

## **Liite III**

### **Valmisteyhteenveto, myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausseloste**

Huomautus: Tämä valmisteyhteenveto, myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausseloste ovat komission päätöksen tekohetkellä voimassa oleva versio.

Komission päätöksen jälkeen jäsenvaltion toimivaltaiset viranomaiset päivittävät lääkevalmistetta koskevat tiedot vaadittavalla tavalla yhdessä viitejäsenvaltion kanssa. Tästä syystä tämä valmisteyhteenveto, myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausseloste eivät välttämättä edusta nykyisin voimassa olevaa tekstiä.

**VALMISTEYHTEENVETO,  
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Flolan 0,5 mg infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten  
Flolan 1,5 mg infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Epoprostenoli 0,5 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten:

Yhdessä injektio­pullossa on natriumepoprostenolia määrä, joka vastaa 0,5 mg:aa epoprostenolia.

1 ml käyttövalmiiksi tehtyä konsentraattiliuosta sisältää natriumepoprostenolia määrän, joka vastaa 10 000 nanogrammaa epoprostenolia .

Epoprostenoli 1,5 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten:

Yhdessä injektio­pullossa on natriumepoprostenolia määrä, joka vastaa 1,5 mg:aa epoprostenolia.

1 ml käyttövalmiiksi tehtyä konsentraattiliuosta sisältää natriumepoprostenolia määrän, joka vastaa 30 000 nanogrammaa epoprostenolia.

Käyttövalmiiksi tehdyssä konsentraattiliuoksessa on noin 55,9 mg natriumia.

Infuusiokuiva-aine (liuosta varten) sisältää noin 2,7 mg natriumia injektio­pulloa kohti.

Parenteraaliseen käyttöön tarkoitettu liuotin sisältää noin 53,2 mg natriumia injektio­pulloa kohti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine infuusiokonsentraattiliuosta varten:

- Valkoinen tai lähes valkoinen kylmäkuivattu jauhe

Liuotin parenteraaliseen käyttöön:

- Kirkas, väritön liuos (pH 10,3–10,8)

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Flolan-valmisteen käyttöaiheet:

Keuhkoverenpainetauti

Flolan on tarkoitettu parantamaan sellaisten (idiopaattista, perinnöllistä tai sidekudossairauksiin liittyvää) keuhkoverenpainetautiä sairastavien potilaiden rasisituksensietoa, jotka luokitellaan oireidensa perusteella kuuluvan WHO:n toimintakykyluokkaan III–IV (ks. kohta 5.1).

Munuaisdialyysi

Flolan on tarkoitettu käytettäväksi hemodialyysihoidossa niissä hätätilanteissa, joissa hepariinin käyttö hyvin todennäköisesti aiheuttaisi tai pahentaisi verenvuotoa tai on muuten vasta-aiheista (ks. kohta 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Epoprostenoli on tarkoitettu käytettäväksi vain jatkuvana infuusiona laskimoon.

#### Keuhkoverenpainetauti

Hoito on aloitettava ja annettava sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta keuhkoverenpainetaudin hoidosta.

#### Lyhytaikainen (akuutti) annoksen määrittäminen:

Tämä on tehtävä sairaalassa, jossa on riittävät elvytysvalmiudet.

Lyhytaikainen annoksen määrittäminen ääreis- tai keskuslaskimoyhteyden kautta on tarpeen pitkäaikaisen infuusionopeuden määrittämiseksi. Infuusionopeus on aluksi 2 nanogrammaa/kg/min, ja sitä lisätään 2 nanogrammaa/kg/min vähintään 15 minuutin välein, kunnes saavutetaan maksimaalinen hemodynaaminen hyöty tai ilmenee annosta rajoittavia farmakologisia vaikutuksia.

Ellei potilas siedä ensimmäistä infuusionopeutta (2 nanogrammaa/kg/min), on määritettävä pienempi annos, jonka hän sietää.

#### Pitkäaikainen, jatkuva infuusio:

Pitkäaikainen, jatkuva Flolan-infuusio pitää antaa keskuslaskimokatettrin kautta. Infuusioita voidaan antaa ääreislaskimoon tilapäisesti, kunnes keskuslaskimoyhteys saadaan avatuksi. Pitkäaikainen infuusio on aloitettava 4 nanogrammaa/kg/min hitaammin kuin lyhytaikaisessa annoksen määrittämisessä todettu suurin siedetty infuusionopeus. Jos suurin siedetty infuusionopeus on alle 5 nanogrammaa/kg/min, pitkäaikainen infuusio on aloitettava puolella suurimmasta siedetystä infuusionopeudesta.

#### Annoksen sovittaminen:

Pitkäaikaisen infuusionopeuden muutosten on perustuttava keuhkoverenpainetaudin oireiden jatkumiseen, toistumiseen tai pahenemiseen tai liian suurista Flolan-annoksista johtuviin haittavaikutuksiin.

Yleensä annosta täytyy suurentaa pitkäaikaisen käytön aloitustasolta. Annoksen suurentamista on harkittava, jos keuhkoverenpainetaudin oireet jatkuvat tai uusiutuvat sen jälkeen kun ovat jo lievittyneet. Infuusionopeutta on suurennettava 1–2 nanogrammaa/kg/min kerrallaan riittävän pitkän väliajoin, jotta kliininen vaste pystytään arvioimaan; väliajan on oltava vähintään 15 minuuttia. Kun uusi infuusionopeus on määritetty, potilasta on tarkkailtava, verenpainetta mitattava seisaalla ja makuulla ja sydämen sykettä seurattava useita tunteja, jotta pystytään varmistamaan, että potilas sietää uuden annoksen.

Pitkäaikaisen infuusion aikana annoksen suuruudesta riippuvat farmakologiset vaikutukset, jotka muistuttavat annoksen määrittämisajan aikana havaittuja vaikutuksia, voivat vaatia vähentämään infuusionopeutta, mutta joskus haittavaikutukset saattavat mennä ohi ilman annoksen sovittamista. Annosta on pienennettävä vähitellen 2 nanogrammaa/kg/min vähintään 15 minuutin välein, kunnes annosta rajoittavat vaikutukset häviävät. Flolan-valmisteen käytön lopettamista kerralla ja suurilla äkillisillä infuusionopeuden vähennyksillä on vältettävä, koska hengenvaarallinen rebound-vaikutus on mahdollinen (ks. kohta 4.4). Hengenvaarallisia tilanteita (kuten tajuttomuutta tai kollapsia) lukuun ottamatta Flolan-valmisteen infuusionopeutta on säädettävä aina lääkärin valvonnassa.

#### Munuaisdialyysi

Flolan sopii vain jatkuvaan infuusioon, joko suoneen tai dialyysisaattoriin syötettävään vereen.

Seuraava annostelu on todettu tehokkaaksi aikuisille:

ennen dialyysiä: 4 nanogrammaa/kg/min laskimoon 15 minuutin kuluessa

dialyysin aikana: 4 nanogrammaa/kg/min dialyysisaattorin valtimoveren tuloaukkoon.

Infuusio on keskeytettävä dialyysin päättyttyä.

Munuaisdialyysiin suositeltua annosta ei saa ylittää seuraamatta tarkoin potilaan verenpainetta.

### *Iäkkäät potilaat*

Flolan-valmisteen käytöstä nimenomaan yli 65-vuotiaiden munuaisdialyysiin tai keuhkoverenpainetaudin hoitoon ei ole tietoa. Yleensä iäkkään potilaan hoitoon käytettävä annos on valittava huolellisesti, sillä heillä on tavallista enemmän maksan, munuaisten (keuhkoverenpainetaudin yhteydessä) ja sydämen vajaatoimintaa, muita samanaikaisia sairauksia ja muuta lääkitystä.

### *Pediatriiset potilaat*

Epoprostenolin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

### Antotapa

#### *Laskimoon injisoitavan Flolan-liuoksen valmistaminen:*

Juuri käyttövalmiiksi tehtyä liuosta ei saa antaa yli 12 tunnin kuluessa, jos sitä käytetään huoneenlämmössä (15–25 °C). Säilytä liuos alle 25 °C:n lämpötilassa, valolta suojassa. Käyttövalmiita Flolan-liuoksia voi ennen käyttöä huoneenlämmössä säilyttää jääkaapissa 2–8 °C:n lämpötilassa korkeintaan 40 tuntia. Siinä tapauksessa liuoksen käyttöaika huoneenlämmössä ei saa ylittää 8 tuntia.

Käyttövalmiiksi tehty liuos on tarkistettava ennen sen antamista. Liuosta ei saa käyttää, jos se on värjäytynyt tai siinä on hiukkasia.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Epoprostenolia ei saa antaa bolusinjektiona.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Flolan on vasta-aiheinen, jos

- potilaan tiedetään olevan yliherkkä valmisteen vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- potilaalla on vasemman kammion vaikeasta toimintahäiriöstä johtuvaa sydämen vajaatoimintaa.

Flolan-valmistetta ei saa antaa pitkäaikaisesti potilaille, joille tulee annoksen sovittamisen yhteydessä keuhkopöhö.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Valmiiden infuusioliuosten suuren pH-arvon vuoksi on vältettävä ekstrasasaalista annostelua, joka saattaisi aiheuttaa kudsvaurioita.

Flolan laajentaa tehokkaasti verisuonia sekä keuhkoissa että systeemisesti. Infuusion aikaiset sydän- ja verisuonivaikutukset häviävät 30 minuutin kuluessa annostelun lopettamisesta.

