

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

VELETRI 0,5 mg, poeder voor oplossing voor infusie

VELETRI 1,5 mg, poeder voor oplossing voor infusie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

VELETRI 0,5 mg, poeder voor oplossing voor infusie:

Elke injectieflacon bevat 0,531 mg epoprostenolnatrium equivalent aan 0,5 mg epoprostenol.

Eén ml van de gereconstitueerde oplossing bevat 0,1 milligram epoprostenol (als epoprostenolnatrium) (0,5 mg epoprostenol in 5 ml oplosmiddel).

VELETRI 1,5 mg, poeder voor oplossing voor infusie:

Elke injectieflacon bevat 1,593 mg epoprostenolnatrium equivalent aan 1,5 mg epoprostenol.

Eén ml van de gereconstitueerde oplossing bevat 0,3 milligram epoprostenol (als epoprostenolnatrium) (1,5 mg epoprostenol in 5 ml oplosmiddel).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie

Wit tot gebroken wit poeder

Voor de pH van de verdunde oplossing, zie rubriek 4.4

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

VELETRI is geïndiceerd voor:

Pulmonale arteriële hypertensie

VELETRI is geïndiceerd voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) (idiopathische of erfelijke PAH en PAH geassocieerd met bindweefselaandoeningen) bij patiënten met symptomen van WHO functionele klasse III en IV om de inspanningscapaciteit te verbeteren (zie rubriek 5.1).

Nierdialyse

VELETRI is bestemd voor gebruik tijdens nierdialyse in noodsituaties wanneer het gebruik van heparine een hoog risico heeft op het veroorzaken of verhogen van de bloedingskans of wanneer heparine gecontra-indiceerd is (zie rubriek 5.1).

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

Pulmonale arteriële hypertensie

VELETRI is alleen geïndiceerd voor continue infusie via de intraveneuze route.

Behandeling mag alleen worden geïnitieerd en gecontroleerd door een arts die ervaring heeft met de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie.

### Korte termijn (acute) titratie

Deze procedure moet worden uitgevoerd in een ziekenhuis met adequate reanimatieapparatuur. Een kortdurende titratie procedure via een perifere of centrale diep-veneuze lijn is noodzakelijk om de infuussnelheid voor de continue infusie te kunnen vaststellen. De infusie wordt gestart met 2 ng/kg/min en wordt elke 15 minuten met stappen van 2 ng/kg/min verhoogd totdat een maximaal hemodynamisch effect is bereikt of dosis-limiterende farmacologische effecten optreden. Wanneer de initiële infuussnelheid van 2 ng/kg/min niet verdragen wordt, dient een lagere dosis te worden bepaald die wel door de patiënt verdragen wordt.

### Lange termijn continue infusie

Een langdurig continu infuus van VELETRI wordt via een centrale veneuze katheter toegediend. Totdat een centrale toegang tot stand gebracht is, kan tijdelijk gebruik gemaakt worden van perifere intraveneuze toediening. Lange termijn infusie wordt gestart bij een concentratie die 4 ng/kg/min lager is dan de maximaal verdragen dosis die is bepaald tijdens de titratie. Indien de maximaal verdragen dosis 5 ng/kg/min of minder is, dient het continu infuus gestart te worden met 1 ng/kg/min.

### Doseringsaanpassingen

De lange-termijn-infuussnelheid kan worden aangepast wanneer de symptomen van pulmonale arteriële hypertensie bij de patiënt voortduren, zich herhalen of verergeren, of wanneer bijwerkingen optreden die veroorzaakt worden door overmatige doses VELETRI.

Gedurende de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie is een noodzakelijke verhoging van de initiële lange-termijn-dosering te verwachten. Verhoging van de dosis moet overwogen worden als de pulmonale arteriële hypertensiesymptomen voortduren, of weer ontstaan na een aanvankelijke verbetering. De infuussnelheid wordt verhoogd in stappen van 1 - 2 ng/kg/min met een dusdanig tijdsinterval dat een beoordeling van het klinisch beloop mogelijk is. Het tijdsinterval moet tenminste 15 minuten bedragen. Wanneer een nieuwe infuussnelheid is ingesteld, moet de patiënt gedurende enkele uren geobserveerd worden. Hierbij moeten de bloeddruk (zowel in liggende als staande positie) en de hartslag gemeten worden om te verzekeren dat de nieuwe dosis goed verdragen wordt.

Tijdens de lange-termijn-infusie kunnen, zoals ook tijdens de initiële titratie, dosisafhankelijke farmacologische effecten optreden. Hierbij kan het nodig zijn de infuussnelheid te verlagen, soms verdwijnt een bijwerking zonder aanpassing van de dosering. Verlaging van de dosis dient geleidelijk te gebeuren, in stappen van 2 ng/kg/min per 15 minuten, totdat de dosisbeperkende effecten verdwijnen. Abrupt stopzetten van VELETRI of plotselinge grote verlagingen in de infuussnelheid dienen te worden voorkomen vanwege het risico op potentiële fatale rebound-effecten (zie rubriek 4.4). Met uitzondering van levensbedreigende situaties (zoals bewusteloosheid of instorting) dient de infuussnelheid van VELETRI alleen onder leiding van een arts te worden aangepast.

### Nierdialyse

VELETRI is uitsluitend geschikt voor continue infusie, hetzij intravasculair, hetzij in de bloedaanvoer naar het dialysetoestel.

Het onderstaande infusieschema is werkzaam bevonden voor volwassen patiënten:

- Voorafgaand aan de dialyse: 4 ng/kg/min gedurende 15 minuten intraveneus
- Tijdens de dialyse: 4 ng/kg/min in de arteriële toevoer naar het dialysetoestel

Het infuus dient te worden gestopt bij beëindiging van de dialyse.

De aanbevolen dosis voor nierdialyse mag uitsluitend met zorgvuldige controle van de bloeddruk van de patiënt worden overschreden.

### *Ouderen*

Er is geen specifieke informatie over het gebruik van VELETRI bij patiënten van 65 jaar en ouder voor hemodialyse of pulmonale arteriële hypertensie. In het algemeen moet de dosering voor een oudere patiënt voorzichtig worden afgewogen op basis van de hogere aanwezigheid van verminderde lever-, nier- (in het geval van pulmonale arteriële hypertensie) of cardiale functie en van bijkomende ziekten of het gebruik van andere geneesmiddelen.

#### *Pediatrijsche patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van VELETRI bij kinderen zijn nog niet vastgesteld.

#### Wijze van toediening

Langdurige toediening van VELETRI vindt intraveneus plaats via een centraal veneuze katheter met gebruikmaking van een draagbare infuuspomp. De patiënt moet voldoende zijn getraind in alle aspecten van de verzorging van de centraal veneuze katheter, in de aseptische bereiding van de VELETRI intraveneuze injecteerbare oplossing, en in de voorbereiding en de vervanging van het reservoir van het toedieningssysteem van de infusiepomp, en de verlengset.

Aanvullende informatie over de mogelijke geschikte materialen, draagbare infuuspompen en instructies voor het aansluiten van de i.v. toegangssystemen voor de toediening van VELETRI is vermeld in rubriek 6.6.

#### *Reductie van het risico op kathetergerelateerde infectie in de bloedbaan*

Bijzondere aandacht moet worden gegeven aan de aanbevelingen in rubriek 4.4 en hieronder om het risico op kathetergerelateerde infecties in de bloedbaan te verminderen.

De verzorging van de centraal veneuze katheter en de huidpoort van de katheter moet geschieden volgens gangbare medische principes.

Alleen verlengsets met een 0,22 micron in-line filter, geplaatst tussen de infusiepomp en de centraal veneuze katheter, mogen worden gebruikt. Aanbevolen wordt om filters met een hydrofiel polyethersulfon-membraan te gebruiken. De verlengset en de in-line filter moeten ten minste om de 48 uur worden vervangen (zie rubriek 6.6).

#### *Voorbereiding van intraveneuze injecteerbare oplossing VELETRI*

De gereconstitueerde oplossing moet voorafgaand aan verdere verdunning worden geïnspecteerd. Het gebruik is verboden als er deeltjes of een verkleuring worden gezien. Gereconstitueerde oplossingen moeten onmiddellijk verder worden verdund tot de eindconcentratie.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

VELETRI mag niet als bolusinjectie worden toegediend.

### **4.3 Contra-indicaties**

VELETRI is gecontra-indiceerd bij patiënten:

- met overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- met congestieve hartinsufficiëntie veroorzaakt door ernstige linker ventrikel disfunctie;
- VELETRI mag niet chronisch worden gebruikt bij patiënten die pulmonaal oedeem ontwikkelen tijdens de titratie.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De pH van de verdunde, gebruiksklare oplossing neemt af bij verdunning, en varieert van 12,0 bij een concentratie van 90.000 ng/ml, 11,7 bij een concentratie van 45.000 ng/ml tot 11,0 bij een concentratie van 3.000 ng/ml. Derhalve dient perifeer intraveneus gebruik te worden beperkt tot alleen kortdurend en met lage concentraties.

Vanwege de hoge pH van de uiteindelijke infusieoplossingen is voorzichtigheid geboden om extravasatie tijdens de toediening en het hieruit voortvloeiende risico op weefselbeschadiging te voorkomen.

VELETRI is een krachtige pulmonale en systemische vasodilator. De cardiovasculaire effecten tijdens de infusie verdwijnen binnen 30 minuten na beëindiging van de toediening.

Omdat VELETRI een sterk remmende werking heeft op de bloedplaatjesaggregatie, moet er rekening worden gehouden met een verhoogd risico op hemorragische complicaties, met name voor patiënten met andere risicofactoren voor bloedingen (zie rubriek 4.5).

Indien tijdens de behandeling met VELETRI ernstige hypotensie optreedt, dient de dosis te worden verlaagd of de infusie te worden gestaakt. Bij overdosering kan een zeer krachtige hypotensie optreden met mogelijk verlies van het bewustzijn (zie rubriek 4.9).

Tijdens de behandeling met VELETRI dient monitoring van bloeddruk en hartfrequentie plaats te vinden.

VELETRI kan zowel toename als afname van de hartfrequentie veroorzaken. Welke verandering optreedt is vermoedelijk afhankelijk van de basale hartfrequentie en de infuussnelheid van VELETRI.

Het effect van VELETRI op de hartslag kan gemaskeerd worden door gelijktijdig gebruik van middelen met eveneens een cardiovasculair effect.

Extreme voorzichtigheid is geboden bij patiënten met kransslagaderziekte.

Er zijn verhoogde serumglucosespiegels gerapporteerd (zie rubriek 4.8).

Het oplosmiddel bevat geen bewaarmiddel; daarom mag een flacon slechts eenmaal worden gebruikt en dient deze daarna weggeworpen te worden.

##### Pulmonale arteriële hypertensie

Enkele patiënten met pulmonale arteriële hypertensie hebben tijdens de titratie pulmonaal oedeem ontwikkeld. Dit kan geassocieerd zijn met pulmonale *veno-occlusive disease*. VELETRI mag niet chronisch worden gebruikt bij patiënten die pulmonaal oedeem ontwikkelen tijdens de titratie (zie rubriek 4.3).

Plotseling beëindigen of onderbreken van de infusie moet vermeden worden, behalve in levensbedreigende situaties. Het plotseling onderbreken van de behandeling kan een rebound van de pulmonale arteriële hypertensie induceren resulterend in duizeligheid, asthenie, verergerde dyspneu en mogelijk overlijden (zie rubriek 4.2).

VELETRI wordt continu geïnfundeerd via een centrale katheter met behulp van een draagbare permanente infusiepomp. Behandeling met VELETRI vereist toewijding van de patiënt op verschillende punten: reconstitutie van steriele geneesmiddelen, toediening van geneesmiddelen, verzorging van de permanente centrale veneuze katheter als ook toegang tot intensieve en voortdurende patiëntenvoorlichting.

De reconstitutie en verdunning van VELETRI en het onderhoud van de katheter moeten onder aseptische omstandigheden gebeuren. Zelfs korte onderbrekingen in de toevoer van VELETRI kunnen leiden tot een snelle symptomatische verslechtering. Wanneer besloten wordt om VELETRI als therapie voor pulmonale arteriële hypertensie toe te dienen, dient de patiënt te beseffen dat gebruik van VELETRI gedurende een

lange periode, mogelijk jaren, zeer waarschijnlijk is. Het vermogen van de patiënt om een permanente intraveneuze katheter en infusiepomp te accepteren en te verzorgen moet zorgvuldig overwogen worden.

#### Nierdialyse

Tijdens nierdialyse kan het hypotensieve effect van VELETRI worden versterkt door het gebruik van acetaatbuffer in het dialysebad.

Tijdens nierdialyse met VELETRI dient ervoor te worden gezorgd dat de cardiale output met meer dan het minimale toeneemt zodat de afgifte van zuurstof aan perifere weefsels niet afneemt.

VELETRI is geen conventioneel antistollingsmiddel. Epoprostenol is succesvol gebruikt in plaats van heparine bij nierdialyse maar in een kleine proportie van de dialyses heeft er stolling plaatsgevonden in het dialysecircuit die het stopzetten van de dialyse vereiste. Indien alleen epoprostenol wordt gebruikt, zijn bepalingen als de geactiveerde stollingstijd in volbloed mogelijk niet betrouwbaar.

#### Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, d.w.z. dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er wordt aangeraden het gebruikelijke stollingsonderzoek te verrichten wanneer VELETRI wordt toegediend aan patiënten die gelijktijdig anticoagulantia ontvangen.

Bij gelijktijdige toepassing kunnen VELETRI en andere vaatverwijders elkaars vaatverwijdende eigenschappen versterken.

VELETRI kan, als andere prostaglandinen en -analogen, het trombolytische effect van weefsel-plasminogeen activator (t-PA) verminderen door verhoging van de leverklaring van t-PA.

Wanneer NSAID's of andere middelen die de trombocytenuitstrooming beïnvloeden gelijktijdig gebruikt worden met VELETRI, kan VELETRI de kans op bloedingen verhogen.

Bij patiënten die digoxine gebruiken kunnen door behandeling met VELETRI de digoxine spiegels gedurende korte tijd omhoog gaan. Bij patiënten die gevoelig zijn voor digoxine toxiciteit kan dit klinisch relevante effecten veroorzaken.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van epoprostenol bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Vanwege de afwezigheid van andere geneesmiddelen kan epoprostenol worden gebruikt bij vrouwen die ervoor kiezen hun zwangerschap voort te zetten ondanks het bekende risico van pulmonale arteriële hypertensie tijdens zwangerschap.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of epoprostenol/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met VELETRI.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van epoprostenol op de vruchtbaarheid van mensen. Dierstudies laten geen schadelijke effecten op de vruchtbaarheid zien (zie rubriek 5.3).

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Pulmonale arteriële hypertensie en de bijbehorende behandeling kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen, beïnvloeden.

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten van VELETRI gebruikt tijdens hemodialyse op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen zijn hieronder weergegeven volgens de Systeem Orgaan Classificatie (SOC) en frequentie. De frequenties zijn ingedeeld als: zeer vaak  $\geq 1/10$  ( $\geq 10\%$ ); vaak  $\geq 1/100$  en  $< 1/10$  ( $\geq 1\%$  en  $< 10\%$ ); soms  $\geq 1/1.000$  en  $< 1/100$  ( $\geq 0,1\%$  en  $< 1\%$ ); zelden  $\geq 1/10.000$  en  $< 1/1.000$  ( $\geq 0,01\%$  en  $< 0,1\%$ ); zeer zelden  $< 1/10.000$  ( $< 0,01\%$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
Vaak	sepsis, septicaemie (voornamelijk door het toedieningssysteem voor VELETRI) <sup>1</sup>
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Vaak	bloedplaatjstelling verlaagd, bloedingen op diverse plaatsen (bijvoorbeeld de longen, gastro-intestinaal, epistaxis, intracraniaal, postproceduraal en retroperitoneaal)
Niet bekend	Splenomegalie, hypersplenie
<b>Endocriene aandoeningen</b>	
Zeer zelden	hyperthyreoïdie
<b>Psychische stoornissen</b>	
Vaak	angst, zenuwachtigheid
Zeer zelden	agitatie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	hoofdpijn
<b>Hartaandoeningen</b>	
Vaak	tachycardie <sup>2</sup> , bradycardie <sup>3</sup>
Niet bekend	hartfalen hoge output
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Zeer vaak	overmatig blozen in het gezicht (zelfs gezien bij patiënten onder narcose)
Vaak	hypotensie
Zeer zelden	bleekheid
Niet bekend	Ascites
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Niet bekend	pulmonaal oedeem
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	nausea, braken, diarree
Vaak	koliek abdominaal (soms gerapporteerd als abdominaal ongemak)
Soms	droge mond
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Vaak	rash
Soms	zweten
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	kaakpijn
Vaak	artralgie
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Zeer vaak	pijn (niet-gespecificeerd)
Vaak	pijn op de injectieplaats*, pijn in de borstkas
Zelden	lokale infectie*

Zeer zelden	erytheem boven de infusieplaats*, occlusie van de lange i.v. katheter*, vermoeidheid, beklemd gevoel in de borst
<b>Onderzoeken</b>	
Niet bekend	bloedglucose verhoogd
* geassocieerd met het toedieningssysteem voor epoprostenol	
<sup>1</sup> kathetergerelateerde infecties veroorzaakt door organismen die niet altijd als pathogeen worden gezien (zoals micrococcus) zijn gemeld.	
<sup>2</sup> tachycardie is gemeld in respons op epoprostenol bij doses van 5 ng/kg/min en lager.	
<sup>3</sup> bij gezonde proefpersonen is bij doses epoprostenol van hoger dan 5 nanogram/kg/min bradycardie gemeld, soms in combinatie met orthostatische hypotensie. Bij gezonde proefpersonen die bij bewustzijn waren en een dosis epoprostenol equivalent aan 30 ng/kg/min i.v. toegediend kregen, trad bradycardie op met een aanzienlijke daling in systolische en diastolische bloeddruk.	

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via: Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb  
Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

#### **4.9 Overdosering**

Het belangrijkste symptoom bij overdosering is waarschijnlijk hypotensie.

In het algemeen worden bij overdosering met VELETRI versterkte farmacologische effecten van het geneesmiddel gezien (zoals hypotensie en complicaties van hypotensie).

Verminder de dosering of staak het infuus en stel passende ondersteunende maatregelen in, zoals noodzakelijk; dit zijn bijvoorbeeld vergroting van het plasmavolume en/of bijstelling van de infuussnelheid.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: antitrombotische middelen, bloedplaatjesaggregatieremmers uitgezonderd heparine, ATC-code: B01AC09

De pH van VELETRI is hoger dan de pH van andere epoprostenol-bevattende producten.

Vergeleken met andere verdunde epoprostenoloplossingen die zijn gebufferd met glycine, bevat Veletri l-arginine, met een lagere buffercapaciteit. Dit leidt tot een breder pH-bereik van de verdunde oplossing. De pH neemt bij verdunning af van 12,0 bij een concentratie van 90.000 ng/ml, 11,7 bij een concentratie van 45.000 ng/ml tot 11,0 bij een concentratie van 3.000 ng/ml.

De onderzoeken die hieronder worden beschreven onder 'Farmacodynamische effecten' betreffen onderzoeken uitgevoerd met een epoprostenol-oplossing gebufferd met glycine en met een pH tussen 10,3 en 10,8 (Flolan).

#### Werkingsmechanisme

Epoprostenolnatrium, het mononatriumzout van epoprostenol, is een van nature voorkomend prostaglandine dat geproduceerd wordt door de intima van bloedvaten. Het is de meest krachtige remmer van de trombocytenuitstroom die bekend is. Epoprostenol is ook een krachtige vaatverwijder.

De meeste effecten van epoprostenol worden veroorzaakt door activatie van adenylaatcyclase wat leidt tot verhoging van de intracellulaire spiegels van cyclisch 3'5' adenosinemonofosfaat (cAMP). Herhaaldelijke stimulatie van adenylaatcyclase, gevolgd door activatie van fosfodiësterase, is beschreven in humane trombocytenuitstroom. Verhoging van de cAMP-concentratie stimuleert de calcium-afgifte uit de cel waardoor

bloedplaatjesaggregatie wordt gehinibeerd door de reductie van cytoplasmatisch calcium waarvan vormverandering, aggregatie en vrijgifte van stollingsfactoren afhankelijk is.

#### Farmacodynamische effecten

Een infusie van 4 ng/kg/min gedurende 30 minuten blijkt geen significant effect te hebben op de hartfrequentie of de bloeddruk, al kan met deze hoeveelheid flushing in het gezicht optreden.

#### **Pulmonale arteriële hypertensie**

Intraveneuze epoprostenolinfusies tot 15 minuten hebben dosisgerelateerde verhogingen van de cardiale index (CI) en het slagvolume (SV), en dosisgerelateerde verlagingen van de pulmonale vasculaire weerstand (PVR), de totale pulmonale weerstand (TPR) en de gemiddelde systemische arteriële bloeddruk (SAPm) geproduceerd. De effecten van epoprostenol op de gemiddelde pulmonale arteriedruk (PAPm) bij patiënten met idiopathische of erfelijke PAH waren variabel en gering.

#### **Nierdialyse**

Het effect van epoprostenol op bloedplaatjesaggregatie is dosisgerelateerd wanneer tussen 2 en 16 ng/kg/min intraveneus wordt toegediend, en een significante remming van de aggregatie, veroorzaakt door adenosinedifosfaat, wordt waargenomen bij doses van 4 ng/kg/min of hoger.

Er is gebleken dat het effect op de bloedplaatjes verdween binnen 2 uur na stopzetting van de infusie, en dat hemodynamische veranderingen ten gevolge van epoprostenol terugkeerden naar de baselinewaarden binnen 10 minuten na het stopzetten van een infusie van 1 tot 16 ng/kg/min gedurende 60 minuten.

Een hogere dosering van epoprostenol (20 ng/kg/min) in de circulatie disperseert bloedstolsels in de circulatie en verhoogt de cutane stollingstijd tot tweemaal.

Epoprostenol versterkt de antistollende werking van heparine met ongeveer 50%, waarbij het mogelijk het vrijkomen van de heparineneutraliserende factor vermindert.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### Pulmonale arteriële hypertensie

Langdurige continue infusie van epoprostenol bij patiënten met idiopathische of erfelijke PAH werd onderzocht in 2 prospectieve, open, gerandomiseerde onderzoeken met een duur van 8 en 12 weken (respectievelijk n=25 en n=81), waarbij behandeling met epoprostenol plus conventionele behandeling werd vergeleken met uitsluitend conventionele behandeling. De conventionele behandeling bij patiënten varieerde en bestond uit een aantal of het totaal van de volgende behandelingen: anticoagulantia bij in wezen alle patiënten; orale vasodilatoren, diuretica en digoxine bij de helft tot twee derde van de patiënten; en aanvullende zuurstoftoediening bij ongeveer de helft van de patiënten. Met uitzondering van 2 volgens de classificatie van de New York Heart Association (NYHA) functionele klasse II-patiënten, waren alle patiënten ofwel functionele klasse III ofwel klasse IV. Aangezien de resultaten uit de 2 onderzoeken overeenkwamen, worden de gebundelde resultaten besproken. De gemiddelde waarden uit de gecombineerde baseline 6-minutenlooptest voor de groep die conventionele behandeling onderging en de groep die conventionele behandeling plus de behandeling met epoprostenol onderging, bedroegen respectievelijk 266 en 301 meter.

Verbeteringen t.o.v. baseline in de cardiale index (0,33 vs. -0,12 l/min/m<sup>2</sup>), slagvolume (6,01 vs. -1,32 ml/slag), arteriële zuurstofsaturatie (1,62 vs. -0,85%), gemiddelde pulmonale arteriedruk (-5,39 vs. 1,45 mm Hg), gemiddelde rechter atriumdruk (-2,26 vs. 0,59 mm Hg), totale pulmonale weerstand (-4,52 vs. 1,41 Wood U), pulmonale vasculaire weerstand (-3,60 vs. 1,27 Wood U) en systemische vasculaire weerstand (-4,31 vs. 0,18 Wood U) waren statistisch verschillend bij patiënten die langdurig epoprostenol kregen en bij degenen die dat niet kregen. De gemiddelde systemische arteriële druk was niet significant verschillend tussen beide groepen (-4,33 vs. -3,05 mm Hg). Deze hemodynamische verbeteringen bleken te persisteren wanneer epoprostenol gedurende ten minste 36 maanden werd toegediend tijdens een open, niet-gerandomiseerd onderzoek.



Een statistisch significante verbetering werd waargenomen bij de inspanningsactiviteit ( $p=0,001$ ), gemeten met behulp van de 6-minutenlooptest bij patiënten die continu intraveneus epoprostenol plus conventionele behandeling kregen ( $n=52$ ) gedurende 8 of 12 weken, in vergelijking met degenen die uitsluitend conventionele behandeling kregen ( $n=54$ ); de uit beide onderzoeken gecombineerde verandering ten opzichte van de baseline: mediaan: 49 vs. -4 meter; gemiddeld: 55 vs. -4 meter). De verbeteringen traden reeds in de eerste week van de behandeling op. Aan het eind van de behandelperiode bij het 12-wekenonderzoek, was de overleving verbeterd bij NYHA functionele klasse III- en klasse IV-patiënten. Acht van de 40 (20%) patiënten die uitsluitend conventionele behandeling kregen, overleden, terwijl geen van de 41 patiënten die epoprostenol kregen overleed ( $p=0,003$ ).

Langdurige continue infusie van epoprostenol bij patiënten met PAH/SSD werd onderzocht in een prospectief, open, gerandomiseerd onderzoek met een duur van 12 weken, waarbij behandeling met epoprostenol plus conventionele behandeling ( $n=56$ ) werd vergeleken met uitsluitend conventionele behandeling ( $n=55$ ). Met uitzondering van 5 volgens de NYHA classificatie functionele klasse II-patiënten waren alle patiënten ofwel functionele klasse III ofwel klasse IV. De conventionele behandeling bij patiënten varieerde en bestond uit een aantal of het totaal van de volgende behandelingen: anticoagulantia bij in wezen alle patiënten; aanvullende zuurstoftoediening en diuretica bij twee derde van de patiënten, orale vasodilatoren bij 40% van de patiënten, en digoxine bij een derde van de patiënten. Het primaire werkzaamheidseindpunt voor dit onderzoek was verbetering in de 6-minutenlooptest. De mediane baselinewaarde voor de groep die conventionele behandeling onderging en de groep die conventionele behandeling plus behandeling met epoprostenol onderging, bedroeg respectievelijk 240 en 270 meter. Een statistisch significante verbetering in de CI en statistisch significante dalingen van de PAPm, RAPm, PVR en SAPm werden gezien na een behandeling van 12 weken bij patiënten die langdurig epoprostenol kregen in vergelijking tot degenen die dat niet kregen.

In de loop van 12 weken werd een statistisch verschil ( $p<0,001$ ) waargenomen in de verandering ten opzichte van baseline bij de 6-minutenlooptest in de groep die epoprostenol en conventionele behandeling kreeg in vergelijking met de groep die uitsluitend conventionele behandeling kreeg (mediaan: 63,5 vs. -36,0 meter; gemiddeld: 42,9 vs. -40,7 meter).

De verbeteringen waren bij sommige patiënten aan het eind van de eerste week van de behandeling duidelijk. Toenames van de inspanningscapaciteit gingen gepaard met een statistisch significante verbetering wat betreft dyspneu, gemeten volgens de Borg Dyspneu Index. In week 12 verbeterde de functionele NYHA-classificatie bij 21 van de 51 (41%) patiënten die behandeld werden met epoprostenol, terwijl dit bij geen van de 48 patiënten die uitsluitend conventionele behandeling kregen het geval was. De meerderheid van de patiënten in beide behandelgroepen (28/51 [55%] met epoprostenol en 35/48 [73%] met uitsluitend conventionele behandeling) vertoonde echter geen verandering in functionele klasse, en 2/51 (4%) met epoprostenol en 13/48 (27%) met uitsluitend conventionele behandeling verslechterde.

Er werd geen statistisch verschil in overleving aangetoond na 12 weken bij PAH/SSD-patiënten die behandeld werden met epoprostenol in vergelijking met degenen die uitsluitend conventionele behandeling kregen. Aan het eind van de behandelperiode overleden 4 van de 56 (7%) patiënten die epoprostenol kregen, terwijl 5 van de 55 (9%) patiënten die uitsluitend conventionele behandeling kregen overleden.

## **Nierdialyse**

Zes met heparine gecontroleerde onderzoeken en vijf onderzoeken in noodsituaties verkenden de rol van epoprostenol in het algemene nierdialysebeleid, waarbij verschillende technieken werden gebruikt. De primaire werkzaamheidsmarten bestonden uit intradialytische verwijdering van BUN en creatinine, intradialytische verwijdering van vloeistof (ultrafiltratie) en stolling in het extracorporele circuit.

Ernstige stolling (de dialyse permanent gestaakt of vervanging van de kunstnier noodzakelijk) kwam voor bij ongeveer 9% ( $n=56$ ) van alle dialyses met epoprostenol en bij <1% ( $n=1$ ) van de dialyses met heparine in de grote gecontroleerde onderzoeken en de onderzoeken in noodsituaties. De meeste dialyses met epoprostenol (67%) die vervanging van de kunstnier noodzakelijk maakten, werden vervolgens zonder stolling voltooid met epoprostenol. Negen van de 27 dialyses met epoprostenol waren echter onsuccesvol na meerdere pogingen.

Los van de technische problemen die zelden optraden bij beide behandelingen, kwam geen ernstige dialysebeperkende stolling voor bij 93% van alle dialyses met epoprostenol en bij 99% van alle dialyses met heparine.

Lichte stolling (wel interventie nodig, maar geen permanente staking van de dialyse of een noodzakelijke vervanging van de kunstnier) werd vaker gemeld tijdens dialyses met epoprostenol dan tijdens dialyses met heparine. Lichte stolling kwam voor bij geen van de dialyses met heparine en bij 5% (n=32) van de dialyses waarbij epoprostenol werd gebruikt.

Zichtbare stolling (zonder de noodzaak tot interventie) werd gemeld bij nog eens 31% van de dialyses met epoprostenol en bij 5% van de dialyses met heparine.

Om vast te stellen of nierdialysepatiënten met een verhoogd risico op bloedingen minder vaak bloedingen hebben met epoprostenol dan met heparine, werden 2 grote prospectieve gecontroleerde onderzoeken gedaan. Elke patiënt werd random toegewezen aan een serie dialyses met heparine of epoprostenol en kreeg tot 6 dialyses per invoer in het ene onderzoek en tot 3 dialyses per invoer in het andere onderzoek.

Het bloedingsrisico werd als volgt gedefinieerd:

- Sterk verhoogd risico - de aanwezigheid van actieve bloedingen aan het begin van de dialyse
- Hoog risico - in de 3 dagen voorafgaand aan de dialyse een actieve bloeding hebben gehad die was gestopt in de predialysefase; of wonden na een operatie of trauma hebben opgelopen in de 3 dagen voorafgaand aan de dialyse.

Twaalf patiënten met een sterk verhoogd risico op bloedingen kregen 35 dialyses met epoprostenol en 11 patiënten kregen 28 dialyses met heparine in de grote gecontroleerde onderzoeken. Zestien patiënten kregen 24 dialyses met epoprostenol in de onderzoeken in noodsituaties.

Wanneer alle dialyses in grote gecontroleerde onderzoeken voor elke behandeling (heparine of epoprostenol) werden gecombineerd, kregen patiënten met heparine meer bloedingen gedurende de dag voorafgaand aan de dialyse (n=13/17 vs. 8/23), de dialysedag (n=25/28 vs. 16/35) en de dag na de dialyse (n=16/24 vs. 5/24) dan patiënten met epoprostenol tijdens dezelfde periodes.

Bij die patiënten die bloedingen bleven houden, werden de veranderingen in de ernst van de bloedingen geëvalueerd. De ernst van de bloedingen bij die patiënten was vaker verbeterd bij patiënten met epoprostenol op de dag voorafgaand aan de dialyse en op de dialysedag (predialyse: n=4/8; dialyse: n=6/16) dan met heparine (predialyse: n=4/13; dialyse: n=4/25). Het omgekeerde werd echter geconstateerd voor de postdialysedagen bij epoprostenol (n=1/5) in vergelijking met heparine (n=8/16). De ernst van de bloedingen nam slechts gedurende 1 dialysedag toe bij epoprostenol (n=1/16), terwijl de ernst gedurende 5 dialysedagen (n=5/25) en 2 predialysedagen (n=2/13) toenam bij heparine.

Patiënten die geen duidelijk bewijs hadden van bloedingen kort voor de eerste dialyse in het onderzoek, maar die een bloeding hadden binnen 3 dagen daaraan voorafgaand kregen de classificatie 'sterk verhoogd risico op bloeding'. Negentien patiënten kregen 51 dialyses met heparine en 19 patiënten kregen 44 dialyses met epoprostenol in de grote gecontroleerde onderzoeken.

Toen alle dialyses werden gecombineerd, bleken iets meer epoprostenolpatiënten bloedingen te hebben gedurende de predialysedagen (n=12/25 vs. 8/32), de dialysedagen (23/44 vs. 14/51), en de postdialysedagen (8/34 vs. 5/44) in vergelijking met heparinepatiënten gedurende dezelfde periodes.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Ten gevolge van de chemische instabiliteit, de hoge potentie en de korte halfwaardetijd van epoprostenol, is geen precieze en accurate analyse vastgesteld die geschikt is om de hoeveelheid epoprostenol in biologische vloeistoffen te bepalen.

Intraveneus toegediende epoprostenol wordt snel vanuit het bloed door het weefsel opgenomen.

Bij een normale fysiologische pH en temperatuur, vervalft epoprostenol spontaan in 6-oxoprostaglandine F<sub>1</sub> alfa, hoewel er ook enig enzymatisch verval is naar andere producten.

Bij tracering van de toediening van radiologisch gelabelde epoprostenol bij mensen werden ten minste 16 metabolieten gevonden; bij 10 daarvan werd de structuur bepaald.

In tegenstelling tot veel andere prostaglandines wordt epoprostenol niet gemetaboliseerd bij passage door het pulmonale circuit.

De halfwaardetijd van het spontane verval tot 6-oxo-prostaglandine F<sub>1</sub> alfa bij de mens bedraagt naar verwachting niet meer dan 6 minuten, en is mogelijk slechts 2 tot 3 minuten, berekend aan de hand van *in vitro* vervalratio's van epoprostenol in het ongesplitste menselijke bloed.

Na toediening van radiologisch gelabelde epoprostenol bij mensen, werd radioactiviteit aangetroffen in urine- en ontlastingmonsters, respectievelijk 82% en 4%.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Er zijn geen langetermijnonderzoeken gedaan bij dieren om potentiële kankerverwekkende eigenschappen van epoprostenol te onderzoeken.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Sucrose  
Arginine  
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

*Houdbaarheid van de gereconstitueerde/verdunde oplossing voor infusie:*

De gereconstitueerde oplossing moet onmiddellijk verder worden verdund tot de eindconcentratie. De verdunde oplossing moet worden bewaard in het reservoir van het toedieningssysteem voor het geneesmiddel ter bescherming tegen licht en mag tot maximaal 8 dagen worden bewaard bij een temperatuur van 2–8 °C.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel (poeder voor oplossing voor infusie) zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Niet in de vriezer bewaren.

De gereconstitueerde oplossing moet onmiddellijk verder worden verdund tot de eindconcentratie (zie rubriek 4.2, rubriek 6.3 en rubriek 6.6).

VELETRI dat zoals aangegeven is verdund tot de eindconcentratie in het reservoir van het toedieningssysteem voor het geneesmiddel, mag onmiddellijk bij kamertemperatuur (25 °C) worden

toegediend, of tot maximaal 8 dagen bij 2 tot 8 °C worden bewaard overeenkomstig de gebruiksvoorwaarden vermeld in tabel 2 in rubriek 6.6.

De volledige verdunde oplossing mag niet worden blootgesteld aan direct zonlicht.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

*Poeder voor oplossing voor infusie:*

10 ml-injectieflacon van kleurloos glas (type I) afgesloten met een rubber stop en een aluminium 'flip-off'-dop (met een witte schijf voor de sterkte van 0,5 mg/flacon, en een rode schijf voor de sterkte van 1,5 mg/flacon).

Verpakkingen:

Pulmonale arteriële hypertensie

Er zijn 4 verpakkingen verkrijgbaar voor gebruik bij de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie, te weten:

- één 0,5 mg injectieflacon met poeder en één injectieflacon met oplosmiddel
- één 1,5 mg injectieflacon met poeder en één injectieflacon met oplosmiddel
- één 0,5 mg injectieflacon met poeder
- één 1,5 mg injectieflacon met poeder.

Nierdialyse

Er zijn 2 verpakkingen verkrijgbaar voor gebruik bij nierdialyse, te weten:

- één 0,5 mg injectieflacon met poeder en één injectieflacon met oplosmiddel
- één 0,5 mg injectieflacon met poeder.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geschikte draagbare infuuspompen voor de toediening van VELETRI omvatten:

- CADD-Legacy 1
- CADD-Legacy PLUS
- CADD-Solis VIP (variabel infuusprofiel)

Geproduceerd door Smiths Medical.

Toebehoren bij de pomp die verenigbaar zijn bevonden met het toedienen van VELETRI omvatten:

- CADD wegwerp 'Medication Cassette Reservoir' 50 ml; 100 ml van Smiths Medical.
- CADD verlengset met in-line 0,2 micron filter (CADD verlengset met 'male' luer, 0,2 micron ontluchtingsfilter, klem, en geïntegreerde antisifonklep met 'male' luer) van Smiths Medical.

Op basis van beschikbare gegevens van interne testen en gebruiksaanwijzingen van de fabrikant bij de toebehoren, zijn de volgende materialen voor de bereiding en toediening waarschijnlijk compatibel:

- Acryl
- Acrylonitril-butadien-styreen (ABS)
- Polycarbonaat
- Polyethersulfon
- Polypropyleen
- Polytetrafluorethyleen (PTFE)
- Polyurethaan
- Polyvinylchloride (PVC) (week gemaakt met DEHP)

- Siliconen

Het is niet bekend of polyethyleentereftalaat (PET) en polyethyleentereftalaatglycol (PETG) compatibel zijn met VELETRI, aangezien deze materialen niet met VELETRI zijn getest; derhalve wordt het gebruik van deze materialen niet aanbevolen.

Geadviseerd wordt de infuuspomp niet permanent in contact met de huid te laten komen om temperatuurschommelingen van de cassette te vermijden.

Zorg ervoor dat er geen verdunde oplossing aanwezig is in de ruimte tussen het i.v. toegangssysteem en de luerverbinding wanneer de verlengset wordt aangesloten. De eerste druppels die uit de verlengset komen, moeten grondig worden afgeveegd voordat de verlengset wordt aangesloten op het i.v. toegangssysteem.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

De stabiliteit van VELETRI-oplossingen is pH-afhankelijk.

Het poeder voor oplossing voor infusie moet worden gereconstitueerd met steriel water voor injecties of 0,9% natriumchloride oplossing voor injectie.

Verdere verdunning dient te geschieden met hetzelfde verdunningsmiddel als wordt gebruikt voor de reconstitutie van het steriele, gevriesdroogde poeder.

### **Reconstitutie, verdunning en berekening van de infuussnelheid:**

Bijzondere aandacht dient te worden gegeven aan het maken van verdunningen en het berekenen van de infuussnelheid. De onderstaande procedure dient zorgvuldig te worden opgevolgd.

Reconstitutie en verdunning dienen te worden uitgevoerd onder aseptische omstandigheden.

### **Nierdialyse**

Er zijn 2 verpakkingen verkrijgbaar voor gebruik bij nierdialyse:

- één injectieflacon met steriel, gevriesdroogd VELETRI overeenkomend met 0,5 mg VELETRI, geleverd met één fles oplosmiddel van 100 ml;
- één injectieflacon met steriel, gevriesdroogd VELETRI overeenkomend met 0,5 mg VELETRI, geleverd alleen.

### **Reconstitutie:**

Zuig 5 ml steriel water voor injecties of 0,9% natriumchloride oplossing voor injectie op in een steriele injectiespuit, injecteer de inhoud van de injectiespuit in de injectieflacon met VELETRI en schud voorzichtig tot het poeder is opgelost. De gereconstitueerde oplossing moet voorafgaand aan verdere verdunning worden geïnspecteerd. Het gebruik is verboden als er deeltjes of een verkleuring worden gezien. Alle ongebruikte gereconstitueerde oplossing dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

### **Verdunning:**

De gereconstitueerde oplossing moet onmiddellijk verder worden verdund tot de eindconcentratie. Verdere verdunning dient te geschieden met hetzelfde verdunningsmiddel als gebruikt voor de reconstitutie van het steriele, gevriesdroogde poeder.

### **Berekening van de infuussnelheid:**

De infuussnelheid kan worden berekend aan de hand van de volgende formule:

$$\text{Influussnelheid (ml/min)} = \frac{\text{dosering (ng/kg/min)} \times \text{lichaamsgewicht (kg)}}{\text{concentratie van de oplossing (ng/ml)}}$$

$$\text{Influussnelheid (ml/uur)} = \text{influussnelheid (ml/min)} \times 60$$

Een veelgebruikte verdunning is 2.000 ng/ml VELETRI:

Dosering (ng/kg/min)	Lichaamsgewicht (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
Infuussnelheid in ml/uur								

### Pulmonale arteriële hypertensie

Er zijn vier verpakkingen verkrijgbaar voor gebruik bij pulmonale arteriële hypertensie:

- 1 injectieflacon met steriel, gevriesdroogd VELETRI overeenkomend met 0,5 mg VELETRI, geleverd met één fles oplosmiddel van 100 ml;
- 1 injectieflacon met steriel, gevriesdroogd VELETRI overeenkomend met 1,5 mg VELETRI, geleverd met één fles oplosmiddel van 100 ml;
- 1 injectieflacon met steriel, gevriesdroogd VELETRI overeenkomend met 0,5 mg VELETRI, geleverd alleen;
- 1 injectieflacon met steriel, gevriesdroogd VELETRI overeenkomend met 1,5 mg VELETRI, geleverd alleen.

### Reconstitutie:

Zuig 5 ml steriel water voor injecties of 0,9% natriumchloride oplossing voor injectie op in een steriele injectiespuit, injecteer de inhoud van de injectiespuit in de injectieflacon met VELETRI en schud voorzichtig tot het poeder is opgelost. De gereconstitueerde oplossing moet voorafgaand aan verdere verdunning worden geïnspecteerd. Het gebruik is verboden als er deeltjes of een verkleuring worden gezien. Alle ongebruikte gereconstitueerde oplossing dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

### Verdunning:

De gereconstitueerde oplossing moet onmiddellijk verder worden verdund tot de eindconcentratie. Verdere verdunning dient te geschieden met hetzelfde verdunningsmiddel als gebruikt voor de reconstitutie van het steriele, gevriesdroogde poeder.

Wanneer VELETRI langdurig wordt toegediend, moet het worden bereid in een reservoir van een toedieningssysteem dat geschikt is voor de infuuspomp. Alleen verlengsets met een 0,22 micron in-line filter, geplaatst tussen de infusie pomp en de centraal veneuze katheter, mogen worden gebruikt. Aanbevolen wordt om filters met een hydrofiel polyethersulfon-membraan te gebruiken. De verlengset en de in-line filter moeten ten minste om de 48 uur worden vervangen (zie rubriek 4.4).

De injectieflacon met 0,5 mg epoprostenol moet worden gebruikt voor het bereiden van oplossingen met eindconcentraties lager dan 15.000 ng/ml.

Tabel 1 geeft voorbeelden voor het bereiden van vaak gebruikte concentraties van VELETRI-oplossingen. Elke injectieflacon is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik.

**Tabel 1: Vaak gebruikte concentraties – voorbeelden van reconstitutie en verdunning**

Eindconcentratie (ng/ml)	Aanwijzingen:
3.000 ng/ml	Los de inhoud van één 0,5 mg injectieflacon op in 5 ml steriel water voor injecties of 0,9% natriumchloride oplossing voor injectie. Zuig 3 ml van de inhoud van de injectieflacon op en voeg toe aan een voldoende hoeveelheid identiek verdunningsmiddel om in totaal 100 ml te verkrijgen.
5.000 ng/ml	Los de inhoud van één 0,5 mg injectieflacon op in 5 ml steriel water voor injecties of 0,9% natriumchloride oplossing voor injectie. Zuig de volledige inhoud van de injectieflacon op en voeg toe aan een voldoende hoeveelheid identiek verdunningsmiddel om in totaal 100 ml te verkrijgen.

10.000 ng/ml	Los de inhoud van twee 0,5 mg injectieflacons op, elk in 5 ml steriel water voor injecties of 0,9% natriumchloride oplossing voor injectie. Zuig de volledige inhoud van de injectieflacons op en voeg toe aan een voldoende hoeveelheid identiek verdunningsmiddel om in totaal 100 ml te verkrijgen.
15.000 ng/ml*	Los de inhoud van één 1,5 mg injectieflacon op in 5 ml steriel water voor injecties of 0,9% natriumchloride oplossing voor injectie. Zuig de volledige inhoud van de injectieflacon op en voeg toe aan een voldoende hoeveelheid identiek verdunningsmiddel om in totaal 100 ml te verkrijgen.
30.000 ng/ml*	Los de inhoud van twee 1,5 mg injectieflacons op, elk in 5 ml steriel water voor injecties of 0,9% natriumchloride oplossing voor injectie. Zuig de volledige inhoud van de injectieflacons op en voeg toe aan een voldoende hoeveelheid identiek verdunningsmiddel om in totaal 100 ml te verkrijgen.
30.000 ng/ml*	Los de inhoud van één 1,5 mg injectieflacon op in 5 ml steriel water voor injecties of 0,9% natriumchloride oplossing voor injectie. Zuig de volledige inhoud van de injectieflacon op en voeg toe aan een voldoende hoeveelheid identiek verdunningsmiddel om in totaal 50 ml te verkrijgen.
* Oplossingen met hogere eindconcentraties kunnen nodig zijn bij patiënten die langdurig met VELETRI worden behandeld.	

VELETRI dat zoals aangegeven is verdund tot de eindconcentratie in het reservoir van het toedieningssysteem voor het geneesmiddel, mag onmiddellijk bij kamertemperatuur (25 °C) worden toegediend, of tot maximaal 8 dagen bij 2 tot 8 °C worden bewaard overeenkomstig de gebruiksvoorwaarden vermeld in tabel 2.

**Tabel 2: Maximale duur van toediening (uur) bij kamertemperatuur (25 °C) van volledig verdunde oplossingen bewaard in het reservoir van het toedieningssysteem voor het geneesmiddel**

Eindconcentratiebereik	Onmiddellijke toediening	Indien bewaard tot maximaal 8 dagen bij 2 tot 8 °C
≥ 3.000 ng/ml en < 15.000 ng/ml	48 uur	24 uur
≥ 15.000 ng/ml	48 uur	48 uur

De volledig verdunde oplossing mag niet worden blootgesteld aan direct zonlicht.

#### **Berekening van de infuussnelheid:**

De infuussnelheid kan worden berekend aan de hand van de volgende formule:

$$\text{Infuussnelheid (ml/min)} = \frac{\text{dosering (ng/kg/min)} \times \text{lichaamsgewicht (kg)}}{\text{concentratie van de oplossing (ng/ml)}}$$

$$\text{Infuussnelheid (ml/uur)} = \text{infuussnelheid (ml/min)} \times 60$$

Voorbeelden van enkele concentraties die vaak worden gebruikt bij pulmonale arteriële hypertensie zijn hieronder weergegeven.

**Tabel 3: Infuussnelheden voor VELETRI bij een concentratie van 5.000 ng/ml**

Voorbeeld voor dosering bij een concentratie van 5.000 ng/ml										
Dosering (ng/kg/min)	Lichaamsgewicht (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
	Infuussnelheid in ml/uur									

**Tabel 4: Infuussnelheden voor VELETRI bij een concentratie van 15.000 ng/ml**

Voorbeeld voor dosering bij een concentratie van 15.000 ng/ml									
Dosering (ng/kg/min)	Lichaamsgewicht (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	
	Infuussnelheid in ml/uur								

**Tabel 5: Infuussnelheden voor VELETRI bij een concentratie van 30.000 ng/ml**

Voorbeeld voor dosering bij een concentratie van 30.000 ng/ml										
Dosering (ng/kg/min)	Lichaamsgewicht (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		
	Infuussnelheid in ml/uur									

Hogere doseringen en daarom meer geconcentreerde oplossingen zijn mogelijk nodig bij langdurige behandeling met VELETRI.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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



**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

VELETRI 0,5 mg, poeder voor oplossing voor infusie  
VELETRI 1,5 mg, poeder voor oplossing voor infusie

RVG 111570  
RVG 111571

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 april 2013.  
Datum van laatste verlenging: 21 maart 2018

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste wijziging betreft de rubrieken 4.2 en 6.6: 11 oktober 2022