

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FLOLAN 0,5 mg polvere e solvente per soluzione per infusione
FLOLAN 0,5 mg polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Epoprostenolo 0,5mg polvere per soluzione per infusione:
Ogni flaconcino contiene epoprostenolo sodico equivalente a 0,5 mg di epoprostenolo.

Un ml di soluzione concentrata ricostituita contiene 10.000 nanogrammi (0,5 mg di epoprostenolo in 50 ml di solvente) di epoprostenolo (come epoprostenolo sodico).

Eccipienti con effetti noti:

La quantità di sodio presente nella soluzione concentrata ricostituita è equivalente a 73 mg circa.

La quantità di sodio presente nella polvere per soluzione per infusione è equivalente a 3 mg circa per ciascun flaconcino.

La quantità di sodio presente nel solvente per uso parenterale è equivalente a 70 mg circa per ciascun flaconcino.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione per infusione.

Polvere per soluzione per infusione:

Polvere bianca o biancastra liofilizzata tramite congelamento

Solvente per uso parenterale:

Soluzione chiara, incolore (pH 11.7 – 12.3)

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Flolan è indicato per:

Ipertensione Arteriosa Polmonare

Flolan è indicato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) (idiopatica o PAH ereditaria e PAH associata a malattie del tessuto connettivo) in pazienti con sintomi riferibili alle Classi Funzionali III o IV secondo la classificazione OMS per migliorare la capacità di esercizio (vedere paragrafo 5.1).

Dialisi Renale

Flolan è indicato per l'uso in emodialisi nelle situazioni di emergenza quando l'utilizzo di eparina comporti un elevato rischio di provocare o esacerbare sanguinamento o in presenza di altre controindicazioni all'uso dell'eparina (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Ipertensione Arteriosa Polmonare

Epoprostenolo è indicato solo per infusione continua per via endovenosa.

Il trattamento deve essere iniziato e monitorato solo da un medico esperto nella terapia dell'ipertensione arteriosa polmonare.

Range di dosi nel trattamento a breve termine (acuto)

Questa procedura deve essere eseguita in un ospedale con adeguato equipaggiamento di rianimazione.

Per determinare la velocità di infusione nel trattamento a lungo termine è richiesta una procedura a breve termine con range di dosi somministrate attraverso un catetere venoso periferico o centrale.

La velocità di infusione iniziale è di 2 nanogrammi/kg/min e deve essere aumentata con incrementi pari a 2 nanogrammi/kg/min ogni 15 minuti o più fino a quando non sia raggiunto il massimo beneficio emodinamico o gli effetti farmacologici dose-limitanti.

Se la velocità iniziale di infusione di 2 nanogrammi/kg/min non è tollerata, si deve identificare una dose inferiore che sia tollerata dal paziente.

Infusione continua a lungo termine

L'infusione continua a lungo termine di Flolan deve essere effettuata attraverso un catetere venoso centrale.

Le infusioni intravenose periferiche temporanee possono essere usate fino a impianto dell'accesso centrale.

Le infusioni a lungo termine devono essere iniziate ad una velocità inferiore di 4 nanogrammi/kg/min rispetto alla velocità di infusione massima tollerata che era stata definita durante il trattamento a breve termine con range di dosi.

Se la velocità di infusione massima tollerata è 5 nanogrammi/kg/min o inferiore, in tal caso l'infusione a lungo termine deve essere iniziata ad 1 nanogrammo/kg/min.

Modifica della posologia:

Modifiche della velocità di infusione a lungo termine devono essere basate sulla persistenza, ricorrenza o peggioramento nel paziente dei sintomi relativi all'ipertensione arteriosa polmonare o alla comparsa di eventi avversi dovuti a dosi eccessive di Flolan.

In generale, col passare del tempo, ci si deve attendere la necessità di aumentare la dose rispetto a quella iniziale a lungo termine.

Incrementi della dose devono essere presi in considerazione se i sintomi di ipertensione arteriosa polmonare persistono o ricorrono dopo un miglioramento.

La velocità di infusione deve essere aumentata con incrementi da 1 a 2 nanogrammi/kg/min ad intervalli sufficienti al fine di stabilizzare la risposta clinica; tali intervalli devono essere di almeno 15 minuti.

Dopo che una nuova velocità di infusione è stata stabilizzata, il paziente deve essere tenuto sotto osservazione e devono essere monitorate la pressione arteriosa in orto e clinostatismo e la frequenza cardiaca per diverse ore al fine di assicurarsi che la nuova dose sia tollerata.

Durante l'infusione a lungo termine, la presenza di eventi farmacologici dose-correlati simili a quelli osservati durante il periodo del range di dosi, può necessitare una riduzione della velocità infusione, tuttavia gli eventi avversi possono occasionalmente risolversi senza alcuna modifica della dose.

La riduzione della dose deve essere condotta gradualmente con decrementi di 2 nanogrammi/kg/min ogni 15 minuti o più fino alla risoluzione degli effetti dose-limitanti.

L'interruzione brusca di epoprostenolo ovvero riduzioni cospicue ed improvvise della velocità infusione devono essere evitate per il rischio di potenziali effetti rebound ad esito fatale (vedere paragrafo 4.4). Tranne

che nelle situazioni di pericolo di vita (per esempio: perdita di conoscenza, collasso, ecc.) la velocità infusoriale di Flolan deve essere modificata solo sotto controllo medico.

Dialisi renale

Flolan è somministrabile solo per infusione continua, sia intravascolare che nel sangue che affluisce al dializzatore.

Il seguente schema di infusione è risultato efficace negli adulti:

Prima della dialisi: 4 nanogrammi /kg/min per via endovenosa per 15 minuti.

Durante la dialisi: 4 nanogrammi /kg/min nell'accesso arterioso del dializzatore.

L'infusione deve essere sospesa al termine della dialisi.

Le dosi consigliate per la dialisi renale devono essere superate solo con uno stretto monitoraggio della pressione del paziente.

Anziani

Non sono disponibili informazioni specifiche sull'uso di Flolan nella dialisi renale in pazienti di età superiore ai 65 anni in dialisi renale ed in ipertensione arteriosa polmonare.

In generale, l'identificazione della dose in un paziente anziano deve essere condotta con attenzione, tenendo conto della maggiore frequenza di insufficienza della funzionalità epatica, renale (in caso di ipertensione arteriosa polmonare) o cardiaca, di malattie concomitanti, di altre terapie farmacologiche.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di epoprostenolo nei bambini di età inferiore a 18 anni non è stata ancora stabilita.

Metodo di somministrazione

Precauzioni da prendere prima di manipolare o somministrare il medicinale

Ipertensione arteriosa polmonare

Le soluzioni appena preparate per l'infusione (sia come soluzione concentrata che come un'ulteriore soluzione diluita) possono essere somministrate immediatamente o conservate per 8 giorni a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C prima della somministrazione. Dopo questa preparazione o conservazione, la soluzione per infusione deve essere usata entro 72 ore fino a 25°C, o 48 ore fino a 30°C, o 24 ore fino a 35°C, oppure 12 ore fino a 40°C.

Dialisi renale

Le soluzioni appena preparate per l'infusione (sia come soluzione concentrata che come soluzione diluita) possono essere somministrate entro 12 ore fino a 25°C di temperatura.

La soluzione ricostituita deve essere esaminata prima della somministrazione. È proibito l'uso in presenza di una decolorazione o in presenza di particelle.

Per istruzioni sulla ricostituzione e la diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Epoprostenolo non deve essere somministrato tramite bolo iniettabile.

4.3 Controindicazioni

Flolan è controindicato in pazienti:

- con nota ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- insufficienza cardiaca congestizia dovuta a disfunzione ventricolare sinistra grave.
- Flolan non deve essere usato in modo cronico in pazienti che sviluppino edema polmonare durante la titolazione della dose

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

A causa dell'elevato pH delle soluzioni finali per infusione, si deve porre attenzione nell'evitare stravasamento durante la somministrazione e il conseguente rischio di danno tissutale.

Flolan è un potente vasodilatatore polmonare e sistemico.

Gli effetti cardiovascolari che si manifestano durante l'infusione regrediscono entro 30 minuti dalla fine della somministrazione.

Flolan è un inibitore potente della aggregazione piastrinica; di conseguenza, si deve tener conto di un incrementato rischio di complicanze emorragiche, in particolare per pazienti che hanno anche altri fattori di rischio per emorragia (vedere paragrafo 4.5).

Se si verifica una ipotensione eccessiva durante la somministrazione di Flolan, si deve ridurre la dose o l'infusione deve essere interrotta. L'ipotensione da sovradosaggio può essere importante e può causare perdita di coscienza (vedere paragrafo 4.9).

La frequenza cardiaca e la pressione arteriosa devono essere monitorate durante l'infusione di Flolan.

Flolan può ridurre o aumentare la frequenza cardiaca. Tale variazione può dipendere sia dalla frequenza cardiaca basale che dalla concentrazione di Flolan somministrato.

Gli effetti di Flolan sulla frequenza cardiaca possono essere mascherati dall'uso concomitante di farmaci che agiscono sui riflessi cardiovascolari.

Estrema attenzione è suggerita nei pazienti con malattia coronarica.

Sono stati riportati livelli sierici elevati di glucosio (vedi paragrafo 4.8).

Il solvente non contiene conservanti; di conseguenza si deve usare una sola volta e poi eliminare. Questo medicinale contiene sodio, ciò deve essere tenuto in considerazione da pazienti sottoposti a dieta iposodica.

Ipertensione Arteriosa Polmonare

Alcuni pazienti con ipertensione arteriosa polmonare hanno sviluppato edema polmonare durante la titolazione della dose, che può essere associata a malattia polmonare veno-occlusiva.

Flolan non deve essere usato in pazienti che sviluppano edema polmonare durante la titolazione della dose (vedere paragrafo 4.3).

Occorre evitare brusche sospensioni o interruzioni dell'infusione, ad eccezione delle situazioni con pericolo di vita. Una brusca interruzione del trattamento può portare a rebound dell'ipertensione polmonare che provoca capogiri, astenia, aumento della dispnea, fino alla morte (vedere paragrafo 4.2).

Flolan è infuso in modo continuo attraverso un catetere venoso centrale permanente per mezzo di una piccola pompa infusoria portatile.

