

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VELETRI® 0,5 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
VELETRI® 1,5 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 0,531 mg Epoprostenol-Natrium, entsprechend 0,5 mg Epoprostenol.

1 ml der rekonstituierten Lösung enthält 0,1 mg Epoprostenol (als Epoprostenol-Natrium) (0,5 mg Epoprostenol in 5 ml Lösungsmittel).

Jede Durchstechflasche enthält 1,593 mg Epoprostenol-Natrium, entsprechend 1,5 mg Epoprostenol.

1 ml der rekonstituierten Lösung enthält 0,3 mg Epoprostenol (als Epoprostenol-Natrium) (1,5 mg Epoprostenol in 5 ml Lösungsmittel).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Weißes bis grau-weißes Pulver
Für pH-Wert der verdünnten Lösung siehe Abschnitt 4.4

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

VELETRI wird angewendet bei:

Pulmonal arterieller Hypertonie

VELETRI wird angewendet zur Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) (idiopathische oder erbliche PAH und PAH in Verbindung mit Bindegeweberkrankungen) bei Patienten mit Symptomen der WHO-Funktionsklasse (WHO-FC) III–IV zur Verbesserung der Belastungsfähigkeit (siehe Abschnitt 5.1).

Renaler Dialyse

VELETRI wird angewendet bei Hämodialyse in Notfallsituationen, wenn bei der Anwendung von Heparin ein hohes Risiko besteht, Blutungen auszulösen oder zu verschlechtern, oder wenn Heparin aus einem anderen Grund kontraindiziert ist (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung**Pulmonal arterielle Hypertonie**

VELETRI ist nur indiziert zur intravenösen Dauerinfusion.

Die Behandlung darf nur von einem Arzt begonnen und überwacht werden, der in der Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie erfahren ist.

Kurzzeitige (akute) Dosisbestimmung

Dieses Verfahren sollte in einem Krankenhaus mit entsprechender Reanimationsausrüstung durchgeführt werden.

Das Verfahren der kurzzeitigen Anwendung zur Dosisbestimmung, angewendet entweder über einen peripheren oder zentralen Venenkatheter, wird für die Bestimmung der Langzeit-Infusionsrate benötigt. Die Infusion wird mit 2 ng/kg/min begonnen und

dann in Schritten von 2 ng/kg/min alle 15 Minuten oder länger erhöht, bis der maximale hämodynamische Nutzen erreicht wird oder bis dosislimitierende pharmakologische Effekte auftreten.

Wenn die anfängliche Infusionsrate von 2 ng/kg/min nicht vertragen wird, sollte eine niedrigere, für den Patienten besser verträgliche Dosierung, ermittelt werden.

Langzeit-Dauerinfusion

Die Langzeit-Dauerinfusion von VELETRI sollte über einen zentralen Venenkatheter erfolgen. Kurzzeitige periphere i.v.-Infusionen können angewendet werden, bis der zentrale Zugang gelegt ist. Langzeitinfusionen sollten mit Dosierungen begonnen werden, die um 4 ng/kg/min unterhalb der maximal verträglichen Infusionsrate liegen, die durch die Kurzeitdosierung ermittelt wurde. Wenn die maximal tolerierte Infusionsrate 5 ng/kg/min oder weniger beträgt, sollte die Langzeitinfusion mit 1 ng/kg/min begonnen werden.

Dosisanpassung

Die Änderungen der Langzeitinfusionsrate sollten aufgrund des Fortbestehens, des Wiederauftretens oder der Verschlechterung der Symptome der pulmonal arteriellen Hypertonie beim Patienten oder aufgrund des Auftretens von unerwünschten Reaktionen in Folge von zu hohen Dosen von VELETRI vorgenommen werden.

Im Allgemeinen wird erwartet, dass im Laufe der Zeit eine Erhöhung der anfänglichen Langzeitdosis notwendig ist. Eine Dosiserhöhung sollte in Betracht gezogen werden, wenn die Symptome der pulmonal arteriellen Hypertonie weiterbestehen oder nach Besserung erneut auftreten. Die Infusionsraten sollten in Zeitabständen, die ausreichen, um das klinische Ansprechen zu beurteilen, in Schritten von 1 bis 2 ng/kg/min erhöht werden. Diese Zeitabstände sollten mindestens 15 Minuten betragen. Nachdem eine neue Infusionsrate eingestellt wurde, sollte der Patient beobachtet und sein Blutdruck liegend und stehend sowie seine Herzfrequenz mehrere Stunden lang überwacht werden, um sicherzustellen, dass die neue Dosis vertragen wird.

Während der Langzeitinfusion kann das Auftreten dosisabhängiger pharmakologischer Effekte ähnlich jener während der Bestimmung der Infusionsrate eine Verringerung der Infusionsrate erfordern, jedoch können unerwünschte Reaktionen fallweise ohne Dosisanpassung abklingen. Eine Dosisreduktion sollte in Schritten von jeweils 2 ng/kg/min alle 15 Minuten oder länger erfolgen, bis die dosislimitierenden Effekte verschwinden. Ein plötzliches Absetzen von VELETRI oder eine plötzliche, starke Reduktion der Infusionsrate sollte aufgrund des potentiell tödlichen Reboundeffekts (siehe Abschnitt 4.4) vermieden werden. Außer in lebensbedrohenden Situationen (z. B. bei Bewusstlosigkeit, Kollaps etc.) darf die Infusionsrate von VELETRI nur nach Absprache mit dem Arzt angepasst werden.

Renale Dialyse

VELETRI ist nur zur Dauerinfusion entweder intravenös oder in den arteriellen Einlass des Dialysators geeignet.

Das folgende Infusionsschema hat sich bei Erwachsenen als wirksam erwiesen:

- Vor der Dialyse: 4 ng/kg/min intravenös für 15 Minuten.
- Während der Dialyse: 4 ng/kg/min in den arteriellen Einlass des Dialysators.

Die Infusion ist bei Abschluss der Dialyse zu beenden.

Die für die Hämodialyse empfohlene Dosierung darf nur dann überschritten werden, wenn eine sorgfältige Überwachung des Blutdrucks des Patienten sichergestellt ist.

Ältere Patienten

Es gibt keine ausreichenden Daten für die Anwendung von VELETRI bei renaler Dialyse und bei pulmonal arterieller Hypertonie bei Patienten über 65 Jahre. Im Allgemeinen muss bei älteren Patienten die Dosierung vorsichtig erfolgen angesichts einer möglicherweise reduzierten hepatischen, renalen (bei pulmonal arterieller Hypertonie) oder kardialen Funktion, Begleiterkrankungen oder anderer Arzneimitteltherapien.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von VELETRI bei Kindern ist bisher noch nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Die Langzeitbehandlung mit VELETRI erfolgt über einen intravenösen Zugang über einen Zentralvenenkatheter und eine tragbare Infusionspumpe. Der Patient muss in allen Aspekten des Umgangs mit dem Zentralvenenkatheter, in der aseptischen Herstellung der intravenös injizierbaren VELETRI-Lösung und in der Vorbereitung und der Erneuerung des Medikamentenverabreichungs-Reservoirs (Medikamentenkassette) der Infusionspumpe sowie des Verlängerungssets angemessen geschult werden.

Zusätzliche Informationen zu potenziell geeigneten Materialien und tragbaren Pumpen sowie Anweisungen zum Anschluss des i.v.-Kathetersystems bei Anwendung von VELETRI, sind in Abschnitt 6.6 aufgeführt.

Reduzierung des Risikos von Katheterbedingten Blutinfektionen (z. B. Sepsis)

Die Empfehlungen in Abschnitt 4.4 und im Folgenden müssen besonders sorgfältig beachtet werden, da dies helfen sollte, das Risiko von Katheterbedingten Blutinfektionen zu reduzieren.

Bei der Pflege des Zentralvenenkatheters und der Katheteraustrittsstelle müssen anerkannte medizinische Grundsätze befolgt werden.

Es dürfen nur Verlängerungssets mit einem 0,22 Mikrometer-Filtereinheit verwendet werden, der sich zwischen der Infusionspumpe und dem Zentralvenenkatheter befindet. Es wird empfohlen, Filter mit einer hydrophilen Polyethersulfon-Membran zu verwenden. Das Verlängerungsset mit integriertem Filter muss mindestens alle 48 Stunden erneuert werden (siehe Abschnitt 6.6).

Herstellung einer intravenös injizierbaren VELETRI-Lösung

Rekonstituierte Lösungen müssen vor der weiteren Verdünnung überprüft werden. Bei Verfärbung oder bei Auftreten von Partikeln ist die Anwendung verboten. Rekonstituierte Lösungen müssen sofort weiter auf die Endkonzentration verdünnt werden.

VELETRI® 0,5 mg/-1,5mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

VELETRI darf nicht als Bolusinjektion angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die durch eine schwere linksventrikuläre Dysfunktion verursacht wird.
- Keine dauerhafte Anwendung bei Patienten, die während der Dosis-Bestimmung ein Lungenödem entwickelt haben.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der pH-Wert der verdünnten, gebrauchsfertigen Lösung nimmt mit der Verdünnung ab und reicht von 12,0 für eine Konzentration von 90.000 ng/ml über 11,7 für eine Konzentration von 45.000 ng/ml bis 11,0 für eine Konzentration von 3.000 ng/ml. Daher muss die periphere intravenöse Anwendung unter Verwendung niedriger Konzentrationen ausschließlich auf kurze Zeiträume beschränkt werden.

Aufgrund des hohen pH-Werts der fertigen Infusionslösung muss darauf geachtet werden, eine Extravasation während der Anwendung und damit das Risiko von lokalen Gewebeschäden zu vermeiden.

VELETRI ist ein starker pulmonaler und systemischer Vasodilatator. Die während der Infusion auftretenden kardiovaskulären Wirkungen klingen innerhalb von 30 Minuten nach Beenden der Infusion ab.

VELETRI ist ein starker Inhibitor der Thrombozytenaggregation. Deshalb sollte das erhöhte Risiko für hämorrhagische Komplikationen in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Patienten mit anderen Risikofaktoren für Blutungen (siehe Abschnitt 4.5).

Bei starkem Blutdruckabfall während der Anwendung von VELETRI muss die Dosis verringert oder die Infusion abgebrochen werden. Bei Überdosierung kann der Blutdruckabfall massiv sein und bis zur Bewusstlosigkeit führen (siehe Abschnitt 4.9).

Blutdruck und Herzfrequenz sollten während der Anwendung von VELETRI überwacht werden.

VELETRI kann die Herzfrequenz sowohl verringern als auch erhöhen. Es wird vermutet, dass diese Änderung sowohl von der basalen Herzfrequenz als auch von der Infusionsrate des angewendeten VELETRI abhängt.

Die Wirkungen von VELETRI auf die Herzfrequenz können durch die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, welche die kardiovaskulären Reflexe beeinflussen, maskiert werden.

Äußerste Vorsicht ist bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung angebracht.

Es wurde über erhöhte Serum-Glukosespiegel berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Das Lösungsmittel enthält kein Konservierungsmittel, daher sollte jede Durchstechflasche nur einmal verwendet und dann weggeworfen werden.

Pulmonal arterielle Hypertonie

Bei einigen Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie traten während der Dosistatration pulmonale Ödeme auf, welche mit einer pulmonal veno-okklusiven Erkrankung assoziiert sein können. VELETRI darf nicht dauerhaft bei Patienten angewendet werden, die während der Dosisanpassung pulmonale Ödeme entwickeln (siehe Abschnitt 4.3).

Ein plötzliches Absetzen oder eine Unterbrechung der Infusion muss vermieden werden, außer in lebensbedrohlichen Situationen. Eine abrupte Unterbrechung der Therapie kann ein Rebound der pulmonal arteriellen Hypertonie verursachen, was zu Schwindel, Asthenie, verstärkter Dyspnoe oder zum Tod führen kann (siehe Abschnitt 4.2).

VELETRI wird als Dauerinfusion mittels einer kleinen tragbaren Infusionspumpe über einen permanenten Zentralvenenkatheter angewendet. Daher erfordert die Therapie mit VELETRI die Bereitschaft des Patienten zur sterilen Vorbereitung und Anwendung des Arzneimittels, eine sorgfältige Pflege des zentralvenösen Dauerkatheters sowie den Zugang zu einer intensiven und fortlaufenden Patientenschulung.

Aseptische Bedingungen müssen bei der Zubereitung des Arzneimittels und der Pflege des Katheters eingehalten werden. Selbst kurze Unterbrechungen der VELETRI-Zufuhr können zu einer raschen Verschlechterung der Symptomatik führen. Die Entscheidung, VELETRI bei pulmonal arterieller Hypertonie anzuwenden, muss auf dem Verständnis des Patienten basieren, dass sich die Therapie mit VELETRI mit hoher Wahrscheinlichkeit über einen langen Zeitraum, möglicherweise über Jahre erstrecken wird, und die Fähigkeit des Patienten, einen permanenten i.v.-Katheter sowie eine Infusionspumpe zu akzeptieren und zu pflegen, muss sorgfältig überlegt werden.

Renale Dialyse

Die blutdrucksenkende Wirkung von VELETRI kann während der renalen Dialyse durch die Verwendung eines Acetatpuffers in der Dialyseflüssigkeit verstärkt werden.

Während der Hämodialyse mit VELETRI sollte sichergestellt sein, dass das Herzzeitvolumen mehr als nur geringfügig zunimmt, sodass die Sauerstoffversorgung des peripheren Gewebes nicht reduziert wird.

VELETRI ist kein konventionelles Antikoagulans. Epoprostenol wurde erfolgreich anstelle von Heparin bei der renalen Dialyse verwendet, aber bei einem geringen Prozentsatz von Dialysen kam es zur Blutgerinnung im Dialysekreislauf, was einen Abbruch der Dialyse erforderte. Wenn Epoprostenol allein verwendet wird, können Messungen wie aktivierte Vollblut-Gerinnungszeit unzuverlässig sein.

Natrium

Das Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist im Wesentlichen natriumfrei.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wenn VELETRI bei Patienten angewendet wird, die gleichzeitig Antikoagulantien erhalten, ist die standardmäßige Überwachung der Antikoagulation ratsam.

Die gefäßerweiternde Wirkung von VELETRI kann durch die gleichzeitige Anwendung anderer Vasodilatoren verstärkt werden oder deren Effekte verstärken.

Wie andere Prostaglandin-Analoga kann VELETRI die thrombolytische Wirkung des Gewebefibrinolytikers (t-PA) durch Erhöhung der hepatischen Clearance von t-PA verringern.

Wenn nicht-steroidale Entzündungshemmer (NSARs) oder andere Arzneimittel, welche die Thrombozytenaggregation beeinflussen, gleichzeitig angewendet werden, kann VELETRI das Risiko einer Blutung erhöhen.

Patienten unter Digoxin können erhöhte Digoxinkonzentrationen nach Beginn der VELETRI-Therapie zeigen. Obwohl dies vorübergehend ist, kann es bei Patienten, die für eine Digoxin-Toxizität anfällig sind, klinische Signifikanz erlangen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Daten zur Anwendung von Epoprostenol bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

In Abwesenheit alternativer Arzneimittel kann Epoprostenol bei Frauen angewendet werden, die sich für das Fortführen der Schwangerschaft entschieden haben, trotz des bekannten Risikos der pulmonal arteriellen Hypertonie während der Schwangerschaft.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Epoprostenol oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit VELETRI unterbrochen werden.

Fertilität

Es gibt keine Daten zur Wirkung von Epoprostenol auf die Fertilität beim Menschen. Reproduktionsstudien an Tieren haben keine Wirkung auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Eine pulmonal arterielle Hypertonie und ihre Behandlung können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen.

Es gibt keine Daten zur Auswirkung von VELETRI auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bei der Verwendung in der renalen Dialyse.

4.8 Nebenwirkungen

Die unten angeführten Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen und Häufigkeit geordnet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe neben stehende Tabelle

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Das Hauptsymptom bei Überdosierung ist vermutlich Hypotonie.

Im Allgemeinen führt eine Überdosierung von VELETRI zu gesteigerten pharmakologischen Effekten des Arzneimittels (z. B. Hypotonie und Komplikationen einer Hypotonie). Bei Auftreten einer Überdosierung ist die Dosis zu verringern oder die Infusion zu unterbrechen und es sind nach Bedarf geeignete unterstützende Maßnahmen einzuleiten, z. B. Plasmavolumen-Expansion und/oder Anpassung des Pumpendurchflusses.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anti-thrombotische Mittel; Thrombozytenaggregationshemmer ausgenommen Heparin, ATC-Code: B01AC09

Der pH-Wert von VELETRI ist höher als der pH-Wert anderer Epoprostenol enthaltender Produkte.

Im Vergleich mit anderen verdünnten Epoprostenol-Lösungen, die mit Glycin gepuffert sind, enthält VELETRI L-Arginin bei geringerem Puffervermögen. Dies führt zu einem breiteren Spektrum der pH-Werte der verdünnten Lösung. Der pH-Wert nimmt mit der Verdünnung von 12,0 bei einer Konzentration von 90.000 ng/ml, 11,7 bei einer Konzentration von 45.000 ng/ml auf 11,0 bei einer Konzentration von 3.000 ng/ml ab.

Die nachstehend unter dem Untertitel „Pharmakodynamische Wirkungen“ beschriebenen Studien sind Studien, die mit einer Lösung aus Epoprostenol mit Glycinpuffer und einem pH-Wert zwischen 10,3 und 10,8 durchgeführt wurden (Flolan).

Wirkmechanismus

Epoprostenol Natrium, das Mononatriumsalz von Epoprostenol, ist ein natürlich vorkommendes Prostaglandin, das in der Intima der Blutgefäße gebildet wird. Epopros-

| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | |
|---|---|
| Häufig | Sepsis, Septikämie (hauptsächlich im Zusammenhang mit dem Kathetersystem zur Anwendung von VELETRI) ¹ |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | |
| Häufig | Verringerung der Thrombozytenzahl, Blutungen an verschiedenen Stellen (z. B.: pulmonal, gastrointestinal, Nasenbluten, intrakranial, postprozedural, retroperitoneal) |
| Unbekannt | Splenomegalie, Hypersplenismus |
| Endokrine Erkrankungen | |
| Sehr selten | Hyperthyreose |
| Psychiatrische Erkrankungen | |
| Häufig | Ängstlichkeit, Nervosität |
| Sehr selten | Erregung |
| Erkrankungen des Nervensystems | |
| Sehr häufig | Kopfschmerzen |
| Herzerkrankungen | |
| Häufig | Tachykardie ² , Bradykardie ³ |
| Unbekannt | High-Output-Herzinsuffizienz |
| Gefäßerkrankungen | |
| Sehr häufig | Gesichtsrotze (auch bei anästhesierten Patienten) |
| Häufig | Hypotonie |
| Sehr selten | Blässe |
| Unbekannt | Aszites |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums | |
| Unbekannt | Lungenödem |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | |
| Sehr häufig | Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö |
| Häufig | Abdominale Koliken, manchmal berichtet als Bauchbeschwerden |
| Gelegentlich | Mundtrockenheit |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | |
| Häufig | Hautausschlag |
| Gelegentlich | Schwitzen |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | |
| Sehr häufig | Kieferschmerzen |
| Häufig | Arthralgie |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | |
| Sehr häufig | Schmerzen (unspezifisch) |
| Häufig | Schmerzen an der Injektionsstelle*, Brustschmerzen |
| Selten | Lokale Infektionen* |
| Sehr selten | Erythem an der Injektionsstelle*, Verschluss des langen i.v.-Katheters*, Müdigkeit, Brustenge |
| Untersuchungen | |
| Unbekannt | erhöhter Serumglukose-Spiegel |

* assoziiert mit dem für Epoprostenol verwendeten Infusionssystem

¹ Es wurden Katheter-bedingte Infektionen durch Organismen berichtet, die nicht immer als pathogen angesehen wurden (einschließlich Micrococcus).

² Es wurde über Tachykardie berichtet infolge von Epoprostenol bei Dosen bis zu 5 ng/kg/min.

³ Bei gesunden Probanden kam es bei Dosierungen von mehr als 5 ng/kg/min Epoprostenol zu Bradykardie, manchmal begleitet von orthostatischer Hypotonie. Nach intravenöser Anwendung einer Dosis von 30 ng/kg/min Epoprostenol an gesunde Probanden kam es zu Bradykardie mit einem gleichzeitigen erheblichen Abfall des systolischen und diastolischen Blutdrucks.

tenol ist der stärkste bekannte Hemmer der Thrombozytenaggregation. Es ist auch ein starker Vasodilatator.

Viele Wirkungen von Epoprostenol beruhen auf der Stimulierung der Adenylatcyclase, die zu einem erhöhten intrazellulären Cyclo-Adenosin-3',5'-Monophosphat (cAMP)-Spiegel führt. Eine sequentielle Stimulierung der Adenylatcyclase gefolgt von der Aktivierung der Phosphodiesterase wurde in humanen Thrombozyten beschrieben. Erhöhte cAMP-Spiegel regulieren die intrazelluläre Kalziumkonzentration durch Stimulierung des Kalziumabbaus und so wird die Thrombozytenaggregation letztendlich durch die Reduktion des zyttoplasmatischen Kalziums gehemmt, wovon die Veränderung der Thrombozyten-

form, die Aggregation und die Freisetzungreaktion abhängen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Eine Infusion von 4 ng/kg/min über 30 Minuten hat keine signifikante Wirkung auf Herzfrequenz oder Blutdruck gezeigt, obwohl bei dieser Dosierung Gesichtsrötung auftreten kann.

Pulmonal arterielle Hypertonie

Intravenöse Infusionen von Epoprostenol von bis zu 15 Minuten zeigten einen dosisabhängigen Anstieg des Herzindex (CI) und Herzschlagvolumens (SV) sowie eine dosisabhängige Abnahme des pulmonalen vaskulären Widerstands (PVR), des pulmonalen Gesamtwiderstands (TPR) und des mittlere-

VELETRI® 0,5 mg/-1,5mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

ren systemischen arteriellen Blutdrucks (SAPm). Die Wirkungen von Epoprostenol auf den mittleren pulmonal-arteriellen Blutdruck (PAPm) bei Patienten mit idiopathischer oder vererbbarer PAH waren variabel und geringfügig.

Renale Dialyse

Die Wirkung von Epoprostenol auf die Thrombozytenaggregation ist bei einer intravenösen Gabe zwischen 2 und 16 ng/kg/min dosisabhängig. Bei einer Dosis von 4 ng/kg/min und höher wird eine signifikante Hemmung der Aggregation, induziert durch Adenosindiphosphat, beobachtet.

Es hat sich gezeigt, dass die Wirkung auf die Thrombozyten innerhalb von 2 Stunden nach Beenden der Infusion abklingt. Die durch Epoprostenol hervorgerufenen hämodynamischen Veränderungen kehren innerhalb von 10 Minuten nach Beenden einer 60-minütigen Infusion von 1 bis 16 ng/kg/min zum Ausgangswert zurück.

Höhere Dosierungen von Epoprostenol (20 ng/kg/min) lösen zirkulierende Thrombozytenaggregate auf und erhöhen die kutane Blutungszeit um das bis zu Zweifache.

Epoprostenol potenziert die antikoagulatorische Aktivität von Heparin um ca. 50 % und reduziert möglicherweise die Freisetzung des Heparin neutralisierenden Faktors.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Pulmonal arterielle Hypertonie

In 2 prospektiven, offenen, randomisierten Studien mit einer Dauer von 8 (N = 25) und 12 Wochen (N = 81) wurden kontinuierliche Dauerinfusionen von Epoprostenol bei Patienten mit idiopathischer oder vererbbarer PAH untersucht, wobei Epoprostenol plus konventionelle Therapie mit konventioneller Therapie allein verglichen wurde. Die konventionelle Therapie variierte bei den Patienten und schloss einige oder alle der folgenden Therapien ein: Antikoagulantien bei fast allen Patienten; orale Vasodilatoren, Diuretika, Digoxin bei der Hälfte bis zwei Drittel der Patienten; zusätzlicher Sauerstoff bei ungefähr der Hälfte der Patienten. Bis auf 2 Patienten mit New York Heart Association (NYHA)-Funktionsklasse II gehörten alle Patienten entweder der NYHA-Funktionsklasse III oder IV an. Da die Ergebnisse dieser 2 Studien ähnlich waren, werden die gepoolten Ergebnisse beschrieben. Der kombinierte mittlere Ausgangswert des 6-Minuten-Gehtests (6MWT) lag in der konventionellen Therapiegruppe bei 266 Meter und in der Gruppe Epoprostenol plus konventionelle Therapie bei 301 Meter.

Die Verbesserungen gegenüber den Ausgangswerten für Herzindex (0,33 vs. -0,12 l/min/m²), Herzschlagvolumen (6,01 vs. -1,32 ml), arterielle Sauerstoffsättigung (1,62 vs. -0,85 %), mittleren pulmonal-arteriellen Blutdruck (-5,39 vs. 1,45 mmHg), mittleren rechts-atrialen Druck (-2,26 vs. 0,59 mmHg), pulmonalen vaskulären Gesamtwiderstand (-4,52 vs. 1,41 Wood-Einheiten, WE), pulmonalen vaskulären Widerstand (-3,60 vs. 1,27 WE) und den systemischen Gefäßwiderstand (-4,31 vs. 0,18 WE) bei Patienten, die langfristig Epoprostenol erhielten, gegenüber den Patienten

ohne Epoprostenol-Therapie unterschieden sich statistisch signifikant. Der mittlere systemische arterielle Druck unterschied sich statistisch nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen (-4,33 vs. -3,05 mmHg). Die hämodynamischen Verbesserungen blieben in einer offenen, nicht randomisierten Studie mit fortgeführter Epoprostenoltherapie für mindestens 36 Monate bestehen.

Eine statistisch signifikante Verbesserung der Belastungsfähigkeit ($p = 0,001$), gemessen mittels 6MWT, wurde bei Patienten beobachtet, die neben konventioneller Therapie Epoprostenol kontinuierlich intravenös (N = 52) für 8 oder 12 Wochen erhielten, verglichen mit jenen, die lediglich eine konventionelle Therapie (N = 54) erhielten (kombinierte Veränderung der Woche 8 und 12 vom Ausgangswert: Median 49 vs. -4 Meter; Mittelwert 55 vs. -4 Meter). Verbesserungen waren bereits während der ersten Therapiewoche sichtbar. Am Ende des Behandlungszeitraums in der 12-wöchigen Studie war das Überleben der Patienten in der NYHA-Funktionsklasse III und IV verbessert. Acht von 40 (20%) Patienten, die lediglich eine konventionelle Therapie erhielten, verstarben, während keiner der 41 Patienten, die Epoprostenol erhielten, verstarb ($p = 0,003$).

Bei Patienten mit PAH in Verbindung mit Bindegeweberkrankungen wurde Epoprostenol in einer offenen, prospektiven, randomisierten, zwölfwöchigen Studie untersucht, dabei wurde Epoprostenol plus konventionelle Therapie (N = 56) mit konventioneller Therapie allein (N = 55) verglichen. Bis auf 5 Patienten in der NYHA-Funktionsklasse II gehörten alle Patienten entweder der Funktionsklasse III oder IV an. Die konventionelle Therapie variierte bei den Patienten und schloss folgende Therapien ein: Antikoagulantien bei fast allen Patienten, zusätzlich Sauerstoff und Diuretika bei zwei Drittel der Patienten, orale Vasodilatoren bei 40 % der Patienten und Digoxin bei einem Drittel der Patienten. Primärer Endpunkt dieser Studie war die Verbesserung des 6MWT. Der mittlere Ausgangswert lag bei 240 Metern unter konventioneller Therapie und bei 270 Metern unter konventioneller Therapie plus Epoprostenol. Bei Patienten unter Epoprostenol verglichen mit Patienten unter rein konventioneller Therapie wurde ein statistisch signifikanter Anstieg von CI und eine statistisch signifikante Abnahme von PAPm, RAPm, PVR und SAPm nach 12 Wochen beobachtet.

Nach 12 Wochen zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung ($p < 0,001$) der 6MWT im Vergleich zum Ausgangswert bei den Patienten unter Epoprostenol und konventioneller Therapie verglichen mit den Patienten unter konventioneller Therapie allein (Median: 63,5 vs. -36,0 Meter; Mittelwert: 42,9 vs. -40,7 Meter).

Die Verbesserungen waren bei manchen Patienten bereits am Ende der ersten Therapiewoche ersichtlich. Ein Anstieg der Belastungsfähigkeit wurde begleitet von einer statistisch signifikanten Verbesserung der Dyspnoe, gemessen mittels Borg-Dyspnoe-Index. Nach 12 Wochen verbesserte sich die NYHA-Funktionsklasse bei 21 von 51

(41%) Patienten unter Epoprostenol, wohingegen bei 48 Patienten unter rein konventioneller Therapie keine Verbesserung beobachtet wurde. Allerdings blieb die NYHA-Funktionsklasse bei der Mehrzahl der Patienten in beiden Behandlungsgruppen (28/51 Patienten [55%] unter Epoprostenol und 35/48 Patienten [73%] unter konventioneller Therapie allein) unverändert und 2/51 Patienten (4%) unter Epoprostenol und 13/48 Patienten (27%) unter rein konventioneller Therapie zeigten eine Verschlechterung.

Ein statistisch signifikanter Unterschied im Überleben über 12 Wochen wurde bei den Patienten in Verbindung mit Bindegeweberkrankungen unter Epoprostenol verglichen mit konventioneller Therapie nicht beobachtet. Am Ende des Behandlungszeitraums waren 4 von 56 (7%) Patienten, die Epoprostenol erhielten, verstorben, während 5 von 55 (9%) Patienten unter konventioneller Therapie verstorben waren.

Renale Dialyse

Sechs Heparin-kontrollierte Studien und fünf Studien unter Notfallbedingungen untersuchten den Einsatz von Epoprostenol im allgemeinen Management der renalen Dialyse bei Anwendung verschiedener Techniken. Primäre Wirksamkeitseindpunkte schlossen intradialytische Entfernung von BUN (Blood Urea Nitrogen) und Kreatinin, intradialytische Entfernung von Flüssigkeit (Ultrafiltration) und Gerinnung im extrakorporalen Kreislauf ein.

In größeren, kontrollierten Studien und Notfallstudien kam es bei 9% (N = 56) aller Epoprostenol-Dialysen und in < 1% (N = 1) der Heparin-Dialysen zu stärkerer Blutgerinnung (Dialyse dauerhaft ausgesetzt oder Wechsel der künstlichen Niere erforderlich). Die meisten Epoprostenol-Dialysen (67%), die einen Wechsel der künstlichen Niere benötigten, wurden daraufhin mit Epoprostenol fortgeführt und ohne Gerinnungskomplikationen beendet. Jedoch waren 9 von 27 Epoprostenol-Dialysen auch nach mehreren Versuchen nicht erfolgreich.

Unabhängig von technischen Schwierigkeiten, die bei beiden Behandlungen selten auftraten, kam es bei 93% aller Epoprostenol-Dialysen und bei 99% aller Heparin-Dialysen nicht zu einer höhergradigen, die Dialyse limitierenden Gerinnungsaktivierung.

Eine geringgradige Gerinnungsaktivierung (interventionsbedürftig, aber ohne Notwendigkeit eines dauerhaften Aussetzens der Dialyse oder Änderung der künstlichen Niere) wurde häufiger während Epoprostenol-Dialyse als während Heparin-Dialyse berichtet. 5% (N = 32) der Dialysen, die Epoprostenol verwendeten, und keine der Dialysen, die Heparin verwendeten, zeigten eine geringgradige Gerinnungsaktivierung. Eine erkennbare Gerinnungsaktivierung (ohne Notwendigkeit einer Intervention) wurde zusätzlich bei 31% der Epoprostenol-Dialysen und 5% der Heparin-Dialysen berichtet.

Um zu zeigen, dass Patienten unter renaler Dialyse und erhöhtem Risiko für Blutungen weniger häufig unter Epoprostenol als unter Heparin bluten, wurden 2 große, prospektive, kontrollierte Studien durchgeführt. Jeder Patient wurde zu einer Sequenz von Heparin-

rin- oder Epoprostenol-Dialysen randomisiert und erhielt bei der einen Studie bis zu 6 Dialysen und bei der anderen Studie bis zu 3 Dialysen.

Das Blutungsrisiko wurde wie folgt definiert:

- Sehr hohes Risiko – Auftreten von akuten Blutungen am Anfang der Dialyse
- Hohes Risiko – eine akute Blutung in den 3 Tagen vor Dialysebeginn, die während der Prädialysephase gestoppt wurde; oder chirurgische oder traumatische Wunden in den 3 Tagen vor der Dialyse.

Zwölf Patienten mit sehr hohem Risiko für Blutungen erhielten 35 Epoprostenol-Dialysen und 11 Patienten erhielten 28 Heparin-Dialysen in großen, kontrollierten Studien. Sechzehn Patienten erhielten 24 Epoprostenol-Dialysen in Studien unter Notfallbedingungen.

Bei Zusammenfassung aller großen kontrollierten Studien mit Kombination aller Dialysen für die jeweilige Behandlung (Heparin oder Epoprostenol) kam es im gleichen Zeitraum während des Tages vor der Dialyse (N = 13/17 vs. 8/23), am Dialysetag (N = 25/28 vs. 16/35) und am Tag nach der Dialyse (N = 16/24 vs. 5/24) häufiger bei Patienten unter Heparin als unter Epoprostenol zu Blutungen.

Jene Patienten, die weiterhin Blutungskomplikationen aufwiesen, wurden auf Änderungen der Schwere der Blutungen untersucht. Die Schwere der Blutung reduzierte sich häufiger unter Epoprostenol am Tag vor der Dialyse und am Tag der Dialyse (Prädialyse: N = 4/8; Dialyse: N = 6/16) als unter Heparin (Prädialyse: N = 4/13; Dialyse: N = 4/25). Jedoch wurde während der Postdialysetage mit Epoprostenol (N = 1/5) verglichen mit Heparin (N = 8/16) das Gegenteil beobachtet. Die Schwere der Blutung verstärkte sich nur während 1 Dialysetages mit Epoprostenol (N = 1/16), dagegen verschlechterte sich unter Heparin die Schwere während 5 Dialysetagen (N = 5/25) und 2 Prädialysetagen (N = 2/13).

Patienten, die keinen klaren Hinweis auf Blutung direkt vor ihrer ersten Dialyse unter Studienbedingungen hatten, die aber 3 Tage zuvor bluteten, wurden mit einem hohen Risiko für eine Blutung klassifiziert. Neunzehn Patienten erhielten 51 Heparin-Dialysen und 19 erhielten 44 Epoprostenol-Dialysen in größeren kontrollierten Studien.

Wurden alle Dialysen kombiniert, schienen geringfügig mehr Epoprostenol-Patienten während der Prädialyse- (N = 12/25 vs. 8/32), Dialyse- (23/44 vs. 14/51) und Postdialyse- (8/34 vs. 5/44) Tage zu bluten, verglichen mit Heparin-Patienten während der gleichen Zeiträume.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Aufgrund der chemischen Instabilität, der hohen Wirksamkeit und der kurzen Halbwertszeit von Epoprostenol konnte kein präziser und fehlerfreier Test gefunden werden, der zur Quantifizierung von Epoprostenol in biologischen Flüssigkeiten geeignet wäre.

Intravenös angewendetes Epoprostenol wird rasch vom Blut ins Gewebe verteilt.

Bei einem normalen physiologischen pH-Wert und normaler Körpertemperatur zerfällt Epoprostenol spontan zu 6-oxo-Prostaglandin F₁ alpha, obwohl es auch einen gewissen enzymatischen Abbau zu anderen Produkten gibt.

Nach der Gabe von radioaktiv markiertem Epoprostenol beim Menschen wurden mindestens 16 Metaboliten gefunden, von denen 10 strukturell identifiziert wurden.

Im Gegensatz zu vielen anderen Prostaglandinen wird Epoprostenol während der Passage durch den Lungenkreislauf nicht metabolisiert.

Es wird angenommen, dass die Halbwertszeit des spontanen Zerfalls zu 6-oxo-Prostaglandin F₁ alpha beim Menschen nicht mehr als 6 Minuten beträgt und auch nur 2 bis 3 Minuten betragen kann, wie aufgrund von *in vitro* Abbauraten von Epoprostenol im menschlichen Blut geschätzt worden ist. Nach Gabe von radioaktiv markiertem Epoprostenol beim Menschen betragen die Wiederfindungsraten der Radioaktivität 82 % im Harn und 4 % im Stuhl.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität ließen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Es wurden keine Langzeitstudien zur Kanzerogenität von Epoprostenol an Tieren durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sucrose
Arginin
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung

Die rekonstituierte Lösung muss sofort weiter auf die Endkonzentration verdünnt werden. (siehe Abschnitt 4.2, Abschnitt 6.3 und Abschnitt 6.6).

Auf die Endkonzentration verdünntes VELETRI kann im Medikamentenverabreichungs-Reservoir (Medikamentenkassette) bei Raumtemperatur (25 °C) unmittelbar nach der Verdünnung oder nach Aufbewahrung von bis zu 8 Tagen bei 2 bis 8 °C unter den in Tabelle 2, Abschnitt 6.6 aufgeführten Bedingungen angewendet werden. Die vollständig verdünnte Lösung darf

keiner direkten Sonneneinstrahlung ausgesetzt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

10 ml Durchstechflasche (farbloses Glas, Typ I) mit Gummistopfen und Aluminium-Schnappverschluss mit einer weißen Scheibe (0,5 mg/Durchstechflasche) oder einer roten Scheibe (1,5 mg/Durchstechflasche).

Packungsgrößen:

Pulmonal arterielle Hypertonie

Es sind 2 Stärken zur Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie verfügbar:

- eine 0,5 mg Durchstechflasche.
- eine 1,5 mg Durchstechflasche.

Renale Dialyse

Es ist eine Stärke zur Anwendung bei renaler Dialyse verfügbar:

- eine 0,5 mg Durchstechflasche.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zur Anwendung von VELETRI geeignete tragbare Pumpen:

- CADD-Legacy 1
- CADD-Legacy PLUS
- CADD-Solis VIP (Variables Infusionsprofil) Von Smiths Medical hergestellt.

Pumpenzubehör, das für die Anwendung von VELETRI geeignet ist:

- CADD Einweg-Medikamenten-Kassettenreservoir 50 ml; 100 ml von Smiths Medical.
- CADD Verlängerungsset mit 0,2 Mikrometer-Filtereinsatz (CADD Verlängerungsset mit männlichem Luer, 0,2 Mikrometer-Lufteliminationsfilter, Klemme und integriertem Anti-Siphon-Ventil mit männlichem Luer) von Smiths Medical.

Auf Basis der verfügbaren Daten aus internen Tests und aus Gebrauchsanweisungen der Hersteller lassen sich für die folgenden Materialien für Zubehör zur Zubereitung und Anwendung keine Inkompatibilitäten ableiten:

- Acryl
- Acrylnitril-Butadien-Styrol (ABS)
- Polycarbonat
- Polyethersulfon
- Polypropylen
- Polytetrafluorethylen (PTFE)
- Polyurethan
- Polyvinylchlorid (PVC) (mit DEHP als Weichmacher)
- Silikon

Es ist nicht bekannt, ob Polyethylenterephthalat (PET) und Polyethylenterephthalatglykol (PETG) für die Anwendung von VELETRI geeignet sind, da diese Materialien nicht zusammen mit VELETRI getestet wurden. Deshalb wird die Verwendung dieser Materialien nicht empfohlen.

Es wird empfohlen, die Infusionspumpe nicht in ständigem Kontakt mit der Haut zu tragen, um Temperatureinflüsse auf das

**VELETRI® 0,5 mg/-1,5mg
Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung**

Medikamentenverabreichungs-Reservoir (Medikamentenkassette) zu vermeiden.

Beim Anschließen des Verlängerungssets muss sichergestellt werden, dass sich keine verdünnte Lösung in dem Raum zwischen dem i.v.-Kathetersystem und dem Luer-Lock befindet. Die ersten Tropfen, die aus dem Verlängerungsset austreten, müssen sorgfältig abgewischt werden, bevor das Verlängerungsset an das i.v.-Kathetersystem und die Medikamentenkassette angeschlossen wird.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Die Stabilität der VELETRI-Lösung ist pH-abhängig.

Das Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung muss rekonstituiert werden, dazu wird entweder steriles Wasser zur Injektion oder Natriumchlorid 0,9% Injektionslösung verwendet.

Die weitere Verdünnung sollte mit dem gleichen Verdünnungsmittel durchgeführt werden, das für die Rekonstitution des sterilen lyophilisierten Pulvers verwendet wurde.

Rekonstitution, Verdünnung und Berechnung der Infusionsrate:

Besondere Sorgfalt ist anzuwenden bei der Herstellung der Infusion und bei der Berechnung der Infusionsrate. Der Anleitung unten ist streng zu folgen.

Rekonstitution und Verdünnung müssen unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden.

Renale Dialyse

Es ist eine Packung zur Verwendung bei renaler Dialyse verfügbar:

- Eine Durchstechflasche enthält steriles, gefriergetrocknetes VELETRI entsprechend 0,5 mg VELETRI als Einzelpackung.

Rekonstitution:

In eine sterile Spritze entweder 5 ml steriles Wasser für Injektionszwecke oder Natriumchlorid 0,9% Injektionslösung aufziehen, den Inhalt der Spritze in die VELETRI-Durchstechflasche injizieren und vorsichtig schütteln, bis sich das Pulver aufgelöst hat. Rekonstituierte Lösungen müssen vor der weiteren Verdünnung überprüft werden. Bei Verfärbung oder in Gegenwart von Partikeln ist die Anwendung verboten. Nicht verwendete rekonstituierte Lösung ist entsprechend den lokalen Anforderungen zu beseitigen.

Verdünnung:

Die rekonstituierte Lösung muss sofort weiter auf die Endkonzentration verdünnt werden. Die weitere Verdünnung sollte mit dem gleichen Verdünnungsmittel durchgeführt werden, das für die Rekonstitution des sterilen lyophilisierten Pulvers verwendet wurde.

Berechnung der Infusionsgeschwindigkeit:
Die Infusionsgeschwindigkeit kann nach der folgenden Formel berechnet werden:

$$\text{Infusionsgeschwindigkeit (ml/min)} = \frac{\text{Dosierung (ng/kg/min)} \times \text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Konzentration der Lösung (ng/ml)}}$$

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

Eine häufig verwendete Verdünnung ist 2.000 ng/ml VELETRI:

Siehe unten stehende Tabelle

Pulmonal arterielle Hypertonie

Es sind zwei Stärken zur Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie verfügbar:

- Eine Durchstechflasche enthält steriles, gefriergetrocknetes VELETRI entsprechend 0,5 mg VELETRI als Einzelpackung.
- Eine Durchstechflasche enthält steriles, gefriergetrocknetes VELETRI entsprechend 1,5 mg VELETRI als Einzelpackung.

Rekonstitution:

In eine sterile Spritze entweder 5 ml steriles Wasser für Injektionszwecke oder Natriumchlorid 0,9% Injektionslösung aufziehen, den Inhalt der Spritze in die VELETRI-Durchstechflasche injizieren und vorsichtig schütteln, bis sich das Pulver aufgelöst hat. Rekonstituierte Lösungen müssen vor der weiteren Verdünnung überprüft werden. Bei Verfärbung oder in Gegenwart von Partikeln ist die Anwendung verboten. Nicht verwendete rekonstituierte Lösung ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Verdünnung:

Die rekonstituierte Lösung muss sofort weiter auf die Endkonzentration verdünnt werden. Die weitere Verdünnung sollte mit

dem gleichen Verdünnungsmittel durchgeführt werden, das für die Rekonstitution des sterilen lyophilisierten Pulvers verwendet wurde.

VELETRI sollte für die Langzeitbehandlung in einem für die Infusionspumpe geeigneten Medikamentenverabreichungs-Reservoir (Medikamentenkassette) zubereitet werden. Es dürfen nur Verlängerungssets mit einem 0,22 Mikrometer-Filtereinsatz verwendet werden, der sich zwischen der Infusionspumpe und dem Katheter befindet. Es wird empfohlen, Filter mit einer hydrophilen Polyethersulfon-Membran zu verwenden. Das Verlängerungsset mit integriertem Filter muss mindestens alle 48 Stunden erneuert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Für die Zubereitung von Lösungen mit Endkonzentrationen unter 15.000 ng/ml muss die Durchstechflasche mit 0,5 mg Epo-prostenol verwendet werden.

Tabelle 1 enthält Beispiele für die Zubereitung häufig verwendeter Konzentrationen von VELETRI-Lösungen. Jede Durchstechflasche ist ausschließlich zum Einmalgebrauch bestimmt.

Auf die Endkonzentration verdünntes VELETRI kann im Medikamentenverabreichungs-Reservoir (Medikamentenkassette) sofort bei Raumtemperatur (25 °C) angewendet werden oder unter den in Tabelle 2 aufgeführten Bedingungen bis zu 8 Tage bei 2 bis 8 °C aufbewahrt werden.

Die vollständig verdünnte Lösung keiner direkten Sonneneinstrahlung aussetzen.

| Dosierung (ng/kg/min) | Körpergewicht (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 |
| | Infusionsrate in ml/h | | | | | | | |

Tabelle 1: Häufig verwendete Konzentrationen – Beispiele für die Rekonstitution und Verdünnung

| Endkonzentration (ng/ml) | Anweisungen: |
|--------------------------|---|
| 3.000 ng/ml | Inhalt einer 0,5-mg-Durchstechflasche entweder mit 5 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke oder Natriumchlorid 0,9% Injektionslösung verdünnen. 3 ml des Fläschcheninhalts aufziehen und mit der entsprechenden Menge des gleichen Verdünnungsmittels auf insgesamt 100 ml verdünnen. |
| 5.000 ng/ml | Inhalt einer 0,5-mg-Durchstechflasche entweder mit 5 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke oder Natriumchlorid 0,9% Injektionslösung verdünnen. Den gesamten Fläschcheninhalt aufziehen und mit der entsprechenden Menge des gleichen Verdünnungsmittels auf insgesamt 100 ml verdünnen. |
| 10.000 ng/ml | Inhalt von zwei 0,5-mg-Durchstechflaschen entweder mit jeweils 5 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke oder Natriumchlorid 0,9% Injektionslösung verdünnen. Den gesamten Inhalt beider Fläschchen aufziehen und mit der entsprechenden Menge des gleichen Verdünnungsmittels auf insgesamt 100 ml verdünnen. |

Fortsetzung auf Seite 7

Berechnung der Infusionsgeschwindigkeit:

Die Infusionsgeschwindigkeit kann nach der folgenden Formel berechnet werden:

$$\text{Infusionsgeschwindigkeit (ml/min)} = \frac{\text{Dosierung (ng/kg/min)} \times \text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Konzentration der Lösung (ng/ml)}}$$

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

Beispiele für einige Konzentrationen, die häufig bei pulmonal arterieller Hypertonie verwendet werden, sind unten gezeigt.

Siehe Tabelle 3, 4 und 5 auf Seite 8.

Höhere Dosierungen und daher höher konzentrierte Lösungen können bei der Langzeitanwendung von VELETRI notwendig sein.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

Örtlicher Vertreter
Janssen-Cilag GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
41470 Neuss
Tel: +49 2137 955 955
www.janssen.com/germany

8. ZULASSUNGSNUMMERN

VELETRI 0,5 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung:
97089.00.00

VELETRI 1,5 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung:
97090.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
2. September 2016
Datum der letzten Verlängerung:
21. März 2018

10. STAND DER INFORMATION

November 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Fortsetzung Tabelle 1

| | |
|---------------|--|
| 15.000 ng/ml* | Inhalt einer 1,5-mg-Durchstechflasche entweder mit 5 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke oder Natriumchlorid 0,9 % Injektionslösung verdünnen. Den gesamten Fläschcheninhalt aufziehen und mit der entsprechenden Menge des gleichen Verdünnungsmittels auf insgesamt 100 ml verdünnen. |
| 30.000 ng/ml* | Inhalt von zwei 1,5-mg-Durchstechflaschen entweder mit jeweils 5 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke oder Natriumchlorid 0,9 % Injektionslösung verdünnen. Den gesamten Inhalt beider Fläschchen aufziehen und mit der entsprechenden Menge des gleichen Verdünnungsmittels auf insgesamt 100 ml verdünnen. |
| 30.000 ng/ml* | Inhalt einer 1,5-mg-Durchstechflasche entweder mit 5 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke oder Natriumchlorid 0,9 % Injektionslösung verdünnen. Den gesamten Fläschcheninhalt aufziehen und mit der entsprechenden Menge des gleichen Verdünnungsmittels auf insgesamt 50 ml verdünnen. |

* Für Patienten, die eine Langzeitbehandlung mit VELETRI erhalten, können Lösungen mit höheren Endkonzentrationen erforderlich sein.

Tabelle 2: Höchstdauer der Anwendung (Stunden) bei Raumtemperatur (25 °C) der im Medikamentenverabreichungs-Reservoir (Medikamentenkassette) aufbewahrten vollständig verdünnten Lösungen

| Bereich der Endkonzentrationen | Unmittelbare Anwendung | Bei Aufbewahrung für 8 Tage bei 2 bis 8 °C |
|----------------------------------|------------------------|--|
| ≥ 3.000 ng/ml und < 15.000 ng/ml | 48 Stunden | 24 Stunden |
| ≥ 15.000 ng/ml | 48 Stunden | 48 Stunden |

Tabelle 3: Infusionsgeschwindigkeit für VELETRI bei einer Konzentration von 5.000 ng/ml

| Dosierungsbeispiel bei Verwendung einer Konzentration von 5.000 ng/ml | | | | | | | | | | |
|---|-----------------------|-----|-----|-----|-----|------|------|------|------|------|
| Dosierung (ng/kg/min) | Körpergewicht (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 |
| | Infusionsrate in ml/h | | | | | | | | | |

Tabelle 4: Infusionsgeschwindigkeit für VELETRI bei einer Konzentration von 15.000 ng/ml

| Dosierungsbeispiel bei Verwendung einer Konzentration von 15.000 ng/ml | | | | | | | | |
|--|-----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Dosierung (ng/kg/min) | Körpergewicht (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 |
| | Infusionsrate in ml/h | | | | | | | |

**VELETRI® 0,5 mg/-1,5mg
Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung**

Tabelle 5: Infusionsgeschwindigkeit für VELETRI bei einer Konzentration von 30.000 ng/ml

| Dosierungsbeispiel bei Verwendung einer Konzentration von 30.000 ng/ml | | | | | | | | |
|--|------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Dosierung (ng/kg/min) | Körpergewicht (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 |
| | Infusionsrate in ml/h | | | | | | | |

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt