

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

VELETRI 0,5 mg prášok na infúzny roztok

VELETRI 1,5 mg prášok na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 0,531 mg sodnej soli epoprostenolu v množstve zodpovedajúcom 0,5 mg epoprostenolu.

Jeden ml rekonštituovaného roztoku obsahuje 0,1 mg epoprostenolu (vo forme sodnej soli epoprostenolu) (0,5 mg epoprostenolu v 5 ml rozpúšťadla).

Každá injekčná liekovka obsahuje 1,593 mg sodnej soli epoprostenolu v množstve zodpovedajúcom 1,5 mg epoprostenolu.

Jeden ml rekonštituovaného roztoku obsahuje 0,3 mg epoprostenolu (vo forme sodnej soli epoprostenolu) (1,5 mg epoprostenolu v 5 ml rozpúšťadla).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny roztok

Biely až sivobiely prášok

Informácie o pH zriedeného roztoku, pozri časť 4.4.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

VELETRI je indikovaný na:

Pľúcnu artériovú hypertenziu

VELETRI je indikovaný pacientom na liečbu pľúcnej artériovej hypertenzie (PAH) (idiopatickej alebo hereditárnej PAH a PAH spojenej s ochoreniami spojivového tkaniva) s príznakmi III.– IV. triedy podľa funkčnej klasifikácie WHO na zlepšenie záťažovej kapacity (pozri časť 5.1).

Hemodialýzu

VELETRI je indikovaný na použitie pri hemodialýze v akútnych prípadoch, v ktorých pri použití heparínu hrozí vysoké riziko vzniku alebo zhoršenia krvácania alebo v ktorých je použitie heparínu kontraindikované z iných dôvodov (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pľúcna artériová hypertenzia

VELETRI je indikovaný iba na intravenózne podanie kontinuálnou infúziou.

Liečbu má začať a monitorovať iba lekár so skúsenosťami s liečbou pľúcnej artériovej hypertenzie.

Krátkodobá (akútna) titrácia dávky

Táto procedúra sa má uskutočniť v nemocnici vybavenej primeraným resuscitačným zariadením. Krátkodobá titrácia dávky, pri ktorej sa liek podáva buď periférnym, alebo centrálnym žilovým katétrom, je potrebná na stanovenie rýchlosti podávania dlhodobej infúzie. Infúzia sa začína podávať rýchlosťou 2 ng/kg/min a postupne sa zvyšuje o 2 ng/kg/min každých 15 minút alebo v dlhších časových intervaloch až do dosiahnutia maximálneho zlepšenia hemodynamických parametrov alebo do vzniku farmakologických účinkov obmedzujúcich veľkosť dávky.

Ak počiatočná rýchlosť podávania infúzie 2 ng/kg/min nie je tolerovaná, má sa určiť nižšia dávka, ktorú bude pacient tolerovať.

Dlhodobá kontinuálna infúzia

Dlhodobá kontinuálna infúzia lieku VELETRI sa má podávať pomocou centrálného žilového katétra. Až do vytvorenia centrálného prístupu sa liek môže podávať dočasnou intravenóznou infúziou do periférnej žily. Dlhodobé infúzie sa majú začať podávať rýchlosťou o 4 ng/kg/min nižšou ako maximálna tolerovaná rýchlosť podávania infúzie stanovená počas krátkodobej titrácie dávky. Ak je maximálna tolerovaná rýchlosť podávania infúzie 5 ng/kg/min alebo nižšia, dlhodobá infúzia sa má začať podávať rýchlosťou predstavujúcou 1 ng/kg/min.

Úpravy dávkovania

Zmeny rýchlosti podávania dlhodobej infúzie sa majú robiť na základe toho, či príznaky pľúcnej artériovej hypertenzie u pacienta pretrvávajú, recidivujú alebo sa zhoršujú, alebo na základe výskytu nežiaducich reakcií spôsobených nadmernými dávkami lieku VELETRI.

Vo všeobecnosti treba očakávať, že počiatočnú dávku podávanú dlhodobou infúziou bude postupom času potrebné zvyšovať. O zvýšení dávky sa má uvažovať vtedy, keď príznaky pľúcnej artériovej hypertenzie pretrvávajú alebo keď po počiatočnom zlepšení dôjde k ich recidíve. Rýchlosť podávania infúzie sa má postupne zvyšovať o 1 až 2 ng/kg/min v dostatočne dlhých časových intervaloch umožňujúcich vyhodnotenie klinickej odpovede, pričom tieto intervaly majú byť minimálne 15-minútové. Po stanovení novej rýchlosti podávania infúzie sa má pacient sledovať a počas niekoľkých hodín sa mu má kontrolovať krvný tlak a srdcová frekvencia v stojí a v ľahu s cieľom uistiť sa, že nová dávka je tolerovaná.

Počas dlhodobej infúzie si môže výskyt farmakologických udalostí súvisiacich s dávkou podobných tým, ktoré sa pozorovali počas obdobia titrácie dávky, vyžadovať zníženie rýchlosti podávania infúzie, ale občas môžu nežiaduce reakcie ustúpiť aj bez úpravy dávky. Dávky sa majú znižovať postupne o 2 ng/kg/min každých 15 minút alebo v dlhších časových intervaloch až do ústupu účinkov obmedzujúcich veľkosť dávky. Potrebné je vyhnúť sa náhlemu vysadeniu lieku VELETRI alebo veľkým prudkým zníženiam rýchlosti podávania infúzie z dôvodu rizika vzniku potenciálne fatálneho rebound fenoménu (pozri časť 4.4). S výnimkou život ohrozujúcich situácií (napr. bezvedomie, kolaps atď.) sa rýchlosť podávania infúzie lieku VELETRI má upravovať iba pod dohľadom lekára.

Hemodialýza

VELETRI je vhodný len na kontinuálnu infúziu, buď intravaskulárne, alebo sa pridá do krvi prichádzajúcej do dialyzátora.

U dospelých je účinná nasledovná schéma infúzie:

- Pred dialýzou: 4 ng/kg/min intravenózne počas 15 min.
- Počas dialýzy: 4 ng/kg/min do arteriálneho vstupu dialyzátora.

Po skončení dialýzy sa má podávanie infúzie zastaviť.

Odporúčaná dávka na hemodialýzu sa môže prekročiť iba za starostlivého monitorovania krvného tlaku pacienta.

Starší pacienti

Špecifické informácie o použití lieku VELETRI pri hemodialýze alebo pľúcnej artériovej hypertenzii u pacientov vo veku starších ako 65 rokov nie sú k dispozícii. Vo všeobecnosti platí, že u starších pacientov sa má dávka stanoviť s opatrnosťou a s ohľadom na častejší výskyt zníženej funkcie pečene, obličiek (v prípade pľúcnej artériovej hypertenzie) alebo srdca a sprievodného ochorenia alebo inej farmakologickej liečby.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť VELETRI u detí neboli doteraz stanovené.

Spôsob podávania

V prípade dlhodobého podávania sa VELETRI podáva intravenózne, centrálnym žilovým katétrom s použitím ambulantnej infúznej pumpy. Pacient musí byť dostatočne oboznámený so všetkými aspektmi starostlivosti o centrálny žilový katéter, s aseptickou prípravou roztoku VELETRI určeného na intravenózne injekčné podanie a s prípravou a výmenou zásobníka na podávanie lieku na infúznej pumpe a extenznej súpravy.

Ďalšie informácie týkajúce sa možných vhodných materiálov, ambulantných púmp a pokynov na pripojenie i.v. prístupových systémov, ktoré sa môžu použiť na podanie lieku VELETRI, sú uvedené v časti 6.6.

Zníženie rizika infekcie krvného obehu súvisiacej s katétrom

Osobitná pozornosť sa má venovať odporúčaniam v časti 4.4 a nasledovným pokynom, aby sa znížilo riziko infekcií krvného obehu súvisiacich s katétrom.

Starostlivosť o centrálny žilový katéter a miesto vývodu katétra sa má riadiť zavedenými lekáorskými zásadami.

Musia sa používať jedine extenzné súpravy s integrovaným filtrom s veľkosťou pórov 0,22 mikrónov umiestneným medzi infúznou pumpou a centrálnym žilovým katétrom. Odporúča sa používať filtre s hydrofilnou polyétersulfónovou membránou. Extenzná súprava a integrovaný filter sa musia vymieňať aspoň každých 48 hodín (pozri časť 6.6).

Príprava roztoku lieku VELETRI určeného na intravenózne injekčné podanie

Rekonštituovaný roztok sa má pred ďalším riedením skontrolovať. Nesmie sa použiť, ak je zafarbený alebo ak sú v ňom prítomné častice. Rekonštituované roztoky sa majú ihneď ďalej zriediť na konečnú koncentráciu.

Ďalšie pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

VELETRI sa nesmie podať formou bolusovej injekcie.

4.3 Kontraindikácie

VELETRI je kontraindikovaný u pacientov:

- so známou precitlivosťou na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- s kongestívnym srdcovým zlyhaním v dôsledku závažnej dysfunkcie ľavej komory,
- VELETRI sa nesmie používať dlhodobo u pacientov, u ktorých vznikol pľúcny edém počas titrácie dávky.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hodnota pH zriedeného „roztoku pripraveného na okamžité použitie“ sa riedením znižuje a je v rozsahu 12,0 pri koncentrácii 90 000 ng/ml, 11,7 pri koncentrácii 45 000 ng/ml až 11,0

pri koncentrácii 3 000 ng/ml. Periférne intravenózne použitie sa má preto obmedziť len na krátke trvanie s použitím nízkych koncentrácií.

Keďže výsledné infúzne roztoky majú vysokú hodnotu pH, má sa dbať na to, aby počas ich podávania nedošlo k extravazácii a následnému riziku poškodenia tkaniva.

VELETRI je silne účinné pľúcne a systémové vazodilatancium. Kardiovaskulárne účinky objavujúce sa počas infúzie vymiznú do 30 minút od skončenia jeho podávania.

VELETRI je silne účinný inhibítor agregácie trombocytov, a preto sa má vziať do úvahy zvýšené riziko krvácajúcich komplikácií, najmä u pacientov s ďalšími rizikovými faktormi vzniku krvácania (pozri časť 4.5).

Ak počas podávania lieku VELETRI dôjde k nadmernej hypotenzii, má sa znížiť dávka alebo prerušiť podávanie infúzie. Pri predávkovaní môže byť hypotenzia závažná a môže viesť k strate vedomia (pozri časť 4.9).

Počas podávania lieku VELETRI sa má monitorovať krvný tlak a srdcová frekvencia.

VELETRI môže znížiť alebo zvýšiť srdcovú frekvenciu. Táto zmena pravdepodobne závisí od východiskovej srdcovej frekvencie a od rýchlosti podávania infúzie lieku VELETRI.

Účinky lieku VELETRI na srdcovú frekvenciu môžu byť maskované pri súbežnom užívaní liekov, ktoré ovplyvňujú kardiovaskulárne reflexy.

U pacientov s ochorením koronárnych artérií sa odporúča mimoriadna opatrnosť.

Boli hlásené zvýšené hladiny glukózy v sére (pozri časť 4.8).

Rozpúšťadlo neobsahuje žiadnu konzervačnú látku, preto je potrebné injekčnú liekovku použiť len raz a následne ju zlikvidovať.

Pľúcna artériová hypertenzia

U niektorých pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou vznikol počas obdobia titrácie dávky pľúcny edém, ktorý môže súvisieť s pľúcnou venooklúziívnou chorobou. VELETRI sa nesmie používať dlhodobo u pacientov, u ktorých vznikol pľúcny edém v období začatia podávania lieku (pozri časť 4.3).

S výnimkou život ohrozujúcich situácií je potrebné vyhnúť sa náhlemu vysadeniu liečby alebo prerušeniu podávania infúzie. Náhle prerušenie liečby pľúcnej artériovej hypertenzie môže viesť k rebound fenoménu, ktorý môže mať za následok závrat, asténiu, zvýšené dyspnoe a môže spôsobiť smrť (pozri časť 4.2).

VELETRI sa podáva kontinuálnou infúziou pomocou permanentne zavedeného centrálného žilového katétra, ktorý je napojený na malú prenosnú infúznú pumpu. Liečba liekom VELETRI si preto vyžaduje, aby pacient dodržiaval sterilné podmienky pri rekonštitúcii, podávaní lieku, ako aj starostlivosť pacienta o permanentný centrálny žilový katéter a prístup pacienta k intenzívnemu a nepretržitému vzdelávaniu.

Pri príprave lieku a starostlivosti o katéter sa musia dodržiavať aseptické podmienky. Dokonca aj krátke prerušenia podávania VELETRI môžu viesť k rýchlemu zhoršeniu príznakov. Rozhodnutie podávať VELETRI na liečbu pľúcnej artériovej hypertenzie sa musí zakladať na správnom pochopení pacienta, že liečba liekom VELETRI bude s veľkou pravdepodobnosťou dlhodobá, možno aj roky trvajúca a má sa starostlivo zvážiť, či je pacient schopný akceptovať permanentný intravenózný katéter a infúznú pumpu a starať sa o ne.

