SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Flolan 1,5 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Epoprostenol 1,5 mg poeder voor oplossing voor infusie:
Elke injectieflacon bevat natriumepoprostenol equivalent aan 1,5 mg epoprostenol.

Eén ml van de gereconstitueerde concentraat oplossing bevat 30.000 nanogram epoprostenol (als natriumepoprostenol) (1,5 mg epoprostenol in 50 ml oplosmiddel).

Hulpstoffen met bekend effect:
De hoeveelheid natrium in de gereconstitueerde concentraat oplossing is gelijk aan ongeveer 73 mg.
De hoeveelheid natrium in het poeder voor oplossing voor infusie is gelijk aan ongeveer 3 mg per injectieflacon.
De hoeveelheid natrium in het oplosmiddel voor parenteraal gebruik is gelijk aan ongeveer 70 mg per injectieflacon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie.

Poeder voor oplossing voor infusie:

- Wit of gebroken wit gevriesdroogd poeder

Oplosmiddel voor parenteraal gebruik:

- Heldere, kleurloze oplossing (pH 11,7 12,3)

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Flolan is geïndiceerd voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) (idiopathische of overerfbare PAH en PAH geassocieerd met bindweefselaandoeningen) bij patiënten met WHO functionele klasse III en IV-symptomen om zo de inspanningscapaciteit te verbeteren (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Epoprostenol is uitsluitend bestemd voor continue infusie via de intraveneuze route.

De behandeling mag alleen geïnitieerd en gecontroleerd worden door een arts die ervaring heeft met de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie.

Korte termijn (acute) titratie:

Deze procedure moet worden uitgevoerd in een ziekenhuis met adequate reanimatie apparatuur.

Een korte termijn titratie procedure via een perifere of centrale veneuze lijn is noodzakelijk om de infuussnelheid voor de lange termijn infusie te kunnen vaststellen. De initiële infuussnelheid is 2 nanogram/kg/min en wordt, elke 15 minuten of langer, met stappen van 2 nanogram/kg/min verhoogd totdat een maximaal hemodynamisch effect is bereikt of dosis-limiterende farmacologische effecten optreden.
Wanneer de initiële infuussnelheid van 2 nanogram/kg/min niet verdragen wordt, dient een lagere dosis te worden bepaald die wel door de patiënt verdragen wordt.

Lange termijn continue infusie:

Een lange termijn continue infusie van Flolan wordt via een centrale veneuze katheter toegediend. Totdat een centrale toegang tot stand gebracht is, kan tijdelijk gebruik gemaakt worden van perifere intraveneuze toediening. Lange termijn infusie wordt gestart bij een concentratie die 4 nanogram/kg/min lager is dan de maximaal verdragen dosis, die is bepaald tijdens de korte termijn titratie. Indien de maximaal verdragen dosis 5 nanogram/kg/min of minder is, dient het lange termijn infuus gestart te worden met 1 nanogram/kg/min.

Dosisaanpassingen:

Veranderingen van de lange termijn infuussnelheid moeten gebaseerd zijn op het aanhouden, terugkeren of verergeren van de symptomen van pulmonale arteriële hypertensie bij de patiënt, of op het optreden van bijwerkingen die veroorzaakt worden door overmatige doses Flolan.

In het algemeen is een verhoging van de initiële lange termijn dosering te verwachten. Verhoging van de dosis moet overwogen worden als de pulmonale arteriële hypertensiesymptomen aanhouden, of terugkeren na een aanvankelijke verbetering. De infuussnelheid wordt verhoogd in stappen van 1 tot 2 nanogram/kg/min met een dusdanig tijdsinterval zodat een beoordeling van het klinisch beloop mogelijk is. Het tijdsinterval moet minstens 15 minuten bedragen. Wanneer een nieuwe infuussnelheid is ingesteld, moet de patiënt geobserveerd worden en moet de bloeddruk en de hartslag (zowel in liggende als staande positie), gedurende enkele uren, gemeten worden om te verzekeren dat de nieuwe dosis verdragen wordt.

Tijdens de lange termijn infusie kunnen, zoals tijdens de titratie, dosisafhankelijke farmacologische effecten optreden. Hierbij kan het nodig zijn de infuussnelheid te verlagen, maar soms verdwijnt een bijwerking zonder aanpassing van de dosering. Verlaging van de dosis dient geleidelijk te gebeuren, in stappen van 2 nanogram/kg/min per 15 minuten of langer, totdat de dosisbeperkende effecten verdwijnen. Het abrupt stopzetten van Flolan of plotselinge grote verlagingen in de infuussnelheid dienen te worden vermeden vanwege het risico op potentiële fatale rebound effecten (zie rubriek 4.4). Met uitzondering van levensbedreigende situaties (zoals bewusteloosheid, collaps, enz.) dient de infuussnelheid van Flolan alleen onder leiding van een arts te worden aangepast.

Ouderen
Er is geen specifieke informatie over het gebruik van Flolan bij patiënten van 65 jaar en ouder voor pulmonale arteriële hypertensie. In het algemeen moet de dosering voor een oudere patiënt voorzichtig worden afgewogen op basis van de hogere frequentie van verminderde lever-, nier- of cardiale functie en van bijkomende ziekten of het gebruik van andere geneesmiddelen.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van epoprostenol bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Voorzorgen die moeten worden genomen voor manipulatie of toediening van het geneesmiddel.

Nieuw bereide oplossingen voor infusie (hetzij als een geconcentreerde oplossing hetzij als verder verdunde oplossing) kunnen onmiddellijk worden toegediend of maximaal 8 dagen bewaard tussen 2 °C en 8 °C voor de toediening. Na de bereiding of de bewaring, moet de oplossing voor infusie worden gebruikt binnen 48 uur indien bewaard bij maximaal 25 °C of binnen 36 uur indien bewaard bij maximaal 30 °C of binnen 24 uur indien bewaard bij maximaal 35 °C of binnen 12 uur indien bewaard bij maximaal 40 °C (zie rubriek 6.3).

Epoprostenol oplossing, gereconstitueerd met oplosmiddel (pH 11,7 - 12,3), mag niet worden gebruikt met bereidings- of toedieningsmateriaal dat polyethyleentereftalaat (PET) of polyethyleentereftalaatglycol (PETG) bevat (zie rubrieken 6.2 en 6.6).

De gereconstitueerde oplossing moet voorafgaand aan de toediening worden geïnspecteerd. Het gebruik is verboden als er een verkleuring of deeltjes worden gezien.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Epoprostenol mag niet als bolusinjectie worden toegediend.

4.3 Contra-indicaties

Flolan is gecontra-indiceerd bij patiënten:

- met bekende overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- met congestieve hartinsufficiëntie veroorzaakt door een ernstige disfunctie van het linkerventrikel.
- Flolan mag niet chronisch worden gebruikt bij patiënten die een pulmonaal oedeem ontwikkelen tijdens de titratie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Omwille van de hoge pH van de finale oplossing, dient zorg te worden besteed om extravasatie tijdens de toediening te vermijden, en bijgevolg het risico op weefselbeschadiging.

Flolan is een krachtige pulmonale en systemische vasodilatator. De cardiovasculaire effecten die zich voordoen tijdens de infusie verdwijnen binnen 30 min na het beëindigen van de toediening.

Flolan is een krachtig anti-aggregans. Daarom moet rekening worden gehouden met een verhoogd risico op hemorragische verwikkelingen, in het bijzonder bij patiënten met andere risicofactoren voor bloeding (zie rubriek 4.5).

Wanneer tijdens de toediening van Flolan een ernstige bloeddrukdaling optreedt, moet de dosis verlaagd worden of het infuus worden stopgezet. In geval van overdosering kan ernstige hypotensie optreden, die tot bewustzijnsverlies kan leiden (zie rubriek 4.9).

Tijdens de toediening van Flolan moeten de bloeddruk en de hartslag opgevolgd worden.

Flolan kan zowel toename als afname van de hartslag veroorzaken. Men denkt dat deze verandering afhankelijk is van het basale hartritme en van de toegediende Flolan concentratie.

De effecten van Flolan op de hartslag kunnen gemaskeerd worden door gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen met een werking op de cardiovasculaire reflexen.

Extreme voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een kransslagaderaandoening.

Er zijn gevallen gerapporteerd van verhoogde serum glucosespiegel (zie rubriek 4.8).

Het oplosmiddel bevat geen bewaarmiddel. Daarom mag de injectieflacon maar éénmaal gebruikt worden en moet deze daarna weggegooid worden.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat natrium waarmee rekening moet worden gehouden bij patiënten met een gecontroleerd natrium dieet.

De hoeveelheid natrium in de gereconstitueerde concentraatoplossing is ongeveer 73 mg, overeenkomend met ongeveer 4% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

De hoeveelheid natrium in het poeder voor oplossing voor infusie is ongeveer 3 mg per injectieflacon, overeenkomend met ongeveer 0,2% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

De hoeveelheid natrium in het oplosmiddel voor parenteraal gebruik is ongeveer 70 mg per injectieflacon, overeenkomend met ongeveer 4% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Enkele patiënten met pulmonale arteriële hypertensie hebben tijdens de titratie een pulmonaal oedeem ontwikkeld. Dit kan geassocieerd zijn met een pulmonale veno-occlusieve ziekte. Flolan mag niet chronisch worden gebruikt bij patiënten die een pulmonaal oedeem ontwikkelen tijdens de titratie (zie rubriek 4.3).

Plotse stopzetting of onderbreking van de infusie moet vermeden worden, behalve in levensbedreigende omstandigheden. Een plotse onderbreking van de behandeling kan een terugval van pulmonale hypertensie veroorzaken, met als gevolg duizeligheid, asthenie, toegenomen dyspneu, en kan dodelijk zijn (zie rubriek 4.2).

Flolan wordt toegediend via een continue infusie via een centrale veneuze katheter met behulp van een kleine, draagbare permanente infuuspomp. Behandeling met Flolan vereist daarom toewijding van de patiënt met betrekking tot de reconstitutie van steriele geneesmiddelen, toediening van geneesmiddelen, verzorging van de permanente centrale veneuze katheter alsook toegang tot intensieve en voortdurende patiëntenvoorlichting.

Steriele technieken moeten strikt gevolgd worden bij het bereiden van het geneesmiddel en het onderhoud van de katheter. Zelfs kortstondige onderbrekingen in de toediening van Flolan kunnen leiden tot een snelle symptomatische verslechtering. De beslissing om Flolan als therapie voor pulmonale arteriële hypertensie toe te dienen, moet gebaseerd zijn op het besef van de patiënt dat er een grote waarschijnlijkheid is dat het gebruik van Flolan gedurende lange periodes, mogelijk jaren, nodig is. Het vermogen van de patiënt om een permanente intraveneuze katheter en infuuspomp te aanvaarden en te verzorgen moet zorgvuldig overwogen worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er wordt aangeraden het gebruikelijke stollingsonderzoek te verrichten wanneer Flolan wordt toegediend aan patiënten die gelijktijdig anticoagulantia krijgen.

De vasodilaterende werking van Flolan kan versterken of versterkt worden door de gelijktijdige toediening van andere vasodilatatoren.

Zoals vastgesteld voor andere prostaglandineanalogen, kan Flolan de trombolytische werkzaamheid van de weefsel plasminogeen activator (t-PA) verminderen door een verhoogde hepatische klaring van de t-PA.

Wanneer NSAIDs of andere middelen die de trombocytenaggregatie beïnvloeden gelijktijdig gebruikt worden met Flolan, kan Flolan de kans op bloedingen verhogen.

Patiënten die met digoxine behandeld worden, kunnen een verhoogde plasmaconcentratie digoxine vertonen na het starten van de behandeling met Flolan. Ook al is deze stijging tijdelijk, toch kan ze gepaard gaan met klinisch significante effecten bij patiënten die gevoelig zijn voor de toxiciteit van digoxine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van epoprostenol bij zwangere vrouwen.
De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).
Vanwege de afwezigheid van alternatieve geneesmiddelen kan epoprostenol worden gebruikt bij vrouwen die ervoor kiezen hun zwangerschap voort te zetten ondanks het bekende risico van pulmonale arteriële hypertensie gedurende de zwangerschap.

Borstvoeding
Het is niet bekend of epoprostenol of metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten.
Borstvoeding moet worden gestopt tijdens behandeling met Flolan.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen gegevens over de effecten van epoprostenol op de vruchtbaarheid van mensen. Reproductiestudies in dieren laten geen schadelijke effecten op de vruchtbaarheid zien (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Pulmonale arteriële hypertensie en de bijbehorende behandeling kunnen de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen, beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen zijn hieronder geklasseerd per orgaanstelsel en per frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100 tot < 1/10); soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100); zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000) en frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Vaak	Sepsis, septikemie (hoofdzakelijk te wijten aan de toedieningswijze van Flolan)[1]
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	

Vaak	Verminderd aantal bloedplaatjes, allerlei bloedingen (bijv. pulmonaal, gastro-intestinaal, epistaxis, intracraniaal, postproceduraal, retroperitoneaal)
Frequentie niet bekend	Splenomegalie, hypersplenisme
Endocriene aandoeningen	
Zeer zelden	Hyperthyreoïdie
Psychische stoornissen	
Vaak	Angst, zenuwachtigheid
Zeer zelden	Agitatie
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Hoofdpijn
Hartaandoeningen	
Vaak	Tachycardie[2], bradycardie[3]
Frequentie niet bekend	High-output hartfalen
Bloedvataandoeningen	
Zeer vaak	Warmteopwellingen van het gelaat (zelfs waargenomen bij patiënten onder anesthesie)
Vaak	Hypotensie
Zeer zelden	Bleekheid
Frequentie niet bekend	Ascites
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Frequentie niet bekend	Pulmonaal oedeem
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Nausea, braken, diarree
Vaak	Abdominale kolieken, soms gemeld als abdominale last
Soms	Droge mond
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	Rash
Soms	Zweten
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Zeer vaak	Kaakpijn
Vaak	Artralgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	Pijn (niet gespecificeerd)
Vaak	Pijn ter hoogte van de inspuitplaats*, pijn in de borstkas
Zelden	Lokale infectie*

Zeer zelden	Roodheid van de infuusplaats*, occlusie van de lange IV-katheter*, vermoeidheid, beklemd gevoel in de borst
Onderzoeken	
Frequentie niet bekend	Verhoging van glucose in het bloed
* Geassocieerd met de toedieningwijze van Flolan.	
[1] Kathetergerelateerde infecties veroorzaakt door organismen die niet per definitie pathogeen zijn (zoals micrococcus) zijn gemeld.	
[2] Tachycardie is gemeld als reactie op Flolan in doseringen van 5 nanogram/kg/min en lager.	
[3] Bij gezonde vrijwilligers werd bradycardie, soms gepaard gaande met orthostatische hypotensie, waargenomen bij dosissen Flolan hoger dan 5 nanogram/kg/min. Men nam bradycardie waar die gepaard ging met een aanzienlijke daling van de systolische en diastolische bloeddruk na IV toediening aan gezonde, bewuste vrijwilligers van een dosis Flolan equivalent aan 30 nanogram/kg/min.	

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Het belangrijkste symptoom bij overdosering is waarschijnlijk hypotensie.
In het algemeen worden bij overdosering met Flolan versterkte farmacologische effecten van het geneesmiddel gezien (zoals hypotensie en complicaties van hypotensie).
In geval van een overdosering, verminder de dosering of stop de infusie en stel passende ondersteunende maatregelen in; bijvoorbeeld een plasmavolume-expansie en/of aanpassing van het debiet van de pomp.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antitrombotische middelen, bloedplaatjesaggregatieremmers uitgezonderd heparine, ATC-code: B01AC09.

Werkingsmechanisme
Natriumepoprostenol, het mononatriumzout van epoprostenol, is een van nature voorkomend prostaglandine, dat geproduceerd wordt door de intima van bloedvaten. Het is de meest krachtige remmer van de trombocytenaggregatie die bekend is. Het is ook een krachtige vasodilatator.

De meeste effecten van epoprostenol worden uitgeoefend door stimulatie van adenylaatcyclase, wat leidt tot verhoging van de intracellulaire spiegels van cyclisch adenosine-3'5'-monofosfaat (cAMP). Sequentiële stimulatie van adenylaatcyclase, gevolgd door activatie van fosfodiësterase, is beschreven in humane trombocyten. Verhoogde cAMP spiegels reguleren de intracellulaire calciumconcentratie door het stimuleren van de calciumverwijdering. Zo wordt de bloedplaatjesaggregatie uiteindelijk geremd door de reductie van cytoplasmatisch calcium waarvan de vormverandering, aggregatie en vrijgifte-reactie van de plaatjes afhankelijk is.

Farmacodynamische effecten
Een infusie van 4 nanogram/kg/min gedurende 30 minuten bleek geen significant effect te hebben op de hartslag of bloeddruk, al kan flushing in het gezicht optreden bij deze spiegels.

Intraveneuze infusies met epoprostenol tot 15 minuten kunnen leiden tot dosisafhankelijke verhogingen van de cardiale index (CI) en het slagvolume (SV) en tot dosisafhankelijke verlagingen van de pulmonale vasculaire weerstand (PVR), de totale pulmonale weerstand (TPR) en de gemiddelde systemische arteriële bloeddruk (SAPm). De effecten van epoprostenol op de gemiddelde pulmonale arteriedruk (PAPm) bij patiënten met PPH bleken variabel en gering.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
Langdurige continue infusie met epoprostenol bij patiënten met idiopathische of erfelijke PAH werd onderzocht in 2 prospectieve, open, gerandomiseerde studies met een duur van 8 en 12 weken (respectievelijk N=25 en N=81), waarbij behandeling met epoprostenol plus conventionele behandeling werd vergeleken met conventionele behandeling alleen. De conventionele behandeling varieerde van de ene tot de andere patiënt en bestond uit enkele of alle van de volgende: anticoagulantia bij nagenoeg alle patiënten, orale vasodilatatoren, diuretica en digoxine bij de helft tot twee derde van de patiënten; en extra zuurstof bij ongeveer de helft van de patiënten. Alle patiënten waren ofwel functionele klasse III of IV volgens de classificatie van de *New York Heart Association* (NYHA), met uitzondering van 2 patiënten met functionele klasse II. Aangezien de resultaten van de 2 studies vergelijkbaar waren, worden de gebundelde resultaten besproken. De medianen voor de gecombineerde aanvangswaarden voor de 6-minuten looptest voor de groep met conventionele behandeling en de groep met epoprostenol plus conventionele behandeling bedroegen respectievelijk 266 en 301 meter.

Verbetering vanuit aanvangswaarde van de cardiale index (0,33 vs. -0,12 l/min/m^2), het slagvolume (6,01 vs. -1,32 ml/slag), de arteriële zuurstofsaturatie (1,62 vs. -0,85%), de gemiddelde pulmonale arteriedruk (-5,39 vs. 1,45 mm Hg), de gemiddelde rechter atriumdruk (-2,26 vs. 0,59 mm Hg), de totale longweerstand (-4,52 vs. 1,41 Wood E), de pulmonale vasculaire weerstand (-3,60 vs. 1,27 Wood E) en de systemische vasculaire weerstand (-4,31 vs. 0,18 Wood E) waren statistisch verschillend voor patiënten die langdurig epoprostenol kregen tegenover zij die dat niet kregen. De gemiddelde systemische arteriële bloeddruk was niet significant verschillend voor beide groepen
(-4,33 vs. -3,05 mm Hg). Deze hemodynamische verbeteringen bleven behouden wanneer epoprostenol gedurende ten minste 36 maanden werd toegediend tijdens een open, niet-gerandomiseerde studie.
Een statistisch significante verbetering van de inspanningsactiviteit (p=0,001), gemeten aan de hand van de 6-minuten looptest, werd waargenomen bij patiënten die continu intraveneus epoprostenol plus conventionele behandeling kregen (N=52) gedurende 8 of 12 weken, in vergelijking met degenen die uitsluitend conventionele behandeling kregen (N=54) (gecombineerde week 8 en 12 wijziging ten opzichte van de aanvangswaarde - mediaan: 49 vs. -4 meter; gemiddelde: 55 vs. -4 meter). De verbeteringen traden reeds in de eerste week van de behandeling op. Aan het eind van de behandelingsperiode van de 12 weken durende studie was de overleving verbeterd bij patiënten met NYHA functionele klasse III en IV. Acht van de 40 (20%) patiënten op uitsluitend conventionele behandeling waren overleden terwijl geen van de 41 patiënten op epoprostenol overleden was (p=0,003).
Langdurige continue infusie met epoprostenol bij patiënten met PAH/SSD werd onderzocht in een prospectieve, open, gerandomiseerde, 12 weken durende studie, waarbij behandeling met epoprostenol plus conventionele behandeling (N=56) werd vergeleken met uitsluitend conventionele behandeling (N=55). Met uitzondering van 5 patiënten met NYHA functionele klasse II, waren alle patiënten ofwel functionele klasse III of IV. De conventionele behandeling varieerde van patiënt tot patiënt en bestond uit enkele of alle van de volgende: anticoagulantia bij nagenoeg alle patiënten, extra zuurstof en diuretica bij twee derde van de patiënten, orale vasodilatatoren bij 40% van de patiënten en digoxine bij een derde van de patiënten. Het primaire werkzaamheidseindpunt voor dit onderzoek was verbetering van de 6-minuten looptest. De mediane aanvangswaarden voor de groep op conventionele en de groep op epoprostenol plus conventionele behandeling bedroegen respectievelijk 240 en 270 meter. Een statistisch significante verbetering van de CI en statistisch significante dalingen van de PAPm, RAPm, PVR en SAPm werden gezien na 12 weken behandeling bij patiënten die langdurig epoprostenol kregen in vergelijking tot degenen die dat niet kregen.
Over 12 weken werd een statistisch verschil (p<0,001) waargenomen in de wijziging ten opzichte van de aanvangswaarde van de 6-minuten looptest in de groep die epoprostenol plus conventionele behandeling kregen in vergelijking met de groep die conventionele behandeling alleen kreeg (mediaan: 63,5 vs. -36,0 meter; gemiddelde: 42,9 vs. -40,7 meter).
De verbeteringen traden bij sommige patiënten op aan het eind van de eerste week van de behandeling. Toename van de inspanningscapaciteit ging gepaard met een statistisch significante verbetering van dyspneu, gemeten volgens de Borg Dyspneu Index. In week 12 verbeterde de NYHA functionele klasse bij 21 van de 51 (41%) patiënten behandeld met epoprostenol, terwijl dit bij geen van de 48 patiënten die conventionele behandeling alleen kregen het geval was. De meerderheid van de patiënten in beide behandelingsgroepen (28/51 [55%] met epoprostenol en 35/48 [73%] met conventionele behandeling alleen) vertoonde echter geen verandering in functionele klasse, en 2/51 (4%) met epoprostenol en 13/48 (27%) met conventionele behandeling alleen verslechterden.
Er werd geen statistisch verschil in overleving waargenomen over 12 weken bij PAH/SSD-patiënten die behandeld werden met epoprostenol in vergelijking met degenen die uitsluitend conventionele behandeling kregen. Aan het eind van de behandelingsperiode waren 4 van de 56 (7%) patiënten op epoprostenol overleden, terwijl 5 van de 55 (9%) patiënten op enkel conventionele behandeling overleden waren.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Ten gevolge van de chemische instabiliteit, de hoge potentie en de korte halfwaardetijd van epoprostenol, is geen precieze en accurate analyse vastgesteld die geschikt is om de hoeveelheid epoprostenol in biologische vloeistoffen te bepalen.

Intraveneus toegediende epoprostenol wordt snel vanuit het bloed door het weefsel opgenomen.
Bij een normale fysiologische pH en temperatuur vervalt epoprostenol spontaan in 6-oxo-prostaglandine F_1-alfa, hoewel er ook enige enzymatisch degradatie is tot andere producten.

Na toediening van radiologisch gemerkte epoprostenol aan mensen werden ten minste 16 metabolieten gevonden; bij 10 daarvan werd de structuur bepaald.

In tegenstelling tot veel andere prostaglandines wordt epoprostenol niet gemetaboliseerd bij passage door de kleine bloedsomloop.

De halfwaardetijd van het spontane verval tot 6-oxo-prostaglandine F_1-alfa bij de mens bedraagt naar verwachting niet meer dan 6 minuten en is mogelijk slechts 2 tot 3 minuten, geschat op basis van de *in vitro* degradatiesnelheid van epoprostenol in vol menselijke bloed.

Na toediening van radiologisch gemerkte epoprostenol aan mensen, werd respectievelijk 82% en 4% van de radioactiviteit teruggevonden in de urine en feces.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Er is geen lange termijn dieronderzoek uitgevoerd naar het carcinogeen potentieel van epoprostenol.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder voor oplossing voor infusie:
Mannitol
Glycine
Natriumchloride
Natriumhydroxide (voor pH aanpassingen)

Oplosmiddel voor parenteraal gebruik:
Glycine
Natriumchloride
Natriumhydroxide (voor pH aanpassingen)
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

Bereidings- en toedieningsmateriaal dat PET of PETG bevat kan beschadigd worden indien gebruikt met epoprostenol oplossing gereconstitueerd met oplosmiddel (pH 11,7 - 12,3) en mag daarom niet worden gebruikt (zie rubriek 6.6).

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacons

Poeder voor oplossing voor infusie: 3 jaar

Oplosmiddel voor parenteraal gebruik: 36 maanden

Stabiliteit tijdens toediening

Voor oplossingen ≤ 150.000 ng/ml:
Nieuw bereide oplossingen voor infusie (hetzij als een geconcentreerde oplossing hetzij als verder verdunde oplossing) kunnen onmiddellijk worden toegediend of maximaal 8 dagen bewaard tussen 2 °C en 8 °C voor de toediening. Na de bereiding of de bewaring, moet de oplossing voor infusie worden gebruikt binnen:

- 48 uur indien bewaard bij maximaal 25 °C of
- 36 uur indien bewaard bij maximaal 30 °C of
- 24 uur indien bewaard bij maximaal 35 °C of
- 12 uur indien bewaard bij maximaal 40 °C.

Vernietig elke ongebruikte oplossing na het verstrijken van deze periode.

Voor oplossingen > 150.000 ng/ml en ≤ 300.000 ng/ml:
Gereconstitueerde oplossingen die maximaal 7 dagen zijn bewaard tussen 2 °C en 8 °C, moeten binnen 24 uur worden gebruikt bij maximaal 25 °C.
Nieuw bereide gereconstitueerde oplossingen, of oplossingen die maximaal 5 dagen zijn bewaard tussen 2 °C en 8 °C, moeten worden gebruikt binnen:

- 48 uur indien bewaard bij maximaal 25 °C of
- 24 uur indien bewaard bij maximaal 35 °C

Vernietig elke ongebruikte oplossing na het verstrijken van deze periode.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Poeder voor oplossing voor infusie:
De injectieflacons bewaren beneden 25 °C. Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking, ter bescherming tegen licht en vocht.

Oplosmiddel voor parenteraal gebruik:
De injectieflacons bewaren beneden 25 °C. Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking, ter bescherming tegen licht.
Het oplosmiddel bevat geen bewaarmiddel. Daarom mag de injectieflacon maar éénmaal gebruikt worden en moet deze daarna weggegooid worden.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Poeder voor oplossing voor infusie:
Kleurloze (type I) glazen injectieflacons met synthetische butylrubberen doppen en een aluminium kraag met een afklikbare bovenkant.

Oplosmiddel voor parenteraal gebruik:
Kleurloze plastic injectieflacons met synthetische butylrubberen doppen en een externe aluminium kraag met een verwijderbare afsluiting van paars plastic aan de bovenkant.

Injectieflaconadapter:
Een injectieflaconadapter van polycarbonaat en siliconen met PTFE filter.

Verpakkingen:
Er zijn twee presentaties beschikbaar in 1,5 mg voor gebruik bij een behandeling van pulmonale arteriële hypertensie:

- Eén 1,5 mg injectieflacon met poeder en één injectieflacon met oplosmiddel, een injectieflaconadapter en een filter.
- Eén 1,5 mg injectieflacon met poeder en twee injectieflacons met oplosmiddel, twee injectieflaconadapters en een filter.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

De stabiliteit van de Flolan-oplossingen is pH-afhankelijk. Enkel het meegeleverde oplosmiddel dient te worden gebruikt voor de reconstitutie van het gevriesdroogde Flolan, en alleen de geadviseerde infuusvloeistoffen, volgens de opgegeven verhoudingen, dienen te worden gebruikt voor verdere verdunning, anders wordt de vereiste pH mogelijk niet behouden.

Reconstitutie en verdunning van Flolan dienen te worden uitgevoerd onder aseptische omstandigheden.

Epoprostenol oplossing, gereconstitueerd met oplosmiddel (pH 11,7 - 12,3), mag niet worden gebruikt met bereidings- of toedieningsmateriaal dat PET of PETG bevat (zie rubriek 6.2). Gebaseerd op beschikbare gegevens van intern uitgevoerde testen en gepubliceerde literatuur, mag van de volgende bereidings- en toedoeningsmaterialen worden aangenomen dat zij geschikt zijn voor gebruik:

- Gewijzigd acryl
- Acrylonitril-butadieen-styreen (ABS)
- Cyclisch olefinepolymeer
- Polyamide
- Polyethersulfon
- Polyethyleen
- Polyisopreen
- Polyolefine
- Polypropyleen
- Polytetrafluoro-ethyleen (PTFE)
- Polyurethaan
- Polyvinylchloride (PVC) (geplastificeerd met bis(2-ethylhexyl)ftalaat [DEHP])
- Polyvinylideenfluoride (PVDF)
- Silicone

Ambulante pompen die compatibel zijn voor gebruik, zijn o.a.:

- CADD-Legacy 1
- CADD-Legacy PLUS
- CADD-Solis VIP (variabel infusie profiel)

Gemaakt door Smiths Medical.

Pompaccessoires die compatibel zijn voor gebruik, zijn o.a.:

- CADD-wegwerpmedicatiecassettereservoir van 50 ml en 100 ml van Smiths Medical.
- CADD-uitbreidingsset met een inlinefilter van 0,2 micron (CADD-uitbreidingsset met mannelijke luerlock, een luchteliminerende filter van 0,2 micron, een klep en een integrale antisifonklep met mannelijke luerlock) van Smiths Medical. De uitbreidingsset en de inlinefilter moeten minstens om de 48 uur worden vervangen.

Reconstitutie, verdunning en berekening van de infuussnelheid:

Bijzondere aandacht dient te worden gegeven aan het maken van verdunningen en het berekenen van de infuussnelheid. De onderstaande procedure dient zorgvuldig te worden gevolgd.

Er zijn twee verpakkingen beschikbaar van 1,5 mg voor gebruik bij een behandeling van pulmonale arteriële hypertensie:

- Eén injectieflacon met steriel, gevriesdroogd Flolan, overeenkomend met 1,5 mg Flolan geleverd met één 50 ml injectieflacon met oplosmiddel, een injectieflaconadapter en een filter.
- Eén injectieflacon met steriel, gevriesdroogd Flolan, overeenkomend met 1,5 mg Flolan geleverd met twee 50 ml injectieflacons met oplosmiddel, twee injectieflaconadapters en een filter.

Er zijn ook twee verpakkingen beschikbaar van 0,5 mg voor gebruik bij pulmonale arteriële hypertensie.

In eerste instantie dient een verpakking met oplosmiddel voor parenteraal gebruik te worden gebruikt. Tijdens chronische behandeling met Flolan kunnen oplossingen met hogere concentratie nodig zijn. De finale concentratie van de oplossing kan verhoogd worden door toevoeging van extra injectieflacons van 1,5 mg gevriesdroogd Flolan.

Alleen injectieflacons met een hoeveelheid gevriesdroogde Flolan identiek aan die in de opstart-verpakking, kunnen worden gebruikt om de finale concentratie van de oplossing te verhogen.

Reconstitutie:

1. Gebruik alleen het bijgeleverde steriele oplosmiddel voor reconstitutie.
2. Zuig ongeveer 10 ml van het steriele oplosmiddel op met een steriele injectiespuit door een injectieflaconadapter*.
3. Verwijder de spuit van de injectieflaconadapter. Bevestig een naald aan de spuit, injecteer de 10 ml van het steriele oplosmiddel in de injectieflacon met het gevriesdroogde epoprostenol en schud voorzichtig totdat het poeder is opgelost.
4. Zuig de verkregen epoprostenol-oplossing op in de injectiespuit, verwijder de naald, injecteer dit weer bij de rest van het steriele oplosmiddel door de injectieflaconadapter* en meng dit goed.

* Als alternatief voor de injectieflaconadapter kan een naald gebruikt worden.

Deze oplossing wordt nu aangeduid als geconcentreerde oplossing.

- Wanneer een verpakking met 1,5 mg epoprostenol wordt gereconstitueerd met 50 ml steriel oplosmiddel, resulteert dit in een concentratie van 30.000 nanogram/ml.

Verdunning:

In de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie kan Flolan gebruikt worden als geconcentreerde oplossing of na verdunning. Alleen geconcentreerde oplossingen zijn geschikt voor verdere verdunning met het steriele oplosmiddel voor het gebruik.

Alleen het bijgeleverde oplosmiddel mag gebruikt worden voor de verdere verdunning van de gereconstitueerde Flolan, waarbij voor elke extra injectieflacon met steriel oplosmiddel een nieuwe injectieflaconadapter moet worden gebruikt. Een 0,9% natriumchloride-oplossing (w/v) mag niet gebruikt worden wanneer Flolan gebruikt wordt in de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie omdat de gewenste pH niet kan worden gehandhaafd. Flolan-oplossingen zijn minder stabiel bij een lage pH. Flolan dient niet te worden toegediend in combinatie met andere parenterale oplossingen of geneesmiddelen wanneer het wordt gebruikt voor pulmonale arteriële hypertensie.

De finale oplossing moet voor toediening aan de patiënt worden gefiltreerd door een 0,22 of 0,20 micron filter. Het gebruik van een in-line filter als onderdeel van de infusieset tijdens de toediening verdient de voorkeur. Als alternatief, wanneer een in-line filtratie niet mogelijk is, moet de finale oplossing (ofwel als een geconcentreerde of als een verder verdunde oplossing) voor opslag in de medicatiecassette gefiltreerd worden met de verstrekte 0,22 micron filter waarbij een stevige, maar geen overmatige, kracht gebruikt moet worden. De gewoonlijke duur voor de filtratie van 50 ml oplossing is 70 seconden.

Wanneer een in-line filter is gebruikt tijdens de toediening, dan moet de in-line filter worden weggegooid wanneer de infusieset wordt gewisseld.

Wanneer een spuitfilter is gebruikt tijdens de bereiding, dan moet de spuitfilter alleen tijdens het bereiden worden gebruikt en daarna worden weggegooid.

In de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie zijn de volgende concentraties gebruikelijk:

- 15.000 nanogram/ml - 1,5 mg gereconstitueerd Flolan en verdund in een totaal volume van 100 ml in het oplosmiddel.

- 30.000 nanogram/ml - Twee injectieflacons met 1,5 mg gereconstitueerd Flolan en verdund in een totaal volume van 100 ml in het oplosmiddel.

Berekening van de infuussnelheid:

De infuussnelheid wordt berekend met de volgende formule:

$$\text{Infuussnelheid (ml/min)} = \frac{\text{dosering (nanogram/kg/min) x lichaamsgewicht (kg)}}{\text{concentratie van de oplossing (nanogram/ml)}}$$

Infuussnelheid (ml/uur) = infuussnelheid (ml/min) x 60

Voorbeelden van een aantal gebruikelijke concentraties in de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie staan hieronder vermeld.

Infuussnelheid bij een concentratie van 15.000 nanogram/ml

Voorbeeld voor dosering bij een concentratie van 15.000 nanogram/ml								
Dosering (nanogram/kg/min)	Lichaamsgewicht (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
4	0,5	0,6	0,8	1,0	1,1	1,3	1,4	1,6
6	0,7	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
	Infuussnelheid **in ml/uur**							

Infuussnelheid bij een concentratie van 30.000 nanogram/ml

Voorbeeld voor dosering bij een concentratie van 30.000 nanogram/ml								
Dosering (ng/kg/min)	Lichaamsgewicht (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
6	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	1,0	1,1	1,2
8	0,5	0,6	0,8	1,0	1,1	1,3	1,4	1,6
10	0,6	0,8	1,0	1,2	1,4	1,6	1,8	2,0
12	0,7	1,0	1,2	1,4	1,7	1,9	2,2	2,4
14	0,8	1,1	1,4	1,7	2,0	2,2	2,5	2,8
16	1,0	1,3	1,6	1,9	2,2	2,6	2,9	3,2
18	1,1	1,4	1,8	2,2	2,5	2,9	3,2	3,6
20	1,2	1,6	2,0	2,4	2,8	3,2	3,6	4,0
	Infuussnelheid **in ml/uur**							

Hogere infuussnelheden en daarom meer geconcentreerde oplossingen zijn mogelijk nodig bij langdurige toediening met Flolan.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Avenue Fleming, 20
B-1300 Wavre

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

FLOLAN 1,5 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie (1 injectieflacon met oplosmiddel)	BE432214
FLOLAN 1,5 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie (2 injectieflacons met oplosmiddel)	BE214785

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

FLOLAN 1,5 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie (1 injectieflacon met oplosmiddel)	07/01/2013
FLOLAN 1,5 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie (2 injectieflacons met oplosmiddel)	19/6/2000 - 27/10/2003

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

01/2026