

III pielikums

Zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija

Piezīme: šis zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija ir redakcija, kas ir spēkā Komisijas lēmuma pieņemšanas laikā.

Pēc Komisijas lēmuma pieņemšanas dalībvalstu atbildīgās iestādes sadarbībā ar atsauces dalībvalsti atjauninās informāciju par preparātu, ja tas nepieciešams. Tādēļ šis zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija var atšķirties no esošā teksta.

**ZĀĻU APRAKSTS,
MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Flolan 0,5 mg pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai

Flolan 1,5 mg pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Epoprostenols 0,5 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai:

katrs flakons satur epoprostenola nātrija sāli, kas atbilst 0,5 mg epoprostenola (*epoprostenol*).

Viens ml pagatavotā koncentrētā šķīduma satur 10 000 nanogramus epoprostenola (epoprostenola nātrija sāls veidā).

Epoprostenols 1,5 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai:

katrs flakons satur epoprostenola nātrija sāli, kas atbilst 1,5 mg epoprostenola (*epoprostenol*).

Viens ml pagatavotā koncentrāta šķīduma satur 30 000 nanogramus epoprostenola (epoprostenola veidā).

Nātrija daudzums pagatavotajā koncentrētajā šķīdumā ir aptuveni 55,9 mg.

Nātrija daudzums vienā flakonā pulvera infūziju šķīduma pagatavošanai ir aptuveni 2,7 mg.

Nātrija daudzums vienā flakonā šķīdinātāja parenterālai lietošanai ir aptuveni 53,2 mg.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai:

- balts vai bālgans liofilizēts pulveris.

Šķīdinātājs parenterālai lietošanai:

- dzidrs, bezkrāsains šķīdums (pH 10,3–10,8).

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Flolan indikācijas ir šādas:

Pulmonālā arteriālā hipertensija

Flolan ir indicēts pulmonālās arteriālās hipertensijas (PAH) (idiopātiskas vai pārmantotas PAH un ar saistaudu slimībām saistības PAH) ārstēšanai pacientiem ar III-IV funkcionālās klases simptomiem pēc PVO klasifikācijas, lai uzlabotu slodzes panesību (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Nieru dialīze

Flolan indicēts lietošanai hemodialīzē ārkārtējās situācijās, kad heparīna lietošana ir saistīta ar lielu asiņošanas rašanās vai pastiprināšanās risku vai kad heparīna lietošana ir kontraindicēta citu iemeslu dēļ (skatīt 5.1 apakšpunktu).

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

Epoprostenols indicēts tikai nepārtrauktai intravenozai infūzijai.

Pulmonālā arteriālā hipertensija

Sākt un uzraudzīt ārstēšanu drīkst tikai ārsts, kuram ir pieredze pulmonālās arteriālās hipertensijas ārstēšanā.

Īslaicīga (akūta) devas noteikšana

Šī procedūra jāveic slimnīcā, kur pieejams atbilstošs reanimācijas aprīkojums.

Īslaicīga devas noteikšanas procedūra, kad zāles ievada caur perifēru vai centrālu venozo sistēmu, ir nepieciešama, lai noteiktu ilgstošas infūzijas ātrumu. Infūziju sāk ar ātrumu 2 nanogrami/kg/min, un to ik pēc 15 minūtēm vai ilgāka laika palielina ar soli 2 nanogrami/kg/min, līdz sasniegts maksimālais hemodinamiskais guvums vai parādās devu ierobežojošas farmakoloģiskās darbības izpausmes. Ja sākotnējais infūzijas ātrums 2 nanogrami/kg/min nav panesams, jānosaka mazāka deva, ko pacients panes.

Ilgstoša nepārtraukta infūzija

Ilgstoša nepārtraukta Flolan infūzija jāievada caur centrālu venozo katetru. Var izmantot pagaidu perifēras i.v. infūzijas, līdz tiek iegūta pieeja centrālai vēnai. Ilgstošas infūzijas jāuzsāk ar ātrumu, kas ir par 4 nanogramiem/kg/min mazāks par maksimālo panesamo infūzijas ātrumu, kāds noteikts īslaicīgas devas noteikšanas laikā. Ja maksimālais panesamais infūzijas ātrums ir mazāks par 5 nanogramiem/kg/min, ilgstoša infūzija jāsāk ar pusi no maksimālā panesamā infūzijas ātruma.

Devas pielāgošana

Ilgstošas infūzijas ātruma izmaiņām jābūt balstītām uz pacienta pulmonālās arteriālās hipertensijas simptomu saglabāšanos, atjaunošanos vai pastiprināšanos vai blakusparādību rašanos pārāk lielu Flolan devu dēļ.

Kopumā paredzams, ka laika gaitā būs nepieciešams palielināt sākotnēji noteikto ilgstošo devu. Devas palielināšana jāapsver, ja pulmonālās arteriālās hipertensijas simptomi saglabājas vai atkārtojas pēc uzlabošanas. Infūzijas ātrums jāpalielina ar soli 1 – 2 nanogrami/kg/min, un laika intervāliem jābūt pietiekamiem, lai būtu iespējams izvērtēt klīnisko atbildes reakciju; šiem intervāliem jābūt vismaz 15 min ilgiem. Pēc jauna infūzijas ātruma noteikšanas pacients vairākas stundas jānovēro un jāveic asinsspiediena un pulsa monitorings stāvus un guļus pozīcijā, lai pārlicinātos, vai jaunā deva ir panesama.

Ja ilgstošas infūzijas laikā rodas ar devu saistītas farmakoloģiskās parādības, kas līdzinās devas noteikšanas laikā novērotajām, var būt jāsamazina infūzijas ātrums, taču dažkārt blakusparādības var izzust arī bez devas koriģēšanas. Deva jāsamazina pakāpeniski ar soli 2 nanogrami/kg/min ik pēc 15 min vai ilgāka laika, līdz devu ierobežojošie efekti izzūd. Jāizvairās strauji pārtraukt Flolan lietošanu vai pēkšņi izteikti samazināt infūzijas ātrumu, jo pastāv iespējami letāla atsitienu efekta risks (skatīt 4.4 apakšpunktu). Izņemot dzīvībai bīstamās situācijās (piemēram, bezsamaņa, kolaps u.c.), Flolan infūzijas ātrumu drīkst koriģēt tikai pēc ārsta norādījuma.

Nieru dialīze

Flolan ir piemērots tikai nepārtrauktas infūzijas veikšanai intravaskulāri vai asinīs, kas tiek pievadītas dialīzes ierīcei.

Pieaugušajiem par efektīvu ir atzīta šāda infūzijas shēma:

Pirms dialīzes: 4 nanogrami/kg/min intravenozi 15 min.

Dialīzes laikā: 4 nanogrami/kg/min dialīzes ierīces arteriālajā ievadā.

Dialīzes beigās infūzija jāpārtrauc.

Ieteikto devu nieru dialīzes gadījumā drīkst pārsniegt tikai tādā gadījumā, ja tiek rūpīgi kontrolēts pacienta asinsspiediens.

Gados vecāki pacienti

Nav specifiskas informācijas par Flolan lietošanu nieru dialīzes vai pulmonālās arteriālās hipertensijas gadījumā pacientiem pēc 65 gadu vecuma. Kopumā deva gados vecākiem pacientiem jāizraugās uzmanīgi, ņemot vērā faktu, ka viņiem biežāk ir pavājināta aknu, nieru (pulmonālās arteriālās hipertensijas gadījumā) vai sirds darbība, kā arī blakusslimības vai tiek veikta citu zāļu terapija.

Pediātriskā populācija

Epoprostenola drošība un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav apstiprināta.

Lietošanas veids

Flolan šķīduma intravenozām injekcijām pagatavošana

Reālajā laikā pagatavotos šķīdumus istabas temperatūrā (15–25 °C) nedrīkst lietot ilgāk par 12 stundām. Tie jāuzglabā temperatūrā līdz 25 °C un jāsargā no gaismas.

Pagatavotus Flolan šķīdumus pirms lietošanas istabas temperatūrā var uzglabāt ledusskapī 2–8 °C temperatūrā, taču uzglabāšanas laiks nedrīkst pārsniegt 40 stundas. Tādā gadījumā šķīdumus istabas temperatūrā nedrīkst lietot ilgāk par 8 stundām.

Pirms ievadīšanas pagatavotais šķīdums jāpārbauda. Ja redzamas krāsas izmaiņas vai daļiņu klātbūtne, to lietot ir aizliegts.

Detalizētākus ieteikumus par zāļu izšķīdināšanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6 apakšpunktā.

Epoprostenolu nedrīkst ievadīt *bolus* injekcijas veidā.

4.3 Kontrindikācijas

Flolan ir kontrindicēts pacientiem:

- ar paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu(-ām) un/vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- ar sastrēguma sirds mazspēju, kuras cēlonis ir smaga kreisā kambara disfunkcija.
- Flolan hroniska lietošana nav atļauta pacientiem, kam devas noteikšanas laikā radās plaušu tūska.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ņemot vērā gatavā šķīduma infūzijām augsto pH vērtību, jāievēro piesardzība, lai izvairītos no ekstravazācijas lietošanas laikā un sekojoša audu bojājuma riska.

Flolan ir spēcīgs pulmonāls un sistēmisks vazodilatators. Infūzijas laikā konstatējamā ietekme uz sirds un asinsvadu sistēmu izzūd 30 min laikā pēc lietošanas beigām.

Flolan ir spēcīgs trombocītu agregācijas inhibitors, tādēļ jāņem vērā palielināts hemorāģisku komplikāciju risks, jo īpaši pacientiem ar citiem asiņošanas riska faktoriem (skatīt 4.5 apakšpunktu).

Ja Flolan lietošanas laikā rodas pārmērīga hipotensija, jāsamazina deva vai jāpārtrauc infūzija. Izteikta hipotensija ir iespējama pārdozēšanas gadījumā, un tās rezultātā var iestāties bezsamaņa (skatīt 4.9 apakšpunktu).

Flolan lietošanas laikā jākontrolē asinsspiediens un pulss.

Flolan var palēnināt vai paātrināt sirdsdarbību. Uzskata, ka šādas izmaiņas ir atkarīgas no sākotnējā sirdsdarbības ātruma un ievadītā Flolan koncentrācijas.

Flolan ietekmi uz sirdsdarbības ātrumu var maskēt vienlaicīga tādu zāļu lietošana, kuras ietekmē kardiovaskulāros refleksus.

Pacientiem ar koronāro artēriju slimību ieteicams ievērot īpašu piesardzību.

Ir ziņots par paaugstinātu glikozes koncentrāciju serumā (skatīt 4.8 apakšpunktu).

Pulmonālā arteriālā hipertensija

Dažiem pacientiem ar pulmonālo arteriālo hipertensiju devas noteikšanas laikā radās plaušu tūska, kas varētu būt saistīta ar pulmonālu venookluzīvu slimību. Flolan hroniska lietošana nav atļauta pacientiem, kam devas noteikšanas laikā radās plaušu tūska (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Jāizvairās no straujas zāļu atcelšanas vai infūzijas pārtraukšanas, izņemot dzīvībai bīstamās situācijās. Terapijas pēkšņa pārtraukšana var izraisīt atsītiena pulmonālo arteriālo hipertensiju, kā rezultātā rodas reibonis, astēnija, pastiprināts elpas trūkums un kas var būt par iemeslu letālam iznākumam (skatīt 4.2 apakšpunktu).

Flolan ievada nepārtrauktas infūzijas veidā caur centrālā vēnā pastāvīgi ievietotu ilgkatetru, izmantojot nelielu, portatīvu infūziju sūkni. Tas nozīmē, ka Flolan terapijai ir nepieciešams, lai pacients uzņemtos veikt zāļu izšķīdināšanu sterilos apstākļos, zāļu ievadīšanu un centrālā vēnā pastāvīgi ievietota ilgkatetra kopšanu, kā arī piekristu intensīvai un nepārtrauktai izglītošanai.

Sagatavojot zāles un kopjot katetru, jāievēro sterilitāte. Pat neilgs Flolan ievadīšanas pārtraukums var izraisīt simptomu strauju pasliktināšanos. Lēmumu par Flolan lietošanu pulmonālās arteriālās hipertensijas ārstēšanai var pieņemt tikai tad, ja pacientam ir izpratne par to, ka, ļoti iespējams, Flolan terapija būs nepieciešama ilgu laiku, iespējams, gadiem ilgi, un rūpīgi jāizvērtē pacienta spēja pieņemt un kopt pastāvīgu i.v. katetru un infūziju sūkni.

Nieru dialīze

Flolan hipotensīvo iedarbību var pastiprināt acetāta buferšķīduma izmantošana dialīzes vannā nieru dialīzes laikā.

Nierudialīzes laikā ar Flolan jānodrošina, lai sirds izsviede palielinātos vairāk nekā minimāli, lai nemazinātos perifēro audu apgāde ar skābekli.

Flolan nav tradicionāls antikoagulants. Flolan ir sekmīgi lietots heparīna vietā renālajā dialīzē, taču nelielā daļā dialīzes gadījumu dialīzes sistēmā ir notikusi asins sarecēšana, kā dēļ dialīzi bija nepieciešams pārtraukt. Ja Flolan lieto kā vienīgo līdzekli, mērījumi, piemēram, aktivētais pilnasiņu recēšanas laiks, var nebūt uzticami.

Šķīdinātājs nesatur konservantus, tādēļ flakonu drīkst lietot tikai vienreiz, un pēc tam tas jāizmet.

Šīs zāles satur nātriju, kas jāņem vērā pacientiem, kuriem jāievēro diēta ar kontrolētu nātrija daudzumu.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ja Flolan lieto pacientiem, kas vienlaikus saņem antikoagulantus, ieteicams standarta antikoagulācijas rādītāju monitorings.

Flolan vazodilatējošā ietekme var pastiprināties vai tikt pastiprināta, ja vienlaikus tiek lietoti citi vazodilatatori.

Tāpat kā citi prostaglandīnu analogi, Flolan var mazināt audu plazminogēna aktivētāja (t-PA) trombolītisko efektivitāti, pastiprinot t-PA klīrensu aknās.

Ja vienlaikus tiek lietoti NPL vai citas zāles, kas ietekmē trombocītu agregāciju, Flolan var palielināt asiņošanas risku.

Pacientiem, kuri lieto digoksīnu, pēc Flolan terapijas uzsākšanas var paaugstināties digoksīna koncentrācija; lai gan šī parādība ir pārejoša, tā var būt klīniski nozīmīga pacientiem ar noslieci uz digoksīna toksicitāti.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Dati par epoprostenola lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti.

Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi attiecībā uz reproduktīvo toksicitāti neuzrāda (skatīt 5.3 apakšpunktu).

Tā kā alternatīvas zāles nav pieejamas, epoprostenolu var lietot sievietēm, kuras izvēlas saglabāt grūtniecību, neraugoties uz zināmo pulmonālās arteriālās hipertensijas risku grūtniecības laikā.

Zīdīšanas periods

Nav zināms, vai epoprostenols vai tā metabolīti izdalās mātes pienā cilvēkiem. Nevar izslēgt risku zīdaiņim, kuru baro ar krūti. Flolan terapijas laikā zīdīšana jāpārtrauc.

Fertilitāte

Nav datu par epoprostenola ietekmi uz fertilitāti cilvēkam. Reproductīvajos pētījumos ar dzīvniekiem ietekme uz fertilitāti nav novērota (skatīt 5.3 apakšpunktu).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pulmonālā arteriālā hipertensija un tās terapeitiska ārstēšana var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Nav datu par to, kā spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus ietekmē nieru dialīzē lietots Flolan.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas pēc orgānu sistēmu klasēm un biežuma. Biežuma kategorijas ir šādas: ļoti bieži $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$); bieži $\geq 1/100$ un $< 1/10$ ($\geq 1\%$ un $< 10\%$); retāk $\geq 1/1000$ un $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$

un <1 %); reti $\geq 1/10\ 000$ un <1/1 000 ($\geq 0,01$ % un <0,1 %); ļoti reti <1/10 000 (< 0,01 %) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Infekcijas un infestācijas	
Bieži	Sepse, septicēmija (lielākoties saistīta ar Flolan ievadišanas sistēmu) ¹
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Bieži	Samazināts trombocītu skaits, dažādas lokalizācijas asiņošana (piemēram, plaušās, kuņģa-zarnu traktā, no deguna, intrakraniāla, pēc procedūras, retroperitoneāla)
Endokrīnās sistēmas traucējumi	
Ļoti reti	Hipertireoze
Psihiskie traucējumi	
Bieži	Trauksme, nervozitāte
Ļoti reti	Uzbudinājums
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Galvassāpes
Sirds funkcijas traucējumi	
Bieži	Tahikardija ² , bradikardija ³
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Sejas pietūkums (novērots arī pacientam, kam veikta anestēzija)
Bieži	Hipotensija
Ļoti reti	Bālums
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Nav zināmi	Plaušu tūska
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	Slikta dūša, vemšana, caureja
Bieži	Vēdergrauzes, par ko dažkārt ziņots kā par diskomforta sajūtu vēderā
Retāk	Sausuma sajūta mutē
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Bieži	Izsitumi
Retāk	Svīšana
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Ļoti bieži	Sāpes žoklī
Bieži	Artralģija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	
Ļoti bieži	Sāpes (nekonkretizētas)
Bieži	Sāpes injekcijas vietā*, sāpes krūtīs
Reti	Lokāla infekcija*
Ļoti reti	Eritēma infūzijas vietā*, garā i.v. katetra oklūzija*, apātija, spiediena sajūta krūškurvī
Izmeklējumi	
Nav zināmi	Paaugstināta glikozes koncentrācija asinīs
* Saistīts ar Flolan ievadišanas sistēmu	
¹ Ir ziņots par infekcijām, kas saistītas ar katetru un ko izraisījuši mikroorganismi, kas ne vienmēr uzskatīti par patogēniem (tostarp mikrokoki).	
² Ir ziņots par tahikardiju, kas radusies kā atbildes reakcija, lietojot Flolan 5 nanogramu/kg/min vai mazākā devā.	

³ Bradikardija, ko dažkārt pavadījusi ortostatiska hipotensija, novērota veseliem brīvprātīgajiem, lietojot tādas Flolan devas, kas pārsniedza 5 nanogramus/kg/min. Bradikardija, kas saistīta ar būtisku sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos, radusies pēc Flolan i.v. ievadīšanas veseliem, pie samaņas esošiem brīvprātīgajiem, lietojot devu, kas atbilda 30 nanogramiem/kg/min.

4.9 Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā galvenā gaidāmā pazīme ir hipotensija.

Kopumā pēc Flolan pārdozēšanas novērotās izpausmes ir saistītas ar zāļu pastiprinātu farmakoloģisko iedarbību (piem., hipotensija un hipotensijas komplikācijas).

Ja notikusi pārdozēšana, samaziniet devu vai pārtrauciet infūziju un pēc vajadzības uzsāciet piemērotus atbalstošos pasākumus; piemēram, palieliniet plazmas tilpumu un/vai koriģējiet sūkņa plūsmu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antitrombotiskie līdzekļi; trombocītu agregācijas inhibitori, izņemot heparīnu, ATĶ kods: B01AC09.

Darbības mehānisms

Epoprostenola nātrija sāls, kas ir epoprostenola mononātrija sāls, ir dabiski sastopams prostaglandīns, kas veidojas asinsvadu sienīņu iekšējā slānī. Epoprostenols ir visspēcīgākais no zināmajiem trombocītu agregācijas inhibitoriem. Turklāt tas ir spēcīgs vazodilatators.

Daudzu epoprostenola iedarbības veidu pamatā ir adenilātciklāzes stimulācija, kā rezultātā šūnā pieaug cikliskā adenozinā 3'5' monofosfāta (cAMF) koncentrācija. Cilvēka trombocītos ir aprakstīta secīga adenilātciklāzes stimulācija, kam seko fosfodiesterāzes aktivācija. Paaugstināta cAMF koncentrācija regulē intracelulārā kalcija koncentrāciju, stimulējot kalcija izvadīšanu, un tādējādi tiek kavēta trombocītu agregācija, samazinot kalcija daudzumu citoplazmā, no kā atkarīgas trombocītu formas izmaiņas, agregācija un atbrīvošanās reakcija.

Farmakodinamiskā iedarbība

Ir pierādīts, ka 30 minūtes ilga infūzija, lietojot devu 4 nanogrami/kg/min, būtiski neietekmē sirdsdarbības ātrumu vai asinsspiedienu, lai gan pie šāda devu līmeņa var rasties sejas pietvīkums.

Pulmonālā arteriālā hipertensija

Atklāts, ka līdz 15 minūtes ilgas intravenozas epoprostenola infūzijas izraisa no devas atkarīgu sirds indeksa (SI) un izviedes tilpuma (IT) palielinājumu, kā arī no devas atkarīgu plaušu asinsvadu pretestības (PAP), kopējās pulmonālās pretestības (KPP) un vidējā sistēmiskā arteriālā spiediena (SASv) samazinājumu. Epoprostenola ietekme uz vidējo pulmonālo arteriālo spiedienu (PASv) pacientiem ar PPH bija atšķirīga un nebūtiska.

Hroniskas nepārtrauktas epoprostenola infūzijas pacientiem ar idiopātisku vai pārmantotu PAH pētīja divos prospektīvos, nejaušinātos atklāta tipa pētījumos, kuru ilgums bija 8 un 12 nedēļas (attiecīgi N=25 un N=81) un kuros epoprostenolu kopā ar tradicionālo terapiju salīdzināja tikai ar tradicionālo terapiju. Tradicionālā terapija dažādiem pacientiem bija atšķirīga un ietvēra dažus vai visus no tālāk minētajiem līdzekļiem: antikoagulantus gandrīz visiem pacientiem; perorāli lietojamus vazodilatatorus, diurētiskos līdzekļus un digoksīnu pusei līdz divām trešdaļām pacientu; papildu skābekli aptuveni pusei pacientu. Izņemot divus pacientus, kam bija noteikta II funkcionālā klase pēc *New York Heart Association* (NYHA) klasifikācijas, visiem pacientiem bija konstatēta III vai IV funkcionālā klase. Tā kā rezultāti šajos divos pētījumos bija līdzīgi, tie ir aprakstīti apkopotā veidā. Kombinētās sākotnējās 6 minūšu iešanas testa vidējās vērtības tradicionālās terapijas grupā un epoprostenola plus tradicionālās terapijas grupā bija attiecīgi 266 metri un 301 metrs.

Salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, sirds indeksa (0,33 pret -0,12 l/min/m²), izsviedes tilpuma (6,01 pret -1,32 ml uz vienu sitienu), arteriālo asiņu piesātinājuma ar skābekli (1,62 pret -0,85 %), vidējā plaušu artēriju spiediena (-5,39 pret 1,45 mmHg), vidējā spiediena labajā priekškambarī (-2,26 pret 0,59 mmHg), kopējās pulmonālās pretestības (-4,52 pret 1,41 *Wood V*), plaušu asinsvadu pretestības (-3,60 pret 1,27 *Wood V*) un sistēmiskās asinsvadu pretestības (-4,31 pret 0,18 *Wood V*) uzlabojums starp pacientiem, kuri ilgstoši saņēma epoprostenolu, un pacientiem, kuri to nesaņēma, statistiski nozīmīgi atšķīrās. Vidējais sistēmiskais arteriālais spiediens abās grupās būtiski neatšķīrās (-4,33 pret -3,05 mmHg). Šie hemodinamiskie uzlabojumi saglabājās arī tad, kad epoprostenolu atklāta tipa pētījumā bez nejaušināšanas lietoja vismaz 36 mēnešus.

Pacientiem, kuriem nepārtraukti intravenozi ievadīja epoprostenolu un lietoja tradicionālo terapiju (N=52) 8 vai 12 nedēļas, salīdzinot ar pacientiem, kuriem lietoja tikai tradicionālo terapiju (N=54) (kombinētās izmaiņas 8. un 12. nedēļā salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem: mediāna 49 pret -4 metriem; vidējā vērtība: 55 pret -4 metriem), novēroja statistiski nozīmīgu slodzes izturības uzlabojumu (p=0,001), ko novērtēja, veicot 6MWT (6 minūšu ieešanas testu). Uzlabojumi bija vērojami jau pirmajā terapijas nedēļā. 12 nedēļu pētījuma ārstēšanas perioda beigās pacientiem ar III vai IV slimības funkcionālo klasi pēc NYHA klasifikācijas bija vērojams dzīvildzes rādītāju uzlabojums. Nāve bija iestājusies astoņiem no 40 (20 %) pacientiem, kuriem lietoja tradicionālo terapiju, bet nevienam no 41 pacienta, kuriem lietoja epoprostenolu (p=0,003).

Hroniskas nepārtrauktas epoprostenola infūzijas pacientiem ar PAH/SSD pētīja prospektīvā, nejaušinātā atklāta tipa pētījumā, kura ilgums bija 12 nedēļas un kurā epoprostenolu plus tradicionālo terapiju (N = 56) salīdzināja ar tikai tradicionālo terapiju (N = 55). Izņemot piecus pacientus, kam bija noteikta II slimības funkcionālā pakāpe pēc NYHA klasifikācijas, visiem pacientiem bija konstatēta III vai IV funkcionālā klase. Tradicionālā terapija dažādiem pacientiem bija atšķirīga un ietvēra dažus vai visus no tālāk minētajiem līdzekļiem: antikoagulantus gandrīz visiem pacientiem, papildu skābekli un diurētiskos līdzekļus divām trešdaļām pacientu, perorāli lietojamus vazodilatatorus 40 % pacientu un digoksīnu trešajai daļai pacientu. Primārās efektivitātes mērķa kritērijs bija 6MWT rādītāju uzlabojums. Vidējā sākotnējā vērtība tradicionālās terapijas grupā un epoprostenola plus tradicionālās terapijas grupā bija attiecīgi 240 metri un 270 metri. Pēc 12 nedēļas ilgas ārstēšanas pacientiem, kuriem lietoja epoprostenolu, salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem tas netika lietots, novēroja statistiski nozīmīgu SI uzlabojumu un statistiski nozīmīgu PASv, RASv, PAP un SASv rādītāju uzlabojumu.

Pēc 12 nedēļām grupā, kurā tika lietots epoprostenols un tradicionālā terapija, salīdzinājumā ar grupu, kurā tika lietota tikai tradicionālā terapija tika novērotas statistiski nozīmīgas (p<0,001) 6MWT rādītāja izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo vērtību (mediāna: 63,5 pret -36,0 metriem; vidējā vērtība: 42,9 pret -40,7 metriem). Dažiem pacientiem uzlabojums bija vērojams jau pirmās terapijas nedēļas beigās. Slodzes tolerances rādītāju uzlabojumu papildināja statistiski nozīmīgs stāvokļa uzlabojums saistībā ar dispnoju, ko vērtēja pēc Borga dispnojas indeksa. 12. nedēļā NYHA funkcionālās klases uzlabojums bija vērojams 21 no 51 (41 %) pacienta, kuri tika ārstēti ar epoprostenolu, un nevienam no 48 pacientiem, kuri tika ārstēti tikai ar tradicionālo terapiju. Tomēr abās ārstēšanas grupās lielākam skaitam pacientu (28/51 [55 %] epoprostenola grupā un 35/48 [73 %] grupā, kurā lietoja tikai tradicionālo terapiju) funkcionālā pakāpe nemainījās, un 2/51 (4 %) pacienta epoprostenola grupā un 13/48 (27 %) grupā, kurā lietoja tikai tradicionālo terapiju, tā pasliktinājās.

Pēc 12 nedēļām netika konstatētas statistiski nozīmīgas dzīvildzes atšķirības starp pacientiem ar PAH/SSD, kurus ārstēja ar epoprostenolu, un pacientiem, kuriem lietoja tikai standarta terapiju. Ārstēšanas perioda beigās nāve bija iestājusies 4 no 56 (7 %) pacientiem, kuri saņēma epoprostenolu, un 5 no 55 (9 %) pacientiem, kuri saņēma tikai standarta terapiju.

Nierudialīze

Intravenozi ievadot 2 līdz 16 nanogramus/kg/min, epoprostenola ietekme uz trombocītu agregāciju ir atkarīga no devas, un būtisku adenožīna difosfāta ierosinātās agregācijas inhibīciju novēro, lietojot devas no 4 nanogramiem/kg/min.

Ir atklāts, ka ietekme uz trombocītiem izzūd 2 stundu laikā pēc infūzijas pārtraukšanas, bet epoprostenola izraisītās hemodinamiskās izmaiņas atjaunojas līdz sākotnējiem rādītājiem 10 minūšu laikā pēc tam, kad pārtraukta 60 minūtes ilgusi infūzija, ievadot devu no 1 līdz 16 nanogramiem/kg/min.

Lielākas cirkulējošā epoprostenola devas (20 nanogrami/kg/min) izraisa cirkulējošo trombocītu agregātu dispersiju un līdz divām reizēm paildzina ādas asiņošanas laiku.

Epoprostenols aptuveni par 50 % pastiprina heparīna antikoagulanta aktivitāti, iespējams, samazinot heparīnu neitralizējošā faktora atbrīvošanos.

Epoprostenola nozīmi vispārējā nieru dialīzes terapijā pētīja sešos ar heparīnu kontrolētos pētījumos un piecos neatliekamās situācijas pētījumos, kuros izmantoja dažādas metodes. Primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija intradialītiska atlieku slāpekļa un kreatinīna izvadīšana, intradialītiska šķidrums izvadīšana (ultrafiltrācija) un asins recēšana ekstrakorporeālajā sistēmā.

Specializētajos kontrolētajos pētījumos un neatliekamās palīdzības pētījumos būtiska asins recēšana (dialīze permanenti atlikta vai nepieciešama mākslīgās nieres nomaiņa) radās aptuveni 9 % (n=56) no visām dialīzes procedūrām ar epoprostenolu un <1 % (n=1) no dialīzes procedūrām ar heparīnu. Lielākā daļa dialīzes procedūru ar epoprostenolu (67 %), kurās bija nepieciešama mākslīgās nieres nomaiņa, pēc tam tika sekmīgi pabeigtas ar epoprostenolu bez asins recēšanas. Tomēr 9 no 27 dialīzes procedūrām ar epoprostenolu pēc vairākiem mēģinājumiem bija nesekmīgas.

Neatkarīgi no tehniskiem sarežģījumiem, kas retos gadījumos radās ar jebkuru ārstēšanas veidu, būtisku dialīzi ierobežojošu asins recēšanu nenovēroja 93 % visu dialīzes procedūru ar epoprostenolu un 99 % visu dialīzes procedūru ar heparīnu.

Epoprostenola dialīzes procedūru laikā biežāk nekā heparīna dialīzes procedūru laikā tika ziņots par nebūtisku asins recēšanu (pietiekamu, lai būtu vajadzīga iejaukšanās, bet ne permanenta dialīzes atlikšana vai mākslīgās nieres nomaiņa). Par nebūtisku asins recēšanu netika ziņots nevienā dialīzes procedūrā ar heparīnu un tika ziņots 5 % (n=32) dialīzes procedūru ar epoprostenolu.

Par redzamu asins recēšanu (kuras dēļ nebija nepieciešama iejaukšanās) tika ziņots vēl 31 % dialīzes procedūru ar epoprostenolu un 5 % dialīzes procedūru ar heparīnu.

Lai pierādītu, ka pacientiem, kam tiek veikta nieru dialīze un ir paaugstināts asiņošanas risks, asiņošanas gadījumi, lietojot epoprostenolu, ir retāki, nekā lietojot heparīnu, tika veikti divi specializēti, prospektīvi kontrolēti pētījumi. Pacienti tika nejaušināti iekļauti heparīna vai epoprostenola dialīzes grupās, un vienā pētījumā viņiem tika veiktas līdz 6 dialīzes procedūras, bet otrā pētījumā — līdz 3 dialīzes procedūras.

Asiņošanas risks tika definēts šādi.

- Ļoti augsts risks — aktīva asiņošana dialīzes uzsākšanas laikā.
- Augsts risks — bijusi aktīva asiņošana trīs dienu laikā pirms dialīzes, kas apturēta pirmsdialīzes fāzē, vai trīs dienu laikā pirms dialīzes iegūtas ķirurģiskas vai traumatiskas brūces.

Specializētajos kontrolētajos pētījumos divpadsmit pacientiem ar ļoti augstu asiņošanas risku tika veiktas 35 dialīzes procedūras ar epoprostenolu un 11 pacientiem ar ļoti augstu asiņošanas risku tika veiktas 28 dialīzes procedūras ar heparīnu. Sešpadsmit pacientiem tika veiktas 24 dialīzes procedūras ar epoprostenolu neatliekamās terapijas pētījumos.

Specializētajos kontrolētajos pētījumos, kombinējot datus par visām dialīzes procedūrām ar konkrēto ārstniecības līdzekli (heparīnu vai epoprostenolu), lielākam skaitam ar heparīnu ārstēto pacientu bija asiņošana dienā pirms dialīzes (N=13/17 pret 8/23), dialīzes veikšanas dienā (N=25/28 pret 16/35) un dienā pēc dialīzes (N=16/24 pret 5/24), salīdzinot ar epoprostenola grupas pacientiem tajos pašos laika periodos.

Pacientiem, kuriem asiņošana turpinājās, vērtēja asiņošanas smaguma pakāpes izmaiņas. Lietojot epoprostenolu, asiņošanas smaguma rādītāji šādiem pacientiem dienā pirms dialīzes un dialīzes veikšanas

dienā (pirms dialīzes: N=4/8; dialīzes dienā: N=6/16) bija uzlabojušies biežāk, nekā lietojot heparīnu (pirms dialīzes: N=4/13; dialīzes dienā: N=4/25). Tomēr dienās pēc dialīzes tika novērots pretējais — epoprostenola grupā šis rādītājs bija sliktāks (N=1/5) nekā heparīna grupā (N=8/16). Epoprostenola grupā asiņošanas smaguma pakāpe palielinājās tikai vienā dialīzes dienā (N=1/16), savukārt heparīna grupā tā palielinājās piecās dialīzes dienās (N=5/25) un divās dienās pirms dialīzes (N=2/13).

Pacienti, kam nebija skaidru pierādījumu par asiņošanu tieši pirms pirmās pētījuma dialīzes procedūras, bet kam radās asiņošana trīs iepriekšējo dienu laikā, tika klasificēti kā pacienti ar augstu asiņošanas risku. Kontrolētos specializētajos pētījumos deviņpadsmit pacientiem tika veikta 51 dialīzes procedūra ar heparīnu, un 19 pacientiem tika veiktas 44 dialīzes procedūras ar epoprostenolu.

Kombinējot datus par visām dialīzes procedūrām, nedaudz lielākam skaitam pacientu, kam lietoja epoprostenolu, radās asiņošanas dienā pirms dialīzes (N=12/25 pret 8/32), dialīzes dienā (23/44 pret 14/51) un dienā pēc dialīzes (8/34 pret 5/44), salīdzinot ar pacientiem, kam lietoja heparīnu, tajos pašos periodos.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Epoprostenola ķīmiskās nestabilitātes, augstās potences un īsā eliminācijas pusperioda dēļ nav izdevies atrast precīzu un atbilstošu testu, kas būtu piemērots epoprostenola kvantitatīvai noteikšanai bioloģiskajos šķidrumos.

Intravenozi ievadīts epoprostenols no asinīm ātri izplatās audos.

Apstākļos ar normālu fizioloģisku pH vērtību un temperatūru epoprostenols spontāni sadalās līdz 6-okso-prostaglandīnam F₁ alfa, lai gan zināmā mērā notiek arī enzimatiska sašķelšana līdz citiem produktiem.

Pēc radioloģiski marķēta epoprostenola lietošanas cilvēkiem tika konstatēti vismaz 16 metabolīti, no kuriem 10 tika identificēta struktūra.

Atšķirībā no daudziem citiem prostaglandīniem, epoprostenols netiek metabolizēts pulmonālās cirkulācijas laikā.

Paredzams, ka sadalīšanās līdz 6-okso-prostaglandīnam F₁ alfa cilvēka organismā ilgst ne vairāk kā 6 minūtes, un, kā liecina aplēses pēc epoprostenola sadalīšanās cilvēka pilnasinīs *in vitro*, tās ilgums varētu būt pat tikai 2 - 3 minūtes.

Pēc radioloģiski iezīmēta epoprostenola lietošanas cilvēkiem tā atgūstamība urīnā un fēcēs bija attiecīgi 82 % un 4 %.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Ne-klīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam. Nav veikti ilgstoši pētījumi ar dzīvniekiem, lai noteiktu epoprostenola kancerogenitātes potenciālu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai

Mannīts

Glicīns

Nātrija hlorīds

Nātrija hidroksīds (pH regulēšanai)

Šķīdinātājs parenterālai lietošanai

Glicīns

Nātrijs hlorīds

Nātrijs hidroksīds (pH regulēšanai)

Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 4.2 apakšpunktā minētās).

6.3 Uzglabāšanas laiks

Pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai: 3 gadi.

Pagatavota šķīduma infūzijām/ šķīdinātāja uzglabāšanas laiks lietojot

Pagatavotos šķīdumus istabas temperatūrā (15–25 °C) nedrīkst lietot ilgāk par 12 stundām. Tie jāuzglabā temperatūrā līdz 25 °C un jāsargā no gaismas. Ja ar infūzijas sūkni ir iespējams izmantot aukstuma maisiņu, šķīdumu var lietot 24 stundas, ja vien dienas laikā pēc vajadzības tiek nomainīts aukstuma maisiņš.

Pagatavotus Flolan šķīdumus pirms lietošanas istabas temperatūrā var uzglabāt ledusskapī 2–8 °C temperatūrā, taču uzglabāšanas laiks nedrīkst pārsniegt 40 stundas. Tādā gadījumā šķīdumus istabas temperatūrā nedrīkst lietot ilgāk par 8 stundām.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai

Flakonus uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Sargāt no gaismas. Glabāt sausā vietā. Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

Šķīdinātājs parenterālai lietošanai

Uzglabāt šķīdinātāju temperatūrā līdz 25 °C. Nesasaldēt. Sargāt no gaismas. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Šķīdinātājs nesatur konservantus, tādēļ flakonu drīkst lietot tikai vienreiz, un pēc tam tas jāizmet.

Izšķīdināšana un atšķaidīšana jāveic tikai tieši pirms lietošanas (skatīt 4.2, 6.3 un 6.6 apakšpunktu).

Svaigi pagatavotus epoprostenola šķīdumus pulmonālās arteriālās hipertensijas ārstēšanai jāizlieto 12 stundu laikā 25 °C temperatūrā vai jāuzglabā līdz 40 stundām 2–8 °C temperatūrā un pēc tam jāizlieto 8 stundu laikā 25 °C temperatūrā. Ja ar infūzijas sūkni ir iespējams izmantot aukstuma maisiņu, epoprostenola šķīdumu var lietot 24 stundas, ja vien dienas laikā pēc vajadzības tiek nomainīts aukstuma maisiņš.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai

Caurspīdīgi (1. klases) stikla flakoni ar sintētisku butilgumijas aizbāzni un alumīnija gredzenu ar noraujamu augšdaļu.

Šķīdinātājs parenterālai lietošanai

Caurspīdīgi (1. klases) stikla flakoni ar sintētisku butilgumijas aizbāzni un ārējo alumīnija gredzenu ar noraujamu plastmasas augšdaļu.

Iepakojumu lielums:

Pulmonālā arteriālā hipertensija

Pulmonālās arteriālās hipertensijas ārstēšanai ir pieejami četri iepakojumi:

- viens flakons ar 0,5 mg pulvera, viens vai divi flakoni ar šķīdinātāju un filtrs;

- viens flakons ar 1,5 mg pulvera, viens vai divi flakoni ar šķīdinātāju un filtrs;
- viens flakons ar 0,5 mg pulvera;
- viens flakons ar 1,5 mg pulvera.

Nieru dialīze

Lietošanai nieru dialīzē piemērots tikai 0,5 mg iepakojums.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Flolan šķīdumu stabilitāte ir atkarīga no pH vērtības. Flolan liofilizāta izšķīdināšanai drīkst izmantot tikai iepakojumam pievienoto šķīdinātāju, un tālākai atšķaidīšanai drīkst izmantot tikai ieteiktos šķīdumus infūzijām noteiktajās attiecībās, jo pretējā gadījumā var netikt saglabāta nepieciešamā pH vērtība.

Šķīdināšana, atšķaidīšana un infūzijas ātruma aprēķināšana

Sagatavojoties infūzijai un aprēķinot infūzijas ātrumu, jāievēro īpaša piesardzība. Rūpīgi jāievēro tālāk aprakstītā procedūra.

Flolan šķīdināšana un atšķaidīšana jāveic aseptiskos apstākļos un tieši pirms klīniskas lietošanas.

Nieru dialīze

Nieru dialīzei piemērotais iepakojums satur 0,5 mg liofilizēta Flolan un 50 ml šķīdinātāja.

Šķīdināšana

1. Izmantojiet tikai šķīdināšanai paredzēto šķīdinātāju.
2. Ievelciet aptuveni 10 ml šķīdinātāja sterilā šļircē, injicējiet to flakonā ar 0,5 mg liofilizētā Flolan pulvera un viegli sakratiet, līdz pulveris izšķīdis.
3. Ievelciet iegūto Flolan šķīdumu šļircē, injicējiet to atpakaļ flakonā ar atlikušo šķīdinātāju un rūpīgi sajauciet.

Šis šķīdums tagad tiek dēvēts par koncentrēto šķīdumu un satur 10 000 nanogramus/ml Flolan. Tālākai atšķaidīšanai pirms lietošanas ir derīgs tikai šāds koncentrētais šķīdums.

Kad 0,5 mg Flolan pulvera i.v. infūzijām ir izšķīdināti 50 ml šķīdinātāja, rezultātā iegūtā šķīduma injekcijām pH vērtība ir aptuveni 10,5, bet nātrija jonu saturs — aptuveni 56 mg.

Atšķaidīšana

Koncentrēto šķīdumu parasti pirms lietošanas atšķaida. To var atšķaidīt ar nātrija hlorīda 0,9 % šķīdumu, nepārsniedzot attiecību 6 tilpuma vienības 0,9 % nātrija hlorīda šķīduma uz 1 tilpuma vienību koncentrētā šķīduma, proti, 50 ml koncentrētā šķīduma tālāk jāatšķaida ar maksimāli 300 ml 0,9 % nātrija hlorīda šķīduma.

Citi parasti lietoti i.v. šķīdumi nav piemēroti koncentrētā šķīduma atšķaidīšanai, jo netiek sasniegta nepieciešamā pH vērtība. Vidē ar zemu pH vērtību Flolan šķīdumi ir mazāk stabili.

Lai atšķaidītu koncentrēto šķīdumu, ievelciet to lielākā šļircē un pēc tam uzlieciet tai iepakojumam pievienoto sterilo filtru.

Ievadiet koncentrēto šķīdumu tieši izvēlētajā šķīdumā infūzijām, piemērojot stingru, bet ne pārmērīgu spiedienu; parasti 50 ml koncentrētā šķīduma filtrēšanai nepieciešamais laiks ir 70 sekundes. Kārtīgi sajauciet.

Filtru drīkst lietot tikai vienreiz, un pēc tam tas jāizmet.

Izšķīdinot un atšķaidot saskaņā ar iepriekš sniegtajiem norādījumiem, pH vērtība Flolan šķīdumam infūzijām ir aptuveni 10, un 25 °C temperatūrā tas aptuveni 12 stundas saglabās 90 % no sākotnējā stipruma.

Infūzijas ātruma aprēķināšana

Infūzijas ātrumu var aprēķināt, izmantojot šādu formulu:

$$\text{Infūzijas ātrums (ml/min)} = \frac{\text{deva (nanogrami/kg/min)} \times \text{ķermeņa masa (kg)}}{\text{šķīduma koncentrācija (nanogrami/ml)}}$$

$$\text{Infūzijas ātrums (ml/h)} = \text{infūzijas ātrums (ml/min)} \times 60$$

Infūzijas ātruma formula — piemēri

Nieru dialīzē Flolan var ievadīt koncentrēta šķīduma (a) vai atšķaidītā veidā (b).

a) Koncentrēta šķīduma izmantošana, t.i., 10 000 nanogrami/ml Flolan:

Deva (nanogrami/ kg/ min)	Ķermeņa masa (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
Plūsmas ātrums, ml/h								

b) *Atšķaidītā veidā*: parasti izmantotais atšķaidījums ir šāds:
10 ml koncentrētā šķīduma + 40 ml 0,9 % nātrija hlorīda šķīduma.
Rezultātā iegūtā Flolan koncentrācija = 2 000 nanogrami/ml:

Deva (nanogrami/ kg/ min)	Ķermeņa masa (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
Plūsmas ātrums, ml/h								

Lai ievadītu ar sūkni, kas var konstanti nodrošināt nelielu infūziju tilpumu, atbilstošus koncentrētā šķīduma alikvotus var atšķaidīt ar sterilu 0,9 % nātrija hlorīda šķīdumu.

Pulmonālā arteriālā hipertensija

Pulmonālas arteriālās hipertensijas ārstēšanai ir pieejami četri iepakojumi:

- viens flakons, kas satur sterilu, liofilizētu Flolan, kura daudzums atbilst 0,5 mg Flolan, kam pievienots viens vai divi flakoni ar 50 ml šķīdinātāja un filtrs;
- viens flakons, kas satur sterilu, liofilizētu Flolan, kura daudzums atbilst 1,5 mg Flolan, kam pievienots viens vai divi flakoni ar 50 ml šķīdinātāja un filtrs;
- viens flakons, kas satur sterilu liofilizētu Flolan, kura daudzums atbilst 0,5 mg Flolan, atsevišķi;

- viens flakons, kas satur sterilu liofilizētu Flolan, kura daudzums atbilst 1,5 mg Flolan, atsevišķi.

Vispirms jāizmanto iepakojums ar šķīdinātāju parenterālai lietošanai. Hroniskas Flolan terapijas laikā šķīduma galīgo koncentrāciju var paaugstināt, pievienojot vēl 0,5 mg vai 1,5 mg no flakona ar liofilizētu Flolan.

Šķīduma galīgās koncentrācijas paaugstināšanai var izmantot tikai flakonus ar tādu pašu zāļu daudzumu kā sākotnēji lietotajā iepakojumā.

Šķīdināšana

Šķīdināšana jāveic saskaņā ar norādījumiem, kas sniegti apakšpunktā par nieru dialīzi. Kad iepakojuma, kas satur 1,5 mg Flolan, saturu izšķīdina 50 ml šķīdinātāja, rezultātā iegūtā koncentrācija ir 30 000 nanogrami/ml.

Atšķaidīšana

Pulmonālās arteriālās hipertensijas ārstēšanai Flolan var lietot vai nu koncentrēta šķīduma vai atšķaidītā veidā. Izšķīdinātā Flolan tālākai atšķaidīšanai drīkst izmantot tikai iepakojumam pievienoto šķīdinātāju. Ja Flolan paredzēts izmantot pulmonālās arteriālās hipertensijas ārstēšanai, 0,9 % nātrija hlorīda šķīdumu nedrīkst izmantot. Ārstējot pulmonālo arteriālo hipertensiju, Flolan nedrīkst lietot kopā ar citiem parenterāli ievadāmiem šķīdumiem vai zālēm.

Lai atšķaidītu koncentrēto šķīdumu, ievelciet to lielākā šļircē un pēc tam uzlieciet tai iepakojumam pievienoto sterilo filtru.

Ievadiet koncentrēto šķīdumu tieši šķīdinātājā, piemērojot stingru, bet ne pārmērīgu spiedienu; parasti 50 ml koncentrētā šķīduma filtrēšanai nepieciešamais laiks ir 70 sekundes. Kārtīgi sajauciet.

Filtru drīkst lietot tikai vienreiz, un pēc tam tas jāizmet.

Pulmonālās arteriālās hipertensijas ārstēšanā parasti izmanto šādas koncentrācijas:

- 5 000 nanogrami/ml — viena 0,5 mg Flolan flakona saturs izšķīdināts un atšķaidīts ar šķīdinātāju līdz kopējam tilpumam 100 ml;
- 10 000 nanogrami/ml — divu 0,5 mg Flolan flakonu saturs izšķīdināts un atšķaidīts ar šķīdinātāju līdz kopējam tilpumam 100 ml;
- 15 000 nanogrami/ml — 1,5 mg Flolan izšķīdināti un atšķaidīti ar šķīdinātāju līdz kopējam tilpumam 100 ml.

Infūzijas ātruma aprēķināšana

Infūzijas ātrumu var aprēķināt pēc iepriekš dotās formulas nieru dialīzei. Tālāk ir parādīti piemēri dažām koncentrācijām, kādas biežāk izmanto pulmonālās arteriālās hipertensijas ārstēšanā.

Infūzijas ātrums, ja koncentrācija ir 5 000 nanogrami/ml

Piemērs devas noteikšanai, izmantojot 5 000 nanogramu/ml koncentrāciju										
Deva (nanogrami/ kg/ min)	Ķermeņa masa (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
Plūsmas ātrums, ml/h										

Infūzijas ātrums, ja koncentrācija ir 15 000 nanogrami/ml

Piemērs devas noteikšanai, izmantojot 15 000 nanogramu/ml koncentrāciju									
Deva (nanogrami/ kg/ min)	Ķermeņa masa (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	
Plūsmas ātrums, ml/h									

Flolan ilgstošas lietošanas gadījumā var būt nepieciešams lielāks infūzijas ātrums un — līdz ar to — šķīdumi ar augstāku koncentrāciju.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

[Skatīt I pielikumu — aizpilda nacionāli]

{Nosaukums un adrese}

<{tel.}>

<{fakss}>

<{e-pasts}>

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

[Aizpilda nacionāli]

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

[Aizpilda nacionāli]

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

[Aizpilda nacionāli]

MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA kastīte flakoniem ar pulveri un flakoniem ar šķīdinātāju

Flolan 0,5 mg pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai

Flolan 1,5 mg pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Flolan 0,5 mg pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai

Flolan 1,5 mg pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai

Epoprostenol

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur epoprostenola nātrija sāli, kas atbilst 0,5 mg epoprostenola.

Katrs flakons satur epoprostenola nātrija sāli, kas atbilst 1,5 mg epoprostenola.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai: mannīts, glicīns, nātrija hlorīds, nātrija hidroksīds (pH regulēšanai)

Šķīdinātājs parenterālai lietošanai: glicīns, nātrija hlorīds, nātrija hidroksīds (pH regulēšanai), ūdens injekcijām

Šīs zāles satur nātriju: sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai

Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai

Šķīdinātājs parenterālai lietošanai

Flakons ar 0,5 mg pulvera infūziju šķīduma pagatavošanai, 1 flakons ar šķīdinātāju un 1 filtrs

Flakons ar 0,5 mg pulvera infūziju šķīduma pagatavošanai, 2 flakoni ar šķīdinātāju un 1 filtrs

Flakons ar 1,5 mg pulvera infūziju šķīduma pagatavošanai, 1 flakons ar šķīdinātāju un 1 filtrs

Flakons ar 1,5 mg pulvera infūziju šķīduma pagatavošanai, 2 flakoni ar šķīdinātāju un 1 filtrs

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms infūzijas pulveris jāizšķīdina un pagatavotais šķīdums jāatšķaida.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Lietot saskaņā ar ārsta norādījumiem

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Informācija par izšķīdināta/atšķaidīta preparāta uzglabāšanas laiku ir sniegta lietošanas instrukcijā

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai

Flakonus uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Sargāt no gaismas. Glabāt sausā vietā. Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

Šķīdinātājs parenterālai lietošanai

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Nesasaldēt. Sargāt no gaismas. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

Šķīdinātājs nesatur konservantus, tādēļ flakonu drīkst lietot tikai vienreiz, un pēc tam tas jāizmet.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

[Skatīt I pielikumu — aizpilda nacionāli]

{Nosaukums un adrese}

<{tel.}>

<{fakss}>

<{e-pasts}>

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

[Aizpilda nacionāli]

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

[Aizpilda nacionāli]

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

[Aizpilda nacionāli]

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Šķīdinātāja flakona ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Flolan šķīdinātājs parenterālai lietošanai
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS METODE

Intravenozai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Informācija par izšķīdināta/atšķaidīta preparāta uzglabāšanas laiku ir sniegta lietošanas instrukcijā

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

Katrs flakons satur 50 ml šķīdinātāja parenterālai lietošanai.

6. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Pulvera flakona ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Flolan 0,5 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai
Flolan 1,5 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai
Intravenozai lietošanai
Epoprostenol

2. LIETOŠANAS METODE

Intravenozai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Informācija par izšķīdināta/atšķaidīta preparāta uzglabāšanas laiku ir sniegta lietošanas instrukcijā

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

Katrs flakons satur 0,5 mg epoprostenola (epoprostenola nātrija sāls veidā)
Katrs flakons satur 1,5 mg epoprostenola (epoprostenola nātrija sāls veidā)

6. CITA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Flolan 0,5 mg pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai **Flolan 1,5 mg pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai**

Epoprostenol

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medicīnas māsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Flolan un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms Flolan lietošanas
3. Kā lietot Flolan
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Flolan
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Flolan un kādam nolūkam tās lieto

Flolan satur aktīvo vielu epoprostenolu, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par prostaglandīniem un kas aptur asins recēšanu un paplašina asinsvadus.

Flolan lieto, lai ārstētu plaušu slimību, ko sauc par “pulmonālo arteriālo hipertensiju”. Tās gadījumā ir augsts spiediens plaušā esošajos asinsvados. Flolan paplašina asinsvadus, pazeminot asinsspiedienu plaušās.

Flolan lieto, lai novērstu asins recēšanu nieru dialīzes laikā, ja nav iespējams lietot heparīnu.

2. Kas jāzina pirms Flolan lietošanas

Nelietojiet Flolan šādos gadījumos

- **Ja Jums ir alerģija** pret Flolan vai kādu citu (6.sadaļā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir **sirds mazspēja**;
- ja pēc šīs terapijas uzsākšanas Jums plaušās sāk uzkrāties šķidrums, izraisot elpas trūkumu.

Ja domājat, ka to var attiecināt uz Jums, **nelietojiet Flolan**, kamēr neesat konsultējies par to ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Jums tiek lietots Flolan, Jūsu ārstam jābūt informētam,

- ja Jums ir jebkāda veida problēmas, kas saistītas ar **asiņošanu**.

Ādas bojājums injekcijas vietā

Flolan injicē vēnā. Svarīgi, lai zāles no vēnas neizplūstu apkārtējos audos. Ja tā notiek, iespējams ādas bojājums. Tam ir šādi simptomi:

- jutīgums;
- dedzināšanas sajūta;
- durstīšanas sajūta;

- pietūkums;
- apsārtums.

Pēc tam var veidoties pūšļi un lobīties āda. Laikā, kamēr Jums veic ārstēšanu ar Flolan, ir svarīgi kontrolēt injekcijas vietu.

Ja šī zona iekaist, kļūst sāpīga vai pietūkusi vai ja pamanāt pūšļus vai ādas lobīšanos, nekavējoties **sazinieties ar slimnīcu**, lai saņemtu ieteikumus.

Flolan ietekme uz asinsspiedienu un sirdsdarbības ātrumu

Flolan var izraisīt paātrinātu vai palēninātu sirdsdarbību. Jums var arī pārmērīgi pazemināties asinsspiediens. Flolan terapijas laikā Jums kontrolēs sirdsdarbības ātrumu un asinsspiedienu. Pazemināta asinsspiediena simptomi ir **reibonis** un **samaņas zudums**.

Ja Jums rodas šādi simptomi, **ziņojiet par to ārstam**. Jums var būt nepieciešams samazināt devu vai pārtraukt infūziju.

Citas zāles un Flolan

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Dažas zāles var ietekmēt Flolan darbību vai palielināt blakusparādību risku. Arī Flolan var ietekmēt dažu zāļu darbību, ja tās lieto vienlaikus. Pie tām pieder:

- zāles, ko izmanto **paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai**;
- zāles, ko izmanto **lai novērstu asins recekļu veidošanos**;
- zāles, ko izmanto **asins recekļu šķīdināšanai**;
- zāles, ko izmanto **iekaisuma vai sāpju ārstēšanai** (tās dēvē arī par “NPL”);
- digoksīns (izmanto **sirds slimības ārstēšanai**).

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no šīm zālēm.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Ja Jums iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, jo grūtniecības laikā Jūsu slimības simptomi var paasināties.

Nav zināms, vai Flolan sastāvdaļas izdalās mātes pienā. **Flolan terapijas laikā Jums jāpārtrauc bērna barošana ar krūti**.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ārstēšana var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus, ja nejūtaties labi.

Flolan satur nātriju.

3. Kā lietot Flolan

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta vai farmaceita norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Jūsu ārsts izlems, kāds daudzums Flolan Jums jālieto. Jums lietojamais daudzums ir atkarīgs no Jūsu ķermeņa masas un slimības veida. Jūsu deva var tikt palielināta vai samazināta atkarībā no tā, cik labi Jūs reaģējat uz ārstēšanu.

Flolan ievada lēnas infūzijas (pilienu) veidā vēnā.

Pulmonālā arteriālā hipertensija

Pirmoreiz zāles Jums lietos slimnīcā. Tas vajadzīgs tādēļ, lai ārsts Jūs varētu novērot un atrast Jums vispiemērotāko devu.

Jums tiks sākta Flolan infūzija. Deva tiks palielināta, līdz simptomi būs mazinājušies un jebkuras blakusparādības — kontrolējamas. Kad būs noskaidrota vispiemērotākā deva, vienā no Jūsu vēnām pastāvīgi ievietos caurulīti. Terapiju Jums var veikt, izmantojot infūziju sūkni.

Nieru dialīze

Flolan infūzija Jums tiks veikta visu dialīzes laiku.

Flolan lietošana mājās (tikai pulmonālās arteriālās hipertensijas ārstēšanai)

Ja lietosit terapiju pats sev mājās, Jūsu ārsts vai medmāsa Jums parādīs, kā sagatavot un lietot Flolan. Viņi arī ieteiks, kā pārtraukt ārstēšanu, ja nepieciešams. Flolan lietošana jāpārtrauc pakāpeniski. Ir ļoti svarīgi, lai Jūs rūpīgi ievērotu **visus** viņu norādījumus.

Flolan ir pieejams pulvera veidā stikla flakonā. Pirms lietošanas tas jāizšķīdina iepakojumam pievienotajā šķīdumā. Šis šķīdums nesatur konservantus. Ja zināms šķīduma daudzums ir palicis pāri, tas jāizmet.

Injekciju caurulītes kopšana

Ja Jums vēnā ir ievietota “caurulīte”, ir **ļoti svarīgi** uzturēt šo zonu tīru, jo pretējā gadījumā Jums var rasties infekcija. Jūsu ārsts vai medicīnas māsa parādīs, kā tīrīt “caurulīti” un zonu ap to. Ir ļoti svarīgi, lai Jūs rūpīgi ievērotu visus viņu norādījumus.

Ja esat lietojis Flolan vairāk nekā noteikts

Ja domājat, ka esat lietojis vai saņēmis Flolan vairāk nekā noteikts, **nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību**. Pārdozēšanas simptomi var būt galvassāpes, slikta dūša, vemšana, paātrināta sirdsdarbība, siltuma vai tirpšanas sajūta vai sajūta, ka Jūs varētu zaudēt samaņu (ģīboņa/reiboņa sajūta).

Ja esat aizmirsis lietot Flolan

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Flolan

Flolan lietošana jāpārtrauc pakāpeniski. Ja ārstēšanu pārtrauc pārāk ātri, var rasties būtiskas blakusparādības, tostarp reibonis, vājums un apgrūtināta elpošana. Ja Jums ir problēmas ar infūziju sūkni vai injekciju caurulīti, kuru dēļ tiek pārtraukta vai nav iespējama ārstēšana ar Flolan, nekavējoties **sazinieties ar ārstu, medmāsu vai slimnīcu**.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties informējiet ārstu vai medmāsu, ja šīs var būt asins infekcijas, pazemināta asinsspiediena vai būtiskas asiņošanas pazīmes:

- Jūs jūtat, ka Jūsu sirds sitas straujāk, vai Jums ir sāpes krūtīs vai elpas trūkums;
- Jums ir reibonis vai pirms ģīboņa sajūta, jo īpaši pieceļoties;

- Jums ir drudzis vai drebuļi;
- Jums ir biežāki vai ilgāki asiņošanas periodi.

Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

Ļoti biežas blakusparādības

Tās var rasties **vairāk nekā 1 no 10** cilvēkiem:

- galvassāpes;
- sāpes žoklī;
- sāpes;
- vemšana;
- slikta dūša (nelabums);
- caureja;
- sejas pietvīkums.

Biežas blakusparādības

Tās var rasties **līdz 1 no 10** cilvēkiem:

- asins infekcija (*septicēmija*);
- paātrināta sirdsdarbība;
- lēna sirdsdarbība;
- pazemināts asinsspiediens;
- asiņošana dažādās vietās un lielāka nosliece uz asinsizplūdumiem nekā parasti, piemēram, asiņošana no deguna vai smaganām;
- diskomforta sajūta vai sāpes vēderā;
- sāpes krūtīs;
- sāpes locītavās;
- trauksmainība, nervozitāte;
- izsitumi;
- sāpes injekcijas vietā.

Biežas blakusparādības, kas konstatējamās ar asins analīžu palīdzību:

- samazināts trombocītu (šūnu, kuras palīdz asinīm sarecēt) skaits.

Retākas blakusparādības

Tās var rasties **līdz 1 no 100** cilvēkiem:

- svīšana;
- sausuma sajūta mutē.

Retas blakusparādības

Tās var rasties **līdz 1 no 1 000** cilvēkiem:

- infekcija injekcijas vietā.

Ļoti retas blakusparādības

Tās var rasties **līdz 1 no 10 000** cilvēkiem:

- spiediena sajūta krūškurvī;
- noguruma, vājuma sajūta;
- uzbudinājums;
- bāla āda;
- apsārtums injekcijas vietā;
- paaugstināta vairogdziedzera aktivitāte;
- injekciju katetra nosprostošanās.

Citas blakusparādības

Nav zināms, cik daudz cilvēkiem tās var rasties:

- šķidruma uzkrāšanās plaušās (plaušu tūska);
- paaugstināts cukura (glikozes) līmenis asinīs.

5. Kā uzglabāt Flolan

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāt Flolan sausā vietā.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Nesasadēt.

Pulmonālā arteriālā hipertensija

Pēc Flolan pulvera izšķīdināšanas un atšķaidīšanas to vislabāk lietot nekavējoties. Ja Flolan Jums tiek ievadīts, izmantojot infūziju sūkni, var izmantot “aukstuma maisiņu”, lai saglabātu šķīduma temperatūru.

Izmantojot “aukstuma maisiņu”, nepieciešamības gadījumā šķīdumu sūknī var glabāt līdz 24 stundām 2–8 °C temperatūrā. Dienas laikā aukstuma maisiņš regulāri jāmaina, lai saglabātu šķīduma temperatūru.

Ja nelietojat “aukstuma maisiņu”, šķīdumu sūknī var uzglabāt:

- līdz 12 stundām 25 °C temperatūrā, ja tas ir tikko pagatavots;
- maksimāli 8 stundas, ja tas ir pagatavots iepriekš un ticis uzglabāts 2–8 °C temperatūrā.

Nieru dialīze

Pēc Flolan izšķīdināšanas un atšķaidīšanas neizlietoto šķīdumu var uzglabāt 25 °C temperatūrā un izlietot 12 stundu laikā.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Flolan satur

Aktīvā viela ir epoprostenola nātrijs sāls. Flolan šķīdums injekcijām ir pieejams dažādos stiprumos.

Katrs flakons satur:

- 0,5 mg epoprostenola nātrijs sāls vai
- 1,5 mg epoprostenola nātrijs sāls.

Citas sastāvdaļas ir mannīts, glicīns, nātrijs hlorīds, nātrijs hidroksīds un ūdens.

Flolan ārējais izskats un iepakojums

Šķīdums injekcijām

Flolan ir šķīdums injekcijām, kas pagatavots no pulvera un šķīduma. Pulveris ir balts vai gandrīz balts, un šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains.

Izmantošanai pulmonālās arteriālās hipertensijas ārstēšanā ir pieejami četri Flolan iepakojumi, katra iepakojuma saturs ir šāds:

- viens flakons ar 0,5 mg pulvera, viens vai divi flakoni ar šķīdinātāju un filtrs;
- viens flakons ar 1,5 mg pulvera, viens vai divi flakoni ar šķīdinātāju un filtrs;
- viens flakons ar 0,5 mg pulvera;
- viens flakons ar 1,5 mg pulvera.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

[Skatīt I pielikumu — aizpilda nacionāli]

{Nosaukums un adrese}

<{tel.}>

<{fakss}>

<{e-pasts}>

Šīs zāles Eiropas ekonomiskās zonas (EEA) dalībvalstīs ir reģistrētas ar šādiem nosaukumiem:

[Skatīt I pielikumu I aizpilda nacionāli]

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

[Aizpilda nacionāli]

<-----

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai medicīnas vai veselības aprūpes speciālistiem:

7. INFORMĀCIJA VESELĪBAS APRŪPES SPECIĀLISTIEM

Nieru dialīze

Nieru dialīzei pieejams tikai viens iepakojums:

- viens flakons ar 0,5 mg pulvera un viens flakons ar šķīdinātāju.

Šķīdināšana

1. Izmantojiet tikai izšķīdināšanai paredzēto šķīdinātāju.
2. Ievelciet aptuveni 10 ml šķīdinātāja sterilā šļircē, injicējiet to flakonā ar 0,5 mg liofilizētā Flolan pulvera un viegli sakratiet, līdz pulveris izšķīdis.
3. Ievelciet iegūto Flolan šķīdumu šļircē, injicējiet to atpakaļ flakonā ar atlikušo šķīdinātāju un rūpīgi sajauciet.

Šis šķīdums tagad tiek dēvēts par koncentrēto šķīdumu un satur 10 000 nanogramus/ml Flolan. Tālākai atšķaidīšanai pirms lietošanas ir derīgs tikai šāds koncentrētais šķīdums. Kad 0,5 mg Flolan pulvera ir izšķīdināti 50 ml šķīdinātāja, rezultātā iegūtā šķīduma injekcijām pH vērtība ir aptuveni 10,5, bet nātrijs jonu saturs — aptuveni 56 mg.

Atšķaidīšana

Koncentrēto šķīdumu parasti pirms lietošanas atšķaida. To var atšķaidīt ar nātrija hlorīda 0,9 % šķīdumu, nepārsniedzot attiecību 6 tilpuma vienības 0,9 % nātrija hlorīda šķīduma uz 1 tilpuma vienību koncentrētā šķīduma, proti, 50 ml koncentrētā šķīduma tālāk jāatšķaida ar ne vairāk kā 300 ml 0,9 % nātrija hlorīda šķīduma.

Citi biežāk lietoti intravenozi ievadāmie šķīdumi nav piemēroti koncentrētā šķīduma atšķaidīšanai, jo netiek sasniegta nepieciešamā pH vērtība. Vidē ar zemu pH vērtību Flolan šķīdumi ir mazāk stabili.

Lai atšķaidītu koncentrēto šķīdumu, ievelciet to lielākā šļircē un pēc tam uzlieciet tai iepakojumam pievienoto sterilo filtru.

Ievadiet koncentrēto šķīdumu tieši izvēlētajā šķīdumā infūzijām, piemērojot stingru, bet ne pārmērīgu spiedienu; parasti 50 ml koncentrētā šķīduma filtrēšanai nepieciešamais laiks ir 70 sekundes. Kārtīgi sajauciet.

Filtru drīkst lietot tikai vienreiz, un pēc tam tas jāizmet.

Izšķīdinot un atšķaidot saskaņā ar iepriekš sniegtajiem norādījumiem, pH vērtība Flolan šķīdumam infūzijām ir aptuveni 10, un 25 °C temperatūrā tas aptuveni 12 stundas saglabās 90 % no sākotnējā stipruma.

Infūzijas ātruma aprēķināšana

Infūzijas ātrumu var aprēķināt, izmantojot šādu formulu:

$$\begin{array}{l} \text{Infūzijas} \\ \text{ātrums} \\ \text{(ml/min)} \end{array} = \frac{\text{deva (nanogrami/kg/min)} \times \text{ķermeņa masa (kg)}}{\text{šķīduma koncentrācija (nanogrami/ml)}}$$

$$\text{Infūzijas ātrums (ml/h)} = \text{infūzijas ātrums (ml/min)} \times 60$$

Lai ievadītu ar sūkni, kas var pastāvīgi nodrošināt nelielu infūziju tilpumu, atbilstošus koncentrētā šķīduma alikvotus ar atšķaidīt ar sterilu 0,9 % nātrija hlorīda šķīdumu.

Pulmonālā arteriālā hipertensija

Pulmonālas arteriālās hipertensijas ārstēšanai ir pieejami četri iepakojumi:

- viens flakons ar 0,5 mg pulvera, viens vai divi flakoni ar šķīdinātāju un filtrs;
- viens flakons ar 1,5 mg pulvera, viens vai divi flakoni ar šķīdinātāju un filtrs;
- viens flakons ar 0,5 mg pulvera;
- viens flakons ar 1,5 mg pulvera.

Visi iepakojuma lielumi visos tirgos var nebūt pieejami.

Vispirms jāizmanto iepakojums, kurā ir šķīdinātājs. Ilgstošas Flolan terapijas laikā šķīduma galīgo koncentrāciju var paaugstināt, pievienojot vēl 0,5 mg vai 1,5 mg no flakona ar liofilizētu Flolan. Šķīduma galīgās koncentrācijas paaugstināšanai var izmantot tikai flakonus ar tādu pašu zāļu daudzumu kā sākotnēji lietotajā iepakojumā.

Šķīdināšana

1. Izmantojiet tikai šķīdināšanai paredzēto šķīdinātāju.
2. Ievelciet aptuveni 10 ml šķīdinātāja sterilā šļircē, injicējiet to flakonā ar Flolan pulveri un viegli sakratiet, līdz pulveris izšķīdis.
3. Ievelciet iegūto Flolan šķīdumu šļircē, injicējiet to atpakaļ flakonā ar atlikušo šķīdinātāju un rūpīgi sajauciet.

Šādu šķīdumu tagad sauc par koncentrēto šķīdumu, un tas satur vai nu 10 000 (0,5 mg stipruma gadījumā) vai 30 000 nanogramus Flolan vienā ml (1,5 mg stipruma gadījumā). Tālākai atšķaidīšanai pirms lietošanas ir derīgs tikai šāds koncentrētais šķīdums. Kad 0,5 mg Flolan pulvera ir izšķīdināti 50 ml šķīdinātāja, rezultātā iegūtā šķīduma injekcijām pH vērtība ir aptuveni 10,5, bet nātrija jonu saturs — aptuveni 56 mg.

Atšķaidīšana

Pulmonālās arteriālās hipertensijas ārstēšanai Flolan var lietot vai nu koncentrēta šķīduma, vai atšķaidītā veidā. Izšķīdinātā Flolan tālākai atšķaidīšanai drīkst izmantot tikai iepakojumam pievienoto šķīdinātāju. Ja Flolan paredzēts izmantot pulmonālās arteriālās hipertensijas ārstēšanai, 0,9 % nātrija hlorīda šķīdumu nedrīkst izmantot.

Lai atšķaidītu koncentrēto šķīdumu, ievelciet to lielākā šļircē un pēc tam uzlieciet tai iepakojumam pievienoto sterilo filtru.

Ievadiet koncentrēto šķīdumu tieši šķīdinātājā, piemērojot stingru, bet ne pārmērīgu spiedienu; parasti 50 ml koncentrētā šķīduma filtrēšanai nepieciešamais laiks ir 70 sekundes. Kārtīgi sajauciet.

Filtru drīkst lietot tikai vienreiz, un pēc tam tas jāizmet.

Pulmonālās arteriālās hipertensijas ārstēšanā parasti izmanto šādas koncentrācijas:

- 5 000 nanogrami/ml — viena 0,5 mg Flolan flakona saturs izšķīdināts un atšķaidīts ar šķīdinātāju līdz kopējam tilpumam 100 ml;
- 10 000 nanogrami/ml — divu 0,5 mg Flolan flakonu saturs izšķīdināts un atšķaidīts ar šķīdinātāju līdz kopējam tilpumam 100 ml;
- 15 000 nanogrami/ml — viena 1,5 mg Flolan flakona saturs izšķīdināts un atšķaidīts ar šķīdinātāju līdz kopējam tilpumam 100 ml.

Infūzijas ātruma aprēķināšana

Infūzijas ātrumu var aprēķināt, izmantojot šādu formulu:

$$\begin{array}{l} \text{Infūzijas} \\ \text{ātrums} \\ \text{(ml/min)} \end{array} = \frac{\text{deva (nanogrami/kg/min)} \times \text{ķermeņa masa (kg)}}{\text{šķīduma koncentrācija (nanogrami/ml)}}$$

$$\text{Infūzijas ātrums (ml/h)} = \text{infūzijas ātrums (ml/min)} \times 60$$

Flolan ilgstošas lietošanas gadījumā var būt nepieciešams lielāks infūzijas ātrums un — līdz ar to — šķīdumi ar augstāku koncentrāciju.

Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Glabāt sausā vietā.

Nesaldēt.

Visiem izmantotajiem aukstuma maisiņiem jāspēj uzturēt pagatavotā šķīduma temperatūru.

Visā lietošanas laikā uzglabāt 2–8 °C temperatūrā.

Izšķīdināšana un atšķaidīšana jāveic tieši pirms lietošanas.

Šķīdinātājs nesatur konservantus, tādēļ flakonu drīkst lietot tikai vienreiz, un pēc tam tas jāizmet.