Hemodialýza

Hypotenzný účinok lieku VELETRI môže byť zosilnený pri použití acetátového tlmivého roztoku v dialyzačnom roztoku počas hemodialýzy.

Pri podávaní lieku VELETRI počas hemodialýzy sa má zaistiť, aby sa srdcový výdaj zvýšil viac než minimálne tak, aby nedošlo k zníženiu prísunu kyslíka do periférneho tkaniva.

VELETRI nie je konvenčné antikoagulancium. Pri hemodialýze sa epoprostenol úspešne používal namiesto heparínu, ale v malom počte dialýz došlo k vytvoreniu krvnej zrazeniny v dialyzačnom okruhu, čo si vyžiadalo ukončenie dialýzy. Keď sa epoprostenol používa samostatne, nemusí byť meranie hodnôt, ako aktivovaného času zrážania plnej krvi, spoľahlivé.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka v liekovke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Keď sa VELETRI podáva pacientom, ktorí sú súbežne liečení antikoagulanciami, odporúča sa štandardné monitorovanie antikoagulačných parametrov.

Vazodilatačné účinky lieku VELETRI a iných vazodilatancií sa pri ich súbežnom podávaní môžu zvýšiť.

Tak ako iné analógy prostaglandínov, aj VELETRI môže znižovať trombolytickú účinnosť tkanivového aktivátora plazminogénu (tissue plasminogen activator - t-PA) zvyšovaním hepatálneho klírensu t-PA.

Pri súbežnom použití NSAID alebo iných liekov, ktoré ovplyvňujú agregáciu trombocytov, môže VELETRI zvyšovať riziko vzniku krvácania.

U pacientov liečených digoxínom môže po začatí liečby liekom VELETRI dôjsť k zvýšeniu koncentrácií digoxínu a hoci je toto zvýšenie prechodné, u pacientov náchylných na toxicitu digoxínu môže byť klinicky významné.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o použití epoprostenolu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Keďže chýbajú alternatívne lieky, epoprostenol sa môže použiť u žien, ktoré sa rozhodnú pokračovať v gravidite napriek známemu riziku vzniku pľúcnej artériovej hypertenzie počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa epoprostenol alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u dojčeného dieťaťa nemôže byť vylúčené. Laktácia má byť počas liečby liekom VELETRI ukončená.

Fertilita

Nie sú k dispozícii údaje o účinkoch epoprostenolu na fertilitu u človeka. Reprodukčné štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne účinky na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pľúcna artériová hypertenzia a jej liečba môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Nie sú k dispozícii údaje o účinku VELETRI používaného pri hemodialýze na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce udalosti sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$), časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$ ($\geq 1\%$ až $< 10\%$), menej časté $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ až $< 1\%$), zriedkavé $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$ ($\geq 0,01\%$ až $< 0,1\%$), veľmi zriedkavé $< 1/10\,000$ ($< 0,01\%$) a neznáme (z dostupných údajov).

Infekcie a nákazy	
Časté	Sepsa, septikémia (väčšinou súvisiace so spôsobom podávania lieku VELETRI) ¹
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Časté	Znížený počet trombocytov, krvácanie na rôznych miestach (napr. pľúcne, gastrointestinálne krvácanie, epistaxa, intrakraniálne krvácanie, krvácanie po zákroku, retroperitoneálne krvácanie)
Neznáme	Splenomegália, hypersplenizmus
Poruchy endokrinného systému	
Veľmi zriedkavé	Hypertyroidizmus
Psychické poruchy	
Časté	Úzkosť, nervozita
Veľmi zriedkavé	Podráždenosť
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	Bolesť hlavy
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté	Tachykardia ² , bradykardia ³
Neznáme	Zlyhávanie srdca s vysokým srdcovým výdajom
Poruchy ciev	
Veľmi časté	Sčervenanie tváre (pozorované dokonca aj u pacientov v anestézii)
Časté	Hypotenzia
Veľmi zriedkavé	Bledosť
Neznáme	Ascites
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Neznáme	Pľúcny edém
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	Nauzea, vracanie, hnačka
Časté	Abdominálna kolika, niekedy hlásená ako abdominálny diskomfort
Menej časté	Sucho v ústach
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté	Vyrážka
Menej časté	Potenie
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Veľmi časté	Bolesť čeluste
Časté	Artralgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté	Bolesť (nešpecifikovaná)
Časté	Bolesť v mieste vpichu injekcie*, bolesť na hrudníku
Zriedkavé	Lokálna infekcia*
Veľmi zriedkavé	Erytém v okolí miesta podania infúzie*, upchatie dlhého intravenózneho katétra*, malátnosť, pocit zovretia na hrudníku
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Neznáme	Zvýšená hladina glukózy v krvi

* Súvisiace so spôsobom podávania epoprostenolu

¹ Hlásené boli infekcie súvisiace so zavedeným katétrom vyvolané mikroorganizmami, ktoré sa nie vždy považovali za patogénne (vrátane mikrokokov).

² Tachykardia bola hlásená ako odpoveď na epoprostenol podávaný v dávkach 5 ng/kg/min a nižších.

³ Bradykardia, niekedy sprevádzaná ortostatickou hypotenziou, sa vyskytla u zdravých

dobrovoľníkov po dávkach epoprostenolu vyšších ako 5 ng/kg/min. Bradykardia spojená s výrazným poklesom systolického a diastolického krvného tlaku sa vyskytla u zdravých dobrovoľníkov, ktorí boli pri vedomí, po intravenóznom podaní dávky epoprostenolu zodpovedajúcej 30 ng/kg/min.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Hlavným prejavom predávkovania je pravdepodobne hypotenzia.

Udalosti pozorované po predávkovaní liekom VELETRI sú zvyčajne dôsledkom zvýraznených farmakologických účinkov lieku (napr. hypotenzia a komplikácie hypotenzie).

Ak dôjde k predávkovaniu, má sa znížiť dávka alebo ukončiť podávanie infúzie a v prípade potreby sa majú prijať vhodné podporné opatrenia, napríklad zvýšiť plazmatický objem a/alebo upraviť prietok pumpou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotiká; antiagreganciá trombocytov okrem heparínu, ATC kód: B01AC09.

Hodnota pH lieku VELETRI je vyššia ako hodnoty pH iných liekov obsahujúcich epoprostenol.

V porovnaní s inými zriedenými roztokmi epoprostenolu, ktoré sú tlmené glycínom, VELETRI obsahuje l-arginín s nižšou tlmivou kapacitou. To má za následok širší rozsah hodnôt pH zriedeného roztoku. Hodnota pH sa riedením znižuje od 12,0 pri koncentrácii 90 000 ng/ml na 11,7 pri koncentrácii 45 000 ng/ml až 11,0 pri koncentrácii 3 000 ng/ml.

Štúdie opísané ďalej v časti „Farmakodynamické vlastnosti“ predstavujú štúdie vykonané s roztokom epoprostenolu tlmeným glycínom s hodnotou pH medzi 10,3 a 10,8 (Flolan).

Mechanizmus účinku

Sodná soľ epoprostenolu, ktorá je monosodnou soľou epoprostenolu, je prirodzene sa vyskytujúci prostaglandín tvorený intimou krvných ciev. Epoprostenol je najúčinnější známy inhibítor agregácie trombocytov. Zároveň to je silne účinné vazodilatancium.

K mnohým účinkom epoprostenolu dochádza cestou stimulácie adenylátcyklázy, čo vedie k zvýšeným vnútrobunkovým hladinám cyklického adenosín-3'5'-monofosfátu (cAMP). Opísaná bola postupná stimulácia adenylátcyklázy v trombocytoch u ľudí s následnou aktiváciou fosfodiesterázy. Zvýšená hladina cAMP reguluje vnútrobunkové koncentrácie vápnika tým, že stimuluje odstraňovanie vápnika, v dôsledku čoho dochádza k inhibícii agregácie trombocytov znížením koncentrácie vápnika v cytoplazme, od ktorého závisia zmeny tvaru trombocytov, ich zhlukovanie a uvoľňovanie.

Farmakodynamické účinky

Preukázalo sa, že dávka 4 ng/kg/min podávaná infúziou počas 30 minút nemá významný vplyv na srdcovú frekvenciu alebo na krvný tlak, hoci pri tejto dávke môže dôjsť k sčervenaniu tváre.

Pľúcna artériová hypertenzia

Zistilo sa, že intravenózne infúzie epoprostenolu trvajúce do 15 minút vyvolávajú od dávky závislé zvýšenie hodnôt srdcového indexu (CI) a tepového objemu (SV) a od dávky závislý pokles pľúcnej cievnej rezistencie (PVR), celkovej pľúcnej rezistencie (TPR) a priemerného systémového artériového

tlaku (SAPm). Účinky epoprostenolu na priemerný artériový tlak v pľúcnici (PAPm) boli u pacientov s idiopatickou alebo hereditárnou PAH premenlivé a nevýznamné.

Hemodialýza

Účinky epoprostenolu na agregáciu trombocytov závisia od dávky, keď sa podáva intravenózne v dávke medzi 2 a 16 ng/kg/min, a pri dávkach 4 ng/kg/min a vyšších sa pozorovala významná inhibícia agregácie vyvolaná adenosíndifosfátom.

Zistilo sa, že účinky na trombocyty vymiznú v priebehu 2 hodín po skončení infúzie a hemodynamické parametre zmenené vplyvom epoprostenolu sa vrátia k východiskovému stavu v priebehu 10 minút po skončení 60-minútovej infúzie, ktorou sa podávala dávka 1 až 16 ng/kg/min.

Pri vyšších hladinách cirkulujúceho epoprostenolu (20 ng/kg/min) dochádza k rozptýleniu cirkulujúcich agregátov trombocytov a až k dvojnásobnému predĺženiu času krvácania z kože.

Epoprostenol zvyšuje antikoagulačný účinok heparínu približne o 50 %, pravdepodobne znížením uvoľňovania faktora neutralizujúceho heparín.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Pľúcna artériová hypertenzia

Dlhodobé podávanie kontinuálnych infúzií epoprostenolu pacientom s idiopatickou alebo hereditárnou PAH sa skúmalo v 2 prospektívnych, otvorených, randomizovaných skúšaníach, ktoré trvali 8 týždňov (n = 25) a 12 týždňov (n = 81) a porovnávali epoprostenol plus konvenčnú liečbu so samotnou konvenčnou liečbou. Konvenčná liečba sa medzi pacientmi líšila a zahŕňala niektoré z nasledovných liekov alebo všetky z nich: antikoagulancia v podstate u všetkých pacientov, perorálne vazodilatancia, diuretiká a digoxín u polovice až dvoch tretín pacientov a doplnkové podávanie kyslíka približne u polovice pacientov. S výnimkou 2 pacientov s príznakmi funkčnej triedy II podľa New York Heart Association (NYHA) mali všetci pacienti príznaky buď funkčnej triedy III, alebo funkčnej triedy IV. Keďže výsledky získané v týchto 2 štúdiách boli podobné, ďalej sú uvedené súhrnné výsledky. Kombinovaná východisková hodnota mediánu v 6-minútovom teste chôdzou (6MWT) bola 266 metrov v skupine s konvenčnou liečbou a 301 metrov v skupine s epoprostenolom plus konvenčnou liečbou.

Zlepšenie oproti východiskovým hodnotám srdcového indexu (0,33 oproti -0,12 l/min/m²), tepového objemu (6,01 oproti -1,32 ml/úder srdca), saturácie artériovej krvi kyslíkom (1,62 oproti -0,85 %), priemerného artériového tlaku v pľúcnici (-5,39 oproti 1,45 mm Hg), priemerného tlaku v pravej predsieni (-2,26 oproti 0,59 mmHg), celkovej pľúcnej rezistencie (-4,52 oproti 1,41 Woodovej jednotky), pľúcnej cievnej rezistencie (-3,60 oproti 1,27 Woodovej jednotky) a systémovej cievnej rezistencie (-4,31 oproti 0,18 Woodovej jednotky) bolo štatisticky odlišné medzi pacientmi, ktorí dostávali dlhodobé infúzie epoprostenolu, a pacientmi, ktorí epoprostenol nedostávali. Hodnoty priemerného systémoveho artériového tlaku sa medzi týmito 2 skupinami významne nelíšili (-4,33 oproti -3,05 mmHg). Zdalo sa, že zlepšenie týchto hemodynamických parametrov pretrvávalo, keď sa epoprostenol podával minimálne 36 mesiacov v otvorenej, nerandomizovanej štúdií.

U pacientov, ktorí počas 8 alebo 12 týždňov dostávali kontinuálnu intravenóznú infúziu epoprostenolu plus konvenčnú liečbu (n = 52), sa v porovnaní s pacientmi, ktorí počas rovnakého obdobia dostávali samotnú konvenčnú liečbu (n = 54), pozorovalo štatisticky významné zlepšenie záťažovej kapacity (p = 0,001), ktorá sa merala metódou 6MWT (kombinovaná zmena v 8. a 12. týždni oproti východiskovej hodnote – medián: 49 oproti -4 metrom, priemer: 55 oproti -4 metrom). Zlepšenia boli zjavné už v prvom týždni liečby. V 12-týždňovej štúdií sa na konci liečebného obdobia zistilo zlepšenie prežívania u pacientov s príznakmi funkčnej triedy III a IV podľa NYHA. Zomrelo osem zo 40 (20 %) pacientov, ktorí dostávali samotnú konvenčnú liečbu, naproti tomu nezomrel žiaden zo 41 pacientov, ktorí dostávali epoprostenol (p = 0,003).

Dlhodobé kontinuálne infúzie epoprostenolu podávané pacientom s PAH/SSD sa skúmali v prospektívnom, otvorenom, randomizovanom skúšaní, ktoré trvalo 12 týždňov a porovnávalo epoprostenol plus konvenčnú liečbu (n = 56) so samotnou konvenčnou liečbou (n = 55). S výnimkou 5 pacientov s príznakmi funkčnej triedy II podľa NYHA mali všetci pacienti príznaky buď funkčnej triedy III, alebo funkčnej triedy IV. Konvenčná liečba sa medzi pacientmi líšila a zahŕňala niektoré z nasledovných liekov alebo všetky z nich: antikoagulanciá v podstate u všetkých pacientov, doplnkové podávanie kyslíka a diuretiká u dvoch tretín pacientov, perorálne vazodilatanciá u 40 % pacientov a digoxín u tretiny pacientov. Primárnym ukazovateľom účinnosti v štúdiu bolo zlepšenie v 6MWT. Medián východiskovej hodnoty bol 240 metrov v skupine s konvenčnou liečbou a 270 metrov v skupine s epoprostenolom plus konvenčnou liečbou. U pacientov, ktorí dostávali dlhodobé infúzie epoprostenolu, sa v porovnaní s pacientmi, ktorí epoprostenol nedostávali, po 12 týždňoch liečby pozorovalo štatisticky významné zvýšenie hodnoty CI a štatisticky významné zníženie hodnôt PAPm, RAPm, PVR a SAPm.

V skupine, ktorá dostávala epoprostenol plus konvenčnú liečbu, sa v porovnaní so skupinou, ktorá dostávala samotnú konvenčnú liečbu, po 12 týždňoch liečby pozoroval štatistický rozdiel ($p < 0,001$) v zmene oproti východiskovej hodnote pre 6MWT (medián: 63,5 oproti -36,0 metrov, priemer: 42,9 oproti -40,7 metrov).

U niektorých pacientov bolo zlepšenie zjavné už na konci prvého týždňa liečby. Zvýšenie hodnôt záťažovej kapacity bolo sprevádzané štatisticky významným zlepšením dyspnoe, čo sa hodnotilo pomocou Borgovej škály hodnotiacej dyspnoe. V 12. týždni liečby sa funkčná trieda podľa NYHA zlepšila u 21 z 51 (41 %) pacientov liečených epoprostenolom, naproti tomu sa nezlepšila u žiadneho zo 48 pacientov dostávajúcich samotnú konvenčnú liečbu. U väčšiny pacientov v oboch liečebných skupinách (28/51 [55 %] pacientov liečených epoprostenolom a 35/48 [73 %] pacientov dostávajúcich samotnú konvenčnú liečbu) však nedošlo k žiadnej zmene funkčnej triedy a u 2/51 (4 %) pacientov liečených epoprostenolom a 13/48 (27 %) pacientov dostávajúcich konvenčnú liečbu došlo k jej zhoršeniu.

U pacientov s PAH/SSD liečených epoprostenolom sa v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali samotnú konvenčnú liečbu, po 12 týždňoch liečby nepozoroval štatistický rozdiel v prežívaní. Na konci liečebného obdobia zomreli 4 z 56 (7 %) pacientov liečených epoprostenolom a 5 z 55 (9 %) pacientov dostávajúcich samotnú konvenčnú liečbu.

Hemodialýza

V šiestich heparínom kontrolovaných štúdiách a piatich štúdiách zameraných na urgentnú liečbu sa s využitím rôznych metód skúmalo, aké má epoprostenol miesto v celkovom riadení liečby pri hemodialýze. Primárne merania účinnosti zahŕňali odstraňovanie BUN (dusíka močoviny v krvi) a kreatinínu počas dialýzy, odstraňovanie tekutiny počas dialýzy (ultrafiltrácia) a zrážanie krvi v mimotelovom obehu.

V hlavných kontrolovaných štúdiách a štúdiách zameraných na urgentnú liečbu došlo k závažnému zrážaniu krvi (vedúcemu k trvalému zastaveniu dialýzy alebo vyžadujúcemu výmenu umelej obličky) približne v 9 % (n = 56) všetkých dialýz, pri ktorých sa podával epoprostenol, a v < 1 % (n = 1) dialýz, pri ktorých sa podával heparín. Väčšina dialýz, pri ktorých sa podával epoprostenol (67 %) a ktoré si vyžadovali výmenu umelej obličky, boli následne dokončené s použitím epoprostenolu bez zrážania krvi. Spolu 9 z 27 dialýz, pri ktorých sa podával epoprostenol, však bolo po opakovaných pokusoch neúspešných.

Nezávisle od technických ťažkostí, ktoré sa zriedkavo objavili pri podávaní oboch liekov, závažné zrážanie krvi obmedzujúce dialýzu sa nevyskytlo v 93 % všetkých dialýz, pri ktorých sa podával epoprostenol, a 99 % všetkých dialýz, pri ktorých sa podával heparín.

Menej závažné zrážanie krvi (dostatočné na to, aby bol potrebný zásah, ale nevyžadujúce trvalé zastavenie dialýzy alebo výmenu umelej obličky) bolo hlásené častejšie počas dialýz, pri ktorých sa podával epoprostenol, ako počas dialýz, pri ktorých sa podával heparín. Menej závažné zrážanie krvi

sa nevyskytlo počas žiadnej dialýzy, pri ktorej sa podával heparín, a vyskytlo sa v 5 % (n = 32) dialýz, pri ktorých sa podával epoprostenol.

Viditeľné zrážanie krvi (ale nevyžadujúce zásah) bolo hlásené v ďalších 31 % dialýz, pri ktorých sa podával epoprostenol, a 5 % dialýz, pri ktorých sa podával heparín.

Uskutočnili sa 2 hlavné prospektívne kontrolované štúdie, ktorých cieľom bolo preukázať, že pacienti, ktorí podstupujú obličkovú dialýzu a majú zvýšené riziko krvácania, pri podávaní epoprostenolu krvácajú menej často ako pri podávaní heparínu. Každému pacientovi bola náhodne pridelená séria dialýz, pri ktorých sa podával buď heparín, alebo epoprostenol, a absolvoval najviac 6 dialýz pri zaradení do jednej štúdie a najviac 3 dialýzy pri zaradení do druhej štúdie.

Riziko krvácania bolo definované ako:

- veľmi vysoké riziko – prítomnosť aktívneho krvácania v čase začatia dialýzy,
- vysoké riziko – aktívne krvácanie vyskytujúce sa v priebehu 3 dní pred dialýzou, ktoré sa v čase pred dialýzou zastavilo, alebo prítomnosť pooperačných alebo poúrazových rán vzniknutých v priebehu 3 dní pred dialýzou.

V hlavných kontrolovaných štúdiách dvanásť pacientov s veľmi vysokým rizikom krvácania absolvovalo 35 dialýz, pri ktorých sa podával epoprostenol, a 11 pacientov absolvovalo 28 dialýz, pri ktorých sa podával heparín. V štúdiách zameraných na urgentnú liečbu šestnásť pacientov absolvovalo 24 dialýz, pri ktorých sa podával epoprostenol.

V hlavných kontrolovaných štúdiách sa zistilo, že keď sa pri každej liečbe (heparín alebo epoprostenol) hodnotili všetky dialýzy kombinovane, vyšší počet pacientov, ktorým sa podával heparín, krvácal v priebehu dňa pred dialýzou (n = 13/17 oproti 8/23), v deň dialýzy (n = 25/28 oproti 16/35) a v deň po dialýze (n = 16/24 oproti 5/24) v porovnaní s pacientmi, ktorým sa podával epoprostenol, a to počas rovnakého sledovaného obdobia.

U pacientov s pokračujúcim krvácaním sa hodnotili zmeny v závažnosti krvácania. Závažnosť krvácania sa u týchto pacientov zmiernila častejšie pri epoprostenole v deň pred dialýzou a v deň dialýzy (pred dialýzou: n = 4/8, v deň dialýzy: n = 6/16) ako pri heparíne (pred dialýzou: n = 4/13, v deň dialýzy: n = 4/25). V dňoch po dialýze sa však pri epoprostenole (n = 1/5) v porovnaní s heparínom (n = 8/16) zistil opačný výsledok. Závažnosť krvácania sa pri epoprostenole zhoršila v deň dialýzy iba v 1 prípade (n = 1/16), zatiaľ čo pri heparíne sa závažnosť krvácania zhoršila v 5 prípadoch v deň dialýzy (n = 5/25) a v 2 prípadoch v deň pred dialýzou (n = 2/13).

Pacienti, ktorí nemali zjavné známky krvácania tesne pred prvou dialýzou podávanou v rámci štúdie, ale ktorí krvácali v priebehu 3 dní pred ňou, boli klasifikovaní ako pacienti s vysokým rizikom krvácania. V hlavných kontrolovaných štúdiách devätnásť pacientov absolvovalo 51 dialýz, pri ktorých sa podával heparín, a 19 pacientov absolvovalo 44 dialýz, pri ktorých sa podával epoprostenol.

Keď sa všetky dialýzy hodnotili kombinovane, zistilo sa, že mierne vyšší počet pacientov, ktorým sa podával epoprostenol, krvácal v priebehu dňa pred dialýzou (n = 12/25 oproti 8/32), v deň dialýzy (23/44 oproti 14/51) a v deň po dialýze (8/34 oproti 5/44) v porovnaní s pacientmi, ktorým sa podával heparín, a to počas rovnakého sledovaného obdobia.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vzhľadom na chemickú nestabilitu, vysokú účinnosť a krátky polčas epoprostenolu nebolo možné určiť správnu a presnú metódu, ktorá by bola vhodná na stanovenie množstva epoprostenolu v biologických tekutinách.

Intravenózne podaný epoprostenol sa z krvi rýchlo distribuuje do tkanív.

Pri normálnom fyziologickom pH a teplote sa epoprostenol spontánne štiepi na 6-oxo-prostaglandín F1 alfa, hoci v určitej miere podlieha aj enzymatickej degradácii na iné produkty.

U ľudí sa po podaní rádioaktívnym izotopom označeného epoprostenolu zistilo minimálne 16 metabolitov, pričom pri 10 z nich bola identifikovaná štruktúra.

Na rozdiel od mnohých iných prostaglandínov sa epoprostenol nemetabolizuje počas prechodu pľúcnou cirkuláciou.

Predpokladá sa, že polčas spontánneho štiepenia na 6-oxo-prostaglandín F1 alfa nie je u človeka dlhší ako 6 minút, a je možné, že trvá iba 2 až 3 minúty, čo sa odhadlo na základe výsledkov rýchlosti degradácie epoprostenolu v ľudskej plnej krvi *in vitro*.

U ľudí sa po podaní rádioaktívnym izotopom označeného epoprostenolu zistilo 82 % izotopom označenej látky v moči a 4 % v stolici.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Neuskutočnili sa žiadne dlhodobé štúdie u zvierat na stanovenie karcinogénneho potenciálu epoprostenolu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sacharóza
arginín
hydroxid sodný (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Čas použiteľnosti rekonštituovaného/zriedeného infúzneho roztoku počas používania:

Rekonštituovaný roztok sa má ihneď ďalej zriediť na konečnú koncentráciu.

Zriedený roztok sa má uchovávať v zásobníku na podávanie lieku na ochranu pred svetlom a môže sa uchovávať maximálne 8 dní pri teplote 2 až 8 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek (prášok na infúzny roztok) nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Neuchovávajúte v mrazničke.

Rekonštituovaný roztok sa má ihneď ďalej zriediť na konečnú koncentráciu (pozri časti 4.2, 6.3 a 6.6.).

VELETRI zriedený podľa pokynov na konečnú koncentráciu v zásobníku na podávanie lieku možno podávať pri izbovej teplote (25 °C) ihneď po zriedení alebo po uchovávaní počas maximálne 8 dní pri teplote 2 až 8 °C v súlade s podmienkami použitia uvedenými v tabuľke 2 v časti 6.6. Úplne zriedený roztok nevystavujte priamemu slnečnému svetlu.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Prášok na infúzny roztok:

10 ml injekčná liekovka z bezfarebného skla typu I uzavretá gumenou zátkou a hliníkovým vyklápacím viečkom (s bielym diskom pre silu 0,5 mg/liekovku a červeným diskom pre silu 1,5 mg/liekovku).

Veľkosti balenia:

Pľúcna artériová hypertenzia

K dispozícii sú 2 veľkosti balenia na použitie pri liečbe pľúcnej artériovej hypertenzie:

- jedna injekčná liekovka s obsahom 0,5 mg prášku,
- jedna injekčná liekovka s obsahom 1,5 mg prášku.

Hemodialýza

K dispozícii je 1 veľkosť balenia na použitie pri liečbe pomocou hemodialýzy:

- jedna injekčná liekovka s obsahom 0,5 mg prášku.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Vhodné ambulantné pumpy, ktoré sa môžu použiť na podanie lieku VELETRI:

- CADD-Legacy 1
- CADD-Legacy PLUS
- CADD-Solis VIP (s variabilným infúznym profilom)

Výrobca: Smiths Medical.

Príslušenstvo pumpy kompatibilné s podávaním lieku VELETRI:

- jednorazový kazetový zásobník na lieky CADD s objemom 50 ml, 100 ml od spoločnosti Smiths Medical,
- extenzná súprava CADD s integrovaným filtrom s veľkosťou pórov 0,2 mikrónov (extenzná súprava CADD so zástrčkovým konektorom typu Luer, odvzdušňovací filter s veľkosťou pórov 0,2 mikrónov, svorka, integrálny antisifónový ventil so zástrčkovým konektorom typu Luer) od spoločnosti Smiths Medical.

Na základe dostupných údajov z interného testovania a návodov na použitie príslušenstva od výrobcu medzi pravdepodobne kompatibilné materiály na prípravu a podávanie patria:

- Akryl
- Akrylonitrilbutadiénstyrén (ABS)
- Polykarbonát
- Polyétersulfón
- Polypropylén
- Polytetrafluóretylén (PTFE)
- Polyuretán
- Polyvinylchlorid (PVC) (mäkčený DEHP)
- Silikón

Nie je známe, či sú polyetyléntereftalát (PET) a polyetyléntereftalát glykol (PETG) kompatibilné s VELETRI, lebo tieto materiály neboli testované s VELETRI, preto sa použitie týchto materiálov neodporúča.

O odporúča sa nenosiť infúziu pumpu v nepretržitom kontakte s kožou, aby nedošlo k výkyvom teploty kazety.

Pri pripájaní extenznej súpravy sa uistite, že v priestore medzi i.v. prístupovým systémom a uzáverom typu Luer nie je zriedený roztok. Prvé kvapky vychádzajúce z extenznej súpravy sa musia dôkladne utrieť pred pripojením extenznej súpravy k i.v. prístupovému systému.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Stabilita roztokov lieku VELETRI závisí od pH.

Prášok na infúziu roztok sa musí rekonštituovať buď pomocou sterilnej vody na injekciu, alebo pomocou 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného.

Ďalšie riedenie sa má vykonávať s rovnakým riediacim roztokom, aký sa použil na rekonštitúciu sterilného lyofilizovaného prášku.

Rekonštitúcia, riedenie a výpočet rýchlosti podávania infúzie:

Pri príprave infúzie a výpočte rýchlosti podávania infúzie je potrebná osobitná obozretnosť. Má sa prísne dodržiavať postup uvedený ďalej.

Rekonštitúcia a riedenie sa musia vykonať za aseptických podmienok.

Hemodialýza

K dispozícii je 1 veľkosť balenia na použitie pri liečbe pomocou hemodialýzy:

- jedna injekčná liekovka obsahujúca sterilný lyofilizovaný prášok VELETRI v množstve zodpovedajúcom 0,5 mg lieku VELETRI dodávaného samostatne.

Rekonštitúcia:

Odoberte 5 ml sterilnej vody na injekciu alebo 0,9 % injekčného riediaceho roztoku chloridu sodného do sterilnej injekčnej striekačky, vstreknite obsah injekčnej striekačky do injekčnej liekovky obsahujúcej liek VELETRI a jemne pretrepávajte, kým sa prášok nerozpustí. Rekonštituovaný roztok sa má pred ďalším riedením skontrolovať. Je zakázané používať roztok, ak je zafarbený alebo ak v ňom sú prítomné častice. Všetok nepoužitý rekonštituovaný roztok sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Riedenie:

Rekonštituovaný roztok sa má ihneď ďalej zriediť na konečnú koncentráciu. Ďalšie riedenie sa má vykonávať s rovnakým riediacim roztokom, aký sa použil na rekonštitúciu sterilného lyofilizovaného prášku.

Výpočet rýchlosti podávania infúzie:

Rýchlosť podávania infúzie sa môže vypočítať podľa tohto vzorca:

$$\text{Rýchlosť podávania infúzie (ml/min)} = \frac{\text{dávka (ng/kg/min)} \times \text{telesná hmotnosť (kg)}}{\text{koncentrácia roztoku (ng/ml)}}$$

$$\text{Rýchlosť podávania infúzie (ml/hod)} = \text{rýchlosť podávania infúzie (ml/min)} \times 60$$

Bežne používané riedenie je 2 000 ng/ml VELETRI:

Dávka (ng/kg/min)	Telesná hmotnosť (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

Rýchlosť prietoku v **ml/hod****Pľúcna artériová hypertenzia**

K dispozícii sú 2 veľkosti balenia na použitie pri liečbe pľúcnej artériovej hypertenzie:

- jedna injekčná liekovka obsahujúca sterilný lyofilizovaný prášok VELETRI v množstve zodpovedajúcom 0,5 mg lieku VELETRI dodávaného samostatne
- jedna injekčná liekovka obsahujúca sterilný lyofilizovaný prášok VELETRI v množstve zodpovedajúcom 1,5 mg lieku VELETRI dodávaného samostatne

Rekonštitúcia:

Odoberte 5 ml sterilnej vody na injekciu alebo 0,9 % injekčného riediaceho roztoku chloridu sodného do sterilnej injekčnej striekačky, vstreknite obsah injekčnej striekačky do injekčnej liekovky obsahujúcej liek VELETRI a jemne pretrepávajte, kým sa prášok nerozpustí. Rekonštituovaný roztok sa má pred ďalším riedením skontrolovať. Je zakázané používať roztok, ak je zafarbený alebo ak v ňom sú prítomné častice. Všetok nepoužitý rekonštituovaný roztok sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Riedenie:

Rekonštituovaný roztok sa má ihneď ďalej zriediť na konečnú koncentráciu. Ďalšie riedenie sa má vykonávať s rovnakým riediacim roztokom, aký sa použil na rekonštitúciu sterilného lyofilizovaného prášku.

Keď sa VELETRI podáva dlhodobo, má sa pripraviť v zásobníku na podávanie lieku vhodnom na použitie s infúznou pumpou. Musia sa používať len extenzné súpravy s integrovaným filtrom s veľkosťou pórov 0,22 mikróvov umiestneným medzi infúznou pumpou a katétrom. Odporúča sa používať filtre s hydrofilnou polyétersulfónovou membránou. Extenzná súprava a integrovaný filter sa musia vymieňať aspoň každých 48 hodín (pozri časť 4.4).

Na prípravu roztokov s konečnou koncentráciou nižšou ako 15 000 ng/ml sa musí použiť injekčná liekovka obsahujúca 0,5 mg epoprostenolu.

Tabuľka 1 obsahuje príklady prípravy často používaných koncentrácií roztokov lieku VELETRI. Každá injekčná liekovka je určená len na jednorazové použitie.

Tabuľka 1: Často používané koncentrácie – príklady rekonštitúcie a riedenia

Konečná koncentrácia (ng/ml)	Pokyny:
3 000 ng/ml	Rozpustíte obsah jednej 0,5 mg injekčnej liekovky v 5 ml sterilnej vody na injekciu alebo 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného. Odoberte 3 ml obsahu injekčnej liekovky a pridajte ich do rovnakého riediaceho roztoku s dostatočným objemom tak, aby celkový objem bol 100 ml.
5 000 ng/ml	Rozpustíte obsah jednej 0,5 mg injekčnej liekovky v 5 ml sterilnej vody na injekciu alebo 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného. Odoberte celý obsah injekčnej liekovky a pridajte ho do rovnakého riediaceho roztoku s dostatočným objemom tak, aby celkový objem bol 100 ml.
10 000 ng/ml	Rozpustíte obsahy dvoch 0,5 mg injekčných liekoviek, každý v 5 ml sterilnej vody na injekciu alebo 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného. Odoberte celý obsah injekčných liekoviek a pridajte ho do rovnakého riediaceho roztoku s dostatočným objemom tak, aby celkový objem bol 100 ml.
15 000 ng/ml*	Rozpustíte obsah jednej 1,5 mg injekčnej liekovky v 5 ml

	sterilnej vody na injekciu alebo 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného. Odoberte celý obsah injekčnej liekovky a pridajte ho do rovnakého riediaceho roztoku s dostatočným objemom tak, aby celkový objem bol 100 ml.
30 000 ng/ml*	Rozpustíte obsah dvoch 1,5 mg injekčných liekoviek, každý v 5 ml sterilnej vody na injekciu alebo 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného. Odoberte celý obsah injekčných liekoviek a pridajte ho do rovnakého riediaceho roztoku s dostatočným objemom tak, aby celkový objem bol 100 ml.
30 000 ng/ml*	Rozpustíte obsah jednej 1,5 mg injekčnej liekovky v 5 ml sterilnej vody na injekciu alebo 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného. Odoberte celý obsah injekčnej liekovky a pridajte ho do rovnakého riediaceho roztoku s dostatočným objemom tak, aby celkový objem bol 50 ml.

* Pacienti, ktorým sa VELETRI podáva dlhodobo, môžu vyžadovať roztoky s vyššími konečnými koncentraciami.

VELETRI zriedený podľa pokynov na konečnú koncentráciu v zásobníku na podávanie lieku možno podávať ihneď pri izbovej teplote (25 °C) alebo v prípade uchovávaní počas maximálne 8 dní pri teplote 2 až 8 °C v súlade s podmienkami použitia uvedenými v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Maximálne trvanie podávania (v hodinách) úplne zriedených roztokov uchovávaných v zásobníku na podávanie lieku pri izbovej teplote (25 °C)

Rozsah konečnej koncentrácie	Okamžité podanie	Pri uchovávaní maximálne 8 dní pri teplote 2 až 8 °C
$\geq 3\,000$ ng/ml a $< 15\,000$ ng/ml	48 hodín	24 hodín
$\geq 15\,000$ ng/ml	48 hodín	48 hodín

Úplne zriedený roztok nevystavujte priamemu slnečnému svetlu.

Výpočet rýchlosti podávania infúzie:

Rýchlosť podávania infúzie sa môže vypočítať podľa tohto vzorca:

$$\text{Rýchlosť podávania infúzie (ml/min)} = \frac{\text{dávka (ng/kg/min)} \times \text{telesná hmotnosť (kg)}}{\text{koncentrácia roztoku (ng/ml)}}$$

$$\text{Rýchlosť podávania infúzie (ml/hod)} = \text{rýchlosť podávania infúzie (ml/min)} \times 60$$

Ďalej sú uvedené príklady niektorých koncentrácií často používaných pri pľúcnej artériovej hypertenzii.

Tabuľka 3: Rýchlosti podávania infúzie VELETRI pri koncentrácii 5 000 ng/ml

Príklad dávkovania s použitím koncentrácie 5 000 ng/ml										
Dávka (ng/kg/min)	Telesná hmotnosť (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
Rýchlosť prietoku v ml/hod										

Tabuľka 4: Rýchlosti podávania infúzie VELETRI pri koncentrácii 15 000 ng/ml

Príklad dávkovania s použitím koncentrácie 15 000 ng/ml										
Dávka (ng/kg/min)	Telesná hmotnosť (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		
Rýchlosť prietoku v ml/hod										

Tabuľka 5: Rýchlosti podávania infúzie lieku VELETRI pri koncentrácii 30 000 ng/ml

Príklad dávkovania s použitím koncentrácie 30 000 ng/ml										
Dávka (ng/kg/min)	Telesná hmotnosť (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		
Rýchlosť prietoku v ml/hod										

Pri dlhodobom podávaní VELETRI môžu byť potrebné vyššie dávky, a teda koncentrovanejšie roztoky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

VELETRI 0,5 mg prášok na infúzny roztok: 16/0397/16-S
VELETRI 1,5 mg prášok na infúzny roztok: 16/0398/16-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. augusta 2016
Dátum posledného predĺženia registrácie: 9. januára 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2022