

III Lisa

Ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht

Märkus: käesolev ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe versioon on kehtiv komisjoni otsuse tegemise ajal.

Pärast komisjoni otsust uuendavad liikmesriikide pädevad ametiasutused koostöös viiteliikmesriikidega teabe toote kohta ettenähtud viisil. Seega ei pruugi käesolev ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht olla tingimata hetkel kehtiv tekst.

**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE, PAKENDI MÄRGISTUS JA PAKENDI
INFOLEHT**

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Flolan, 0,5 milligrammi infusioonilahuse pulber ja lahusti

Flolan, 1,5 milligrammi infusioonilahuse pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Epoprostenool 0,5 mg infusioonilahuse pulber

Iga viaal sisaldab epoprostenooli, mis vastab 0,5 milligrammile epoprostenoolile.

Üks milliliiter valmistatud kontsentradi lahust sisaldab 10 000 nanogrammi epoprostenooli (epoprostenoolnaatriumina).

Epoprostenool 1,5 mg infusioonilahuse pulber

Iga viaal sisaldab epoprostenooli, mis vastab 1,5 milligrammile epoprostenoolile.

Üks milliliiter valmistatud kontsentradi lahust sisaldab 30 000 nanogrammi epoprostenooli (epoprostenoolnaatriumina).

INN. *Epoprostenolum*

Valmistatud kontsentradi lahus sisaldab ligikaudu 55,9 mg naatriumit.

Naatriumi kogus infusioonilahuse pulbris on võrdne 2,7 mg-ga viaali kohta.

Parenteraalseks manustamiseks mõeldud lahusti sisaldab ligikaudu 53,2 mg naatriumit ühes viaalis.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.

- valge või valkjaskülmkuivatatud pulber.

Lahusti parenteraalseks manustamiseks

- Selge värvitu lahus (pH 10,3...10,8)

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Flolan on näidustatud:

Primaarne pulmonaalne hüpertensioon

FLOLAN on näidustatud primaarse pulmonaalse hüpertensiooni (III ja IV funktsionaalne klass NYHA klassifikatsiooni järgi) raviks, et parandada füüsilise soorituse võimekust (vt lõik 5.1).

Hemodialüüs

FLOLAN'i kasutatakse hepariini asendamiseks patsientidele, kes vajavad hemodialüüsi ja kellel

esineb suurenenud risk hemorraagia tekkeks või kui hepariin on mingil muul põhjusel vastunäidustatud (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Epoprostenooli on lubatud manustada ainult intravenoosse püsiinfusioonina.

Primaarne pulmonaalne hüpertensioon.

Ravi tohivad alustada ja seda jälgida ainult pulmonaalse hüpertensiooni ravis kogenud arstid.

Lühiajaline (akuutne) annustamine:

Seda protseduuri tohib läbi viia ainult haiglas, kus on käepärast elustamisvahendid.

Pikaajalise infusiooni kiiruse määramiseks on vajalik lühiajaline sobiva annuse otsimise protseduur kas perifeerse või tsentraalse veenikateetri kaudu.

Infusiooni alustatakse kiirusega 2 nanogrammi/kg/min ja seda suurendatakse 2 nanogrammi/kg/min kaupa iga 15 minuti või pikema aja järel kuni saavutatakse maksimaalne hemodünaamiline toime või annust piirav farmakoloogiline toime.

Kui patsient infusiooni algkiirust 2 nanogrammi/kg/min ei talu, tuleb leida patsiendi poolt talutav väiksem annus.

Pikaajaline püsiinfusioon:

Pikaajalist püsiinfusiooni Flolan'iga peab manustama tsentraalse veenikateetri kaudu.

Kuni tsentraalse veenitee rajamiseni võib ajutiselt kasutada ka perifeerset i.v infusiooni.

Pikaajalist infusiooni tuleb alustada 4 nanogrammi/kg/min võrra väiksema annusega, kui lühiajalises ravis leitud maksimaalne talutav annus.

Kui maksimaalne talutav annus on väiksem kui 5 ng/kg/min, tuleb pikaajalist infusioonravi alustada poolega leitud maksimaalsest talutavast annusest.

Annuse kohandamine:

Pikaajalise infusiooni kiiruse muutused peavad põhinema patsiendi pulmonaarse arteriaalse hüpertensiooni sümptomite püsimisel, taastekkel või halvenemisel või Flolan'i liiga suure annusega seotud kõrvaltoimete esinemisel.

Üldiselt võib aja jooksul ette näha annuste suurendamise vajadust esialgsest pikaajalisest annusest. Annuste suurendamist peab kaaluma juhul, kui pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni sümptomid püsivad või tekivad pärast paranemist uuesti.

Annust võib suurendada 1...2 nanogrammi/kg/min kaupa selliste intervallide järel, mis võimaldab kliinilise vastuse teket jälgida; need intervallid peaksid olema vähemalt 15-minutilised. Uue infusiooni kiiruse määramise järgselt tuleb patsienti jälgida ning mitme tunni jooksul seistes ja pikali asendis vererõhku ja pulsikiirust mõõta, veendumaks, et uut annust talutakse hästi.

Pikaajalise infusiooni korral on annusest sõltuvate farmakoloogiliste toimete esinemine sarnane akuutsel annustamisel täheldatud juhtumitega ja need võivad vajada infusiooni kiiruse vähendamist, kuid kõrvaltoimed võivad üksikjuhtudel laheneda ka ilma annust muutmata. Annust tohib vähendada järk-järgult 2 nanogrammi/kg/min kaupa iga 15 minuti või pikema ajavahemiku järel kuni annust piirav toime laheneb. Flolan'i järsku lõpetamist või infusiooni kiiruse olulist

vähendamist tuleb vältida, sest esineb potentsiaalselt letaalse lõppega tagasilöögi efekti tekke risk (vt lõik 4.4). Flolan'i püsiinfusiooni kiirust tohib korrigeerida ainult vastavalt raviarsti korraldusele, v.a eluohtlikes situatsioonides (nt teadvusetus, kollaps, jt).

Hemodialüüs

FLOLAN sobib ainult püsiinfusiooniks, kas intravaskulaarselt või dialüsaatorisse juhitavasse verre.

Täiskasvanutel on leitud, et hästi toimib järgnev raviskeem:

- enne dialüüsi – 4 nanogrammi/kg/min veenisiseselt 15 minuti jooksul;
- dialüüsi ajal – 4 nanogramm/kg/min dialüsaatori arteriaalse vere sissevooluavasse.

Infusioon tuleb dialüüsi lõppedes peatada.

Hemodialüüsi korral soovitatavat annust tohib ületada vaid patsiendi vererõhu hoolika jälgimise korral.

Eakad

Spetsiifilist teavet Flolan'i kasutamise kohta üle 65-aastastel hemodialüüsi või pulmonaalse hüpertensiooniga patsientidel ei ole.

Üle 65-aastastel patsientidel, kellel esineb sagedamini maksa-, neeru- (pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni korral) või südamepuudulikkust ja teisi kaasuvaid haigusi või muude ravimite kasutust, soovitatakse üldjuhul annust valida ettevaatlikumalt.

Pediaatriline populatsioon

Epoprostenooli ohutust ja efektiivsust ei ole alla 18-aastastel lastel veel tõestatud.

Manustamisviis

Flolan'i intravenoosse süstelahuse ettevalmistamine:

Värskelt valmistatud epoprostenooli lahuseid peab manustama 12 tunni jooksul, kui neid hoitakse toatemperatuuril (vahemikus 15...25° C). Lahuseid tuleb hoida temperatuuril kuni 25° C, valguse eest kaitstult.

Flolan'i valmislahuseid on võimalik enne toatemperatuuril kasutamist ka külmutada, hoides neid temperatuuril 2...8° C ning mitte ületades 40 säilitustundi. Sellisel juhul peab lahused ära kasutama 8 tunni jooksul, kui neid toatemperatuuril manustatakse.

Valmislahust tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida. Värvuse muutuse või võõrosakeste olemasolul on lahuse kasutamine keelatud.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahustamise juhised enne manustamist (vt lõik 6.6).

Epoprostenooli ei tohi manustada boolussüstena.

4.3 Vastunäidustused

Flolan on vastunäidustatud järgmistele patsientidele:

- kellel on ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- kellel esineb südame paispuudulikkus vasaku vatsakese raskekujulise düsfunktsiooni tõttu.

Flolan'i ei tohi krooniliselt kasutada patsientidel, kellel tekib sobiva annuse otsimise faasis kopsuturse.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Valmislahuse kõrge pH tõttu tuleb olla ettevaatlik, et vältida lahuse ekstravasatsiooni ja sellele järgnevat koekahjustuse ohtu.

Flolan on tugev pulmonaalne ja süsteemne vasodilataator. Infusiooni ajal tekkinud kardiovaskulaarsed toimed kaovad pärast manustamise lõpetamist 30 minuti jooksul.

