

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Flolan 1,5 mg - Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Epoprostenol 1,5 mg - Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung:

Jede Durchstechflasche enthält Epoprostenol Natrium entsprechend 1,5 mg Epoprostenol.

Ein ml der rekonstituierten konzentrierten Lösung enthält 30.000 Nanogramm Epoprostenol (als Epoprostenol Natrium) (1,5 mg Epoprostenol in 50 ml Lösungsmittel).

Bestandteile mit bekannter Wirkung:

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

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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung.

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

- Weißes oder gebrochen weißes gefriergetrocknetes Pulver

Lösungsmittel zur Herstellung einer parenteralen Lösung

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Flolan wird angewendet für:

Pulmonale arterielle Hypertonie

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Epoprostenol ist nur indiziert zur intravenösen Dauerinfusion.

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

Kurzzeitdosierung (Akutdosierung):

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

Das Verfahren der Kurzzeitdosierung, verabreicht entweder über einen peripheren oder zentralen Venenkatheter, wird für die Bestimmung der Langzeit-Infusionsrate benötigt. Die Infusionsrate wird

mit 2 Nanogramm/kg/min begonnen und dann in Schritten von 2 Nanogramm/kg/min alle 15 min oder länger erhöht bis der maximale hämodynamische Nutzen erreicht wird oder bis dosislimitierende pharmakologische Effekte auftreten.

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

Langzeit-Dauerinfusion:

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

Dosisanpassung:

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

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

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

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels

Frisch hergestellte Infusionslösungen (entweder als konzentrierte Lösung oder weiter verdünnte Lösung) können sofort verabreicht oder vor Anwendung bis zu 8 Tage bei 2 °C bis 8 °C gelagert werden. Nach dieser Herstellung bzw Lagerung soll die Infusionslösung innerhalb von 72 Stunden bei bis zu 25 °C oder 48 Stunden bei bis zu 30 °C oder 24 Stunden bei bis zu 35 °C oder 12 Stunden bei bis zu 40 °C verwendet werden.

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

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

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

Epoprostenol darf nicht als Bolusinjektion verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Flolan ist kontraindiziert bei Patienten:

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

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

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

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

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

Äußerste Vorsicht ist bei Patienten mit koronar arterieller Erkrankung angebracht.

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

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

Natriumgehalt

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

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

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

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

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

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

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die unten angeführten Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen und Häufigkeit geordnet. Die Häufigkeit ist wie folgt definiert: sehr häufig $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$), häufig $\geq 1/100$ und $< 1/10$ ($\geq 1\%$ und $< 10\%$), gelegentlich $\geq 1/1.000$ und $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ und $< 1\%$), selten $\geq 1/10.000$ und $< 1/1.000$ ($\geq 0,01\%$ und $< 0,1\%$) und sehr selten $< 1/10.000$ ($< 0,01\%$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Das Hauptsymptom bei Überdosierung ist vermutlich Hypotonie.

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

Die Verbesserungen vom Ausgangswert für Herzindex (0,33 vs. -0,12 l/min/m²), Herzschlagvolumen (6,01 vs. -1,32 ml/Herzschlag), arterielle Sauerstoffsättigung (1,62 vs. -0,85 %), mittlerer pulmonalarterieller Druck (-5,39 vs. 1,45 mm Hg), mittlerer rechtsatrialer Druck (-2,26 vs. 0,59 mm Hg), pulmonaler Gesamtwiderstand (-4,52 vs. 1,41 Wood U), pulmonalvaskulärer Widerstand (-3,60 vs. 1,27 Wood U) und systemischer vaskulärer Widerstand (-4,31 vs. 0,18 Wood U) waren statistisch signifikant zwischen Patienten, die Epoprostenol dauerhaft erhielten und jenen, die es nicht erhielten. Der mittlere systemische arterielle Druck unterschied sich statistisch nicht signifikant zwischen beiden Gruppen (-4,33 vs. -3,05 mm Hg). Diese hämodynamischen Verbesserungen scheinen zu bestehen, wenn Epoprostenol für mindestens 36 Monate in einer offenen, nicht randomisierten Studie verabreicht wurde.

Es wurde eine statistisch signifikante Verbesserung der Belastungsfähigkeit (p=0,001) beobachtet, wie mit 6MWT bei Patienten gemessen, die Epoprostenol dauerhaft intravenös zusammen mit konventioneller Therapie (N=52) für 8 oder 12 Wochen erhielten, verglichen mit jenen, die die konventionelle Therapie allein (N=54) erhielten (kombinierte Veränderungen der Woche 8 und 12

vom Ausgangswert –Median: 49 vs. -4 Meter; Mittelwert: 55 vs. -4 Meter). Verbesserungen waren bereits während der ersten Therapiewoche sichtbar. Am Ende des Behandlungszeitraums in der 12 Wochen Studie, war das Überleben für Patienten in der NYHA Funktionsklasse III und IV verbessert. Acht von 40 (20 %) Patienten, die nur konventionelle Therapie erhielten, verstarben, während keiner der 41 Patienten, die Epoprostenol erhielten, verstarb ($p=0,003$).

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

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Intravenös verabreichtes Epoprostenol verteilt sich schnell zwischen Blut und Gewebe.

Beim normalen physiologischen pH-Wert und Körpertemperatur, zerfällt Epoprostenol spontan zu 6-Oxo-Prostaglandin F₁ alpha, obwohl es auch einen gewissen enzymatischen Abbau zu anderen Produkten gibt.

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

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

Es wird angenommen, dass Halbwertszeit des spontanen Zerfalls zu 6-Oxo-Prostaglandin F₁ alpha beim Menschen nicht mehr als 6 Minuten beträgt und auch nur 2 bis 3 Minuten betragen kann, wie aufgrund von *in vitro* Abbauraten von Epoprostenol im menschlichen Blut geschätzt worden ist.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung:

Mannitol
Glycin
Natriumchlorid
Natriumhydroxid (zur pH Einstellung)

Lösungsmittel zur Herstellung einer parenteralen Lösung:

Glycin
Natriumchlorid
Natriumhydroxid (zur pH Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung:

3 Jahre

Lösungsmittel zur Herstellung einer parenteralen Lösung:

36 Monate

Stabilität während der Verabreichung

Für Lösungen ≤ 150.000 ng/ml:

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

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

verwendet werden.

Jede unverbrauchte Lösung ist nach diesem Zeitraum zu verwerfen.

Für Lösungen > 150.000 ng/ml und ≤ 300.000 ng/ml:

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

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

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

verabreicht werden.

Jede unverbrauchte Lösung ist nach diesem Zeitraum zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung:

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

Lösungsmittel zur Herstellung einer parenteralen Lösung:

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

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

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung:

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

Lösungsmittel zur Herstellung einer parenteralen Lösung

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

Adapter für Durchstechflaschen:

Ein Polycarbonat-Adapter mit PTFE-Filter und Silikondorn

Packungsgrößen:

Es sind drei Darreichungsformen mit 1,5 mg zur Verwendung bei Behandlung pulmonaler arterieller Hypertonie verfügbar:

- Eine Durchstechflasche mit 1,5 mg Pulver und eine Durchstechflasche mit Lösungsmittel, ein Adapter für Durchstechflaschen und eine Filtereinheit.
- Eine Durchstechflasche mit 1,5 mg Pulver und zwei Durchstechflaschen mit Lösungsmittel, zwei Adapter für Durchstechflaschen und eine Filtereinheit.
- Eine Durchstechflasche mit 1,5 mg Pulver.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

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

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

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

Zur Verwendung geeignete ambulante Pumpen sind unter anderem:

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

Kompatibles Pumpenzubehör ist unter anderem:

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

Rekonstitution, Verdünnung und Berechnung der Infusionsrate:

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

Es sind drei 1,5mg Packungen zur Verwendung bei Behandlung pulmonaler arterieller Hypertonie wie folgt verfügbar:

- Eine Durchstechflasche enthält steriles, gefriergetrocknetes Flolan entsprechend 1,5 mg Flolan, geliefert mit einer 50 ml Durchstechflasche mit Lösungsmittel, einem Adapter für Durchstechflaschen und einer Filtereinheit.
- Eine Durchstechflasche enthält steriles, gefriergetrocknetes Flolan entsprechend 1,5 mg Flolan, geliefert mit zwei 50 ml Durchstechflaschen mit Lösungsmittel, zwei Adaptern für Durchstechflaschen und einer Filtereinheit.
- Eine Durchstechflasche enthält steriles, gefriergetrocknetes Flolan entsprechend 1,5 mg Flolan als Einzelpackung.

Es sind außerdem drei 0,5 mg Packungen zur Verwendung bei Behandlung pulmonaler arterieller Hypertonie verfügbar.

Anfänglich muss eine Packung, die das Lösungsmittel zur Herstellung einer parenteralen Lösung enthält, verwendet werden. Während der Dauertherapie mit Flolan können Lösungen mit höheren Konzentrationen erforderlich sein. Die Endkonzentration der Lösung kann durch Zufügen von weiteren 1,5 mg Durchstechflaschen gefriergetrocknetes Flolan erhöht werden.

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

Rekonstitution:

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

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

Diese Lösung wird nun als konzentrierte Lösung bezeichnet.

- Wenn eine Packung mit 1,5 mg Epoprostenol mit 50 ml Lösungsmittel rekonstituiert wird, beträgt die Endkonzentration 30.000 Nanogramm/ml Epoprostenol.

Verdünnung:

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

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

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

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

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

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

- 15.000 Nanogramm/ml – 1,5 mg Flolan rekonstituiert und verdünnt mit Lösungsmittel auf ein Gesamtvolumen von 100 ml
- 30.000 Nanogramm/ml – zwei Ampullen mit je 1,5 mg Flolan rekonstituiert und verdünnt mit Lösungsmittel auf ein Gesamtvolumen von 100 ml

Berechnung der Infusionsgeschwindigkeit:

Die Infusionsrate kann mit folgender Formel berechnet werden:

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

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

Beispiele für einige Konzentrationen, die häufig bei pulmonaler arterieller Hypertonie verwendet werden, sind unten gezeigt.

Infusionsraten für eine Konzentration von 15.000 Nanogramm/ml

Beispiele für Dosierung bei Verwendung einer Konzentration von 15.000 Nanogramm/ml								
Dosierung (Nanogramm/kg/ min)	Körpergewicht (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
	Infusionsrate in ml/h							

Infusionsraten für eine Konzentration von 30.000 Nanogramm/ml

Beispiele für Dosierung bei Verwendung einer Konzentration von 30.000 Nanogramm/ml								
Dosierung (Nanogramm/kg/ min)	Körpergewicht (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
	Infusionsrate in ml/h							

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Flolan 1,5 mg - Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung: 1-23932

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Flolan 1,5 mg - Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung:

Datum der Erteilung der Zulassung: 16.1.2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25.10.2012

10. STAND DER INFORMATION

März 2021

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten