

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

VELETRI 0,5 mg prášek pro infuzní roztok

VELETRI 1,5 mg prášek pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje epoprostenolum natriicum 0,531 mg, což odpovídá epoprostenolum 0,5 mg.

Jeden ml rekonstituovaného roztoku obsahuje epoprostenolum 0,1 mg (ve formě epoprostenolum natriicum) (epoprostenolum 0,5 mg v 5 ml rozpouštědla).

Jedna injekční lahvička obsahuje epoprostenolum natriicum 1,593 mg, což odpovídá epoprostenolum 1,5 mg.

Jeden ml rekonstituovaného roztoku obsahuje epoprostenolum 0,3 mg (ve formě epoprostenolum natriicum) (epoprostenolum 1,5 mg v 5 ml rozpouštědla).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní roztok

Bílý až téměř bílý prášek

Údaje o pH naředěného roztoku viz bod 4.4.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek VELETRI je indikován k léčbě:

Plicní arteriální hypertenze

Přípravek VELETRI je indikován k léčbě plicní arteriální hypertenze (PAH) (idiopatická nebo dědičná PAH a PAH spojená s onemocněním pojivových tkání) u pacientů se symptomy III-IV funkční třídy podle WHO ke zlepšení zátěžové kapacity (viz bod 5.1).

Hemodialýza

Přípravek VELETRI je indikován k užití při hemodialýze v akutních případech, kdy podání heparinu představuje vysoké riziko krvácení nebo jeho exacerbace, nebo pokud je podání heparinu kontraindikováno z jiných důvodů (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Plicní arteriální hypertenze

Přípravek VELETRI je indikován pouze k intravenóznímu podání kontinuální infuzí.

Léčba má být zahájena a monitorována pouze lékařem se zkušenostmi s léčbou plicní arteriální hypertenze.

Krátkodobá (akutní) titrace dávek

Tato fáze má probíhat v nemocnici s odpovídajícím resuscitačním vybavením.

Krátkodobá titrace, při níž se přípravek aplikuje periferním nebo centrálním žilním katetrem, je nezbytná ke stanovení rychlosti dlouhodobé infuze. Infuze se zahajuje rychlostí 2 ng/kg/min a ta se zvyšuje každých 15 minut nebo v delších časových intervalech vždy o 2 ng/kg/min, a to až do dosažení nejlepších výsledků hemodynamických parametrů nebo až do vyvolání farmakologických účinků limitujících příslušnou dávku.

Pokud není úvodní rychlost infuze 2 ng/kg/min tolerována, je třeba stanovit nižší dávku, kterou bude pacient tolerovat.

Dlouhodobá kontinuální infuze

Dlouhodobou kontinuální infuzi přípravku VELETRI je třeba podávat pomocí centrálního žilního katetru. Až do vytvoření centrálního přístupu lze přípravek dočasně podávat periferní žilní infuzí. Dlouhodobou infuzi je třeba zahájit rychlostí o 4 ng/kg/min nižší, než byla maximálně tolerovaná rychlost stanovená krátkodobou titrací. Jestliže je maximální tolerovaná rychlost 5 ng/kg/min nebo nižší, je třeba dlouhodobou infuzi zahájit dávkováním 1 ng/kg/min.

Úprava dávek

Změny rychlosti dlouhodobé infuze mají vycházet z perzistence, recidiv nebo zhoršení charakteru symptomů plicní arteriální hypertenze nebo z výskytu nežádoucích účinků vyvolaných nadměrnými dávkami přípravku VELETRI.

Zpravidla je během doby nutné počáteční dávku aplikovanou v dlouhodobé infuzi zvyšovat. O zvýšení dávek se má uvažovat při přetrvávání symptomů plicní arteriální hypertenze nebo v případě recidiv po zlepšení stavu pacienta. Infuzní rychlost se má zvyšovat vždy o 1 až 2 ng/kg/min v intervalech postačujících k posouzení klinické odpovědi. Tyto intervaly mají být minimálně 15 minut. Po stanovení nové infuzní rychlosti je třeba pacienta pečlivě sledovat a monitorovat krevní tlak a srdeční frekvenci vestoje i vleže po dobu několika hodin k potvrzení dobré snášenlivosti této nové dávky.

Výskyt farmakologických na dávce závislých nežádoucích účinků během dlouhodobé infuze, podobných těm, které byly pozorovány během titrace rychlosti infuze, si může vyžádat snížení rychlosti infuze. V některých případech mohou nežádoucí účinky ustoupit i bez úpravy dávkování. Dávky je třeba snižovat postupně vždy o 2 ng/kg/min každých 15 minut nebo v delších časových intervalech, až do vymizení nežádoucích účinků. Je třeba se vyvarovat náhlého vysazení přípravku VELETRI nebo náhlého snížení rychlosti infuze z důvodu možného výskytu fatálního rebound fenoménu (viz bod 4.4). S výjimkou život ohrožujících situací (bezvědomí, kolaps atd.) je třeba infuzní rychlosti přípravku VELETRI upravovat pouze pod dohledem lékaře.

Hemodialýza

Přípravek VELETRI se podává pouze formou kontinuální infuze, buď intravenózně, nebo se přidává ke krvi přicházející do dialyzátoru.

U dospělých pacientů je účinné následující schéma infuze:

- Před vlastní dialýzou: 4 ng/kg/min intravenózně po dobu 15 minut
- V průběhu dialýzy: 4 ng/kg/min do arteriálního vstupu dialyzátoru

Infuzi je třeba na konci dialýzy ukončit.

U renální dialýzy lze doporučenou dávku překročit pouze při zajištění pečlivého monitorování hodnot krevního tlaku.

Starší pacienti

Specifické údaje, týkající se podávání přípravku VELETRI pacientům nad 65 let při hemodialýze nebo plicní arteriální hypertenzi, nejsou k dispozici. Obecně platí, že u starších pacientů je třeba dávku přípravku volit opatrně vzhledem k častějším poruchám jaterních, renálních (v případě plicní arteriální

hypertenze) nebo srdečních funkcí, k možné přítomnosti přidruženého onemocnění a k současně užívané farmakoterapii.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku VELETRI u dětí nebyla dosud stanovena.