Epoprostenool on tugev trombotsüütide agregatsiooni inhibiitor, seetõttu peab arvestama hemorraagiliste komplikatsioonide suurenenud riskiga, eriti patsientidel, kellel esinevad muud riskitegurid verejooksu tekkeks (vt lõik 4.5).

Kui Flolan'i manustamise ajal tekib ülemäärane hüpotensioon, tuleb annust vähendada või manustamine katkestada. Hüpotensioon võib võimendada üleannustamisel ja tekitada teadvuse kaotust (vt lõik 4.9).

Flolan'i manustamise ajal tuleb jälgida vererõhku ja pulsisagedust.

Flolan võib pulsisagedust aeglustada või kiirendada. Arvatakse, et see on seotud nii algse pulsisagedusega kui manustatava Flolan'i kontsentratsiooniga.

Flolan'i toimet pulsisagedusele võib varjata kardiovaskulaarseid reflekse mõjutavate ravimite samaaegne kasutamine.

Koronaartõvega patsientide ravimisel on vajalik eriline ettevaatus.

Flolan'i infusiooni ajal on täheldatud seerumi glükoositaseme tõusu (vt lõik 4.8).

Pulmonaalne hüpertensioon

Mõnedel pulmonaalse hüpertensiooniga patsientidel võib sobiva annuse otsimise faasis tekkida kopsuturse, mis võib olla seotud pulmonaalse venookluseeriva haigusega. Flolan'i ei tohi krooniliselt kasutada patsientidel, kellel annustamise alguses tekib kopsuturse (vt lõik 4.3).

Vältida tuleb infusiooni järsku äräjätmist või katkestamist, v.a eluohtlikes situatsioonides. Ravi järsk katkestamine võib esile kutsuda pulmonaalse hüpertensiooni tagasilöögifenomeni, mille tulemusena tekib pearinglus, astenia, tugev hingeldus ning see seisund võib lõppeda surmaga (vt lõik 4.2).

Epoprostenooli infusioon viiakse läbi pideva infusioonina püsitsentraalveenikateetri kaudu väikese portatiivse infusioonipumba abil. Seega vajab ravi epoprostenooliga patsiendi poolset võetavaid kohustusi, et ravimit steriilselt lahustada, korrektselt manustada, hoolitseda püsiveenikateetri eest, ning tõhusat ja pidevat eneseharimise võimalust.

Patsiendil tuleb omandada ravimi ettevalmistamise ja kateetri hooldamise steriilne tehnika. Epoprostenooli manustamise isegi lühiajaline katkestamine toob kaasa sümptomite kiire halvenemise. Otsus manustada epoprostenooli pulmonaalse hüpertensiooni raviks peab põhinema patsiendi arusaamisel ja nõusolekul, et suure tõenäosusega on tegemist pikaajalise, võib olla isegi aastaid kestva raviga ning et patsient peab olema võimeline pidevalt hoolitsema intravenoosse kateetri ja infusioonipumba eest.

Hemodialüüs

Flolan'i hüpotensiivset toimet võib suurendada atsetaatpuhvri kasutamine dialüüsivannis hemodialüüsi ajal.

Renaalse hemodialüüsi ajal tuleb olla kindel, et südame minutimaht oleks piisav tagamaks perifeersetes kudedes hapnikuga varustatus.

Flolan ei ole tavapärane antikoagulant. Flolan'i on edukalt kasutatud hepariini asemel hemodialüüsi ajal, kuid üksikute dialüüsides puhul on dialüüsiringis tekkinud trombid, mis on tingitud dialüüsi lõpetamisest. Kui Flolan'i kasutatakse üksi, ei ole sellise parameetri nagu vere aktiveeritud täielik hüübimise aeg - määramine usaldusväärne.

Lahusti ei sisalda säilitusaineid, seetõttu tohib avatud viaali kasutada ainult üks kord ja seejärel hävitada.

See ravimpreparaat sisaldab naatriumi, millega peavad arvestama kontrollitud naatriumisisaldusega dieedil olevad patsiendid.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kui Flolan'i manustatakse samaaegset antikoagulantravi saavatele patsientidele, on soovitatav pidevalt jälgida verehüübivust.

Flolan'i veresooni laiendavat toimet võib suurendada teiste vasodilataatorite samaaegne kasutamine ja vastupidi.

Nagu teisedki prostaglandiini analoogid, võib ka epoprostenool pidurdada kudedes plasminogeeni aktivaatorit (t-PA), suurendades viimase maksakliirensit.

MSPVA-de või teiste trombotsüütide agregatsiooni mõjutavate ravimite samaaegsel kasutamisel võib Flolan'i foonil tekkida suurenenud veritsuse oht.

Digoksiinraviga olevatel patsientidel võib pärast epoprostenool-ravi algust esineda digoksiini kontsentratsiooni tõus, mis on küll ajutine, kuid võib digoksiini toksilisuse suhtes tundlikel patsientidel olla kliiniliselt oluline.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Epoprostenooli kasutamise kohta rasedatel on andmed vähesed.

Loomkatsed ei näidanud otsest ega kaudset kahjustavat toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Alternatiivsete ravimite puudumise tõttu võib epoprostenooli kasutada nendel rasedatel, kes otsustavad raseduse säilitamise kasuks, vaatamata teadaolevale arteriaalse pulmonaalse hüpertensiooniga seotud riskile raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas epoprostenool või tema metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Riski rinnaga toidetavale imikule ei saa välistada. Ravi ajal Flolan'iga tuleb imetamine katkestada.

Fertiilsus

Andmed epoprostenooli toimest inimeste fertiilsusele puuduvad. Reproduktiivsuurendusloomadega ei ole toimet fertiilsusele näidanud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pulmonaalne hüpertensioon ja selle ravi võivad mõjutada autojuhtimise ja masinate kasutamise võimekust.

Seoses Flolan'i kasutusega hemodialüüsi ajal puuduvad andmed selle toimest autojuhtimisele ja masinatega töötamise võimekusele.

4.8 Kõrvaltoimed

Järgnevalt toodud kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Kokkuleppeliselt tuuakse kõrvaltoimete esinemissagedus järgmiselt: väga sage $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$), sage $\geq 1/100$ ja $< 1/10$ ($\geq 1\%$ ja $< 10\%$), aeg-ajalt $\geq 1/1000$ ja $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ ja $< 1\%$), harv $\geq 1/10000$ ja $< 1/1000$ ($\geq 0,01\%$ ja $< 0,1\%$), väga harv $< 1/10000$ ($< 0,01\%$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Sage	Sepsis, septitseemia (sagedamini seostatakse Flolan'i manustamissüsteemiga) ¹
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Sage	Trombotsüütide arvu vähenemine, erineva lokaliseerimisega verejooks (nt kopsu-, seedetrakti-, nina-, koljusisene-, protseduurijärgne-, retroperitoneaalne verejooks)
Endokriinsüsteemi häired	
Väga harv	Hüpertüreoidism
Psühhiaatrilised häired	
Sage	Ärevus, närvilisus
Väga harv	Agiteeritus
Närvisüsteemi häired	
Väga sage	Peavalu
Südame häired	
Sage	Tahhükardia ² , bradükardia ³
Vaskulaarsed häired	
Väga sage	Näopunetus (seda isegi üldanesteesias patsientidel)
Sage	Hüpotensioon
Väga harv	Kahvatus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Tadmata	Kopsuturse
Seedetrakti häired	
Väga sage	Iiveldus, oksendamine, diarröa
Sage	Koolikutaolised kõhuvalud, mõnikord kirjeldatud kui ebamugavustunnet kõhus
Aeg-ajalt	Suukuivus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sage	Nahalööve
Aeg-ajalt	Higistamine
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
Väga sage	Lõualuu valu
Sage	Artralgia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	

Väga sage	Valu (täpsustamata)
Sage	Valu süstekohas*, valu rindkeres
Harv	Paikne infektsioon*
Väga harv	Punetus infusioonikohas, pika i.v. kateetri umbumine*, roidumus, pigistustunne rinnus
Uuringud	
Teadmata	Vere glükoosisisalduse tõus
* Seostatakse Flolan'i manustamissüsteemiga	
¹ Teatatud on kateetriga seotud infektsioonidest, mis on põhjustatud mikroorganismidest, mida alati ei peeta patogeenseteks (sh mikrokokid)	
² Flolan'i manustamisel annuses kuni 5 ng/kg/min on kirjeldatud tahhükardiat.	
³ Bradükardia, millega mõnikord kaasneb ortostaatiline hüpotensioon, on tekkinud tervetel vabatahtlikel, kes said Flolan'i annuses üle 5 ng/kg/min. Bradükardia koos süstoolse ja diastoolse vererõhu märgatava langusega on tervetel teadvusel vabatahtlikel tekkinud pärast epoprostenooli veenisest manustamist annuses 30 ng/kg/min.	

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisel on kõige suurema tõenäosusega täheldatud hüpotensiooni. Üldiselt on Flolan'i üleannustamisel täheldatud ravimi tugevnenud farmakoloogilist toimet (nt hüpotensioon ja hüpotensiooni tüsistused).

Üleannustamise korral tuleb annust vähendada või infusioon katkestada ning rakendada sobivat toetavat ravi, nt plasmamahu asendamine ja/või pumba kiiruse korrigeerimine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antitrombootilised ained; trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid, väljaarvatud hepariin; ATC-kood: B01AC09

Toimemehhanism

Epoprostenoolnaatrium (epoprostenooli naatriumisool) on looduslik prostaglandiin, mida toodetakse veresoonte sisekestas. Epoprostenool on teadaolevalt kõige tugevam trombotsüütide agregatsiooni inhibiitor. See on ka tugev vasodilataator.

Epoprostenooli mitmed toimed avalduvad adenülaattsüklaasi stimuleerimise kaudu, mis suurendab adenosiin-3',5'-monofosfaadi (cAMP) sisaldust rakus. Inimese trombotsüütides aktiveeritakse adenülaattsüklaas ning sellele järgnevalt aktiveeritakse fosfodiesteras. cAMP suurenenud sisaldus stimuleerib kaltsiumi väljavoolu ning reguleerib sellega rakusisest kaltsiumitaset; kaltsiumi vähenemine tsütoplasmas inhibeerib trombotsüütide agregatsiooni. Sellest sõltuvad trombotsüütide kuju, agregatsioon ja vabanemise reaktsioon.

Farmakodünaamiline toime

Annusega 4 nanogrammi/kg/min 30 minutilise infusiooni korral ei täheldatud märkimisväärset mõju südame löögisagedusele või vererõhule, kuigi selliste annuste puhul võib tekkida näoõhetus.

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon

Teadaolevalt põhjustab epoprostenooli veeniinfusioon kestusega kuni 15 minutit südameindeksi (CI) ja löögimahu (SV) annusest sõltuvat suurenemist ning pulmonaalse vaskulaarse resistentsuse (PVR), totaalse pulmonaalse resistentsuse (TPR) ja keskmise süsteemse arteriaalse rõhu (SAPm) annusega seotud vähenemist. Epoprostenooli toime kopsuarteri keskmisele rõhule (PAPm) primaarse pulmonaalse hüpertensiooniga (PPH) patsientidel oli varieeruv ja vähene.

Epoprostenooli krooniliste pidevate infusioonide toimet idiopaatilise või päriliku PAHiga patsientidel uuriti 2 prospektiivses avatud randomiseeritud uuringus kestusega 8 ja 12 nädalat (vastavalt N=25 ja N=81), kus epoprostenooli koos konventsionaalse raviga võrreldi ainult konventsionaalse raviga. Konventsionaalne ravi erines patsientide vahel ning sisaldas mõnda või kõiki järgmistest: antikoagulandid peaaegu kõigil patsientidel, suukaudsed vasodilataatorid, diureetikumid ja digoksiin pooltel kuni kahel kolmandikul patsientidel, täiendav hapniku manustamine umbes pooltel patsientidel. Kui välja arvata kaks patsienti, kes kuulusid NYHA II funktsionaalsesse klassi, olid kõik patsiendid kas III või IV funktsionaalses klassis. Kuna kahe uuringu tulemused olid sarnased, kirjeldatakse allpool ühendandmeid. Kombineeritud 6-minuti kõndimise testi mediaan konventsionaalse ravi grupis ja epoprostenool+konventsionaalse ravi grupis oli vastavalt 266 meetrit ja 301 meetrit.

Krooniliselt epoprostenooli saanud patsientidel oli võrreldes mittesaanutega paranemine algtasemelt statistiliselt oluliselt erinev südameindeksi ($0,33$ vs $-0,12$ l/min/m²), löögimahu ($6,01$ vs $-1,32$ ml/lööki), arteriaalse hapniku saturatsiooni ($1,62$ vs $-0,85\%$), keskmise pulmonaalse arteriaalse rõhu ($-5,39$ vs $1,45$ mm Hg), keskmise parema koja rõhu ($-2,26$ vs $0,59$ mm Hg), totaalse pulmonaalse resistentsuse ($-4,52$ vs $1,41$ Wood U), pulmonaalse vaskulaarse resistentsuse ($-3,60$ vs $1,27$ Wood U) ja süsteemse vaskulaarse resistentsuse ($-4,31$ vs $0,18$ Wood U) osas. Keskmise süsteemse arteriaalse rõhk ei erinenud oluliselt gruppide vahel ($-4,33$ vs $-3,05$ mm Hg). Avatud, mitte-randomiseeritud uuringu andmetel nende hemodünaamiliste näitajate paranemine püsis, kui epoprostenooli manustati vähemalt 36 kuud.

Statistiliselt olulist koormustaluvuse paranemist täheldati 6-minuti kõndimise testis ($p=0,001$) patsientidel, kes said 8 kuni 12 nädalat pidevat intravenoosset ravi epoprostenooliga koos konventsionaalse raviga (N=52) võrreldes nendega, kes said ainult konventsionaalset ravi (N=54) (8. ja 12. nädala kombineeritud muutus algtasemelt – mediaan 49 vs -4 meetrit; keskmine 55 vs -4 meetrit). Paranemist täheldati juba esimesest ravinädalast alates. 12-nädalase uuringu raviperioodi lõpuks olid elulemuse näitajad paranenud NYHA III ja IV funktsionaalse klassi patsientidel. 40st patsiendist, kes said ainult konventsionaalset ravi, suri 8 (20%), samas mitte ükski patsient ei surnud 41st epoprostenooli saanud patsiendist ($p=0,003$).

Epoprostenooli kroonilise pideva infusiooni toimet PAH/SSD patsientidel uuriti prospektiivses avatud randomiseeritud 12-nädalases uuringus, kus epoprostenooli koos konventsionaalse raviga (N=56) võrreldi ainult konventsionaalse raviga (N=55). Kui välja arvata 5 patsienti, kes kuulusid NYHA II funktsionaalsesse klassi, olid kõik patsiendid kas III või IV funktsionaalses klassis. Konventsionaalne ravi erines patsientide vahel ning sisaldas mõnda või kõiki järgmistest: antikoagulandid peaaegu kõigil patsientidel, täiendav hapniku manustamine ja diureetikumid kahel kolmandikul patsientidel, suukaudsed vasodilataatorid 40% patsientidel ning digoksiin kolmandikul patsientidel. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli 6-minuti kõndimise testi paranemine. Algtaseme mediaan konventsionaalse ravi grupis ja epoprostenool+konventsionaalse ravi grupis oli vastavalt 240 meetrit ja 270 meetrit. Pärast 12-nädalast ravi täheldati krooniliselt epoprostenooli saanud patsientidel võrreldes mittesaanutega statistiliselt oluliselt suurenenud CI'd, statistiliselt oluliselt vähenenud PAPm, RAPm, PVR ja SAPm.

12 nädala jooksul täheldati statistilist erinevust ($p<0,001$) 6-minuti kõndimise testi algtaseme muutuses epoprostenooli koos konventsionaalse ravi grupis, võrreldes ainult konventsionaalset

ravi saanud grupiga (mediaan 63,5 vs -36,0 meetrit; keskmine 42,9 vs -40,7 meetrit). Paranemistähte täheldati mõnel patsiendil esimese ravinädala lõpus. Koormustaluvuse paranemisega kaasnes statistiliselt oluline paranemine düspnoe osas (mõõdetuna Borgi düspnoe indeksiga). 12. nädalaks oli NYHA klass paranenud 21 (41%) patsiendil 51st epoprostenooli saanud patsiendist, võrreldes mitte ühegi ainult konventsionaalset ravi saanud patsiendiga (n=48). Siiski ei ilmnenud enamusel patsientidest mõlemas ravigrupis (28/51 [55%] epoprostenooliga ja 35/48 [73%] ainult konventsionaalse raviga) mingit muutust funktsionaalse klassi osas ning 2/51 (4%) epoprostenooli grupist ja 13/48 (27%) ainult konventsionaalse ravi grupist klass halvenes.

12-nädala elulemuses ei täheldatud statistiliselt olulist erinevust epoprostenooli või konventsionaalset ravi saanud PAH/SSD patsientide vahel. Raviperioodi lõpuks suri 56st epoprostenooli saanud patsiendist 4 (7%), samas 55st konventsionaalset ravi saanud patsiendist suri 5 (9%).

Hemodialüüs

Epoprostenooli toime trombotsüütide agregatsioonile on annusest sõltuv vahemikus 2...16 nanogrammi/kg/min intravenoosselt. 4 nanogrammi/kg/min ja suuremate annustega indutseerib adenosiindifosfaat oluliselt agregatsiooni inhibeerimist.

Toime trombotsüütidele kaob 2 tunni jooksul infusiooni lõpetamisest ning epoprostenoolist tingitud hemodünaamilised muutused taastuvad algtasemele 10 minuti jooksul pärast 60-minutilist infusiooni annuses 1...16 nanogrammi/kg/min.

Suuremad tsirkuleerivad epoprostenooli annused (20 nanogrammi/kg/min) ajavad tsirkuleerivad trombotsüütide agregaadid laiali ning suurendavad kuni kaks korda naha veritsusaega.

Epoprostenool potentseerib hepariini antikoaguleerivat toimet umbes 50%, võimalik, et vähendades hepariini neutraliseeriva faktori vabanemist.

Kuues hepariiniga kontrollitud uuringus ja viies erakorralise meditsiini uuringus hinnati epoprostenooli rolli renaalse dialüüsi üldises ravis, kus kasutati erinevaid tehnikaid. Esmasteks efektiivsuse mõõtmisteks kasutati intradialüütilist BUN ja kreatiniini eemaldamist, intradialüütilist vedeliku eemaldamist (ultrafiltratsioon) ja trombide teket ekstrakorporaalses vereringes.

Peamistes kontrollitud uuringutes ja erakorralise meditsiini uuringutes ilmnid tõsised trombid (dialüüs peatati lõplikult või kunstneeru vahetuse vajadus) umbes 9% (n=56) kõigist epoprostenooli dialüüsist ja <1% (n=1) hepariini dialüüsist. Enamus epoprostenooli dialüüsist (67%), mis vajasis kunstneeru vahetust, viidi järgnevalt epoprostenooliga lõpuni ilma trombi tekketa. Siiski oli 9 epoprostenooli dialüüsi 27st ebaedukad, vaatamata mitmele katsele.

93% kõigist epoprostenooli dialüüsist ja 99% hepariini dialüüsist ei ilmnenud tõsiseid dialüüsi piiravaid trombe, sõltumata tehnilistest raskustest, mis ilmnid harva mõlema ravi korral.

Väikseid trombe (mis vajasis sekkumist, kuid ei peatanud dialüüsi lõplikult või ei nõudnud kunstneeru vahetust) teatati sagedamini epoprostenooliga võrreldes hepariini dialüüsiga. Väikseid trombe tekkis mitte ühegi hepariini dialüüsiga ja 5% (n=32) epoprostenooli dialüüsiga. Nähtavaid trombe (mis ei vajanud sekkumisi) teatati lisaks 31% epoprostenooli dialüüsist ja 5% hepariini dialüüsist.

Kinnitamaks, et kõrge verejooksu riskiga renaalse dialüüsi patsiendid veritsevad vähem epoprostenooli kui hepariiniga, viidi läbi kaks peamist prospektiivset kontrollitud uuringut. Iga patsient randomiseeriti saama hepariini või epoprostenooli dialüüsi ning patsient sai kuni 6 dialüüsi ühte uuringusse kaasamisel ja kuni 3 dialüüsi teise uuringusse kaasamisel.

Veritsuse risk defineeriti järgmiselt:

- Väga kõrge risk – dialüüsi alustamisel aktiivse veritsuse olemasolu
- Kõrge risk – aktiivne veritsus 3 päeva jooksul enne dialüüsi, mis peatus predialüüsi faasis; või saadud kirurgilised või traumaatilised haavad 3 päeva jooksul enne dialüüsi

Peamistes kontrollitud uuringutes said 12 väga kõrge verejooksu riskiga patsienti 35 epoprostenooli dialüüsi ja 11 patsienti said 28 hepariini dialüüsi. Erakorralise meditsiini uuringutes said 16 patsienti 24 epoprostenooli dialüüsi.

Peamiste kontrollitud uuringute kõigi dialüüsile ühendamisest vastava raviga (epoprostenooli või hepariiniga) ilmnas, et suuremal hulgal hepariini saanud patsientidest esines veritsust dialüüsile eelnenud päeval (N=13/17 vs 8/23), dialüüsi päeval (N=25/28 vs 16/35) ja dialüüsile järgnenud päeval (N=16/24 vs 5/24) võrreldes epoprostenooli saanud patsientidega.

Neid patsiente, kellel esines jätkuvalt veritsus, uuriti veritsuse raskuse osas. Veritsuse raskuste vähenes epoprostenooli saanud patsientidel sagedamini dialüüsile eelnenud päeval ja dialüüsi päeval (predialüüs: N=4/8; dialüüs: N=6/16), võrreldes hepariini saanutega (predialüüs N=4/13; dialüüs: N=4/25). Samas täheldati pööret postdialüüsi päeval epoprostenooliga (N=1/5), võrreldes hepariiniga (N=8/16). Epoprostenooliga süvenes veritsus ainult ühel dialüüsi päeval (N=1/16), samas hepariiniga halvenes see viie dialüüsi päevaga (N=5/25) ja kahe predialüüsi päevaga (N=2/13).

Verejooksu kõrge riski gruppi klassifitseeriti patsiendid, kellel ei olnud kindlat veritsust vahetult enne uuringu esimest dialüüsi, kuid kellel esines veritsus eelneva 3 päeva jooksul. Peamistes kontrollitud uuringutes sai üheksateist patsienti 51 hepariini dialüüsi ja üheksateist patsienti 44 epoprostenooli dialüüsi.

Kõigi dialüüsile kombineerimisel esines epoprostenooli patsientidel pisut rohkem veritsusi predialüüsi (N=12/25 vs 8/32), dialüüsi (23/44 vs 14/51) ja dialüüsijärgsetel (8/34 vs 5/44) päevadel võrreldes hepariini saanud patsientidega.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Epoprostenooli keemilise ebastabiilsuse, tugeva toime ja lühikese poolväärtusaja tõttu puudub täpne meetod epoprostenooli kvantitatiivseks määramiseks bioloogilistes vedelikes.

Veenisisesele manustatud epoprostenool jaotub kiiresti verest kudedesse.

Normaalse füsioloogilise pH ja temperatuuri juures laguneb epoprostenool spontaanselt 6-oksoprostaglandiin F1-alfaks, kuigi ensümaatilistest tekivad ka mõned teised laguproduktid.

Pärast radiomärgistatud epoprostenooli manustamist inimestele leiti vähemalt 16 metaboliiti, neist 10 metaboliidil tehti kindlaks struktuur.

Erinevalt paljudest teistest prostaglandiinidest ei metaboliseerita epoprostenooli kopsuvereringe läbimisel.

Inimese täisveres *in vitro* epoprostenooli lagunemise kiiruse põhjal ei tohiks 6-okso-prostaglandiin F1-alfaks spontaanse lagunemise poolväärtusaeg inimesel ületada 6 minutit ja see võib olla isegi 2...3 minutit.

Pärast radiomärgistatud epoprostenooli manustamist inimestele leiti 82% radioaktiivsusest uriinis ja 4% roojas.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Epoprostenooli kartsinogeense potentsiaali hindamiseks ei ole pikaajalisi loomuringuid läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Infusioonilahuse pulber:

Mannitool

Glütsiin

Naatriumkloriid

Naatriumhüdroksiid (pH kohandamiseks)

Lahusti parenteraalseks manustamiseks:

Glütsiin

Naatriumkloriid

Naatriumhüdroksiid (pH kohandamiseks)

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimit ei tohi segada teiste ravimitega, väljaarvatud lõigus 4.2 toodud ravimitega.

6.3 Kõlblikkusaeg

Infusioonilahuse pulber ja lahusti: 3 aastat.

Valmislahuse/lahusti kõlblikkusaeg:

Valmislahust ei tohi säilitada üle 12 tunni, kui seda hoitakse toatemperatuuril (vahemikus 15...25°C). Lahust tuleb hoida temperatuuril kuni 25°C ja valguse eest kaitstult. Kui infusioonipump võimaldab külmakoti kasutamist, võib lahust kasutada 24 tunni jooksul eeldusel, et külmakotti vahetatakse vastavalt vajadusele kogu päeva jooksul.

Flolani valmislahuseid võib hoida külmkapis temperatuuril 2...8°C kuni 40 tundi enne kasutamist, kasutamise ajal peab lahus olema toatemperatuuril. Sellisel juhul tohib toatemperatuuril lahuseid kasutada kuni 8 tunni jooksul.

6.4 Säilitamise eritingimused

Infusioonilahuse pulber:

Viaale tuleb hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida valguse eest kaitstult. Hoida niiskuse eest kaitstult. Mitte külmutada. Hoida originaalpakendis.

Lahusti parenteraalseks manustamiseks:

Lahustit tuleb hoida temperatuuril kuni 25°C. Mitte külmutada. Hoida valguse eest kaitstult. Hoida originaalpakendis.

Lahusti ei sisalda säilitusaineid, mistõttu tuleb viaali sisu kasutada vaid ühekordselt ja siis hävitada.

Lahuse valmistamine ja lahjendamine tuleb läbi viia vahetult enne manustamist (vt lõik 4.2, 6.3 ja 6.6).

Värskelt valmistatud epoprostenooli lahuseid pulmonaalhüpertensiooni raviks tuleb kasutada 12 tunni jooksul, kui neid hoitakse temperatuuril kuni 25°C, või hoida kuni 40 tundi temperatuuril 2...8° C ning seejärel kasutada 8 tunni jooksul temperatuuril 25°C.

Kui infusioonipump võimaldab külmakoti kasutamist, võib epoprostenooli lahust kasutada 24 tunni jooksul eeldusel, et külmakotti vahetatakse vastavalt vajadusele kogu päeva jooksul.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Infusioonilahuse pulber:

Läbipaistev (tüüp I) klaasviaal sünteetilisest butüülkummist korgiga ja alumiiniumist kraega koos *snap-off* kattega.

Lahusti parenteraalseks manustamiseks:

Läbipaistev (tüüp I) klaasviaal sünteetilisest butüülkummist korgiga ja valise alumiiniumist kraega koos plastikust *flip-off* kattega.

Pakendi suurused:

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks on saadaval on 4 tüüpi pakendeid:

- Üks 0,5 mg pulbriviaal ja üks või kaks lahustiviaali ning filter.
- Üks 1,5 mg pulbriviaal ja üks või kaks lahustiviaali ning filter.
- Üks 0,5 mg pulbriviaal.
- Üks 1,5 mg pulbriviaal.

Hemodialüüs

Hemodialüüsi ajal kasutamiseks on saadaval ainult üks 0,5 mg pakend:

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitsemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Flolan'i lahuse stabiilsus sõltub pH-st. Külmuivatatud Flolan'i lahustamiseks tohib kasutada ainult kaasasolevat lahustit ja edasiseks lahjendamiseks tohib kasutada ainult soovitud infusioonilahust kindlaksmääratud vahekorras, vastasel juhul ei säili nõutav pH.

Lahustamine, lahjendamine ja infusioonikiiruse arvutamine

Lahuse ettevalmistamine ja infusioonikiiruse arvutamine nõuab erilist tähelepanelikkust. Allpool toodud protseduure tuleb rangelt järgida. Flolan'i lahustamine ja lahjendamine tuleb läbi viia aseptilistes tingimustes ja vahetult enne selle kliinilist kasutamist.

Hemodialüüs

Hemodialüüsi ajal kasutamiseks on saadaval pakend, mis sisaldab 0,5 mg külmuivatatud Flolan'i pluss 50 ml lahustit.

Lahustamine:

1. Kasutage ainult kaasasolevat valmistamiseks mõeldud lahustit
2. Tõmmake steriilsesse süstlasse umbes 10 ml lahustit, süstige see 0,5 mg külmuivatatud Flolan'i pulbrit sisaldavasse viaali ja raputage õrnalt kuni pulber on lahustunud. Tõmmake saadud Flolan'i lahus süstlasse, süstige see ülejäänud lahuse hulka ja segage hoolikalt.
3. Selline lahus vastab nüüd kontsentreeritud lahusele ja sisaldab 10000 nanogrammi Flolan'i 1 ml-s. Ainult selline kontsentreeritud lahus sobib edasiseks lahjendamiseks enne kasutamist. Kui 0,5 mg Flolan'i pulber on valmistatud 50 ml lahustiga, on süste lõplik pH umbes 10,5 ja naatriumioonide sisaldus umbes 56 mg.

Lahjendamine:

Kontsentreeritud lahust tuleb enne manustamist edasi lahjendada. Selleks võib kasutada 0,9% w/v naatriumkloriid lahust, lisades 6 osale naatriumkloriid infusioonilahusele 1 osa kontsentreeritud lahust, nt 50 ml kontsetraati lahjendatakse maksimaalselt 300 ml 0,9% w/v naatriumkloriid lahusega, antud suhte vahekorra ei tohi ületada.

Teised tavaliselt kasutatavad lahused kontsetraadi lahjendamiseks ei sobi, sest nendega ei saavutata vajalikku pH taset. Väiksema pH väärtuse korral on Flolan vähem stabiilne.

Kontsentreeritud lahuse lahjendamiseks tuleb see tõmmata suuremasse süstlasse ning kinnitada süstla külge kaasasolev steriilne filter.

Kontsentreeritud lahus süstida otse valitud infusioonilahusesse, rakendades selleks tugevat, kuid mitte liigset jõudu; 50 ml kontsentreeritud lahuse tavaline filtratsiooniaeg on 70 sekundit. Segada korralikult. Filtrit tohib kasutada ainult ühekordselt ja seejärel ära visata.

Nõuetekohase lahustamise ja lahjendamise korral on Flolan-infusioonilahuse pH ligikaudu 10 ning selle esialgselt toimest säilib u 12 tunni jooksul 90%, hoituna temperatuuril 25° C.

Infusioonikiiruse arvutamine:

Infusioonikiiruse arvutamisel võib lähtuda järgnevast valemist:

$$\text{Infusioonikiirus (ml/min) = } \frac{\text{annus (nanogrammi/kg/min) x kehakaal (kg)}}{\text{Lahuse kontsentratsioon (nanogrammi/ml)}}$$

Infusiooni kiirus (ml/h) = infusiooni kiirus (ml/min) x 60

Infusioonikiiruse valem - näited

Hemodialüüsi ajal manustades võib Flolan'i kasutada kontsentreeritult (a) või lahjendatud (b) kujul.

a. kontsentreeritud lahuse kasutamine, nt 10000 nanogrammi/ml Flolan:

annus (nanogrammi /kg/min)	kehakaal (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
Infusioonikiirus ml/h								

b. lahjendatud: tavaliselt kasutatakse järgmisi lahjendusi
10 ml kontsentraati + 40 ml naatriumkloriidi 0,9% w/v lahust.
Saadav kontsentratsioon = 2000 nanogrammi/ml Flolan'i:

annus (nanogrammi /kg/min)	kehakaal (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
1	0,90	1,20	1,50	1,80	2,10	2,40	2,70	3,00
2	1,80	2,40	3,00	3,60	4,20	4,80	5,40	6,00
3	2,70	3,60	4,50	5,40	6,30	7,20	8,10	9,00
4	3,60	4,80	6,00	7,20	8,40	9,60	10,80	12,00
5	4,50	6,00	7,50	9,00	10,50	12,00	13,50	15,00
Infusioonikiirus ml/h								

Pumbaga manustamisel, kus pump on võimeline tagama väikeses koguses pideva infusiooni, võib sobiva koguse kontsentreeritud lahuse lahjendamiseks kasutada steriilset naatriumkloriidi 0,9% w/v lahust.

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks kasutamiseks on saadaval 4 pakendi tüüpi:

- Üks pulbrivial, mis sisaldab steriilset külmuivatatud Flolan'i, mis vastab 0,5 mg Flolan'ile ja üks või kaks 50 ml lahustivialali ning filter.
- Üks pulbrivial, mis sisaldab steriilset külmuivatatud Flolan'i, mis vastab 1,5 mg Flolan'ile ja üks või kaks 50 ml lahustivialali ning filter.
- Ainult üks pulbrivial, mis sisaldab steriilset külmuivatatud Flolan'i, mis vastab 0,5 mg Flolan'ile.
- Ainult üks pulbrivial, mis sisaldab steriilset külmuivatatud Flolan'i, mis vastab 1,5 mg Flolan'ile.

Kõigepealt tohib kasutada ainult kaasaolevat lahustit. Flolan'i kroonilise manustamise korral võib lahuse lõpliku kontsentratsiooni suurendamiseks lisada veel juurde 0,5 mg või 1,5 mg külmuivatatud Flolan'i vialali sisu.

Lahuse lõpliku kontsentratsiooni suurendamiseks tohib kasutada ainult sama mahuga vialale, mis olid stardipakendis.

Lahustamine:

See tuleb läbi viia lähtuvalt eelpool toodud dialüüsi juhendist. Kui pakend sisaldab 1,5 mg Flolan'i, lahustatakse see 50 ml lahustiga ja saadakse tulemuseks kontsentratsioon 30000 nanogrammi/ml-s.

Lahjendamine:

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks võib Flolan'i kasutada kas kontsentreeritud lahuseks või edasi lahjendatult. Flolan'i edasiseks lahjendamiseks tohib kasutada ainult kaasaolevat lahustit. Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks ei tohi Flolan'i lahjendada 0,9% w/v naatriumkloriidi lahusega.

Kui Flolan'i kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks, ei tohi seda manustada koos teiste parenteraalsete lahuste ega ravimitega.

Kontsentreeritud lahuse lahjendamiseks tuleb see tõmmata suuremasse süstlasse ning kinnitada süstla külge kaasasolev steriilne filter.

Kontsentreeritud lahus süstida otse valitud infusioonilahusesse, rakendades selleks tugevat, kuid mitte liigset jõudu; 50 ml kontsentreeritud lahuse tavaline filtratsiooniaeg on 70 sekundit. Segada korralikult.

Filtrit tohib kasutada ainult ühekordselt ja seejärel ära visata.

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks kasutatavad tavalised kontsentratsioonid on:

- 5000 nanogrammi/ml – üks viaal, mis sisaldab 0,5 mg Flolan'i lahustatakse ja lahjendatakse kogumahus 100 ml-s lahustis.
- 10000 nanogrammi/ml – kaks viaali, mis sisaldavad 0,5 mg Flolan'i lahustatakse ja lahjendatakse kogumahus 100 ml-s lahustis.
- 15000 nanogrammi/ml – kaks viaali, mis sisaldavad 1,5 mg Flolan'i lahustatakse ja lahjendatakse kogumahus 100 ml-s lahustis.

Infusiooni kiiruse arvutamine:

Infusiooni kiiruse arvutamiseks kasutatakse sama valemit, mis on ülal toodud hemodialüüsil arvutamiseks. Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni korral tavaliselt kasutatavate kontsentratsioonide näited on toodud allpool.

Infusiooni kiirused kontsentratsiooni korral 5000 nanogrammi/ml

Annustamise näidis, kui kontsentratsioon on 5000 nanogrammi/ml										
Annus (nano- grammi/kg/ min)	Kehakaal (kg)									
	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
2				1,0	1,2	1,4	1,7	1,9	2,2	2,4
4		1,0	1,4	1,9	2,4	2,9	3,4	3,8	4,3	4,8
6		1,4	2,2	2,9	3,6	4,3	5,0	5,8	6,5	7,2
8	1,0	1,9	2,9	3,8	4,8	5,8	6,7	7,7	8,6	9,6
10	1,2	2,4	3,6	4,8	6,0	7,2	8,4	9,6	10,8	12,0
12	1,4	2,9	4,3	5,8	7,2	8,6	10,1	11,5	13,0	14,4
14	1,7	3,4	5,0	6,7	8,4	10,1	11,8	13,4	15,1	16,8
16	1,9	3,8	5,8	7,7	9,6	11,5	13,4	15,4	17,3	19,2
	Infusioonikiirus ml/h									

Infusiooni kiirused kontsentratsiooni korral 15000 nanogrammi/ml

Annustamise näidis, kui kontsentratsioon on 15000 nanogrammi/ml									
Annus (nano- grammi/kg/ min)	Kehakaal (kg)								
	30	40	50	60	70	80	90	100	
4				1,0	1,1	1,3	1,4	1,6	
6		1,0	1,2	1,4	1,7	1,9	2,2	2,4	
8	1,0	1,3	1,6	1,9	2,2	2,6	2,9	3,2	
10	1,2	1,6	2,0	2,4	2,8	3,2	3,6	4,0	
12	1,4	1,9	2,4	2,9	3,4	3,8	4,3	4,8	
14	1,7	2,2	2,8	3,4	3,9	4,5	5,0	5,6	
16	1,9	2,6	3,2	3,8	4,5	5,1	5,8	6,4	
	Infusioonikiirus ml/h								

Flolan'i pikaajalise manustamise vajadusel võib kasutada suuremaid infusiooni kiirusi ja seetõttu vajadusel tugevamat kontsentratsiooni.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

[Vt lisa I - täidetakse riiklikult]

{Nimi ja aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-post}>

8. MÜÜGILOA NUMBER

[Täidetakse riiklikult]

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

[Täidetakse riiklikult]

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

[Täidetakse riiklikult]

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Infusioonilahuse pulbri, lahusti ja filtri karp

Flolan 0,5 milligrammi infusioonilahuse pulber ja lahusti

Flolan 1,5 milligrammi infusioonilahuse pulber ja lahusti

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Flolan 0,5 milligrammi infusioonilahuse pulber ja lahusti

Flolan 1,5 milligrammi infusioonilahuse pulber ja lahusti

Epoprostenool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal sisaldab epoprostenoolnaatriumit, mis vastab 0,5 mg epoprostenoolile.

Iga viaal sisaldab epoprostenoolnaatriumit, mis vastab 1,5 mg epoprostenoolile.

3. ABIAINED

Infusioonilahuse pulber: mannitool, glütsiin, naatriumkloriid, naatriumhüdroksiid (pH kohandamiseks)

Lahusti parenteraalseks kasutamiseks: glütsiin, naatriumkloriid, naatriumhüdroksiid (pH kohandamiseks), süstevesi

See ravim sisaldab naatriumit: vt pakendi infolehte

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse pulber ja lahusti

Infusioonilahuse pulber

Lahusti parenteraalseks kasutamiseks

0,5 mg viaal infusioonilahuse pulbriga, 1 viaal lahustiga ja 1 filter

0,5 mg viaal infusioonilahuse pulbriga, 2 viaali lahustiga ja 1 filter

1,5 mg viaal infusioonilahuse pulbriga, 1 viaal lahustiga ja 1 filter

1,5 mg viaal infusioonilahuse pulbriga, 2 viaali lahustiga ja 1 filter

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne manustamist lahustada ja lahjendada

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

Intravenoosne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kasutada ainult vastavalt arsti poolt saadud juhenditele

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Valmislahuse/lahjendatud lahuse kõlblikkusaja kohta lugege pakendi infolehest

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Infusioonilahuse pulber:

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoidke niiskuse eest kaitstud kohas.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Mitte lasta külmuda.

Lahusti parenteraalseks kasutamiseks:

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Lahusti ei sisalda säilitusaineid, mistõttu tohib viaali kasutada vaid ühekordselt ning seejärel tuleb see minema visata.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

[Vt lisa I - täidetakse riiklikult]

{Nimi ja aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-post}>

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[Täidetakse riiklikult]

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

[Täidetakse riiklikult]

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

[Täidetakse riiklikult]

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Flolan'i lahusti parenteraalseks kasutamiseks
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

Intravenoosne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Valmislahuse/lahjendatud lahuse kõlblikkusaja kohta lugege pakendi infolehest

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

Iga viaal sisaldab 50 ml lahustit parenteraalseks kasutamiseks.

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PULBRI VIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

FLOLAN 0,5 mg infusioonilahuse pulber
Introvenoosne
Epoprostenool

2. MANUSTAMISVIIS

Introvenoosne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Valmislahuse/lahjendatud lahuse kõlblikkusaja kohta lugege pakendi infolehest

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

Iga viaal sisaldab 0,5 mg epoprostenooli (epoprostenoolnaatriumina)
Iga viaal sisaldab 1,5 mg epoprostenooli (epoprostenoolnaatriumina)

6. MUU

Enne manustamist lahustada ja lahjendada

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Flolan 0,5 mg infusioonilahuse pulber ja lahusti

Epoprostenool

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Flolan ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Flolan'i kasutamist
3. Kuidas Flolan'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Flolan'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Flolan ja milleks seda kasutatakse

Flolan sisaldab toimeainena epoprostenooli, mis kuulub prostaglandiinideks nimetatavate ravimite rühma, mis takistavad verehüüvete moodustumist ja laiendavad veresooni.

Flolan'i kasutatakse „pulmonaalseks arteriaalseks hüpertensiooniks“ nimetatava kopsuhaiguse raviks. See on seisund, mille korral on rõhk kopsu veresoontes kõrge. Flolan laiendab veresooni ja alandab vererõhku kopsudes.

Flolan'i kasutatakse dialüüsi käigus tekkida võivate verehüüvete ärahoidmiseks juhtudel, kus hepariini ei saa kasutada.

2. Mida on vaja teada enne Flolan'i kasutamist

Ärge kasutage Flolan'i:

- kui olete Flolan'i või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil on südamepuudulikkus.
- kui teil hakkab pärast selle ravimi kasutamise alustamist tekkima vedeliku kuhjumine kopsudesse, mis põhjustab hingeldamist.

Kui te arvate, et midagi sellest kehtib teie puhul, **ärge kasutage Flolan'i**, kuni teie arst pole teid kontrollinud.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Teie arst peab enne teile Flolan'i manustamist teadma:

- kui teil on mingeid probleeme veritsusega.

Nahakahjustus süstekohal

Flolan'i süstitakse veeni. On oluline, et ravim ei lekiks veenist välja ümbritsevasse kudedesse. Kui see juhtub, võib nahk saada kahjustatud. Selle sümptomid on:

- tundlikkus
- põletustunne
- torkimistunne
- turse
- punetus.

Sellele võib järgneda villide teke ja naha koorumine. On oluline, et te kontrolliksite süstepiirkonda sellel ajal, kui teid ravitakse Flolan'iga.

Pöörduge nõu saamiseks koheselt haiglasse, kui süstepiirkond muutub valulikuks või tekib turse või kui te märkate ville või nahakooremist.

Flolan'i toime vererõhule ja pulsile

Flolan võib panna teie südame lööma kiiremini või aeglasemalt. Samuti võib teie vererõhk langeda liiga madalale. Flolan-ravi ajal kontrollitakse teie südame tööd ja vererõhku. Madala vererõhu sümptomiteks on **pearinglus** ja **minestamine**.

Kui teil tekivad need sümptomid, **rääkige sellest oma arstile**. Teie annust võib olla tarvis vähendada või infusioon lõpetada.

Muud ravimid ja Flolan

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Mõningad ravimid võivad mõjutada Flolan'i toimimist või võivad suurendada kõrvaltoimete tõenäosust. Samuti võib Flolan samaaegselt manustatuna mõjutada mõnede teiste ravimite toimimist. Need ravimid on:

- **kõrge vererõhu vastased** ravimid
- **trombidevastased** ravimid
- **trombide lahustamiseks** kasutatavad ravimid
- **põletiku või valu** raviks kasutatavad ravimid (nimetatakse ka MSPVA'deks)
- digoksiin (kasutatakse **südamehaiguste** raviks)

Kui te võtate mõnda nendest ravimitest, **öelge seda oma arstile või apteekrile**.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase või imetate, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga, kuna teie sümptomid võivad raseduse käigus halveneda.

Ei ole teada, kas Flolan'i koostisosad erituvad rinnapiima. Flolan'i ravi ajaks peate te oma lapse rinnaga toitmise katkestama.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Teie ravi võib mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kui te ei tunne end hästi, **ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid**.

Flolan sisaldab naatriumi.

3. Kuidas Flolan'i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Teie arst otsustab, kui palju Flolan'i on teie jaoks õige kogus. Manustatav kogus põhineb teie kehakaalul ja haiguse tüübil. Teie annust võidakse sõltuvalt teie ravivastusest suurendada või vähendada.

Flolan'i manustatakse teile aeglase infusioonina (tilgana) veeni.

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon

Esimest korda manustatakse teile ravimit haiglas. See on sellepärast, et teie arst tahab teid jälgida ja leida teie jaoks parima annuse.

Teie ravi algab Flolan'i infusiooniga. Annust suurendatakse, kuni teie sümptomid taanduvad ja võimalikud kõrvaltoimed on kontrollitavad. Kui teie jaoks parim annus on leitud, paigaldatakse teile veeni püsitoru (kanüül). Seejärel saab teie ravimisel kasutada infusioonipumpa.

Hemodialüüs

Te saate Flolan'i infusiooni oma dialüüsiseansi vältel.

Flolan'i kasutamine kodus (ainult pulmonaarse arteriaalse hüpertensiooni raviks)

Kui te ravite end kodus, näitab teie arst või meditsiiniõde teile, kuidas Flolan'i ette valmistada ja kasutada. Samuti annavad nad teile nõu, kuidas ravi vajadusel peatada. Flolan'i kasutamise peatamine peab toimuma järk-järgult. On väga tähtis, et te järgiksite **kõiki** oma arsti ja meditsiiniõde juhiseid hoolikalt.

Flolan on saadaval klaasviaalis pulbrina. Pulber tuleb enne kasutamist kaasasolevas vedelikus lahustada. Vedelik ei sisalda säilitusaineid. Kui teil jääb mingi kogus vedelikku järele, tuleb see ära visata.

Kanüüli eest hoolitsemine

Kui teie veeni on paigaldatud kanüül, on **äärmiselt oluline** hoida seda piirkonda puhtana, vastasel juhul võib teil tekkida infektsioon. Teie arst või meditsiiniõde näitab teile kuidas puhastada kanüüli ja selle ümber olevat ala. On väga tähtis, et te järgiksite kõiki nende juhiseid hoolikalt.

Kui te kasutate Flolan'i rohkem kui ette nähtud

Kui te arvate, et te olete kasutanud liiga palju Flolan'i või et seda on teile liiga palju manustatud, **otsige koheselt arstiabi**. Üleannustamise sümptomid võivad olla peavalu, iiveldus, oksendamine, kiire pulss, kuuma- või torkimistunne või tunne, et te võite kaotada teadvuse (minestamistunne/pearinglus).

Kui te unustate Flolan'i kasutada

Ärge manustage kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral manustamata.

Kui te lõpetate Flolan'i kasutamise

Flolan'i kasutamise lõpetamine peab toimuma järk-järgult. Kui ravi lõpetatakse liiga kiiresti, võivad teil tekkida rasked kõrvaltoimed, s.h pearinglus, nõrkustunne ja hingamisraskused. Kui

teil on infusioonipumba või kanüüliga probleeme, mis takistavad ravi Flolan'iga, pöörduge koheselt **oma arsti või meditsiiniõe poole või haiglasse**.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rääkige koheselt oma arsti või meditsiiniõega, kuna need võivad olla tunnused vereinfektsioonist või madalast vererõhust või tõsisest verejooksust:

- Kui te tunnete, et teie süda lööb kiiremini või kui teil on valu rinnus või te hingeldate.
- Kui te tunnete pearinglust või minestamistunnet, eriti püsti seistes.
- Kui teil on palavik või külmavärinad.
- Kui teil on sagedamini või pikemat aega verejooks.

Rääkige oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele kõigist teistest kõrvaltoimetest, s.h ka nendest, mida ei ole selles infolehes loetletud.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed

Võivad ilmneda **rohkem kui 1 inimesel 10'st**:

- Peavalu
- Valu lõualuus
- Valu
- Iiveldus
- Oksendamine
- Kõhulahtisus
- Näopunetus (kuumahood)

Sageli esinevad kõrvaltoimed

Võivad ilmneda **kuni 1 inimesel 10'st**:

- Vereinfektsioon (*sepsis*)
- Kiirem südametöö
- Aeglane pulss
- Madal vererõhk
- Verejooks erinevatest kohtadest, nt ninast või igemetest ja tavalisest kergem verevalumite teke
- Ebamugavustunne või valu kõhus
- Valu rinnus
- Liigesevalu
- Ärevustunne, närvilisus
- Lööve
- Valu süstekohal

Sageli esinevad kõrvaltoimed, mida saab tuvastada vereanalüüsiga

- Vereliistakute (rakud, mis aitavad verel hüübida) arvu vähenemine

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

Võivad ilmneda **kuni 1 inimesel 100'st**:

- Higistamine

- Suukuivus

Harva esinevad kõrvaltoimed

Võivad ilmned kuni 1 inimesel 1000'st:

- Süstekoha infektsioon

Väga harva esinevad kõrvaltoimed

Võivad ilmned kuni 1 inimesel 10000'st:

- Pigistustunne rinnus
- Väsimus, nõrkus
- Ärrituvus
- Naha kahvatus
- Punetus süstekohal
- Kilpnäärme ületalitlus
- Süstekateetri ummistus

Teised kõrvaltoimed

Ei ole teada, kui paljusid inimesi need mõjutavad:

- Vedeliku kuhjumine kopsudesse (kopsuturse)
- Veresuhkru taseme suurenemine

5. Kuidas Flolan'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud etiketil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoidke Flolan'i niiskuse eest kaitstud kohas.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Mitte lasta külmuda.

Pulmonaarne arteriaalne hüpertensioon

Kui Flolan'i pulber on lahustatud ja lahjendatud, tuleb see ideaalis koheselt ära kasutada. Kui te saate Flolan'i infusioonipumba kaudu, võib lahuse temperatuuri hoidmiseks kasutada külmakotti.

Külmakoti kasutamisel võib vajadusel lahust pumbas säilitada kuni 24 tundi, temperatuuril 2...8°C.

Kui kasutatakse külmakotti, tuleb seda lahuse temperatuuri säilitamiseks kogu päeva jooksul vastavalt vajadusele vahetada.

Kui te ei kasuta külmakotti, võib lahust säilitada pumbas:

- 25°C juures kuni 12 tundi, kui lahus on just valmistatud
- maksimaalselt 8 tundi juhul, kui see on eelnevalt valmistatud ja hoitud temperatuuril 2...8°C.

Hemodialüüs

Kui Flolan on lahustatud ja lahjendatud, võib kasutamata jäänud lahust säilitada temperatuuril 25°C ja kasutada 12 tunni jooksul.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Flolan sisaldab

- Toimeaine on epoprostenoolnaatrium. Flolan'i süsted on saadaval erinevate tugevustega.
- Üks vial sisaldab kas:
 - 0,5 mg epoprostenoolnaatriumi või
 - 1,5 mg epoprostenoolnaatriumi
- Teised koostisosad on mannitool, glütsiin, naatriumkloriid, naatriumvesinikoksiid ja süstevesi.

Kuidas Flolan välja näeb ja pakendi sisu

Süst:

Flolan on süstelahus, mis valmistatakse pulbrist ja lahustist. Pulber on valge kuni valkjas ja lahusti selge ning värvitu.

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravis kasutamiseks on saadaval neli erinevat pakendit Flolan'i, ühe pakendi sisu on:

- Üks 0,5 mg pulbriviaal ja üks või kaks lahustiviaali ning filter.
- Üks 1,5 mg pulbriviaal ja üks või kaks lahustiviaali ning filter.
- Üks 0,5 mg pulbriviaal.
- Üks 1,5 mg pulbriviaal

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

[Vt lisa I - täidetakse riiklikult]

{Nimi ja aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-post}>

See ravimpreparaat on saanud müügiloo Euroopa Majanduspiirkonna liikmesriikides järgmiste nimetustega:

[Vt lisa I - täidetakse riiklikult]

Infoleht on viimati uuendatud:

[Täidetakse riiklikult]

<-----
---->

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

7. TEAVE TERVISHOIUTÖÖTAJATELE

Hemodialüüs

Hemodialüüsi ajal kasutamiseks on saadaval ainult üks pakend:

- Üks 0,5 mg pulbrivial ja üks lahustivial

Valmistamine

1. Kasutage ainult kaasasolevat valmistamiseks mõeldud lahustit
2. Tõmmake steriilsesse süstlasse umbes 10 ml lahustit, süstige see 0,5 mg külmuivatatud Flolan'i pulbrit sisaldavasse vial ja raputage õrnalt kuni pulber on lahustunud. Tõmmake saadud Flolan'i lahus süstlasse, süstige see ülejäänud lahuse hulka ja segage hoolikalt.
3. Selline lahus vastab nüüd kontsentreeritud lahusele ja sisaldab 10000 nanogrammi Flolan'i 1 ml-s. Ainult selline kontsentreeritud lahus sobib edasiseks lahjendamiseks enne kasutamist. Kui 0,5 mg Flolan'i pulber on valmistatud 50 ml lahustiga, on süste lõplik pH umbes 10,5 ja naatriumioonide sisaldus umbes 56 mg.

Lahjendamine:

Kontsentreeritud lahust tuleb enne manustamist edasi lahjendada. Selleks võib kasutada 0,9% w/v naatriumkloriid lahust, lisades 6 osale naatriumkloriid infusioonilahusele 1 osa kontsentreeritud lahust, nt 50 ml kontsetraati lahjendatakse maksimaalselt 300 ml 0,9% w/v naatriumkloriid lahusega, antud suhte vahekorda ei tohi ületada.

Teised tavaliselt kasutatavad lahused kontsentraadi lahjendamiseks ei sobi, sest nendega ei saavutata vajalikku pH taset. Väiksema pH väärtuse korral ei ole Flolan nii stabiilne.

Kontsentreeritud lahuse lahjendamiseks tuleb see tõmmata suuremasse süstlasse ning kinnitada süstla külge kaasasolev steriilne filter.

Kontsentreeritud lahus süstida otse valitud infusioonilahusesse, rakendades selleks tugevat, kuid mitte liigset jõudu; 50 ml kontsentreeritud lahuse tavaline filtratsiooniaeg on 70 sekundit. Segada korralikult. Filtrit tohib kasutada ainult ühekordselt ja seejärel ära visata.

Nõuetekohase lahustamise ja lahjendamise korral on Flolan-infusioonilahuse pH ligikaudu 10 ning selle esialgselt toimest säilib ligikaudu 12 tunni jooksul 90%, hoituna temperatuuril 25° C.

Infusioonikiiruse arvutamine.

Infusioonikiiruse arvutamisel võib lähtuda järgnevast valemist:

$$\text{Infusioonikiirus (ml/min)} = \frac{\text{annus (nanogrammi/kg/min)} \times \text{kehakaal (kg)}}{\text{Lahuse kontsentratsioon (nanogrammi/ml)}}$$

$$\text{Infusiooni kiirus (ml/h)} = \text{infusiooni kiirus (ml/min)} \times 60$$

Pumbaga manustamisel, kus pump on võimeline tagama väikeses koguses pideva infusiooni, võib sobiva koguse kontsentreeritud lahuse lahjendamiseks kasutada steriilset naatriumkloriidi 0,9% w/v lahust.

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks kasutamiseks on saadaval neli pakendi tüüpi:

- Üks 0,5 mg pulbriviaal ja üks või kaks lahustiviaal ning filter.
- Üks 1,5 mg pulbriviaal ja üks või kaks lahustiviaal ning filter.
- Üks 0,5 mg pulbriviaal.
- Üks 1,5 mg pulbriviaal.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Kõigepealt tohib kasutada ainult kaasaolevat lahustit. Flolan'i kroonilise manustamise korral võib lahuse lõplik kontsentratsiooni suurendamiseks lisada veel juurde 0,5 mg külmuivatatud Flolan'i viaali sisu.

Lahuse lõpliku kontsentratsiooni suurendamiseks tohib kasutada ainult sama mahuga viaale, mis olid stardipakendis.

Lahuse valmistamine:

1. Kasutage ainult kaasasolnud lahustit.
2. Tõmmake ligikaudu 10 ml lahustit steriilsesse süstlasse, süstige süstla sisu Flolan'i pulbrit sisaldavasse viaali ja raputage kergelt kuni pulbri lahustumiseni.
3. Tõmmake saadud Flolan'i lahus süstlasse, süstige see tagasi lahustit sisaldavasse viaali ja loksutage hoolikalt.

Selline lahus vastab nüüd kontsentreeritud lahusele ja sisaldab 10000 nanogrammi Flolan'i 1 ml-s. Ainult selline kontsentreeritud lahus sobib edasiseks lahjendamiseks enne kasutamist. Kui 0,5 mg Flolan'i pulber on valmistatud 50 ml lahustiga, on lõppsüsti pH umbes 10,5 ja naatriumioonide sisaldus umbes 56 mg.

Lahjendamine:

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks võib Flolan'i kasutada kas kontsentreeritud lahuseks või edasi lahjendatult. Flolan'i edasiseks lahjendamiseks tohib kasutada ainult kaasaolevat lahustit. Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks ei tohi Flolan'i lahjendada 0,9% w/v naatriumkloriidi lahusega.

Kontsentreeritud lahuse lahjendamiseks tuleb see tõmmata suuremasse süstlasse ning kinnitada süstla külge kaasasolev steriilne filter.

Kontsentreeritud lahus süstida otse valitud infusioonilahusesse, rakendades selleks tugevat, kuid mitte liigset jõudu; 50 ml kontsentreeritud lahuse tavaline filtratsiooniaeg on 70 sekundit. Segada korralikult.

Filtrit tohib kasutada ainult ühekordselt ja seejärel ära visata.

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks kasutatavad tavalised kontsentratsioonid on:

- 5000 nanogrammi/ml – üks viaal, mis sisaldab 0,5 mg Flolan'i, lahustatakse ja lahjendatakse kogumahus 100 ml-s lahustis.
- 10000 nanogrammi/ml – kaks viaali, mis sisaldavad 0,5 mg Flolan'i, lahustatakse ja lahjendatakse kogumahus 100 ml-s lahustis.
- 15000 nanogrammi/ml – üks viaal, mis sisaldab 1,5 mg lahustatakse ja lahjendatakse kogumahus 100 ml-s lahustis.

Infusioonikiiruse arvutamine.

Infusioonikiiruse arvutamisel võib lähtuda järgnevast valemist:

$$\text{Infusioonikiirus (ml/min)} = \frac{\text{annus (nanogrammi/kg/min)} \times \text{kehakaal (kg)}}{\text{Lahuse kontsentratsioon (nanogrammi/ml)}}$$

Infusiooni kiirus (ml/h) = infusiooni kiirus (ml/min) x 60

Flolan'i pikaajalise manustamise vajadusel võib kasutada suuremaid infusiooni kiirusi ja seetõttu vajadusel tugevamat kontsentratsiooni.

Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Hoidke niiskuse eest kaitstud kohas.

Mitte lasta külmuda.

Valmistatud lahuse temperatuuri hoidmiseks võib kasutada külmakotti.

Kogu kasutusperioodi ajal tuleb hoida temperatuuril vahemikus 2... 8°C.

Lahuse valmistamine ja lahjendamine tuleb läbi viia vahetult enne manustamist.

Lahusti ei sisalda säilitusaineid, mistõttu tuleb viaali sisu kasutada vaid ühekordselt ja siis hävitada.