

III priedas

Preparato charakteristikų santrauka, ženklėjimas ir pakuotės lapelis

Pastaba! Ši preparato charakteristikų santrauka, ženklėjimas ir pakuotės lapelis yra Komisijos sprendimo paskelbimo metu galiojantis šių informacinių dokumentų variantas.

Komisijai paskelbus sprendimą, valstybių narių kompetentingos institucijos, bendradarbiaudamos su referencine valstybe nare, atitinkamai atnaujins preparato informacinius dokumentus. Todėl ši preparato charakteristikų santrauka, ženklėjimas ir pakuotės lapelis gali ir nesutapti su dabartiniu tekstu.

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA,
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Flolan 0,5 mg milteliai ir tirpiklis infuziniam tirpalui
Flolan 1,5 mg milteliai ir tirpiklis infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

0,5 mg epoprostenolio milteliai infuziniam tirpalui

Kiekviename buteliuke yra toks epoprostenolio natrio druskos kiekis, kuris atitinka 0,5 mg epoprostenolio.

Viename paruošto koncentrato tirpalo mililitre yra 10 000 nanogramų epoprostenolio (epoprostenolio natrio druskos pavidalu).

1,5 mg epoprostenolio milteliai infuziniam tirpalui

Kiekviename buteliuke yra toks epoprostenolio natrio druskos kiekis, kuris atitinka 1,5 mg epoprostenolio.

Viename paruošto koncentrato tirpalo mililitre yra 30 000 nanogramų epoprostenolio (epoprostenolio natrio druskos pavidalu).

Paruošto koncentrato tirpale yra maždaug 55,9 mg natrio.

Viename miltelių infuziniam tirpalui buteliuke yra maždaug 2,7 mg natrio.

Viename tirpiklio parenteriniam vartojimui buteliuke yra maždaug 53,2 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai koncentratui infuziniam tirpalui

- Balti arba beveik balti užšaldant išdžiovinti milteliai.

Tirpiklis parenteriniam vartojimui

- Skaidrus bespalvis tirpalas (pH 10,3-10,8).

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Flolan skiriamas

Plautinė arterinė hipertenzija

Flolan skiriamas gydyti pacientams, kuriems yra diagnozuota plautinė arterinė hipertenzija (PAH) (idiopatinė arba paveldima PAH ir PAH, susijusi su jungiamojo audinio ligomis), kuriems pasireiškia III-IV funkcinės klasės pagal PSO klasifikaciją simptomai, siekiant pagerinti pacientų fizinį pajėgumą (žr. 5.1 skyrių).

Inkstų dializė

Flolan skiriamas vartoti hemodializės metu, teikiant pirmąją pagalbą aplinkybėmis, kai heparino vartojimas kelia didelę kraujavimo atsiradimo ar pasunkėjimo riziką arba yra kitų kontraindikacijų vartoti hepariną (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Epoprostenolis skiriamas tik nepertraukiamos infuzijos į veną būdu.

Plautinė arterinė hipertenzija

Gydymą turi pradėti ir stebėti tik gydytojas, turintis plautinės arterinės hipertenzijos gydymo patirties.

Trumpalaikis (ūminis) dozės nustatymas

Ši procedūra turi būti atlikta ligoninėje, kurioje yra reikiama reanimacijos įranga.

Trumpalaikės dozės nustatymo procedūros, kurios metu vaistinio preparato infuzuojama per periferinės arba centrinės venos sistemą, reikia tam, kad būtų galima nustatyti ilgalaikės infuzijos greitį. Iš pradžių infuzija leidžiama 2 nanogramų/kg/min. greičiu ir kas 15 min. ar rečiau greitis didinamas po 2 nanogramų/kg/min. iki hemodinamai naudingiausio greičio arba kol pasireiškia dozę ribojantis farmakologinis poveikis.

Jeigu pacientas netoleruoja pradinio 2 nanogramų/kg/min. greičio, reikia nustatyti mažesnę dozę, kurią pacientas toleruoja.

Ilgalaikė nepertraukiama infuzija

Ilgalaikė nepertraukiama Flolan infuzija turi būti leidžiama per centrinės venos kateterį. Laikiniai, kol suformuojama centrinė prieiga, infuziją galima leisti į periferinę veną. Ilgalaikės infuzijos greitis iš pradžių turi būti 4 nanogramais/kg/min. lėtesnis už didžiausią toleruojamą infuzijos greitį, kuris buvo nustatytas trumpalaikės dozės nustatymo procedūros metu. Jeigu didžiausias toleruojamas infuzijos greitis yra mažesnis kaip 5 nanogramai/kg/min., pradinis ilgalaikės infuzijos greitis turi būti lygus pusei didžiausio toleruojamo infuzijos greičio.

Dozės keitimas

Ilgalaikės infuzijos greičio pokyčiai turi būti paremti plautinės arterinės hipertenzijos simptomų užsitęsimu, atsinaujinimu ar sunkėjimu arba nepageidaujamų reakcijų dėl per didelės Flolan dozės pasireiškimu.

Apskritai reikia tikėtis, kad bėgant laikui, pradinę ilgalaikio vartojimo dozę teks padidinti. Jeigu plautinės arterinės hipertenzijos simptomai neišnyksta arba atsinaujina po pagerėjimo, turi būti apgalvotas dozės padidinimas. Infuzijos greitis turi būti didinamas po 1-2 nanogramus/kg/min. tokiais laiko intervalais, kurių pakaktų klinikiniam atsakui įvertinti, bet ne dažniau kaip kas 15 min. Nustačius naują infuzijos greitį pacientą reikia stebėti, matuoti kraujospūdį stovint ir gulint bei skaičiuoti širdies susitraukimų dažnį keletą valandų, kad būtų įsitikinta, kad nauja dozė yra toleruojama.

Ilgalaikės infuzijos metu pasireiškus nuo dozės priklausomiems farmakologiniams reiškiniams, panašiams į stebėtus dozės nustatymo periodu, infuzijos greitį gali tekti sumažinti, bet kartais nepageidaujamos reakcijos gali išnykti ir nepakeitus dozės. Dozę kas 15 min. ar rečiau reikia palaipsniui mažinti po 2 nanogramų/kg/min. tol, kol išnyksta dozę ribojantis poveikis. Reikia vengti staigaus Flolan vartojimo nutraukimo arba staigaus žymaus infuzijos greičio sumažinimo, dėl potencialiai mirtino atoveksmio efekto rizikos (žr. 4.4 skyrių). Išskyrus gyvybei pavojingus atvejus (pvz., buvimas be sąmonės, ūminis kraujagyslių funkcijos nepakankamumas ir kt.), Flolan infuzijos greitisturi būti keičiamas tik gydytojo nurodymu.

Inkstų dializė

Flolan tinka tik nepertraukiamai infuzijai į veną arba į kraują, kuris tiekiamas į dializatorių.

Nustatyta, kad suaugusiesiems yra veiksmingi išvardyti infuzijos planai:

Prieš dializę. 4 nanogramai/kg/min. į veną per 15 min.

Dializės metu. 4 nanogramai/kg/min. į arterinę dializatoriaus prieigą.

Infuziją reikia nutraukti dializės pabaigoje.

Rekomenduojamą dozę inkstų dializės metu viršyti galima tik atidžiai matuojant paciento kraujospūdį.

Senyvi pacientai

Specialios informacijos apie Flolan vartojimą vyresniems kaip 65 metų pacientams inkstų dializės ar gydant plautinės arterinės hipertenzijos atveju nėra. Paprastai senyviems pacientams dozę parinkti reikia atsargiai, atsižvelgiant į tai, kad šių pacientų kepenų, inkstų (plautinės arterinės hipertenzijos atveju) ar širdies funkcija dažniau būna susilpnėjusi ir jie dažniau serga gretutine liga arba yra gydomi kitais vaistiniais preparatais.

Vaikų populiacija

Epoprostenolio saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams dar neištirti.

Vartojimo metodas

Į veną leidžiamo Flolan tirpalo paruošimas

Paruoštus tirpalus (paruoštus realiu laiku) negalima vartoti ilgiau kaip 12 valandų, jeigu jie vartojami kambario temperatūroje (nuo 15°C iki 25°C laipsnių). Tirpalus reikia laikyti žemesnėje kaip 25°C temperatūroje taip, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Iki tol, kol jie bus vartojami kambario temperatūroje, paruoštus Flolan tirpalus galima laikyti šaldytuve (2°C-8 °C) ne ilgiau kaip 40 valandų. Šiuo atveju kambario temperatūroje vartojamų tirpalų negalima vartoti ilgiau kaip 8 valandas.

Paruoštą tirpalą prieš vartojimą reikia apžiūrėti. Tirpalo, kurio spalva yra pakitusi arba kuriame yra dalelių, vartoti negalima.

Išsamesnės vaistinio preparato ruošimo ir skiedimo prieš vartojant instrukcijos pateikiamos 6.6 skyriuje.

Epoprostenolio negalima suleisti iš karto (kaip bolus injekcija).

4.3 Kontraindikacijos

Flolan negalima vartoti pacientams

- kurių yra padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai;
- sergantiems staziniu širdies nepakankamumu, kuris pasireiškia dėl sunkaus kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimo;
- negalima ilgą laiką vartoti Flolan pacientams, kuriems pradinio dozės nustatymo laikotarpiu pasireiškia plaučių edema.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Dėl didelio galutinio infuzinio tirpalo pH, reikia būti atsargiems, kad leidžiant vaistinį preparatą, jo nebūtų suleista šalia kraujagyslės ir dėl to nebūtų pažeisti audiniai.

Flolan stipriai išplečia plaučių ir sisteminės kraujagysles. Baigus vartoti vaistinį preparatą, poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai išnyksta per 30 min.

Flolan stipriai slopina trombocitų agregaciją, todėl reikia atsižvelgti į didesnę kraujavimo komplikacijų riziką, ypač pacientams, kuriems yra kitų kraujavimo rizikos veiksnių (žr. 4.5 skyrių).

Jeigu vartojant Flolan pasireiškia žymi hipotenzija, reikia sumažinti dozę arba nutraukti infuziją. Perdozavimo atveju gali pasireikšti žymi hipotenzija ir pacientas gali netekti sąmonės (žr. 4.9 skyrių).

Vartojant Flolan, reikia matuoti kraujospūdį ir skaičiuoti širdies susitraukimų dažnį.

Flolan gali retinti arba dažninti širdies plakimą. Manoma, kad pokytis priklauso nuo bazinio širdies susitraukimų dažnio ir vartojamos Flolan koncentracijos.

Flolan poveikį širdies susitraukimų dažniui gali paslėpti kartu vartojami vaistiniai preparatai, kurie veikia kardiovaskulinius refleksus.

Labai atsargiai reikia gydyti pacientus, kurie serga išemine širdies liga .

Buvo pranešta apie gliukozės koncentracijos serume padidėjimą (žr. 4.8 skyrių).

Plautinė arterinė hipertenzija

Kai kuriems plautine arterine hipertenzija sergantiems pacientams dozės nustatymo procedūros metu pasireiškė plaučių edema, kuri gali būti susijusi su plaučių venų okliuzine liga. Negalima ilgą laiką vartoti Flolan pacientams, kuriems pradėjus dozuoti vaistinį preparatą, pasireiškia plaučių edema (žr. 4.3 skyrių).

Reikia vengti staigaus infuzijos nutraukimo arba pertraukimo, išskyrus gyvybei pavojingus atvejus. Staigiai nutraukus gydymą, gali pasireikšti plautinės arterinės hipertenzijos atkrytis, sukeltas galvos svaigimą, asteniją, dusulio sustiprėjimą ir gali sukelti paciento mirtį (žr. 4.2 skyrių).

Flolan infuzijos būdu nepertraukiamai leidžiamas per centrinę veną įvestą nuolatinį kateterį, naudojant mažą nešiojamą infuzijų pompą. Taigi, norint gydyti Flolan, reikia, kad pacientas būtų išmokytas steriliai paruošti ir vartoti vaistinį preparatą, atsargiai prižiūrėti nuolatinį centrinės venos kateterį ir turėtų galimybę intensyviai ir nuolat mokytis.

Ruošiant vaistinį preparatą ir prižiūrint kateterį, būtina laikytis sterilumo. Net trumpalaikis Flolan tiekimo nutrūkimas gali sukelti greitą simptomų pasunkėjimą. Sprendimas skirti Flolan plautinei arterinei hipertenzijai gydyti gali būti priimtas tik pacientui suvokus, kad yra didelė tikimybė, jog gydytis Flolan teks ilgą laiką, greičiausiai metų metais, ir atidžiai įvertinus paciento gebėjimą priimti ir prižiūrėti nuolatinį i. v. kateterį bei infuzijos pompą.

Inkstų dializė

Flolan kraujospūdį mažinantis poveikis gali sustiprėti, dializei naudojant acetato buferį inkstų dializės metu.

Inkstų dializės metu vartojant Flolan, turi būti užtikrintas tik minimalus minutinio širdies tūrio padidėjimas, kad nesumažėtų periferinių audinių aprūpinimas deguonimi.

Flolan nėra įprastinis antikoaguliantas. Flolan buvo sėkmingai vartojamas vietoj heparino inkstų dializės metu, bet nedidelės dalies dializių atveju dializės grandinėje susiformavo kraujo krešuliai, dėl kurių dializę teko nutraukti. Vartojant vieną Flolan, rodmenų, pavyzdžiui, aktyvinto bendro kraujo krešėjimo laiko, matavimai gali būti nepatikimi.

Tirpiklyje nėra konservantų, todėl buteliuko turinį galima vartoti tik vieną kartą ir po to buteliuką reikia išmesti.

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra natrio. Į tai būtina atsižvelgti, jei kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Flolan vartojant pacientams, kurie kartu vartoja antikoagulantų, rekomenduojamas įprastas antikoagulantų poveikio stebėjimas.

Flolan sukeltas kraujagyslių išsiplėtimas gali sustiprinti kartu vartojamų vazodilatatorių poveikį arba gali sustiprėti Flolan poveikis.

Kaip buvo pranešta vartojant kitus prostaglandinų darinius, didindamas a-PA klirensą kepenyse, Flolan gali mažinti audinių plazminogeno aktyvatoriaus (a-PA) trombolizinį aktyvumą.

Kartu vartojant NVNU arba kitus trombocitų agregaciją veikiančius vaistinius preparatus, Flolan gali didinti kraujavimo riziką.

Pardėjus gydymą Flolan, gali padidėti digoksino koncentracijos digoksiną vartojančių pacientų organizme ir toks poveikis, nors yra trumpalaikis, gali būti kliniškai reikšmingas pacientams, kuriems yra polinkis digoksino toksiniam poveikiui atsirasti.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Nėra pakankamai informacijos apie epoprostenolio vartojimą nėštumo metu.

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Kadangi nėra kitų vaistinių preparatų, epoprostenolį galima vartoti toms moterims, kurios nusprendžia tęsti nėštumą, nepaisydamos žinomos plautinės arterinės hipertenzijos rizikos nėštumo metu.

Žindymas

Nežinoma, ar epoprostenolis arba jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems kūdikiams negalima atmesti. Gydymo Flolan metu žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Duomenų apie epoprostenolio poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Su gyvūnais atlikti poveikio reprodukcijai tyrimai poveikio vaisingumui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Plautinė arterinė hipertenzija ir jos gydymas gali veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Duomenų apie Flolan, vartojamo inkstų dializės metu, poveikį gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus nėra.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Nepageidaujami reiškiniai yra išvardyti toliau pagal organų sistemų klases ir dažnį. Sutrikimų dažnis apibūdinamas taip: labai dažni $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$), dažni nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$ (nuo $\geq 1\%$ iki $< 10\%$), nedažni nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$ (nuo $\geq 0,1\%$ iki $< 1\%$), reti nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$ (nuo $\geq 0,01\%$ iki $< 0,1\%$), labai reti $< 1/10\,000$ ($< 0,01\%$) ir dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Infekcijos ir infestacijos

Dažni	Sepsis, septicemija (daugiausiai susijusi su Flolan tiekimo sistema) ¹ .
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Dažni	Trombocitų kiekio sumažėjimas, kraujavimas iš įvairių vietų (pvz., plaučių, virškinimo trakto, kraujavimas iš nosies, į galvos smegenis, po procedūros, retroperitoninis).
Endokrininiai sutrikimai	
Labai reti	Hipertireozė.
Psichikos sutrikimai	
Dažni	Nerimas, nervingumas.
Labai reti	Susijaudinimas.
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažni	Galvos skausmas.
Širdies sutrikimai	
Dažni	Tachikardija ² , bradikardija ³ .
Kraujagyslių sutrikimai	
Labai dažni	Veido paraudimas (pastebimas net pacientams, kuriems atlikta anestezija).
Dažni	Hipotenzija.
Labai reti	Blyškumas.
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Dažnis nežinomas	Plaučių edema.
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažni	Pykinimas, vėmimas, viduriavimas.
Dažni	Pilvo diegliai, apie kuriuos kartais buvo pranešta kaip apie diskomfortą pilve.
Nedažni	Burnos džiūvimas.
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Dažni	Išbėrimas.
Nedažni	Prakaitavimas.
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Labai dažni	Žandikaulio skausmas.
Dažni	Artralgija.
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Labai dažni	Skausmas (nepatikslintas).
Dažni	Skausmas injekcijos vietoje *, krūtinės skausmas.
Reti	Lokali infekcija *.
Labai reti	Paraudimas infuzijos vietoje *, ilgo i. v. kateterio nepraeinamumas *, nuovargis, spaudimo krūtinėje pojūtis.
Tyrimai	
Dažnis nežinomas	Gliukozės koncentracijos kraujyje padidėjimas.
* Susiję su Flolan tiekimo sistema.	
¹ Buvo pranešta apie su kateteriu susijusias infekcijas, sukeltas mikroorganizmų, kurie ne visais atvejais laikomi patogeniniais (įskaitant mikrokokus).	
² Buvo pranešta apie tachikardiją, kuri pasireiškė kaip atsakas į 5 nanogramų/kg/min. ir mažesnes Flolan dozes.	
³ Bradikardija, kartais susijusi su ortostatine hipotenzija, pasireiškė sveikiems savanoriams, kuriems buvo vartotos didesnės kaip 5 nanogramų/kg/min. Flolan dozės. Bradikardija, susijusi su žymiu sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio sumažėjimu, pasireiškė sveikiems sąmoningiems savanoriams, kuriems buvo pavartota 30 nanogramų/kg/min. Flolan dozė i. v.	

4.9 Perdozavimas

Tikėtina, kad svarbiausias perdozavimo požymis būtų hipotenzija.

Paprastai reiškiniai, kurie pastebimi po Flolan perdozavimo, atitinka stipresnį vaistinio preparato farmakologinį poveikį (pvz., hipotenzija ir hipotenzijos komplikacijos).

Perdozavus vaistinio preparato, būtina sumažinti dozę arba nutraukti infuziją ir pradėti tinkamas palaikomas priemones, pavyzdžiui: didinti plazmos tūrį ir (arba) keisti tiekiamą pompa.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antitromboziniai vaistiniai preparatai, trombocitų agregacijos inhibitoriai, išskyrus hepariną, ATC kodas – B01AC09.

Veikimo mechanizmas

Epoprostenolio natrio druska yra natūraliai organizme esantis prostaglandinas, kurį gamina kraujagyslių vidinis dangalas. Epoprostenolis yra stipriausias žinomas trombocitų agregacijos inhibitorius. Be to, tai yra stipriai kraujagysles plečianti medžiaga.

Didelė dalis epoprostenolio poveikio priklauso nuo adenilciklazės stimuliavimo ir dėl to padidėjusios ciklinio adenosino 3'5' monofosfato (cAMF) koncentracijos ląstelės viduje. Aprašytas nuoseklus adenilciklazės ir fosfodiesterazės stimuliavimas žmogaus trombocituose. Padidėjusios cAMF koncentracijos, stimuliuodamos kalcio pasišalinimą, reguliuoja kalcio koncentracijas ląstelės viduje, o dėl kalcio koncentracijos citoplazmoje sumažėjimo, nuo kurio priklauso trombocitų būsenos pokyčiai, agregacijos ir atsipalaidavimo reakcijos, galiausiai yra slopinama trombocitų agregacija.

Farmakodinaminis poveikis

Nustatyta, kad 30 minučių 4 nanogramų/kg/min. infuzija reikšmingai neveikia širdies susitraukimų dažnio ar kraujospūdžio, nors esant tokioms koncentracijoms, gali pasireikšti veido paraudimas.

Plautinė arterinė hipertenzija

Nustatyta, kad ne ilgesnė kaip 15 minučių trukmės epoprostenolio infuzija į veną sukelia nuo dozės priklausomą širdies indekso (ŠI) ir išstūmimo tūrio (IT) padidėjimą bei nuo dozės priklausomą plaučių kraujagyslių pasipriešinimo (PKP) ir vidutinio sisteminio arterinio kraujospūdžio (vSAK) sumažėjimą. Epoprostenolio įtaka PAH sergančių pacientų vidutiniam sisteminiam arteriniam kraujospūdžiui (vSAK) buvo kintama ir maža.

Buvo atlikti 2 perspektyvieji atviri atsitiktinių imčių ilgalaikės nepertraukiamos epoprostenolio infuzijos pacientams, sergantiems idiopatine ar įgimta PAH, 8 ir 12 savaičių trukmės tyrimai (atitinkamai n = 25 ir n = 81), kurių metu gydymas epoprostenoliu kartu su įprastiniu gydymu buvo palygintas su vien tik įprastiniu gydymu. Pacientams buvo taikytas skirtingas įprastinis gydymas, kuris apėmė kai kurias arba visas šias priemones: antikoagulantai iš esmės visiems pacientams, geriamieji vazodilatatoriai, diuretikai ir digoksinas nuo pusės iki dviejų trečdalių pacientų ir maždaug pusei pacientų buvo papildomai tiekiamas deguonis. Visų pacientų, išskyrus du, kurių būklė buvo II funkcinės klasės pagal Niujorko širdies draugiją (angl., *the New York Heart Association [NYHA]*), būklė buvo III arba IV funkcinės klasės. Kadangi 2 tyrimų duomenys buvo panašūs, duomenys aprašomi bendrai. Bendras vidutinis pradinio 6 minučių ėjimo mėginio (6MĖM) rodmuo įprastinio gydymo grupėje ir epoprostenolio vartojimo kartu su įprastiniu gydymu grupėje buvo atitinkamai 266 metrai ir 301 metras.

Pagerejimo, palyginti su pradiniais širdies indekso (0,33, palyginti su -0,12 l/min./m²), išstūmimo tūrio (6,01, palyginti su -1,32 ml per vieną dūžį), arterinio kraujo išotinio deguonimi (1,62, palyginti su -0,85 %), vidutinio plautinio arterinio kraujospūdžio (-5,39, palyginti su 1,45 mm Hg), vidutinio spaudimo

dešiniajame prieširdyje (-2,26, palyginti su 0,59 mm Hg), bendrojo plautinio pasipriešinimo (-4,52, palyginti su 1,41 Wood V), pasipriešinimo plaučių kraujagyslėse (-3,60, palyginti su 1,27 Wood V) ir sisteminio kraujagyslių pasipriešinimo (-4,31, palyginti su 0,18 Wood V) rodmenų pacientams, kurie ilgą laiką vartojo epoprostenolį ir kurie jo nevarėjo, skirtumas buvo statistiškai reikšmingas. Vidutinis sisteminis arterinis kraujospūdis dviejose grupėse reikšmingai nesiskyrė (-4,33, palyginti su -3,05 mm Hg). Pastebėta, kad toks hemodinamikos pagerėjimas vartojant epoprostenolį atviro, neatsitiktinių imčių tyrimo metu išsilaikė ne trumpiau kaip 36 mėnesius.

Buvo nustatytas statistiškai reikšmingas fizinio pajėgumo (įvertintus 6MĖM) pagerėjimas ($p = 0,001$) pacientams, kurie buvo gydomi nepertraukiama epoprostenolio infuzija į veną kartu su įprastiniu gydymu ($n = 52$) nuo 8 iki 12 savaičių, palyginti su tais, kuriems buvo taikytas vien tik įprastinis gydymas ($n = 54$) (bendro pokyčio 8 ir 12 savaitėmis, palyginti su pradiniu, – mediana: 49, palyginti su -4 metrais, vidutinis: 55, palyginti su -4 metrais). Pagerėjimas buvo anksčiausiai pastebėtas pirmąją gydymo savaitę. Dvylika savaičių trukusio tyrimo gydymo laikotarpio pabaigoje pagerėjo pacientų, kuriems buvo diagnozuota III ir IV funkcinės klasės pagal NYHA būklė, išgyvenamumas. Aštuoni iš 40 (20 %) pacientų, kuriems taikytas tik įprastinis gydymas, mirė, ir nemirė nei vienas iš 41 paciento, kurie vartojo epoprostenolį ($p = 0,003$).

Buvo atliktas perspektyvusis atviras atsitiktinių imčių ilgalaikės nepertraukiamos epoprostenolio infuzijos pacientams, sergantiems PAH/SSD, 12 savaičių trukmės tyrimas, kurių metu gydymas epoprostenoliu kartu su įprastiniu gydymu ($n = 56$) buvo palygintas su vien tik įprastiniu gydymu ($n = 55$). Visų pacientų, išskyrus penkis, kurių būklė buvo II funkcinės klasės pagal Niujorko širdies draugiją (angl., *the New York Heart Association [NYHA]*), būklė buvo III arba IV funkcinės klasės. Pacientams buvo taikytas skirtingas įprastinis gydymas ir apėmė kai kurias arba visas šias priemones: antikoagulantai iš esmės visiems pacientams, papildomas deguonies tiekimas ir diuretikai dviem trečdaliams pacientų, geriamieji vazodilatatoriai 40 % pacientų ir digoksinas vienam trečdaliui pacientų. Svarbiausioji veiksmingumo vertinamoji baigtis šiame tyrime buvo 6MĖM pagerėjimas. Vidutinis pradinis rodmuo įprastinio gydymo grupėje ir gydymo epoprostenoliu kartu su įprastiniu gydymu grupėje buvo atitinkamai 240 metrai ir 270 metrai. Po 12 savaičių gydymo buvo stebėtas statistiškai reikšmingas ŠI padidėjimas ir statistiškai reikšmingas vPAK, vKPS, PKP ir vSAK sumažėjimas pacientams, kurie ilgą laiką vartojo epoprostenolį, palyginti su tais, kurie jo nevarėjo.

Per 12 savaičių buvo pastebėtas statistiškai reikšmingas 6MĖM pokyčio, palyginti su pradiniu, skirtumas ($p < 0,001$) grupėje, kurioje buvo gydoma epoprostenoliu ir taikomas įprastinis gydymas, palyginti su grupe, kurioje pacientams buvo taikytas vien tik įprastinis gydymas (mediana: 63,5, palyginti su -36,0 metrais, vidutinis: 42,9, palyginti su -40,7 metrais).

Pagerėjimas kai kuriems pacientams buvo pastebimas jau pirmosios gydymo savaitės pabaigoje. Fizinio pajėgumo pagerėjimas buvo susijęs su statistiškai reikšmingu dusulio palengvėjimu, išmatavus Borg dusulio indeksą. Dvyliktą savaitę funkcinė klasė pagal NYHA pagerėjo 21 iš 51 (41 %) epoprostenoliu gydytų pacientų, palyginti su nei vienu iš 48 pacientų, kuriems buvo taikytas vien tik įprastinis gydymas. Vis dėlto didesnei daliai pacientų abiejose gydymo grupėse (28 iš 51 [55 %] paciento, vartojusių epoprostenolį, ir 35 iš 48 [73 %], kuriems buvo taikytas vien tik įprastinis gydymas) funkcinė klasė nepakito, o 2 iš 51 (4 %) paciento, vartojusių epoprostenolį, ir 13 iš 48 (27 %) pacientų, kuriems buvo taikytas vien tik įprastinis gydymas, būklė pasunkėjo.

Statistiškai reikšmingų išgyvenimo per 12 savaičių skirtumų PAH/SSD sergančių pacientų, gydytų epoprostenoliu, grupėje, palyginti su tais, kuriems buvo taikytas vien tik įprastinis gydymas, nepastebėta. Gydymo laikotarpio pabaigoje 4 iš 56 (7 %) epoprostenolį vartojančių pacientų mirė, o taikant vien tik įprastinį gydymą, mirė 5 iš 55 (9 %) pacientų.

Inkstų dializė

Epoprostenolio poveikis trombocitų agregacijai priklauso nuo dozės vartojant nuo 2 iki 16 nanogramų/kg/min. dozės į veną, o vartojant 4 nanogramų/kg/min. ir didesnes dozes, reikšmingai slopinama adenozino difosfato sukelta agregacija.

Nustatyta, kad baigus infuziją, poveikis trombocitams išnyksta per 2 valandas, o dėl epoprostenolio vartojimo atsiradę hemodinamikos pokyčiai grįžta į pradinį lygmenį praėjus 10 minučių po to, kai baigiama 60 minučių trukmės 1-16 nanogramų/kg/min. infuzija.

Didesnės epoprostenolio koncentracijos kraujyje (20 nanogramų/kg/min.) disperguoja kraujyje esančius trombocitų agregatus ir iki dviejų kartų pailgina kraujavimo iš odos laiką.

Epoprostenolis sustiprina heparino antikoaguliacinį poveikį maždaug 50 % (galbūt dėl hepariną neutralizuojančio faktoriaus išskyrimo).

Epoprostenolio vieta atliekant inkstų hemodializes, naudojant įvairius metodus, buvo tirta šešių heparinu kontroliuojamųjų tyrimų ir penkių skubios pagalbos tyrimų metu. Pagrindiniai veiksmingumo rodikliai buvo kraujo šlapalo azoto ir kreatinino pašalinimas iš organizmo dializės metu, skysčių pašalinimas iš organizmo dializės metu (ultrafiltracija) ir krešėjimas už organizmo esančioje grandinėje.

Didelių kontroliuojamųjų tyrimų ir skubios pagalbos tyrimų metu masyvus krešėjimas (nuolat stabdomos dializės arba būtinybė pakeisti dirbtinį inkstą) pasireiškė maždaug 9 % (n = 56) visų dializės seansų, kurių metu buvo vartotas epoprostenolis, ir < 1 % (n = 1) dializės seansų, kurių metu buvo vartotas heparinas. Daugumos (67 %) dializės seansų, kurių metu buvo vartotas epoprostenolis, kai reikėjo pakeisti dirbtinį inkstą, atveju toliau buvo vartotas epoprostenolis ir krešuliai nesusiformavo. Vis dėlto 9 iš 27 dializės, kurios metu buvo vartotas epoprostenolis, atveju buvo nesėkmingi po kartotinių bandymų.

Nepriklausomai nuo techninių sunkumų, kurie retai pasireiškė taikant bet kurį gydymą, masyvus, dializę ribojantis krešėjimas nepasireiškė 93 % iš visų dializės seansų, kurių metu buvo vartotas epoprostenolis, ir 99 % iš visų dializės seansų, kurių metu buvo vartotas heparinas.

Apie nedidelį krešėjimą (pakankamas, kad reikėtų imtis veiksmų, bet dėl jo nebūtina visam laikui nutraukti dializę arba keisti dirbtinį inkstą) dažniau buvo pranešta vartojant epoprostenolį nei dializių, kurių metu buvo vartotas heparinas, atvejais. Nedidelio kraujavimo nebuvo nei vienu dializės, kurios metu buvo vartotas heparinas, atveju ir pasireiškė 5 % (n = 32) dializės atveju, kai dializės metu buvo vartotas epoprostenolis.

Kitais 31 % dializių, kurių metu buvo vartotas epoprostenolis, atveju ir 5 % dializių, kurių metu buvo vartotas heparinas, atvejais pasireiškė matomas kraujo krešėjimas (dėl kurio imtis veiksmų neprireikė).

Siekiant įrodyti, kad vartojant epoprostenolį pacientams, kuriems atliekamos inkstų dializės, kraujavimo rizika padidėja rečiau nei vartojant hepariną, buvo atlikti 2 perspektyvieji kontroliuojamieji tyrimai. Kiekvienam pacientui atsitiktiniu būdu buvo paskirta dializė, vartojant hepariną arba epoprostenolį, ir taikyta iki 6 dializės seansų per dalyvavimo viename tyrime laikotarpį ir iki 3 dializės seansų per dalyvavimo kitame tyrime laikotarpį.

Kraujavimo rizika buvo apibūdinama taip:

- labai didelė rizika – aktyvus kraujavimas pradėjus dializę;
- didelė rizika – aktyvus kraujavimas per 3 paras iki dializės pradžios, kuris buvo sustabdytas prieš pradedant dializę; arba yra žaizda po chirurginės operacijos arba trauminė žaizda, kuri atsirado per 3 paras iki dializės pradžios.

Didelių kontroliuojamųjų tyrimų metu 12 pacientų, kuriems buvo labai didelė kraujavimo rizika, buvo taikyti 35 dializės seansai, kurių metu buvo vartotas epoprostenolis, ir 11 pacientų buvo taikyti 28 dializės seansai, kurių metu buvo vartotas heparinas. Skubios pagalbos tyrimų metu 16 pacientų buvo taikyti 24 dializės seansai, kurių metu buvo vartotas epoprostenolis.

Didelių kontroliuojamųjų tyrimų duomenimis, apjungus visų dializės seansų abiejų vaistinių preparatų (heparino ir epoprostenolio) vartojimo duomenis, daugiau hepariną vartojusių pacientų kraujavo dieną prieš dializės seansą (n = 13 iš 17, palyginti su 8 iš 23), dializės dieną (n = 25 iš 28, palyginti su 16 iš 35)

ir parą po dializės seanso (n = 16 iš 24, palyginti su 5 iš 24) nei epoprostenoliu gydytų pacientų per tą patį laikotarpį.

Buvo įvertintas kraujavimo sunkumo pokytis pacientams, kurie ir toliau kraujavo. Kraujavimo sunkumas dieną prieš dializės seansą ir dializės dieną epoprostenolį vartojantiems pacientams palengvėjo dažniau (prieš dializę: n = 4 iš 8, dializės metu: n = 6 iš 16) nei vartojusiems hepariną (prieš dializę: n = 4 iš 13, dializės metu: n = 4 iš 25). Vis dėlto priešingai buvo per parą po dializės seanso pavartojus epoprostenolį (n = 1 iš 5), palyginti su pavartojusiais hepariną (n = 8 iš 16). Kraujavimas pasunkėjo jau pirmąją dializės parą vartojant epoprostenolį (n = 1 iš 16), o vartojant hepariną, per 5 dializės paras (n = 5 iš 25) ir 2 paras prieš dializę (n = 2 iš 13).

Pacientai, kuriems nebuvo matomo kraujavimo prieš pat pirmąjį tyrimo dializės seansą, bet kraujavo per 3 praėjusias paras, buvo priskirti į didelę kraujavimo rizikos grupę. Didelių kontroliuojamųjų tyrimų metu 19 pacientų buvo taikytas 51 dializės seansas, kurių metu buvo vartotas heparinas, ir 19 pacientų buvo taikyti 44 dializės seansai, kurių metu buvo vartotas epoprostenolis.

Apjungus visų dializės seansų duomenis, šiek tiek daugiau epoprostenolį vartojusių pacientų kraujavo dieną prieš dializės seansą (n = 12 iš 25, palyginti su 8 iš 32), dializės parą (23 iš 44, palyginti su 14 iš 51) ir po dializės (8 iš 34, palyginti su 5 iš 44), palyginti su pacientais, kurie vartojo hepariną, per tą patį laikotarpį.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Dėl epoprostenolio cheminio nestabilumo, didelės potencijos ir trumpo pusinio periodo nėra nei vieno mėginio, kuriuo būtų galima atlikti tikslią ir teisingą kiekybinę epoprostenolio analizę biologiniuose skysčiuose.

Į veną pavartotas epoprostenolis greitai pereina iš kraujo į audinius.

Esant fiziologiniam pH ir normaliai temperatūrai, epoprostenolis savaime suyra į 6-okso-prostaglandiną F1 alfa, nors skaidymą į kitus produktus veikia ir kai kurie fermentai.

Pavartojus radioaktyvaus epoprostenolio žmogui, buvo aptikta ne mažiau kaip 16 metabolitų, iš kurių 10 buvo nustatyta struktūra.

Kitaip nei dauguma kitų prostaglandinų, epoprostenolis nemetabolizuojamas plaučių kraujotakoje.

Manoma, kad savaiminio suirimo į 6-okso-prostaglandiną F1 alfa pusinis periodas žmogaus organizme trunka ne ilgiau kaip 6 minutes, bet gali turėti ir 2 ar 3 minutes, kaip buvo nustatyta pagal epoprostenolio suirimo žmogaus kraujyje greitį *in vitro*.

Pavartojus radioaktyvaus epoprostenolio žmogui, su šlapimu ir išmatomis buvo pašalinta atitinkamai 82 % ir 4 % radioaktyvios medžiagos.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Ilgalaičių tyrimų su gyvūnais epoprostenolio kancerogeniniam potencialui nustatyti neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Milteliai infuziniam tirpalui

Manitolis
Glicinas
Natrio chloridas
Natrio hidroksidas (pH koregavimui)

Tirpiklis parenteriniam vartojimui

Glicinas
Natrio chloridas
Natrio hidroksidas (pH koregavimui)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 4.2 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Milteliai ir tirpiklis infuziniam tirpalui. 3 metai.

Vartojamo paruošto ir praskiesto infuzinio tirpalo tinkamumo laikas

Paruošto tirpalo negalima vartoti ilgiau kaip 12 valandų, jeigu vartojamas kambario temperatūroje (nuo 15 °C iki 25 °C). Paruoštas tirpalas turi būti laikomas ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje taip, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos. Jeigu prie infuzijos pompos tinka naudoti šaldančius maišelius, tirpalą galima suvartoti per 24 valandų laikotarpį su sąlyga, kad šaldantys maišeliai prireikus bus visą parą keičiami.

Paruošus Flolan tirpalus galima laikyti šaldytuve (nuo 2 °C iki 8 °C) iki tol, kol jie bus vartojami kambario temperatūroje, neviršijant 40 laikymo valandų. Tokiu atveju tirpalų negalima vartoti ilgiau kaip 8 valandas, jeigu vartojami kambario temperatūroje.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Milteliai infuziniam tirpalui

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės. Negalima užšaldyti.

Tirpiklis parenteriniam vartojimui

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti. Buteliuką laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Tirpiklyje nėra konservantų, todėl buteliuko turinį galima vartoti tik vieną kartą ir po to buteliuką reikia išmesti.

Vaistinį preparatą ruošti ir praskiesti reikia prieš pat vartojimą (žr. 4.2, 6.3 ir 6.6 skyrius).

Tik ką paruoštą epoprostenolio tirpalą plautinei arterinei hipertenzijai gydyti reikia suvartoti per 12 valandų 25 °C temperatūroje arba laikyti ne ilgiau kaip 40 valandų 2-8 °C temperatūroje ir tada suvartoti per 8 valandas 25 °C temperatūroje. Jeigu prie infuzijos pompos tinka naudoti šaldančius maišelius, tirpalą galima suvartoti per 24 valandų laikotarpį su sąlyga, kad šaldantys maišeliai prireikus bus visą parą keičiami.

16.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Milteliai infuziniam tirpalui

Skaidrūs (I tipo) stiklo buteliukai su sintetinės butilo gumos kamšteliais ir aliuminio kakliuku su nuimama viršutine dalimi.

Tirpiklis parenteriniam vartojimui

Skaidrūs (I tipo) stiklo buteliukai su sintetinės butilo gumos kamšteliais ir išoriniu aliuminio kakliuku su plastikine nuimama viršutine dalimi.

Pakuočių dydžiai

Plautinė arterinė hipertenzija

Tiekiamos tokios keturių rūšių pakuotės plautinei arterinei hipertenzijai gydyti

- Vienas 0,5 mg miltelių buteliukas ir vienas arba du tirpiklio buteliukai bei filtras.
- Vienas 1,5 mg miltelių buteliukas ir vienas arba du tirpiklio buteliukai bei filtras.
- Vienas 0,5 mg miltelių buteliukas.
- Vienas 1,5 mg miltelių buteliukas.

Inkstų dializė

Tik 0,5 mg pakuotė tinkama naudoti inkstų dializės metu.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Flolan tirpalo stabilumas priklauso nuo pH. Ruošiant užšaldant išdžiovintus Flolan miltelius, tinka naudoti tik kartu tiekiamą tirpiklį ir paruoštą tirpalą galima skiesti tik rekomenduojamais infuziniais tirpalais nurodytu santykiu, kitu atveju gali nebūti užtikrintas reikiamas pH.

Paruošimas, skiedimas ir infuzijos greičio apskaičiavimas

Infuzinį tirpalą ruošti ir infuzijos greitį apskaičiuoti reikia labai atidžiai. Reikia tiksliai laikytis toliau nurodytos procedūros.

Flolan turi būti ruošiamas ir skiedžiamas aseptinėmis sąlygomis prieš pat vartojimą gydymui.

Inkstų dializė

Inkstų dializės metu tinka vartoti tik pakuotes, kuriose yra 0,5 mg užšaldant išdžiovintų Flolan miltelių kartu su 50 ml tirpiklio.

Paruošimas

1. Ruošiant naudoti tik pakuotėje esantį tirpiklį.
2. Į sterilų švirkštą reikia įtraukti maždaug 10 ml tirpiklio, suleisti į buteliuką, kuriame yra 0,5 mg užšaldant išdžiovintų Flolan miltelių, ir atsargiai pakratyti tol, kol milteliai ištirpsta.
3. Gautą Flolan tirpalą įtraukti į švirkštą, suleisti į likusį tirpiklį ir gerai sumaišyti.

Šis tirpalas vadinamas koncentruotu tirpalu, kuriame yra 10 000 nanogramų/ml Flolan. Tik tokį koncentruotą tirpalą tinka toliau skiesti prieš vartojimą.

Kai 0,5 mg Flolan miltelių i. v. infuzijai ištirpinama 50 ml tirpiklio, galutinis injekcinio tirpalo pH būna maždaug 10,5 ir jame yra maždaug 56 mg natrio.

Praskiedimas

Koncentruotas tirpalas paprastai toliau skiedžiamas prieš vartojimą. Galima skiesti 0,9 % natrio chlorido tirpalu santykiu 6 dalys 0,9 % natrio chlorido tirpalo su 1 dalimi koncentruoto tirpalo, t. y. 50 ml koncentruoto tirpalo toliau praskiesti su ne daugiau kaip 300 ml 0,9 % natrio chlorido tirpalo.

Kiti dažnai vartojami i. v. tirpalai netinka koncentruoto tirpalo praskiedimui, nes negali užtikrinti reikiamo pH. Mažesniame pH Flolan tirpalų stabilumas būna mažesnis.

Norint praskiesti koncentruotą tirpalą, jį reikia įtraukti į didesnę švirkštą ir tada ant švirkšto uždėti kartu tiekiamą sterilų filtrą.

Koncentruotą tirpalą reikia suleisti tiesiai į pasirinktą infuzinį tirpalą, naudojant ne pernelyg didelį spaudimą. Įprastas laikas, per kurį turi būti nufiltruota 50 ml koncentruoto tirpalo, yra 70 sekundžių. Gerai sumaišyti.

Filtrą galima naudoti tik vieną kartą ir po to jį reikia išmesti.

Paruošus ir paskiedus Flolan infuzinį tirpalą kaip nurodyta anksčiau, tirpalo pH būna maždaug 10 ir išlaiko 90 % pradinės potencijos maždaug 12 valandų 25 °C temperatūroje.

Infuzijos greičio apskaičiavimas

Infuzijos greitį galima apskaičiuoti pagal tokią formulę:

$$\text{Infuzijos greitis (ml/min.)} = \frac{\text{dozė (nanogramai/kg/min.)} \times \text{kūno masė (kg)}}{\text{tirpalo koncentracija (nanogramai/ml)}}$$

$$\text{Infuzijos greitis (ml/val.)} = \text{infuzijos greitis (ml/min.)} \times 60$$

Infuzijos greičio formulės pavyzdžiai

Vartojant Flolan inkstų dializės metu, galima vartoti koncentruotą tirpalą (a) arba praskiestą formą (b).

a. Vartojant koncentruotą tirpalą, t. y. 10 000 nanogramų/ml Flolan

Dozė (nanogramai/ kg/min.)	Kūno masė (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
Infuzijos greitis ml/val.								

b. *Praskiestas*. Dažniausiai naudojamas praskiedimas yra:
10 ml koncentruoto tirpalo + 40 ml 0,9 % natrio chlorido tirpalo.
Gauta koncentracija = 2 000 nanogramų/ml Flolan

Dozė (nanogramai/ kg/min.)	Kūno masė (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
Infuzijos greitis ml/val.								

Naudojant pompą, kuria galima leisti infuziją mažais pastoviais kiekiais, tinkamas koncentruoto tirpalo alikvotines dalis galima praskiesti steriliu 0,9 % natrio chlorido tirpalu.

Plautinė arterinė hipertenzija

Tiekiamos tokios keturių rūšių pakuotės plautinei arterinei hipertenzijai gydyti

- Vienas buteliukas, kuriame yra toks sterilių užšaldant išdžiovintų Flolan miltelių kiekis, kuris atitinka 0,5 mg Flolan, tiekiamas kartu su vienu arba dviem 50 ml tirpiklio buteliukais bei filtru.
- Vienas buteliukas, kuriame yra toks sterilių užšaldant išdžiovintų Flolan miltelių kiekis, kuris atitinka 1,5 mg Flolan, tiekiamas kartu su vienu arba dviem 50 ml tirpiklio buteliukais bei filtru.
- Tiekiamas vienas buteliukas, kuriame yra toks sterilių užšaldant išdžiovintų Flolan miltelių kiekis, kuris atitinka 0,5 mg Flolan.
- Tiekiamas vienas buteliukas, kuriame yra toks sterilių užšaldant išdžiovintų Flolan miltelių kiekis, kuris atitinka 1,5 mg Flolan.

Iš pradžių reikia leisti pakuotėje esantį tirpiklį parenteriniam vartojimui. Taikant ilgalaikį gydymą Flolan, galutinę tirpalo koncentraciją galima padidinti pridėjus papildomą buteliuką su 0,5 mg arba 1,5 mg užšaldant išdžiovintų Flolan miltelių.

Norint padidinti galutinę tirpalo koncentraciją, galima naudoti tik tokius pat buteliukus, kurie buvo pradinėje pakuotėje pradėdant gydymą.

Paruošimas

Ruošti reikia laikantis nurodymų inkstų dializei. Ištirpinus 1,5 mg Flolan miltelius 50 ml tirpiklio, paruošto tirpalo koncentracija yra 30 000 nanogramų/ml.

Praskiedimas

Galima vartoti arba koncentruotą Flolan tirpalą, arba praskiestą formą plautinei arterinei hipertenzijai gydyti. Paruošto Flolan tolesniam skiedimui galima vartoti tik kartu tiekiamą tirpiklį. Jeigu Flolan vartojamas plautinei arterinei hipertenzijai gydyti, 0,9 % natrio chlorido tirpalo vartoti negalima. Jeigu Flolan vartojamas plautinei arterinei hipertenzijai gydyti, Flolan negalima vartoti kartu su kitais parenteriniu būdu vartojamais tirpalais ar vaistiniais preparatais.

Norint praskiesti koncentruotą tirpalą, jį reikia įtraukti į didesnę švirkštą ir ant švirkšto uždėti kartu tiekiamą sterilų filtrą.

Koncentruotą tirpalą reikia suleisti tiesiai į tirpiklį, naudojant ne pernelyg didelį spaudimą. Įprastas laikas, per kurį turi būti nufiltruota 50 ml koncentruoto tirpalo, yra 70 sekundžių. Gerai sumaišyti.

Filtrą galima naudoti tik vieną kartą ir po to jį reikia išmesti.

Plautinei arterinei hipertenzijai gydyti dažniausiai vartojamos tokios koncentracijos

- 5 000 nanogramų/ml. Vieno buteliuko, kuriame yra 0,5 mg Flolan, milteliai ištirpinami ir praskiedžiami iš viso 100 ml tirpiklio.
- 10 000 nanogramų/ml. Dviejų buteliukų, kurių kiekviename yra 0,5 mg Flolan, milteliai ištirpinami ir praskiedžiami iš viso 100 ml tirpiklio.
- 15 000 nanogramų/ml. 1,5 mg Flolan milteliai ištirpinami ir praskiedžiami iš viso 100 ml tirpiklio.

Infuzijos greičio apskaičiavimas

Infuzijos greitį galima apskaičiuoti pagal formulę, kuri nurodyta inkstų dializei. Kai kurių dažniausiai plautinei arterinei hipertenzijai gydyti vartojamų koncentracijų pavyzdžiai nurodyti toliau.

5 000 nanogramų/ml koncentracijos infuzijos greitis

Dozės pavyzdžiai, vartojant 5 000 nanogramų/ml koncentraciją										
Dozė (nanogramai/ kg/min.)	Kūno masė (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
Infuzijos greitis ml/val.										

15 000 nanogramų/ml koncentracijos infuzijos greitis

Dozės pavyzdžiai, vartojant 15 000 nanogramų/ml koncentraciją								
Dozė (nanogramai/ kg/min.)	Kūno masė (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
Infuzijos greitis ml/val.								

Vartojant Flolan ilgą laiką, gali prireikti didesnio infuzijos greičio ir todėl gali prireikti daugiau koncentruotų tirpalų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

[Žr. I priedą (rašyti nacionalinius duomenis)]

{Pavadinimas ir adresas}

<{Tel.}>

<{Faksas}>

<{El. paštas}>

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

[Irašyti nacionalinius duomenis]

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

[Irašyti nacionalinius duomenis]

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

[Irašyti nacionalinius duomenis]

ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ su miltelių buteliukais ir tirpiklio buteliukais:

Flolan 0,5 mg milteliai ir tirpiklis infuziniam tirpalui

Flolan 1,5 mg milteliai ir tirpiklis infuziniam tirpalui

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Flolan 0,5 mg milteliai ir tirpiklis infuziniam tirpalui

Flolan 1,5 mg milteliai ir tirpiklis infuziniam tirpalui

Epoprostenolis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename buteliuke yra toks epoprostenolio natrio druskos kiekis, kuris atitinka 0,5 mg epoprostenolio.

Kiekviename buteliuke yra toks epoprostenolio natrio druskos kiekis, kuris atitinka 1,5 mg epoprostenolio.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Milteliai infuziniam tirpalui. Manitolis, glicinas, natrio chloridas, natrio hidroksidas (pH koregavimui).

Tirpiklis parenteriniam vartojimui. Glicinas, natrio chloridas, natrio hidroksidas (pH koregavimui), injekcinis vanduo.

Šio vaisto sudėtyje yra natrio. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis infuziniam tirpalui.

Milteliai infuziniam tirpalui.

Tirpiklis parenteriniam vartojimui.

0,5 mg buteliukas su milteliais infuziniam tirpalui, 1 buteliukas su tirpikliu ir 1 filtras.

0,5 mg buteliukas su milteliais infuziniam tirpalui, 2 buteliukai su tirpikliu ir 1 filtras.

1,5 mg buteliukas su milteliais infuziniam tirpalui, 1 buteliukas su tirpikliu ir 1 filtras.

1,5 mg buteliukas su milteliais infuziniam tirpalui, 2 buteliukai su tirpikliu ir 1 filtras.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Miltelius reikia ištipinti ir praskiesti prieš infuziją.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Vartoti pagal gydytojo nurodymus.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Paruošto ir praskiesto vaistinio preparato tinkamumo laiką žr. pakuotės lapelyje.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Milteliai infuziniam tirpalui

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

Tirpiklis parenteriniam vartojimui

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti. Buteliuką laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Tirpiklyje nėra konservantų, todėl buteliuko turinį galima vartoti tik vieną kartą ir po to reikia išmesti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

[Žr. I priedą – įrašyti nacionalinius duomenis]

{Pavadinimas ir adresas}

<{Tel.:}>

<{Faksas:}>

<{El. paštas}>

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

[Pildyti savo šalies kalba]

13. SERIJOS NUMERIS

Tinka iki

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

[Irašyti nacionalinius duomenis]

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

[Irašyti nacionalinius duomenis]

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

Tirpiklio buteliuko ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Flolan tirpiklis parenteriniam vartojimui
Leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

Leisti į veną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP
Paruošto ir praskiesto vaistinio preparato tinkamumo laiką žr. pakuotės lapelyje.

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

Kiekviename buteliuke yra 50 ml tirpiklio parenteriniam vartojimui.

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

Miltelių buteliuko ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Flolan 0,5 mg milteliai infuziniam tirpalui

Flolan 1,5 mg milteliai infuziniam tirpalui

Leisti į veną

Epoprostenolis

2. VARTOJIMO METODAS

Leisti į veną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Paruošto ir ištirpinto vaistinio preparato tinkamumo laiką žr. pakuotės lapelyje.

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

Kiekviename buteliuke yra 0,5 mg epoprostenolio (epoprostenolio natrio druskos pavidalu).

Kiekviename buteliuke yra 1,5 mg epoprostenolio (epoprostenolio natrio druskos pavidalu).

6. KITA

PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Flolan 0,5 mg milteliai ir tirpiklis infuziniam tirpalui **Flolan 1,5 mg milteliai ir tirpiklis infuziniam tirpalui**

Epoprostenolis

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Flolan ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Flolan
3. Kaip vartoti Flolan
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Flolan
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Flolan ir kam jis vartojamas

Flolan sudėtyje yra veikliosios medžiagos epoprostenolio, kuris priklauso vaistų, vadinamų prostaglandiniais, grupei. Šis vaistas neleidžia kraujui krešėti ir plečia kraujagysles.

Flolan vartojamas gydant plaučių būklę, kuri vadinama plautine arterine hipertenzija. Dėl šios būklės būna padidėjęs kraujospūdis plaučių kraujagyslėse. Flolan išplečia kraujagysles ir sumažina kraujospūdį plaučiuose.

Flolan vartojamas, kad nesusiformuotų kraujo krešuliai inkstų dializės metu, kai negalima vartoti heparino.

2. Kas žinotina prieš vartojant Flolan

Flolan vartoti negalima

- **jeigu yra alergija** Flolan arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra **širdies nepakankamumas**;
- jeigu pradėjus gydymą šiuo vaistu, plaučiuose pradeda kauptis skysčiai ir dėl to pasireiškia dusulys.

Jeigu manote, kad yra kuri nors iš išvardytų aplinkybių, **Flolan vartoti negalima**, kol nepasitikrinote pas gydytoją.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Flolan:

- jeigu yra kokių nors **kraujavimo** sutrikimų.

Odos pažeidimas injekcijos vietoje

Flolan leidžiamas į veną. Svarbu, kad vaisto nepatektų į šalia venos esančius audinius. Jeigu patenka, gali būti pažeista oda. Tai pasireiškia tokiais simptomais:

- skausmingumas;
- deginimo pojūtis;
- dilgčiojimas;
- patinimas;
- paraudimas.

Vėliau gali atsirasti pūslių ir pasireikšti odos lupimasis. Jeigu esate gydomas Flolan, svarbu, kad stebėtumėte injekcijos vietą.

Nedelsdami **kreipkitės į ligoninę**, jeigu ši vieta tampa jautri, ji tampa skausminga ar patinsta arba pastebėjote pūslių ar lupimąsi.

Flolan poveikis kraujospūdžiui ir širdies susitraukimų dažniui

Vartojant Flolan, gali dažniau arba rečiau plakti širdis. Taip pat gali pernelyg sumažėti kraujospūdis. Jūsų gydymo Flolan metu bus skaičiuojamas širdies susitraukimų dažnis ir matuojamas kraujospūdis. Pernelyg sumažėjusio kraujospūdžio simptomai yra **galvos svaigimas** ir **alpimas**.

Jeigu atsirado tokių simptomų, **pasakykite gydytojui**. Gali tekti sumažinti dozę arba nutraukti infuziją.

Kiti vaistai ir Flolan

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Kai kurie vaistai gali daryti įtaką Flolan poveikiui arba gali padidėti šalutinio poveikio atsiradimo tikimybė. Be to, Flolan gali daryti įtaką kitų kartu vartojamų vaistų poveikiui. Tokie vaistai yra:

- vaistai, kurie vartojami **padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti**;
- vaistai, kurie **neleidžia susiformuoti kraujo krešuliams**;
- vaistai, kurie vartojami **kraujo krešuliams tirpinti**;
- vaistai, kuriais gydomas **uždegimas ar skausmas** (dar vadinami NVNU);
- digoksinas (vartojamas **širdies ligai** gydyti).

Jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų, apie tai **pasakykite gydytojui arba vaistininkui**.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, nes simptomai nėštumo metu gali pasunkėti.

Nežinoma, ar Flolan sudėtyje esančios medžiagos gali išsiskirti su motinos pienu. **Gydymo Flolan metu kūdikio žindymą turite nutraukti**.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Gydymas gali veikti gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus. Jeigu blogai jaučiatės, **vairuoti ar valdyti mechanizmus negalima**.

Flolan sudėtyje yra natrio.

3. Kaip vartoti Flolan

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Reikiamą Flolan dozę Jums nustatys gydytojas. Vartojama dozė priklauso nuo kūno masės ir susirgimo pobūdžio. Dozė gali būti didinama arba mažinama, atsižvelgiant į atsaką į gydymą.

Skiriama lėta Flolan infuzija (lašelinė) į veną.

Plautinė arterinė hipertenzija

Gydymas pirmą kartą bus pradėtas ligoninėje, nes gydytojas turės Jus stebėti ir nustatyti Jums geriausiai tinkančią dozę.

Bus pradėta Flolan infuzija. Dozė bus didinama, kol simptomai palengvės ir bus valdomas bet koks šalutinis poveikis. Kai tik bus nustatyta Jums geriausiai tinkanti dozė, į vieną Jūsų venų bus įvestas nuolatinis vamzdelis (sistema). Tada galėsite gydytis naudodami infuzijos pompą.

Inkstų dializė

Dializės metu bus leidžiama Flolan infuzija.

Flolan vartojimas namuose (tik gydant plautinę arterinę hipertenziją)

Jeigu savarankiškai gydotės namuose, Jūsų gydytojas ar slaugytoja parodys Jums, kaip paruošti ir leisti Flolan. Be to, jie paaiškins, kaip prireikus nutraukti gydymą. Flolan vartojimą reikia nutraukti palaipsniui. Labai svarbu, kad atidžiai vykdytumėte **visus** nurodymus.

Flolan tiekiamas stiklo buteliukuose miltelių pavidalu. Prieš vartojimą miltelius reikia ištirpinti kartu tiekiamame tirpiklyje. Tirpiklyje nėra konservanto. Jeigu lieka kiek nors tirpiklio, jį reikia išmesti.

Injekcijos sistemos priežiūra

Jeigu į veną yra įvesta injekcijos sistema, **labai svarbu**, kad ši vieta būtų švari, nes priešingu atveju gali patekti infekcija. Jūsų gydytojas ar slaugytoja parodys Jums, kaip valyti sistemą ir aplink ją esančią vietą. Labai svarbu, kad atidžiai vykdytumėte visus jų nurodymus.

Ką daryti pavartojus per didelę Flolan dozę?

Jeigu galvojate, kad pavartojote arba Jums buvo pavartota per daug Flolan, **nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos**. Perdozavimo simptomai gali būti: galvos skausmas, pykinimas, vėmimas, dažnas širdies plakimas, šilumos ar dilgčiojimo pojūtis arba savijauta, tarsi tuoj apalpsite (alpimas / galvos svaigimas).

Pamiršus pavartoti Flolan

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Flolan

Flolan vartojimą reikia nutraukti palaipsniui. Per staigiai nutraukus gydymą, gali pasireikšti sunkus šalutinis poveikis, įskaitant galvos svaigimą, silpnumo pojūtį ir kvėpavimo pasunkėjimą. Jeigu kyla problemų dėl infuzijos pompos, nutrūksta infuzinės sistemos veikla arba negalite gydytis Flolan, nedelsdami **kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba ligoninę**.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojai, nes tai gali būti kraujo infekcijos arba kraujospūdžio sumažėjimo ar sunkaus kraujavimo požymiai:

- jeigu juntate dažnesnį širdies plakimą arba krūtinės skausmą ar dusulį;
- jeigu svaigsta galva arba juntate silpnumą, ypač atsistoję;
- jeigu psireiškia karščiavimas ar drebulys;
- jeigu padažnėjo arba pailgėjo kraujavimas.

Jeigu pasireiškė koks nors kitas šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai.

Labai dažnas šalutinis poveikis

Toks poveikis gali pasireikšti **dažniau kaip 1 iš 10** žmonių

- galvos skausmas;
- žandikaulio skausmas;
- skausmas;
- vėmimas;
- pykinimas;
- viduriavimas;
- veido raudonis (staigus paraudimas).

Dažnas šalutinis poveikis

Toks poveikis gali pasireikšti **ne dažniau kaip 1 iš 10** žmonių

- kraujo infekcija (*septicemija*);
- dažnesnis širdies plakimas;
- retas širdies plakimas;
- mažas kraujospūdis;
- kraujavimas įvairiose vietose ir greitesnis nei įprastai mėlynių atsiradimas, pavyzdžiui: iš nosies ar dantenu;
- diskomfortas pilve arba skausmas;
- krūtinės skausmas;
- sąnarių skausmas;
- nerimo jutimas, nervingumas;
- išbėrimas;
- skausmas injekcijos vietoje.

Dažnas šalutinis poveikis, kurį gali rodyti kraujo tyrimai

- trombocitų (ląstelių, kurios padeda kraujui krešėti) kiekio sumažėjimas.

Nedažnas šalutinis poveikis

Toks poveikis gali pasireikšti **ne dažniau kaip 1 iš 100** žmonių

- prakaitavimas;
- burnos džiūvimas.

Retas šalutinis poveikis

Toks poveikis gali pasireikšti **ne dažniau kaip 1 iš 1 000** žmonių

- infekcija injekcijos vietoje.

Labai retas šalutinis poveikis

Toks poveikis gali pasireikšti **ne dažniau kaip 1 iš 10 000** žmonių

- krūtinės veržimo pojūtis;
- nuovargio jutimas, silpnumas;
- susijaudinimo jutimas;
- odos blyškumas;
- paraudimas injekcijos vietoje;

- pernelyg didelis skydliaukės aktyvumas;
- injekcinio kateterio užsikimšimas.

Kitas šalutinis poveikis

Nežinoma, kokiai daliai žmonių gali pasireikšti

- skysčio kaupimasis plaučiuose (plaučių edema);
- cukraus (gliukozės) koncentracijos kraujyje padidėjimas.

5. Kaip laikyti Flolan

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Buteliuką laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Negalima užšaldyti.

Plautinė arterinė hipertenzija

Kai tik Flolan ištirpinamas ir praskiedžiamas, geriausia jį vartoti nedelsiant. Jeigu Flolan vartojamas naudojant infuzijos pompą, galima naudoti šaldančius maišelius tirpalo temperatūrai palaikyti.

Jeigu naudojami šaldantys maišeliai, prireikus tirpalą galima laikyti pompoje iki 24 val. (2-8 °C temperatūroje). Šaldančius maišelius reikia reguliariai keisti visą parą, kad būtų palaikoma tirpalo temperatūra.

Jeigu šaldantys maišeliai nenaudojami, tirpalą galima laikyti pompoje

- ne ilgiau kaip 12 valandų 25 °C temperatūroje, jeigu jis buvo tik ką paruoštas;
- ne ilgiau kaip 8 valandas, jeigu jis buvo paruoštas anksčiau ir laikytas 2-8 °C temperatūroje.

Inkstų dializė

Kai tik Flolan ištirpinamas ir praskiedžiamas, nesuvarotą tirpalą galima laikyti 25 °C temperatūroje ir suvartoti per 12 valandų.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Flolan sudėtis

Veiklioji medžiaga yra epoprostenolio natrio druska. Tiekiami įvairaus stiprumo Flolan injekciniai preparatai.

Kiekvienam buteliuke yra

- 0,5 mg epoprostenolio natrio druskos;
- 1,5 mg epoprostenolio natrio druskos.

Pagalbinės medžiagos yra manitolis, glicinas, natrio cholridas, natrio hidroksidas ir injekcinis vanduo.

Flolan išvaizda ir kiekis pakuotėje

Injekcinis preparatas

Flolan yra injekcinis tirpalas, paruošiamas iš miltelių ir tirpiklio. Milteliai yra balti arba beveik balti, o tirpiklis skaidrus bespalvis tirpalas.

Tiekiamos keturių rūšių Flolan pakuotės plautinei arterinei hipertenzijai gydyti. Šių pakuočių turinys:

- Vienas 0,5 mg miltelių buteliukas, vienas arba du tirpiklio buteliukai ir filtras.
- Vienas 1,5 mg miltelių buteliukas, vienas arba du tirpiklio buteliukai ir filtras.
- Vienas 0,5 mg miltelių buteliukas.
- Vienas 1,5 mg miltelių buteliukas.

Į visas rinkas gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

[Žr. I priedą - įrašyti nacionalinius duomenis]

{Pavadinimas ir adresas}

<{Tel.:}>

<{Faksas:}>

<{El. paštas}>

Šio vaistinio preparato rinkodaros teisė EEE valstybėse narėse suteikta tokiais pavadinimais:

[Žr. I priedą – įrašyti nacionalinius duomenis]

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

Toliau pateikta informacija skirta tik medicinos ir sveikatos priežiūros specialistams:

7. INFORMACIJA SVEIKATOS PRIEŽIŪROS SPECIALISTAMS

Inkstų dializė

Tiekiamas tik vienintelė pakuotė, tinkama naudoti inkstų dializės metu.

- Vienas 0,5 mg miltelių buteliukas ir vienas tirpiklio buteliukas.

Paruošimas

1. Ruošiant, naudoti tik pakuotėje esantį tirpiklį.
2. Į sterilų švirkštą reikia įtraukti maždaug 10 ml tirpiklio, suleisti į buteliuką, kuriame yra 0,5 mg užšaldant išdžiovintų Flolan miltelių, ir atsargiai pakratyti, kol milteliai ištirpsta.
3. Gautą Flolan tirpalą įtraukti į švirkštą, suleisti į likusį tirpiklį ir gerai sumaišyti.

Šis tirpalas dabar vadinamas koncentruotu tirpalu, kurio viename mililitre yra 10 000 nanogramų Flolan. Tik tokį koncentruotą tirpalą tinka toliau skiesti prieš vartojimą. Kai 0,5 mg Flolan miltelių ištirpinama 50 ml tirpiklio, galutinio injekcinio tirpalo pH yra maždaug 10,5 ir jame yra maždaug 56 mg natrio jonų.

Praskiedimas

Koncentruotas tirpalas paprastai toliau skiedžiamas prieš vartojimą. Galima skiesti 0,9 % natrio chlorido tirpalu santykiu 6 dalys 0,9 % natrio chlorido tirpalo su 1 dalimi koncentruoto tirpalo, t. y. 50 ml koncentruoto tirpalo reikia toliau praskiesti su ne daugiau kaip 300 ml 0,9 % natrio chlorido tirpalo.

Kiti dažnai vartojami tirpalai į veną netinka koncentruoto tirpalo praskiedimui, nes negali užtikrinti reikiamo pH. Mažesniame pH Flolan tirpalų stabilumas būna mažesnis.

Norint praskiesti koncentruotą tirpalą, jį reikia įtraukti į didesnę švirkštą ir tada ant švirkšto uždėti kartu tiekiamą sterilų filtrą.

Koncentruotą tirpalą reikia suleisti tiesiai į pasirinktą infuzinį tirpalą, naudojant ne pernelyg didelį spaudimą. Įprastas laikas, per kurį turi būti nufiltruota 50 ml koncentruoto tirpalo, yra 70 sekundžių. Gerai sumaišyti.

Filtrą galima naudoti tik vieną kartą ir po to jį reikia išmesti.

Paruošus ir praskiedus Flolan infuzinį tirpalą kaip nurodyta anksčiau, tirpalo pH būna maždaug 10 ir išlaiko 90 % pradinės potencijos maždaug 12 valandų 25 °C temperatūroje.

Infuzijos greičio apskaičiavimas

Infuzijos greitį galima apskaičiuoti pagal šią formulę:

$$\text{Infuzijos greitis (ml/min.)} = \frac{\text{dozė (nanogramai/kg/min.)} \times \text{kūno masė (kg)}}{\text{tirpalo koncentracija (nanogramai/ml)}}$$

$$\text{Infuzijos greitis (ml/val.)} = \text{infuzijos greitis (ml/min.)} \times 60$$

Naudojant pompą, kuria galima leisti infuziją mažais pastoviais kiekiais, tinkamas koncentruoto tirpalo alikvotinės dalis galima praskiesti steriliu 0,9 % natrio chlorido tirpalu.

Plautinė arterinė hipertenzija

Tiekiamos tokios keturių rūšių pakuotės plautinei arterinei hipertenzijai gydyti

- Vienas 0,5 mg miltelių buteliukas, vienas arba du tirpiklio buteliukai ir filtras.
- Vienas 1,5 mg miltelių buteliukas, vienas arba du tirpiklio buteliukai ir filtras.
- Vienas 0,5 mg miltelių buteliukas.
- Vienas 1,5 mg miltelių buteliukas.

Į visas rinkas gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Iš pradžių reikia naudoti pakuotes, kuriose yra tirpiklis. Taikant ilgalaikį gydymą Flolan, galutinę tirpalo koncentraciją galima padidinti, pridėjus papildomą buteliuką su 0,5 mg arba 1,5 mg šaldant išdžiovintų Flolan miltelių.

Norint padidinti galutinę tirpalo koncentraciją, galima naudoti tik tokius pat buteliukus, kurie buvo pradinėje pakuotėje pradedant gydymą.

Paruošimas

1. Ruošiant, naudoti tik pakuotėje esantį tirpiklį.
2. Į sterilų švirkštą reikia įtraukti maždaug 10 ml tirpiklio, suleisti į buteliuką su Flolan milteliais ir atsargiai pakratyti, kol milteliai ištirpsta.
3. Gautą Flolan tirpalą įtraukti į švirkštą, suleisti į likusį tirpiklį ir gerai sumaišyti.

Šis tirpalas dabar vadinamas koncentruotu tirpalu, kurio viename mililitre yra 10 000 (vartojant 0,5 mg stiprumą) arba 30 000 nanogramų Flolan (vartojant 1,5 mg stiprumą). Tik tokį koncentruotą tirpalą tinka

toliau skiesti prieš vartojimą. Kai 0,5 mg Flolan miltelių ištirpinama 50 ml tirpiklio, galutinio injekcinio tirpalo pH yra maždaug 10,5 ir jame yra maždaug 56 mg natrio jonų.

Praskiedimas

Galima vartoti arba koncentruotą Flolan tirpalą, arba praskiestą formą plautinei arterinei hipertenzijai gydyti. Paruošto Flolan tolesniam skiedimui galima vartoti tik kartu tiekiamą tirpiklį. Jeigu Flolan vartojamas plautinei arterinei hipertenzijai gydyti, 0,9 % natrio chlorido tirpalo vartoti negalima. Norint praskiesti koncentruotą tirpalą, jį reikia įtraukti į didesnę švirkštą ir ant švirkšto uždėti kartu tiekiamą sterilų filtrą.

Koncentruotą tirpalą reikia suleisti tiesiai į tirpiklį, naudojant ne pernelyg didelį spaudimą. Įprastas laikas, per kurį turi būti nufiltruota 50 ml koncentruoto tirpalo, yra 70 sekundžių. Gerai sumaišyti.

Filtrą galima naudoti tik vieną kartą ir po to jį reikia išmesti.

Plautinei arterinei hipertenzijai gydyti dažniausiai vartojamos tokios koncentracijos

- 5 000 nanogramų/ml. Vieno buteliuko, kuriame yra 0,5 mg Flolan, milteliai ištirpinami ir praskiedžiami iš viso 100 ml tirpiklio.
- 10 000 nanogramų/ml. Dviejų buteliukų, kurių kiekviename yra 0,5 mg Flolan, milteliai ištirpinami ir praskiedžiami iš viso 100 ml tirpiklio.
- 15 000 nanogramų/ml. Vieno buteliuko, kuriame yra 1,5 mg Flolan, milteliai ištirpinami ir praskiedžiami iš viso 100 ml tirpiklio.

Infuzijos greičio apskaičiavimas

Infuzijos greitį galima apskaičiuoti pagal šią formulę

$$\begin{array}{l} \text{Infuzijos} \\ \text{greitis} \\ \text{(ml/min.)} \end{array} = \frac{\text{dozė (nanogramai/kg/min.)} \times \text{kūno masė (kg)}}{\text{tirpalo koncentracija (nanogramai/ml)}}$$

$$\text{Infuzijos greitis (ml/val.)} = \text{infuzijos greitis (ml/min.)} \times 60$$

Vartojant Flolan ilgą laiką, gali prireikti greitesnės infuzijos ir todėl didesnės koncentracijos tirpalo

Specialios atsargumo priemonės laikant preparatą

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Talpyklę laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Negalima užšaldyti.

Visi šaldomieji maišeliai turi gebėti išlaikyti paruošto tirpalo temperatūrą.

Laikyti 2-8 °C temperatūroje visą vartojimo laikotarpį.

Miltelius ištirpinti ir tirpalą praskiesti reikia prieš pat vartojimą.

Tirpiklyje nėra konservanto. Todėl buteliuko turinį galima vartoti tik vieną kartą ir po to buteliuką reikia išmesti.