ή τα ούλα
- δυσφορία ή πόνο στο στομάχι
- πόνος στο στήθος
- πόνος στις αρθρώσεις
- αίσθημα άγχους, νευρικότητας
- εξάνθημα
- πόνος στο σημείο έγχυσης

#### **Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, που μπορεί να εντοπιστούν στις εξετάσεις αίματος**

- μείωση του αριθμού αιμοπεταλίων στο αίμα (κύτταρα που συντελούν στην πήξη του αίματος)

#### **Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι **1 στα 100** άτομα:

- εφίδρωση

- ξηροστομία

### **Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες**

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι **1 στα 1.000** άτομα:

- λοίμωξη στο σημείο της ένεσης

### **Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες**

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι **1 στα 10.000** άτομα:

- αίσθημα σύσφιξης γύρω από το θώρακα
- αίσθημα κόπωσης, αδυναμίας
- αίσθημα διέγερσης
- χλωμό δέρμα
- ερυθρότητα στο σημείο έγχυσης
- υπερδραστήριος θυρεοειδής
- απόφραξη του καθετήρα έγχυσης

### **Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες**

Δεν είναι γνωστό πόσα άτομα προσβάλλονται:

- συσσώρευση υγρού στους πνεύμονες (πνευμονικό οίδημα)
- αύξηση του σακχάρου (γλυκόζη) στο αίμα

## **5. Πώς να φυλάσσεται το Flolan**

Φυλάξτε αυτό το φάρμακο σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση.

Να μην φυλάσσεται σε θερμοκρασία πάνω από 25°C.

Να φυλάσσετε το Flolan σε ξηρό μέρος.

Φυλάσσετε στην αρχική εξωτερική χάρτινη συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μην καταψύχετε.

### **Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση**

Μόλις διαλυθεί η κόνις του Flolan και αραιωθεί θα πρέπει ιδανικά να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Αν το Flolan σας χορηγείται με τη χρήση αντλίας έγχυσης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί μία ‘παγοκύστη’ για να διατηρηθεί η θερμοκρασία του διαλύματος.

Όταν χρησιμοποιείτε ‘παγοκύστη’, το διάλυμα μπορεί να αποθηκευτεί στην αντλία για έως 24 ώρες σε θερμοκρασία 2-8°C εάν είναι απαραίτητο.

Η παγοκύστη πρέπει να αλλάζεται τακτικά κατά τη διάρκεια της ημέρας ώστε να διατηρηθεί η θερμοκρασία του διαλύματος.

Αν δεν χρησιμοποιείτε ‘παγοκύστη’, το διάλυμα μπορεί να αποθηκευτεί στην αντλία:

- για έως 12 ώρες στους 25°C, εφόσον έχει μόλις παρασκευαστεί
- για μέγιστο διάστημα 8 ωρών εφόσον έχει παρασκευαστεί προηγουμένως και έχει αποθηκευτεί στους 2-8°C.

### **Αιμοκάθαρση**

Μόλις το Flolan διαλυθεί και αραιωθεί, τυχόν μη χρησιμοποιηθέν διάλυμα μπορεί να αποθηκευτεί στους 25°C και να χρησιμοποιηθεί εντός 12 ωρών.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Flolan**

Η δραστική ουσία είναι η νατριούχος εποπροστενόλη. Το Flolan σε μορφή Ένεσης διατίθεται σε διαφορετικές περιεκτικότητες.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει είτε:

- 0,5 mg νατριούχο εποπροστενόλη
- 1,5 mg νατριούχο εποπροστενόλη

Τα άλλα συστατικά είναι Μαννιτόλη, Γλυκίνη, Χλωριούχο Νάτριο, Υδροξείδιο του Νατρίου και Ύδωρ.

### **Ποια είναι η εμφάνιση του Flolan και τα περιεχόμενα της συσκευασίας**

#### **Ένεση:**

Το Flolan είναι ενέσιμο διάλυμα που αποτελείται από κόνι και διαλύτη. Η κόνις είναι λευκού ή υπόλευκου χρώματος και ο διαλύτης είναι διαυγής και άχρωμος.

