

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

VELETRI 0,5 mg polvo y disolvente para solución para perfusión

VELETRI 1,5 mg polvo y disolvente para solución para perfusión

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 0,531 mg de epoprostenol sódico equivalente a 0,5 mg de epoprostenol

Un ml de solución reconstituida contiene 0,1 mg de epoprostenol (como epoprostenol sódico) (0,5 mg de epoprostenol en 5 ml de disolvente).

Cada vial contiene 1,593 mg de epoprostenol sódico equivalente a 1,5 mg de epoprostenol

Un ml de solución reconstituida contiene 0,3 mg de epoprostenol (como epoprostenol sódico) (1,5 mg de epoprostenol en 5 ml de disolvente).

Cada frasco de disolvente contiene 100 ml de agua para inyecciones

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión

Polvo blanco o blanquecino

Disolvente para uso parenteral

Solución transparente e incolora

Para consultar el pH de la solución diluida ver sección 4.4

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

VELETRI está indicado para:

Hipertensión arterial pulmonar

VELETRI está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) (HAP idiopática o heredable y HAP asociada a enfermedades del tejido conjuntivo) en pacientes con síntomas de las Clases funcionales III y IV de la OMS para mejorar la capacidad de ejercicio (ver sección 5.1).

Diálisis renal

VELETRI está indicado para el uso en hemodiálisis en situaciones de emergencia cuando la utilización de heparina conlleva un alto riesgo de causar o agravar una hemorragia o cuando la heparina está contraindicada (ver sección 5.1).

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

Hipertensión arterial pulmonar

VELETRI está indicado únicamente para perfusión continua por vía intravenosa.

El tratamiento solo debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

### Búsqueda de dosis de corta duración (aguda)

Este proceso se debe realizar en un hospital con un equipo de reanimación apropiado.

Para determinar la velocidad de perfusión de larga duración se requiere un proceso de búsqueda de dosis de corta duración en el que el fármaco se administre a través de una vía venosa central o periférica. La perfusión se inicia a 2 ng/kg/min y se aumenta con incrementos de 2 ng/kg/min cada 15 minutos o más hasta que se consiga el beneficio hemodinámico máximo o se produzcan efectos farmacológicos limitantes de la dosis. Si la velocidad de perfusión inicial de 2 ng/kg/min no es tolerada, se debe identificar una dosis más baja que sea tolerada por el paciente.

### Perfusión continua de larga duración

La perfusión continua de larga duración de VELETRI se debe administrar a través de un catéter venoso central. Se pueden utilizar perfusiones intravenosas periféricas temporales hasta que se establezca el acceso central. Las perfusiones de larga duración se deben iniciar a 4 ng/kg/min menos que la velocidad de perfusión máxima tolerada determinada durante la fase de búsqueda de dosis de corta duración. Si la velocidad de perfusión máxima tolerada es de 5 ng/kg/min o inferior, la perfusión de larga duración debe comenzar con 1 ng/kg/min.

### Ajustes de dosis

Los cambios en la velocidad de perfusión de larga duración se deben basar en la persistencia, recurrencia o empeoramiento de los síntomas de hipertensión arterial pulmonar del paciente o en la aparición de reacciones adversas debidas a dosis excesivas de VELETRI.

En general, se debe esperar la necesidad de incrementos en la dosis con respecto a la dosis inicial de larga duración. Se debe considerar un incremento de dosis si los síntomas de la hipertensión arterial pulmonar persisten o recurren después de una mejoría. La velocidad de perfusión se debe incrementar en 1 a 2 ng/kg/min a intervalos de duración suficiente para permitir la evaluación de la respuesta clínica; estos intervalos deben ser de al menos 15 minutos. Una vez establecida una nueva velocidad de perfusión, se debe observar al paciente, controlando la presión arterial en bipedestación y en decúbito supino, así como la frecuencia cardíaca, durante varias horas para garantizar que la nueva dosis es tolerada.

Durante la perfusión de larga duración, la aparición de acontecimientos farmacológicos relacionados con la dosis, similares a los observados durante el periodo de búsqueda de dosis, puede hacer necesaria una disminución de la velocidad de perfusión, aunque las reacciones adversas se pueden resolver a veces sin ajuste de dosis. Las reducciones de dosis se deben hacer gradualmente con disminuciones de 2 ng/kg/min cada 15 minutos o más hasta que se resuelvan los efectos limitantes de la dosis. Se debe evitar la retirada brusca de VELETRI o grandes reducciones repentinas en las velocidades de perfusión debido al riesgo de un posible efecto rebote potencialmente mortal (ver sección 4.4). Excepto en situaciones que representen un riesgo para la vida (por ejemplo, pérdida de conciencia, colapso, etc.), las velocidades de perfusión de VELETRI se deben ajustar únicamente bajo indicación médica.

### Diálisis renal

VELETRI es adecuado solo para perfusión continua, bien por vía intravascular o en la sangre que alimenta el dializador.

Se ha comprobado que la siguiente pauta de perfusión es eficaz en adultos:

- Antes de la diálisis: 4 ng/kg/min por vía intravenosa durante 15 minutos
- Durante la diálisis: 4 ng/kg/min en la entrada arterial del dializador

Se debe suspender la perfusión al final de la diálisis.

La dosis recomendada para diálisis renal solo se debe sobrepasar con una estrecha monitorización de la presión arterial del paciente.

### *Pacientes de edad avanzada*

No se dispone de información específica sobre el uso de VELETRI en pacientes mayores de 65 años para diálisis renal o hipertensión arterial pulmonar. En general, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada se debe realizar cuidadosamente, reflejando la mayor frecuencia de disminución de las funciones hepática, renal (en el caso de hipertensión arterial pulmonar) o cardíaca y de enfermedades concomitantes u otros tratamientos farmacológicos.

### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de VELETRI en niños.

