

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

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

Hulpstoffen met bekend effect:

De hoeveelheid natrium in de gereconstitueerde concentraatoplossing 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:  
- helder en kleurloos oplosmiddel (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 erfelijke PAH en PAH geassocieerd met bindweefselaandoeningen) bij patiënten met symptomen van WHO functionele klasse III en IV om de inspanningscapaciteit te verbeteren (zie rubriek 5.1).

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

Flolan is alleen geïndiceerd voor continue infusie via de intraveneuze route.

Een behandeling mag alleen worden geïnitieerd en gecontroleerd 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 reanimatieapparatuur.

Een kortdurende titratie procedure via een perifere of centrale diep-veneuze lijn is noodzakelijk om de infuussnelheid voor de continue 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, moet een lagere dosis worden bepaald die wel door de patiënt verdragen wordt.

#### Lange termijn continue infusie:

Een langdurig continu infuus 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 moet worden gestart bij een infuussnelheid die 4 nanogram/kg/min lager is dan de maximaal verdragen infuussnelheid die is bepaald tijdens de titratie. Indien de maximaal verdragen infuussnelheid 5 nanogram/kg/min of minder is, moet het continu infuus gestart worden met 1 nanogram/kg/min.

#### Doseringsaanpassingen:

De lange termijn continue infuussnelheid moet worden aangepast wanneer de symptomen van pulmonale arteriële hypertensie bij de patiënt voortduren, zich herhalen of verergeren, of wanneer bijwerkingen optreden die veroorzaakt worden door overmatige doses Flolan.

Gedurende de behandeling is een noodzakelijke verhoging van de initiële lange termijn dosering te verwachten. Verhoging van de dosis moet overwogen worden als de pulmonale arteriële hypertensiesymptomen voortduren, of terugkomen na een aanvankelijke verbetering. De infuussnelheid moet worden verhoogd in stappen van 1 - 2 nanogram/kg/min met een dusdanig tijdsinterval dat een beoordeling van het klinisch beloop mogelijk is. Het tijdsinterval moet tenminste 15 minuten bedragen.

Wanneer een nieuwe infuussnelheid is vastgesteld, moet de patiënt gedurende enkele uren geobserveerd worden. Hierbij moeten de bloeddruk (zowel in liggende als staande positie) en de hartslag gemeten worden om te verzekeren dat de nieuwe dosis goed verdragen wordt.

Tijdens de lange termijn continue infusie kunnen, zoals ook tijdens de initiële titratie, dosisafhankelijke farmacologische effecten optreden. Hierbij kan het nodig zijn de infuussnelheid te verlagen, soms verdwijnen de bijwerkingen zonder aanpassing van de dosering. Verlaging van de dosering moet geleidelijk gebeuren, in stappen van 2 nanogram/kg/min per 15 minuten of langer, totdat de dosisbeperkende effecten verdwijnen. Abrupt stopzetten van Flolan of plotselinge grote verlagingen in de infuussnelheid moeten worden voorkomen vanwege het risico op potentiële fatale rebound-effecten (zie rubriek 4.4). Met uitzondering van levensbedreigende situaties (zoals bewusteloosheid of collaps, etc.) mag de infuussnelheid van Flolan alleen onder leiding van een arts 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 doseringskeuze voor een oudere patiënt zorgvuldig worden afgewogen op basis van de hogere aanwezigheid van verminderde lever-, nier- of cardiale functie en van bijkomende ziekten of de behandeling met andere geneesmiddelen.

#### *Pediatrische patiënten*

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

#### Wijze van toediening

### *Te nemen voorzorgen voorafgaand aan de bereiding of toediening van het geneesmiddel*

Vers bereide oplossingen voor infusie (zowel als een geconcentreerde oplossing of na verdere verdunning) kunnen onmiddellijk worden toegediend of maximaal 8 dagen bewaard tussen 2-8°C voorafgaand aan de toediening.

Na de bereiding of de bewaring, moet de oplossing voor infusie worden gebruikt:

- binnen 72 uur indien bewaard bij maximaal 25°C of
- binnen 48 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

Epoprostenol oplossing bereid met oplosmiddel (pH 11,7-12,3) mag niet worden gebruikt in combinatie met materialen voor bereiding of toediening die polyetyleen tereftalaat (PET) of polyethyleen tereftalaatglycol (PETG, zie rubriek 6.2 en 6.6) bevatten.

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

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

Flolan mag niet als bolusinjectie worden toegediend.

### **4.3 Contra-indicaties**

Flolan is gecontra-indiceerd bij patiënten:

- met overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- met congestief hartfalen veroorzaakt door ernstige linker ventrikel disfunctie.
- Flolan mag niet chronisch worden gebruikt bij patiënten die pulmonaal oedeem ontwikkelen tijdens de titratie.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

In de omstandigheid dat Flolan direct in een bloedvat wordt toegediend, moet zorgvuldigheid worden betracht om extravasale infusie te vermijden aangezien dit door de hoge pH van de infuusoplossing kan leiden tot weefselbeschadiging.

Flolan heeft zowel pulmonaal als systemisch sterke vaatverwijdende eigenschappen. De cardiovasculaire effecten verdwijnen binnen 30 minuten na het staken van de toediening.

Omdat Flolan een sterk remmende werking heeft op de bloedplaatjesaggregatie, moet er rekening worden gehouden met een verhoogd risico op hemorragische complicaties, met name voor patiënten met andere risicofactoren voor bloedingen (zie rubriek 4.5).

Indien tijdens de behandeling ernstige hypotensie optreedt, moet de dosis Flolan worden verlaagd of de infusie worden gestaakt. Bij overdosering kan een zeer krachtige hypotensie optreden met mogelijk verlies van het bewustzijn (zie rubriek 4.9).

Flolan mag alleen onder nauwkeurige bewaking van bloeddruk en hartfrequentie gegeven worden.

Flolan kan zowel toename als afname van de hartfrequentie veroorzaken. Welke verandering optreedt is vermoedelijk afhankelijk van zowel de basale hartfrequentie als de toegediende dosis Flolan.

Het effect van Flolan op de hartslag kan gemaskeerd worden door gelijktijdig gebruik van middelen met eveneens een cardiovasculair effect.

Extreme voorzichtigheid is geboden bij patiënten met kransslagaderziekte.

Er zijn verhoogde serumglucosespiegels gerapporteerd (zie rubriek 4.8).

Het oplosmiddel bevat geen conserveringsmiddel; een injectieflacon mag derhalve slechts één keer worden gebruikt en moet daarna worden vernietigd.

### Natriumgehalte

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

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

Plotseling beëindigen of onderbreken van de infusie moet worden vermeden, behalve in levensbedreigende situaties. Het plotseling onderbreken van de behandeling kan een rebound van de pulmonale arteriële hypertensie induceren resulterend in duizeligheid, asthenie, verergerde dyspneu en mogelijk overlijden (zie rubriek 4.2).

Flolan wordt continu geïnfundeerd via een permanente centrale veneuze katheter met behulp van een kleine draagbare infusiepomp. Behandeling met Flolan vereist discipline van de patiënt op verschillende punten: reconstitutie van steriele geneesmiddelen, toediening van geneesmiddelen, verzorging van de permanente centrale veneuze katheter als ook toegang tot intensieve en voortdurende patiëntenvoorlichting.

De reconstitutie en verdunning van Flolan en het onderhoud van de katheter moeten op steriele wijze gebeuren. Zelfs korte onderbrekingen in de toevoer van Flolan kunnen leiden tot een snelle symptomatische verslechtering. Wanneer besloten wordt om Flolan als therapie voor pulmonale arteriële hypertensie toe te dienen, moet de patiënt beseffen dat gebruik van Flolan gedurende een lange periode, mogelijk jaren, zeer waarschijnlijk is. Het vermogen van de patiënt om een permanente intraveneuze katheter en infusiepomp te accepteren en te verzorgen moet zorgvuldig worden afgewogen.

## **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 ontvangen.

Bij gelijktijdige toepassing kunnen Flolan en andere vaatverwijders elkaars vaatverwijdende eigenschappen versterken.

Flolan kan, als andere prostaglandinen en -analogen, het trombolytische effect van weefsel plasminogene-activator (t-PA) verminderen door verhoging van de leverklaring van t-PA.

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

Bij patiënten die digoxine gebruiken kunnen na het starten van de behandeling met Flolan de digoxine spiegels gedurende korte tijd omhoog gaan. Bij patiënten die gevoelig zijn voor digoxine toxiciteit kan dit klinisch significante effecten veroorzaken.

#### **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 wijzen niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Bij gebrek aan alternatieve geneesmiddelen kan epoprostenol worden gebruikt bij vrouwen die ervoor kiezen hun zwangerschap voort te zetten ondanks het bekende risico van pulmonale arteriële hypertensie tijdens zwangerschap.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of epoprostenol of zijn metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Een risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Flolan.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van epoprostenol op de vruchtbaarheid bij mensen. Dierstudies 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**

Bijwerkingen zijn hieronder weergegeven volgens de Systeem Orgaan Classificatie (SOC) en frequentie. De frequenties zijn ingedeeld als:

- Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ) ( $\geq 10\%$ )
- Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ( $\geq 1\%$  en  $< 10\%$ )
- Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) ( $\geq 0,1\%$  en  $< 1\%$ )
- Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) ( $\geq 0,01\%$  en  $< 0,1\%$ )
- Zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) ( $< 0,01\%$ )
- Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
Vaak	sepsis, septicemie (voornamelijk door het toedieningssysteem voor Flolan) <sup>1</sup>
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	

Vaak	bloedplaatjstelling verlaagd, bloedingen op diverse plaatsen (bijvoorbeeld de longen, gastrointestinaal, epistaxis, intracraniaal, postprocedureel en retroperitoneaal)
Niet bekend	splenomegalie, vergrote milt
<b>Endocriene aandoeningen</b>	
Zeer zelden	hyperthyreoïdie
<b>Psychische stoornissen</b>	
Vaak	angst, zenuwachtigheid
Zeer zelden	agitatie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	hoofdpijn
<b>Hartaandoeningen</b>	
Vaak	tachycardie <sup>2</sup> , bradycardie <sup>3</sup>
Niet bekend	hoge output hartfalen
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Zeer vaak:	overmatig blozen in het gezicht (zelfs gezien bij patiënten onder narcose)
Vaak	hypotensie
Zeer zelden	bleekheid
Niet bekend	ascites
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Niet bekend	pulmonaal oedeem
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	misselijkheid, braken, diarree
Vaak	koliek abdominaal (soms gerapporteerd als abdominaal ongemak)
Soms	droge mond
<b>Huid en onderhuidaandoeningen</b>	
Vaak	huiduitslag
Soms	zweeten
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	kaakpijn
Soms	artralgie
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Zeer vaak	pijn (niet gespecificeerd)
Vaak	pijn op de injectieplaats*, pijn in de borstkas
Zelden	lokale infectie *
Zeer zelden	erytheem boven de infusieplaats*, occlusie van de lange i.v. katheter*, vermoeidheid, beklemd gevoel in de borst
<b>Onderzoeken</b>	
Niet bekend	verhoogd bloedglucose
* geassocieerd met het toedieningssysteem voor Flolan	
<sup>1</sup> kathetergerelateerde infecties veroorzaakt door organismen die niet altijd als pathogeen worden gezien (zoals micrococcus) zijn gemeld	
<sup>2</sup> tachycardie is gemeld in respons op Flolan bij doses van 5 nanogram/kg/min en lager	
<sup>3</sup> bij gezonde proefpersonen is bij doses Flolan van hoger dan 5 nanogram/kg/min bradycardie gemeld, soms in combinatie met orthostatische hypotensie. Bij gezonde proefpersonen die bij bewustzijn waren en een dosis Flolan equivalent aan 30 nanogram/kg/min i.v. toegediend kregen, trad bradycardie op met een aanzienlijke daling in systolische en diastolische bloeddruk.	

#### 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

#### **4.9 Overdosering**

Het belangrijkste symptoom bij overdosering is waarschijnlijk hypotensie. In het algemeen worden bij overdosering versterkte farmacologische effecten van het geneesmiddel gezien (zoals hypotensie en complicaties van hypotensie).

Als een overdosering optreedt: verminder de dosering of staak het infuus en stel passende ondersteunende maatregelen in, zoals noodzakelijk; dit zijn bijvoorbeeld vergroting van het plasmavolume en/of bijstelling van de infuussnelheid.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

##### Werkingsmechanisme

Epoprostenolnatrium, 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.

Epoprostenol is ook een krachtige vaatverwijder.

De meeste effecten van epoprostenol worden veroorzaakt door activatie van adenylaatcyclase wat leidt tot verhoging van de intracellulaire spiegels van cyclisch 3'5' adenosinemonofosfaat (cAMP). Herhaaldelijke stimulatie van adenylaatcyclase, gevolgd door activatie van fosfodiësterase, is beschreven in humane trombocyten. Verhoging van de cAMP-concentratie stimuleert de calcium-afgifte uit de cel waardoor bloedplaatjesaggregatie wordt geremd door de reductie van cytoplasmatisch calcium waarvan vormverandering, aggregatie en vrijgifte van stollingsfactoren afhankelijk is.

##### Farmacodynamische effecten

Een infusie van 4 nanogram/kg/minuut gedurende 30 minuten, bleek geen significant effect op de hartslag of de bloeddruk te hebben, alhoewel flushing in het gezicht kan optreden bij deze waarden.

Intraveneuze epoprostenolinfusies tot 15 minuten hebben dosisgerelateerde verhogingen van de cardiale index (CI) en het slagvolume (SV) en dosisgerelateerde verlagingen van de pulmonale vasculaire weerstand (PVR), de totale pulmonale weerstand (TPR) en de gemiddelde systemische arteriële bloeddruk (SAPm) veroorzaakt. De effecten van epoprostenol op de gemiddelde pulmonale arteriedruk (PAPm) bij patiënten met PPH (iPAH) waren variabel en gering.

##### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Langdurige continue infusie van epoprostenol bij patiënten met idiopatische of erfelijke PAH werd onderzocht in 2 prospectieve, open, gerandomiseerde onderzoeken met een duur van 8 en 12 weken (respectievelijk N=25 en N=81), waarbij behandeling met epoprostenol plus conventionele behandeling werd vergeleken met uitsluitend conventionele behandeling.

De conventionele behandeling bij patiënten varieerde en bestond uit een aantal of het totaal van de volgende behandelingen: anticoagulantia bij in wezen alle patiënten; orale vasodilatoren, diuretica en digoxine bij de helft tot twee derde van de patiënten; en aanvullende zuurstoftoediening bij ongeveer de helft van de patiënten. Met uitzondering van 2 volgens de classificatie van de New York Heart Association (NYHA) functionele klasse II-patiënten, waren alle patiënten ofwel functionele klasse III ofwel klasse IV.

Aangezien de resultaten uit de 2 onderzoeken overeenkwamen, worden de gebundelde resultaten besproken. De gemiddelde waarden uit de gecombineerde baseline 6-minutenlooptest voor de groep die conventionele behandeling onderging en de groep die conventionele behandeling plus de behandeling met epoprostenol onderging, bedroegen respectievelijk 266 en 301 meter.

Verbeteringen t.o.v baseline in de cardiale index (0,33 vs. -0,12 l/min/m<sup>2</sup>), slagvolume (6,01 vs. -1,32 ml/slag), arteriële zuurstofsaturatie (1,62 vs. -0,85%), gemiddelde pulmonale arteriedruk (-5,39 vs. 1,45 mm Hg), gemiddelde rechter atriumdruk (-2,26 vs. 0,59 mm Hg), totale pulmonale weerstand (-4,52 vs. 1,41 Wood U), pulmonale vasculaire weerstand (-3,60 vs. 1,27 Wood U) en systemische vasculaire weerstand (-4,31 vs. 0,18 Wood U) waren statistisch verschillend bij patiënten die langdurig epoprostenol kregen en bij degenen die dat niet kregen. De gemiddelde systemische arteriële druk was niet significant verschillend tussen beide groepen (-4,33 vs. -3,05 mm Hg). Deze hemodynamische verbeteringen bleken te persisteren wanneer epoprostenol gedurende ten minste 36 maanden werd toegediend tijdens een open, niet-gerandomiseerd onderzoek.

Een statistisch significante verbetering werd waargenomen bij de inspanningsactiviteit (p=0,001), gemeten met behulp van de 6-minutenlooptest 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) (de uit beide onderzoeken gecombineerde verandering ten opzichte van de baseline: mediaan: 49 vs. -4 meter; gemiddeld: 55 vs. -4 meter). De verbeteringen traden reeds in de eerste week van de behandeling op. Aan het eind van de behandelperiode bij het 12-wekenonderzoek, was de overleving verbeterd bij NYHA- functionele klasse III- en klasse IV-patiënten. Acht van de 40 (20%) patiënten die uitsluitend conventionele behandeling kregen, overleden, terwijl geen van de 41 patiënten die epoprostenol kregen overleed (p=0,003).

Langdurige continue infusie van epoprostenol bij patiënten met PAH/SSD werd onderzocht in een prospectief, open, gerandomiseerd onderzoek met een duur van 12 weken, waarbij behandeling met epoprostenol plus conventionele behandeling (N=56) werd vergeleken met uitsluitend conventionele behandeling (N=55). Met uitzondering van 5 volgens de NYHA-classificatie functionele klasse II-patiënten waren alle patiënten ofwel functionele klasse III ofwel klasse IV.

De conventionele behandeling bij patiënten varieerde en bestond uit een aantal of het totaal van de volgende behandelingen: anticoagulantia bij in wezen alle patiënten; aanvullende zuurstoftoediening en diuretica bij twee derde van de patiënten, orale vasodilatoren bij 40% van de patiënten en digoxine bij een derde van de patiënten.

Het primaire werkzaamheidseindpunt voor dit onderzoek was verbetering in de 6-minutenlooptest. De mediane baselinewaarde voor de groep die conventionele behandeling onderging en de groep die conventionele behandeling plus behandeling met epoprostenol onderging, bedroeg respectievelijk 240 en 270 meter. Een statistisch significante verbetering in de CI en statistisch significante dalingen van de PAPm, RAPm, PVR en SAPm werden gezien na een behandeling van 12 weken bij patiënten die langdurig epoprostenol kregen in vergelijking tot degenen die dat niet kregen.

In de loop van 12 weken werd een statistisch verschil (p<0,001) waargenomen in de verandering ten opzichte van baseline bij de 6-minutenlooptest in de groep die epoprostenol en conventionele behandeling kreeg in vergelijking met de groep die uitsluitend conventionele behandeling kreeg (mediaan: 63,5 vs. -36,0 meter; gemiddeld: 42,9 vs. -40,7 meter).

De verbeteringen waren bij sommige patiënten aan het eind van de eerste week van de behandeling duidelijk. Toenames van de inspanningscapaciteit gingen gepaard met een statistisch significante verbetering wat betreft dyspneu, gemeten volgens de Borg Dyspneu Index. In week 12 verbeterde de functionele NYHA-classificatie bij 21 van de 51 (41%) patiënten die behandeld werden met epoprostenol, terwijl dit bij geen van de 48 patiënten die uitsluitend conventionele behandeling kregen het geval was. De meerderheid van de patiënten in beide behandelgroepen (28/51 [55%] met epoprostenol en 35/48 [73%] met uitsluitend conventionele behandeling) vertoonde echter geen



verandering in functionele klasse, en 2/51 (4%) met epoprostenol en 13/48 (27%) met uitsluitend conventionele behandeling verslechterden.

Er werd geen statistisch verschil in overleving aangetoond na 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 behandelperiode overleden 4 van de 56 (7%) patiënten die epoprostenol kregen, terwijl 5 van de 55 (9%) patiënten die uitsluitend conventionele behandeling kregen overleden.

## **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<sub>1</sub>alfa, hoewel er ook enig enzymatisch verval is naar andere producten.

Bij tracering van de toediening van radiologisch gelabelde epoprostenol bij 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 het pulmonale circuit.

De halfwaardetijd van het spontane verval tot 6-oxo-prostaglandine F<sub>1</sub>alfa bij de mens bedraagt naar verwachting niet meer dan 6 minuten, en is mogelijk slechts 2 tot 3 minuten, berekend aan de hand van *in vitro* vervalratio's van epoprostenol in het ongesplitste menselijke bloed.

Na toediening van radiologisch gelabelde epoprostenol bij mensen, werd radioactiviteit aangetroffen in urine- en ontlastingmonsters, respectievelijk 82% en 4%.

## **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 zijn geen langetermijnonderzoeken gedaan bij dieren om potentiële kankerverwekkende eigenschappen van epoprostenol te onderzoeken.

# **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

## **6.1 Lijst van hulpstoffen**

*Poeder voor oplossing voor infusie:*

mannitol  
glycine  
natriumchloride  
natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

*Oplosmiddel voor parenteraal gebruik:*

glycine  
natriumchloride  
natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

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.

Materialen voor bereiding en toediening die PET of PETG bevatten kunnen beschadigd raken wanneer ze worden gebruikt in combinatie met epoprostenol oplossing bereid met oplosmiddel (pH 11,7-12,3) en mogen 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  $\leq 150.000$  ng/ml:

De vers bereide oplossing voor infusie (als geconcentreerde oplossing of als een verder verdunde oplossing) kan onmiddellijk worden toegediend of tot maximaal 8 dagen bij 2°C tot 8°C worden bewaard voordat het wordt toegediend.

Volgend op de bereiding of de bewaring, moet de oplossing voor infusie gebruikt worden binnen:

- 72 uur bij maximaal 25°C of
- 48 uur bij maximaal 30°C of
- 24 uur bij maximaal 35°C of
- 12 uur bij maximaal 40°C

Na het verstrijken van deze periode moet de overgebleven oplossing worden vernietigd.

Voor oplossingen  $>150.000$  ng/ml en  $\leq 300.000$  ng/ml:

Gereconstitueerde oplossingen die maximaal 7 dagen zijn bewaard tussen 2°C tot 8°C, moeten binnen 24 uur worden gebruikt bij maximaal 25°C.

Vers bereide gereconstitueerde oplossingen, of oplossingen die maximaal 5 dagen zijn bewaard tussen 2°C tot 8°C, moeten worden gebruikt binnen:

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

Na het verstrijken van deze periode moet de overgebleven oplossing worden vernietigd.

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

*Poeder voor oplossing voor infusie:*

Bewaar de injectieflacons beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

Niet in de vriezer bewaren.

*Oplosmiddel voor parenteraal gebruik:*

Bewaar de injectieflacons beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Niet in de vriezer bewaren.

Het oplosmiddel bevat geen conserveringsmiddel: een injectieflacon mag derhalve slechts één keer worden gebruikt en moet daarna worden vernietigd.

Voor 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:*

Doorzichtige (type I) glazen injectieflacon met synthetische butylrubberen stop en een aluminium kraag met een afklikbare bovenkant.

*Oplosmiddel voor parenteraal gebruik:*

Doorzichtige plastic injectieflacon met synthetische butylrubberen stop en een externe aluminium kraag met een verwijderbare afsluiting van paars plastic aan de bovenkant.

*Injectieflaconadapter*

Een injectieflaconadapter van polycarbonaat met PTFE filter en siliconen schacht.

Verpakkingen:

*Pulmonale arteriële hypertensie*

Er zijn drie verpakkingen van 1,5 mg, voor gebruik bij de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie:

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

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. Alleen het meegeleverde oplosmiddel mag worden gebruikt voor het oplossen van het gevriesdroogde Flolan-poeder, en alleen de aanbevolen infuusvloeistoffen, volgens de opgegeven verhoudingen, mogen worden gebruikt voor verdere verdunning, anders wordt de vereiste pH mogelijk niet gehandhaafd.

Reconstitutie en verdunning van Flolan moeten worden uitgevoerd onder aseptische omstandigheden.

Epoprostenol oplossing bereid met oplosmiddel (pH 11,7-12,3) mag niet worden gebruikt met materialen voor bereiding of toediening die PET of PETG bevatten (zie rubriek 6.2).

Gebaseerd op beschikbare gegevens van intern uitgevoerde testen en gepubliceerde literatuur, mag van de volgende bereidings- en toedieningsmaterialen worden aangenomen dat zij geschikt zijn voor gebruik:

- Gemodificeerd acryl
- Acrylonitril-butadien-styreen (ABS)
- Cyclische olefin polymeer
- Polyamide
- Polyethersulfon

- Polyethyleen
- Polyisopreen
- Polyolefin
- Polypropyleen
- Polytetrafluorethyleen (PTFE)
- Polyurethaan
- Polyvinylchloride (PVC) (geplastificeerd met bis(2-ethylhexyl) ftalaat [DEHP])
- Polyvinylideenfluoride (PVDF)
- Silicone

Geschikte ambulante pompen om te gebruiken zijn:

- CADD-Legacy 1
- CADD-Legacy PLUS
- CADD-Solis VIP (variabel infusieprofiel)  
Geproduceerd door Smiths Medical.

Pomp onderdelen die verenigbaar zijn bevonden:

- CADD disposable Medication Cassette Reservoir 50 ml; 100 ml van Smiths Medical.
- CADD uitbreidingsset met in-line 0,2 micron filter (CADD uitbreidingsset met male luer, 0,2-micron air-eliminating filter, klem en integrale anti-sifonklep met male luer) van Smiths Medical.  
De uitbreidingsset en het in-line filter moeten op zijn minst elke 48 uur worden vervangen.

### **Reconstitutie, verdunning en berekening van de infuussnelheid:**

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

Er zijn drie verpakkingen van 1,5 mg voor gebruik bij pulmonale arteriële hypertensie:

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

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

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

Om de eindconcentratie van de oplossing te verhogen kunnen verpakkingen met dezelfde hoeveelheid gevriesdroogd Flolan worden gebruikt als de eerste verpakking die wordt gebruikt voor de bereiding.

### **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-poeder en los de inhoud door rustig schudden op.
4. Zuig de verkregen epoprostenol-oplossing op in de injectiespuit, verwijder de naald, injecteer dit weer bij de rest van het oplosmiddel door de injectieflaconadapter\* en meng dit goed.

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

Deze oplossing zal nu de geconcentreerde oplossing genoemd worden.

- Wanneer een verpakking met 1,5 mg epoprostenol wordt gereconstitueerd met 50 ml steriel oplosmiddel, is de concentratie van de oplossing 30.000 nanogram/ml epoprostenol.

### **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 steriel oplosmiddel voor het gebruik.

Voor verdere verdunning van gereconstitueerd Flolan mag alleen het geleverde oplosmiddel gebruikt worden, waarbij voor elke extra injectieflacon met steriel oplosmiddel een nieuwe injectieflaconadapter moet worden gebruikt.. 0,9% Natriumchloride-oplossing mag niet worden gebruikt wanneer Flolan wordt gebruikt voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie omdat de benodigde pH dan niet wordt gehandhaafd. Een Flolan-oplossing is minder stabiel bij een lage pH. Flolan mag niet worden toegediend in combinatie met andere parenterale oplossingen of geneesmiddelen wanneer het wordt gebruikt voor pulmonale arteriële hypertensie.

De eindoplossing 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 eindoplossing (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 filtratie van 50 ml duurt ongeveer 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.

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

- \* 15.000 nanogram/ml: een injectieflacon van 1,5 mg Flolan, gereconstitueerd en verdund tot een totaal volume van 100 ml in oplosmiddel.
- \* 30.000 nanogram/ml: twee injectieflacons van 1,5 mg Flolan, gereconstitueerd en verdund tot een totaal volume van 100 ml in oplosmiddel.

Berekening van de infuussnelheid:

De infuussnelheid wordt berekend met de volgende formule:

$$\text{Infuussnelheid (ml/min)} = \frac{\text{dosering (nanogram/kg/min)} \times \text{lichaamsgewicht (kg)}}{\text{concentratie Flolan-oplossing (nanogram/ml)}}$$

$$\text{Infuussnelheid (ml/uur)} = \text{infuussnelheid (ml/min)} \times 60$$

Voorbeelden van gebruikelijke concentraties in de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie staan in onderstaande tabellen aangegeven.

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
<b>4</b>	0,5	0,6	0,8	1,0	1,1	1,3	1,4	1,6
<b>6</b>	0,7	1,0	1,2	1,4	1,7	1,9	2,2	2,4
<b>8</b>	1,0	1,3	1,6	1,9	2,2	2,6	2,9	3,2
<b>10</b>	1,2	1,6	2,0	2,4	2,8	3,2	3,6	4,0
<b>12</b>	1,4	1,9	2,4	2,9	3,4	3,8	4,3	4,8
<b>14</b>	1,7	2,2	2,8	3,4	3,9	4,5	5,0	5,6
<b>16</b>	1,9	2,6	3,2	3,8	4,5	5,1	5,8	6,4
	<b>Infuussnelheid in ml/uur</b>							

Infuussnelheid bij een concentratie van 30.000 nanogram/ml

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

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

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

GlaxoSmithKline BV  
Van Asch van Wijkstraat 55H  
3811 LP Amersfoort

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

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

RVG 23524  
RVG 23525

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

RVG 23524                    25 mei 1999  
RVG 23525                    25 mei 1999

Datum van laatste verlenging: 8 augustus 2012

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4, 6.5 en 6.6: 26 maart 2021