Διατίθενται τέσσερις συσκευασίες του Flolan για χρήση στην αντιμετώπιση της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης και τα περιεχόμενα της κάθε συσκευασίας περιλαμβάνουν:

- Ένα φιαλίδιο κόνεως των 0,5 mg και ένα ή δύο φιαλίδια διαλύτη και μία μονάδα φίλτρου.
- Ένα φιαλίδιο κόνεως των 1,5 mg και ένα ή δύο φιαλίδια διαλύτη και μία μονάδα φίλτρου.
- Ένα φιαλίδιο κόνεως των 0,5 mg.
- Ένα φιαλίδιο κόνεως των 1,5 mg.

Ενδέχεται να μην κυκλοφορούν όλα τα μεγέθη συσκευασίας σε όλες τις αγορές

### **Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας και παραγωγός**

[Βλέπε Παράρτημα I – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

{Όνομα και διεύθυνση}

<{τηλέφωνο}>

<{φαξ}>

<{e-mail}>

**Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί στα Κράτη Μέλη του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ) με τις ακόλουθες ονομασίες:**

[Βλέπε Παράρτημα I – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**Το παρόν φύλλο οδηγιών αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

<----->  
Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε γιατρούς ή επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης:

## **7. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΕΣ ΠΑΡΟΧΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ ΥΓΕΙΑΣ**

### **Αιμοδιύλιση**

Διατίθεται μόνο μία συσκευασία για χρήση κατά την αιμοδιύλιση:

- Ένα φιαλίδιο κόνεως των 0,5 mg και ένα φιαλίδιο διαλύτη

### **Ανασύσταση:**

1. Χρησιμοποιείτε μόνο το διαλύτη που παρέχεται για την ανασύσταση
2. Αναρροφήστε περίπου 10 mL διαλύτη σε μία στείρα σύριγγα, και ενέστε στο φιαλίδιο που περιέχει 0,5 mg λυοφιλοποιημένη κόνι Flolan και ανακινήστε απαλά μέχρι να διαλυθεί η κόνις.
3. Αναρροφήστε στη σύριγγα το διάλυμα Flolan που προκύπτει, επανεγχύστε το στο υπόλοιπο όγκο διαλύτη και αναμειξτε καλά.

Το διάλυμα αυτό αναφέρεται πλέον ως πυκνό διάλυμα και περιέχει 10.000 νανογραμμάρια ανά mL Flolan. Μόνο αυτό το πυκνό διάλυμα είναι κατάλληλο για περαιτέρω αραιώση πριν από τη χρήση. Όταν 0,5 mg κόνεως Flolan ανασυσταθούν με 50 mL διαλύτη, η τελική ένεση έχει pH περίπου 10,5 και περιεκτικότητα σε ιόντα νατρίου περίπου 56 mg.

### Αραιώση:

Το πυκνό διάλυμα συνήθως αραιώνεται περαιτέρω πριν από τη χρήση. Μπορεί να αραιωθεί με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9% w/v, υπό την προϋπόθεση ότι δεν υπερβαίνεται η αναλογία 6 όγκων διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0,9% w/v σε 1 όγκο πυκνού διαλύματος π.χ. 50 mL πυκνού διαλύματος αραιώνονται περαιτέρω με ανώτερο όριο τα 300 mL διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0,9% w/v.

Άλλα κοινά ενδοφλέβια υγρά δεν είναι κατάλληλα για την αραιώση του πυκνού διαλύματος διότι δεν διατηρείται το απαιτούμενο pH. Τα διαλύματα Flolan είναι λιγότερο σταθερά σε χαμηλό pH.

Για την αραιώση του πυκνού διαλύματος, αναρροφήστε σε μεγαλύτερη σύριγγα και στη συνέχεια προσαρμόστε το στείρο φίλτρο στη σύριγγα.

Διανείμετε το πυκνό διάλυμα απευθείας στο επιλεγμένο διάλυμα έγχυσης χρησιμοποιώντας σταθερή αλλά όχι υπερβολική πίεση. Ο τυπικός χρόνος που απαιτείται για τη διήθηση 50 mL πυκνού διαλύματος είναι 70 δευτερόλεπτα. Αναμειγνύετε καλά.

Η μονάδα φίλτρου πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο μία φορά και στη συνέχεια να απορρίπτεται.

Μόλις ανασυσταθούν και αραιωθούν σύμφωνα με τις ανωτέρω οδηγίες, τα διαλύματα έγχυσης Flolan έχουν pH περίπου 10 και θα διατηρήσουν το 90% της αρχικής τους δραστηριότητας για περίπου 12 ώρες στους 25°C.

Υπολογισμός του ρυθμού έγχυσης:

Ο ρυθμός έγχυσης μπορεί να υπολογισθεί από τον ακόλουθο τύπο:

$$\text{Ρυθμός έγχυσης (mL/λεπτό)} = \frac{\text{δόση (νανογραμμάρια/kg/λεπτό)} \times \text{σωματικό βάρος (kg)}}{\text{συγκέντρωση του διαλύματος (νανογραμμάρια/mL)}}$$

$$\text{Ρυθμός έγχυσης (mL/h)} = \text{Ρυθμός έγχυσης (mL/λεπτό)} \times 60$$

Για χορήγηση με αντλία ικανή να παρέχει συνεχείς εγχύσεις μικρού όγκου, κατάλληλα υποπολλαπλάσια του πυκνού διαλύματος μπορούν να αραιωθούν με στείρο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9% w/v.

### Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση

Υπάρχουν τέσσερις διαθέσιμες συσκευασίες για χρήση στην αντιμετώπιση της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης και είναι οι εξής:

- Ένα φιαλίδιο κόνεως των 0,5 mg και ένα ή δύο φιαλίδια διαλύτη και μία μονάδα φίλτρου.
- Ένα φιαλίδιο κόνεως των 1,5 mg και ένα ή δύο φιαλίδια διαλύτη και μία μονάδα φίλτρου.
- Ένα φιαλίδιο κόνεως των 0,5 mg.
- Ένα φιαλίδιο κόνεως των 1,5 mg.

Ενδέχεται να μην κυκλοφορούν όλα τα μεγέθη συσκευασίας σε όλες τις αγορές.

Αρχικά πρέπει να χρησιμοποιηθεί η συσκευασία που περιέχει το διαλύτη. Κατά τη διάρκεια χρόνιας θεραπείας με Flolan, η τελική συγκέντρωση του διαλύματος μπορεί να αυξηθεί με την προσθήκη επιπλέον 0,5 mg ή φιαλιδίου που περιέχει 1,5 mg λυοφιλοποιημένου Flolan.

Μόνο φιαλίδια με την ίδια ποσότητα με εκείνη που περιλαμβάνεται στην αρχική συσκευασία πρώτης χρήσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αύξηση της τελικής συγκέντρωσης του διαλύματος.

### **Ανασύσταση:**

1. Χρησιμοποιείτε μόνο το διαλύτη που παρέχεται για την ανασύσταση.
2. Αναρροφήστε περίπου 10 mL διαλύτη σε μία στείρα σύριγγα, και ενέστε το περιεχόμενο της σύριγγας στο φιαλίδιο που περιέχει κόνι Flolan και ανακινήστε απαλά μέχρι να διαλυθεί η κόνις.
3. Αναρροφήστε στη σύριγγα το διάλυμα Flolan που προκύπτει, επανεγχύστε το στον υπόλοιπο όγκο διαλύτη και αναμείξτε καλά.

Το διάλυμα αυτό αναφέρεται πλέον ως πυκνό διάλυμα και περιέχει είτε 10.000 (για την περιεκτικότητα των 0,5 mg) ή 30.000 ναογραμμάρια ανά mL Flolan (για την περιεκτικότητα των 1,5 mg). Μόνο αυτό το πυκνό διάλυμα είναι κατάλληλο για περαιτέρω αραιώση πριν από τη χρήση. Όταν 0,5 mg κόνεως Flolan ανασυσταθούν με 50 mL διαλύτη, η τελική ένεση έχει pH περίπου 10,5 και περιεκτικότητα σε ιόντα νατρίου περίπου 56 mg.

### **Αραιώση:**

Το Flolan μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε ως πυκνό διάλυμα ή σε αραιωμένη μορφή για την αντιμετώπιση της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης. Μόνο ο διαλύτης που παρέχεται μπορεί να χρησιμοποιηθεί για περαιτέρω αραιώση του ανασυσταθέντος Flolan. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9% w/v όταν το Flolan πρόκειται να χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης.

Για την αραιώση του πυκνού διαλύματος, αναρροφήστε σε μεγαλύτερη σύριγγα και στη συνέχεια προσαρμόστε το στείρο φίλτρο στη σύριγγα.

Διανείμετε το πυκνό διάλυμα απευθείας στο διαλύτη χρησιμοποιώντας σταθερή αλλά όχι υπερβολική πίεση. Ο τυπικός χρόνος που απαιτείται για τη διήθηση 50 mL πυκνού διαλύματος είναι 70 δευτερόλεπτα. Αναμειγνύετε καλά.

Το φίλτρο πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο μία φορά και στη συνέχεια να απορρίπτεται.

Οι συγκεντρώσεις που χρησιμοποιούνται συνήθως στην αντιμετώπιση της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης είναι οι ακόλουθες:

- 5.000 ναογραμμάρια/mL – Ένα φιαλίδιο που περιέχει 0,5 mg Flolan ανασυσταμένο και αραιωμένο σε συνολικό όγκο 100 mL σε διαλύτη.
- 10.000 ναογραμμάρια/mL – Δύο φιαλίδια που περιέχουν 0,5 mg Flolan ανασυσταμένο και αραιωμένο σε συνολικό όγκο 100 mL σε διαλύτη.
- 15.000 ναογραμμάρια/mL – Ένα φιαλίδιο που περιέχει 1,5 mg Flolan ανασυσταμένο και αραιωμένο σε συνολικό όγκο 100 mL σε διαλύτη.

### **Υπολογισμός του ρυθμού έγχυσης:**

Ο ρυθμός έγχυσης μπορεί να υπολογισθεί από τον ακόλουθο τύπο:

$$\text{Ρυθμός έγχυσης (mL/λεπτό)} = \frac{\text{δόση (ναογραμμάρια/kg/λεπτό)} \times \text{σωματικό βάρος (kg)}}{\text{συγκέντρωση του διαλύματος (ναογραμμάρια/mL)}}$$

$$\text{Ρυθμός έγχυσης (mL/h)} = \text{Ρυθμός έγχυσης (mL/λεπτό)} \times 60$$

Υψηλότεροι ρυθμοί έγχυσης και ως εκ τούτου διαλύματα με μεγαλύτερη συγκέντρωση μπορεί να είναι απαραίτητα με την μακροχρόνια χορήγηση του Flolan.

### **Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε τον περιέκτη στην εξωτερική χάρτινη συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Διατηρείστε το στεγνό.

Μην καταψύχετε.

Κάθε παγοκύστη πρέπει να είναι σε θέση να διατηρήσει τη θερμοκρασία του ανασυσταθέντος διαλύματος.

Να αποθηκεύετε σε θερμοκρασία μεταξύ 2 και 8°C για όλη την περίοδο χορήγησης.

Η ανασύσταση και η αραίωση θα πρέπει να πραγματοποιούνται αμέσως πριν τη χρήση.

Ο διαλύτης δεν περιέχει συντηρητικά, συνεπώς το φιαλίδιο πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο μία φορά και στη συνέχεια να απορρίπτεται.