Pertanto la terapia con Flolan richiede da parte del paziente attenzione nella ricostituzione sterile del farmaco, nella sua somministrazione, nella cura del catetere venoso centrale permanente, e disponibilità ad una continua ed attenta educazione a questa pratica.

Nella preparazione del farmaco e nella cura del catetere deve essere applicata una tecnica sterile.

Anche brevi interruzioni nella somministrazione del Flolan possono dar luogo ad un rapido aggravamento sintomatico. La decisione di somministrare Flolan per l'ipertensione arteriosa polmonare, deve essere basata

sulla consapevolezza da parte del paziente che esiste una elevata probabilità che la terapia con Flolan sarà necessaria per periodi prolungati, anche per anni; deve essere quindi attentamente considerata la capacità del paziente di accettare sia la corretta gestione del catetere endovenoso permanente che della pompa infusione.

Dialisi renale

L'effetto ipotensivo di Flolan può essere accentuato dall'uso di "tampone acetato" nella soluzione dialitica durante la dialisi renale.

Durante la dialisi renale con Flolan ci si deve assicurare che la gittata cardiaca aumenti in maniera consistente in modo che il rilascio di ossigeno ai tessuti periferici non diminuisca.

Flolan non è un anticoagulante convenzionale. Esso è stato usato con successo, in sostituzione dell'eparina, nella dialisi renale, ma in una piccola percentuale di casi si è avuta la formazione di coaguli nel circuito dialitico così da richiedere la sospensione della dialisi.

Quando Flolan è usato da solo, misure come quelle del tempo di coagulazione del sangue intero attivato possono non essere attendibili.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Quando si somministra Flolan a pazienti che ricevono contemporaneamente anticoagulanti si consiglia il monitoraggio standard dei parametri della coagulazione.

L'effetto vasodilatatore del Flolan può aumentare o essere aumentato dall'uso concomitante di altri vasodilatatori.

Come riportato con altri analoghi delle prostaglandine, l'epoprostenolo può ridurre l'efficacia trombolitica dell'attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA) aumentandone la clearance epatica.

Quando vengono impiegati contemporaneamente FANS o altri farmaci che influenzano l'aggregazione piastrinica, è possibile che Flolan aumenti il rischio di emorragia.

Dopo l'inizio della terapia con Flolan i pazienti in trattamento con digossina possono manifestare un aumento delle concentrazioni di digossina che, per quanto transitorio, può rivelarsi significativo dal punto di vista clinico in pazienti predisposti ad intossicazione da digossina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Ci sono dati limitati sull'utilizzo di Flolan in donne in stato di gravidanza.

Gli studi sull'animale non indicano effetti dannosi diretti o indiretti relativamente alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Data l'assenza di alternative terapeutiche, epoprostenolo può essere utilizzato in quelle donne che decidano di continuare la loro gravidanza, nonostante il rischio di ipertensione arteriosa polmonare durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se l'epoprostenolo o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano. Non si può escludere un rischio per il bambino allattato al seno. L'allattamento al seno deve essere interrotto durante il trattamento con Flolan.

Fertilità

Non ci sono dati sugli effetti di epoprostenolo sulla fertilità nel genere umano. Gli studi sulla riproduzione non hanno mostrato effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari

L'ipertensione arteriosa polmonare ed il suo trattamento terapeutico possono interferire con la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Non ci sono dati relativi all'effetto di Flolan quando utilizzato in dialisi renale e la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono elencati di seguito secondo la classificazione per sistemi e organi e in base alla frequenza. Le frequenze sono definite come di seguito: molto comune $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$), comune $\geq 1/100$ e $< 1/10$ ($\geq 1\%$ e $< 10\%$), non comune $\geq 1/1000$ e $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$), raro $\geq 1/10000$ e $< 1/1000$ ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$), molto raro $< 1/10000$ ($< 0,01\%$), non nota (non può essere stimata dai dati a disposizione).

Infezioni ed infestazioni	
Comune	Sepsi, setticemia (per lo più correlate al sistema di somministrazione di Flolan) ¹
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Comune	Calo della conta piastrinica, sanguinamenti in diverse sedi (ad esempio polmonare, gastrointestinale, epistassi, intracranico, post-chirurgico, retroperitoneale)
Non nota	Splenomegalia, Ipersplenismo
Patologie del sistema endocrino	
Molto raro	Ipertiroidismo
Disturbi psichiatrici	
Comune	Ansia, nervosismo
Molto raro	Agitazione
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	Cefalea
Patologie cardiache	
Comune	Tachicardia ² , bradicardia ³ ,
Patologie vascolari	
Molto comune	Arrossamento del viso (osservato anche in pazienti anestetizzati)
Comune	Ipotensione
Molto raro	Pallore
Non nota	Ascite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non nota	Edema polmonare
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Nausea, vomito, diarrea
Comune	Coliche addominali, talvolta riferite come sensazione di fastidio a livello addominale

Non comune	Secchezza delle fauci
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Rash
Non comune	Sudorazione
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune	Dolore alla mascella
Comune	Artralgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	Dolore (non specificato)
Comune	Dolore al sito di iniezione*, dolore toracico
Raro	Infezione locale *
Molto raro	Arrossamento al sito di infusione*, occlusione del lungo catetere intravenoso, senso di affaticamento, costrizione toracica

Indagini	
Non nota	Incremento dei valori di glucosio ematico
* Associato con il sistema di somministrazione di Flolan	
¹ Sono state riportate infezioni correlate all'uso del catetere causate da organismi non sempre considerati patogeni (incluso il micrococco)	
² Tachicardia è stata riportata in seguito a somministrazione di Flolan a dosi pari a 5 nanogrammi/kg/min ed inferiori.	
³ In volontari sani, con una dose di Flolan maggiore di 5 nanogrammi/kg/min sono stati descritti casi di bradicardia, accompagnati talvolta da ipotensione ortostatica. In volontari sani coscienti, a seguito di somministrazione endovenosa di una dose di Flolan equivalente a 30 nanogrammi/kg/min, è stata riportata bradicardia associata ad una considerevole caduta della pressione arteriosa sistolica e diastolica.	

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Il principale sintomo da sovradosaggio è verosimilmente l'ipotensione.

In generale, gli eventi osservati in seguito a sovradosaggio di Flolan rappresentano effetti farmacologici esagerati del farmaco (ad esempio, ipotensione e complicanze dell'ipotensione).

In caso di sovradosaggio ridurre la dose o interrompere l'infusione, ed avviare appropriate misure terapeutiche; per esempio espandere il volume plasmatico e/o adeguare il flusso della pompa.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antitrombotici; Antiaggreganti piastrinici esclusa l'eparina,
Codice ATC: B01AC09

Meccanismo d'azione

Epoprostenolo sodico, il sale monosodico dell'epoprostenolo, è una prostaglandina normalmente prodotta dalla tunica intima dei vasi sanguigni. L'epoprostenolo è il più efficace inibitore dell'aggregazione piastrinica che si conosca. E' anche un potente vasodilatatore.

Molte delle azioni dell'epoprostenolo avvengono tramite stimolazione dell'adenilato ciclasi con conseguente aumento dei livelli intracellulari di 3'-5' adenosin monofosfato ciclico (cAMP). Nelle piastrine umane è stata descritta una stimolazione sequenziale di adenilato ciclasi, seguita da attivazione della fosfodiesterasi. Elevati livelli di cAMP regolano le concentrazioni di calcio intracellulare, stimolando la rimozione del calcio e pertanto l'aggregazione piastrinica viene alla fine inibita dalla riduzione del calcio citoplasmatico, dal quale dipendono i cambiamenti di forma delle piastrine, l'aggregazione e la reazione di rilascio.

Effetti farmacodinamici

Un'infusione di 4 nanogrammi/kg/min per 30 minuti ha dimostrato di non avere effetto significativo sulla frequenza cardiaca o sulla pressione, sebbene possa verificarsi a questi dosaggi un arrossamento facciale.

Iperensione Arteriosa Polmonare

Infusioni endovenose di epoprostenolo fino a 15 minuti hanno dimostrato di produrre aumenti dose-correlati dell'indice cardiaco (CI) e della gittata ventricolare sistolica (SV) e riduzioni dose-correlate della resistenza vascolare polmonare (PVR), della resistenza polmonare totale (TPR) e della pressione arteriosa sistemica media (SAPm). Gli effetti dell'epoprostenolo sulla pressione media dell'arteria polmonare (PAPm) nei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare sono stati variabili e di scarsa entità.

Dialisi renale

L'effetto dell'epoprostenolo sull'aggregazione piastrinica è dose-dipendente se somministrato per via endovenosa tra 2 e 16 ng/kg/min e si è osservata a dosi pari o superiori a 4 nanogrammi/kg/min una significativa inibizione dell'aggregazione indotta dall'adenosina difosfato.

Si è osservato che gli effetti sulle piastrine scompaiono entro 2 ore dall'interruzione dell'infusione, e che le modifiche emodinamiche dovute all'epoprostenolo ritornano alla situazione basale entro 10 minuti dal termine di una seduta infusione di 60 minuti effettuata ad una dose di 1-16 nanogrammi/kg/min.

Dosi circolanti più elevate di epoprostenolo (20 nanogrammi/kg/min) disperdono gli aggregati piastrinici circolanti ed aumentano fino a due volte il tempo di sanguinamento cutaneo.

L'epoprostenolo potenzia l'attività anticoagulante dell'eparina di circa il 50%, probabilmente per riduzione del rilascio del fattore neutralizzante l'eparina.

Efficacia clinica e sicurezza

Iperensione Arteriosa Polmonare

Le infusioni croniche di epoprostenolo sono state studiate in 2 studi prospettici, in aperto, randomizzati su pazienti con PAH idiopatica o ereditaria della durata di 8 e 12 settimane (N=25 e N=81, rispettivamente) confrontando epoprostenolo più terapia convenzionale rispetto alla terapia convenzionale non associata. La terapia convenzionale, variabile tra i pazienti, includeva alcuni o tutti tra i seguenti: anticoagulanti praticamente in tutti i pazienti; vasodilatatori per via orale, diuretici, e digossina da metà a due terzi dei pazienti; ossigeno supplementare in circa la metà dei pazienti. Eccetto per 2 pazienti in Classe Funzionale II della New York Heart Association (NYHA), tutti i pazienti erano in Classe Funzionale III o IV. Poiché i risultati erano simili in entrambi gli studi, vengono descritti i risultati della loro analisi combinata. I valori mediani dall'analisi combinata di base del 6-minute walk test (6MWT) per il gruppo in terapia convenzionale e per il gruppo in trattamento con epoprostenolo più terapia convenzionale sono stati pari a 266 metri ed a 301 metri, rispettivamente.