Způsob podání

Dlouhodobé podávání přípravku VELETRI probíhá intravenózně pomocí centrálního žilního katetru napojeného na přenosnou infuzní pumpu. Pacient musí být odpovídajícím způsobem vyškolen ohledně všech aspektů péče o centrální žilní katetr, ohledně aseptické přípravy intravenózně podávaného přípravku VELETRI a přípravy a výměny zásobníku na léčivo v infuzní pumpě a ohledně péče o extenzní set.

Další informace týkající se potenciálně vhodných materiálů, ambulantních pump a pokynů k připojení k intravenózním přístupovým systémům, které mají být použity pro podávání přípravku VELETRI jsou uvedeny v bodě 6.6.

Snížení rizika zanesení infekce do krevního oběhu prostřednictvím katetru

Zvláštní pozornost je nutno věnovat doporučením v bodě 4.4 a následujícím, protože to by mělo pomoci snížit riziko zanesení infekce do krevního oběhu prostřednictvím katetru.

Péče o centrální žilní katetr a výstup z katetru se musí řídit zavedenými medicínskými principy.

Smějí se používat pouze extenzní sety s in-line filtrem o velikosti pórů 0,22 mikronu umístěným mezi infuzní pumpou a centrálním žilním katetrem. Doporučuje se používat filtry s hydrofilní membránou z polyethersulfonu. Extenzní set a in-line filtr se musí měnit přinejmenším každých 48 hodin (viz bod 6.6).

Příprava roztoku přípravku VELETRI pro intravenózní podání

Rekonstituované roztoky je zapotřebí před dalším naředěním zkontrolovat. V případě výskytu zabarvení nebo částic se roztok nesmí použít. Rekonstituované roztoky se musí ihned dále naředit na konečnou koncentraci.

Další pokyny pro rekonstituci a ředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním jsou uvedeny v bodě 6.6.

Přípravek VELETRI nesmí být podán formou bolusové injekce.

4.3 Kontraindikace

Přípravek VELETRI je kontraindikován u pacientů:

- se známou přecitlivělostí na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- s městnavým srdečním selháním při těžké dysfunkci levé komory.
- přípravek VELETRI nesmí dlouhodobě užívat pacienti, u nichž se v průběhu titrace dávky rozvine plicní edém.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hodnota pH naředěného "připraveného roztoku" se ředěním snižuje a pohybuje se v rozmezí od 12,0 pro koncentraci 90 000 ng/ml a 11,7 pro koncentraci 45 000 ng/ml do 11,0 pro koncentraci 3 000 ng/ml. Proto se musí periferní intravenózní podávání omezit na krátkou dobu a musí se používat nízké koncentrace.

Vzhledem k vysoké hodnotě pH finálních infuzních roztoků je třeba dbát na to, aby nedošlo k extravazaci v průběhu aplikace a následnému riziku poškození tkání.

Přípravek VELETRI je vysoce účinné pulmonální a systémové vazodilatans. Kardiovaskulární účinky, které se mohou vyskytnout v průběhu infuze, vymizí během 30 minut po jejím ukončení.

Přípravek VELETRI je silný inhibitor agregace trombocytů, proto je třeba vzít v úvahu zvýšené riziko hemoragických komplikací, zejména u pacientů s dalšími rizikovými faktory pro vznik krvácení (viz bod 4.5).

Dojde-li při podávání přípravku VELETRI k významnému poklesu krevního tlaku, má se snížit dávka nebo přerušit aplikace infuze. V případě předávkování může být hypotenze závažná a může vést ke ztrátě vědomí (viz bod 4.9).

Během podávání přípravku VELETRI by se měly monitorovat hodnoty krevního tlaku a srdeční frekvence.

Přípravek VELETRI může srdeční akci zpomalovat, nebo naopak zrychlovat. Změna rytmu je pravděpodobně podmíněna jak bazální srdeční frekvencí, tak rychlostí infuzního podání přípravku VELETRI.

Působení přípravku VELETRI na srdeční frekvenci může být modifikováno současným užíváním léčiv ovlivňujících kardiovaskulární reflexy.

U pacientů s onemocněním koronárních arterií je doporučena maximální opatrnost.

Bylo hlášeno zvýšení hladiny glukózy v krvi (viz bod 4.8).

Rozpouštědlo neobsahuje žádné konzervační látky; proto by měla být lahvička na injekci použita pouze jednou a pak zlikvidována.

Plicní arteriální hypertenze

U některých pacientů s plicní arteriální hypertenzí se v průběhu nastavování dávek vyvinul plicní edém, který může mít souvislost s plicním veno-okluzivním onemocněním. Přípravek VELETRI nesmí být dlouhodobě podáván pacientům, u kterých se v průběhu nastavování dávek vyvinul plicní edém (viz bod 4.3).

S výjimkou život ohrožujících stavů je nutné se vyvarovat náhlému vysazení nebo přerušení infuze. Náhlé přerušení léčby může vést u plicní arteriální hypertenze k rebound fenoménu, který může způsobovat závrať, astenii, zhoršenou dušnost a může rovněž vést až k úmrtí pacienta (viz bod 4.2).

Přípravek VELETRI se podává kontinuální infuzí pomocí permanentně zavedeného centrálního žilního katetru, napojeného na malou přenosnou infuzní pumpu. Terapie přípravkem VELETRI vyžaduje pacientovu spolupráci při zajištění sterilní přípravy infuzního roztoku, aplikaci přípravku i při péči o permanentní centrální žilní katetr a přístup k intenzivní a trvalé edukaci pacienta.

Při přípravě léčiva a při péči o katetr je třeba dodržovat sterilní podmínky. Dokonce i krátká přerušení přísunu přípravku VELETRI mohou vést k rychlému symptomatickému zhoršení. Rozhodnutí, zda podávat přípravek VELETRI pacientům s plicní arteriální hypertenzí, je třeba založit na správném porozumění pacienta skutečnosti, že je zde vysoká pravděpodobnost, že léčba přípravkem VELETRI bude dlouhodobá (pravděpodobně i několik let), a na pečlivém zvážení jeho schopnosti přijmout a pečovat o permanentní žilní katetr a infuzní pumpu.

Hemodialýza

Hypotenzní účinek přípravku VELETRI může být zesílen použitím acetátového pufru v dialyzačním roztoku v průběhu dialýzy.

Při podávání přípravku VELETRI během dialýzy je třeba zajistit, aby se srdeční výdej zvýšil víc než minimálně tak, aby nedošlo ke snížení přísunu kyslíku do periferních tkání.

Přípravek VELETRI není konvenční antikoagulans. Epoprostenol byl s úspěchem aplikován při hemodialýze místo heparinu, v malém počtu případů však byla pozorována tvorba krevních sraženin v dialyzačním okruhu vyžadujících ukončení dialýzy. Pokud se epoprostenol používá samostatně, nemusí být měření hodnot, jako např. ATC (activated whole blood clotting time), spolehlivé.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pokud se přípravek VELETRI aplikuje pacientům užívajícím současně antikoagulancia, je vhodné zajistit standardní monitorování antikoagulačních parametrů.

Vazodilatační účinky přípravku VELETRI mohou dále zvyšovat účinek současně podávaných vazodilatancií a nebo být jimi zvyšovány.

Obdobně jako jiné analogy prostaglandinu, může i přípravek VELETRI snižovat trombolytickou účinnost aktivátoru tkáňového plazminogenu (tissue plasminogen activator - t-PA) zvyšováním jaterní clearance tohoto aktivátoru.

Při současném užívání nesteroidních antiflogistik anebo jiných léčiv ovlivňujících agregaci krevních destiček představuje přípravek VELETRI určitý potenciál ke zvyšování rizika krvácení.

U pacientů užívajících digoxin může dojít po zahájení léčby přípravkem VELETRI ke zvýšení hladin digoxinu. Ačkoli je toto zvýšení přechodné, může být u pacientů náchylných k toxicitě digoxinu klinicky významné.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání epoprostenolu těhotným ženám jsou omezené.

Studie na zvířatech nenaznačily žádné přímé nebo nepřímé škodlivé účinky s ohledem na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Vzhledem k tomu, že alternativní léky nejsou k dispozici, může být epoprostenol podáván ženám, které se rozhodnou pro pokračování těhotenství i přes známá rizika plicní arteriální hypertenze v těhotenství.

Kojení

Není známo, zda je epoprostenol nebo jeho metabolity vylučovány do mateřského mléka. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Kojení má být v průběhu léčby přípravkem VELETRI přerušeno.

Fertilita

Údaje o účincích epoprostenolu na fertilitu u lidí nejsou k dispozici. Reprodukční studie u zvířat neprokázaly žádný vliv na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Plicní arteriální hypertenze a její léčba může ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje.

K dispozici nejsou žádné údaje týkající se účinků přípravku VELETRI užívaného k hemodialýze na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže a jsou seřazeny podle třídy orgánových systémů a jejich četnosti. Frekvence jsou definovány následujícím způsobem: velmi časté $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$); časté $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ($\geq 1\%$ a $< 10\%$); méně časté $\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ a $< 1\%$); vzácné $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$ ($\geq 0,01\%$ a $< 0,1\%$); velmi vzácné $< 1/10\ 000$ ($< 0,01\%$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

| | |
|---|---|
| Infekce a infestace | |
| Časté | sepsy, septikémie (související většinou s aplikační cestou přípravku VELETRI) ¹ |
| Poruchy krve a lymfatického systému | |
| Časté | trombocytopenie, krvácení z různých míst (např. plicní, gastrointestinální, epistaxe, intrakraniální, post-procedurální, retroperitoneální) |
| Není známo | splenomegalie, hypersplenismus |
| Endokrinní poruchy | |
| Velmi vzácné | hypertyreóza |
| Psychiatrické poruchy | |
| Časté | anxieta, nervozita |
| Velmi vzácné | agitovanost |
| Poruchy nervového systému | |
| Velmi časté | bolest hlavy |
| Srdeční poruchy | |
| Časté | tachykardie ² , bradykardie ³ , |
| Není známo | srdeční selhání s vysokým výdejem |
| Cévní poruchy | |
| Velmi časté | zrudnutí obličeje (pozorované i u pacientů v celkové anestezii) |
| Časté | hypotenze |
| Velmi vzácné | bledost |
| Není známo | ascites |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | |
| Není známo | plicní edém |
| Gastrointestinální poruchy | |
| Velmi časté | nauzea, zvracení, průjem |
| Časté | břišní kolika, někdy zaznamenána jako břišní diskomfort |
| Méně časté | sucho v ústech |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | |
| Časté | vyrážka |
| Méně časté | pocení |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | |
| Velmi časté | bolest čelisti |
| Časté | artralgie |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | |
| Velmi časté | bolest (nespecifikovaná) |
| Časté | bolest v místě vpichu*, bolest na hrudi |
| Vzácné | lokální infekce * |
| Velmi vzácné | zarudnutí kůže v okolí místa aplikace infuze*, okluze dlouhého nitrožilního katetru*, malátnost, svíravé pocity na hrudi |
| Vyšetření | |
| Není známo | zvýšení hladiny glukózy v krvi |

* související s aplikační cestou epoprostenolu

¹ Byly zaznamenány infekce související s katetrem způsobené mikroorganismy, které nejsou vždy považovány za patogenní (včetně mikrokoků).

² Tachykardie byla zaznamenána jako odpověď na epoprostenol v dávkách 5 ng/kg/min a méně.

³ Bradykardie, provázená v některých případech ortostatickou hypotenzí, se vyskytla u zdravých dobrovolníků po dávkách epoprostenolu přesahujících 5 ng/kg/min. Po intravenózně podaném epoprostenolu v dávce odpovídající 30 ng/kg/min byla u zdravých dobrovolníků pozorována bradykardie spojená s výrazným poklesem systolického i diastolického krevního tlaku.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Hlavním projevem předávkování bude pravděpodobně hypotenze.

Příznaky pozorované při předávkování přípravkem VELETRI obecně představují zvýrazněné farmakologické účinky léčivého přípravku (např. hypotenze a komplikace hypotenze).

V případě předávkování je třeba snížit dávku nebo přerušit infuzi a podle situace zahájit odpovídající podpůrná opatření, např. zvýšení plazmatického objemu a/nebo úpravu průtoku pumpou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antitrombotika; Antiagregancia kromě heparinu, ATC kód: B01AC09

Hodnota pH přípravku VELETRI je vyšší než pH ostatních přípravků s obsahem epoprostenolu.

V porovnání s jinými naředěnými roztoky epoprostenolu, které jsou pufovány glycinem, přípravek Veletri obsahuje l-arginin, který má nižší pufovací kapacitu. To vede k širšímu rozmezí hodnot pH naředěného roztoku. Hodnota pH se ředěním snižuje z 12,0 při koncentraci 90 000 ng/ml a 11,7 při koncentraci 45 000 ng/ml na 11,0 při koncentraci 3 000 ng/ml.

Studie popsané níže pod nadpisem „Farmakodynamické vlastnosti“ se vztahují ke studiím provedeným s roztokem epoprostenolu pufovaným glycinem s pH mezi 10,3 a 10,8 (Flolan).

Mechanismus účinku

Epoprostenolum natricum je sodná sůl epoprostenolu, přirozeně se vyskytující prostaglandin produkovaný intimou, vnitřní vrstvou cévní stěny. Epoprostenol je vysoce účinný inhibitor agregace krevních destiček a zároveň patří k silně účinným vazodilatancím.

Většina účinků epoprostenolu se projevuje cestou stimulace adenylátcyklázy, což vede ke zvýšení nitrobuněčné hladiny cyklického adenosin-3'5'-monofosfátu (cAMP). Byla popsána postupná stimulace adenylátcyklázy v krevních destičkách u lidí s následnou aktivací fosfodiesterázy. Zvýšená hladina cAMP reguluje koncentraci intracelulárního vápníku tím, že zvyšuje jeho přestup z buňky do extracelulárního prostoru.

V důsledku toho dojde k inhibici agregace krevních destiček snížením koncentrace cytoplazmatického kalcia. Na koncentraci cytoplazmatického kalcia závisejí změny tvaru destiček, jejich shlukování a uvolňování.

Farmakodynamické účinky

Infuze s dávkou 4 ng/kg/min po dobu 30 minut nemá žádný významný vliv na srdeční frekvenci nebo hodnoty krevního tlaku, i když při této hladině může dojít ke zrudnutí obličeje.

Plicní arteriální hypertenze

Nitrožilní infuze epoprostenolu trvající až 15 minut vyvolají zvýšení hodnot srdečního indexu (cardiac index - CI), tepového objemu (stroke volume - SV), pokles plicní cévní rezistence (pulmonary vascular resistance - PVR), celkové plicní rezistence (total pulmonary resistance - TPR) a středního systémového arteriálního tlaku (systemic arterial pressure – SAPm), a to v závislosti na dávce. Vliv epoprostenolu na střední tlak v plicnici (pulmonary artery pressure - PAPm) byl u pacientů s PAH proměnný a nevýznamný.

Hemodialýza

Vliv epoprostenolu na agregaci krevních destiček závisí na dávce (při nitrožilní aplikaci v rozmezí 2 až 16 ng/kg/min). Při dávkách 4 ng/kg/min a více dochází k významné inhibici agregace destiček indukované adenosindifosfátem.

Vliv na krevní destičky vymizí v průběhu 2 hodin po ukončení infuze a hemodynamické změny vyvolané epoprostenolem se vrátí na výchozí stav během 10 minut od ukončení šedesátiminutové infuze s dávkou v rozmezí 1 až 16 ng/kg/min.

Vyšší dávky epoprostenolu (20 ng/kg/min) rozptýlí cirkulující agregáty destiček a až dvojnásobně prodlouží dobu kožní krvácivosti.

Epoprostenol zesiluje antikoagulační aktivitu heparinu asi o 50 %, pravděpodobně snížením uvolňování faktoru neutralizujícího heparin.

Klinická účinnost a bezpečnost

Plicní arteriální hypertenze

Dlouhodobé podávání kontinuální infuze epoprostenolu pacientům s idiopatickou nebo dědičnou PAH bylo hodnoceno ve 2 prospektivních, otevřených, randomizovaných studiích v trvání 8 a 12 týdnů (n = 25 a n = 81), porovnávající kombinaci epoprostenolu a konvenční terapie proti konvenční terapii samotné. Konvenční terapie se lišila u jednotlivých pacientů a zahrnovala některá nebo všechna z následujících léčiv: antikoagulancia u všech pacientů, perorální vazodilatancia, diuretika a digoxin u poloviny až dvou třetin pacientů; a doplňkové podávání kyslíku přibližně u poloviny pacientů. S výjimkou dvou pacientů s NYHA (New York Heart Association) funkční klasifikací třídy II, byli všichni pacienti klasifikováni jako třída III nebo IV. Vzhledem k tomu, že výsledky obou studií byly podobné, jsou popsány souhrnné výsledky. Kombinované výchozí průměrné hodnoty testu 6minutové chůze (6-minute walking test, 6MWT) byly ve skupině se samotnou konvenční terapií 266 metrů a ve skupině s epoprostenolem 301 metrů.

Zlepšení proti výchozím hodnotám srdečního indexu (0,33 proti -0,12 l/min/m²), tepového objemu (6,01 proti -1,32 ml/stah), arteriální saturace kyslíkem (1,62 proti -0,85 %), středního plicního arteriálního tlaku (-5,39 proti 1,45 mmHg), středního tlaku v pravé síni (right atrial pressure, RAPm) (-2,26 proti 0,59 mmHg), celkové plicní rezistence (-4,52 proti 1,41 Wood U), plicní cévní rezistence (-3,60 proti 1,27 Wood U) a systémové cévní rezistence (-4,31 proti 0,18 Wood U) byly statisticky rozdílné u pacientů, kterým byl dlouhodobě podáván epoprostenol a u těch, kterým podáván nebyl. Střední systémový arteriální tlak se u obou skupin významně nelišil (-4,33 proti -3,05 mmHg). Tato hemodynamická zlepšení se jevila jako přetrvávající, když byl epoprostenol podáván po dobu nejméně 36 měsíců v otevřené, nerandomizované studii.

Statisticky významné zlepšení bylo pozorováno u zátěžové kapacity (p = 0,001), měřené pomocí 6MWT u pacientů, kterým byla podávána kontinuální intravenózní infuze epoprostenolu plus konvenční terapie (n = 52) po dobu 8 nebo 12 týdnů v porovnání s pacienty, kterým byla podávána samotná konvenční terapie (n = 54) (kombinované výsledky po 8 a 12 týdnech - změny proti výchozímu stavu – medián 49 proti -4 metrů; průměr 55 proti -4 metrů). Zlepšení bylo patrné již první

týden léčby. Po ukončení léčby došlo, ve 12týdenní studii, ke zlepšení přežití u pacientů s funkční třídou NYHA III a IV. Osm ze 40 (20 %) pacientů, kterým byla podávána samotná konvenční terapie, zemřelo, zatímco žádný pacient z 41, kterým byl podáván epoprostenol, nezemřel ($p = 0,003$).

Dlouhodobé podávání kontinuální infuze epoprostenolu pacientům s PAH/SSD bylo hodnoceno v prospektivní, otevřené randomizované studii trvající 12 týdnů, porovávající kombinaci epoprostenolu a konvenční terapie ($n = 56$) proti konvenční terapii samotné ($n = 55$). S výjimkou 5 pacientů s NYHA funkční klasifikací třídy II, byli všichni pacienti klasifikováni jako třída III nebo IV. Konvenční terapie se lišila u jednotlivých pacientů a zahrnovala některá nebo všechna z následujících léčiv: antikoagulancia u všech pacientů, doplňkové podávání kyslíku a diuretika u dvou třetin pacientů, perorální vazodilatancia u 40 % pacientů a digoxin u třetiny pacientů. Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo zlepšení 6MWT. Medián výchozích hodnot byl u samotné konvenční terapie 240 metrů a u epoprostenolu plus konvenční terapie 270 metrů. Statisticky významné zvýšení CI a statisticky významné snížení PAPm, RAPm, PVR a SAPm po 12 týdnech léčby bylo pozorováno u pacientů, kterým byl dlouhodobě podáván epoprostenol proti těm, kterým podáván nebyl.

Po 12 týdnech byl pozorován statistický rozdíl ($p < 0,001$) ve změně proti výchozím hodnotám 6MWT u skupiny, které byl podáván epoprostenol a konvenční terapie, v porovnání se skupinou, které byla podávána samotná konvenční terapie (medián: 63,5 proti -36,0 metrů; průměr: 42,9 proti -40, 7 metrů).

Zlepšení bylo u některých pacientů patrné na konci prvního týdne léčby. Zvýšení zátěžové kapacity bylo provázeno statisticky významným zlepšením u dyspnoe, měřeno pomocí Borg Dyspnoea Index. Ve 12 týdnů se zlepšila funkční klasifikace NYHA u 21 pacientů z 51 (41 %) léčených epoprostenolem naproti tomu ve skupině léčené samotnou konvenční terapií nedošlo ke zlepšení u žádného ze 48 pacientů. V obou skupinách však u vyššího počtu pacientů (28/51 [55 %] ve skupině s epoprostenolem a 35/48 [73 %] ve skupině se samotnou konvenční terapií) nedošlo k žádné změně ve funkční třídě a u 2/51 (4 %) pacientů ze skupiny s epoprostenolem a u 13/48 (27 %) pacientů ze skupiny se samotnou konvenční terapií došlo ke zhoršení.

Po 12 týdnech nebyl pozorován statisticky významný rozdíl v přežití u pacientů s PAH/SSD léčených epoprostenolem oproti pacientům léčeným samotnou konvenční terapií. Na konci léčby zemřeli 4 z 56 (7 %) pacientů, kterým byl podáván epoprostenol a 5 z 55 (9 %) pacientů, kterým byla podávána samotná konvenční terapie.

Hemodialýza

V šesti studiích kontrolovaných heparinem a v pěti akutních studiích bylo hodnoceno použití epoprostenolu všeobecně v rámci hemodialýzy za použití různých technik. Primární měření účinnosti zahrnovalo clearance močovinnového dusíku v krvi (BUN) a kreatininu v rámci dialýzy, odstranění tekutin (ultrafiltrace) v rámci dialýzy a srážlivost v mimotělním okruhu.

Významná srážlivost (nutnost trvalého přerušování dialýzy nebo nutnost výměny dialyzačního přístroje) se vyskytla přibližně u 9 % ($N = 56$) všech dialýz s podáním epoprostenolu a u < 1 % ($N = 1$) všech dialýz s podáním heparinu v hlavních kontrolovaných studiích a akutních studiích. Většina dialýz s podáním epoprostenolu (67 %), u kterých byla nutná výměna dialyzačního přístroje, byla následně dokončena bez výskytu srážlivosti. Nicméně 9 z 27 dialýz s podáním epoprostenolu však nebylo úspěšně dokončeno ani po opakovaném úsilí.

Nehledě na technické potíže, které se vyskytovaly zřídka u obou typů léčby, nedošlo k závažnému dialýzu omezujícímu srážení u 93 % všech dialýz s podáním epoprostenolu a u 99 % všech dialýz s podáním heparinu.

Méně významná srážení (dostatečná k tomu, aby byla zapotřebí intervence, ale nevyžadující trvalé přerušování dialýzy nebo výměnu dialyzačního přístroje) byla hlášena častěji u dialýz s podáním epoprostenolu než u dialýz s podáním heparinu. Méně významná srážení se nevyskytla u žádné dialýzy s podáním heparinu a vyskytla se u 5 % ($N = 32$) dialýz s podáním epoprostenolu.

Viditelná srážení (bez nutnosti intervence) byla hlášena u dalších 31 % dialýz s podáním epoprostenolu a u 5 % dialýz s podáním heparinu.

Aby bylo možné stanovit, zda je u pacientů podstupujících hemodialýzu zvýšení rizika krvácení méně časté, pokud je jim podáván epoprostenol, než pokud je jim podáván heparin, byly provedeny 2 významné prospektivní kontrolované studie. Každému pacientovi byla náhodně přiřazena sekvence dialýz s podáním epoprostenolu nebo s podáním heparinu. Poté absolvoval až 6 dialýz v jedné studii a až 3 dialýzy ve druhé studii.

Riziko krvácení bylo definováno jako:

- Velmi vysoké riziko – aktivní krvácení v době zahájení dialýzy
- Vysoké riziko – aktivní krvácení během 3 dnů před dialýzou, které ustalo v pre-dialyzační fázi; nebo rána po chirurgickém zákroku nebo úrazu během 3 dnů před dialýzou

Ve významných kontrolovaných studiích podstoupilo dvanáct pacientů s velmi vysokým rizikem krvácení 35 dialýz s podáním epoprostenolu a 11 pacientů podstoupilo 28 dialýz s podáním heparinu. V akutních studiích podstoupilo šestnáct pacientů 24 dialýz s podáním epoprostenolu.

Ve významných kontrolovaných studiích, kde byly ve všech dialýzách kombinovány oba typy léčby (podávání heparinu nebo epoprostenolu), se u více pacientů, kterým byl podán heparin, vyskytlo krvácení během dne před dialýzou ($n = 13/17$ proti $8/23$), dne dialýzy ($n = 25/28$ proti $16/35$) a během dne po dialýze ($n = 16/24$ proti $5/24$) v porovnání s pacienty, kterým byl podán epoprostenol ve stejných časových intervalech.

U pacientů s přetrvávajícím krvácením byly vyhodnoceny změny v závažnosti krvácení. Závažnost krvácení se snížila častěji u pacientů, kterým byl podán epoprostenol během dne před dialýzou a v den dialýzy (před dialýzou: $n = 4/8$; v den dialýzy $n = 6/16$), než u pacientů, kterým byl podán heparin (před dialýzou: $n = 4/13$; v den dialýzy: $n = 4/25$). Avšak následující dny po dialýze bylo pozorováno opětovné zhoršení u epoprostenolu ($n = 1/5$) v porovnání s heparinem ($n = 8/16$). Závažnost krvácení se zvýšila pouze v 1 den dialýzy u epoprostenolu ($n = 1/16$), zatímco u heparinu se závažnost krvácení zvýšila v 5 dnech dialýzy ($n = 5/25$) a ve 2 dnech před dialýzou ($n = 2/13$).

Pacienti, u kterých nebylo jasně prokázáno krvácení těsně před první studijní dialýzou, ale u kterých se krvácení vyskytlo během tří dnů před dialýzou, byli klasifikováni jako skupina s vysokým rizikem krvácení. Ve významných kontrolovaných studiích podstoupilo devatenáct pacientů 51 dialýz s podáním heparinu a 19 pacientů podstoupilo 44 dialýz s podáním epoprostenolu.

Po zkombinování všech dialýz se zdá, že u mírně vyššího počtu pacientů, kterým byl podán epoprostenol, se vyskytovalo krvácení před dialýzou ($n = 12/25$ proti $8/32$), při dialýze ($n = 23/44$ proti $14/51$) a po dialýze ($n = 8/34$ proti $5/44$), v porovnání s pacienty, kterým byl podán heparin.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vzhledem k chemické nestabilitě, vysoké účinnosti a krátkému poločasu epoprostenolu nebylo možné určit vhodnou a přesnou metodu ke stanovení epoprostenolu v biologických tekutinách.

Intravenózně podaný epoprostenol se z krve rychle distribuuje do tkání.

Při normálním fyziologickém pH a teplotě se epoprostenol spontánně štěpí na 6-oxo-prostaglandin $F_{1\alpha}$, přestože do určité míry podléhá i enzymatické degradaci na další produkty.

Po aplikaci epoprostenolu značeného radionuklidem u člověka se podařilo objevit minimálně 16 metabolitů a 10 z nich strukturálně identifikovat.

Na rozdíl od celé řady dalších prostaglandinů se epoprostenol nemetabolizuje během průchodu plicní cirkulací.

Poločas spontánního štěpení na 6-oxo-prostaglandin $F_{1\alpha}$ se u člověka odhaduje na max. 6 minut, může se však pohybovat i v rozmezí 2 až 3 minut, jak dokládají výsledky rychlosti degradace epoprostenolu v lidské krvi *in vitro*.

Po podání epoprostenolu značeného radionuklidem u člověka bylo zjištěno 82 % radioaktivity v moči a 4 % ve stolici.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Dlouhodobé studie na zvířatech ke stanovení karcinogenního potenciálu epoprostenolu nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sacharosa

Arginin

Hydroxid sodný (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Doba použitelnosti rekonstituovaného/naředěného infuzního roztoku:

Rekonstituovaný roztok se musí ihned dále naředit na konečnou koncentraci.

Naředěný roztok se musí uchovávat v zásobníku na léčivo, aby byl chráněn před světlem, a může se uchovávat po dobu maximálně 8 dní při teplotě 2 °C - 8 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek (prášek pro infuzní roztok) nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchování. Chraňte před mrazem.

Rekonstituovaný roztok se musí ihned dále naředit na konečnou koncentraci (viz body 4.2, 6.3 a 6.6). Přípravek VELETRI v zásobníku na léčivo naředěný na konečnou koncentraci podle pokynů se může podávat při pokojové teplotě (25 °C) ihned po naředění nebo po uchování po dobu maximálně 8 dnů při teplotě 2 °C - 8 °C, jak je uvedeno v podmínkách pro použití uvedených v tabulce 2 v bodě 6.6. Zcela naředěný roztok chraňte před slunečním světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Prášek pro infuzní roztok:

10 ml lahvička na injekci z bezbarvého skla typu I uzavřená pryžovou zátkou a hliníkovým odklápěcím víčkem (s bílým terčíkem u dávky 0,5 mg v lahvičce na injekci a s červeným terčíkem u dávky 1,5 mg v lahvičce na injekci).

Velikosti balení:

Plicní arteriální hypertenze

K dispozici jsou následující dvě velikosti balení určené k použití při léčbě plicní arteriální hypertenze:

- Jedna injekční lahvička obsahující 0,5 mg prášku.
- Jedna injekční lahvička obsahující 1,5 mg prášku.

Hemodialýza

K dispozici je následující velikost balení určená k použití při hemodialýze:

- Jedna injekční lahvička obsahující 0,5 mg prášku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Vhodné ambulantní pumpy pro podávání přípravku VELETRI zahrnují:

- CADD-Legacy 1
- CADD-Legacy PLUS
- CADD-Solis VIP (s variabilním infuzním profilem)

Vyrábí Smiths Medical.

Příslušenství k pumpám, které bylo shledáno vhodným k podávání přípravku VELETRI zahrnuje:

- CADD jednorázový zásobník Medication Cassette Reservoir 50 ml; 100 ml od firmy Smiths Medical.
- CADD extenzní set s in-line filtrem o velikosti pórů 0,2 mikronu (CADD extenzní set se spojkou male luer, filtrem eliminujícím vzduch o velikosti pórů 0,2 mikronu, svorkou a s integrovaným protikondenzačním ventilem (anti-siphon valve) se spojkou male luer) od firmy Smiths Medical.

Na základě dostupných údajů z interního testování a pokynů výrobce příslušenství pro použití, přípravu a podání, mezi pravděpodobně kompatibilní materiály patří:

- akryl
- akrylonitrilbutadienstyren (ABS)
- polykarbonát
- polyethersulfon
- polypropylen
- polytetrafluorethylen (PTFE)
- polyurethan
- polyvinylchlorid (PVC) (plastifikovaný pomocí DEHP)
- silikon

Není známo, zda je s přípravkem VELETRI kompatibilní polyethylentereftalát (PET) a polyethylentereftalátglykol (PETG), protože tyto materiály nebyly s přípravkem VELETRI testovány, a proto se používání těchto materiálů nedoporučuje.

Doporučuje se nenosit infuzní pumpu trvale v kontaktu s pokožkou, aby se zabránilo výkyvům teplot kůže.

Při připojování extenzního setu zajistěte, aby v prostoru mezi intravenózním přístupovým systémem a luer lockem nebyl žádný naředěný roztok. Před připojením extenzního setu k intravenóznímu přístupovému systému je nutné pečlivě otřít první kapky pocházející z extenzního setu.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Stabilita roztoků přípravku VELETRI je podmíněna hodnotami pH.

Prášek pro infuzní roztok se musí rekonstituovat s použitím sterilní vody na injekci nebo injekční roztok 0,9% chloridu sodného.

K dalšímu ředění je třeba použít stejné rozpouštědlo, jaké bylo použito pro rekonstituci sterilního lyofilizovaného prášku.

Rekonstituce, ředění a výpočet rychlosti infuze:

Přípravě infuze a výpočtu její rychlosti je třeba věnovat zvláštní pozornost. Je třeba přesně dodržovat následující postup.

Rekonstituci a ředění je třeba provádět za aseptických podmínek.

Hemodialýza

K dispozici je následující velikost balení určená k použití při hemodialýze:

- Jedna injekční lahvička obsahující sterilní lyofilizovaný prášek VELETRI odpovídající 0,5 mg přípravku VELETRI, dodávaná samostatně.

Rekonstituce:

Natáhněte 5 ml sterilní vody na injekci nebo injekčního roztoku 0,9% chloridu sodného jako rozpouštědla do sterilní stříkačky, vstříkněte obsah stříkačky do injekční lahvičky obsahující přípravek VELETRI a jemně třepejte, dokud se prášek nerozpustí. Před dalším naředěním je nutné rekonstituovaný roztok zkontrolovat. Je zakázáno používat roztok, který je zabarvený nebo obsahuje částice. Veškerý nepoužitý rekonstituovaný roztok musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Ředění:

Rekonstituovaný roztok se musí ihned dále naředit na konečnou koncentraci. K dalšímu ředění je třeba použít stejné rozpouštědlo, jaké bylo použito pro rekonstituci sterilního lyofilizovaného prášku.

Výpočet rychlosti infuze:

Rychlost infuze se vypočítá podle následující rovnice:

$$\text{rychlost infuze (ml/min)} = \frac{\text{dávka (ng/kg/min)} \times \text{tělesná hmotnost (kg)}}{\text{koncentrace roztoku (ng/ml)}}$$

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

Běžně používané ředění je 2 000 ng/ml přípravku VELETRI:

| Dávka (ng/kg/min) | Tělesná hmotnost (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 |
| | Rychlost průtoku v ml/h | | | | | | | |

Plicní arteriální hypertenze

K léčbě plicní arteriální hypertenze jsou k dispozici následující dvě velikosti balení:

- Jedna injekční lahvička obsahující sterilní lyofilizovaný prášek VELETRI odpovídající 0,5 mg přípravku VELETRI, dodávaná samostatně.
- Jedna injekční lahvička obsahující sterilní lyofilizovaný prášek VELETRI odpovídající 1,5 mg přípravku VELETRI, dodávaná samostatně.

Rekonstituce:

Natáhněte 5 ml sterilní vody na injekci nebo injekčního roztoku 0,9% chloridu sodného jako rozpouštědla do sterilní stříkačky, vstříkněte obsah stříkačky do injekční lahvičky obsahující přípravek VELETRI a jemně třepejte, dokud se prášek nerozpustí. Před dalším naředěním je nutné rekonstituovaný roztok zkontrolovat. Je zakázáno používat roztok, který je zabarvený nebo obsahuje částice. Veškerý nepoužitý rekonstituovaný roztok musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Ředění:

Rekonstituovaný roztok se musí ihned dále naředit na konečnou koncentraci. K dalšímu ředění je třeba použít stejné rozpouštědlo, jaké bylo použito pro rekonstituci sterilního lyofilizovaného prášku. Pokud se přípravek VELETRI podává dlouhodobě, musí se připravovat v zásobníku na léčivo vhodném pro infuzní pumpu. Smějí se používat pouze extenzní sety s in-line filtrem o velikosti pórů 0,22 mikronu umístěným mezi infuzní pumpou a centrálním žilním katetrem. Doporučuje se používat filtry s hydrofilní membránou z polyethersulfonu. Extenzní set a in-line filtr se musí měnit přinejmenším každých 48 hodin (viz bod 4.4).

