

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?"

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VELETRİ® 0,5 mg infüzyonluk çözelti hazırlamak için toz
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon 0,5 mg epoprostenole eşdeğer olan 0,531 mg epoprostenol sodyum içerir.
Sulandırılmış çözeltinin 1 ml'si 0,1 mg epoprostenol (epoprostenol sodyum olarak) içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum (her bir flakon için 0,03 mg)
Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bkz.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti tozu içeren flakon
Beyaz ile soluk beyaz arası toz
Seyreltilmiş çözeltinin pH'sı için bölüm 4.4'e bkz.

4. KLİNİK BİLGİLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon

VELETRİ®, WHO Fonksiyonel Sınıf III-IV semptomları olan hastalarda egzersiz kapasitesinin artırılması için pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) (idiyopatik veya kalıtsal PAH ve bağ doku hastalıkları ile ilişkili PAH) tedavisinde endikedir (bkz. bölüm 5.1).

Böbrek Diyalizi

VELETRİ®, heparin kullanımının yüksek düzeyde kanamaya neden olma veya kanamayı artırma riski taşıdığı veya heparinin başka bir şekilde kontrendike olduğu acil durumlarda, hemodiyalizde kullanım için endikedir (bkz. bölüm 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Sulandırılan çözelti renksiz ve berraktır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

VELETRİ® yalnızca intravenöz yolla sürekli infüzyon için endikedir.

Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon

Tedavi yalnızca pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde deneyimli bir doktor tarafından başlatılmalı ve izlenmelidir.

Kısa süreli (akut) doz titrasyonu:

Bu prosedür, bir hastanede yeterli resüsitasyon ekipmanıyla yürütülmelidir.

Periferik veya santral venöz yol üzerinden uygulanan kısa süreli doz titrasyonu prosedürü uzun süreli infüzyon hızının belirlenmesi için gereklidir. İnfüzyon 2 ng/kg/dk. ile başlatılır ve maksimum hemodinamik fayda veya doz sınırlayıcı farmakolojik etkiler ortaya çıkana kadar 15 dakikada bir (veya daha uzun süre) 2 ng/kg/dk'lık artışlarla devam ettirilir.

Başlangıçta 2 ng/kg/dk'lık ilk infüzyon hızı tolere edilemezse, hasta tarafından tolere edilen daha düşük bir doz belirlenmelidir.

Uzun süreli infüzyon:

VELETRİ®'nin uzun süreli infüzyonu santral venöz kateter yoluyla uygulanmalıdır. Santral erişim sağlanana kadar geçici periferik i.v. infüzyonlar kullanılabilir. Uzun süreli infüzyonlar, kısa süreli titrasyonu sırasında tolere edilen maksimum infüzyon hızından 4 ng/kg/dk daha düşük doz ile başlatılmalıdır. Maksimum tolere edilen infüzyon hızı 5 ng/kg/dk veya daha düşükse, uzun süreli infüzyon hızı 1 ng/kg/dk'da başlatılmalıdır.

Doz ayarlamaları:

Uzun süreli infüzyon hızında yapılan değişiklikler hastanın pulmoner arteriyel hipertansiyon semptomlarının kalıcılığına, tekrarlamasına veya kötüleşmesine veya aşırı VELETRİ® dozları nedeniyle advers reaksiyon oluşumuna dayalı olmalıdır.

Genel olarak ilk tayin edilen uzun süreli dozda, zaman içinde artış ihtiyacı beklenmelidir. Pulmoner arteriyel hipertansiyon semptomlarının kalıcı olması veya iyileştikten sonra tekrarlaması halinde doz artışı düşünülmelidir. İnfüzyon hızı, klinik yanıt değerlendirmesi için yeterli zamanı sağlayacak aralıklarda 1 - 2 ng/kg/dk'lık artışlarla yükseltilmelidir; bu aralıklar en az 15 dakika olmalıdır. Yeni infüzyon hızının belirlenmesinden sonra, yeni dozun tolere edildiğinden emin olmak için hasta gözlenmeli, dik ve sırtüstü pozisyonda kan basıncı ile kalp atış hızı birkaç saat izlenmelidir.

Uzun süreli infüzyon sırasında, doz titrasyonu periyodunda gözlemlenene benzer, dozla ilgili farmakolojik olayların oluşumu infüzyon hızının azaltılmasını gerektirebilir ancak advers reaksiyonlar bazen doz ayarlaması yapılmaksızın düzelebilir. Doz azaltma, doz sınırlayıcı etkiler çözülene kadar 15 dakikada bir (veya daha uzun sürelerde) kademeli olarak 2 ng/kg/dk'lık azaltımlarla yapılmalıdır. Potansiyel olarak ölümcül geri tepme (rebound) etkisi riski nedeniyle VELETRİ®'nin aniden kesilmesinden veya infüzyon hızında ani büyük azaltımlardan kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.4). Hayatı tehdit eden durumlar (ör. bilinç kaybı, kollaps vb.) dışında, VELETRİ®'nin infüzyon hızı yalnızca bir doktorun talimatları doğrultusunda ayarlanmalıdır.

Böbrek Diyalizi

VELETRİ® yalnızca, intravasküler veya diyaliz cihazına kan sağlama yoluyla sürekli infüzyon için uygundur.

Aşağıdaki infüzyon programının yetişkinlerde etkili olduğu bulunmuştur:

Diyaliz öncesi: İntravenöz yolla 15 dakika boyunca 4 ng/kg/dk.

Diyaliz sırasında: Diyaliz cihazının arteriyel girişine 4 ng/kg/dk.

Diyaliz sonunda infüzyon durdurulmalıdır.

Böbrek diyalizi için önerilen doz yalnızca hastanın kan basıncı dikkatli bir şekilde izlenerek aşılabılır.

Uygulama şekli:

VELETRİ®'nin uzun süreli uygulaması, taşınabilir infüzyon pompası kullanılarak santral venöz kateter üzerinden intravenöz yolla gerçekleştirilir. Hasta, santral venöz kateter bakımının tüm yönleri, VELETRİ® intravenöz enjeksiyonluk çözeltinin aseptik hazırlanması ve infüzyon pompası ilaç

uygulama haznesinin ve uzatma setinin hazırlanması ve değiştirilmesi konularında yeterli ölçüde eğitilmelidir.

VELETRİ® uygulamasında kullanılacak uygun taşınabilir infüzyon pompası bölüm 6.6'da sunulmaktadır.

Kateterle ilgili kan dolaşımı enfeksiyonu riskinde azalma

Bölüm 4.4'te ve aşağıda sunulan önerilere dikkat edilmesi, kateterle ilgili kan dolaşımı enfeksiyonu riskini azaltacaktır.

Santral venöz kateter ve kateter çıkış bölgesi bakımı yerleşik tıbbi ilkelere uygun olmalıdır.

Yalnızca, infüzyon pompası ve santral venöz kateter arasına yerleştirilen, dahili 0,22 mikron filtre içeren uzatma setleri kullanılmalıdır. Hidrofilik polietersülfon membranlı filtrelerin kullanılması önerilmektedir. Uzatma seti ve dahili filtre en az 48 saatte bir değiştirilmelidir (bkz. bölüm 6.6).

VELETRİ® intravenöz enjeksiyonluk çözeltinin hazırlanması:

Sulandırılan çözelti daha fazla seyreltilmeden önce incelenmelidir. Renk değişikliği veya partikül bulunması halinde kullanılmamalıdır. Sulandırılan çözeltiler derhal nihai konsantrasyona seyreltilmelidir.

Tıbbi ürünün uygulanmadan önce sulandırılması ve seyreltilmesine ilişkin diğer talimatlar için bölüm 6.6'ya bakınız.

VELETRİ® bolus enjeksiyon olarak uygulanmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/karaciğer yetmezliği:

Özel kullanımı yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda VELETRİ®'nin güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

65 yaş üzeri hastalarda böbrek diyalizi veya pulmoner arteriyel hipertansiyon için VELETRİ® kullanımına ilişkin spesifik bir bilgi yoktur. Genel olarak, yaşlı bir hasta için doz seçimi karaciğer, böbrek (pulmoner arteriyel hipertansiyon durumunda) veya kardiyak fonksiyonda azalma ve eş zamanlı hastalıklar veya diğer ilaç tedavilerinin birlikte kullanımının daha sık olduğu göz önünde bulundurularak dikkatli bir şekilde yapılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

VELETRİ® aşağıdaki hastalarda kontrendikedir:

- Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı hassasiyeti olanlar.
- Şiddetli sol ventrikül fonksiyon bozukluğundan kaynaklanan konjestif kalp yetmezliği olanlar.
- Doz titrasyonu sırasında pulmoner ödem geliştiren hastalarda VELETRİ® kronik olarak kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Seyreltilmiş "kullanıma hazır çözeltinin" pH'sı seyreltmeyle birlikte azalır ve 90.000 ng/ml'lik konsantrasyonda 12; 45.000 ng/ml'lik konsantrasyonda 11,7 ve 3.000 ng/ml'lik konsantrasyonda 11 aralığında değişir. Bu nedenle, periferik intravenöz kullanım yalnızca kısa sürelerle sınırlandırılmalı, düşük konsantrasyonlar kullanılmalıdır.

Nihai infüzyon çözeltilerinin yüksek pH'sı nedeniyle, uygulama sırasında ekstrasvazasyon ve bunun sonucu olan doku hasarı riskinin önlenmesi konusunda dikkatli olunmalıdır.

VELETRİ® güçlü bir pulmoner ve sistemik vazodilatördür. İnfüzyon sırasında ortaya çıkan kardiyovasküler etkiler uygulamanın sonunda 30 dakika içinde kaybolur.

VELETRİ®, trombosit agregasyonunun güçlü bir inhibitörüdür, bu nedenle özellikle kanamaya ilişkin diğer risk faktörleri olan hastalarda hemorajik komplikasyon riskinin artacağı göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

VELETRİ® uygulaması sırasında aşırı hipotansiyon meydana gelirse doz azaltılmalı veya infüzyon sonlandırılmalıdır. Hipotansiyon, aşırı dozda belirgin olabilir ve bilinç kaybına yol açabilir (bkz. bölüm 4.9).

VELETRİ® uygulaması sırasında kan basıncı ve kalp hızı izlenmelidir.

VELETRİ® kalp hızını artırabilir veya azaltabilir. Değişikliğin hem bazal kalp hızına hem de uygulanan VELETRİ® infüzyon hızına bağlı olduğu düşünülmektedir.

VELETRİ®'nin kalp hızı üzerindeki etkileri kardiyovasküler refleksleri etkileyen ilaçların eş zamanlı kullanımıyla maskelenebilir.

Koroner arter hastalığı olan hastalarda aşırı dikkatli olunması önerilir. Serum glukoz düzeylerinde yükselme bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon

Pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan bazı hastalar doz titrasyon sırasında pulmoner veno-oklüzif hastalıkla ilişkili olabilecek pulmoner ödem geliştirmiştir. Doz başlatma sırasında pulmoner ödem geliştiren hastalarda VELETRİ® kronik olarak kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).

Hayati tehlike oluşturan durumlar dışında, infüzyonu aniden sonlandırmaktan veya ara vermektan kaçınılmalıdır. Tedaviye aniden ara verilmesi pulmoner arteriyel hipertansiyonun geri tepmesini indükleyerek baş dönmesi, asteni, dispne ile sonuçlanabilir ve ölüme yol açabilir (bkz. bölüm 4.2).

VELETRİ® kalıcı santral venöz kateter yoluyla küçük, taşınabilir bir infüzyon pompası üzerinden sürekli olarak infüze edilir. Dolayısıyla, VELETRİ® ile tedavi hastanın steril ilaç sulandırma, ilaç uygulama, kalıcı santral venöz kateter bakımına özen göstermesini ve yoğun ve devam eden hasta eğitimine erişmesini gerektirir.

İlaç hazırlama ve kateter bakımında aseptik koşullar gözetilmelidir. VELETRİ® uygulamasında kısa süreli kesintiler bile hızlı semptomatik kötüleşmeyle sonuçlanabilir. Pulmoner arteriyel hipertansiyon için VELETRİ® uygulama kararı, hastanın VELETRİ® tedavisinin uzun bir süre, muhtemelen yıllarca devam etme olasılığının yüksek olduğunun bilmesine dayalı olmalı ve hastanın kalıcı i.v. kateter ve infüzyon pompasını kabul etme ve bakma yetisi dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

Böbrek Diyalizi

VELETRİ®'nin hipotansif etkisi, böbrek diyalizi sırasında diyaliz banyosunda asetat tamponu kullanımını nedeniyle artabilir.

VELETRİ® ile böbrek diyalizi sırasında, periferik dokuya oksijen iletiminin azalmaması için kardiyak çıktının minimum düzeyden fazla artması sağlanmalıdır.

VELETRİ® geleneksel bir antikoagülan değildir. Epoprostenol, böbrek diyalizinde heparin yerine başarıyla kullanılmış ancak küçük bir oranda, diyaliz devresinde diyalizin sonlandırılmasını gerektiren pıhtılaşma meydana gelmiştir. Epoprostenol tek başına kullanıldığında aktive edilmiş tam kan pıhtılaşma süresi gibi ölçümler güvenilir olmayabilir.

Bu tıbbi ürün doz başına 1 mmol'den az sodyum (23 mg) içermektedir, yani esasen sodyum içermez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

VELETRİ®, eş zamanlı antikoagülan alan hastalara uygulandığında standart antikoagülan izleme yöntemi önerilir.

VELETRİ®'nin vazodilatör etkileri diğer vazodilatörlerin eş zamanlı kullanımıyla artabilir veya bunların etkisini artırabilir.

Diğer prostaglandin analogları için bildirildiği gibi, VELETRİ®, t-PA'nın hepatik klerensini artırarak doku plazminojen aktivatörünün (t-PA) trombolitik etkililiğini azaltabilir.

NSAID'ler veya trombosit agregasyonunu etkileyen diğer ilaçlar eş zamanlı olarak kullanıldığında, VELETRİ®'nin kanama riskini artırma potansiyeli vardır.

Digoksin kullanan hastalarda VELETRİ® tedavisi başlatıldıktan sonra, digoksin konsantrasyonlarında, digoksin toksisitesine yatkınlığı olan hastalarda - geçici olsa da - klinik olarak anlamlı olabilecek artışlar görülebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Veri mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda VELETRİ®'nin güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar üzerine veri yoktur.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda epoprostenol kullanımıyla ilgili sınırlı veri vardır. **Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. kısım 5.3)..**

Alternatif ilaçların bulunmadığı düşünüldüğünde, gebelikte pulmoner arteriyel hipertansiyonun bilinen risklerine karşın, gebeliğini sürdürmeyi tercih eden kadınlarda epoprostenol kullanılabilir.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

Epoprostenol veya metabolitlerinin anne sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Emzirilen çocuğa yönelik risk göz ardı edilemez. VELETRİ® ile tedavi sırasında emzirme bırakılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite:

Epoprostenolün insan fertilitesi üzerindeki etkisine ilişkin veri yoktur. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme çalışmaları doğurganlık üzerinde hiçbir etki göstermemiştir (bkz. bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

VELETRİ®, pulmoner arteriyel hipertansiyon ve terapötik yönetimi araç ve makine kullanma yeteneğini etkileyebilir.

Böbrek diyalizinde kullanılan VELETRİ®'nin araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkisiyle ilgili veri yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers olaylar sistem organ sınıfı ve sıklığına göre aşağıda listelenmiştir. Sıklık derecesi aşağıdaki şekilde tanımlanmaktadır:

| | |
|-----------------|--|
| Çok yaygın: | ≥ 1/10 |
| Yaygın: | ≥ 1/100 ila < 1/10 |
| Yaygın olmayan: | ≥ 1/1000 ila < 1/100 |
| Seyrek: | ≥ 1/10000 ila < 1/1000 |
| Çok Seyrek: | < 1/10000 |
| Bilinmiyor: | Eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor. |

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın : Sepsis, septisemi (genellikle VELETRİ® uygulama sistemiyle ilgilidir)¹

¹ Kateterle ilgili, organizmalardan kaynaklanan, her zaman patojenik kabul edilmeyen,(mikrokok dahil) enfeksiyonlar bildirilmiştir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın : Trombosit sayısında azalma, çeşitli bölgelerde kanama (ör. pulmoner, gastrointestinal, epistaksis, intrakraniyal, post prosedürel, retroperitoneal)
Bilinmiyor : Splenomegali, hipersplenizm

Endokrin sistemi hastalıkları

Çok seyrek : Hipertiroidizm

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın : Anksiyete, sinirlilik
Çok seyrek : Ajitasyon

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın : Baş ağrısı

Kardiyak hastalıklar

Yaygın : Taşikardi², bradikardi³
Bilinmiyor : Yüksek debili kalp yetmezliği

² Taşikardi, epoprostenole yanıt olarak 5 ng/kg/dk ve altındaki dozlarda bildirilmiştir.

³ Sağlıklı gönüllülerde, bazen ortostatik hipotansiyonun eşlik ettiği bradikardi, 5 ng/kg/dk'nın üzerindeki dozlarda meydana gelmiştir. Sağlıklı, bilinci açık gönüllülerde 30 ng/kg/dk'ya eşdeğer epoprostenol dozunun i.v. uygulamasının ardından, sistolik ve diyastolik kan basıncında önemli bir azalmayla ilişkili bradikardi görülmüştür.

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın : Yüzde kızarma (anestezi altındaki hastalarda dahi görülmüştür)
Yaygın : Hipotansiyon
Çok Seyrek : Solgunluk
Bilinmiyor : Assit

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor : Pulmoner ödem

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın : Mide bulantısı, kusma, diyare
Yaygın : Abdominal kolik, zaman zaman abdominal rahatsızlık olarak bildirilmiştir
Yaygın olmayan : Ağız kuruluğu

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın : Döküntü
Yaygın olmayan : Terleme

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın : Çene ağrısı
Yaygın : Artralji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın : Ağrı (belirtilmemiş)
Yaygın : Enjeksiyon bölgesinde ağrı*, göğüs ağrısı
Seyrek : Lokal enfeksiyon*
Çok seyrek : İnfüzyon bölgesi üzerinde eritem*, uzun i.v kateterin oklüzyonu*, halsizlik, göğüste sıkışma

* *Epoprostenol uygulama sistemiyle ilişkili*

Araştırmalar

Bilinmiyor : Kan şekeri artışı

Şüpheli advers olayların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks; 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımının olası temel göstergesi muhtemelen hipotansiyondur.

Genel olarak, VELETRİ® doz aşımından sonra görülen olaylar ilacın farmakolojik etkilerinin şiddetli yansımaları şeklinde ortaya çıkar (ör. hipotansiyon ve hipotansiyon komplikasyonları). Doz aşımı gerçekleşirse doz azaltılmalı veya infüzyon kesilmeli ve gerektiğinde uygun destekleyici önlemler başlatılmalıdır; örneğin plazma hacminin genişletilmesi ve/veya pompa akışının ayarlanması.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kan ve kan yapıcı organlar; Antitrombotik Ajanlar; Heparin hariç trombosit agregasyon inhibitörleri ATC kodu: B01AC09

VELETRİ®'nin pH değeri diğer epoprostenol ürünlerinin pH'ından yüksektir.

VELETRİ®, glisinle tamponlanan diğer epoprostenol seyreltilmiş çözeltilerine kıyasla, daha düşük tamponlama kapasitesinde L-arjinin içerir. Bu da, seyreltilmiş çözeltide daha geniş pH aralığı sağlar. 90.000 ng/ml'lik konsantrasyonda 12 olan pH, seyreltmeyle birlikte 45.000 ng/ml'lik konsantrasyonda 11,7'ye ve 3.000 ng/ml'lik konsantrasyonda 11'e düşer.

"Farmakodinamik etkiler" alt başlığı altında açıklanan çalışmalar, glisin ile tamponlanan ve 10,3 ile 10,8 pH aralığındaki epoprostenol çözeltisiyle (Flolan) yapılan çalışmalardır.

Etki mekanizması

Epoprostenolün monosodyum tuzu olan Epoprostenol Sodyum, kan damarlarının intima tabakası tarafından üretilen doğal bir prostaglandindir. Epoprostenol, bilinen en güçlü trombosit agregasyonu inhibitörüdür. Aynı zamanda, güçlü bir vazodilatördür.

Epoprostenolün çoğu etkisi adenilat siklaz stimülasyonu vasıtasıyla ortaya çıkar ve bu da siklik adenozin 3'5' monofosfatın (cAMP) intrasellüler düzeylerinde artışa yol açar. Fosfodiesteraz aktivasyonunun takip ettiği ardışık adenilat siklaz stimülasyonu insan trombositlerinde tanımlanmıştır. Yüksek cAMP düzeyleri, kalsiyumun uzaklaştırılmasını stimüle ederek intrasellüler kalsiyum konsantrasyonlarını düzenler ve dolayısıyla trombosit agregasyonu, trombosit şekil değişikliği, agregasyonu ve salgılanma reaksiyonunun bağlı olduğu sitoplazmik kalsiyum azalmasıyla inhibe edilir.

Farmakodinamik etkiler

30 dakika boyunca 4 ng/kg/dk'lık infüzyonun, bu düzeyde yüzde kızarma meydana gelebilse de, kalp hızı veya kan basıncı üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı gösterilmiştir.

Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon

15 dakikaya kadar intravenöz epoprostenol infüzyonunun kardiyak indekste (Kİ) ve atım hacminde (AH) dozla ilgili artışlara ve pulmoner vasküler dirençte (PVD), toplam pulmoner dirençte (TPD) ve ortalama sistemik arteriyel basınçta (oSAB) dozla ilgili azalmalara neden olduğu tespit edilmiştir. İdiyopatik veya kalıtsal PAH hastalarında epoprostenolün ortalama pulmoner arteriyel basınç (oPAB) üzerindeki etkileri değişken ve minördür.

İdiyopatik veya kalıtsal PAH hastalarında epoprostenolün kronik sürekli infüzyonları 8 ve 12 haftalık 2 prospektif, açık, randomize çalışmada (sırasıyla, n=25 ve n=81) epoprostenol artı geleneksel tedavi ile tek başına geleneksel tedavi karşılaştırılarak araştırılmıştır. Geleneksel tedavi hastalar arasında değişiklik göstermiş ve aşağıdakilerden bazılarını veya hepsini içermiştir: Neredeyse tüm hastalarda antikoagülanlar, hastaların yarısı ila üçte birinde oral vazodilatörler, diüretikler ve digoksin ve hastaların yaklaşık yarısında tamamlayıcı oksijen. New York Kalp Derneği (NYHA) fonksiyonel sınıf II olan 2 hastası dışında tüm hastalar fonksiyonel Sınıf III veya IV'tür. İki çalışmanın sonuçları benzer olduğu için havuzlanan sonuçlar açıklanmaktadır. Geleneksel tedavi grubu ve epoprostenol artı

geleneksel tedavi grubu için başlangıç 6 dakikalık yürüme testi (6DYT) medyan değeri sırasıyla 266 metre ve 301 metre olmuştur.

Kardiyak indeks (0,33 ve -0,12 l/dk/m²), atım hacmi (6,01 ve -1,32 ml/atım), arteriyel oksijen satürasyonu (1,62 ve -%0,85), ortalama pulmoner arter basıncı (-5,39 ve 1,45 mmHg), ortalama sağ atriyal basınç (-2,26 ve 0,59 mm Hg), toplam pulmoner direnç (-4,52 ve 1,41 Wood U), pulmoner vasküler direnç (-3,60 ve 1,27 Wood U) ve sistemik vasküler dirençte (-4,31 ve 0,18 Wood U) başlangıca göre meydana gelen iyileşmeler epoprostenolü kronik olarak alan ve almayan hastalar arasında istatistiksel olarak farklıdır. Ortalama sistemik arteriyel basınç açısından 2 grup arasında anlamlı fark olmamıştır (-4,33 ve -3,05 mm Hg). Açık, randomize olmayan bir çalışmada epoprostenol en az 36 ay boyunca uygulandığında, bu hemodinamik iyileşmelerin devam ettiği görülmüştür.

Tek başına geleneksel tedavi alanlara (n=54) kıyasla, 8 veya 12 hafta boyunca sürekli intravenöz epoprostenol artı geleneksel tedavi (n=52) alan hastalarda 6DYT ile ölçüldüğü üzere, egzersiz kapasitesinde istatistiksel olarak anlamlı (p=0,001) iyileşme gözlemlenmiştir başlangıca göre birleşik 8. hafta ve 12. hafta değişikliği - medyan : 49 ve - 4 metre; ortalama: 55 ve -4 metre. İyileşmeler tedavinin ilk haftası kadar erken bir dönemde ortaya çıkmıştır. 12 haftalık tedavi periyodunun sonunda, NYHA fonksiyonel Sınıf III ve Sınıf IV hastalarda sağkalım uzamıştır. Tek başına geleneksel tedavi gören 40 hastadan sekizi (%20) ölürken, epoprostenol kullanan 41 hastanın hiçbirisi ölmemiştir (p=0,003).

PAH/SSD'li hastalarda epoprostenolün kronik olarak sürekli infüzyonu, epoprostenol artı geleneksel tedavi (N=56) ve tek başına geleneksel tedavi (N=55) alan hastaları 12 hafta süresince karşılaştıran prospektif, açık, randomize bir çalışma ile gösterilmiştir. 5 NYHA fonksiyonel sınıf II hasta dışında tüm hastalar fonksiyonel Sınıf III veya Sınıf IV'tür. Geleneksel tedavi hastalar arasında değişiklik göstermiş ve aşağıdakilerden bazılarını veya hepsini içermiştir: Neredeyse tüm hastalarda antikoagülanlar, hastaların üçte ikisinde tamamlayıcı oksijen desteği ve diüretikler, hastaların %40'ında oral vazodilatörler ve hastaların üçte birinde digoksin. Çalışmanın primer etkililik sonlanım noktası 6DYT'de iyileşmedir. Geleneksel tedavi grubu ve epoprostenol artı geleneksel tedavi grubu için medyan başlangıç değeri sırasıyla 240 metre ve 270 metredir. 12 haftalık tedaviden sonra, kronik olarak epoprostenol alan hastalarda almayanlara kıyasla Kİ'de istatistiksel olarak anlamlı artış ve oPAB, ortalama sağ atrium basıncı, PVD ve oSAB'da istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir.

12 hafta sonunda, epoprostenol artı geleneksel tedavi gören grupta, tek başına geleneksel tedavi gören gruba kıyasla, 6DYT değerlerinde başlangıca göre değişim açısından istatistiksel anlamlı bir fark (p<0,001) gözlenmiştir (medyan: 63,5 ve -36 metre; ortalama: 42,9 ve -40,7 metre).

Bazı hastalarda tedavinin birinci haftasının sonunda belirgin iyileşme görülmüştür. Egzersiz kapasitesindeki artışa, Borg Dispne İndeksiyle ölçüldüğü üzere, dispnede istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler eşlik etmiştir. 12. haftada, epoprostenol ile tedavi edilen 51 hastanın 21'inde (%41) NYHA fonksiyonel sınıfında iyileşme görülürken, tek başına geleneksel tedavi ile tedavi edilen 48 hastanın hiçbirinde bu iyileşme görülmemiştir. Ancak her iki tedavi grubunda daha fazla hasta fonksiyonel sınıfta hiçbir değişiklik göstermemiş [epoprostenol ile 28/51 (%55) ve tek başına geleneksel tedavi ile 35/48 (%73)] ve epoprostenol grubunda 2/51 (%4) ve tek başına geleneksel tedavi grubunda 13/48 (%27) hastada kötüleşme gözlemlenmiştir.

Tek başına geleneksel tedavi görenlere kıyasla, epoprostenol ile tedavi edilen skleroderma ilişkili PAH hastalarında 12 haftada sağkalım açısından istatistiksel bir fark görülmemiştir. Tedavi periyodunun sonunda, epoprostenol alan 56 hastanın 4'ü (%7) ölürken, tek başına geleneksel tedavi gören 55 hastanın 5'i (%9) ölmüştür.

Böbrek Diyalizi

2 ile 16 ng/kg/dk. arasında intravenöz olarak uygulanan epoprostenolün trombosit agregasyonu üzerindeki etkisi doza bağlı olup, 4 ng/kg/dk ve üzerindeki dozlarda adenzin difosfat ile indüklenmiş agregasyon için anlamlı bir inhibisyon gözlenmektedir.

Trombosit üzerindeki etkilerin infüzyonun kesilmesinden sonra 2 saat içinde kaybolduğu ve epoprostenole bağlı hemodinamik değişikliklerin, 1 ila 16 ng/kg/dk. dozlarında 60 dakikalık infüzyon sonlandırıldıktan sonra 10 dakika içinde başlangıca döndüğü tespit edilmiştir.

Yüksek epoprostenol dozları (20 ng/kg/dk) dolaşımdaki trombosit agregatlarını dağıtır ve kutanöz kanama süresini iki kata kadar artırır.

Epoprostenol heparinin antikoagülan aktivitesini, muhtemelen heparin nötrleştirici faktör salgılanmasını azaltarak yaklaşık %50 oranında artırır.

Altı heparin kontrollü çalışma ve beş acil durum çalışması, farklı teknikler kullanarak böbrek diyalizi genel yönetimi içinde epoprostenolün yerini araştırmıştır. Primer etkililik ölçümleri, BUN ve kreatininin intradiyalitik temizlenmesi, sıvının intradiyalitik temizlenmesi (ultrafiltrasyon) ve ekstrakorporeal devre içinde pıhtılaşmayı içermiştir.

Majör kontrollü çalışmalarda ve acil durum çalışmalarında tüm epoprostenol diyalizlerinin yaklaşık %9'unda (n=56) ve heparin diyalizlerinin < %1'inde (n=1) büyük pıhtılaşmalar (diyaliz sürekli olarak durdurulmuş veya suni böbrek değişikliği gerekmiştir) meydana gelmiştir. Suni böbrek değişikliği gerektiren epoprostenol diyalizlerinin çoğu (%67) daha sonra pıhtılaşma olmadan epoprostenol ile tamamlanmıştır. Ancak, 27 epoprostenol diyalizinin 9'u birkaç girişimden sonra başarısız olmuştur.

Her iki tedavide de nadiren meydana gelen teknik güçlüklerden bağımsız olarak, tüm epoprostenol diyalizlerinin %93'ünde ve tüm heparin diyalizlerinin %99'unda majör diyaliz sınırlayıcı pıhtılaşma meydana gelmemiştir.

Minör pıhtılaşma (müdahale gerektiren ancak diyalizin sürekli durdurulmasını veya suni böbrek değişikliği gerektirmeyen) heparin diyalizine göre epoprostenol diyalizi sırasında daha sık bildirilmiştir. Minör pıhtılaşma heparin kullanılan diyalizlerin hiçbirinde meydana gelmezken, epoprostenol kullanılan diyalizlerin %5'inde (N=32) gerçekleşmiştir.

Epoprostenol diyalizlerinin %31'inde ve heparin diyalizlerinin %5'inde görünür pıhtılaşma (müdahale gerektirmeyen) bildirilmiştir.

Yüksek kanama riski olan böbrek diyalizi hastalarında, epoprostenol ile kanamanın heparine göre daha az sıklıkta olduğunu belirlemek için 2 majör prospektif kontrollü çalışma yürütülmüştür. Her hasta bir dizi heparin veya epoprostenol diyalizine rasgele atanmış ve bir çalışmada giriş başına 6'ya kadar diyaliz ve diğer çalışmada giriş başına 3'e kadar diyaliz almıştır.

Kanama riski aşağıdaki gibi tanımlanmıştır:

- Çok yüksek risk - diyaliz başlangıcında aktif kanama varlığı
- Yüksek risk - diyalizden önceki 3 gün içinde, diyaliz öncesi duran aktif kanama olması veya diyalizden önceki 3 gün içinde cerrahi veya travmatik yara olması

Majör kontrollü çalışmalarda çok yüksek kanama riski olan on iki hastaya 35 epoprostenol diyalizi ve onbir hastaya 28 heparin diyalizi uygulanmıştır. Acil durum çalışmasında on altı hastaya 24 epoprostenol diyalizi uygulanmıştır.

Majör kontrollü çalışmalarda her iki tedavi için tüm diyalizler (heparin veya epoprostenol) birleştirildiğinde, aynı periyotlar sırasında diyalizden önceki gün (n=13/17 ve 8/23), diyaliz gününde (n=25/28 ve 16/35) ve diyalizden sonraki günde (n=16/24 ve 5/24) heparin kullanan hastalarda epoprostenol kullananlara göre daha fazla kanama olmuştur.

Kanaması devam eden hastalar kanama şiddetindeki değişiklikler açısından değerlendirilmiştir. Bu hastalardaki kanama şiddeti, diyalizden önceki günde ve diyaliz gününde epoprostenol (diyaliz öncesi: n=4/8; diyaliz: n=6/16) ile heparine (diyaliz öncesi: n=4/13; diyaliz: n=4/25) göre daha sık iyileşme göstermiştir. Ancak diyaliz sonrası günler için heparine (n=8/16) kıyasla epoprostenol (n=1/5) ile bunun tersi gözlemlenmiştir. Kanama şiddeti epoprostenol ile (n=1/16) yalnızca 1 diyaliz gününde kötüleşirken, heparin ile 5 diyaliz gününde (n=5/25) ve 2 diyaliz öncesi günde (n=2/13) artmıştır.

İlk çalışma diyalizinin hemen öncesinde kanamaya ilişkin açık bir belirtisi olmayan ancak öncesindeki 3 gün içinde kanaması olan hastaların yüksek kanama riski altında olduğu kabul edilmiştir. Majör kontrollü çalışmalarda ondokuz hasta 51 heparin diyalizi ve ondokuz hasta 44 epoprostenol diyalizi almıştır.

Tüm diyalizler birleştirildiğinde, aynı periyotlar sırasında heparin hastalarına göre biraz daha fazla epoprostenol hastasının diyaliz öncesi (n=12/25 ve 8/32), diyaliz sırası (n=23/44 ve 14/51) ve diyaliz sonrasındaki (n=8/34 ve 5/44) günlerde kanama yaşadığı görülmüştür.

5.2. Farmakokinetik Özellikler

Genel özellikler:

Emilim:

Epoprostenolün kimyasal instabilitesi, yüksek potensi ve kısa yarılanma ömrü nedeniyle, biyolojik sıvılarda epoprostenol miktarını belirlemek için hiçbir test kesin ve doğru ölçüm için uygun olarak tanımlanmamıştır.

Dağılım:

İntravenöz yolla uygulanan epoprostenol hızlı bir şekilde kandan dokuya dağılır.

Biyotransformasyon:

Normal fizyolojik pH ve sıcaklıkta, bir miktar diğer ürünlere enzimatik yıkım olsa da, epoprostenol kendiliğinden 6-okso-prostaglandin F1 alfa'ya parçalanır.

Radyolojik olarak işaretlenmiş epoprostenol insanlara uygulandıktan sonra en az 16 metabolit bulunmuş ve 10 tanesi yapısal olarak tanımlanmıştır.

Diğer birçok prostaglandinden farklı olarak, epoprostenol pulmoner dolaşımdan geçiş sırasında metabolize olmaz.

Eliminasyon:

İnsan tam kanında epoprostenol *in vitro* yıkım hızlarından hesaplandığı üzere, insanlarda 6-okso-prostaglandin F1 alfa'ya kendiliğinden parçalanma şeklinde gerçekleşen yarılanma ömrünün en fazla 6 dakika olması beklenmektedir ve bu süre 2 - 3 dakika kadar kısa olabilir.

Radyolojik olarak işaretlenmiş epoprostenol insanlara uygulandıktan sonra radyoaktivitenin idrar ve dışkıda tespiti sırasıyla %82 ve %4 olmuştur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite ve üreme ve gelişim toksisitesi gibi konvansiyonel çalışmalara dayanan klinik dışı veriler insanlar için özel bir risk ortaya koymamıştır.

Epoprostenolün karsinojenik potansiyelini belirlemek için uzun süreli hayvan çalışması yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sukroz
L-arjinin
Sodyum hidroksit (pH ayarı için)
Azot

6.2. Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün, bölüm 6.6'da belirtilenler dışında başka tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

Sulandırılan/seyretilen infüzyonluk çözeltinin kullanım raf ömrü:

Sulandırılan çözelti derhal nihai konsantrasyona seyreltilmelidir.

Seyreltilmiş çözelti ışıktan korumak üzere ilaç uygulama haznesinde saklanmalıdır ve 2° - 8°C sıcaklıkta 8 güne kadar saklanabilir.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız. Dondurmayınız.

Sulandırılan çözelti hemen tekrar nihai konsantrasyona seyreltilmelidir. (bkz. bölüm 4.2, bölüm 6.3 ve bölüm 6.6).

İlaç uygulama haznesi içinde tavsiye edildiği şekilde nihai konsantrasyonuna seyreltilen VELETRİ® , seyreltmenin ardından oda sıcaklığında (25°C) hemen ya da bölüm 6.6, Tablo 2'de belirtilen kullanım koşullarına göre 2°C - 8°C'de 8 güne kadar saklandıktan sonra uygulanabilir. Seyreltilmiş çözeltiyi doğrudan güneş ışığına maruz bırakmayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Lastik tapa ve alüminyum geçme kapakla kapatılan 10 ml renksiz cam tip I flakon

Ticari takdim şekilleri:

Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon

Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde kullanılan 2 ambalaj aşağıdaki gibidir:

- Tek başına tedarik edilen steril, 0,5 mg VELETRİ®'ye eşdeğer dondurularak kurutulmuş VELETRİ® içeren bir flakon.
- Tek başına tedarik edilen steril, 1,5 mg VELETRİ®'ye eşdeğer dondurularak kurutulmuş VELETRİ® içeren bir flakon.

Böbrek Diyalizi

- Tek başına tedarik edilen steril, 0,5 mg VELETRİ®'ye eşdeğer dondurularak kurutulmuş VELETRİ® içeren bir flakon.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

VELETRİ® sadece Smiths Medical grup tarafından üretilen aşağıdaki pompa çeşitleri ile uygulanabilmektedir:

- CADD-Legacy 1
- CADD-Legacy PLUS
- CADD-Solis VIP (variable infusion profile-değişken infüzyon profili)

VELETRİ® uygulamasında kullanılan pompa ile uyumlu olan sarf malzemeleri aşağıdadır:

- Smiths Medical tarafından üretilen CADD tek kullanımlık İlaç Kaseti Rezevuarı 50 ml ; 100 ml
- Smiths Medical tarafından üretilen dahili 0,2 mikron filtreli CADD uzatma seti (erkek lüerli, 0,2 mikron hava geçirimsiz filtreli, pensli ve erkek lüerli anti-sifon valfli CADD uzatma seti)

Kasette sıcaklık değişikliklerini önlemek için infüzyon pompasının ciltle uzun süreli temas halinde taşınmaması önerilmektedir.

VELETRİ® çözeltilerinin stabilitesi pH’ya bağlıdır.

İnfüzyonluk çözelti için toz, Steril Enjeksiyonluk Su veya Sodyum Klorür %0,9 çözelti kullanılarak sulandırılmalıdır.

Seyreltme işlemi steril, liyofilize tozun sulandırılması için kullanılan aynı seyrelticiyle gerçekleştirilmelidir.

Sulandırma, seyreltme ve infüzyon hızının hesaplanması:

İnfüzyon hazırlığı ve infüzyon hızı hesaplama esnasında özellikle dikkatli olunmalıdır. Aşağıda verilen prosedür dikkatli bir şekilde takip edilmelidir.

Sulandırma ve seyreltme aseptik koşullar altında gerçekleştirilmelidir.

Böbrek Diyalizi

Sulandırma:

5 ml Steril Enjeksiyonluk Su veya Sodyum Klorür %0,9 çözeltisini steril bir enjektöre çekin, enjektör içeriğini VELETRİ® steril liyofilize toz içeren flakona enjekte edin ve toz çözünene kadar yavaşça çalkalayın. Sulandırılan çözelti seyreltilmeden önce incelenmelidir. Renk değişikliği veya partikül bulunması halinde kullanılmamalıdır. Kullanılmayan sulandırılmış çözelti ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir .

Seyreltme:

Sulandırılan çözelti derhal nihai konsantrasyona seyreltilmelidir. Seyreltme işlemi steril, liyofilize tozun sulandırılması için kullanılan aynı sulandırıcıyla gerçekleştirilmelidir.

İnfüzyon hızının hesaplanması:

İnfüzyon hızı aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanabilir:

$$\text{İnfüzyon hızı (ml/dk)} = \frac{\text{Doz (ng/kg/dk)} \times \text{vücut ağırlığı (kg)}}{\text{Çözelti konsantrasyonu (ng/ml)}}$$

$$\text{İnfüzyon hızı (ml/sa)} = \text{İnfüzyon hızı (ml/dk)} \times 60$$

Yaygın olarak kullanılan seyreltme 2000 ng/ml VELETRİ®’dir:

| Doz (ng/kg/dk) | Vücut ağırlığı (kg) | | | | | | | |
|-------------------|-------------------------------|-----|-----|-----|------|-----|------|-----|
| | 30 | 40 | 50 | 60 | 70 | 80 | 90 | 100 |
| 1 | 0,9 | 1,2 | 1,5 | 1,8 | 2,1 | 2,4 | 2,7 | 3 |
| 2 | 1,8 | 2,4 | 3 | 3,6 | 4,2 | 4,8 | 5,4 | 6 |
| 3 | 2,7 | 3,6 | 4,5 | 5,4 | 6,3 | 7,2 | 8,1 | 9 |
| 4 | 3,6 | 4,8 | 6 | 7,2 | 8,4 | 9,6 | 10,8 | 12 |
| 5 | 4,5 | 6 | 7,5 | 9 | 10,5 | 12 | 13,5 | 15 |
| | ml/sa. cinsinden akış hızları | | | | | | | |

Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon

Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde kullanılan 2 ambalaj aşağıdaki gibidir:

- Tek başına tedarik edilen steril, 0,5 mg VELETRİ®'ye eşdeğer dondurularak kurutulmuş VELETRİ® içeren bir flakon.
- Tek başına tedarik edilen steril, 1,5 mg VELETRİ®'ye eşdeğer dondurularak kurutulmuş VELETRİ® içeren bir flakon.

Sulandırma:

5 ml Steril Enjeksiyonluk Su veya Sodyum Klorür %0,9 çözeltisini steril bir enjektöre çekin, enjektör içeriğini VELETRİ® steril liyofilize toz içeren flakona enjekte edin ve toz çözünene kadar yavaşça çalkalayın. Sulandırılan çözelti seyreltilmeden önce incelenmelidir. Renk değişikliği veya partikül bulunması halinde kullanılmamalıdır. Kullanılmayan sulandırılmış çözelti 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

Seyreltme:

Sulandırılan çözelti derhal nihai konsantrasyona seyreltilmelidir. Seyreltme işlemi steril, liyofilize tozun sulandırılması için kullanılan aynı sulandırıcıyla gerçekleştirilmelidir. VELETRİ®, kronik olarak uygulandığı zaman infüzyon pompası için uygun bir ilaç uygulama haznesinde hazırlanmalıdır. Yalnızca, infüzyon pompası ile kateter arasına yerleştirilen dahili 0,22 mikron filtre içeren uzatma setleri kullanılmalıdır. Hidrofilik polietersülfon membranlı filtrelerin kullanılması önerilmektedir. Uzatma seti ve dahili filtre en az 48 saatte bir değiştirilmelidir (bkz. bölüm 4.4).

Nihai konsantrasyonları 15.000 ng/ml'nin altında olan çözeltiler hazırlanırken 0,5 mg epoprostenol içeren flakon kullanılmalıdır.

Tablo 1'de VELETRİ® çözeltilerinin sık kullanılan konsantrasyonlarının hazırlanmasına yönelik örnekler sunmaktadır. Her flakon yalnızca tek kullanımlıktır.

Tablo 1: Sık kullanılan konsantrasyonlar - Sulandırma ve Seyreltme Örnekleri

| Nihai Konsantrasyon (ng/ml) | Talimatlar: |
|-----------------------------|---|
| 3.000 ng/ml | 0,5 mg'lık bir flakonun içeriğini 5 ml Steril Enjeksiyonluk Su veya Sodyum Klorür %0,9 çözeltisi ile sulandırın. Flakon içeriğinin 3 ml'sini çekin ve toplam 100 ml'ye tamamlayıncaya kadar aynı sulandırıcıdan yeterli hacimde ekleyerek seyreltin. |

| | |
|---|--|
| 5.000 ng/ml | 0,5 mg'lık bir flakonun içeriğini 5 ml Steril Enjeksiyonluk Su veya Sodyum Klorür %0,9 çözeltisi ile sulandırın. Tüm flakon içeriğini çekin ve toplam 100 ml'ye tamamlayıncaya kadar aynı sulandırıcıdan yeterli hacimde ekleyerek seyreltin. |
| 10.000 ng/ml | 0,5 mg'lık iki flakonun içeriğini 5 ml Steril Enjeksiyonluk Su veya Sodyum Klorür %0,9 çözeltisi ile sulandırın. Tüm flakon içeriğini çekin ve toplam 100 ml'ye tamamlanıncaya kadar aynı sulandırıcıdan yeterli hacimde ekleyerek seyreltin. |
| 15.000 ng/ml* | 1,5 mg'lık bir flakonun içeriğini 5 ml Steril Enjeksiyonluk Su veya Sodyum Klorür %0,9 çözeltisi ile sulandırın. Tüm flakon içeriğini çekin ve toplam 100 ml'ye tamamlanıncaya kadar aynı sulandırıcıdan yeterli hacimde ekleyerek seyreltin. |
| 30.000 ng/ml* | 1,5 mg'lık iki flakonun içeriğini 5 ml Steril Enjeksiyonluk Su veya Sodyum Klorür %0,9 çözeltisi ile sulandırın. Tüm flakon içeriğini çekin ve toplam 100 ml'ye tamamlanıncaya kadar aynı sulandırıcıdan yeterli hacimde ekleyerek seyreltin. |
| 30.000 ng/ml* | 1,5 mg'lık bir flakonun içeriğini 5 ml Steril Enjeksiyonluk Su veya Sodyum Klorür %0,9 çözeltisi ile sulandırın. Tüm flakon içeriğini çekin ve toplam 50 ml'ye tamamlanıncaya kadar aynı sulandırıcıdan yeterli hacimde ekleyerek seyreltin. |
| * Uzun süreli VELETRİ® uygulaması alan hastalar için daha yüksek nihai konsantrasyonlu çözeltiler gerekli olabilir. | |

Belirtildiği şekilde ilaç uygulama haznesinde nihai konsantrasyona seyreltilen VELETRİ®, oda sıcaklığında (25°C) hemen veya Tablo 2'de belirtilen koşullara uygun olarak 2° - 8°C'de 8 güne kadar saklandıktan sonra uygulanabilir.

Tablo 2: İlaç uygulama haznesinde saklanan tamamen seyreltilmiş çözeltilerin oda sıcaklığında (25°C) maksimum uygulama süresi (saat)

| Nihai konsantrasyon aralığı | Hemen uygulama* | 2° - 8°C'de 8 güne kadar saklandığında* |
|--------------------------------|-----------------|---|
| > 3.000 ng/ml ve <15.000 ng/ml | 48 saat | 24 saat |
| ≥ 15.000 ng/ml | 48 saat | 48 saat |

Tamamen seyreltilmiş çözeltiyi doğrudan güneş ışığına maruz bırakmayın.

İnfüzyon hızının hesaplanması:

İnfüzyon hızı aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanabilir:

$$\text{İnfüzyon hızı (ml/dk)} = \frac{\text{Doz (ng/kg/dk)} \times \text{vücut ağırlığı (kg)}}{\text{Çözelti konsantrasyonu (ng/ml)}}$$

$$\text{İnfüzyon hızı (ml/sa)} = \text{İnfüzyon hızı (ml/dk)} \times 60$$

Pulmoner arteriyel hipertansiyonda yaygın olarak kullanılan bazı konsantrasyon örnekleri aşağıda gösterilmektedir.

Tablo 3: 5.000 ng/ml Konsantrasyonda VELETRI® İçin İnfüzyon Hızları

| 5.000 ng/ml'lik Konsantrasyon Kullanılarak Dozlama Örneği | | | | | | | | | | |
|---|-------------------------------|-----|-----|-----|-----|------|------|------|------|------|
| Doz (ng/kg/dk) | Vücut ağırlığı (kg) | | | | | | | | | |
| | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 60 | 70 | 80 | 90 | 100 |
| 2 | | | | 1 | 1,2 | 1,4 | 1,7 | 1,9 | 2,2 | 2,4 |
| 4 | | 1 | 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 | 5,8 | 6,5 | 7,2 |
| 8 | 1 | 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 | 7,2 | 8,4 | 9,6 | 10,8 | 12 |
| 12 | 1,4 | 2,9 | 4,3 | 5,8 | 7,2 | 8,6 | 10,1 | 11,5 | 13 | 14,4 |
| 14 | 1,7 | 3,4 | 5 | 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 |
| | ml/sa. cinsinden akış hızları | | | | | | | | | |

Tablo 4: 15.000 ng/ml Konsantrasyonda VELETRI® İçin İnfüzyon Hızları

| 15.000 ng/ml'lik Konsantrasyon Kullanılarak Dozlama Örneği | | | | | | | | |
|--|-------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Doz (ng/kg/dk) | Vücut ağırlığı (kg) | | | | | | | |
| | 30 | 40 | 50 | 60 | 70 | 80 | 90 | 100 |
| 4 | | | | 1 | 1,1 | 1,3 | 1,4 | 1,6 |
| 6 | | 1 | 1,2 | 1,4 | 1,7 | 1,9 | 2,2 | 2,4 |
| 8 | 1 | 1,3 | 1,6 | 1,9 | 2,2 | 2,6 | 2,9 | 3,2 |
| 10 | 1,2 | 1,6 | 2 | 2,4 | 2,8 | 3,2 | 3,6 | 4 |
| 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 | 5,6 |
| 16 | 1,9 | 2,6 | 3,2 | 3,8 | 4,5 | 5,1 | 5,8 | 6,4 |
| | ml/sa. cinsinden akış hızları | | | | | | | |

Tablo 5: 30.000 ng/ml Konsantrasyonda VELETRI® İçin İnfüzyon Hızları

| 30.000 ng/ml'lik Konsantrasyon Kullanılarak Dozlama Örneği | | | | | | | | | | |
|--|---------------------|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|
| Doz (ng/kg/dk) | Vücut ağırlığı (kg) | | | | | | | | | |
| | 30 | 40 | 50 | 60 | 70 | 80 | 90 | 100 | | |
| 6 | | | | | | 1 | 1,1 | 1,2 | | |
| 8 | | | | 1 | 1,1 | 1,3 | 1,4 | 1,6 | | |
| 10 | | | 1 | 1,2 | 1,4 | 1,6 | 1,8 | 2 | | |

| | | | | | | | | | | |
|----|---|-------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|
| 12 | | 1 | 1,2 | 1,4 | 1,7 | 1,9 | 2,2 | 2,4 | | |
| 14 | | 1,1 | 1,4 | 1,7 | 2 | 2,2 | 2,5 | 2,8 | | |
| 16 | 1 | 1,3 | 1,6 | 1,9 | 2,2 | 2,6 | 2,9 | 3,2 | | |
| | | ml/sa. cinsinden akış hızları | | | | | | | | |

VELETRİ®'nin uzun süreli uygulamasında daha yüksek dozlar ve dolayısıyla daha konsantre çözeltiler gerekli olabilir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Johnson and Johnson Sıhhi Mal. San. ve Tic. Ltd. Şti.

Ertürk Sok. Keçeli Plaza No:13
34810 Kavacık/Beykoz/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2018/240

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 04.05.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