Koska Flolan estää tehokkaasti verihituleiden aggregaatiota, lisääntynyt verenvuotokomplikaatioiden riski on otettava huomioon erityisesti hoidettaessa potilaita, joilla on muita verenvuodon riskitekijöitä (ks. kohta 4.5).

Jos verenpaine laskee Flolan-annostelun aikana hyvin paljon, annosta on pienennettävä tai infuusio keskeytettävä. Yliannoksen sattuessa verenpaine voi laskea erittäin paljon, mikä voi johtaa tajuttomuuteen (ks. kohta 4.9).

Verenpainetta ja sydämen sykettä on seurattava Flolan-valmistetta annettaessa.

Flolan voi joko harventaa tai tihentää sydämen sykettä. Muutoksen arvellaan riippuvan sekä perussykkeestä että annetun Flolan-liuoksen pitoisuudesta.

Potilaan samaan aikaan käyttämät kardiovaskulaarisiin heijasteisiin vaikuttavat lääkkeet voivat peittää Flolan-valmisteen sykevaikutuksia.

Sepelvaltimotautipotilaiden hoidossa on syytä olla äärimmäisen varovainen.

Seerumin suurentuneita glukoosipitoisuuksia on raportoitu (ks. kohta 4.8).

##### Keuhkoverenpainetauti

Joillekin keuhkoverenpainetautiin sairastaville on annoksen sovituksen aikana kehittynyt keuhkopöhö, joka voi liittyä keuhkolaskimoita ahtaavaan tautiin. Flolan-valmistetta ei saa antaa pitkäaikaisesti potilaille, joille kehittyy annostelua aloitettaessa keuhkopöhö (ks. kohta 4.3).

Infuusion äkillistä lopettamista ja keskeyttämistä on vältettävä, ellei tilanne ole hengenvaarallinen. Hoidon äkillinen keskeytys voi saada aikaan rebound-vaikutuksena keuhkoverenpainetaudin oireiden vaikeutumisen ja aiheuttaa näin huimausta, asteniaa ja lisääntynyttä hengenahdistusta ja johtaa jopa kuolemaan (ks. kohta 4.2).

Flolan annetaan jatkuvana infuusiona keskuslaskimoon asennetun kestokatetrin kautta käyttäen pientä kannettavaa infuusiopumppua. Flolan-hoitoa saavan potilaan on siis sitouduttava huolehtimaan lääkkeen tekemisestä steriilisti käyttövalmiiksi, lääkkeen antamisesta ja keskuslaskimon kestokateetrista sekä saatava jatkuvasti tehokasta neuvontaa.

Lääkkeen tekemisessä käyttövalmiiksi ja katetrin hoidossa on toimittava steriilisti. Lyhyetkin katkot Flolan-valmisteen antamisessa voivat vaikeuttaa oireita nopeasti. Jos Flolan-hoitoa päätetään käyttää keuhkoverenpainetautiin, potilaan pitää ymmärtää, että hoitoa pitää erittäin todennäköisesti jatkaa pitkään, jopa vuosikausia, ja on pohdittava tarkoin, pystyykö potilas hyväksymään pysyvän laskimokatetrin ja infuusiopumpun sekä hoitamaan niitä.

##### Munuaisdialyysi

Asetaattipuskurin käyttö dialyysinesteessä munuaisdialyysin aikana voi voimistaa Flolan-valmisteen verenpainetta laskevaa vaikutusta.

Käytettäessä Flolan-valmistetta munuaisdialyysiin on varmistettava, että sydämen minuuttitilavuus lisääntyy enemmän kuin minimaalisesti, jottei ääreiskudosten hapensaanti vähene.

Flolan ei ole perinteinen antikoagulantti. Sitä on käytetty onnistuneesti hepariinin sijasta munuaisdialyysiin, mutta pienessä osassa dialyysistä dialyysikiertoon on kehittynyt hyytymiä, joiden vuoksi dialyysi on pitänyt lopettaa. Kun käytetään pelkkää Flolan-valmistetta, kokoveren aktivoituneen hyytymisajan mittaus ja vastaavat muut mittaukset eivät välttämättä anna luotettavia tuloksia.

Koska liuotin ei sisällä säilöntäaineita, injektiopullon tulee käyttää vain kerran ja heittää se sitten pois.

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia, mikä on otettava huomioon, jos potilaan ruokavalion natrium määrää on rajoitettu.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Kun Flolan-valmistetta annetaan samaan aikaan antikoagulanttihoitoa saaville potilaille, tavanomainen antikoagulanttihoito on suositeltavaa.

Flolan saattaa voimistaa muiden samanaikaisesti käytettävien vasodilataattorien verisuonia laajentavaa vaikutusta ja päinvastoin.

Kuten muistakin prostaglandiini-analogeista on todettu, Flolan voi vähentää kudoksen plasminogeenin aktivaattorin (t-PA) trombolyyttistä tehoa lisäämällä t-PA:n maksapuhdistumaa.

Jos ei-steroidaalaisia tulehduskipulääkkeitä tai muita verihiihtaleiden aggregaatioon vaikuttavia lääkkeitä käytetään samanaikaisesti, Flolan saattaa lisätä verenvuotoriskiä.

Digoksiinihoitoa saavien potilaiden digoksiinipitoisuudet saattavat lisääntyä Flolan-hoidon alettua, ja vaikka se on ohimenevää, se voi olla kliinisesti merkittävää, jos potilas on altis digoksiinin toksisille vaikutuksille.

#### **4.6 Fertilititeetti, raskaus ja imetys**

##### **Raskaus**

On vain vähän tietoja epoprostenolin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa ei havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Koska vaihtoehtoisia lääkkeitä ei ole, epoprostenolia voidaan käyttää niiden naisten hoitoon, jotka päättävät jatkaa raskauttaan, vaikka raskauden aikana tiedetään olevan keuhkoverenpainetaudin riski.

##### **Imetys**

Ei tiedetä, erittyvätkö epoprostenoli tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Riskiä rintaruokinnassa olevalle lapselle ei voi sulkea pois. Rintaruokinta on lopetettava Flolan-hoidon ajaksi.

##### **Hedelmällisyys**

Epoprostenolin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Eläimillä tehdyissä lisääntymistutkimuksissa ei ole todettu vaikutusta hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Keuhkoverenpainetauti ja sen hoito saattavat vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Munuaisdialyysiin käytetyn Flolan-valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tietoa.

#### **4.8 Haittavaikutukset**



Haittatapahtumat on lueteltu seuraavassa elinjärjestelmäluokituksen ja yleisyyden mukaan. Yleisyys määritellään seuraavasti: hyvin yleinen  $\geq 1/10$  ( $\geq 10\%$ ), yleinen  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$  ( $\geq 1\%$ ,  $< 10\%$ ), melko harvinainen  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$  ( $\geq 0,1\%$ ,  $< 1\%$ ), harvinainen  $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1000$  ( $\geq 0,01\%$ ,  $< 0,1\%$ ), hyvin harvinainen  $< 1/10\,000$  ( $< 0,01\%$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

<b>Infektiot</b>	
Yleinen	Sepsis, septikemia (liittyy yleensä Flolan-valmisteeseen antoreittiin) <sup>1</sup>
<b>Veri ja imukudos</b>	
Yleinen	Verihiutaleiden vähentyminen, verenvuodot eri paikoissa (kuten keuhkot, maha-suolikanava, nenä, kallonsisäinen, toimenpiteen jälkeinen, retroperitoneaalinen)
<b>Umpieritys</b>	
Hyvin harvinainen	Kilpirauhasen liikatoiminta
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
Yleinen	Ahdistuneisuus, hermostuneisuus
Hyvin harvinainen	Agitaatio
<b>Hermosto</b>	
Hyvin yleinen	Päänsärky
<b>Sydän</b>	
Yleinen	Takykardia <sup>2</sup> , bradykardia <sup>3</sup>
<b>Verisuonisto</b>	
Hyvin yleinen	Kasvojen punoitus (jopa anestesoituilla potilailla)
Yleinen	Hypotensio
Hyvin harvinainen	Kalpeus
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Tuntematon	Keuhkopöhö
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Hyvin yleinen	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli
Yleinen	Vatsakoliikki, jota joskus sanotaan vatsavaivoiksi
Melko harvinainen	Suun kuivuus
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	
Yleinen	Ihottuma
Melko harvinainen	Hikoilu
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Hyvin yleinen	Leukakipu
Yleinen	Nivelkipu
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Hyvin yleinen	Kipu (täsmentämättä)
Yleinen	Injektiokohdan kipu*, rintakipu
Harvinainen	Paikallinen infektio*
Hyvin harvinainen	Infuusiokohdan eryteema*, pitkän laskimokatettrin tukos*, uupumus, puristava tunne rinnassa
<b>Tutkimukset</b>	
Tuntematon	Suurentuneet verensokeriarvot
* Liittyy Flolan-valmisteeseen antoreittiin.	
<sup>1</sup> On todettu myös katetri-infektioita, joiden aiheuttajina ovat olleet sellaiset mikrobit (kuten mikrokokit), joita ei aina pidetä patogeenisina.	

<sup>2</sup> Flolan-hoidon korkeintaan 5 nanogramman/kg/min annoksina on raportoitu aiheuttaneen takykardiaa.

<sup>3</sup> Bradykardiaa, johon joskus on liittynyt ortostaattinen hypotensio, on todettu terveillä vapaaehtoisilla käytettäessä yli 5 nanogramman/kg/min Flolan-annoksia. Annettaessa terveille, tajuissaan oleville vapaaehtoisille laskimoon 30 nanogrammaa/kg/min vastaava Flolan-annos, on todettu bradykardiaa, johon on liittynyt huomattava systolisen ja diastolisen verenpaineen lasku.

## 4.9 Yliannostus

Yliannostuksen pääoireena on todennäköisesti hypotensio.

Yleensä Flolan-valmisteen yliannostus aiheuttaa sen farmakologisia vaikutuksia tavallista voimakkaampina (kuten hypotensiota ja sen komplikaatioita).

Yliannostuksen sattuessa vähennä annosta tai keskeytä infuusio ja aloita tarpeen mukaan asianmukaiset tukitoimenpiteet, kuten plasmatilavuuden lisäys tai pumpun virtauksen säätö.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antitromboottiset lääkeaineet, aggregaation estäjät lukuun ottamatta hepariinia, ATC-koodi: B01AC09

#### Vaikutusmekanismi

Natriumepoprostenoli, epoprostenolin mononatriumsuola, on luonnon prostaglandiini, jota syntyy verisuonten sisäkalvossa. Epoprostenoli on tehokkain tunnettu verihituleiden aggregaation estäjä. Lisäksi se laajentaa tehokkaasti verisuonia.

Monet epoprostenolin vaikutuksista perustuvat adenylaattisyklaasin stimulaatioon, joka lisää syklisen adenosini-3'5'-monofosfaatin (cAMP) määrää soluissa. Ihmisen verihituleissa on kuvattu tapahtuvan ensin adenylaattisyklaasin stimulaatiota ja sen jälkeen fosfodiesteriinin aktivoitumista. Suurentuneet cAMP-pitoisuudet säätelevät kalsiumpitoisuutta solun sisällä stimuloimalla kalsiumin eritystä, ja verihituleiden aggregaatio estyy siis lopulta, koska verihituleiden muodon muutos, aggregaatio ja vapautumisreaktio riippuvat sytoplasmian kalsiumista, joka vähenee.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Neljän nanogramman/kg/min infuusiolla 30 minuutin kuluessa ei ole todettu olevan merkittävää vaikutusta sydämen sykkeeseen eikä verenpaineeseen, joskin kasvojen punoitusta voi tämänsuuruista annosta käytettäessä ilmetä.

#### Keuhkoverenpainetauti

Enintään 15 minuutin epoprostenoli-infuusion laskimoon on todettu suurentavan annoksen suuruuden mukaan vaihtelevasti sydämen minuutti-indeksiä ja iskuilavuutta sekä vähentävän annoksen suuruuden mukaan vaihtelevasti pienen verenkierron ääreisvastusta (PVR), pienen verenkierron kokonaisvastusta (TPR) ja systeemisen valtimopaineen keskiarvoa (SAPm). Epoprostenolin vaikutukset primaarista keuhkoverenpainetauti sairastavien keuhkovaltimopaineen keskiarvoon (PAPm) olivat vaihtelevat ja vähäiset.

Jatkuvien epoprostenoli-infusioiden pitkäaikaista käyttöä idiopaattista tai perinnöllistä keuhkoverenpainetauti sairastavien hoidossa tutkittiin 2 prospektiivisessä, avoimessa, satunnaistetussa tutkimuksessa, joista toinen kesti 8 (N = 25), toinen 12 viikkoa (N = 81) ja joissa verrattiin epoprostenolia ja tavanomaista hoitoa yhdessä pelkkään tavanomaiseen hoitoon. Tavanomaisena hoitona käytettiin eri potilaille eri hoitoja, kuten joko kaikkia seuraavia tai joitakin niistä: antikoagulantteja annettiin lähes kaikille, oraalisia vasodilataattoreita, diureetteja ja digoksiinia puolelle - kolmasosalle potilaista, ja

happilisää noin puolelle potilaista. Kahden potilaan NYHA-toimintakykyluokka oli II, muiden joko III tai IV. Koska näiden 2 tutkimuksen tulokset olivat samanlaiset, ne on seuraavassa yhdistetty. Lähtötilanteen yhdistetyn 6 minuutin kävelytestin mediaani oli tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä 266 metriä ja epoprostenolia sekä tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä 301 metriä.

Epoprostenolia pitkään saaneilla seuraavat arvot paranivat tilastollisesti enemmän lähtötasolta kuin muilla: sydämen minuutti-indeksi (0,33 / -0,12 l/min/m<sup>2</sup>), iskutilavuus (6,01 / -1,32 ml/isku), valtimoveren happisaturaatio (1,62 / -0,85 %), keuhkovaltimopaineen keskiarvo (-5,39 / 1,45 mmHg), oikean eteisen paineen keskiarvo (-2,26 / 0,59 mmHg), pienen verenkierron kokonaisvastus (-4,52 / 1,41 Woodin yksikköä), pienen verenkierron ääreisvastus (-3,60 / 1,27 Woodin yksikköä) ja systeemisen verenkierron vastus (-4,31 / 0,18 Woodin yksikköä). Systeemisen valtimopaineen keskiarvossa ei ollut merkitsevää eroa ryhmien välillä (-4,33 / -3,05 mmHg). Nämä hemodynaamiset parannukset näyttivät säilyvän, kun epoprostenolia annettiin vähintään 36 kuukauden ajan avoimessa, satunnaistamattomassa tutkimuksessa.

Kuuden minuutin kävelytestillä mitattu rasiuksensieto parani tilastollisesti merkitsevästi ( $p = 0,001$ ) niillä, jotka saivat jatkuvasti epoprostenolia laskimoon ja tavanomaista hoitoa ( $N = 52$ ) 8 tai 12 viikkoa, verrattuna niihin, jotka saivat pelkkää tavanomaista hoitoa ( $N = 54$ ) (muutokset lähtötasolta yhteensä viikoilla 8 ja 12: mediaani 49 / -4 metriä, keskiarvo 55 / -4 metriä). Parannukset näkyivät jo ensimmäisellä hoitoviikolla. Hoitajakson lopulla 12 viikon tutkimuksessa eloonjääneisyys oli parantunut NYHA-toimintakykyluokan III ja IV potilailla. Pelkkää tavanomaista hoitoa saaneista potilaista kuoli 8/40 (20 %), kun taas yksikään epoprostenolia saaneista 41 potilaasta ei kuollut ( $p = 0,003$ ).

Pitkäaikaista, jatkuvaa epoprostenoli-infuusiota tutkittiin sklerodermaan liittyvää keuhkoverenpainetautia sairastavilla 12 viikon prospektiivisessä, avoimessa, satunnaistetussa tutkimuksessa vertaamalla epoprostenolia ja tavanomaista hoitoa ( $N = 56$ ) pelkkään tavanomaiseen hoitoon ( $N = 55$ ). Viiden potilaan NYHA-toimintakykyluokka oli II, muiden joko III tai IV. Potilaiden saama tavanomainen hoito vaihteli, ja siihen kuuluivat joko kaikki seuraavat tai joitain niistä: antikoagulantteja annettiin lähes kaikille potilaille, happilisää ja diureetteja kahdelle kolmasosalle, oraalisia vasodilataattoreita 40 prosentille ja digoksiinia kolmasosalle potilaista. Tutkimuksen primaarinen tehokkuuden päätepiste oli 6 minuutin kävelytestituloksen parannus. Lähtötilanteen tulosten mediaani oli tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä 240 metriä ja epoprostenolia sekä tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä 270 metriä. Kahdentoista viikon hoidon jälkeen pitkään epoprostenolia saaneiden sydämen minuutti-indeksi oli suurentunut tilastollisesti merkitsevästi ja keuhkovaltimopaineen keskiarvo, munuaisvaltimopaineen keskiarvo, pienen verenkierron ääreisvastus (PVR) ja systeemisen valtimopaineen keskiarvo (SAPm) olivat laskeneet tilastollisesti merkitsevästi muihin verrattuna.

Kuuden minuutin kävelytestin tuloksen muutoksessa lähtötasolta 12 viikon kuluessa todettiin tilastollinen ero ( $p < 0,001$ ) sekä epoprostenolia että tavanomaista hoitoa ja pelkkää tavanomaista hoitoa saaneiden ryhmien välillä (mediaani 63,5 / -36,0 metriä, keskiarvo 42,9 / -40,7 metriä).

Parannus näkyi joillain potilailla ensimmäisen hoitoviikon lopussa. Rasiuksensiedon paranemisen yhteydessä myös hengenahdistus lievittyi tilastollisesti merkitsevästi Borgin dyspneaindeksillä mitattuna. Viikolla 12 NYHA-toimintakykyluokka parani 21:llä 51:stä (41 %) epoprostenolia saaneesta potilaasta muttei yhdelläkään 48:sta pelkkää tavanomaista hoitoa saaneesta. Useimmilla molempien hoitoryhmien potilaista (28/51 [55 %] epoprostenolia ja 35/48 [73 %] pelkkää tavanomaista hoitoa saaneista) toimintakykyluokka ei muuttunut, mutta se huononi 2:lla 51:stä (4 %) epoprostenolia ja 13:lla 48:sta (27 %) pelkkää tavanomaista hoitoa saaneista.

Kahdentoista viikon kuluessa eloonjääneisyydessä ei todettu tilastollista eroa epoprostenolia ja pelkkää tavanomaista hoitoa saaneilla sklerodermaan liittyvää keuhkoverenpainetautia sairastavilla. Hoitajakson päättyessä 4/56 (7 %) epoprostenolia saaneista ja 5/55 (9 %) pelkkää tavanomaista hoitoa saaneista kuoli.

### **Munuaisdialyysi**

Epoprostenolin vaikutukset verihiiutaleiden aggregaatioon riippuvat annoksen suuruudesta, kun laskimoon annostellaan 2–16 nanogrammaa/kg/min, ja merkittävää adenosiinidifosfaatin aiheuttamaa aggregaation estymistä todetaan, jos annos on vähintään 4 nanogrammaa/kg/min.

Vaikutusten verihutaleisiin on todettu häviävän 2 tunnin kuluessa infuusion keskeyttämisestä ja epoprostenolin aiheuttamien hemodynaamisten muutosten palautuvan lähtötasolle 10 minuutin kuluessa 60 minuutin infuusion (1–16 nanogrammaa/kg/min) lopettamisesta.

Verenkierrossa suuremmat epoprostenoliannokset (20 nanogrammaa/kg/min) saavat aikaan verihutaleaggregaattien hajoamista, ja ne pidentävät ihon verenvuotoajan jopa kaksinkertaiseksi.

Epoprostenoli tehostaa hepariinin antikoagulanttivaikutusta noin 50 % ja vähentää mahdollisesti hepariinia neutraloivan tekijän vapautumista.

Kuudessa tutkimuksessa, jossa epoprostenolia verrattiin hepariiniin, ja viidessä akuuttihoitotutkimuksessa selvitettiin eri menetelmin epoprostenolin roolia munuaisdialyysin yleisessä hoidossa. Ensisijaiset tehokkuuden osoittajat olivat veren ureatypen ja kreatiniinin poisto dialyysissä, nesteenpoisto dialyysissä (ultrafiltraatio) ja hytyvät kehonulkoisessa kierrossa.

Suurissa kontrolloiduissa tutkimuksissa ja akuuttihoitotutkimuksissa merkittäviä hytyymiä (dialyysi lopetettu kokonaan tai keinomunuainen vaihdettava) esiintyi noin 9 %:ssa (n = 56) dialyysistä käytettäessä epoprostenolia ja < 1 %:ssa (n = 1) käytettäessä hepariinia. Useimmat (67 %) niistä dialyysistä, joissa käytettiin epoprostenolia ja keinomunuainen piti vaihtaa, vietiin sitten loppuun epoprostenolia käyttäen ilman hytyymiä. Yhdeksän 27:stä epoprostenolia käyttäen tehdystä dialyysistä ei kuitenkaan onnistunut, vaikka sitä yritettiin useita kertoja.

Riippumatta teknisistä ongelmista, jotka olivat harvinaisia kumpaakin hoitoa käytettäessä, merkittäviä dialyysiä rajoittavia hytyymiä ei ilmennyt 93 %:ssa kaikista dialyysistä, joissa käytettiin epoprostenolia, eikä 99 %:ssa niistä, joissa käytettiin hepariinia.

Pieniä hytyymiä (jotka vaativat toimenpiteitä mutta eivät dialyysin lopettamista pysyvästi eivätkä keinomunuaisen vaihtoa) esiintyi enemmän epoprostenolia kuin hepariinia käytettäessä. Vähäisiä hytyymiä ei esiintynyt yhdessäkään dialyysissä käytettäessä hepariinia mutta esiintyi 5 prosentissa (n = 32) dialyysistä käytettäessä epoprostenolia.

Näkyviä hytyymiä (jotka eivät vaatineet toimenpiteitä) ilmoitettiin esiintyneen lisäksi 31 %:ssa dialyysistä, joissa käytettiin epoprostenolia, ja 5 %:ssa niistä, joissa käytettiin hepariinia.

Kahdessa merkittävässä prospektiivisesti kontrolloidussa tutkimuksessa pyrittiin varmistamaan, että verenvuodot ovat harvinaisempia epoprostenolia kuin hepariinia käytettäessä niillä munuaisdialyysipotilailla, joilla on verenvuotoriski. Potilaille määrättiin satunnaistetusti sarja dialyysijä käyttäen hepariinia tai epoprostenolia, ja toisessa tutkimuksessa jokaiselle tutkimukseen otetulle tehtiin enintään 6, toisessa enintään 3 dialyysiä.

Verenvuotoriski määritettiin seuraavasti:

- hyvin suuri riski – aktiivinen verenvuoto dialyysiä aloitettaessa
- suuri riski – 3 vuorokauden kuluessa ennen dialyysiä aktiivinen verenvuoto, joka loppui ennen dialyysiä, tai kirurginen tai traumaattinen haava 3 vuorokauden kuluessa ennen dialyysiä.

Suurissa kontrolloiduissa tutkimuksissa 12 potilaalle, jonka verenvuotoriski oli hyvin suuri, tehtiin 35 dialyysiä käyttäen epoprostenolia, ja 11 potilaalle 28 dialyysiä käyttäen hepariinia. Akuuttihoitotutkimuksissa 16 potilaalle tehtiin 24 dialyysiä käyttäen epoprostenolia.

Kun kaikki suurissa kontrolloiduissa tutkimuksissa kumpaakin lääkettä (hepariini ja epoprostenoli) käyttäen tehdyt dialyysit yhdistettiin, useammilla hepariinia kuin epoprostenolia saaneilla oli verenvuotoa dialyysiä edeltävänä päivänä (N = 13/17 ja 8/23), dialyysipäivänä (N = 25/28 ja 16/35) ja dialyysin jälkeisenä päivänä (N = 16/24 ja 5/24).

Verenvuodon vaikeus arvioitiin niillä, joiden vuoto jatkui. Verenvuoto lievittyi näistä useammin epoprostenolia (ennen dialyysiä N = 4/8, dialyysipäivänä N = 6/16) kuin hepariinia käytettäessä (ennen dialyysiä N = 4/13, dialyysipäivänä N = 4/25). Dialyysin jälkeisinä päivinä tilanne oli kuitenkin päinvastainen: epoprostenolia käytettäessä N = 1/5 ja hepariinia käytettäessä N = 8/16. Verenvuoto vaikeutui vain 1 dialyysipäivänä epoprostenolia käytettäessä (N = 1/16) ja 5 dialyysipäivänä (N = 5/25) ja 2 dialyysiä edeltävänä päivänä (N = 2/13) hepariinia käytettäessä.

Jos potilaalla ei ollut selviä merkkejä verenvuodosta juuri ennen ensimmäistä tutkimusdialyysiä mutta oli ollut verenvuotoa 3 vuorokauden kuluessa sitä ennen, verenvuodon riskin katsottiin olevan suuri. Suurissa kontrolloiduissa tutkimuksissa 19 potilaalle tehtiin 51 dialyysiä käyttäen hepariinia ja 19 potilaalle 44 dialyysiä käyttäen epoprostenolia.

Kun kaikkia dialyysijä tutkittiin yhdessä, vähän useammalla epoprostenoli- kuin hepariinipotilaalla näytti olevan verenvuotoa ennen dialyysiä (N = 12/25 ja 8/32), dialyysipäivänä (23/44 ja 14/51) sekä dialyysin jälkeisinä päivinä (8/34 ja 5/44).

## 5.2 Farmakokinetiikka

Epoprostenolin kemiallisen epävakauden, tehokkuuden ja lyhyen puoliintumisajan vuoksi tarkkaa ja täsmällistä menetelmää sen määrän selvittämiseksi biologisissa nesteissä ei ole löydetty.

Laskimoon annosteltu epoprostenoli jakautuu nopeasti verestä kudoksiin.

Normaalissa, fysiologisessa pH:ssa ja lämpötilassa epoprostenoli hajoaa spontaanisti 6-oksoprostaglandiini F<sub>1</sub> alfaksi, mutta jossain määrin myös entsymaattisesti muiksi tuotteiksi.

Kun ihmisille annettiin radioaktiivisesti merkittyä epoprostenolia, löydettiin ainakin 16 metaboliittia, joista kymmenen rakenne tunnistettiin.

Toisin kuin monet muut prostaglandiinit epoprostenoli ei metaboloitu kulkiessaan pienen verenkierron läpi.

Spontaanin hajoamisen 6-oksoprostaglandiini F<sub>1</sub> alfaksi puoliintumisaika lienee ihmisellä korkeintaan 6 minuuttia, ja se voi olla vain 2–3 minuuttia sen perusteella, kuinka nopeasti epoprostenoli hajoaa *in vitro* ihmisen kokoveressä.

Kun radioaktiivisesti merkittyä epoprostenolia annettiin ihmisille, radioaktiivisuudesta 82 % erittyi virtsaan ja 4 % ulosteeseen.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Epoprostenolin karsinogeenisuutta ei ole arvioitu pitkäaikaisissa eläinkokeissa.

# 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

## 6.1 Apuaineet

*Infuusiokuiva-aine, liuosta varten:*

Mannitoli

Glysiini

Natriumkloridi

Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)

*Liuotin parenteraaliseen käyttöön:*

Glysiini

Natriumkloridi

Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 4.2.

## **6.3 Kesto aika**

Infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten: 3 vuotta.

*Käyttövalmiiksi saatetun infuusioliuoksen säilyvyys:*

Käyttövalmiiksi tehtyä liuosta ei saa antaa yli 12 tunnin kuluessa, kun sitä käytetään huoneenlämmössä (15–25 °C). Säilytä liuos alle 25 °C:n lämpötilassa, valolta suojassa. Jos kylmäpussi sopii käytettäväksi infuusiopumpun kanssa, liuosta voi käyttää 24 tuntia, kunhan kylmäpussia vaihdetaan tarpeen mukaan vuorokauden kuluessa.

Käyttövalmiita Flolan-liuoksia voi ennen käyttöä huoneenlämmössä säilyttää jääkaapissa 2–8 °C:n lämpötilassa korkeintaan 40 tuntia. Siinä tapauksessa liuoksen käyttöaika huoneenlämmössä ei saa ylittää 8 tuntia.

## **6.4 Säilytys**

*Infuusiokuiva-aine, liuosta varten:*

Säilytä injektiopullot alle 25 °C. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle. Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa.

*Liuotin parenteraaliseen käyttöön:*

Säilytä liuotin alle 25 °C. Ei saa jäätyä. Herkkä valolle. Säilytä alkuperäispakkauksessa.

Koska liuotin ei sisällä säilöntäaineita, injektiopulloa tulee käyttää vain kerran ja heittää se sitten pois.

Lääkevalmiste on tehtävä käyttövalmiiksi ja laimennettava juuri ennen käyttöä (ks. kohta 4.2, kohta 6.3 ja kohta 6.6).

Juuri valmistetut epoprostenoliliuokset keuhkoverenpainetaudin hoitoon on käytettävä 12 tunnin kuluessa 25 °C:n lämpötilassa, tai niitä voi säilyttää korkeintaan 40 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa ja käyttää sitten 8 tunnin kuluessa 25 °C:n lämpötilassa. Jos kylmäpussi sopii käytettäväksi infuusiopumpun kanssa, epoprostenoliliuosta voi käyttää 24 tuntia, kunhan kylmäpussia vaihdetaan tarpeen mukaan vuorokauden kuluessa.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

*Infuusiokuiva-aine, liuosta varten:*

Kirkas (tyypin 1) lasinen injektiopullo, jossa on synteettinen butyylikumitulppa ja alumiinisinetti sekä auki napsautettava korkki.

*Liuotin parenteraaliseen käyttöön:*

Kirkas (tyypin 1) lasinen injektiopullo, jossa on synteettinen butyylikumitulppa ja alumiinisinetti sekä muovinen korkki.

Pakkauskoost:

Keuhkoverenpainetauti

Keuhkoverenpainetaudin hoitoon on saatavilla seuraavat neljä pakkausta:

- yksi 0,5 mg kuiva-ainetta sisältävä injektio­pullo ja yksi tai kaksi liuotinta sisältävää injektio­pulloa ja suodatinyksikkö
- yksi 1,5 mg kuiva-ainetta sisältävä injektio­pullo ja yksi tai kaksi liuotinta sisältävää injektio­pulloa ja suodatinyksikkö
- yksi 0,5 mg kuiva-ainetta sisältävä injektio­pullo
- yksi 1,5 mg kuiva-ainetta sisältävä injektio­pullo.

Munuaisdialyysi

Vain 0,5 mg:n pakkaus sopii käytettäväksi munuaisdialyysiin.

Kaikkia pakkauskoostoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Flolan-liuosten säilyvyys riippuu pH:sta. Kylmäkuivattu Flolan on tehtävä aina käyttövalmiiksi käyttäen pakkauksessa mukana olevaa liuotinta, ja jatkolaimennukseen on käytettävä aina suositeltuja infuusioliuoksia mainituissa suhteissa, koska muuten pH ei välttämättä säily vaaditulla tasolla.

### **Käyttövalmiiksi saattaminen, laimentaminen ja infuusionopeuden laskeminen:**

Infuusio on tehtävä käyttövalmiiksi ja infuusionopeus laskettava erittäin huolellisesti. Seuraavaa toimintatapaa on noudatettava tarkasti.

Flolan on tehtävä käyttövalmiiksi ja laimennettava aseptisesti juuri ennen kliinistä käyttöä.

### **Munuaisdialyysi**

Munuaisdialyysiin sopiva pakkaus sisältää 0,5 mg kylmäkuivattua Flolan-valmistetta ja 50 ml liuotinta.

### **Käyttövalmiiksi saattaminen:**

1. Tee valmiste aina käyttövalmiiksi käyttäen pakkauksessa mukana olevaa liuotinta.
2. Vedä steriiliin ruiskuun noin 10 ml liuotinta, ruiskuta se injektio­pulloon, joka sisältää 0,5 mg kylmäkuivattua Flolan-kuiva-ainetta, ja ravista kevyesti, kunnes kuiva-aine on liuennut.
3. Vedä näin saatu Flolan-liuos ruiskuun, ruiskuta se jäljellä olevaan liuottimeen ja sekoita hyvin.

Tämä liuos on konsentraattiliuos ja sisältää 10 000 nanogrammaa/ml Flolan-valmistetta. Vain tämä konsentraattiliuos sopii jatkolaimennettavaksi edelleen käyttöä varten.

Kun 0,5 mg Flolan-kuiva-ainetta laskimoinfuusiota varten tehdään käyttövalmiiksi lisäämällä 50 ml liuotinta, lopullisen injektio­liuoksen pH on noin 10,5 ja natrium-ionipitoisuus noin 56 mg.

### **Laimentaminen:**

Konsentraattiliuosta laimennetaan yleensä lisää ennen käyttöä. Sen voi laimentaa käyttäen 0,9-prosenttista (w/v) natriumkloridiliuosta, kunhan suhde on korkeintaan 6 tilavuusosaa 0,9-prosenttista (w/v) natriumkloridiliuosta 1 tilavuusosaan konsentraattiliuosta, eli esim. 50 ml konsentraattiliuosta jatkolaimennetaan edelleen enintään 300 ml:lla 0,9-prosenttista (w/v) natriumkloridiliuosta.

Muut tavallisesti käytetyt infuusioliuokset eivät sovi konsentraattiliuoksen laimentamiseen, sillä niitä käyttämällä ei saavuteta tarvittavaa pH-arvoa. Flolan-liuokset eivät säily yhtä hyvin, jos pH-arvo on matala.

Laimenna konsentraattiliuos vetämällä se suurempaan ruiskuun, ja kiinnitä ruiskuun sitten pakkauksessa oleva steriili suodatin.

Annostele konsentraattiliuos suoraan valitsemaasi infuusioliuokseen painaen napakasti mutta ei liian lujaa; 50 ml konsentraattiliuosta suodattuu yleensä 70 sekunnissa. Sekoita hyvin.

Suodatinyksikköä saa käyttää vain kerran, ja sitten se on heitettävä pois.

Edellä neuvotulla tavalla käyttövalmiiksi tehtyjen ja laimennettujen Flolan-infuusioliuosten pH-arvo on noin 10, ja 90 % niiden alkuperäisestä tehosta säilyy noin 12 tuntia, kun lämpötila on 25 °C.

### Infuusionopeuden laskeminen:

Infuusionopeuden voi laskea käyttäen seuraavaa kaavaa:

$$\text{Infuusionopeus (ml/min)} = \frac{\text{annos (nanogrammaa/kg/min)} \times \text{paino (kg)}}{\text{liuoksen pitoisuus (nanogrammaa/ml)}}$$

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

### *Esimerkkejä infuusionopeuksista*

Munuaisdialyysiin käytettäessä Flolan voidaan antaa joko konsentraattiliuoksena (a) tai laimennettuna (b).

a. Käytettäessä konsentraattiliuosta eli 10 000 nanogrammaa/ml Flolan-valmistetta:

Annos (nanogrammaa/kg/min)	Paino (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
Antonopeus, ml/h								

b. *Laimennettuna*: Usein käytetään seuraavaa laimennosta:

10 ml konsentraattiliuosta + 40 ml 0,9-prosenttista (w/v) natriumkloridiliuosta.

Saadun liuoksen pitoisuus = 2 000 nanogrammaa/ml Flolan-valmistetta:

Annos (nanogrammaa/kg/min)	Paino (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
Antonopeus, ml/h								

Jos lääke annetaan pieniä määriä jatkuvana infuusiona annostelevalla pumpulla, sopivat määrät konsentraattiliuosta voi laimentaa steriilillä 0,9-prosenttisellä (w/v) natriumkloridiliuoksella.

### Keuhkoverenpainetauti



Keuhkoverenpainetaudin hoitoon on saatavilla seuraavat neljä pakkausta:

- Yksi injektiopullollinen steriiliä, kylmäkuivattua Flolan-valmistetta, joka vastaa 0,5 mg:aa Flolan-valmistetta, ja yksi tai kaksi 50 ml:n injektiopullollista liuotinta sekä suodatinyksikkö.
- Yksi injektiopullollinen steriiliä, kylmäkuivattua Flolan-valmistetta, joka vastaa 1,5 mg:aa Flolan-valmistetta, ja yksi tai kaksi 50 ml:n injektiopullollista liuotinta sekä suodatinyksikkö.
- Vain yksi injektiopullollinen steriiliä, kylmäkuivattua Flolan-valmistetta, joka vastaa 0,5 mg:aa Flolan-valmistetta.
- Vain yksi injektiopullollinen steriiliä, kylmäkuivattua Flolan-valmistetta, joka vastaa 1,5 mg:aa Flolan-valmistetta.

Ensin täytyy käyttää pakkausta, joka sisältää liuottimen parenteraaliseen käyttöön. Pitkäaikaisessa Flolan-hoidossa liuoksen lopullista pitoisuutta voi suurentaa lisäämällä vielä 0,5 mg:n tai 1,5 mg:n injektiopullollisen kylmäkuivattua Flolan-valmistetta.

Vain injektiopulloja, joissa on sama määrä kuin aloituspakkauksessa, saa käyttää suurentamaan liuoksen lopullista pitoisuutta.

### **Käyttövalmiiksi saattaminen:**

Tämä on tehtävä munuaisdialyysia varten annettujen ohjeiden mukaan. Kun 1,5 mg Flolan-valmistetta tehdään käyttövalmiiksi käyttämällä 50 ml liuotinta, saatu pitoisuus on 30 000 nanogrammaa/ml.

### **Laimentaminen:**

Flolan-valmistetta voi käyttää keuhkoverenpainetaudin hoitoon joko konsentraattiliuoksena tai laimennettuna. Käyttövalmiiksi saatetun Flolan-liuoksen jatkolaimentamiseen edelleen saa käyttää vain pakkauksessa mukana olevaa liuotinta. 0,9-prosenttista (w/v) natriumkloridiliuosta ei saa käyttää, jos Flolan-valmistetta on tarkoitus käyttää keuhkoverenpainetaudin hoitoon. Keuhkoverenpainetaudin hoidossa Flolan-valmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti muiden parenteraalisten liuosten tai lääkkeiden kanssa.

Laimenna konsentraattiliuos vetämällä se suurempaan ruiskuun, ja kiinnitä ruiskuun sitten pakkauksessa oleva steriili suodatin.

Annostele konsentraattiliuos suoraan liuottimeen painaen napakasti mutta ei liian lujaa; 50 ml konsentraattiliuosta suodattuu yleensä 70 sekunnissa. Sekoita hyvin.

Suodatinyksikköä saa käyttää vain kerran, ja sitten se on heitettävä pois.

Keuhkoverenpainetaudin hoitoon käytetään usein seuraavia pitoisuuksia:

- 5 000 nanogrammaa/ml - Yksi 0,5 mg:n injektiopullollinen Flolan-valmistetta käyttövalmiiksi saatettuna ja laimennettuna kaikkiaan 100 ml:aan liuotinta.
- 10 000 nanogrammaa/ml - Kaksi 0,5 mg:n injektiopullollista Flolan-valmistetta käyttövalmiiksi saatettuna ja laimennettuna kaikkiaan 100 ml:aan liuotinta.
- 15 000 nanogrammaa/ml - 1,5 mg Flolan-valmistetta käyttövalmiiksi saatettuna ja laimennettuna kaikkiaan 100 ml:aan liuotinta.

## Infuusionopeuden laskeminen:

Infuusionopeuden voi laskea käyttäen edellä munuaisdialyysiä varten annettua kaavaa. Seuraavassa on esimerkkejä pitoisuuksista, joita usein käytetään keuhkoverenpainetaudin hoitoon.

Infuusionopeudet pitoisuuden ollessa 5 000 nanogrammaa/ml

Annostusesimerkkejä pitoisuuden ollessa 5 000 nanogrammaa/ml										
Annos nano-grammaa/kg /min)	Paino (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
	Antonopeus, ml/h									

Infuusionopeudet pitoisuuden ollessa 15 000 nanogrammaa/ml

Annostusesimerkkejä pitoisuuden ollessa 15 000 nanogrammaa/ml								
Annostus (nano-grammaa/kg /min)	Paino (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
	Antonopeus, ml/h							

Suuremmat infuusionopeudet ja siksi suuremmat pitoisuudet liuoksissa voivat olla tarpeen pitkäaikaisessa Flolan-hoidossa.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[Ks. Liite I - Täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

<{puh.}>

<{faksi}>

<{s-posti}>

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

[Täytetään kansallisesti]

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

[Täytetään kansallisesti]

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

[Täytetään kansallisesti]

## **MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

## **ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIRASIA kuiva-ainetta ja liuotinta sisältäviä injektiopulloja varten:**

**Flolan 0,5 mg infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten**

**Flolan 1,5 mg infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten**

### **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Flolan 0,5 mg infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Flolan 1,5 mg infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Epoprostenoli

### **2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yhdessä injektiopullossa on natriumepoprostenolia määrä, joka vastaa 0,5 mg:aa epoprostenolia.

Yhdessä injektiopullossa on natriumepoprostenolia määrä, joka vastaa 1,5 mg:aa epoprostenolia.

### **3. LUETTELO APUAINEISTA**

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten: Mannitoli, glysiini, natriumkloridi, natriumhydroksidi (pH:n säätämistä varten)

Liuotin parenteraaliseen käyttöön: glysiini, natriumkloridi, natriumhydroksidi (pH:n säätämistä varten), injektioneesteisiin käytettävä vesi

Tämä valmiste sisältää natriumia. Lisätietoa on pakkausselosteessa.

### **4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Liuotin parenteraaliseen käyttöön

0,5 mg:n injektiopullo infuusiokuiva-ainetta, liuosta varten, 1 injektiopullo liuotinta ja 1 suodatinyksikkö

0,5 mg:n injektiopullo infuusiokuiva-ainetta, liuosta varten, 2 injektiopulloa liuotinta ja 1 suodatinyksikkö

1,5 mg:n injektiopullo infuusiokuiva-ainetta, liuosta varten, 1 injektiopullo liuotinta ja 1 suodatinyksikkö

1,5 mg:n injektiopullo infuusiokuiva-ainetta, liuosta varten, 2 injektiopulloa liuotinta ja 1 suodatinyksikkö

### **5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Infuusiokuiva-aine on saatettava käyttövalmiiksi ja laimennettava ennen käyttöä.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Käytä lääkärin ohjeen mukaan.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Katso pakkausselosteesta käyttövalmiin/laimennetun tuotteen kesto aika.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

*Infuusiokuiva-aine, liuosta varten:*

Säilytä injektio pullot alle 25 °C. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle. Ei saa jäät yä. Säilytä alkuperäispakkauksessa.

*Liuotin parenteraaliseen käyttöön:*

Säilytä liuotin alle 25 °C. Ei saa jäät yä. Herkkä valolle. Säilytä alkuperäispakkauksessa.

Koska liuotin ei sisällä säilöntäaineita, injektio pullon tulee käyttää vain kerran ja heittää se sitten pois.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

[Ks. Liite I - Täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

<{puh.}>

<{faksi}>

<{s-posti}>

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

[Täytetään kansallisesti]

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke

## **15. KÄYTTÖOHJEET**

[Täytetään kansallisesti]

## **16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

[Täytetään kansallisesti]

## **SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

### **ETIKETTI liuotinta sisältävää injektiopulloa varten**

#### **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Liuotin Flolan-valmisteen parenteraaliseen käyttöön  
Laskimoon

#### **2. ANTOTAPA**

Laskimoon  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

#### **3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP  
Katso pakkausselosteesta käyttövalmiin/laimennetun tuotteen kesto aika.

#### **4. ERÄNUMERO**

Erä

#### **5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

Jokainen injektiopullo sisältää 50 ml liuotinta parenteraaliseen käyttöön.

#### **6. MUUTA**



## **SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

### **ETIKETTI kuiva-ainetta sisältävää injektiopulloa varten**

#### **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Flolan 0,5 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Flolan 1,5 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Laskimoon

Epoprostenoli

#### **2. ANTOTAPA**

Laskimoon

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

#### **3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Katso pakkausselosteesta käyttövalmiin/laimennetun tuotteen kesto aika.

#### **4. ERÄNUMERO**

Erä

#### **5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

Jokainen injektiopullo sisältää natriumepoprostenolia vastaten 0,5 mg epoprostenolia

Jokainen injektiopullo sisältää natriumepoprostenolia vastaten 1,5 mg epoprostenolia

#### **6. MUUTA**

## **PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### **Flolan 0,5 mg infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten** **Flolan 1,5 mg infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten**

#### Epoprostenoli

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Flolan on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Flolan-valmistetta
3. Miten Flolan-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Flolan-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Flolan on ja mihin sitä käytetään**

Flolan sisältää vaikuttavana aineena epoprostenolia, joka kuuluu prostaglandiinien ryhmään, estää verta hyytymästä ja laajentaa verisuonia.

Flolan-valmistetta käytetään keuhkoverenpainetaudin hoitoon. Verenpaine potilaan keuhkojen suonissa on korkea. Flolan laajentaa verisuonia ja alentaa niin verenpainetta keuhkoissa.

Flolan-valmistetta käytetään estämään veren hyytymistä munuaisdialyysissä, jos hepariinia ei voi käyttää.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Flolan-valmistetta**

**Älä käytä Flolan-valmistetta**

- **jos olet allerginen** epoprostenolille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sairastat **sydämen vajaatoimintaa**
- jos keuhkoihisi alkaa kertyä nestettä ja hengästyit, kun hoito on aloitettu.

Jos arvelet jonkin näistä koskevan sinua, **älä käytä Flolan-valmistetta** ennen kuin olet tarkistanut asian lääkäriltä.

#### **Varoitukset ja varotoimet**

Ennen kuin sinulle annetaan Flolan-valmistetta, lääkärin pitää saada tietää

- onko sinulla ollut **verenvuoto**-ongelmia.

#### **Pistokohdan ihovauriot**

Flolan ruiskutetaan laskimoon. On tärkeää, ettei lääkettä pääse vuotamaan laskimoa ympäröiviin kudoksiin. Jos niin käy, iho voi vaurioitua. Tämän oireita ovat

- arkuus
- kirvely
- pistely
- turvotus
- punoitus.

Tämän jälkeen voi tulla rakkuloita tai iho voi kesiä. Sinun on tärkeää tarkkailla pistokohtaa Flolan-hoidon aikana.

**Kysy heti sairaalasta** neuvoa, jos pistokohta muuttuu araksi, kipeytyy tai turpoaa, tai jos huomaat rakkuloita tai kesimistä.

### **Flolan-valmisteen vaikutus verenpaineeseen ja sydämen sykkeeseen**

Flolan voi nopeuttaa tai hidastaa sydämen sykettä. Myös verenpaine voi laskea liikaa. Sydämen sykettä ja verenpainetta tarkkaillaan Flolan-hoidon aikana. Matalan verenpaineen oireita ovat **huimaus** ja **pyörtyminen**.

**Kerro lääkärille**, jos sinulle tulee tällaisia oireita. Annosta voidaan joutua vähentämään tai infuusio voidaan joutua lopettamaan.

### **Muut lääkevalmisteet ja Flolan**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Jotkut lääkkeet voivat muuttaa Flolan-valmisteen vaikutusta tai lisätä haittavaikutusten todennäköisyyttä. Myös Flolan voi muuttaa joidenkin muiden samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden vaikutuksia. Tällaisia lääkkeitä ovat

- **korkean verenpaineen hoitoon** käytettävät lääkkeet
- **verihyytymien estoon** käytettävät lääkkeet
- **verihyytymien hajottamiseen** käytettävät lääkkeet
- **tulehduksen tai kivun hoitoon** käytettävät lääkkeet (joita kutsutaan myös tulehduskipulääkkeiksi)
- digoksiini (jota käytetään **sydänsairauksien** hoitoon).

**Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle**, jos käytät jotain näistä.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä, sillä oireet saattaisivat pahentua raskauden aikana.

**Ei tiedetä**, voivatko Flolan-valmisteen aineosat kulkeutua rintamaitoon. **Lopeta imetys Flolan-hoidon ajaksi.**

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Saamasi hoito voi vaikuttaa ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

**Älä aja äläkä käytä koneita**, ellet tunne oloasi hyväksi.

Flolan sisältää natriumia.

### 3. Miten Flolan-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Lääkäri päättää, mikä Flolan-annos on sinulle sopiva. Saamasi annos riippuu painostasi ja sairaudestasi. Annosta voidaan suurentaa tai pienentää sen mukaan, miten hoito vaikuttaa.

Flolan annetaan hitaana infuusiona (tiputuksena) laskimoon.

#### **Keuhkoverenpainetauti**

Ensimmäinen hoitokerta tapahtuu aina sairaalassa, koska sinun on silloin oltava lääkärin valvonnassa, ja hän määrittää sinulle parhaan annoksen.

Flolan-infuusio aloitetaan. Annosta lisätään, kunnes oireet lievittyvät ja niin kauan kuin mahdolliset haittavaikutukset ovat hallinnassa. Kun paras annos on löydetty, laskimoon asetetaan kestokanyyli (letku). Sen jälkeen hoito pystytään antamaan käyttämällä infuusiopumppua.

#### **Munuaisdialyysi**

Sinulle annetaan Flolan-infuusio, joka kestää dialyysin ajan.

#### **Flolan-valmisteen käyttö kotona (vain keuhkoverenpainetaudin hoitoon)**

Jos käytät lääkettä itse kotona, lääkäri tai sairaanhoitaja näyttää, kuinka Flolan-annos valmistetaan ja kuinka lääkettä käytetään. He kertovat myös, miten hoidon voi tarvittaessa lopettaa. Flolan-hoito on lopetettava vähitellen. On hyvin tärkeää, että noudatat **kaikkia** heidän antamia ohjeita tarkasti.

Flolan on kuiva-aineena (jauheena) lasisessa injektiopullossa. Ennen käyttöä kuiva-aine on liuotettava pakkauksessa mukana olevaan nesteeseen. Neste ei sisällä säilöntäainetta. Jos nestettä jää yli, se pitää heittää pois.

#### **Laskimokanyylin huolto**

Jos sinulle on asetettu laskimoon kanyyli, on **hyvin tärkeää** pitää sen kohta puhtaana, sillä muuten voit saada infektion. Lääkäri tai sairaanhoitaja näyttää, miten kanyyli ja sitä ympäröivä alue puhdistetaan. On hyvin tärkeää, että noudatat kaikkia heiltä saamiasi ohjeita tarkasti.

#### **Jos käytät enemmän Flolan-valmistetta kuin sinun pitäisi**

**Hankkiudu heti lääkärille**, jos arvelet käyttäneesi tai saaneesi liikaa Flolan-valmistetta. Yliannoksen oireina voi esiintyä päänsärkyä, pahoinvointia, oksentelua, sydämen tiheälyöntisyyttä, kuumotusta tai pistelyä tai pyörrytystä (huimausta).

#### **Jos unohdat käyttää Flolan-valmistetta**

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

#### **Jos lopetat Flolan-valmisteen käytön**

Flolan-hoito on lopetettava vähitellen. Jos hoidon lopettaa liian nopeasti, voi tulla vakavia haittavaikutuksia, kuten huimausta, heikotusta ja hengitysvaikeuksia. Jos sinulla on ongelmia infuusiopumpun kanssa tai laskimokanyyli ei vedä eikä Flolan-hoito onnistu, **ota heti yhteys lääkäriin, sairaanhoitajaan tai sairaalaan.**

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

#### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro seuraavista heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, sillä nämä voivat olla veri-infektion, matalan verenpaineen tai vakavan verenvuodon merkkejä:

- Tuntuu siltä, että sydän lyö tavallista tiheämmin, tai sinulla on rintakipua tai hengästyä.
- Sinua huimaa tai pyöryttää, varsinkin seistessä.
- Sinulla on kuumetta tai vilunväristyksiä.
- Verenvuotoja tulee tavallista useammin tai ne kestävät tavallista kauemmin.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos sinulle tulee muita haittavaikutuksia, myös sellaisia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu.

#### Hyvin yleiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä **useammalla kuin yhdellä kymmenestä**:

- päänsärky
- leukakipu
- kipu
- oksentaminen
- pahoinvointi (huonovointisuus)
- ripuli
- kasvojen punoitus.

#### Yleiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä **enintään yhdellä kymmenestä**:

- septikemia ("verenmyrkytys")
- sydämen tiheälyöntisyys
- sydämen harvallyöntisyys
- matala verenpaine
- verenvuodot eri paikoissa, esimerkiksi nenä- tai ienverenvuoto, ja tavallista helpommin tulevat mustelmat
- mahavaivat tai -kipu
- rintakipu
- nivelkipu
- ahdistuneisuus, hermostuneisuus
- ihottuma
- pistokohdan kipu.

#### Yleiset haittavaikutukset, jotka voivat näkyä verikokeissa

- verihiutaleiden (veren hyytymiseen tarvittavien solujen) väheneminen.

#### Melko harvinaiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä **enintään yhdellä sadasta**:

- hikoilu
- suun kuivuminen.

#### Harvinaiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä **enintään yhdellä tuhannesta**:

- pistokohdan tulehdus.

#### Hyvin harvinaiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä **enintään yhdellä 10 000:stä**:

- puristava tunne rinnassa
- väsymys, heikotus
- levottomuus (agitaatio)
- kalpeus
- pistokohdan punoitus
- kilpirauhasen liikatoiminta
- laskimokanyylin tukos.

#### **Muut haittavaikutukset**

Ei tiedetä, kuinka usealla näitä esiintyy:

- nesteen kertyminen keuhkoihin (keuhkopöhö)
- verensokerin nousu.

### **5. Flolan-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä Flolan kuivassa paikassa.

Säilytä alkuperäisessä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Ei saa jäätyä.

#### **Keuhkoverenpainetauti**

Kun Flolan-kuiva-aine on liuotettu ja laimennettu, se pitäisi käyttää mieluiten heti. Jos Flolan annetaan sinulle käyttäen infuusiopumppua, liuoksen lämpötilan voi pitää sopivana käyttämällä kylmäpussia.

Jos käytetään kylmäpussia, liuosta voi tarvittaessa säilyttää pumpussa jopa 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa. Kylmäpussia on vaihdettava säännöllisesti vuorokauden mittaan, jotta liuoksen lämpötila säilyisi sopivana.

Ellet käytä kylmäpussia, liuosta voi säilyttää pumpussa seuraavasti:

- enintään 12 tuntia 25 °C:n lämpötilassa, jos se on vasta valmistettu
- enintään 8 tuntia, jos se on valmistettu aiemmin ja säilytetty 2–8 °C:n lämpötilassa.

#### **Munuaisdialyysi**

Kun Flolan on liuotettu ja laimennettu, käyttämättömää liuosta voi säilyttää 25 °C:n lämpötilassa, kunhan sen käyttää 12 tunnin kuluessa.

### **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

#### **Mitä Flolan sisältää**

Vaikuttava aine on natriumepoprostenoli. Flolan-valmistetta on eri vahvuuksia.

Jokaisessa injektio-pullossa on joko

- 0,5 mg natriumepoprostenolia tai
- 1,5 mg natriumepoprostenolia.

Muut aineet ovat mannitoli, glysiini, natriumkloridi, natriumhydroksidi ja vesi.

#### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

##### **Injektio:**

Flolan on infuusioliuos, joka koostuu kuiva-aineesta ja liuottimesta. Kuiva-aine on valkoista tai melkein valkoista, ja liuotin kirkasta ja väritöntä.

Keuhkoverenpainetaudin hoitoon on saatavilla neljä pakkausta, joiden sisältö on seuraava:

- yksi 0,5 mg kuiva-ainetta sisältävä injektio­pullo ja yksi tai kaksi liuotinta sisältävää injektio­pul­loa sekä suodatinyksikkö
- yksi 1,5 mg kuiva-ainetta sisältävä injektio­pullo ja yksi tai kaksi liuotinta sisältävää injektio­pul­loa sekä suodatinyksikkö
- yksi 0,5 mg kuiva-ainetta sisältävä injektio­pullo
- yksi 1,5 mg kuiva-ainetta sisältävä injektio­pullo.

Kaikkia pakkauskokoja ei ole myynnissä kaikkialla.

### **Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

[Ks. Liite I - Täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

<{puh.}>

<{faksi}>

<{s-posti}>

**Tällä lääkevalmisteella on myyntilupa Euroopan talousalueeseen kuuluvissa jäsenvaltioissa seuraavilla kauppanimillä:**

[Ks. Liite I - Täytetään kansallisesti]

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}**

[Täytetään kansallisesti]

<-----

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

## **7. TIETOA HOITOALAN AMMATILAISILLE:**

### **Munuaisdialyysi**

Munuaisdialyysiä varten on tarjolla vain yksi pakkaus:

- yksi 0,5 mg:n injektio­pullollinen kuiva-ainetta ja yksi injektio­pullollinen liuotinta.

### **Käyttövalmiiksi saattaminen:**

1. Tee valmiste aina käyttövalmiiksi käyttäen pakkauksessa mukana olevaa liuotinta.
2. Vedä steriiliin ruiskuun noin 10 ml liuotinta, ruiskuta se injektio­pul­loon, joka sisältää 0,5 mg kylmäkuivattua Flolan-kuiva-ainetta, ja ravista kevyesti, kunnes jauhe on liuennut.
3. Vedä näin saatu Flolan-liuos ruiskuun, ruiskuta se jäljellä olevaan liuottimeen ja sekoita hyvin. Tämä liuos on konsentraattiliuos, ja se sisältää 10 000 nanogrammaa/ml Flolan-valmistetta. Vain tämä konsentraattiliuos sopii jatkolaimennettavaksi edelleen käyttöä varten. Kun 0,5 mg Flolan-kuiva-ainetta tehdään käyttövalmiiksi lisäämällä 50 ml liuotinta, lopullisen injektio­liuoksen pH on noin 10,5 ja natrium-ionipitoisuus noin 56 mg.

### **Laimentaminen:**



Konsentraattiliuosta laimennetaan yleensä lisää ennen käyttöä. Sen voi laimentaa käyttäen 0,9-prosenttista (w/v) natriumkloridiliuosta, kunhan suhde on korkeintaan 6 tilavuusosaa 0,9-prosenttista (w/v) natriumkloridiliuosta 1 tilavuusosaan konsentraattiliuosta, eli esim. 50 ml konsentraattiliuosta jatkolaimennetaan edelleen enintään 300 ml:lla 0,9-prosenttista (w/v) natriumkloridiliuosta.

Muut tavallisesti käytetyt infuusioliuokset eivät sovi konsentraattiliuoksen laimentamiseen, sillä niitä käyttämällä ei saavuteta tarvittavaa pH-arvoa. Flolan-liuokset eivät säily yhtä hyvin, jos pH-arvo on matala.

Laimenna konsentraattiliuos vetämällä se suurempaan ruiskuun, ja kiinnitä ruiskuun sitten pakkauksessa oleva steriili suodatin.

Annosteile konsentraattiliuos suoraan valitsemaasi infuusioliuokseen painaen napakasti mutta ei liian lujaa; 50 ml konsentraattiliuosta suodattuu yleensä 70 sekunnissa. Sekoita hyvin.

Suodatinyksikköä saa käyttää vain kerran, ja sitten se on heitettävä pois.

Edellä neuvotulla tavalla käyttövalmiiksi tehtyjen ja laimennettujen Flolan-infuusioliuosten pH-arvo on noin 10, ja 90 % niiden alkuperäisestä tehosta säilyy noin 12 tuntia, kun lämpötila on 25 °C.

Infuusionopeuden laskeminen:

Infuusionopeuden voi laskea käyttäen seuraavaa kaavaa:

$$\text{Infuusionopeus (ml/min)} = \frac{\text{annos (nanogrammaa/kg/min)} \times \text{paino (kg)}}{\text{liuoksen pitoisuus (nanogrammaa/ml)}}$$

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

Jos lääke annetaan pieniä määriä jatkuvana infuusiona annostelevalla pumpulla, sopivat määrät konsentraattiliuosta voi laimentaa steriilillä 0,9-prosenttisella (w/v) natriumkloridiliuoksella.

### Keuhkoverenpainetauti

Keuhkoverenpainetaudin hoitoon on saatavilla seuraavat neljä pakkausta:

- yksi 0,5 mg kuiva-ainetta sisältävä injektiopullo ja yksi tai kaksi liuotinta sisältävää injektiopulloa sekä suodatinyksikkö
- yksi 1,5 mg kuiva-ainetta sisältävä injektiopullo ja yksi tai kaksi liuotinta sisältävää injektiopulloa sekä suodatinyksikkö
- yksi 0,5 mg kuiva-ainetta sisältävä injektiopullo.
- yksi 1,5 mg kuiva-ainetta sisältävä injektiopullo.

Kaikkia pakkauskokoja ei ole myynnissä kaikkialla.

Ensin täytyy käyttää pakkausta, joka sisältää liuottimen. Pitkäaikaisessa Flolan-hoidossa liuoksen lopullista pitoisuutta voi suurentaa lisäämällä vielä 0,5 mg:n tai 1,5 mg:n injektiopullollisen kylmäkuivattua Flolan-valmistetta.

Vain injektiopulloja, joissa on sama määrä kuin aloituspakkauksessa, voi käyttää suurentamaan liuoksen lopullista pitoisuutta.

### Käyttövalmiiksi saattaminen:

1. Tee valmiste aina käyttövalmiiksi käyttäen pakkauksessa mukana olevaa liuotinta.
2. Vedä steriiliin ruiskuun noin 10 ml liuotinta, ruiskuta sen sisältö injektiopulloon, joka sisältää Flolan-kuiva-aineen, ja ravista kevyesti, kunnes kuiva-aine on liennut.
3. Vedä näin saatu Flolan-liuos ruiskuun, ruiskuta se jäljellä olevaan liuottimeen ja sekoita hyvin.

Tämä liuos on konsentraattiliuos ja sisältää joko 10 000 (0,5 mg:n vahvuus) tai 30 000 nanogrammaa/ml (1,5 mg:n vahvuus) Flolan-valmistetta. Vain tämä konsentraattiliuos sopii jatkolaimennettavaksi edelleen käyttöä varten. Kun 0,5 mg Flolan-kuiva-ainetta tehdään käyttövalmiiksi lisäämällä 50 ml liuotinta, lopullisen injektio-liuoksen pH on noin 10,5 ja natrium-ionipitoisuus noin 56 mg.

### Laimentaminen:

Flolan-valmistetta voi käyttää keuhkoverenpainetaudin hoitoon joko konsentraattiliuoksena tai laimennettuna. Käyttövalmiiksi saatetun Flolan-liuoksen laimentamiseen edelleen saa käyttää vain pakkauksessa mukana olevaa liuotinta. 0,9-prosenttista (w/v) natriumkloridiliuosta ei saa käyttää, jos Flolan-valmistetta on tarkoitus käyttää keuhkoverenpainetaudin hoitoon. Laimenna konsentraattiliuos vetämällä se suurempaan ruiskuun, ja kiinnitä ruiskuun sitten pakkauksessa oleva steriili suodatin.

Annostele konsentraattiliuos suoraan liuottimeen painaen napakasti mutta ei liian lujaa; 50 ml konsentraattiliuosta suodattuu yleensä 70 sekunnissa. Sekoita hyvin.

Suodatinta saa käyttää vain kerran, ja sitten se on heitettävä pois.

Keuhkoverenpainetaudin hoitoon käytetään usein seuraavia pitoisuuksia:

- 5 000 nanogrammaa/ml - Yksi 0,5 mg:n injektio-pullollinen Flolan-valmistetta käyttövalmiiksi saatettuna ja liuotettuna kaikkiaan 100 ml:aan liuotinta.
- 10 000 nanogrammaa/ml - Kaksi 0,5 mg:n injektio-pullollista Flolan-valmistetta käyttövalmiiksi saatettuna ja liuotettuna kaikkiaan 100 ml:aan liuotinta.
- 15 000 nanogrammaa/ml – Yksi 1,5 mg:n injektio-pullollinen Flolan-valmistetta käyttövalmiiksi saatettuna ja liuotettuna kaikkiaan 100 ml:aan liuotinta.

### Infuusionopeuden laskeminen:

Infuusionopeuden voi laskea käyttäen seuraavaa kaavaa:

$$\text{Infuusionopeus (ml/min)} = \frac{\text{annos (nanogrammaa/kg/min)} \times \text{paino (kg)}}{\text{liuoksen pitoisuus (nanogrammaa/ml)}}$$

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

Suuremmat infuusionopeudet ja siksi suuremmat pitoisuudet liuoksissa voivat olla tarpeen pitkäaikaisessa Flolan-hoidossa.

### Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Pidä pakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Herkkä kosteudelle.

Ei saa jäätyä.

Käytettävän kylmävessin täytyy pystyä säilyttämään käyttövalmiin liuoksen lämpötila ennallaan.

Säilytä 2–8 °C:n lämpötilassa koko anto-aika.

Valmiste on saatettava käyttövalmiiksi ja laimennettava juuri ennen käyttöä.

Koska liuotin ei sisällä säilöntäaineita, injektio-pulloa saa käyttää vain kerran ja se pitää sitten heittää pois.