Pro přípravu roztoků s konečnou koncentrací nižší než 15 000 ng/ml se musí použít injekční lahvička s obsahem 0,5 mg epoprostenolu.

Tabulka 1 uvádí příklady přípravy roztoků přípravku VELETRI v často používaných koncentracích. Každá injekční lahvička je pouze pro jedno použití.

Tabulka 1: Často používané koncentrace – příklady rekonstituce a ředění

| Konečná koncentrace (ng/ml) | Pokyny: |
|------------------------------------|---|
| 3 000 ng/ml | Rozpusťte obsah jedné 0,5mg lahvičky s 5 ml sterilní vody na injekci nebo injekčního roztoku 0,9 % chloridu sodného jako rozpouštědla. Odeberte 3 ml z obsahu lahvičky a přidejte k dostatečnému množství stejného rozpouštědla, aby se dosáhlo celkového objemu 100 ml. |
| 5 000 ng/ml | Rozpusťte obsah jedné 0,5mg lahvičky s 5 ml sterilní vody na injekci nebo injekčního roztoku 0,9 % chloridu sodného jako rozpouštědla. Odeberte celý obsah lahvičky a přidejte k dostatečnému množství stejného rozpouštědla, aby se dosáhlo celkového objemu 100 ml. |
| 10 000 ng/ml | Rozpusťte obsah dvou 0,5mg lahviček, každou s 5 ml sterilní vody na injekci nebo injekčního roztoku 0,9 % chloridu sodného jako rozpouštědla. Odeberte celý obsah lahviček a přidejte k dostatečnému množství stejného rozpouštědla, aby se dosáhlo celkového objemu 100 ml. |
| 15 000 ng/ml* | Rozpusťte obsah jedné 1,5mg lahvičky s 5 ml sterilní vody na injekci nebo injekčního roztoku 0,9 % chloridu sodného jako rozpouštědla. Odeberte celý obsah lahvičky a přidejte k dostatečnému množství stejného rozpouštědla, aby se dosáhlo celkového objemu 100 ml. |
| 30 000 ng/ml* | Rozpusťte obsah dvou 1,5mg lahviček, každou s 5 ml sterilní vody na injekci nebo injekčního roztoku 0,9 % chloridu sodného jako rozpouštědla. Odeberte celý obsah obou lahviček a přidejte k dostatečnému množství stejného rozpouštědla, aby se dosáhlo celkového objemu 100 ml. |

| | |
|---------------|---|
| 30 000 ng/ml* | <p>Rozpusťte obsah jedné 1,5mg lahvičky s 5 ml sterilní vody na injekci nebo injekčního roztoku 0,9 % chloridu sodného jako rozpouštědla.</p> <p>Odeberte celý obsah obou lahviček a přidejte k dostatečnému množství stejného rozpouštědla, aby se dosáhlo celkového objemu 50 ml.</p> |
|---------------|---|

* Roztoky s vyššími konečnými koncentracemi mohou být potřebné pro pacienty, kterým je přípravek VELETRI podáván dlouhodobě.

Přípravek VELETRI naředěný na konečnou koncentraci v zásobníku na léčivo tak, jak je uvedeno, se může podat ihned při pokojové teplotě (25 °C), nebo ho lze uchovat po dobu maximálně 8 dní při teplotě 2 °C - 8 °C a podat za podmínek pro použití uvedených v tabulce 2.

Tabulka 2: Maximální doba podání (hodiny) při pokojové teplotě (25 °C) úplně naředěných roztoků uchovávaných v zásobníku na léčivo

| Rozmezí konečných koncentrací | Okamžité podání | Při uchovávání po dobu max 8 dní při teplotě 2 °C - 8 °C |
|--------------------------------|-----------------|--|
| ≥ 3 000 ng/ml a < 15 000 ng/ml | 48 hodin | 24 hodin |
| ≥ 15 000 ng/ml | 48 hodin | 48 hodin |

Nevystavujte úplně naředěný roztok přímému slunečnímu světlu.

Výpočet rychlosti infuze:

Rychlost infuze lze vypočítat podle následující rovnice:

$$\text{rychlost infuze (ml/min)} = \frac{\text{dávka (ng/kg/min)} \times \text{tělesná hmotnost (kg)}}{\text{koncentrace roztoku (ng/ml)}}$$

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

Dále jsou uvedeny některé koncentrace běžně používané u pacientů s plicní arteriální hypertenzí.

Tabulka 3: Rychlost infuze přípravku VELETRI při koncentraci 5 000 ng/ml

| Příklad pro dávkování s použitím koncentrace 5 000 ng/ml | | | | | | | | | | |
|--|-------------------------|-----|-----|-----|-----|------|------|------|------|------|
| Dávka (ng/kg/min) | Tělesná hmotnost (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 |
| | Rychlost průtoku v ml/h | | | | | | | | | |

Tabulka 4: Rychlost infuze přípravku VELETRI při koncentraci 15 000 ng/ml

| Příklad pro dávkování s použitím koncentrace 15 000 ng/ml | | | | | | | | | |
|---|-----------------------|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| Dávka (ng/kg/min) | Tělesná hmotnost (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 |
| Rychlost průtoku v ml/h | | | | | | | | |

Tabulka 5: Rychlost infuze přípravku VELETRI při koncentraci 30 000 ng/ml

| | | | | | | | | | |
|---|-----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| Příklad pro dávkování s použitím koncentrace 30 000 ng/ml | | | | | | | | | |
| Dávka (ng/kg/min) | Tělesná hmotnost (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 | |
| Rychlost průtoku v ml/h | | | | | | | | | |

Při dlouhodobém podávání přípravku VELETRI mohou být nutné vyšší rychlosti infuze a proto i koncentrovanější roztoky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

VELETRI 0,5 mg prášek pro infuzní roztok: 83/361/13-C
VELETRI 1,5 mg prášek pro infuzní roztok: 83/362/13-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. 9. 2013
Datum posledního prodloužení registrace: 6. 1. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

22. 9. 2022