I miglioramenti rispetto alla baseline dell'indice cardiaco (0,33 vs - 0,12L/min/m²), volume di stroke (6,01 vs -1,32 mL/gettata), saturazione di ossigeno arteriosa (1,62 vs - 0,85%), pressione arteriosa polmonare

media (-5,39 vs 1,45 mmHg), pressione atriale destra media (-2,26 vs 0,59 mmHg), resistenza polmonare totale (- 4,52 vs 1,41 Wood U), resistenza polmonare vascolare (-3,60 vs 1,27 Wood U), e resistenza vascolare sistemica (- 4,31 vs 0,18 Wood U) erano statisticamente differenti tra i pazienti che avevano ricevuto epoprostenolo in maniera cronica e quelli che non lo avevano ricevuto. La pressione arteriosa sistemica media non era statisticamente significativamente diversa tra i due gruppi (-4,33 vs 3,05 mmHg). Questi miglioramenti emodinamici sembravano essere persistenti quando l'epoprostenolo è stato somministrato per almeno 36 mesi in uno studio in aperto, non randomizzato.

Un miglioramento statisticamente significativo è stato osservato nella capacità di esercizio ($p=0,001$), misurata con il 6MWT in pazienti che hanno ricevuto epoprostenolo per via intravenosa in maniera continuativa più la terapia convenzionale (N=52) per 8 o 12 settimane rispetto a pazienti che hanno ricevuto la terapia convenzionale non associata (N=54) (deviazione rispetto al valore basale –mediano dalla combinazione della settimana 8 e 12: 49 vs -4 metri; media: 55 vs - 4 metri). I miglioramenti erano apparenti sin dalla prima settimana di terapia. Alla fine del periodo di trattamento nello studio a 12 settimane, la sopravvivenza era migliorata nei pazienti delle Classi Funzionali III e IV del NYHA. Otto pazienti su 40 (20%) che avevano ricevuto la terapia convenzionale non associata sono deceduti, mentre invece nessuno dei 41 pazienti che avevano ricevuto epoprostenolo è morto ($p=0,003$).

Le infusioni croniche continue di epoprostenolo nei pazienti con PAH/SSD sono state studiate in uno studio prospettico, in aperto, randomizzato della durata di 12 settimane confrontando epoprostenolo più terapia convenzionale (N=56) rispetto alla sola terapia convenzionale (N=55). Ad eccezione di 5 pazienti in Classe funzionale II del NYHA, tutti i pazienti erano in Classe Funzionale III e IV. La terapia convenzionale era variabile tra i pazienti ed includeva alcuni o tutti tra i seguenti: anticoagulanti praticamente in tutti i pazienti, ossigeno supplementare e diuretici in due terzi dei pazienti, vasodilatatori per via orale nel 40% dei pazienti, e digossina in un terzo dei pazienti. L'endpoint primario di efficacia per lo studio era un miglioramento nel 6MWT. Il valore mediano di base per il gruppo in terapia convenzionale e per quello in terapia convenzionale più epoprostenolo è stato di 240 metri e di 270 metri, rispettivamente. Un incremento statisticamente significativo nel CI, e diminuzioni statisticamente significative nel PAPm, RAPm, PVR, e nel SAPm dopo 12 settimane di trattamento sono state osservate nei pazienti che hanno ricevuto epoprostenolo in modo cronico rispetto a quelli che non lo hanno ricevuto.

Per 12 settimane, una differenza statistica ($p < 0,001$) nel cambiamento dal valore basale per il 6MWT è stata osservata nel gruppo che ha ricevuto epoprostenolo e terapia convenzionale rispetto al gruppo in terapia convenzionale non associata (mediana: 63,5 vs -36,0 metri; media: 42,9 vs -40,7 metri). I miglioramenti sono stati evidenti in alcuni pazienti alla fine della prima settimana di terapia. L'aumento della capacità di esercizio era accompagnato da miglioramenti statisticamente significativi della dispnea, misurata dal Borg Dyspnea Index. Alla settimana 12, la classe funzionale NYHA era migliorata in 21 dei 51 (41%) pazienti trattati con epoprostenolo rispetto a nessuno dei 48 pazienti trattati con terapia convenzionale non associata. Tuttavia, più pazienti in entrambi i gruppi di trattamento (28/51 [55%] con epoprostenolo e 35/48 [73%] con la sola terapia convenzionale) non hanno mostrato alcun cambiamento nella classe funzionale, e 2/51 (4%) con epoprostenolo e 13/48 (27%), con la sola terapia convenzionale sono peggiorati.

Non è stata osservata alcuna differenza statistica di sopravvivenza nelle 12 settimane nei pazienti IPA/SSD trattati con epoprostenolo rispetto a quelli trattati con la sola terapia convenzionale. Alla fine del periodo di trattamento, 4 dei 56 pazienti (7%), che avevano ricevuto epoprostenolo sono deceduti, contro i 5 dei 55 (9%) pazienti trattati con la terapia convenzionale.

Dialisi Renale

Sei studi controllati con eparina e cinque studi di emergenza hanno indagato il ruolo dell'epoprostenolo nella gestione generale della dialisi renale, utilizzando tecniche diverse. Misurazioni primarie dell'efficacia includevano rimozione intradialitica del BUN e della creatinina, la rimozione intradialitica dei fluidi (ultrafiltrazione) e la coagulazione all'interno del circuito dialitico.

Coaguli importanti (dialisi definitivamente sospesa, o che richiedono la modifica del rene artificiale) si sono verificati in circa il 9% ($n = 56$) di tutte le dialisi con epoprostenolo e in $< 1\%$ ($n = 1$) delle dialisi con eparina nei principali studi controllati e studi d'emergenza. La maggior parte delle dialisi con epoprostenolo (67%) che ha richiesto la sostituzione del rene artificiale sono successivamente completate con

epoprostenolo senza ulteriori coaguli. Tuttavia, 9 delle 27 dialisi con epoprostenolo sono fallite dopo vari tentativi.

Indipendentemente dalle difficoltà tecniche che si sono verificate raramente con entrambi i trattamenti, coaguli importanti tali da limitare la dialisi non si sono verificati nel 93% di tutte le dialisi con epoprostenolo e nel 99% di tutte le dialisi con eparina.

Minori coaguli (sufficienti per richiedere l'intervento, ma non la sospensione della dialisi permanente o che richiedano la modifica del rene artificiale) sono stati segnalati più frequentemente durante la dialisi con epoprostenolo che durante la dialisi con eparina. Nessuna delle dialisi che hanno utilizzato eparina e il 5% (n = 32) delle dialisi che hanno utilizzato epoprostenolo ha avuto coaguli minori.

Coaguli visibili (che non necessitano d'intervento) sono stati segnalati in un altro 31% delle dialisi con epoprostenolo e nel 5% delle dialisi con eparina.

Per stabilire che i pazienti in dialisi renale ad aumentato rischio di emorragia sanguinano meno frequentemente con epoprostenolo rispetto all'eparina, sono stati condotti 2 studi principali prospetticamente controllati. Ogni paziente era casualmente assegnato ad una sequenza di dialisi con eparina o epoprostenolo ed ha ricevuto fino a 6 dialisi per tipo in uno studio e fino a 3 dialisi per tipo nell'altro studio.

Il rischio di emorragia è stato definito come:

- Rischio molto elevato – presenza di sanguinamento attivo al momento dell'inizio della dialisi
- Ad alto rischio – avendo avuto nei 3 giorni precedenti alla dialisi un sanguinamento attivo che si è interrotto nella fase di predialisi; o ferite chirurgiche o traumatiche nei 3 giorni precedenti alla dialisi.

Dodici i pazienti a rischio molto elevato di emorragia hanno ricevuto 35 dialisi con epoprostenolo e 11 pazienti hanno ricevuto 28 dialisi con eparina nei maggiori studi controllati. Sedici pazienti hanno ricevuto 24 dialisi con epoprostenolo negli studi di emergenza.

Nei maggiori studi controllati, quando tutte le dialisi sono state combinate per ogni trattamento (eparina o epoprostenolo), più pazienti con eparina hanno sanguinato durante il giorno prima della dialisi (N = 13/17 vs 8/23), il giorno di dialisi (N = 25/28 vs 16/35) ed il giorno dopo la dialisi (N = 16/24 vs 5/24) rispetto ai pazienti con epoprostenolo durante gli stessi periodi di tempo.

I pazienti che hanno continuato a sanguinare sono stati valutati per le modifiche nella gravità dell'emorragia. La gravità del sanguinamento in questi pazienti è migliorata più frequentemente con epoprostenolo il giorno prima di dialisi e il giorno di dialisi (predialisi: N = 4/8; dialisi: N = 6/16) che con eparina (predialisi: N = 4/13; dialisi: N = 4/25). Tuttavia, il contrario è stato osservato per giorni postdialisi con epoprostenolo (N = 1/5) rispetto all'eparina (N = 8/16). La gravità del sanguinamento è peggiorata durante solo un giorno di dialisi con epoprostenolo (N = 1/16) considerando che la gravità è peggiorata durante i 5 giorni di dialisi (N = 5/25) e 2 giorni predialisi (N = 2/13) con eparina.

I pazienti che non avevano segni evidenti di sanguinamento appena prima della loro prima dialisi nello studio, ma che avevano sanguinato entro 3 giorni prima sono stati classificati come ad alto rischio di emorragia. Diciannove i pazienti hanno ricevuto 51 dialisi con eparina e 19 hanno ricevuto 44 dialisi con epoprostenolo nei principali studi controllati.

Quando tutte le dialisi sono state combinate, un numero leggermente superiore di pazienti sembrano aver sanguinato durante la dialisi con epoprostenolo (N = 12/25 vs 8/32), predialisi (23/44 vs 14/51) e postdialisi (8/34 vs 5/44) giorni rispetto ai pazienti con eparina durante gli stessi periodi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Data l'instabilità chimica, l'elevata potenza e la breve emivita di epoprostenolo, nessun saggio preciso e accurato è stato identificato come appropriato per quantificare epoprostenolo nei liquidi biologici.

L'epoprostenolo somministrato per via endovenosa viene distribuito rapidamente dal sangue ai tessuti.

A normale pH fisiologico e temperatura, epoprostenolo si dissocia spontaneamente in 6-oxo-prostaglandina F1 alpha, anche se c'è qualche degradazione enzimatica ad altri prodotti.

Dopo la somministrazione di epoprostenolo radiomarcato all'uomo, sono stati trovati almeno 16 metaboliti, 10 dei quali sono stati strutturalmente identificati.

A differenza di molte altre prostaglandine, epoprostenolo non viene metabolizzato durante il passaggio nel circolo polmonare.

L'emivita per dissociazione spontanea a 6-oxo-prostaglandina F1 alpha nell'uomo dovrebbe essere non più di 6 minuti, e può essere più breve tipo 2-3 minuti, come valutato dai tassi di degradazione *in vitro* dell'epoprostenolo nel sangue umano.

Dopo la somministrazione di epoprostenolo radiomarcato nell'uomo, i recuperi di radioattività con le feci e le urine sono stati pari a 82% e il 4%, rispettivamente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati non clinici non hanno rivelato alcun pericolo speciale per gli uomini sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità per somministrazioni ripetute, genotossicità e tossicità per la riproduzione e sviluppo. Nessuno studio a lungo termine sull'animale è stato condotto per determinare il potenziale cancerogeno dell'epoprostenolo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere per soluzione per infusione:

Mannitolo

Glicina

Sodio Cloruro

Sodio Idrossido (per aggiustamenti del pH)

Solvente per uso parenterale:

Glicina

Sodio Cloruro

Sodio Idrossido (per aggiustamenti del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcini chiusi

Polvere per soluzione per infusione: 3 anni

Solvente per uso parenterale: 24 mesi

Stabilità durante la somministrazione

Soluzioni ricostituite/diluite con solvente per l'ipertensione arteriosa polmonare

Per soluzioni ≤ 150.000 ng/ml:

Le soluzioni appena preparate per l'infusione (sia come soluzione concentrata che come soluzione ulteriormente diluita) possono essere somministrate immediatamente o conservate fino a 8 giorni a 2°C fino a 8°C prima della somministrazione. A seguito di questa preparazione o modalità di conservazione, la soluzione per infusione deve essere utilizzata entro:

- 72 ore fino a 25°C o
- 48 ore fino a 30°C o
- 24 ore fino a 35°C oppure
- 12 ore fino a 40°C

Dopo questo tempo eliminare ogni soluzione inutilizzata.

Per soluzioni >150.000 ng/ml e ≤300.000 ng/ml:

Le soluzioni ricostituite devono essere conservate ad una temperatura tra 2 e 8°C fino a 7 giorni e possono essere somministrate fino a 24 ore, a temperatura fino a 25°C.

Le soluzioni appena ricostituite o le soluzioni che sono state conservate ad una temperatura tra 2 e 8°C per non più di 5 giorni possono essere somministrate fino a:

- 48 ore fino a 25°C
- 24 ore fino a 35°C

Dopo questo tempo eliminare ogni soluzione inutilizzata.

Soluzioni ricostituite con solvente per la dialisi renale

La ricostituzione e la successiva diluizione devono essere eseguite immediatamente prima dell'uso (vedere paragrafo 6.6). Le soluzioni appena preparate per l'infusione (sia come soluzione concentrata che come soluzione ulteriormente diluita) possono essere somministrate fino a 12 ore, a temperatura fino a 25°C.

Dopo questo tempo eliminare ogni soluzione inutilizzata.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Polvere per soluzione per infusione:

Non conservare i flaconcini al di sopra di 25°C. Proteggere dalla luce. Mantenere asciutto. Non congelare. Conservare nella confezione originale.

Solvente per uso parenterale:

Non conservare i flaconcini al di sopra di 25°C. Non congelare. Proteggere dalla luce. Conservare nella confezione originale.

Il solvente non contiene alcun conservante; di conseguenza ciascun flaconcino deve essere utilizzato una sola volta e poi scartato.

Per le condizioni di conservazione dopo ricostituzione e diluizione del medicinale vedere paragrafo 6.3).

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere per soluzione per infusione:

Flaconcino di vetro chiaro (tipo I) con tappo in gomma butilica sintetica e ghiera di alluminio con cappuccio staccabile.

Solvente per uso parenterale:

Flaconcino di plastica trasparente con tappo in gomma butilica sintetica e ghiera di alluminio con cappuccio staccabile di colore viola.

Confezioni:

Ipertensione Arteriosa Polmonare

Ci sono le seguenti 3 confezioni disponibili da 0,5 mg per l'uso nel trattamento delle ipertensione arteriosa polmonare:

- Un flaconcino di polvere da 0,5 mg ed uno di solvente ed un filtro.
- Un flaconcino di polvere da 0,5 mg ed due di solvente ed un filtro.
- Un flaconcino di polvere da 0,5 mg.

Dialisi renale

Una sola confezione è disponibile per l'uso nella dialisi renale, come di seguito:

- Un flaconcino di polvere da 0,5 mg ed uno di solvente ed un filtro.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

La stabilità delle soluzioni di Flolan è dipendente dal pH. Per la ricostituzione della polvere di Flolan si deve usare unicamente il solvente fornito e per ulteriori diluizioni si devono usare solo le soluzioni raccomandate per infusione, nel rapporto stabilito, altrimenti il pH richiesto può non essere mantenuto.

La ricostituzione e la diluizione di Flolan devono essere effettuate in condizioni asettiche, immediatamente prima dell'uso clinico.

Ricostituzione, diluizione e calcolo della velocità di infusione: particolare attenzione deve essere prestata nella preparazione dell'infusione e nel calcolo della velocità di infusione. La procedura sotto descritta deve essere seguita attentamente.

Ipertensione Arteriosa Polmonare

Ci sono 3 confezioni da 0,5 mg disponibili per l'uso nel trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare, come di seguito:

- Un flaconcino di vetro contenente 0,5 mg di Flolan polvere sterile liofilizzata fornito insieme a un flaconcino di vetro contenente 50 ml di solvente ed un filtro.
- Un flaconcino di vetro contenente 0,5 mg di Flolan polvere sterile liofilizzata fornito insieme ad due flaconcini di vetro contenenti 50 ml di solvente ed un filtro.
- Un flaconcino di vetro contenente 0,5 mg di Flolan polvere sterile liofilizzata fornito singolarmente.

Sono inoltre disponibili 3 confezioni da 1,5 mg per l'uso nel trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare.

Inizialmente si deve usare una confezione contenente un solvente per uso parenterale. Durante la terapia cronica la concentrazione finale della soluzione può essere aumentata con l'aggiunta di ulteriori flaconcini di polvere di Flolan da 0,5 mg o 1,5 mg.

Per aumentare la concentrazione finale della soluzione possono essere usati solo flaconcini contenenti la stessa quantità inclusa nella confezione iniziale.

Ricostituzione:

1. Utilizzare unicamente il solvente sterile fornito per la ricostituzione.
2. Prelevare circa 10 ml di soluzione di solvente sterile in una siringa sterile, iniettare nel flaconcino contenente l'epoprostenolo liofilizzato e agitare delicatamente fino a quando la polvere si è sciolta.
3. Aspirare la soluzione risultante di epoprostenolo nella siringa, ri-iniettarlo nel rimanente volume della soluzione solvente sterile e mescolare accuratamente.

Questa soluzione è ora una soluzione concentrata.

- Se una confezione contenente 0,5 mg di epoprostenolo viene ricostituita con 50 ml di solvente sterile la concentrazione risultante è di 10.000 nanogrammi/ml di epoprostenolo.
- Possono essere preparate concentrazioni più elevate per pazienti che ricevono epoprostenolo a lungo termine.

Solo queste soluzioni concentrate sono adatte per un'ulteriore diluizione prima dell'uso.

Diluizione:

Flolan può essere utilizzato o come soluzione concentrata o nella forma diluita per il trattamento della ipertensione arteriosa polmonare.

Solo il diluente sterile fornito può essere usato per l'ulteriore diluizione della soluzione ricostituita di Flolan. Non deve essere impiegata la soluzione di cloruro di sodio (0,9% p/v) quando Flolan venga utilizzato per il trattamento della ipertensione arteriosa polmonare.

Flolan non deve essere somministrato con altre soluzioni o farmaci per uso parenterale quando venga utilizzato nella ipertensione arteriosa polmonare.

Per diluire la soluzione concentrata, aspirare la stessa in una siringa più grande e collegare alla siringa il filtro sterile fornito nella confezione.

Immettere la soluzione concentrata direttamente nel solvente sterile, esercitando una pressione decisa ma non eccessiva; il tempo abitualmente richiesto per filtrare 50 ml di soluzione concentrata è 70 secondi. Mescolare bene.

Il filtro va usato una sola volta e poi eliminato.

Le concentrazioni comunemente utilizzate nel trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare sono le seguenti:

- 5.000 nanogrammi/mL - Un flaconcino da 0,5 mg di Flolan ricostituito e diluito con il solvente fino ad un volume totale di 100 ml.
- 10.000 nanogrammi/mL - Due flaconcini da 0,5 mg di Flolan ricostituito e diluito con il solvente fino ad un volume totale di 100 ml.

Calcolo della velocità di infusione:

La velocità di infusione può essere calcolata utilizzando la formula sopra riportata per la dialisi renale.

Di seguito sono riportati esempi di alcune concentrazioni comunemente usate nell'ipertensione arteriosa polmonare.

Velocità di infusione per una concentrazione di 5.000 nanogrammi/mL

Esempio di Dosaggio Utilizzando una Concentrazione di 5.000 nanogrammi/mL										
Dose (nanogrammi /kg/ min)	Peso corporeo (kg)									
	20	30	40	50	60	70	80	90	100	
2	0,5	0,7	1,0	1,2	1,4	1,7	1,9	2,2	2,4	
4	1,0	1,4	1,9	2,4	2,9	3,4	3,8	4,3	4,8	
6	1,4	2,2	2,9	3,6	4,3	5,0	5,8	6,5	7,2	
8	1,9	2,9	3,8	4,8	5,8	6,7	7,7	8,6	9,6	

10		2,4	3,6	4,8	6,0	7,2	8,4	9,6	10,8	12,0
12		2,9	4,3	5,8	7,2	8,6	10,1	11,5	13,0	14,4
14		3,4	5,0	6,7	8,4	10,1	11,8	13,4	15,1	16,8
16		3,8	5,8	7,7	9,6	11,5	13,4	15,4	17,3	19,2
		Velocità di flusso in mL/ora								

Velocità di infusione per una concentrazione di 10.000 nanogrammi/mL

Esempio di Dosaggio Utilizzando una Concentrazione di 10.000 nanogrammi/mL										
Dose (nanogrammi/kg/ min)	Peso corporeo (kg)									
	20	30	40	50	60	70	80	90	100	
2	0,2	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	1,0	1,1	1,2	
4	0,5	0,7	1,0	1,2	1,4	1,7	1,9	2,2	2,4	
6	0,7	1,1	1,4	1,8	2,2	2,5	2,9	3,2	3,6	
8	1,0	1,4	1,9	2,4	2,9	3,4	3,8	4,3	4,8	
10	1,2	1,8	2,4	3,0	3,6	4,2	4,8	5,4	6,0	
12	1,4	2,2	2,9	3,6	4,3	5,0	5,8	6,5	7,2	
14	1,7	2,5	3,4	4,2	5,0	5,9	6,7	7,6	8,4	
16	1,9	2,9	3,8	4,8	5,8	6,7	7,7	8,6	9,6	
		Velocità di flusso in mL/ora								

La somministrazione di Flolan a lungo termine può richiedere velocità di infusione più elevate e, quindi, soluzioni più concentrate.

Dialisi Renale

La confezione usata per la dialisi renale contiene un flaconcino di vetro con 0,5 mg di Flolan polvere liofilizzata sterile e un flaconcino contenente 50 mL di solvente.

Ricostituzione

Preferibilmente, la ricostituzione deve essere fatta immediatamente prima dell'uso.

La confezione usata per la dialisi renale contiene 0,5 mg di epoprostenolo polvere liofilizzata sterile, e 50 mL di solvente sterile.

1. Utilizzare solo il solvente fornito per la ricostituzione.
2. Aspirare circa 10 mL di soluzione tampone sterile in una siringa sterile, iniettarli nel flaconcino contenente 0,5 mg di polvere di Flolan ed agitare delicatamente fino a completa dissoluzione.
3. Aspirare nella siringa la risultante soluzione di Flolan, re-iniettare la stessa nel rimanente volume della soluzione tampone sterile e miscelare accuratamente.

Si ottiene così una soluzione concentrata che contiene 10.000 nanogrammi/mL di Flolan.

Solo questa soluzione concentrata è adatta per ulteriori diluizioni prima dell'uso.

Quando 0,5 mg di polvere per infusione endovenosa di Flolan vengono ricostituiti con 50 mL di solvente, l'iniezione finale ha un pH di circa 12 ed un contenuto in ioni sodio di circa 73 mg.

Diluizione:

La soluzione concentrata è di norma diluita ulteriormente prima dell'uso.

Può essere diluita con una soluzione (salina) di cloruro di sodio (0,9% p/v), in un rapporto di 2,3 volumi di soluzione salina per 1 volume di soluzione concentrata, per esempio 50 mL di soluzione concentrata diluita ulteriormente con un massimo di 117 mL di soluzione salina.

Altre comuni soluzioni per uso endovenoso non sono soddisfacenti per diluire la soluzione concentrata poiché non si raggiunge il pH richiesto. Le soluzioni di Flolan sono meno stabili a bassi valori di pH.

Per diluire la soluzione concentrata, aspirare la stessa in una siringa più grande, e poi collegare alla siringa il filtro sterile fornito nella confezione.

Immettere la soluzione concentrata direttamente nella soluzione di infusione scelta, esercitando una pressione decisa ma non eccessiva; il tempo abitualmente richiesto per filtrare 50 ml di soluzione concentrata è di 70 sec. Mescolare bene.

Il filtro va usato una sola volta e poi eliminato.

Per la somministrazione mediante una pompa in grado di erogare piccoli volumi ad infusione continua, opportune quantità di soluzione concentrata possono essere diluite con soluzione sterile di cloruro di sodio 0,9% p/v.

La soluzione per infusione di Flolan, così ricostituita e diluita conserverà il 90% dell'attività farmacologica iniziale per circa 12 ore a 25°C.

Calcolo della velocità di infusione:

La velocità di infusione può essere calcolata con la seguente formula:

$$\text{Velocità di infusione (mL/min)} = \frac{\text{dose (nanogrammi/kg/min)} \times \text{peso corporeo (kg)}}{\text{concentrazione della soluzione (nanogrammi/mL)}}$$

$$\text{Velocità di infusione (mL/h)} = \text{velocità di infusione (mL/min)} \times 60$$

Formule di velocità di infusione (esempi)

Quando usato in dialisi renale l'epoprostenolo può essere somministrato in soluzione concentrata (a) o in forma diluita (b);

a. Usando la soluzione concentrata, per esempio 10,000 nanogrammi/mL di Flolan:

Esempio di dosaggio utilizzando una Concentrazione di 10,000 nanogrammi/mL								
Dose (nanogrammi/kg/min)	Peso corporeo (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
1	0,18	0,24	0,30	0,36	0,42	0,48	0,54	0,60
2	0,36	0,48	0,60	0,72	0,84	0,96	1,08	1,20
3	0,54	0,72	0,90	1,08	1,26	1,44	1,62	1,80
4	0,72	0,96	1,20	1,44	1,68	1,92	2,16	2,40
5	0,90	1,20	1,50	1,80	2,10	2,40	2,70	3,00
	Velocità di flusso in mL/h							

b. *Soluzione diluita*: una soluzione diluita comunemente usata è:

15 mL di soluzione concentrata – 35 mL di soluzione fisiologica allo 0,9% p/v.

Concentrazione risultante = 3000 nanogrammi/mL di Flolan:

Esempio di dosaggio utilizzando una Concentrazione di 3,000 nanogrammi/mL								
Dose (nanogrammi/kg/min)	Peso corporeo (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100

					0	0	0	0
1	0,60	0,80	1,00	1,20	1,40	1,60	1,80	2,00
2	1,20	1,60	2,00	2,40	2,80	3,20	3,60	4,00
3	1,80	2,40	3,00	3,60	4,20	4,80	5,40	6,00
4	2,40	3,20	4,00	4,80	5,60	6,40	7,20	8,00
5	3,00	4,00	5,00	6,00	7,00	8,00	9,00	10,00
	Velocità di flusso in ml/ora							

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

The Wellcome Foundation Ltd - Brentford – Regno Unito
Rappresentante legale: GlaxoSmithKline S.p.A. - Verona.

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

FLOLAN 0,5 mg/50 ml polvere e solvente per soluzione per infusione

1 flaconcino polvere + flaconcino solvente da 50 ml

A.I.C.: 027750013

FLOLAN 0,5 mg polvere per soluzione per infusione

1 flaconcino polvere

A.I.C.: 027750025

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

FLOLAN 0,5 mg/50 ml polvere e solvente per soluzione per infusione

Data della prima autorizzazione: 12 Dicembre 1992

Data del rinnovo più recente: Dicembre 2007

FLOLAN 0,5 mg polvere per soluzione per infusione endovenosa

Data della prima autorizzazione: 27 Marzo 2000

Data del rinnovo più recente: Dicembre 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FLOLAN 1,5 mg polvere e solvente per soluzione per infusione

FLOLAN 1,5 mg polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Epoprostenolo 1,5mg polvere per soluzione per infusione:

Ogni flaconcino contiene epoprostenolo sodico equivalente a 1,5 mg di epoprostenolo.

Un ml di soluzione concentrata ricostituita contiene 30.000 nanogrammi (1,5 mg di epoprostenolo in 50 ml di solvente) di epoprostenolo (come epoprostenolo sodico).

Eccipienti con effetti noti:

La quantità di sodio presente nella soluzione concentrata ricostituita è equivalente a 73 mg circa.

La quantità di sodio presente nella polvere per soluzione per infusione è equivalente a 3 mg circa per ciascun flaconcino.

La quantità di sodio presente nel solvente per uso parenterale è equivalente a 70 mg circa per ciascun flaconcino.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione per infusione.

Polvere per soluzione per infusione:

Polvere bianca o biancastra liofilizzata tramite congelamento

Solvente per uso parenterale:

Soluzione chiara, incolore (pH 11.7 – 12.3)

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Flolan è indicato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) (idiopatica o PAH ereditaria e PAH associata a malattie del tessuto connettivo) in pazienti con sintomi riferibili alle Classi Funzionali III o IV secondo la classificazione OMS per migliorare la capacità di esercizio (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Epoprostenolo è indicato solo per infusione continua per via endovenosa.

Il trattamento deve essere iniziato e monitorato solo da un medico esperto nella terapia dell'ipertensione arteriosa polmonare.

Range di dosi nel trattamento a breve termine (acuto)

Questa procedura deve essere eseguita in un ospedale con adeguato equipaggiamento di rianimazione.

Per determinare la velocità di infusione nel trattamento a lungo termine è richiesta una procedura a breve termine con range di dosi somministrate attraverso un catetere venoso periferico o centrale.

La velocità di infusione iniziale è di 2 nanogrammi/kg/min e deve essere aumentata con incrementi pari a 2 nanogrammi/kg/min ogni 15 minuti o più fino a quando non sia raggiunto il massimo beneficio emodinamico o gli effetti farmacologici dose-limitanti.

Se la velocità iniziale di infusione di 2 nanogrammi/kg/min non è tollerata, si deve identificare una dose inferiore che sia tollerata dal paziente.

Infusione continua a lungo termine

L'infusione continua a lungo termine di Flolan deve essere effettuata attraverso un catetere venoso centrale.

Le infusioni intravenose periferiche temporanee possono essere usate fino a impianto dell'accesso centrale.

Le infusioni a lungo termine devono essere iniziate ad una velocità inferiore di 4 nanogrammi/kg/min rispetto alla velocità di infusione massima tollerata che era stata definita durante il trattamento a breve termine con range di dosi.

Se la velocità di infusione massima tollerata è 5 nanogrammi/kg/min o inferiore, in tal caso l'infusione a lungo termine deve essere iniziata ad 1 nanogrammo/kg/min.

Modifica della posologia:

Modifiche della velocità di infusione a lungo termine devono essere basate sulla persistenza, ricorrenza o peggioramento nel paziente dei sintomi relativi all'ipertensione arteriosa polmonare o alla comparsa di eventi avversi dovuti a dosi eccessive di Flolan.

In generale, col passare del tempo, ci si deve attendere la necessità di aumentare la dose rispetto a quella iniziale a lungo termine.

Incrementi della dose devono essere presi in considerazione se i sintomi di ipertensione arteriosa polmonare persistono o ricorrono dopo un miglioramento.

La velocità di infusione deve essere aumentata con incrementi da 1 a 2 nanogrammi/kg/min ad intervalli sufficienti al fine di stabilizzare la risposta clinica; tali intervalli devono essere di almeno 15 minuti.

Dopo che una nuova velocità di infusione è stata stabilizzata, il paziente deve essere tenuto sotto osservazione e devono essere monitorate la pressione arteriosa in orto e clinostatismo e la frequenza cardiaca per diverse ore al fine di assicurarsi che la nuova dose sia tollerata.

Durante l'infusione a lungo termine, la presenza di eventi farmacologici dose-correlati simili a quelli osservati durante il periodo del range di dosi, può necessitare una riduzione della velocità infusione, tuttavia gli eventi avversi possono occasionalmente risolversi senza alcuna modifica della dose.

La riduzione della dose deve essere condotta gradualmente con decrementi di 2 nanogrammi/kg/min ogni 15 minuti o più fino alla risoluzione degli effetti dose-limitanti.

L'interruzione brusca di epoprostenolo ovvero riduzioni cospicue ed improvvise della velocità infusione devono essere evitate per il rischio di potenziali effetti rebound ad esito fatale (vedere paragrafo 4.4). Tranne che nelle situazioni di pericolo di vita (per esempio: perdita di coscienza, collasso, ecc.) la velocità infusione di Flolan deve essere modificata solo sotto controllo medico.

Anziani

Non sono disponibili informazioni specifiche sull'uso di Flolan nella dialisi renale in pazienti di età superiore ai 65 anni in dialisi renale ed in ipertensione arteriosa polmonare.

In generale, l'identificazione della dose in un paziente anziano deve essere condotta con attenzione, tenendo conto della maggiore frequenza di insufficienza della funzionalità epatica, renale (in caso di ipertensione arteriosa polmonare) o cardiaca, di malattie concomitanti, di altre terapie farmacologiche.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di epoprostenolo nei bambini di età inferiore a 18 anni non è stata ancora stabilita.

Metodo di somministrazione

Precauzioni da prendere prima di manipolare o somministrare il medicinale

Le soluzioni appena preparate per l'infusione (sia come soluzione concentrata che come un'ulteriore soluzione diluita) possono essere somministrate immediatamente o conservate per 8 giorni a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C prima della somministrazione. Dopo questa preparazione o conservazione, la soluzione per infusione deve essere usata entro 72 ore fino a 25°C, o 48 ore fino a 30°C, o 24 ore fino a 35°C, oppure 12 ore fino a 40°C.

La soluzione ricostituita deve essere esaminata prima della somministrazione. È proibito l'uso in presenza di una decolorazione o in presenza di particelle.

Per istruzioni sulla ricostituzione e la diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Epoprostenolo non deve essere somministrato tramite bolo iniettabile.

4.3 Controindicazioni

Flolan è controindicato in pazienti:

- con nota ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- insufficienza cardiaca congestizia dovuta a disfunzione ventricolare sinistra grave.
- Flolan non deve essere usato in modo cronico in pazienti che sviluppano edema polmonare durante la titolazione della dose

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

A causa dell'elevato pH delle soluzioni finali per infusione, si deve porre attenzione nell'evitare stravasos durante la somministrazione e il conseguente rischio di danno tissutale.

Flolan è un potente vasodilatatore polmonare e sistemico.

Gli effetti cardiovascolari che si manifestano durante l'infusione regrediscono entro 30 minuti dalla fine della somministrazione.

Flolan è un inibitore potente della aggregazione piastrinica; di conseguenza, si deve tener conto di un incrementato rischio di complicanze emorragiche, in particolare per pazienti che hanno anche altri fattori di rischio per emorragia (vedere paragrafo 4.5).

Se si verifica una ipotensione eccessiva durante la somministrazione di Flolan, si deve ridurre la dose o l'infusione deve essere interrotta. L'ipotensione da sovradosaggio può essere importante e può causare perdita di coscienza (vedere paragrafo 4.9).

La frequenza cardiaca e la pressione arteriosa devono essere monitorate durante l'infusione di Flolan.

Flolan può ridurre o aumentare la frequenza cardiaca. Tale variazione può dipendere sia dalla frequenza cardiaca basale che dalla concentrazione di Flolan somministrato.

Gli effetti di Flolan sulla frequenza cardiaca possono essere mascherati dall'uso concomitante di farmaci che agiscono sui riflessi cardiovascolari.

Estrema attenzione è suggerita nei pazienti con malattia coronarica.

Sono stati riportati livelli sierici elevati di glucosio (vedi paragrafo 4.8).

Il solvente non contiene conservanti; di conseguenza si deve usare una sola volta e poi eliminare.

Questo medicinale contiene sodio, ciò deve essere tenuto in considerazione da pazienti sottoposti a dieta iposodica.

Alcuni pazienti con ipertensione arteriosa polmonare hanno sviluppato edema polmonare durante la titolazione della dose, che può essere associata a malattia polmonare veno-occlusiva.

Flolan non deve essere usato in pazienti che sviluppano edema polmonare durante la titolazione della dose (vedere paragrafo 4.3).

Occorre evitare brusche sospensioni o interruzioni dell'infusione, ad eccezione delle situazioni con pericolo di vita. Una brusca interruzione del trattamento può portare a rebound dell'ipertensione polmonare che provoca capogiri, astenia, aumento della dispnea, fino alla morte (vedere paragrafo 4.2).

Flolan è infuso in modo continuo attraverso un catetere venoso centrale permanente per mezzo di una piccola pompa infusione portatile.

Pertanto la terapia con Flolan richiede da parte del paziente attenzione nella ricostituzione sterile del farmaco, nella sua somministrazione, nella cura del catetere venoso centrale permanente, e disponibilità ad una continua ed attenta educazione a questa pratica.

Nella preparazione del farmaco e nella cura del catetere deve essere applicata una tecnica sterile.

Anche brevi interruzioni nella somministrazione del Flolan possono dar luogo ad un rapido aggravamento sintomatico. La decisione di somministrare Flolan per l'ipertensione arteriosa polmonare, deve essere basata sulla consapevolezza da parte del paziente che esiste una elevata probabilità che la terapia con Flolan sarà necessaria per periodi prolungati, anche per anni; deve essere quindi attentamente considerata la capacità del paziente di accettare sia la corretta gestione del catetere endovenoso permanente che della pompa infusione.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Quando si somministra Flolan a pazienti che ricevono contemporaneamente anticoagulanti si consiglia il monitoraggio standard dei parametri della coagulazione.

L'effetto vasodilatatore del Flolan può aumentare o essere aumentato dall'uso concomitante di altri vasodilatatori.

Come riportato con altri analoghi delle prostaglandine, l'epoprostenolo può ridurre l'efficacia trombolitica dell'attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA) aumentandone la clearance epatica.

Quando vengono impiegati contemporaneamente FANS o altri farmaci che influenzano l'aggregazione piastrinica, è possibile che Flolan aumenti il rischio di emorragia.

Dopo l'inizio della terapia con Flolan i pazienti in trattamento con digossina possono manifestare un aumento delle concentrazioni di digossina che, per quanto transitorio, può rivelarsi significativo dal punto di vista clinico in pazienti predisposti ad intossicazione da digossina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Ci sono dati limitati sull'utilizzo di Flolan in donne in stato di gravidanza.

Gli studi sull'animale non indicano effetti dannosi diretti o indiretti relativamente alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Data l'assenza di alternative terapeutiche, epoprostenolo può essere utilizzato in quelle donne che decidano di continuare la loro gravidanza, nonostante il rischio di ipertensione arteriosa polmonare durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se l'epoprostenolo o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano. Non si può escludere un rischio per il bambino allattato al seno. L'allattamento al seno deve essere interrotto durante il trattamento con Flolan.

Fertilità

Non ci sono dati sugli effetti di epoprostenolo sulla fertilità nel genere umano. Gli studi sulla riproduzione non hanno mostrato effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari

L'ipertensione arteriosa polmonare ed il suo trattamento terapeutico possono interferire con la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Non ci sono dati relativi all'effetto di Flolan quando utilizzato in dialisi renale e la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.9 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono elencati di seguito secondo la classificazione per sistemi e organi e in base alla frequenza. Le frequenze sono definite come di seguito: molto comune $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$), comune $\geq 1/100$ e $< 1/10$ ($\geq 1\%$ e $< 10\%$), non comune $\geq 1/1000$ e $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$), raro $\geq 1/10000$ e $< 1/1000$ ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$), molto raro $< 1/10000$ ($< 0,01\%$), non nota (non può essere stimata dai dati a disposizione).

Infezioni ed infestazioni	
Comune	Sepsi, setticemia (per lo più correlate al sistema di somministrazione di Flolan) ¹
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Comune	Calo della conta piastrinica, sanguinamenti in diverse sedi (ad esempio polmonare, gastrointestinale, epistassi, intracranico, post-chirurgico, retroperitoneale)
Non nota	Splenomegalia, Ipersplenismo
Patologie del sistema endocrino	
Molto raro	Ipertiroidismo
Disturbi psichiatrici	
Comune	Ansia, nervosismo
Molto raro	Agitazione
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	Cefalea

Patologie cardiache	
Comune	Tachicardia ² , bradicardia ³ ,
Patologie vascolari	
Molto comune	Arrossamento del viso (osservato anche in pazienti anestetizzati)
Comune	Ipotensione
Molto raro	Pallore
Non nota	Ascite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non nota	Edema polmonare
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Nausea, vomito, diarrea
Comune	Coliche addominali, talvolta riferite come sensazione di fastidio a livello addominale
Non comune	Secchezza delle fauci
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Rash
Non comune	Sudorazione
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune	Dolore alla mascella
Comune	Artralgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	Dolore (non specificato)
Comune	Dolore al sito di iniezione*, dolore toracico
Raro	Infezione locale *
Molto raro	Arrossamento al sito di infusione*, occlusione del lungo catetere intravenoso, senso di affaticamento, costrizione toracica

Indagini	
Non nota	Incremento dei valori di glucosio ematico
* Associato con il sistema di somministrazione di Flolan	
¹ Sono state riportate infezioni correlate all'uso del catetere causate da organismi non sempre considerati patogeni (incluso il micrococco)	
² Tachicardia è stata riportata in seguito a somministrazione di Flolan a dosi pari a 5 nanogrammi/kg/min ed inferiori.	
³ In volontari sani, con una dose di Flolan maggiore di 5 nanogrammi/kg/min sono stati descritti casi di bradicardia, accompagnati talvolta da ipotensione ortostatica. In volontari sani coscienti, a seguito di somministrazione endovenosa di una dose di Flolan equivalente a 30 nanogrammi/kg/min, è stata riportata bradicardia associata ad una considerevole caduta della pressione arteriosa sistolica e diastolica.	

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Il principale sintomo da sovradosaggio è verosimilmente l'ipotensione.

In generale, gli eventi osservati in seguito a sovradosaggio di Flolan rappresentano effetti farmacologici esagerati del farmaco (ad esempio, ipotensione e complicanze dell'ipotensione).

In caso di sovradosaggio ridurre la dose o interrompere l'infusione, ed avviare appropriate misure terapeutiche; per esempio espandere il volume plasmatico e/o adeguare il flusso della pompa.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antitrombotici; Antiaggreganti piastrinici esclusa l'eparina,
Codice ATC: B01AC09

Meccanismo d'azione

Epoprostenolo sodico, il sale monosodico dell'epoprostenolo, è una prostaglandina normalmente prodotta dalla tunica intima dei vasi sanguigni. L'epoprostenolo è il più efficace inibitore dell'aggregazione piastrinica che si conosca. E' anche un potente vasodilatatore.

Molte delle azioni dell'epoprostenolo avvengono tramite stimolazione dell'adenilato ciclasi con conseguente aumento dei livelli intracellulari di 3'-5' adenosin monofosfato ciclico (cAMP). Nelle piastrine umane è stata descritta una stimolazione sequenziale di adenilato ciclasi, seguita da attivazione della fosfodiesterasi. Elevati livelli di cAMP regolano le concentrazioni di calcio intracellulare, stimolando la rimozione del calcio e pertanto l'aggregazione piastrinica viene alla fine inibita dalla riduzione del calcio citoplasmatico, dal quale dipendono i cambiamenti di forma delle piastrine, l'aggregazione e la reazione di rilascio.

Effetti farmacodinamici

Un'infusione di 4 nanogrammi/kg/min per 30 minuti ha dimostrato di non avere effetto significativo sulla frequenza cardiaca o sulla pressione, sebbene possa verificarsi a questi dosaggi un arrossamento facciale.

Infusioni endovenose di epoprostenolo fino a 15 minuti hanno dimostrato di produrre aumenti dose-correlati dell'indice cardiaco (CI) e della gittata ventricolare sistolica (SV) e riduzioni dose-correlate della resistenza vascolare polmonare (PVR), della resistenza polmonare totale (TPR) e della pressione arteriosa sistemica media (SAPm). Gli effetti dell'epoprostenolo sulla pressione media dell'arteria polmonare (PAPm) nei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare sono stati variabili e di scarsa entità.

Efficacia clinica e sicurezzaLe infusioni croniche di epoprostenolo sono state studiate in 2 studi prospettici, in aperto, randomizzati su pazienti con PAH idiopatica o ereditaria della durata di 8 e 12 settimane (N=25 e N=81, rispettivamente) confrontando epoprostenolo più terapia convenzionale rispetto alla terapia convenzionale non associata. La terapia convenzionale, variabile tra i pazienti, includeva alcuni o tutti tra i seguenti: anticoagulanti praticamente in tutti i pazienti; vasodilatatori per via orale, diuretici, e digossina da metà a due terzi dei pazienti; ossigeno supplementare in circa la metà dei pazienti. Eccetto per 2 pazienti in Classe Funzionale II della New York Heart Association (NYHA), tutti i pazienti erano in Classe Funzionale III o IV. Poiché i risultati erano simili in entrambi gli studi, vengono descritti i risultati della loro analisi combinata. I valori mediani dall'analisi combinata di base del 6-minute walk test (6MWT) per il gruppo in terapia convenzionale e per il gruppo in trattamento con epoprostenolo più terapia convenzionale sono stati pari a 266 metri ed a 301 metri, rispettivamente.

I miglioramenti rispetto alla baseline dell'indice cardiaco (0,33 vs - 0,12L/min/m²), volume di stroke (6,01 vs -1,32 mL/gettata), saturazione di ossigeno arteriosa (1,62 vs - 0,85%), pressione arteriosa polmonare

media (-5,39 vs 1,45 mmHg), pressione atriale destra media (-2,26 vs 0,59 mmHg), resistenza polmonare totale (- 4,52 vs 1,41 Wood U), resistenza polmonare vascolare (-3,60 vs 1,27 Wood U), e resistenza vascolare sistemica (- 4,31 vs 0,18 Wood U) erano statisticamente differenti tra i pazienti che avevano ricevuto epoprostenolo in maniera cronica e quelli che non lo avevano ricevuto. La pressione arteriosa sistemica media non era statisticamente significativamente diversa tra i due gruppi (-4,33 vs 3,05 mmHg). Questi miglioramenti emodinamici sembravano essere persistenti quando l'epoprostenolo è stato somministrato per almeno 36 mesi in uno studio in aperto, non randomizzato.

Un miglioramento statisticamente significativo è stato osservato nella capacità di esercizio ($p=0,001$), misurata con il 6MWT in pazienti che hanno ricevuto epoprostenolo per via intravenosa in maniera continuativa più la terapia convenzionale (N=52) per 8 o 12 settimane rispetto a pazienti che hanno ricevuto la terapia convenzionale non associata (N=54) (deviazione rispetto al valore basale –mediano dalla combinazione della settimana 8 e 12: 49 vs -4 metri; media: 55 vs - 4 metri). I miglioramenti erano apparenti sin dalla prima settimana di terapia. Alla fine del periodo di trattamento nello studio a 12 settimane, la sopravvivenza era migliorata nei pazienti delle Classi Funzionali III e IV del NYHA. Otto pazienti su 40 (20%) che avevano ricevuto la terapia convenzionale non associata sono deceduti, mentre invece nessuno dei 41 pazienti che avevano ricevuto epoprostenolo è morto ($p=0,003$).

Le infusioni croniche continue di epoprostenolo nei pazienti con PAH/SSD sono state studiate in uno studio prospettico, in aperto, randomizzato della durata di 12 settimane confrontando epoprostenolo più terapia convenzionale (N=56) rispetto alla sola terapia convenzionale (N=55). Ad eccezione di 5 pazienti in Classe funzionale II del NYHA, tutti i pazienti erano in Classe Funzionale III e IV. La terapia convenzionale era variabile tra i pazienti ed includeva alcuni o tutti tra i seguenti: anticoagulanti praticamente in tutti i pazienti, ossigeno supplementare e diuretici in due terzi dei pazienti, vasodilatatori per via orale nel 40% dei pazienti, e digossina in un terzo dei pazienti. L'endpoint primario di efficacia per lo studio era un miglioramento nel 6MWT. Il valore mediano di base per il gruppo in terapia convenzionale e per quello in terapia convenzionale più epoprostenolo è stato di 240 metri e di 270 metri, rispettivamente. Un incremento statisticamente significativo nel CI, e diminuzioni statisticamente significative nel PAPm, RAPm, PVR, e nel SAPm dopo 12 settimane di trattamento sono state osservate nei pazienti che hanno ricevuto epoprostenolo in modo cronico rispetto a quelli che non lo hanno ricevuto.

Per 12 settimane, una differenza statistica ($p < 0,001$) nel cambiamento dal valore basale per il 6MWT è stata osservata nel gruppo che ha ricevuto epoprostenolo e terapia convenzionale rispetto al gruppo in terapia convenzionale non associata (mediana: 63,5 vs -36,0 metri; media: 42,9 vs -40,7 metri). I miglioramenti sono stati evidenti in alcuni pazienti alla fine della prima settimana di terapia. L'aumento della capacità di esercizio era accompagnato da miglioramenti statisticamente significativi della dispnea, misurata dal Borg Dyspnea Index. Alla settimana 12, la classe funzionale NYHA era migliorata in 21 dei 51 (41%) pazienti trattati con epoprostenolo rispetto a nessuno dei 48 pazienti trattati con terapia convenzionale non associata. Tuttavia, più pazienti in entrambi i gruppi di trattamento (28/51 [55%] con epoprostenolo e 35/48 [73%] con la sola terapia convenzionale) non hanno mostrato alcun cambiamento nella classe funzionale, e 2/51 (4%) con epoprostenolo e 13/48 (27%), con la sola terapia convenzionale sono peggiorati.

Non è stata osservata alcuna differenza statistica di sopravvivenza nelle 12 settimane nei pazienti IPA/SSD trattati con epoprostenolo rispetto a quelli trattati con la sola terapia convenzionale. Alla fine del periodo di trattamento, 4 dei 56 pazienti (7%), che avevano ricevuto epoprostenolo sono deceduti, contro i 5 dei 55 (9%) pazienti trattati con la terapia convenzionale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Data l'instabilità chimica, l'elevata potenza e la breve emivita di epoprostenolo, nessun saggio preciso e accurato è stato identificato come appropriato per quantificare epoprostenolo nei liquidi biologici.

L'epoprostenolo somministrato per via endovenosa viene distribuito rapidamente dal sangue ai tessuti. A normale pH fisiologico e temperatura, epoprostenolo si dissocia spontaneamente in 6-oxo-prostaglandina F1 alpha, anche se c'è qualche degradazione enzimatica ad altri prodotti.

Dopo la somministrazione di epoprostenolo radiomarcato all'uomo, sono stati trovati almeno 16 metaboliti, 10 dei quali sono stati strutturalmente identificati.

A differenza di molte altre prostaglandine, epoprostenolo non viene metabolizzato durante il passaggio nel circolo polmonare.

L'emivita per dissociazione spontanea a 6-oxo-prostaglandina F1 alpha nell'uomo dovrebbe essere non più di 6 minuti, e può essere più breve tipo 2-3 minuti, come valutato dai tassi di degradazione *in vitro* dell'epoprostenolo nel sangue umano.

Dopo la somministrazione di epoprostenolo radiomarcato nell'uomo, i recuperi di radioattività con le feci e le urine sono stati pari a 82% e il 4%, rispettivamente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati non clinici non hanno rivelato alcun pericolo speciale per gli uomini sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità per somministrazioni ripetute, genotossicità e tossicità per la riproduzione e sviluppo. Nessuno studio a lungo termine sull'animale è stato condotto per determinare il potenziale cancerogeno dell'epoprostenolo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere per soluzione per infusione:

Mannitolo

Glicina

Sodio Cloruro

Sodio Idrossido (per aggiustamenti del pH)

Solvente per uso parenterale:

Glicina

Sodio Cloruro

Sodio Idrossido (per aggiustamenti del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcini chiusi

Polvere per soluzione per infusione: 3 anni

Solvente per uso parenterale:

18 mesi-24 mesi

Stabilità durante la somministrazione

Soluzioni ricostituite/diluite con solvente per l'ipertensione arteriosa polmonare

Per soluzioni ≤ 150.000 ng/ml:

Le soluzioni appena preparate per l'infusione (sia come soluzione concentrata che come soluzione ulteriormente diluita) possono essere somministrate immediatamente o conservate fino a 8 giorni a 2°C fino

a 8°C prima della somministrazione. A seguito di questa preparazione o modalità di conservazione, la soluzione per infusione deve essere utilizzata entro:

- 72 ore fino a 25°C o
- 48 ore fino a 30°C o
- 24 ore fino a 35°C oppure
- 12 ore fino a 40°C

Dopo questo tempo eliminare ogni soluzione inutilizzata.

Per soluzioni >150.000 ng/ml e ≤300.000 ng/ml:

Le soluzioni ricostituite devono essere conservate ad una temperatura tra 2 e 8°C fino a 7 giorni e possono essere somministrate fino a 24 ore, a temperatura fino a 25°C.

Le soluzioni appena ricostituite o le soluzioni che sono state conservate ad una temperatura tra 2 e 8°C per non più di 5 giorni possono essere somministrate fino a:

- 48 ore fino a 25°C
- 24 ore fino a 35°C

Dopo questo tempo eliminare ogni soluzione inutilizzata.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Polvere per soluzione per infusione:

Non conservare i flaconcini al di sopra di 25°C. Proteggere dalla luce. Mantenere asciutto. Non congelare. Conservare nella confezione originale.

Solvente per uso parenterale:

Non conservare i flaconcini al di sopra di 25°C. Non congelare. Proteggere dalla luce. Conservare nella confezione originale.

Il solvente non contiene alcun conservante; di conseguenza ciascun flaconcino deve essere utilizzato una sola volta e poi scartato.

Per le condizioni di conservazione dopo ricostituzione e diluizione del medicinale vedere paragrafo 6.3).

6.6 Natura e contenuto del contenitore

Polvere per soluzione per infusione:

Flaconcino di vetro chiaro (tipo I) con tappo in gomma butilica sintetica e ghiera di alluminio con cappuccio staccabile.

Solvente per uso parenterale:

Flaconcino di plastica trasparente con tappo in gomma butilica sintetica e ghiera di alluminio con cappuccio staccabile di colore viola.

Confezioni:

Ci sono le seguenti 3 confezioni disponibili da 1,5 mg per l'uso nel trattamento delle ipertensione arteriosa polmonare:

- Un flaconcino di polvere da 1,5 mg ed uno di solvente ed un filtro.
- Un flaconcino di polvere da 1,5 mg ed due di solvente ed un filtro.
- Un flaconcino di polvere da 1,5 mg.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

La stabilità delle soluzioni di Flolan è dipendente dal pH. Per la ricostituzione della polvere di Flolan si deve usare unicamente il solvente fornito e per ulteriori diluizioni si devono usare solo le soluzioni raccomandate per infusione, nel rapporto stabilito, altrimenti il pH richiesto può non essere mantenuto.

La ricostituzione e la diluizione di Flolan devono essere effettuate in condizioni asettiche, immediatamente prima dell'uso clinico.

Ricostituzione, diluizione e calcolo della velocità di infusione:

Particolare attenzione deve essere prestata nella preparazione dell'infusione e nel calcolo della velocità di infusione. La procedura sotto descritta deve essere seguita attentamente.

Ci sono 3 confezioni da 1,5 mg disponibili per l'uso nel trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare, come di seguito:

- Un flaconcino di vetro contenente 1,5 mg di Flolan polvere sterile liofilizzata fornito insieme a un flaconcino di vetro contenente 50 ml di solvente ed un filtro.
- Un flaconcino di vetro contenente 1,5 mg di Flolan polvere sterile liofilizzata fornito insieme ad due flaconcini di vetro contenenti 50 ml di solvente ed un filtro.
- Un flaconcino di vetro contenente 1,5 mg di Flolan polvere sterile liofilizzata fornito singolarmente.

Sono inoltre disponibili 3 confezioni da 0,5 mg per l'uso nel trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare.

Inizialmente si deve usare una confezione contenente un solvente per uso parenterale. Durante la terapia cronica la concentrazione finale della soluzione può essere aumentata con l'aggiunta di ulteriori flaconcini di polvere di Flolan da 0,5 mg o 1,5 mg.

Per aumentare la concentrazione finale della soluzione possono essere usati solo flaconcini contenenti la stessa quantità inclusa nella confezione iniziale.

Ricostituzione:

1. Utilizzare unicamente il solvente sterile fornito per la ricostituzione.
2. Prelevare circa 10 ml di soluzione di solvente sterile in una siringa sterile, iniettare nel flaconcino contenente l'epoprostenolo liofilizzato e agitare delicatamente fino a quando la polvere si è sciolta.
3. Aspirare la soluzione risultante di epoprostenolo nella siringa, ri-iniettarlo nel rimanente volume della soluzione solvente sterile e mescolare accuratamente.

Questa soluzione è ora una soluzione concentrata.

- Se una confezione contenente 1,5 mg di epoprostenolo viene ricostituita con 50 ml di solvente sterile la concentrazione risultante è di 30.000 nanogrammi/ml di epoprostenolo.
- Possono essere preparate concentrazioni più elevate per pazienti che ricevono epoprostenolo a lungo termine.

Solo queste soluzioni concentrate sono adatte per un'ulteriore diluizione prima dell'uso.

Diluizione:

Flolan può essere utilizzato o come soluzione concentrata o nella forma diluita per il trattamento della ipertensione arteriosa polmonare.

Solo il diluente sterile fornito può essere usato per l'ulteriore diluizione della soluzione ricostituita di Flolan. Non deve essere impiegata la soluzione di cloruro di sodio (0,9% p/v) quando Flolan venga utilizzato per il trattamento della ipertensione arteriosa polmonare.

Flolan non deve essere somministrato con altre soluzioni o farmaci per uso parenterale quando venga utilizzato nella ipertensione arteriosa polmonare.

Per diluire la soluzione concentrata, aspirare la stessa in una siringa più grande e collegare alla siringa il filtro sterile fornito nella confezione.

Immettere la soluzione concentrata direttamente nel solvente sterile, esercitando una pressione decisa ma non eccessiva; il tempo abitualmente richiesto per filtrare 50 ml di soluzione concentrata è 70 secondi. Mescolare bene.

Il filtro va usato una sola volta e poi eliminato.

Le concentrazioni comunemente utilizzate nel trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare sono le seguenti:

- 15.000 nanogrammi/mL - Un flaconcino da 1,5 mg di Flolan ricostituito e diluito con il solvente fino ad un volume totale di 100 ml.
- 30.000 nanogrammi/mL - Due flaconcini da 1,5 mg di Flolan ricostituito e diluito con il solvente fino ad un volume totale di 100 ml.

Calcolo della velocità di infusione:

La velocità di infusione può essere calcolata con la seguente formula:

$$\text{Velocità di infusione (mL/min)} = \frac{\text{dose (nanogrammi/kg/min)} \times \text{peso corporeo (kg)}}{\text{concentrazione della soluzione (nanogrammi/mL)}}$$

$$\text{Velocità di infusione (mL/h)} = \text{velocità di infusione (mL/min)} \times 60$$

Di seguito sono illustrati esempi di alcune delle più comuni concentrazioni utilizzate nell'ipertensione arteriosa polmonare.

Velocità di infusione per una concentrazione di 15.000 nanogrammi/mL

Esempi di dosaggi utilizzando una concentrazione di 15.000 nanogrammi/mL								
Dose (nanogrammi/kg/ min)	Peso corporeo (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
Velocità di flusso in mL/h								

Velocità di infusione per una concentrazione di 30.000 nanogrammi/mL

Esempi di dosaggi utilizzando una concentrazione di 30.000 nanogrammi/mL								
Dose (nanogrammi/kg/ min)	Peso corporeo (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
	Velocità di flusso in mL/h							

Con la somministrazione di Flolan a lungo termine, possono essere necessarie velocità di infusione più elevate e, di conseguenza, soluzioni più concentrate.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

The Wellcome Foundation Ltd - Brentford – Regno Unito
Rappresentante legale: GlaxoSmithKline S.p.A. - Verona.

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

FLOLAN 1,5 mg/50 ml polvere e solvente per soluzione per infusione

1 flaconcino polvere + 2 flaconcini solvente da 50 ml

A.I.C.: 027750037

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

FLOLAN 1,5 mg/50 ml polvere e solvente per soluzione per infusione

Data della prima autorizzazione: 27 Marzo 2000

Data del rinnovo più recente: Dicembre 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO