CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VELETRI, 0,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji
VELETRI, 1,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 0,531 mg epoprostenolu sodowego, co odpowiada 0,5 mg epoprostenolu *(Epoprostenolum)*.
Jeden mililitr roztworu po rekonstytucji zawiera 0,1 miligrama epoprostenolu (w postaci epoprostenolu sodowego) (0,5 mg epoprostenolu w 5 ml rozpuszczalnika).

Każda fiolka zawiera 1,593 mg epoprostenolu sodowego, co odpowiada 1,5 mg epoprostenolu (Epoprostenolum).
Jeden mililitr roztworu po rekonstytucji zawiera 0,3 miligrama epoprostenolu (w postaci epoprostenolu sodowego) (1,5 mg epoprostenolu w 5 ml rozpuszczalnika).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Proszek w kolorze białym do białawego.
pH rozcieńczonego roztworu, patrz punkt 4.4.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Wskazania do stosowania produktu VELETRI:

Tętnicze nadciśnienie płucne

Produkt VELETRI jest wskazany do stosowania w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (samoistnego lub wrodzonego, a także związanego z chorobami tkanki łącznej) u pacjentów w klasie czynnościowej III-IV według WHO, w celu poprawy wydolności wysiłkowej (patrz punkt 5.1).

Hemodializa

Produkt VELETRI jest wskazany do stosowania podczas hemodializy w sytuacjach nagłych, w których zastosowanie heparyny obarczone jest wysokim ryzykiem wywołania lub nasilenia krwawienia lub jeśli stosowanie heparyny jest przeciwwskazane z innych przyczyn (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Tętnicze nadciśnienie płucne

Produkt VELETRI jest przeznaczony do podawania wyłącznie w ciągłej infuzji dożylnej.

Leczenie musi być rozpoczynane i monitorowane wyłącznie przez lekarza doświadczonego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

Zakres dawek w podawaniu krótkotrwałym

Poniższą procedurę należy przeprowadzić w szpitalu wyposażonym we właściwy sprzęt do resuscytacji.
W celu określenia szybkości długotrwałej infuzji należy dokonać oceny zakresu dawek w trakcie krótkotrwałego podawania leku przez obwodowe lub centralne dojście żylne. Infuzję należy rozpocząć od dawki 2 nanogramów/kg mc./min i zwiększać o 2 nanogramy/kg mc./min co 15 minut lub więcej, aż do uzyskania maksymalnego korzystnego efektu hemodynamicznego lub wystąpienia działania farmakologicznego ograniczającego dalsze zwiększanie dawki.
Jeśli stosowana początkowo dawka 2 nanogramy/kg mc./min nie jest tolerowana przez pacjenta, należy określić mniejszą tolerowaną przez pacjenta dawkę.

Długotrwała ciągła infuzja

Długotrwała ciągła infuzja produktu leczniczego VELETRI powinna być podawana przez centralny dostęp dożylny. Dopuszczalne jest czasowe podawanie poprzez obwodowe wkłucie żylne, przez czas niezbędny do założenia dostępu centralnego. Długotrwała infuzja powinna być rozpoczęta od dawki mniejszej o 4 nanogramy/kg mc./min od maksymalnej tolerowanej dawki, która została ustalona wcześniej, podczas określania zakresu dawek w trakcie krótkotrwałego podawania. Jeżeli maksymalna tolerowana dawka wynosi 5 nanogramów/kg mc./min lub mniej, długotrwałą infuzję należy rozpocząć od dawki 1 ng/kg mc./min.

Dostosowanie dawkowania

Zmiany szybkości długotrwałej infuzji powinny być dokonywane w oparciu o utrzymywanie się, nasilenie bądź ponowne wystąpienie objawów tętniczego nadciśnienia płucnego, lub w oparciu o wystąpienie działań niepożądanych spowodowanych stosowaniem nadmiernych dawek produktu leczniczego VELETRI.

Generalnie należy oczekiwać, że zaistnieje konieczność zwiększenia dawki w porównaniu z dawką, którą podawano na początku długotrwałej infuzji. Należy rozważyć zwiększenie dawki, jeżeli objawy tętniczego nadciśnienia płucnego utrzymują się lub wystąpiły ponownie po początkowej poprawie. Szybkość infuzji należy zwiększać jednorazowo o 1 do 2 nanogramów/kg mc./min w odstępach czasu wystarczających dla oceny odpowiedzi klinicznej pacjenta; odstępy takie powinny wynosić co najmniej 15 minut. Po ustaleniu nowej szybkości infuzji należy obserwować pacjenta i monitorować jego ciśnienie krwi w pozycji stojącej i leżącej oraz częstość akcji serca przez kilka godzin, aby upewnić się, że nowa dawka jest tolerowana.

W trakcie długotrwałej infuzji wystąpienie zależnych od dawki objawów farmakologicznych (podobnych do objawów obserwowanych w czasie krótkotrwałego podawania w celu określenia zakresu dawek) może wymagać zmniejszenia szybkości infuzji. Jednakże objawy niepożądane mogą czasami ustąpić bez zmiany dawkowania. Dawkowanie powinno być zmniejszane stopniowo, o 2 nanogramy/kg mc./min, w odstępach 15-minutowych lub dłuższych, aż do ustąpienia objawów ograniczających dawkę. Należy unikać nagłego odstawienia produktu VELETRI lub gwałtownego, znacznego zmniejszenia szybkości infuzji z uwagi na ryzyko ostrego nawrotu objawów (efektu odbicia), który może prowadzić do zgonu pacjenta (patrz punkt 4.4). Z wyjątkiem sytuacji zagrożenia życia pacjenta (np. utrata świadomości, zapaść itp.) szybkość infuzji powinna być zmieniana wyłącznie na polecenie lekarza.

Hemodializa

Produkt VELETRI przeznaczony jest do podawania wyłącznie w ciągłej infuzji dożylnej albo bezpośrednio do przewodów doprowadzających krew do dializatora.

U dorosłych za skuteczny uznano następujący schemat infuzji:
- Przed dializą: 4 nanogramy/kg mc./min dożylnie przez 15 min.
- Podczas dializy: 4 nanogramy/kg mc./min do wejścia tętniczego dializatora.

Infuzję należy przerwać jednocześnie z zakończeniem dializy.
Zalecane dawkowanie podczas hemodializy może być zwiększone wyłącznie, jeśli jednocześnie uważnie monitorowane jest ciśnienie tętnicze krwi pacjenta.

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak informacji na temat stosowania produktu leczniczego VELETRI u pacjentów w wieku powyżej 65 lat podczas hemodializy lub w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Generalnie, w przypadku pacjentów w podeszłym wieku dawkę należy dobierać bardzo ostrożnie z uwagi na większą częstość występowania zaburzeń czynności wątroby, nerek (w przypadku tętniczego nadciśnienia płucnego) lub serca oraz ze względu na choroby towarzyszące lub stosowanie innych leków.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu VELETRI u dzieci.

Sposób podawania

Długotrwałe podawanie produktu VELETRI prowadzone jest drogą dożylną przez centralny cewnik żylny przy użyciu przenośnej pompy infuzyjnej. Pacjent musi być odpowiednio przeszkolony w zakresie wszystkich aspektów pielęgnacji centralnego cewnika żylnego, aseptycznego przygotowywania roztworu produktu VELETRI do infuzji dożylnej, jak również przygotowywania i wymiany zbiornika z lekiem w pompie infuzyjnej oraz zestawu do infuzji.

Dodatkowe informacje dotyczące możliwych odpowiednich materiałów, pomp ambulatoryjnych oraz instrukcji dotyczących podłączania systemów dostępu i.v., przeznaczonych do podawania produktu VELETRI, wymienione są w punkcie 6.6.

Zmniejszenie ryzyka zakażenia krwi związanego z cewnikiem

Szczególną uwagę należy zwrócić na zalecenia podane poniżej oraz w punkcie 4.4, bowiem ich przestrzeganie może zmniejszyć ryzyko zakażeń krwi związanych z cewnikiem.

Pielęgnacja centralnego cewnika żylnego i miejsca wyjścia cewnika powinna być zgodna z przyjętymi zasadami medycznymi.

Wolno stosować wyłącznie zestawy infuzyjne z przepływowym filtrem 0,22 mikrona, umieszczonym pomiędzy pompą infuzyjną, a centralnym cewnikiem żylnym. Zaleca się stosowanie filtrów z hydrofilową membraną z polieterosulfonu. Zestaw do infuzji i filtr przepływowy muszą być wymieniane co 48 godzin lub częściej (patrz punkt 6.6).

Przygotowanie roztworu produktu leczniczego VELETRI do podania dożylnego

Roztwór po rekonstytucji należy skontrolować przed dalszym rozcieńczeniem. Nie wolno podawać produktu w razie stwierdzenia zmiany zabarwienia roztworu lub obecności cząstek stałych. Po rekonstytucji roztwór należy natychmiast rozcieńczyć do ostatecznego stężenia.
Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Produktu VELETRI nie wolno podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus).

4.3 Przeciwwskazania

Produkt VELETRI jest przeciwwskazany u pacjentów:
- ze stwierdzoną nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- z zastoinową niewydolnością serca spowodowaną ciężką dysfunkcją lewej komory.

Produktu VELETRI nie wolno stosować długotrwale u pacjentów, u których w czasie określania zakresu dawek wystąpił obrzęk płuc.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wartość pH rozcieńczonego, gotowego do podania roztworu maleje wraz z rozcieńczeniem, i wynosi od 12,0 dla stężenia 90 000 ng/ml przez 11,7 dla stężenia 45 000 ng/ml do 11,0 dla stężenia 3000 ng/ml. W związku z tym podawanie do żył obwodowych powinno być ograniczone do krótkiego okresu, z zastosowaniem małego stężenia.

Z powodu wysokiego pH końcowego roztworu do infuzji podczas podawania leku należy zachować szczególną ostrożność, aby uniknąć podania leku poza światło naczynia, co grozi uszkodzeniem otaczających tkanek.

Produkt VELETRI jest lekiem silnie rozszerzającym naczynia krwionośne, zarówno krążenia płucnego jak i systemowego. Działanie leku na układ krążenia zanika w ciągu 30 minut od zakończenia infuzji.

Produkt VELETRI jest silnym inhibitorem agregacji płytek, dlatego należy brać pod uwagę zwiększone ryzyko powikłań krwotocznych, w szczególności u pacjentów z innymi czynnikami ryzyka krwawienia (patrz punkt 4.5).

W przypadku nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi podczas podawania produktu leczniczego VELETRI, należy zmniejszyć dawkę lub przerwać infuzję. W razie przedawkowania produktu, zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi może być znaczne i może prowadzić do utraty świadomości (patrz punkt 4.9).

Podczas podawania produktu leczniczego VELETRI należy monitorować ciśnienie tętnicze krwi i częstość akcji serca.

Produkt VELETRI może spowodować zarówno spowolnienie jak i przyspieszenie rytmu serca. Uważa się, że zmiany te zależą zarówno od początkowej częstości akcji serca, jak i od szybkości infuzji produktu leczniczego VELETRI.

Wpływ produktu leczniczego VELETRI na częstość akcji serca może być maskowany przez równoczesne stosowanie leków wpływających na odruchy sercowo-naczyniowe.

Należy zachować wyjątkową ostrożność u pacjentów z chorobą wieńcową.

Zgłaszano przypadki zwiększenia stężenia glukozy w surowicy (patrz punkt 4.8).

Rozpuszczalnik nie zawiera żadnych środków konserwujących, dlatego fiolkę należy użyć tylko jeden raz, a następnie wyrzucić.

Tętnicze nadciśnienie płucne

U niektórych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, w czasie krótkotrwałego podawania produktu w celu określenia zakresu dawek, dochodzi do wystąpienia obrzęku płuc, który może być związany z żylno-okluzyjną chorobą płuc. Produktu VELETRI nie wolno stosować długotrwale u pacjentów, u których w czasie określania zakresu dawek wystąpił obrzęk płuc (patrz punkt 4.3).

Należy unikać nagłego odstawienia leku lub przerwania infuzji, z wyjątkiem sytuacji zagrożenia życia pacjenta. Nagłe przerwanie leczenia może wywołać nawrót tętniczego nadciśnienia płucnego (efekt odbicia), prowadzący do zawrotów głowy, osłabienia, nasilonej duszności i mogący prowadzić do zgonu pacjenta (patrz punkt 4.2).

Produkt VELETRI podawany jest w ciągłej infuzji przez założony na stałe centralny dostęp żylny, za pomocą małej przenośnej pompy infuzyjnej. Tym samym leczenie produktem VELETRI wymaga zaangażowania samego pacjenta w sterylne przygotowywanie leku, jego podawanie i dbałość o założony na stałe centralny dostęp żylny, jak również wymaga zapewnienia pacjentowi dostępu do intensywnej i nieustannej edukacji.

Podczas przygotowywania leku i pielęgnacji dostępu żylnego należy stosować zasady aseptyki. Nawet krótka przerwa w podawaniu produktu VELETRI może spowodować gwałtowne, objawowe pogorszenie stanu pacjenta. Decyzję o podawaniu produktu VELETRI w tętniczym nadciśnieniu płucnym należy podejmować w oparciu o świadomość pacjenta, że istnieje duże prawdopodobieństwo konieczności leczenia produktem VELETRI przez długi czas, prawdopodobnie przez lata. Należy również wziąć pod uwagę zdolność pacjenta do zaakceptowania oraz do odpowiedniej pielęgnacji i obsługi założonego na stałe dostępu żylnego i pompy infuzyjnej.

Hemodializa

Działanie produktu VELETRI obniżające ciśnienie tętnicze krwi może być nasilone przez zastosowanie buforu octanowego w płynie dializacyjnym podczas hemodializy.

Podczas hemodializy z zastosowaniem produktu VELETRI należy upewnić się, że pojemność minutowa serca utrzymywana jest na poziomie zapewniającym niezmniejszony transport tlenu do tkanek obwodowych.

Produkt VELETRI nie jest typowym lekiem przeciwkrzepliwym. Epoprostenol był z powodzeniem stosowany zamiast heparyny podczas hemodializy, jednakże w niewielkim odsetku dializ nastąpiło krzepnięcie krwi w obiegu dializatora, wymagające przerwania dializy. Podczas stosowania samego epoprostenolu, pomiary takich parametrów jak aktywowany czas krzepnięcia krwi, mogą być mało wiarygodne.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w fiolce, więc uznaje się go za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Zaleca się standardowe monitorowanie parametrów krzepnięcia krwi u pacjentów, którzy podczas podawania produktu VELETRI otrzymują równocześnie leki przeciwkrzepliwe.

Rozszerzające naczynia działanie produktu VELETRI może nasilać lub ulegać nasileniu przez równoczesne stosowanie innych produktów rozszerzających naczynia.

Podobnie jak odnotowano w przypadku innych analogów prostaglandyn, produkt VELETRI może zmniejszać skuteczność trombolityczną tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA) poprzez zwiększenie jego klirensu wątrobowego.

W razie równoczesnego stosowania produktu VELETRI i NLPZ lub innych leków wpływających na agregację płytek, może dojść do zwiększenia ryzyka krwawienia.

U pacjentów otrzymujących digoksynę po rozpoczęciu stosowania produktu VELETRI może dojść do zwiększenia stężenia digoksyny, które – chociaż przemijające – może mieć znaczenie kliniczne u pacjentów podatnych na toksyczne działanie digoksyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania epoprostenolu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Wobec braku alternatywnych leków epoprostenol może być stosowany u kobiet, które zdecydują się na kontynuację ciąży, pomimo znanego zagrożenia związanego z tętniczym nadciśnieniem płucnym w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy epoprostenol lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Podczas leczenia produktem VELETRI należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Brak jest danych dotyczących wpływu epoprostenolu na płodność u ludzi. Badania wpływu na reprodukcję na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Tętnicze nadciśnienie płucne i leczenie tej choroby może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Brak danych dotyczących wpływu produktu VELETRI stosowanego podczas hemodializy na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Zdarzenia niepożądane zostały przedstawione poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowana jest następująco: bardzo często ≥ 1/10 (≥ 10%); często ≥ 1/100 i < 1/10 (≥ 1% i < 10%); niezbyt często ≥ 1/1 000 i < 1/100 (≥ 0,1% i < 1%); rzadko ≥ 1/10 000 i < 1/1 000 (≥ 0,01% i < 0,1%); bardzo rzadko < 1/10 000 (< 0,01%) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	Posocznica (przeważnie związana z systemem do podawania produktu VELETRI)[1]
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często	Zmniejszenie liczby płytek, krwawienie o różnej lokalizacji (np. płucne, z przewodu pokarmowego, z nosa, wewnątrzczaszkowe, pozabiegowe, zaotrzewnowe)
Nieznana	Splenomegalia, hipersplenizm
Zaburzenia endokrynologiczne	
Bardzo rzadko	Nadczynność tarczycy
Zaburzenia psychiczne	
Często	Lęk, nerwowość
Bardzo rzadko	Pobudzenie
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Bóle głowy
Zaburzenia serca	
Często	Częstoskurcz[2], rzadkoskurcz[3]
Nieznana	Niewydolność serca ze zwiększoną pojemnością minutową

Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo często	Uderzenia gorąca na twarzy (widoczne nawet u znieczulonych pacjentów)
Często	Niedociśnienie
Bardzo rzadko	Bladość
Nieznana	Wodobrzusze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Nieznana	Obrzęk płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Nudności, wymioty, biegunka
Często	Kolka brzuszna, niekiedy zgłaszana jako uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej
Niezbyt często	Suchość w jamie ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Wysypka
Niezbyt często	Nadmierna potliwość
Nieznana	Pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	Ból szczęki
Często	Bóle stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Ból (nieokreślony)
Często	Ból w miejscu wstrzyknięcia*, ból w klatce piersiowej
Rzadko	Miejscowe zakażenie*
Bardzo rzadko	Rumień w okolicy wkłucia*, zatkanie długiego cewnika dożylnego*, męczliwość, ucisk w klatce piersiowej
Badania diagnostyczne	
Nieznana	Zwiększenie stężenia glukozy we krwi

* Związane z systemem do podawania epoprostenolu

[1] Odnotowano zakażenia związane z cewnikiem, wywołane przez mikroorganizmy nie zawsze uważane za patogeny (w tym mikrokoki).

[2] Odnotowano częstoskurcz w reakcji na podanie epoprostenolu w dawkach 5 nanogramów/kg mc./min i mniejszych.

[3] Rzadkoskurcz, niekiedy z towarzyszącym niedociśnieniem ortostatycznym, występował u zdrowych ochotników przy podawaniu epoprostenolu w dawkach przekraczających 5 nanogramów/kg mc./min. Rzadkoskurcz związany ze znacznym zmniejszeniem skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi wystąpił po podaniu dożylnym epoprostenolu w dawce odpowiadającej dawce 30 nanogramów/kg mc./min u zdrowych świadomych ochotników.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Głównym objawem przedawkowania będzie najprawdopodobniej niedociśnienie.

Zasadniczo objawy obserwowane po przedawkowaniu produktu VELETRI odpowiadają nasilonym objawom działania farmakologicznego leku (tj. niedociśnieniu i jego powikłaniom).
W razie przedawkowania należy zmniejszyć dawkę lub przerwać infuzję i wdrożyć odpowiednie leczenie podtrzymujące, np. zwiększenie objętości osocza i(lub) modyfikację szybkości podawania leku przez pompę infuzyjną.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzakrzepowe, leki hamujące agregację płytek z wyłączeniem heparyny, kod ATC: B01AC09
Wartość pH produktu VELETRI jest większa niż pH innych produktów zawierających epoprostenol.

W porównaniu z innymi rozcieńczonymi roztworami epoprostenolu, które buforowane są przy użyciu glicyny, produkt VELETRI zawiera argininę o mniejszej pojemności buforowej. W związku z tym wartość pH rozcieńczonego roztworu ma większy zakres. Wartość pH roztworu maleje wraz z rozcieńczeniem od 12,0 dla stężenia 90 000 ng/ml przez 11,7 dla stężenia 45 000 ng/ml do 11,0 dla stężenia 3 000 ng/ml.

Badania opisane poniżej w podpunkcie „Rezultat działania farmakodynamicznego” dotyczą badań przeprowadzonych z użyciem roztworu epoprostenolu buforowanego glicyną i o wartości pH od 10,3 do 10,8 (Flolan).

Mechanizm działania

Jednosodowa sól epoprostenolu, naturalnie występującej prostaglandyny produkowanej przez błonę wewnętrzną naczyń krwionośnych. Epoprostenol jest najsilniejszym ze znanych inhibitorów agregacji płytek krwi. Jest także silnym lekiem rozszerzającym naczynia.

Większość swych działań epoprostenol wywiera przez stymulację cyklazy adenylowej, co prowadzi do zwiększenia wewnątrzkomórkowego stężenia cyklicznego 3’5’ adenozynomonofosforanu (cAMP). Podczas badania ludzkich płytek krwi została opisana sekwencja stymulacji cyklazy adenylowej i następującej po niej aktywacji fosfodiesterazy. Zwiększone stężenie cAMP reguluje wewnątrzkomórkowe stężenie wapnia poprzez stymulację jego usuwania, co ostatecznie prowadzi do zahamowania agregacji płytek krwi przez zmniejszenie stężenia wapnia w cytoplazmie, od którego zależą zmiany kształtu płytek, agregacja i reakcje uwalniania.

Działanie farmakodynamiczne

Wykazano, że infuzja z szybkością 4 nanogramy/kg mc./min przez 30 minut nie ma istotnego wpływu na częstość akcji serca ani ciśnienie tętnicze krwi, chociaż po tej dawce może wystąpić zaczerwienienie twarzy.

Tętnicze nadciśnienie płucne

Stwierdzono, że dożylna infuzja epoprostenolu w czasie do 15 minut wywołuje zależne od dawki zwiększenie wskaźnika sercowego (ang. cardiac index – CI) i pojemności wyrzutowej (ang. stroke volume – SV) oraz zależne od dawki zmniejszenie naczyniowego oporu płucnego (ang. pulmonary vascular resistance – PVR), całkowitego oporu płucnego (ang. total pulmonary resistance – TPR) i średniego układowego ciśnienia tętniczego (ang. mean systemic arterial pressure – SAPm). Wpływ epoprostenolu na średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (ang. mean pulmonary artery pressure – PAPm) u pacjentów z samoistnym lub wrodzonym nadciśnieniem płucnym był zmienny i niewielki.

Hemodializa

Wpływ epoprostenolu na agregację płytek jest zależny od dawki po dożylnym podawaniu leku w dawkach od 2 do 16 ng/kg mc./min. Przy podawaniu epoprostenolu w dawkach równych bądź większych niż 4 ng/kg mc./min obserwuje się znaczące zahamowanie agregacji płytek krwi indukowanej przez adenozynodifosforan.

Stwierdzono, że wpływ epoprostenolu na płytki krwi zanika po 2 godzinach od zakończenia infuzji. Parametry hemodynamiczne powracają do wartości sprzed podania leku w czasie 10 minut od zakończenia 60-minutowej infuzji epoprostenolu w dawkach od 1 do 16 ng/kg mc./min.

Epoprostenol w większych dawkach (20 ng/kg mc./min) rozprasza krążące agregaty płytek krwi i nawet dwukrotnie wydłuża czas krwawienia powierzchniowego.

Epoprostenol zwiększa o około 50% aktywność przeciwkrzepliwą heparyny prawdopodobnie poprzez zmniejszenie uwalniania czynnika neutralizującego heparynę.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Tętnicze nadciśnienie płucne

Długotrwałe stosowanie epoprostenolu w ciągłej infuzji u pacjentów z samoistnym lub wrodzonym tętniczym nadciśnieniem płucnym oceniano w 2 prospektywnych badaniach prowadzonych metodą otwartą z randomizacją, trwających 8 i 12 tygodni (odpowiednio, N=25 i N=81), w których porównywano stosowanie epoprostenolu w skojarzeniu z leczeniem konwencjonalnym z samym leczeniem konwencjonalnym. Leczenie konwencjonalne było różne u różnych pacjentów i obejmowało niektóre lub wszystkie z następujących leków: leki przeciwzakrzepowe – zasadniczo u wszystkich pacjentów; doustne leki rozszerzające naczynia krwionośne, leki moczopędne i digoksynę – u połowy do dwóch trzecich pacjentów; podawanie tlenu – u około połowy pacjentów. Wszyscy pacjenci byli sklasyfikowani do klasy czynnościowej III lub IV wg NYHA, za wyjątkiem 2 pacjentów sklasyfikowanych do klasy II. Ponieważ wyniki tych dwóch badań były podobne, przedstawione zostały wyniki zbiorcze. Mediana wartości początkowych dla testu marszu 6-minutowego w obu badaniach wynosiła 301 metrów w grupie pacjentów otrzymujących epoprostenol w skojarzeniu z leczeniem konwencjonalnym i 266 metrów w grupie pacjentów otrzymujących wyłącznie leczenie konwencjonalne.

Wskaźniki poprawy w zakresie wskaźnika sercowego (0,33 wobec −0,12 l/min/m^2), pojemności wyrzutowej (6,01 wobec −1,32 ml/skurcz), saturacji krwi tętniczej tlenem (1,62 wobec −0,85%), średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (−5,39 wobec 1,45 mmHg), średniego ciśnienia w prawym przedsionku (−2,26 wobec 0,59 mmHg), całkowitego oporu płucnego (−4,52 wobec 1,41 jedn. Wooda), płucnego oporu naczyniowego (−3,60 wobec 1,27 jedn. Wooda) i układowego oporu naczyniowego (−4,31 wobec 0,18 jedn. Wooda) różniły się statystycznie pomiędzy pacjentami, którzy otrzymywali długookresowo epoprostenol, a pacjentami, którzy go nie otrzymywali. Średnie układowe ciśnienie tętnicze nie różniło się statystycznie znamiennie pomiędzy tymi dwoma grupami (−4,33 vs. −3,05 mmHg). Poprawa parametrów hemodynamicznych utrzymywała się podczas podawania epoprostenolu przez co najmniej 36 miesięcy w badaniu prowadzonym metodą otwartą bez randomizacji.

Statystycznie znamienną poprawę wydolności wysiłkowej (p=0,001), mierzonej w teście marszu 6-minutowego stwierdzono u pacjentów otrzymujących epoprostenol dożylnie w trybie ciągłym w połączeniu z leczeniem konwencjonalnym (N=52) przez 8 lub 12 tygodni w porównaniu do pacjentów otrzymujących jedynie leczenie konwencjonalne (N=54) (zbiorcze wyniki w zakresie zmiany w stosunku do stanu początkowego po 8 i 12 tygodniach wyniosły – mediana: 49 wobec −4 metry; średnia: 55 wobec −4 metry). Poprawa występowała już w pierwszym tygodniu leczenia. Na końcu okresu leczenia w 12-tygodniowym badaniu stwierdzono poprawę przeżycia u pacjentów sklasyfikowanych do III i IV klasy wg NYHA. W grupie pacjentów otrzymujących wyłącznie leczenie konwencjonalne zmarło ośmiu z 40 pacjentów (20%), natomiast w grupie 41 pacjentów otrzymujących epoprostenol nie nastąpił żaden zgon (p=0,003).

Długotrwałą ciągłą infuzję epoprostenolu u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w przebiegu twardziny układowej (PAH/SSD) badano w prospektywnym badaniu prowadzonym metodą otwartą z randomizacją, trwającym 12 tygodni, w którym porównywano stosowanie epoprostenolu w połączeniu z leczeniem konwencjonalnym (N=56) ze stosowaniem samego leczenia konwencjonalnego (N=55).
Wszyscy pacjenci byli sklasyfikowani do klasy czynnościowej III lub IV wg NYHA, za wyjątkiem 5 pacjentów sklasyfikowanych do klasy II. Leczenie konwencjonalne było różne u różnych pacjentów i obejmowało niektóre lub wszystkie z następujących leków: leki przeciwzakrzepowe – zasadniczo u wszystkich pacjentów; podawanie tlenu i leki moczopędne – u dwóch trzecich pacjentów; doustne leki rozszerzające naczynia krwionośne – u 40% pacjentów i digoksynę – u jednej trzeciej pacjentów. Głównym kryterium końcowej oceny skuteczności była w tym badaniu poprawa wydolności w teście marszu 6-minutowego. Mediana wartości początkowych wynosiła 270 metrów w grupie pacjentów otrzymujących epoprostenol w skojarzeniu z leczeniem konwencjonalnym i 240 metrów w grupie pacjentów otrzymujących wyłącznie leczenie konwencjonalne. Stwierdzono statystycznie znamienne zwiększenie wskaźnika sercowego (CI) oraz statystycznie znamienne zmniejszenie średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (PAPm), średniego ciśnienia w prawym przedsionku (RAPm), płucnego oporu naczyniowego (PVR) i średniego układowego ciśnienia tętniczego (SAPm) po 12 tygodniach leczenia u pacjentów otrzymujących długookresowo epoprostenol w porównaniu z pacjentami nie przyjmującymi tego leku.

Po upływie 12 tygodni stosowania statystycznie znamienną poprawę w stosunku do wartości początkowych wydolności wysiłkowej ($p<0,001$), mierzonej w teście marszu 6-minutowego, stwierdzono u pacjentów otrzymujących epoprostenol w skojarzeniu z leczeniem konwencjonalnym w porównaniu do pacjentów otrzymujących jedynie leczenie konwencjonalne (mediana: 63,5 wobec –36,0 metrów; średnia: 42,9 wobec –40,7 metra).

U niektórych pacjentów poprawa występowała już pod koniec pierwszego tygodnia leczenia. Zwiększenie wydolności wysiłkowej było związane ze statystycznie znamiennym zmniejszeniem nasilenia duszności, mierzonej z użyciem skali Borga (ang. Borg Dyspnea Index). W 12 tygodniu leczenia nastąpiła poprawa w zakresie klasy czynnościowej wg NYHA u 21 spośród 51 (41%) pacjentów otrzymujących epoprostenol, natomiast taka poprawa nie nastąpiła u żadnego z 48 pacjentów leczonych jedynie leczeniem konwencjonalnym. Jednakże u większej liczby pacjentów w obydwu grupach (28/51 [55%] w grupie z epoprostenolem i 35/48 [73%] w grupie z samym leczeniem konwencjonalnym) nie stwierdzono zmiany w zakresie klasy czynnościowej, a u 2/51 (4%) pacjentów w grupie z epoprostenolem i 13/48 (27%) w grupie z samym leczeniem konwencjonalnym nastąpiło pogorszenie.
Nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy w zakresie przeżycia po 12 tygodniach u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w przebiegu twardziny układowej (PAH/SSD) leczonych epoprostenolem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi jedynie leczenie konwencjonalne. Do zakończenia okresu leczenia zmarło 4 z 56 (7%) pacjentów otrzymujących epoprostenol oraz 5 z 55 (9%) pacjentów otrzymujących jedynie leczenie konwencjonalne.

Hemodializa

Przeprowadzono sześć badań kontrolowanych heparyną oraz pięć badań w stanach nagłych, w których oceniano przydatność epoprostenolu podczas prowadzenia hemodializy z zastosowaniem różnych technik. Główne kryteria oceny skuteczności obejmowały: usuwanie azotu mocznikowego i kreatyniny podczas hemodializy, usuwanie płynu podczas hemodializy (ultrafiltracja) oraz krzepnięcie krwi w krążeniu pozaustrojowym.

Istotne krzepnięcie krwi (wymagające przerwania hemodializy lub wymiany sztucznej nerki) wystąpiło w około 9% (N=56) wszystkich dializ, w których stosowano epoprostenol i w <1% (N=1) dializ, w których stosowano heparynę w dużych badaniach kontrolowanych i w badaniach w stanach nagłych. Większość dializ z zastosowaniem epoprostenolu (67%), które wymagały wymiany sztucznej nerki zostało następnie zakończonych z zastosowaniem epoprostenolu, bez kolejnego epizodu

krzepnięcia. Jednakże 9 z 27 dializ z zastosowaniem epoprostenolu zakończyło się niepowodzeniem, pomimo wielu prób.

Niezależnie od trudności technicznych, które występowały rzadko podczas stosowania obydwu metod, istotne krzepnięcie krwi ograniczające możliwość przeprowadzenia dializy nie wystąpiło w 93% wszystkich dializ z użyciem epoprostenolu i 99% wszystkich dializ z użyciem heparyny.

Niewielkie krzepnięcie (wymagające interwencji, ale nie wymagające przerwania dializy ani wymiany sztucznej nerki) zgłaszano częściej podczas dializy z zastosowaniem epoprostenolu niż podczas stosowania heparyny. Niewielkie krzepnięcie nie wystąpiło w żadnym przypadku dializy z zastosowaniem heparyny, natomiast wystąpiło w 5% (n =32) dializ z zastosowaniem epoprostenolu. Widoczne krzepnięcie (niewymagające interwencji) odnotowano w kolejnych 31% przypadków dializ z zastosowaniem epoprostenolu i 5% dializ z zastosowaniem heparyny.

Aby wykazać, że u pacjentów poddawanych hemodializie, u których istnieje zwiększone ryzyko krwotoku, krwawienia występują rzadziej w przypadku stosowania epoprostenolu niż w przypadku stosowania heparyny, przeprowadzono 2 duże prospektywne badania z grupą kontrolną. Każdy z pacjentów miał losowo przydzieloną sekwencję dializ z zastosowaniem heparyny lub epoprostenolu i otrzymał do 6 dializ w jednym badaniu i do 3 dializ w drugim badaniu.

Ryzyko krwawienia określono w następujący sposób:
- Bardzo duże ryzyko – obecność czynnego krwawienia w momencie rozpoczęcia dializy
- Duże ryzyko – występowanie w ciągu 3 dni poprzedzających dializę czynnego krwawienia, które zakończyło się przed rozpoczęciem dializy; rany chirurgiczne lub pourazowe powstałe w ciągu 3 dni poprzedzających dializę

W dużych badaniach z grupą kontrolną u 12 pacjentów z bardzo dużym ryzykiem krwotoku przeprowadzono 35 zabiegów hemodializy z zastosowaniem epoprostenolu, natomiast u 11 takich pacjentów przeprowadzono 28 zabiegów hemodializy z zastosowaniem heparyny. W badaniach w stanach nagłych u 16 pacjentów przeprowadzono 24 zabiegi hemodializy z zastosowaniem epoprostenolu.

W dużych badaniach z grupą kontrolną, po podsumowaniu wszystkich zabiegów hemodializy dla każdego ze stosowanych leków (heparyna lub epoprostenol), u pacjentów otrzymujących heparynę stwierdzono więcej krwawień w dniu poprzedzającym dializę (N=13/17 wobec 8/23), w dniu przeprowadzenia dializy (N=25/28 wobec 16/35) i w pierwszym dniu po przeprowadzeniu dializy (N=16/24 wobec 5/24), niż w tym samym czasie u pacjentów otrzymujących epoprostenol.

U pacjentów, u których trwało krwawienie, oceniano zmiany ciężkości krwawienia. Ciężkość krwawienia u tych pacjentów ulegała poprawie częściej przy stosowaniu epoprostenolu w dniu poprzedzającym dializę i w dniu dializy (przed dializą: N=4/8; w dniu dializy: N=6/16) niż przy stosowaniu heparyny (przed dializą: N=4/13; w dniu dializy: N=4/25). Jednakże odwrotny efekt obserwowano w dniach następujących po przeprowadzeniu dializy: epoprostenol (N=1/5) w porównaniu do heparyny (N=8/16). Ciężkość krwawienia zwiększyła się jedynie w 1 przypadku w dniu dializy z zastosowaniem epoprostenolu (N=1/16), natomiast podczas stosowania heparyny zwiększyła się w 5 przypadkach w dniu dializy (N=5/25) i w 2 przypadkach (N=2/13) w dniu poprzedzającym dializę.

U pacjentów, u których nie stwierdzono ewidentnych cech krwawienia tuż przed wykonaniem pierwszej dializy w trakcie badania, ale u których krwawienie wystąpiło w ciągu 3 poprzednich dni, ryzyko krwotoku określono jako duże. W dużych badaniach z grupą kontrolną u dziewiętnastu pacjentów przeprowadzono 51 zabiegów hemodializy z zastosowaniem heparyny, a u 19 pacjentów przeprowadzono 44 zabiegi hemodializy z zastosowaniem epoprostenolu.

Po podsumowaniu danych dotyczących wszystkich zabiegów hemodializy stwierdzono, że u niewiele większej liczby pacjentów otrzymujących epoprostenol wystąpiło krwawienie w dniu poprzedzającym dializę (N=12/25 wobec 8/32), w dniu przeprowadzenia dializy (23/44 wobec 14/51) i w pierwszym

dniu po przeprowadzeniu dializy (8/34 wobec 5/44), niż w tym samym czasie u pacjentów otrzymujących heparynę.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Z powodu niestabilności chemicznej, znacznej siły działania i krótkiego okresu półtrwania, nie opracowano precyzyjnej i właściwej metody oznaczania stężenia epoprostenolu w płynach biologicznych.

Epoprostenol podany dożylnie ulega szybkiej dystrybucji z krwi do tkanek.

W warunkach fizjologicznego pH i temperatury epoprostenol rozkłada się samoistnie do 6-okso-prostaglandyny F_1 alfa chociaż zachodzi również niewielki enzymatyczny rozkład do innych produktów.

Po podaniu ludziom znakowanego radioaktywnie epoprostenolu wykryto co najmniej 16 metabolitów, z których 10 zostało zidentyfikowanych pod względem budowy chemicznej.

W odróżnieniu od wielu innych prostaglandyn, epoprostenol nie jest metabolizowany w czasie przejścia przez krążenie płucne.

Szacuje się, że okres półtrwania u ludzi (samoistny rozkład do 6-okso-prostaglandyny F_1 alfa) jest nie dłuższy niż 6 minut, a wyniki badań degradacji epoprostenolu w warunkach *in vitro* w pełnej ludzkiej krwi wskazują, że może osiągać wartości zaledwie 2-3 minut.
Po podaniu ludziom znakowanego epoprostenolu wykrywano w moczu i kale dawkę promieniowania stanowiącą odpowiednio 82% i 4% podanej dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie przeprowadzono długookresowych badań na zwierzętach oceniających potencjalne działanie rakotwórcze epoprostenolu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Arginina
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata

Okres ważności roztworu po rekonstytucji/rozcieńczonego roztworu do infuzji
Po rekonstytucji roztwór należy natychmiast rozcieńczyć do ostatecznego stężenia.

Rozcieńczony roztwór powinien być przechowywany w pojemniku do podawania leku w celu ochrony przed światłem; może być przechowywany w takich warunkach przez okres do 8 dni w temperaturze 2˚C do 8˚C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie zamrażać.

Po rekonstytucji roztwór należy natychmiast rozcieńczyć do ostatecznego stężenia (patrz punkt 4.2, punkt 6.3 i punkt 6.6).
Produkt VELETRI rozcieńczony do ostatecznego stężenia w pojemniku systemu do podawania leku zgodnie z instrukcją może być podawany w temperaturze pokojowej (25°C) natychmiast po rozcieńczeniu lub po przechowywaniu przez okres do 8 dni w temperaturze 2˚C do 8˚C, zgodnie z warunkami określonymi w Tabeli 2 w punkcie 6.6. Nie wystawiać całkowicie rozcieńczonego roztworu na bezpośrednie działanie światła słonecznego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji:
Fiolka o poj. 10 ml z bezbarwnego szkła (typu I) zamknięta korkiem gumowym i aluminiową nakładką typu „flip-off" (z tarczą w białym kolorze w przypadku fiolek 0,5 mg oraz z tarczą w czerwonym kolorze w przypadku fiolek 1,5 mg).

Wielkość opakowania:

Tętnicze nadciśnienie płucne
Dostępne są następujące dwa rodzaje opakowań do stosowania w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego:

- jedna fiolka z proszkiem 0,5 mg.
- jedna fiolka z proszkiem 1,5 mg.

Hemodializa
Następujące opakowanie jest dostępne do stosowania w hemodializie:

- jedna fiolka z proszkiem 0,5 mg.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Odpowiednie pompy ambulatoryjne nadające się do podawania produktu VELETRI obejmują:

- CADD-Legacy 1
- CADD-Legacy PLUS
- CADD-Solis VIP (zmienny profil infuzji)

Produkowane przez firmę Smiths Medical.

Stwierdzono, że następujące elementy wyposażenia pomp nadają się do podawania produktu VELETRI:

- Jednorazowy kasetowy pojemnik na lek CADD o pojemności 50 ml; 100 ml firmy Smiths Medical.

- Zestaw do infuzji CADD z przepływowym filtrem 0,2 mikrona (zestaw do infuzji CADD z męskim złączem luer, filtrem pęcherzyków powietrza 0,2 mikrona, zaciskiem i wbudowanym zaworem antylewarowym z męskim złączem luer) firmy Smiths Medical.

Na podstawie dostępnych danych z badań wewnętrznych i instrukcji producenta dotyczących akcesoriów do stosowania, materiały do przygotowania i podawania, które mogą być kompatybilne, obejmują:
- Akryl
- Terpolimer akrylonitrylo-butadieno-styrenowy (ABS)
- Poliwęglan
- Polieterosulfon
- Polipropylen
- Politetrafluoroetylen (PTFE)
- Poliuretan
- Chlorek poliwinylu (PVC) (plastyfikowany za pomocą DEHP)
- Silikon

Nie wiadomo, czy politereftalan etylenu (PET) i glikol politereftalanu etylenu (PETG) są kompatybilne z produktem VELETRI, ponieważ materiały te nie były testowane z produktem VELETRI, dlatego nie zaleca się stosowania tych materiałów.

Zaleca się, aby pompa infuzyjna nie była przenoszona w ciągłym kontakcie ze skórą, aby uniknąć zmian temperatury kasety.
Podczas podłączania zestawu przedłużającego należy upewnić się, że w przestrzeni pomiędzy systemem dostępu i.v. a luer lock nie ma rozcieńczonego roztworu. Pierwsze krople pochodzące z zestawu przedłużającego należy dokładnie zetrzeć przed podłączeniem zestawu przedłużającego do systemu dostępu i.v.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.
Stabilność roztworów produktu VELETRI jest uzależniona od wartości pH.
Proszek do sporządzania roztworu do infuzji musi być rekonstytuowany przy użyciu jałowej wody do wstrzykiwań lub 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań.
Do dalszego rozcieńczenia należy użyć tego samego rozcieńczalnika, który został użyty do rekonstytucji jałowego liofilizowanego proszku.

Rekonstytucja, rozcieńczanie i obliczanie szybkości infuzji:
Należy zachować szczególną ostrożność podczas sporządzania roztworu do infuzji i obliczania szybkości infuzji. Należy ściśle przestrzegać opisanej poniżej procedury.
Rekonstytucję i rozcieńczanie należy przeprowadzić w warunkach aseptycznych.

Hemodializa

Następujące opakowanie jest dostępne do stosowania w hemodializie:
- jedna fiolka zawierająca jałowy, liofilizowany produkt VELETRI w ilości równoważnej 0,5 mg produktu VELETRI

Rekonstytucja:
Do jałowej strzykawki pobrać 5 ml jałowej wody do wstrzykiwań lub 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań, wstrzyknąć zawartość strzykawki do fiolki zawierającej produkt VELETRI i delikatnie wstrząsać aż do całkowitego rozpuszczenia proszku. Roztwór po rekonstytucji należy skontrolować przed dalszym rozcieńczeniem. Nie wolno podawać produktu w razie stwierdzenia zmiany zabarwienia roztworu lub obecności cząstek stałych. Wszelkie niewykorzystane resztki przygotowanego roztworu należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Rozcieńczanie:
Po rekonstytucji roztwór należy natychmiast rozcieńczyć do ostatecznego stężenia. Do dalszego rozcieńczenia należy użyć tego samego rozcieńczalnika, który został użyty do rekonstytucji jałowego liofilizowanego proszku.

Obliczanie szybkości infuzji:
Szybkość infuzji można wyliczyć korzystając z następującego wzoru:

$$\text{Szybkość infuzji (ml/min)} = \frac{\text{Dawkowanie (ng/kg mc./min)} \times \text{masa ciała (kg)}}{\text{Stężenie roztworu (ng/ml)}}$$

Szybkość infuzji (ml/godz.) = szybkość infuzji (ml/min) × 60

Typowo stosowane rozcieńczenie produktu VELETRI to 2 000 nanogramów/ml

Dawkowanie (nanogramy/ kg mc./min)	Masa ciała (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
	Szybkość przepływu **ml/godz.**							

Tętnicze nadciśnienie płucne

Dostępne są następujące dwa rodzaje opakowań do stosowania w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego:

- jedna fiolka zawierająca jałowy, liofilizowany produkt VELETRI w ilości równoważnej 0,5 mg produktu VELETRI.

- jedna fiolka zawierająca jałowy, liofilizowany produkt VELETRI w ilości równoważnej 1,5 mg produktu VELETRI.

Rekonstytucja:
Do jałowej strzykawki pobrać 5 ml jałowej wody do wstrzykiwań lub 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań, wstrzyknąć zawartość strzykawki do fiolki zawierającej produkt VELETRI i delikatnie wstrząsać aż do całkowitego rozpuszczenia proszku. Roztwór po rekonstytucji należy skontrolować przed dalszym rozcieńczeniem. Nie wolno podawać produktu w razie stwierdzenia zmiany zabarwienia roztworu lub obecności cząstek stałych. Wszelkie niewykorzystane resztki przygotowanego roztworu należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Rozcieńczanie:
Po rekonstytucji roztwór należy natychmiast rozcieńczyć do ostatecznego stężenia. Do dalszego rozcieńczenia należy użyć tego samego rozcieńczalnika, który został użyty do rekonstytucji jałowego liofilizowanego proszku.
Roztwór produktu VELETRI przeznaczony do długotrwałego podawania powinien być przygotowany w pojemniku do podawania leku zgodnym ze stosowaną pompą infuzyjną. Wolno stosować wyłącznie zestawy infuzyjne z przepływowym filtrem 0,22 mikrona, umieszczonym pomiędzy pompą infuzyjną, a cewnikiem. Zaleca się stosowanie filtrów z hydrofilową membraną z polieterosulfonu. Zestaw do infuzji i filtr przepływowy muszą być wymieniane co 48 godzin lub częściej (patrz punkt 4.4).

Fiolka zawierająca 0,5 mg epoprostenolu musi być stosowana do przygotowywania roztworów o stężeniu ostatecznym poniżej 15 000 ng/ml.

W Tabeli 1 przedstawione są przykłady przygotowania często stosowanych stężeń roztworów produktu VELETRI. Każda fiolka przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użytku.

Tabela 1: Często stosowane stężenia – przykładowe sposoby rekonstytucji i rozcieńczania

Stężenie ostateczne (ng/ml)	Wskazówki:
3 000 ng/ml	Rozpuścić zawartość jednej fiolki 0,5 mg w 5 ml jałowej wody do wstrzykiwań lub 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań. Pobrać 3 ml zawartość fiolki i uzupełnić identycznym rozcieńczalnikiem do objętości 100 ml.
5 000 ng/ml	Rozpuścić zawartość jednej fiolki 0,5 mg w 5 ml jałowej wody do wstrzykiwań lub 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań. Pobrać całą zawartość fiolki i uzupełnić identycznym rozcieńczalnikiem do objętości 100 ml.
10 000 ng/ml	Rozpuścić zawartość dwóch fiolek 0,5 mg w 5 ml jałowej wody do wstrzykiwań lub 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań na każdą fiolkę. Pobrać całą zawartość z fiolek i uzupełnić identycznym rozcieńczalnikiem do objętości 100 ml.
15 000 ng/ml*	Rozpuścić zawartość jednej fiolki 1,5 mg w 5 ml jałowej wody do wstrzykiwań lub 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań. Pobrać całą zawartość fiolki i uzupełnić identycznym rozcieńczalnikiem do objętości 100 ml.
30 000 ng/ml*	Rozpuścić zawartość dwóch fiolek 1,5 mg w 5 ml jałowej wody do wstrzykiwań lub 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań na każdą fiolkę. Pobrać całą zawartość z fiolek i uzupełnić identycznym rozcieńczalnikiem do objętości 100 ml.
30 000 ng/ml*	Rozpuścić zawartość jednej fiolki 1,5 mg w 5 ml jałowej wody do wstrzykiwań lub 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań. Pobrać całą zawartość fiolki i uzupełnić identycznym rozcieńczalnikiem do objętości 50 ml.
* Roztwory o większych stężeniach mogą być konieczne dla pacjentów otrzymujących produkt VELETRI długookresowo.	

Produkt VELETRI rozcieńczony do ostatecznego stężenia w pojemniku do podawania leku może być podawany natychmiast w temperaturze pokojowej (25°C) lub przechowywany przez okres do 8 dni w temperaturze 2˚C do 8˚C, zgodnie z warunkami określonymi w Tabeli 2.

Tabela 2: Maksymalny czas podawania (w godzinach) w temperaturze pokojowej (25°C) całkowicie rozcieńczonych roztworów przechowywanych w pojemniku do podawania leku.

Zakres stężeń ostatecznych	Natychmiastowe podanie	Przy przechowywaniu do 8 dni w temp. 2°C do 8°C
≧ 3 000 ng/ml i < 15 000 ng/ml	48 godzin	24 godziny
≧ 15 000 ng/ml	48 godzin	48 godzin

Nie wystawiać całkowicie rozcieńczonego roztworu na bezpośrednie działanie światła słonecznego.

Obliczanie szybkości infuzji:

Szybkość infuzji można wyliczyć korzystając z następującego wzoru:

$$\text{Szybkość infuzji (ml/min)} = \frac{\text{Dawkowanie (ng/kg mc./min)} \times \text{masa ciała (kg)}}{\text{Stężenie roztworu (ng/ml)}}$$

Szybkość infuzji (ml/godz.) = szybkość infuzji (ml/min) × 60

Poniżej przedstawiono przykłady dla niektórych stężeń często stosowanych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

Tabela 3: Szybkości infuzji roztworu produktu VELETRI w stężeniu 5 000 ng/ml.

Przykładowe dawkowanie przy stosowaniu roztworu o stężeniu 5 000 nanogramów/ml										
Dawkowanie (nanogramy/ kg mc./min)	Masa ciała (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
	Szybkość przepływu **ml/godz.**									

Tabela 4: Szybkości infuzji roztworu produktu VELETRI w stężeniu 15 000 ng/ml

Przykładowe dawkowanie przy stosowaniu roztworu o stężeniu 15 000 nanogramów/ml								
Dawkowanie (nanogramy/ kg mc./min)	Masa ciała (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
	Szybkość przepływu **ml/godz.**							

Tabela 5: Szybkości infuzji roztworu produktu VELETRI w stężeniu 30 000 ng/ml

Przykładowe dawkowanie przy stosowaniu roztworu o stężeniu 30 000 nanogramów/ml										
Dawkowanie (nanogramy/ kg mc./min)	Masa ciała (kg)									
	30	40	50	60	70	80	90	100		
6						1,0	1,1	1,2		
8				1,0	1,1	1,3	1,4	1,6		
10			1,0	1,2	1,4	1,6	1,8	2,0		
12		1,0	1,2	1,4	1,7	1,9	2,2	2,4		
14		1,1	1,4	1,7	2,0	2,2	2,5	2,8		
16	1,0	1,3	1,6	1,9	2,2	2,6	2,9	3,2		
	Szybkość przepływu **ml/godz.**									

Podczas długotrwałego podawania produktu VELETRI może być konieczna większa szybkość infuzji i w konsekwencji większe stężenie roztworu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

VELETRI, 0,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji: 21530
VELETRI, 1,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji: 21531

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 października 2013
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30 maja 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

17/07/2025