### Forma de administración

La administración a largo plazo de VELETRI se realiza por vía intravenosa a través de un catéter venoso central, utilizando una bomba de perfusión ambulatoria. El paciente debe ser adecuadamente entrenado en todos los aspectos del cuidado del catéter venoso central, en la preparación aséptica de la solución inyectable intravenosa de VELETRI, y en la preparación y el cambio del sistema de liberación del fármaco de la bomba y equipo de perfusión.

Información adicional sobre posibles materiales adecuados, bombas ambulatorias e instrucciones para conectar los sistemas de acceso i.v., para ser utilizados en la administración de VELETRI se describen en la sección 6.6.

### *Reducción del riesgo de infección sanguínea relacionada con el catéter*

Se debe prestar especial atención a las recomendaciones en la sección 4.4 y en lo siguiente, ya que son una ayuda para reducir el riesgo de infecciones sanguíneas relacionadas con el catéter.

El cuidado del catéter venoso central y del lugar de salida del catéter debe seguir los principios médicos establecidos.

Se deben utilizar únicamente equipos de perfusión con un filtro en línea de 0,22 micras situado entre la bomba de perfusión y el catéter venoso central. Se recomienda utilizar filtros con membrana hidrofílica polietersulfona. El equipo de perfusión y el filtro en línea se deben cambiar al menos cada 48 horas (ver sección 6.6).

### *Preparación de la solución inyectable intravenosa de VELETRI*

Se debe examinar la solución reconstituida antes de proceder a su dilución. Se prohíbe su uso en caso de que presente partículas o decoloración. Las soluciones reconstituidas se deben diluir inmediatamente hasta la concentración final.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

VELETRI no se debe administrar como inyección en bolo.

## **4.3 Contraindicaciones**

VELETRI está contraindicado en pacientes:

- con hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- con insuficiencia cardíaca congestiva derivada de una disfunción grave del ventrículo izquierdo.
- VELETRI no se debe utilizar de forma crónica en los pacientes que desarrollen edema pulmonar durante la fase de búsqueda de dosis.

## **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

El pH de la "solución lista para usar" diluida disminuye con la dilución, desde 12,0 para una concentración de 90.000 ng/ml, 11,7 para una concentración de 45.000 ng/ml a 11,0 para una concentración de 3.000 ng/ml. Por consiguiente, el uso intravenoso periférico se debe restringir únicamente a corta duración, usando bajas concentraciones.

Debido al pH elevado de las soluciones finales para perfusión, se debe tener precaución para evitar la extravasación durante su administración y el riesgo consiguiente de daño tisular.

VELETRI es un potente vasodilatador pulmonar y sistémico. Los efectos cardiovasculares durante la perfusión desaparecen en 30 minutos después de finalizar la administración.

VELETRI es un potente inhibidor de la agregación plaquetaria, por lo que se debe considerar un aumento del riesgo de complicaciones hemorrágicas, especialmente en pacientes con otros factores de riesgo de sangrado (ver sección 4.5).

Si apareciera una hipotensión excesiva durante la administración de VELETRI, se debe reducir la dosis o interrumpir la perfusión. En caso de sobredosis la hipotensión puede ser profunda y puede ocasionar pérdida de conciencia (ver sección 4.9).

Durante la administración de VELETRI se deben monitorizar la presión arterial y la frecuencia cardíaca.

VELETRI puede disminuir o aumentar la frecuencia cardíaca. Se cree que el cambio depende tanto de la frecuencia cardíaca basal como de la velocidad de perfusión a la que se administra VELETRI.

Los efectos de VELETRI sobre la frecuencia cardíaca pueden estar enmascarados por el uso concomitante de otros medicamentos que afecten a los reflejos cardiovasculares.

Se aconseja extremar la precaución en pacientes con enfermedad arterial coronaria.

Se han notificado casos de niveles de glucosa en suero elevados (ver sección 4.8).

El disolvente no contiene conservantes; por lo que los viales deben utilizarse una sola vez y desecharse.

#### Hipertensión arterial pulmonar

Algunos pacientes con hipertensión arterial pulmonar han desarrollado edema pulmonar durante la fase de búsqueda de dosis, que puede estar asociado a enfermedad pulmonar venooclusiva. VELETRI no se debe utilizar de forma crónica en los pacientes que desarrollen edema pulmonar durante la fase de inicio de la dosis (ver sección 4.3).

Se debe evitar una retirada o una interrupción brusca de la perfusión, excepto en situaciones que representen un riesgo para la vida. Una interrupción brusca del tratamiento puede provocar un rebote de la hipertensión arterial pulmonar que ocasione mareo, astenia, aumento de disnea, y puede conducir a la muerte (ver sección 4.2).

VELETRI se administra en perfusión continua a través de un catéter venoso central permanente mediante una pequeña bomba de perfusión portátil. En consecuencia, el tratamiento con VELETRI requiere el compromiso por parte del paciente de una reconstitución estéril del fármaco, la administración del fármaco, el cuidado del catéter venoso central permanente y el acceso a una educación intensa y continua del paciente.

Se debe adoptar una técnica estéril para preparar el fármaco y para el cuidado del catéter. Incluso breves interrupciones en la administración de VELETRI pueden conducir a un rápido deterioro sintomático. La decisión de administrar VELETRI en la hipertensión arterial pulmonar debe basarse en la comprensión, por parte del paciente, de que existe una alta probabilidad de que el tratamiento con VELETRI se necesite durante periodos prolongados, posiblemente años, y se debe considerar detenidamente la capacidad del paciente para aceptar y cuidar un catéter intravenoso permanente y una bomba de perfusión.

#### Diálisis renal

El efecto hipotensor de VELETRI se puede ver incrementado por el uso de tampón acetato en el baño de diálisis durante la diálisis renal.

Durante la diálisis renal con VELETRI, hay que asegurarse de que el gasto cardíaco se incrementa al menos de forma que no disminuya el aporte de oxígeno al tejido periférico.

VELETRI no es un anticoagulante convencional. Epoprostenol se ha utilizado con éxito en lugar de heparina en la diálisis renal, pero, en un pequeño porcentaje de las diálisis, se ha producido coagulación en el circuito de esta, precisándose la interrupción de la misma. Cuando epoprostenol se utiliza solo, pueden no ser fiables algunas determinaciones tales como el tiempo de coagulación activado en sangre total.

#### Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Cuando VELETRI se administra a pacientes que reciben anticoagulantes de forma concomitante, se aconseja una supervisión estándar de los anticoagulantes.

Los efectos vasodilatadores de VELETRI pueden aumentar o ser aumentados por el uso concomitante de otros vasodilatadores.

Como se ha notificado con otros análogos de prostaglandinas, VELETRI puede reducir la eficacia trombolítica del activador del plasminógeno tisular (tPA) por incremento del aclaramiento hepático del tPA.

Cuando se utilizan de forma concomitante AINE u otros fármacos que afectan la agregación plaquetaria, puede aumentar el riesgo de hemorragia con VELETRI.

Los pacientes tratados con digoxina pueden mostrar elevaciones de las concentraciones de digoxina tras iniciar el tratamiento con VELETRI, lo que, aunque transitorio, puede ser clínicamente significativo en pacientes propensos a toxicidad con digoxina.

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso del epoprostenol en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Dada la ausencia de otros fármacos alternativos, se puede usar epoprostenol en mujeres que desean continuar con su embarazo, a pesar del riesgo conocido de hipertensión arterial pulmonar durante el embarazo.

#### Lactancia

Se desconoce si el epoprostenol o sus metabolitos se excretan en la leche humana. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con VELETRI.

#### Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de epoprostenol sobre la fertilidad en humanos. Los estudios de reproducción en animales no mostraron efectos perjudiciales sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La hipertensión arterial pulmonar y su manejo terapéutico pueden afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

No existen datos relativos al efecto de VELETRI utilizado en diálisis renal sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

#### 4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran, a continuación, por sistemas de clasificación órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes  $\geq 1/10$  ( $\geq 10\%$ ), frecuentes  $\geq 1/100$  y  $< 1/10$  ( $\geq 1\%$  y  $< 10\%$ ), poco frecuentes  $\geq 1/1.000$  y  $< 1/100$  ( $\geq 0,1\%$  y  $< 1\%$ ), raras  $\geq 1/10.000$  y  $< 1/1.000$  ( $\geq 0,01\%$  y  $< 0,1\%$ ), muy raras  $< 1/10.000$  ( $< 0,01\%$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Frecuentes	Sepsis, septicemia (principalmente relacionada con el sistema de administración de VELETRI) <sup>1</sup>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Frecuentes	Disminución del recuento de plaquetas, sangrado en diversas localizaciones (p. ej., pulmonar, gastrointestinal, epistaxis, intracraneal, postprocedimiento, retroperitoneal)
Frecuencia no conocida	Esplenomegalia, hiperesplenismo
<b>Trastornos endocrinos</b>	
Muy raros	Hipertiroidismo
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes	Ansiedad, nerviosismo
Muy raros	Agitación
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes	Cefalea
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Frecuentes	Taquicardia <sup>2</sup> , bradicardia <sup>3</sup>
Frecuencia no conocida	Insuficiencia cardíaca de gasto elevado
<b>Trastornos vasculares</b>	
Muy frecuentes	Rubor facial (observado incluso en pacientes anestesiados)
Frecuentes	Hipotensión
Muy raros	Palidez
Frecuencia no conocida	Ascitis
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Frecuencia no conocida	Edema pulmonar
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	Náuseas, vómitos, diarrea
Frecuentes	Cólico abdominal, a veces descrito como malestar abdominal
Poco frecuentes	Boca seca
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes	Erupción cutánea
Poco frecuentes	Sudoración
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Muy frecuentes	Dolor de mandíbula
Frecuentes	Artralgia
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy frecuentes	Dolor (inespecífico)
Frecuentes	Dolor en el lugar de la inyección*, dolor torácico
Raros	Infección local*

Muy raros	Eritema en el lugar de la perfusión*, oclusión del catéter i.v. largo*, desfallecimiento, opresión en el pecho
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Frecuencia no conocida	Aumento de los niveles de glucosa en sangre

\* Asociado con el sistema de administración del epoprostenol

- 1 Se han notificado infecciones relacionadas con el catéter causadas por microorganismos que no siempre se consideran patógenos (incluidos *Micrococcus*).
- 2 Se ha descrito taquicardia como respuesta a dosis de epoprostenol de 5 ng/kg/min e inferiores.
- 3 Ha aparecido bradicardia, a veces acompañada de hipotensión ortostática, en voluntarios sanos, a dosis de epoprostenol superiores a 5 ng/kg/min. Tras la administración por vía intravenosa de una dosis de epoprostenol equivalente a 30 ng/kg/min en voluntarios sanos conscientes, ha aparecido bradicardia asociada a un descenso considerable de la presión arterial sistólica y diastólica.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, Website: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

### 4.9 Sobredosis

Es probable que la hipotensión sea el síntoma principal de la sobredosis.

En general, los acontecimientos observados después de una sobredosis de VELETRI son una manifestación exagerada de los efectos farmacológicos del fármaco (p. ej., hipotensión y complicaciones de la hipotensión). En caso de sobredosis, reducir la dosis o interrumpir la perfusión e iniciar las medidas de soporte apropiadas según sea necesario como, por ejemplo, expansión del volumen plasmático y/o ajuste del flujo de la bomba.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antitrombóticos; Inhibidores de la agregación plaquetaria excl. heparina, código ATC: B01AC09

El valor de pH de VELETRI es mayor al pH de otros productos de epoprostenol.

Comparado con otras soluciones diluidas de epoprostenol tamponadas con glicina, VELETRI contiene l-arginina, un tampón de capacidad inferior. Esto conlleva una gama más amplia de valores de pH de la solución diluida. El pH disminuye con la dilución, desde 12,0 para una concentración de 90.000 ng/ml, 11,7 para una concentración de 45.000 ng/ml a 11,0 para una concentración de 3.000 ng/ml.

Los estudios descritos a continuación en el apartado "Efectos farmacodinámicos" se refieren a estudios realizados con una solución de epoprostenol tamponada con glicina y con un pH entre 10,3 y 10,8 (Flolan).

#### Mecanismo de acción

El epoprostenol sódico, la sal monosódica de epoprostenol, es una prostaglandina natural producida por la capa íntima de los vasos sanguíneos. El epoprostenol es el inhibidor de la agregación plaquetaria más potente que se conoce. También es un potente vasodilatador.

Muchas de las acciones del epoprostenol se ejercen por estimulación de la adenilato ciclasa, lo que conduce a un incremento de los niveles intracelulares de adenosín monofosfato-3',5' cíclico (AMPC). En las plaquetas humanas, se ha descrito una estimulación secuencial de la adenilato ciclasa, seguida de una activación de la fosfodiesterasa. Unos niveles elevados de AMPC regulan las concentraciones intracelulares de calcio

mediante la estimulación de su eliminación, lo que, en última instancia, inhibe la agregación plaquetaria como consecuencia de la reducción del calcio citoplasmático, de lo cual depende la variación de la forma de las plaquetas, el grado de agregación y la reacción de liberación.

#### Efectos farmacodinámicos

Se ha demostrado que una perfusión de 4 ng/kg/min durante 30 minutos carece de efectos significativos sobre la frecuencia cardíaca o la presión arterial, aunque puede aparecer rubor facial a este nivel.

#### **Hipertensión arterial pulmonar**

Se ha observado que perfusiones intravenosas de epoprostenol de hasta 15 minutos producen incrementos relacionados con la dosis en el índice cardíaco (IC) y volumen sistólico (VS), así como disminuciones relacionadas con la dosis en la resistencia vascular pulmonar (RVP), la resistencia pulmonar total (RPT) y la presión arterial sistémica media (PASm). Los efectos del epoprostenol sobre la presión arterial pulmonar media (PAPm) en pacientes con HAP idiopática o heredable fueron variables y poco importantes.

#### **Diálisis renal**

Los efectos de epoprostenol sobre la agregación plaquetaria están relacionados con la dosis cuando se administran por vía intravenosa entre 2 y 16 ng/kg/min, y se observa una inhibición significativa de la agregación inducida por el difosfato de adenosina a dosis de 4 ng/kg/min y superiores.

Se ha observado que los efectos sobre las plaquetas desaparecen a las 2 horas de la interrupción de la perfusión, y los cambios hemodinámicos debidos a epoprostenol vuelven a los valores basales al cabo de 10 minutos de la finalización de perfusiones de 60 minutos a dosis de 1 a 16 ng/kg/min.

Unas dosis circulantes más elevadas de epoprostenol (20 ng/kg/min) dispersan los agregados de plaquetas circulantes e incrementan hasta el doble el tiempo de sangría cutánea.

El epoprostenol potencia la actividad anticoagulante de la heparina en aproximadamente el 50 %, posiblemente reduciendo la liberación del factor neutralizante de la heparina.

#### Eficacia clínica y seguridad

##### Hipertensión arterial pulmonar

Las perfusiones continuas crónicas de epoprostenol en pacientes con HAP idiopática o heredable se estudiaron en 2 ensayos clínicos prospectivos, abiertos y aleatorizados de 8 y 12 semanas de duración (N = 25 y N = 81, respectivamente) en los que se comparó epoprostenol más el tratamiento convencional frente al tratamiento convencional solo. El tratamiento convencional variaba entre los pacientes e incluyó algunos o la totalidad de los medicamentos siguientes: anticoagulantes en prácticamente todos los pacientes, vasodilatadores orales, diuréticos, y digoxina en la mitad o las dos terceras partes de los pacientes; y oxígeno complementario en aproximadamente la mitad de los pacientes. Excepto 2 pacientes pertenecientes a la Clase funcional II de la New York Heart Association (NYHA), todos los pacientes pertenecían a la Clase funcional III o a la Clase funcional IV. Como los resultados fueron similares en los 2 estudios, se describen los resultados agrupados. Los valores basales combinados correspondientes a la mediana del test de la marcha de 6 minutos (TM6M) fueron 266 metros para el grupo de tratamiento convencional y 301 metros para el grupo de epoprostenol más tratamiento convencional.

Las mejorías respecto a los valores basales en el índice cardíaco (0,33 frente a -0,12 l/min/m<sup>2</sup>), el volumen sistólico (6,01 frente a -1,32 ml/latido), la saturación arterial de oxígeno (1,62 % frente al -0,85 %), la presión arterial pulmonar media (-5,39 frente a 1,45 mm Hg), la presión auricular derecha media (-2,26 frente a 0,59 mm Hg), la resistencia pulmonar total (-4,52 frente a 1,41 Unidades Wood), la resistencia vascular pulmonar (-3,60 frente a 1,27 Unidades Wood), y la resistencia vascular sistémica (-4,31 frente a 0,18 Unidades Wood) fueron estadísticamente diferentes entre los pacientes que recibieron epoprostenol de forma crónica y los que no. La presión arterial sistémica media no difirió significativamente entre los dos grupos (-4,33 frente a -3,05 mm Hg). En un estudio abierto, no aleatorizado, estas mejorías hemodinámicas parecían persistir cuando se administró epoprostenol durante al menos 36 meses.

Se observó una mejoría estadísticamente significativa en la capacidad de ejercicio ( $p = 0,001$ ), medida mediante el TM6M en pacientes que recibieron el epoprostenol por vía intravenosa continua junto con el tratamiento convencional ( $N = 52$ ) durante 8 o 12 semanas, en comparación con los que recibieron el tratamiento convencional solo ( $N = 54$ ) cambio combinado en la semana 8 y 12 respecto al valor basal – mediana: 49 frente a –4 metros; media: 55 frente a –4 metros). Las mejorías fueron evidentes ya en la primera semana de tratamiento. Al final del periodo de tratamiento en el estudio de 12 semanas, la supervivencia había mejorado en los pacientes pertenecientes a las Clases funcionales III y IV de la NYHA. Ocho de 40 pacientes (20 %) que recibieron solo tratamiento convencional murieron, mientras que ninguno de los 41 pacientes que recibió el epoprostenol murió ( $p = 0,003$ ).

Se estudió la administración crónica de perfusiones continuas de epoprostenol en pacientes con HAP/enfermedades del espectro de la esclerodermia en un ensayo prospectivo, abierto y aleatorizado de 12 semanas de duración que comparó el epoprostenol administrado junto con el tratamiento convencional ( $N = 56$ ) frente al tratamiento convencional solo ( $N = 55$ ). Excepto 5 pacientes pertenecientes a la Clase funcional II de la NYHA, todos los pacientes pertenecían a la Clase funcional III o a la Clase funcional IV. El tratamiento convencional variaba entre los pacientes e incluyó algunos o la totalidad de los medicamentos siguientes: anticoagulantes en prácticamente todos los pacientes, oxígeno complementario y diuréticos en dos tercios de los pacientes, vasodilatadores orales en el 40 % de los pacientes, y digoxina en un tercio de los pacientes. La variable principal de eficacia del estudio fue la mejoría en el TM6M. La mediana del valor basal en el grupo que recibió el tratamiento convencional y en el grupo que recibió epoprostenol junto con el tratamiento convencional fue de 240 metros y 270 metros, respectivamente. Se observó un aumento estadísticamente significativo en el IC y una disminución estadísticamente significativa en la PAPm, PADm, la RVP, y la PASm tras 12 semanas de tratamiento en los pacientes que recibieron el epoprostenol de forma crónica en comparación con los que no.

Al cabo de 12 semanas, se observó una diferencia estadística ( $p < 0,001$ ) en el cambio respecto a los valores basales del TM6M en el grupo que recibió el epoprostenol y el tratamiento convencional en comparación con el grupo que recibió el tratamiento convencional solo (mediana: 63,5 frente a –36,0 metros; media: 42,9 frente a –40,7 metros).

Las mejorías fueron evidentes en algunos pacientes al final de la primera semana de tratamiento. Los aumentos en la capacidad de ejercicio fueron acompañados por mejorías estadísticamente significativas en la disnea, medidas por el Índice de Disnea de Borg. En la semana 12, la clase funcional de la NYHA mejoró en 21 de los 51 (41 %) pacientes tratados con epoprostenol en comparación con ninguno de los 48 pacientes tratados con el tratamiento convencional solo. Sin embargo, el número de pacientes que no mostraron cambios en la clase funcional fue mayor en ambos grupos de tratamiento (28/51 [55 %] con el epoprostenol y 35/48 [73 %] con el tratamiento convencional solo), y 2/51 (4 %) con epoprostenol y 13/48 (27 %) con el tratamiento convencional solo mostraron un empeoramiento.

No se observó diferencia estadística en la supervivencia al cabo de 12 semanas en los pacientes con HAP/enfermedades del espectro de la esclerodermia tratados con epoprostenol en comparación con los que recibieron el tratamiento convencional solo. Al final del periodo de tratamiento, murieron 4 de 56 (7 %) pacientes que recibieron epoprostenol, mientras que en el grupo que recibió solo el tratamiento convencional murieron 5 de los 55 (9 %) pacientes.

## **Diálisis renal**

Seis estudios controlados con heparina y cinco estudios de emergencia exploraron el lugar que ocupa epoprostenol en el manejo general de la diálisis renal, utilizando distintas técnicas. Las variables principales de la eficacia incluyeron la eliminación intradiálisis del nitrógeno ureico en sangre (BUN) y la creatinina, la eliminación intradiálisis de fluido (ultrafiltración), y la coagulación en el circuito extracorpóreo.

En los principales estudios controlados y en los estudios de emergencia se produjeron casos de coagulación importante (suspensión permanente de la diálisis, o que requirieron cambiar de riñón artificial) en aproximadamente el 9 % ( $N = 56$ ) de todas las diálisis con epoprostenol y en  $< 1$  % ( $N = 1$ ) de las diálisis con heparina. La mayoría de las diálisis con epoprostenol (67 %) que requirieron la sustitución del riñón artificial se completaron posteriormente con epoprostenol sin coagulación. Sin embargo, 9 de 27 diálisis con epoprostenol no tuvieron éxito después de varios intentos.

Independientemente de las dificultades técnicas, que se produjeron muy raramente con ambos tratamientos, no hubo coagulaciones importantes que limitaran la diálisis en el 93 % de todas las diálisis con epoprostenol y en el 99 % de todas las diálisis con heparina.

Se notificaron coagulaciones leves (suficientes como para requerir intervención, pero no la suspensión permanente de la diálisis o el cambio del riñón artificial) con mayor frecuencia durante la diálisis con epoprostenol que durante la diálisis con heparina. En ninguna de las diálisis que utilizaron heparina y en el 5 % (N = 32) de las diálisis que utilizaron epoprostenol se observaron casos de coagulaciones leves. Se notificó coagulación visible (no fue necesaria intervención) en otro 31 % de las diálisis con epoprostenol y el 5 % de las diálisis con heparina.

Para establecer que los pacientes en diálisis renal con riesgo mayor de sufrir hemorragias sangraban con menor frecuencia con el uso de epoprostenol que con el uso de heparina, se realizaron dos estudios principales controlados prospectivamente. Se asignó aleatoriamente a cada paciente a una secuencia de diálisis con heparina o epoprostenol, de forma que se les realizó hasta 6 diálisis por entrada en un estudio y hasta 3 diálisis por entrada en otro estudio.

El riesgo de hemorragia se definió como:

- Riesgo muy alto: presencia de hemorragia activa en el momento del inicio de la diálisis
- Riesgo alto: si en los 3 días previos a la diálisis ha habido una hemorragia activa que se ha detenido en la fase previa a la diálisis; o si el paciente ha sufrido heridas quirúrgicas o traumáticas en los 3 días anteriores a la diálisis

En los principales estudios controlados, 12 pacientes con riesgo muy alto de hemorragia recibieron 35 diálisis con epoprostenol y 11 pacientes recibieron 28 diálisis con heparina. Dieciséis pacientes recibieron 24 diálisis con epoprostenol en estudios de emergencia.

En los principales estudios controlados, al combinar todas las diálisis para cada tratamiento (heparina o epoprostenol), fue mayor el número de pacientes con heparina que sangraron durante el día previo a la diálisis (N = 13/17 frente a 8/23), el día de la diálisis (N = 25/28 frente a 16/35) y el día siguiente a la diálisis (N = 16/24 frente a 5/24) que el de los pacientes con epoprostenol durante los mismos periodos de tiempo.

Se evaluó a los pacientes que continuaron sangrando para determinar los cambios en la gravedad de la hemorragia. La gravedad de la hemorragia en estos pacientes mejoró más frecuentemente con epoprostenol el día antes de la diálisis y el mismo día de la diálisis (prediálisis: N = 4/8; diálisis: N = 6/16) que con la heparina (prediálisis: N = 4/13; diálisis: N = 4/25). Sin embargo, se observó lo contrario en los días posteriores a la diálisis con el epoprostenol (N = 1/5) en comparación con la heparina (N = 8/16). La gravedad de la hemorragia empeoró únicamente durante 1 día de diálisis con epoprostenol (N = 1/16), mientras que la gravedad empeoró durante 5 días de diálisis (N = 5/25) y 2 días de prediálisis (N = 2/13) con la heparina.

Los pacientes que no presentaron signos claros de sangrado justo antes de la primera diálisis del estudio, pero que sangraron en los 3 días previos, fueron clasificados como pacientes con riesgo alto de hemorragia. En los principales estudios controlados, 19 pacientes recibieron 51 diálisis con heparina y 19 pacientes recibieron 44 diálisis con epoprostenol.

Al combinar todas las diálisis, parece que fue ligeramente mayor el número de pacientes con epoprostenol que sangraron durante los días anteriores a la diálisis (N = 12/25 frente a 8/32), el día de la diálisis (23/44 frente a 14/51) y los días después de la diálisis (8/34 frente a 5/44), en comparación con los pacientes tratados con heparina durante los mismos periodos.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Debido a la inestabilidad química, la elevada potencia y la corta semivida del epoprostenol, no se ha considerado apropiado ningún análisis preciso y exacto para la cuantificación del epoprostenol en líquidos biológicos.

El epoprostenol administrado por vía intravenosa se distribuye rápidamente desde la sangre a los tejidos.

A pH y temperatura fisiológicos normales, el epoprostenol se descompone espontáneamente a 6-oxo-prostaglandina F<sub>1</sub> alfa, aunque existe cierta degradación enzimática en otros productos.

Tras la administración de epoprostenol radiomarcado en humanos, se encontraron al menos 16 metabolitos, 10 de los cuales fueron identificados estructuralmente.

A diferencia de muchas otras prostaglandinas, el epoprostenol no se metaboliza durante su paso por la circulación pulmonar.

En humanos, se prevé que la semivida de la descomposición espontánea a 6-oxo-prostaglandina F<sub>1</sub> alfa no supere los 6 minutos, pudiendo ser tan solo de 2 a 3 minutos, tal y como se ha determinado a partir de velocidades de degradación *in vitro* de epoprostenol en sangre humana completa.

Tras la administración de epoprostenol radiomarcado a humanos, las recuperaciones de radiactividad en orina y heces fueron del 82 % y del 4 %, respectivamente.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción y el desarrollo. No se han realizado estudios de larga duración en animales para determinar el potencial carcinogénico del epoprostenol.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Polvo para solución para perfusión:

Sacarosa

Arginina

Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)

Disolvente para uso parenteral:

Agua para inyecciones

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

### **6.3 Periodo de validez**

Polvo y disolvente para solución para perfusión: 3 años

*Periodo de validez de la solución reconstituida/diluida para perfusión:*

La solución reconstituida se debe diluir inmediatamente hasta la concentración final.

La solución diluida debe conservarse en el depósito de administración del fármaco para protegerla de la luz y se puede conservar durante un máximo de 8 días a una temperatura de 2 °C a 8 °C.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento (polvo para solución para perfusión/polvo y disolvente para solución para perfusión) no requiere ninguna temperatura especial de conservación. No congelar.  
El disolvente no contiene conservantes; por lo tanto, cada vial se debe utilizar solo una vez y a continuación desecharlo.

La solución reconstituida se debe diluir inmediatamente hasta la concentración final (ver sección 4.2, sección 6.3 y sección 6.6).

VELETRI diluido a la concentración final en el depósito de administración del fármaco según las indicaciones se puede administrar a temperatura ambiente (25 °C) inmediatamente después de su dilución o tras su conservación durante un máximo de 8 días a una temperatura de 2 °C a 8 °C, según las condiciones de uso indicadas en la Tabla 2 de la sección 6.6. No exponer la solución totalmente diluida a la luz solar directa.

## 6.5 Naturaleza y contenido del envase

*Polvo para solución para perfusión:*

Vial de vidrio de tipo I, transparente, de 10 ml, con tapón de goma y una cápsula de aluminio desprendible (con disco blanco para la formulación de 0,5 mg/vial y disco rojo para la formulación de 1,5 mg/vial).

*Disolvente para uso parenteral:*

Envases de plástico fabricados en polietileno de baja densidad. El frasco está cerrado con un disco de goma de tipo I sin látex, fijado con una cápsula.

Tamaños de envases:

Hipertensión arterial pulmonar

Hay disponibles 4 tamaños de envases para su uso en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar:

- Un vial de 0,5 mg de polvo y un vial de disolvente.
- Un vial de 1,5 mg de polvo y un vial de disolvente.
- Un vial de 0,5 mg de polvo.
- Un vial de 1,5 mg de polvo.

Diálisis renal

Hay disponibles 2 tamaños de envase para su uso en el tratamiento de la diálisis renal:

- Un vial de 0,5 mg de polvo y un vial de disolvente.
- Un vial de 0,5 mg de polvo.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Las bombas ambulatorias recomendadas para ser utilizadas en la administración de VELETRI incluyen:

- CADD-Legacy 1
- CADD-Legacy PLUS
- CADD-Solis VIP (perfil de infusión variable)

Fabricadas por Smiths Medical.

Los accesorios de las bombas compatibles con la administración de VELETRI incluyen:

- Depósitos Medication Casete CADD desechables de 50 ml y 100 ml de Smiths Medical.
- Equipo de perfusión CADD con filtro en línea de 0,2 micras (set de extensión CADD con luer macho, filtro de 0,2 micras de eliminación de aire, grapa y válvula antirreflujo integral con luer macho) de Smiths Medical.

En base a los datos disponibles de las pruebas internas e instrucciones de uso del fabricante de los accesorios, entre los materiales posiblemente compatibles para la preparación y la administración se incluyen:

- Acrílicos
- Acrilonitrilo butadieno estireno (ABS)
- Policarbonato
- Polietersulfona
- Polipropileno
- Politetrafluoroetileno (PTFE)
- Poliuretano
- Cloruro de polivinilo (PVC) (plastificado con DEHP)
- Silicona

Se desconoce si el tereftalato de polietileno (PET) y el tereftalato de polietilenglicol (PETG) son compatibles con VELETRI, ya que estos materiales no se han probado con VELETRI, por lo que no se recomienda su uso.

Se recomienda que la bomba de perfusión no esté en contacto permanente con la piel, para evitar desviaciones de temperatura del casete.

Al conectar el equipo de perfusión, asegúrese que no hay solución diluida en el espacio entre el sistema de acceso intravenoso y el luer lock. Las primeras gotas que salen del equipo de perfusión se deben limpiar a fondo antes de conectar el equipo de perfusión al sistema de acceso intravenoso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

El disolvente no contiene conservantes; por lo tanto, cada vial se debe utilizar solo una vez y a continuación desecharlo.

La estabilidad de las soluciones de VELETRI depende del pH.

El polvo para la solución para perfusión se debe reconstituir utilizando el disolvente que se incluye.

Cualquier dilución posterior se debe realizar con el mismo diluyente utilizado para la reconstitución del polvo estéril liofilizado.

### **Reconstitución, dilución y cálculo de la velocidad de perfusión:**

Se debe tener un cuidado especial en la preparación de la perfusión y en el cálculo de la velocidad de perfusión. Se debe seguir cuidadosamente el procedimiento descrito a continuación.

La reconstitución y dilución se deben realizar en condiciones asépticas.

### **Diálisis renal**

Hay disponible 2 tamaños de envase para su uso en el tratamiento de la diálisis renal:

- 1 vial que contiene VELETRI estéril liofilizado, equivalente a 0,5 mg de VELETRI suministrado con un frasco de 100 ml de disolvente.
- 1 vial que contiene VELETRI estéril liofilizado, equivalente a 0,5 mg de VELETRI suministrado solo.

### **Reconstitución:**

Extraer 5 ml del diluyente en una jeringa estéril, inyectar el contenido de la jeringa en el vial que contiene VELETRI y agitar suavemente hasta que se haya disuelto el polvo. Se debe examinar la solución reconstituida antes de proceder a su dilución. Se prohíbe su uso en caso de que presente partículas o decoloración. La eliminación de la solución reconstituida no utilizada se realizará de acuerdo con la normativa local.

### **Dilución:**

La solución reconstituida se debe diluir inmediatamente hasta la concentración final. Cualquier dilución posterior se debe realizar con el mismo diluyente utilizado para la reconstitución del polvo estéril liofilizado.

### Cálculo de la velocidad de perfusión:

La velocidad de perfusión se puede calcular a partir de la siguiente fórmula:

$$\text{Velocidad de perfusión (ml/min)} = \frac{\text{Dosis (ng/kg/min)} \times \text{peso corporal (kg)}}{\text{Concentración de la solución (ng/ml)}}$$

$$\text{Velocidad de perfusión (ml/h)} = \text{Velocidad de perfusión (ml/min)} \times 60$$

Una dilución empleada frecuentemente es 2.000 ng/ml de VELETRI:

Dosis (ng/kg/min)	Peso corporal (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
	Caudal en <b>ml/h</b>							

### Hipertensión arterial pulmonar

Hay disponibles 4 tamaños de envases para su uso en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar:

- 1 vial que contiene VELETRI estéril liofilizado, equivalente a 0,5 mg de VELETRI suministrado con un frasco de 100 ml de disolvente.
- 1 vial que contiene VELETRI estéril liofilizado, equivalente a 1,5 mg de VELETRI suministrado con un frasco de 100 ml de disolvente.
- 1 vial que contiene VELETRI estéril liofilizado, equivalente a 0,5 mg de VELETRI suministrado solo.
- 1 vial que contiene VELETRI estéril liofilizado, equivalente a 1,5 mg de VELETRI suministrado solo.

Inicialmente se debe utilizar el envase que contenga el disolvente para uso parenteral. Durante el tratamiento crónico con VELETRI, la concentración final de la solución se puede aumentar añadiendo otro vial de 0,5 mg o 1,5 mg de VELETRI liofilizado.

### Reconstitución:

Extraer 5 ml del diluyente en una jeringa estéril, inyectar el contenido de la jeringa en el vial que contiene VELETRI y agitar suavemente hasta que se haya disuelto el polvo. Se debe examinar la solución reconstituida antes de proceder a su dilución. Se prohíbe su uso en caso de que presente partículas o decoloración. La eliminación de la solución reconstituida no utilizada se realizará de acuerdo con la normativa local.

### Dilución:

La solución reconstituida se debe diluir inmediatamente hasta la concentración final. Cualquier dilución posterior se debe realizar con el mismo diluyente utilizado para la reconstitución del polvo estéril liofilizado. Cuando VELETRI se administra de forma crónica, se debe preparar en un depósito de administración del fármaco apropiado para la bomba de perfusión. Solo se deben usar equipos de perfusión con un filtro en línea de 0,22 micras situado entre la bomba de perfusión y el catéter venoso central. Se recomienda utilizar filtros con membrana hidrofílica de polietersulfona. El equipo de perfusión y el filtro en línea se deben cambiar al menos cada 48 horas (ver sección 4.4).

El vial que contiene 0,5 mg de epoprostenol se debe utilizar para la preparación de soluciones con concentraciones finales inferiores a 15.000 ng/ml.

La Tabla 1 ofrece ejemplos para la preparación de concentraciones frecuentemente usadas de las soluciones de VELETRI. Cada vial es de un solo uso.

**Tabla 1: Concentraciones usadas frecuentemente. Ejemplos de reconstitución y dilución**

Concentración final (ng/ml)	Instrucciones:
3.000 ng/ml	Disolver el contenido de un vial de 0,5 mg con 5 ml de disolvente. Extraer 3 ml del contenido del vial y añadirlo a un volumen suficiente del mismo diluyente para obtener un total de 100 ml.
5.000 ng/ml	Disolver el contenido de un vial de 0,5 mg con 5 ml de disolvente. Extraer todo el contenido del vial y añadirlo a un volumen suficiente del mismo diluyente para obtener un total de 100 ml.
10.000 ng/ml	Disolver el contenido de dos viales de 0,5 mg con 5 ml de disolvente cada uno. Extraer todo el contenido del vial y añadirlo a un volumen suficiente del mismo diluyente para obtener un total de 100 ml.
15.000 ng/ml*	Disolver el contenido de un vial de 1,5 mg con 5 ml de disolvente. Extraer todo el contenido del vial y añadirlo a un volumen suficiente del mismo diluyente para obtener un total de 100 ml.
30.000 ng/ml*	Disolver el contenido de dos viales de 1,5 mg con 5 ml de disolvente cada uno. Extraer todo el contenido del vial y añadirlo a un volumen suficiente del mismo diluyente para obtener un total de 100 ml.
30.000 ng/ml*	Disolver el contenido de un vial de 1,5 mg con 5 ml de disolvente. Extraer todo el contenido del vial y añadirlo a un volumen suficiente del mismo diluyente para obtener un total de 50 ml.

\* En la administración de VELETRI a largo plazo pueden ser necesarias soluciones con concentraciones finales mayores.

VELETRI diluido hasta la concentración final en el depósito de administración del fármaco como se ha indicado se puede administrar inmediatamente a temperatura ambiente (25 °C), o, si se almacena, durante un máximo de 8 días a una temperatura de 2 °C a 8 °C, según las condiciones de uso indicadas en la Tabla 2.

**Tabla 2: Duración máxima de la administración (horas) a temperatura ambiente (25 °C) de las soluciones completamente diluidas conservadas en el depósito de administración del fármaco**

Intervalo de concentraciones finales	Administración inmediata	Si se conserva durante un máximo de 8 días a una temperatura de 2 °C a 8 °C
≥ 3.000 ng/ml y < 15.000 ng/ml	48 horas	24 horas
≥ 15.000 ng/ml	48 horas	48 horas

No exponer la solución totalmente diluida a la luz solar directa.

#### **Cálculo de la velocidad de perfusión:**

La velocidad de perfusión se puede calcular a partir de la siguiente fórmula:

$$\text{Velocidad de perfusión (ml/min)} = \frac{\text{Dosis (ng/kg/min)} \times \text{peso corporal (kg)}}{\text{Concentración de la solución (ng/ml)}}$$

$$\text{Velocidad de perfusión (ml/h)} = \text{Velocidad de perfusión (ml/min)} \times 60$$

A continuación, se muestran ejemplos para algunas concentraciones habitualmente usadas en la hipertensión arterial pulmonar.

**Tabla 3: Velocidades de perfusión para VELETRI a una concentración de 5.000 ng/ml**

Ejemplo de dosificación usando una concentración de 5.000 ng/ml										
Dosis (ng/kg/min)	Peso corporal (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
	Caudal en ml/h									

**Tabla 4: Velocidades de perfusión para VELETRI a una concentración de 15.000 ng/ml**

Ejemplo de dosificación usando una concentración de 15.000 ng/ml								
Dosis (ng/kg/min)	Peso corporal (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
	Caudal en ml/h							

**Tabla 5: Velocidades de perfusión para VELETRI a una concentración de 30.000 ng/ml**

Ejemplo de dosificación usando una concentración de 30.000 ng/ml									
Dosis (ng/kg/min)	Peso corporal (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	
	Caudal en ml/h								

En la administración de VELETRI a largo plazo pueden ser necesarias dosis más altas, y por lo tanto, soluciones más concentradas.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

VELETRI 0,5 mg Polvo y disolvente para solución para perfusión, N° de Registro: 81.076  
VELETRI 1,5 mg Polvo y disolvente para solución para perfusión, N° de Registro: 81.077

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: Junio 2016

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

10/2022

*Puede acceder a información detallada y actualizada sobre este medicamento escaneando con su teléfono móvil (smartphone) el código QR incluido en el prospecto. También puede acceder a esta información en la siguiente dirección de internet: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>*