

Mentions légales

VELETRI® 0,5 mg, poudre et solvant pour solution pour perfusion (époprosténol)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

VELETRI 0,5 mg, poudre et solvant pour solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 0,5 mg d'époprosténol sous forme d'époprosénol sodique (0,531 mg)
1 ml de solution reconstituée contient 0,1 mg d'époprosténol (sous forme d'époprosténol sodique) (0,5 mg d'époprosténol dans 5 ml de solvant).

Chaque flacon de solvant contient 100 ml d'eau pour préparations injectables

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution pour perfusion : Poudre de couleur blanc à blanc-cassé

Solvant pour usage parentéral : Solution limpide et incolore

Pour le pH de la solution diluée voir rubrique 4.4.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

VELETRI est indiqué dans :

- L'Hypertension artérielle pulmonaire

VELETRI est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) (HTAP idiopathique ou héritable et HTAP associée à une connectivite) chez les patients en classe fonctionnelle III-IV (OMS) pour améliorer la capacité à l'effort (voir rubrique 5.1).

- La dialyse rénale

VELETRI est indiqué pour une utilisation au cours de l'hémodialyse, en situation d'urgence, lorsque l'utilisation de l'héparine comporte un risque élevé de provoquer ou d'exacerber des saignements, ou lorsque l'héparine est contre-indiquée (voir rubrique 5.1).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Hypertension artérielle pulmonaire

VELETRI doit être administré uniquement en perfusion continue par voie intraveineuse.

Le traitement doit être uniquement initié et suivi par un médecin expérimenté dans le traitement de l'hypertension pulmonaire.

Recherche de dose à l'initiation du traitement :

Le traitement doit être initié dans une structure hospitalière disposant d'un équipement de réanimation adapté.

L'initiation du traitement nécessite une étape d'augmentation progressive de la dose, pouvant être réalisée par voie intraveineuse périphérique ou centrale, afin de déterminer le débit de perfusion au long cours. La perfusion est débutée avec un débit de 2 nanogrammes/kg/min et augmentée par paliers de 2 nanogrammes/kg/min séparés par un intervalle minimum de 15 minutes, jusqu'à l'observation d'une réponse hémodynamique optimale et/ou l'apparition d'effets pharmacologiques limitant l'augmentation de la dose.

Dans le cas où le débit initial de perfusion de 2 nanogrammes/kg/min n'est pas toléré, une dose plus faible tolérée par le patient doit être identifiée pour débiter le traitement.

Perfusion continue au long cours :

La perfusion continue au long cours de VELETRI doit être réalisée au moyen d'un cathéter veineux central. Des perfusions par voie intraveineuse périphérique peuvent être temporairement utilisées jusqu'à la mise en place d'une voie d'abord centrale. Les perfusions au long cours seront débutées avec un débit inférieur de 4 nanogrammes/kg/min au débit de perfusion maximal toléré déterminé lors de la phase de recherche de dose à l'initiation du traitement. Dans le cas où le débit de perfusion maximal toléré est inférieur ou égal à 5 nanogrammes/kg/min, la perfusion au long cours doit être débutée à 1 nanogramme/kg/min.

Ajustements posologiques :

Les débits de perfusion au long cours seront modifiés en fonction de la persistance, la récurrence ou l'aggravation des symptômes d'hypertension artérielle pulmonaire ou de la survenue d'effets indésirables liés à des doses trop élevées de VELETRI.

En général, des augmentations de la dose utilisée à l'initiation du traitement s'avèrent nécessaires au cours du temps. Les augmentations de dose doivent être envisagées si les symptômes d'hypertension artérielle pulmonaire persistent, ou réapparaissent après une amélioration. Le débit de perfusion doit alors être augmenté par paliers de 1 à 2 nanogrammes/kg/min, en respectant un intervalle de temps suffisant d'au moins 15 minutes pour permettre l'évaluation de la réponse clinique. Une fois le nouveau débit de perfusion ajusté, le patient devra être gardé en observation, sous surveillance pendant plusieurs heures de la pression artérielle en position debout et couchée et du rythme cardiaque afin de s'assurer de la bonne tolérance de la nouvelle dose.

Lors de la perfusion au long cours, la survenue d'événements pharmacologiques dose-dépendants similaires à ceux observés lors de la phase de recherche de dose peut nécessiter une diminution du débit de perfusion, mais les effets indésirables peuvent parfois aussi disparaître sans ajustement posologique. La diminution de doses doit se faire de façon progressive par paliers de 2 nanogrammes/kg/min en respectant un intervalle minimum de 15 minutes. Elle sera poursuivie jusqu'à disparition des effets indésirables qui limitent la dose. L'interruption brutale de la perfusion de VELETRI ou des diminutions brusques et importantes du débit de perfusion doivent absolument être évitées car elles entraînent un risque d'effet rebond dont l'évolution peut être fatale (voir rubrique 4.4). Sauf dans les situations menaçant le pronostic vital à court terme (ex : perte de connaissance, collapsus, etc..), le débit de perfusion de VELETRI doit être ajusté uniquement sous le contrôle d'un médecin.

Dialyse rénale

VELETRI est destiné à la perfusion continue uniquement, soit par voie intravasculaire soit dans le circuit d'alimentation en sang de l'appareil de dialyse.

Le schéma posologique de perfusion suivant s'est avéré efficace chez l'adulte :

- Avant la dialyse : 4 nanogrammes/kg/min par voie intraveineuse pendant 15 minutes
- Pendant la dialyse : 4 nanogrammes/kg/min dans la ligne artérielle du dialyseur

La perfusion doit être arrêtée à la fin de la dialyse.

La dose recommandée pour la dialyse rénale ne pourra être dépassée que si la pression artérielle du patient est attentivement surveillée.

Sujets âgés

Aucune information spécifique concernant l'utilisation de VELETRI chez les patients de plus de 65 ans dans le cadre d'une dialyse rénale ou d'une hypertension artérielle pulmonaire n'est disponible. Une prudence particulière est recommandée chez les patients âgés, en raison de la fréquence plus élevée de dysfonctionnement hépatique, rénal (dans le cas de l'hypertension artérielle pulmonaire) ou cardiaque et de pathologies ou traitements médicamenteux associés.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de VELETRI chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies.

Mode d'administration

L'administration à long terme de VELETRI doit être effectuée en perfusion intraveineuse par l'intermédiaire d'un cathéter veineux central relié à une pompe à perfusion ambulatoire. Le patient doit être parfaitement formé sur tous les points relatifs à l'entretien du cathéter veineux central, à la préparation aseptique de la solution de VELETRI destinée à être injectée, à la préparation et au remplacement de la cassette de la pompe à perfusion et de l'ensemble de la tubulure de perfusion.

Les pompes à perfusion ambulatoire appropriées pour être utilisées pour l'administration de VELETRI sont citées à la rubrique 6.6.

Réduction du risque d'infections liées au cathéter

La plus grande attention doit être portée aux recommandations figurant à la rubrique 4.4 ci-après et aux suivantes visant à diminuer le risque d'infections sur cathéter.

Il convient de se conformer aux recommandations destinées aux professionnels de santé établies pour la réalisation des soins chez les sujets porteurs d'un cathéter central.

Seules des tubulures de perfusion munies d'un filtre de 0,22 micron placées entre la pompe à perfusion et le cathéter central doivent être utilisées. Il est recommandé d'utiliser des filtres avec une membrane hydrophile en polyéther sulfone. La tubulure de perfusion et le filtre doivent être changés au moins toutes les 48 heures (voir rubrique 6.6.).

Préparation de la solution de VELETRI pour injection intraveineuse :

La solution reconstituée doit être visualisée avant d'être diluée. Elle ne doit pas être administrée en cas de décoloration ou de présence de particules.

La solution reconstituée, doit être immédiatement diluée jusqu'à obtention de la concentration finale.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

VELETRI ne doit pas être administré par injection en bolus.

4.3. Contre-indications

VELETRI est contre-indiqué chez les patients :

- ayant une hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- ayant une insuffisance cardiaque congestive due à une dysfonction sévère du ventricule gauche.

VELETRI ne doit pas être utilisé en traitement au long cours chez les patients ayant présenté un œdème pulmonaire pendant la phase de recherche de dose à l'initiation du traitement.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le pH de la solution diluée "prête-à-l'emploi" diminue lorsque la dilution augmente ; ainsi il varie d'une valeur de 12,0 pour une concentration de 90 000ng/mL à 11,7 pour une concentration de 45 000 ng/ml et à 11,0 pour une concentration de 3 000ng/ml. Par conséquent, l'administration intraveineuse périphérique doit être limitée aux durées les plus courtes et en utilisant seulement des solutions de faibles concentrations.

En raison du pH élevé (basique) des solutions destinées à être injectées, la prudence est de rigueur afin d'éviter l'extravasation au cours de l'administration et le risque consécutif de lésions tissulaires.

VELETRI exerce un effet vasodilatateur pulmonaire et systémique puissant. Les effets cardiovasculaires survenant pendant la perfusion disparaissent dans les 30 minutes suivant l'arrêt de l'administration.

VELETRI est un puissant inhibiteur de l'agrégation plaquettaire ; par conséquent, un risque accru de complications hémorragiques doit être pris en compte, en particulier chez les patients ayant des facteurs de risque de saignements (voir rubrique 4.5).

La survenue d'une hypotension excessive pendant l'administration de VELETRI nécessite une réduction de la dose ou l'arrêt de la perfusion. L'hypotension en cas de surdosage peut être importante et entraîner une perte de connaissance (voir rubrique 4.9).

La pression artérielle et le rythme cardiaque doivent être surveillés pendant l'administration de VELETRI.

En fonction du rythme cardiaque initial du patient, et de la vitesse d'administration, l'administration de VELETRI peut entraîner soit une augmentation soit une diminution de la fréquence cardiaque.

Les effets de VELETRI sur le rythme cardiaque peuvent être masqués par l'utilisation concomitante de médicaments ayant une activité cardiovasculaire.

La plus grande prudence est recommandée chez les patients ayant une coronaropathie.

Des augmentations de la glycémie ont été rapportées (voir rubrique 4.8).

Le solvant ne contient aucun conservateur ; par conséquent, les flacons ne doivent être utilisés qu'une seule fois avant d'être éliminés.

Hypertension artérielle pulmonaire

L'apparition d'un œdème pulmonaire pendant la phase d'augmentation de dose à l'initiation du traitement chez un patient présentant une hypertension pulmonaire, doit faire évoquer l'existence d'une maladie veino-occlusive pulmonaire sous-jacente. VELETRI ne doit pas être utilisé en traitement au long cours chez les patients ayant présenté un œdème pulmonaire pendant la phase d'initiation du traitement (voir rubrique 4.3).

Sauf dans les situations menaçant le pronostic vital à court terme, l'arrêt ou l'interruption brutale de la perfusion d'époprosténol doivent être évités. L'interruption brutale de la perfusion d'époprosténol peut entraîner un effet rebond de l'hypertension artérielle pulmonaire se traduisant par des sensations vertigineuses, une asthénie, une aggravation de la dyspnée, et dont l'issue peut être fatale (voir rubrique 4.2).

VELETRI est injecté en continu par l'intermédiaire d'un cathéter veineux central à demeure relié à une petite pompe à perfusion ambulatoire. Ainsi, le traitement par VELETRI nécessite une implication du patient dans la reconstitution aseptique de la solution pour perfusion,

l'administration de la solution pour perfusion, l'entretien du cathéter veineux central à demeure ce qui nécessite une éducation importante et continue du patient.

La préparation de la solution pour perfusion et l'entretien du cathéter doivent être effectuée dans le respect des règles strictes d'asepsie. Toute interruption, aussi brève soit-elle, de l'administration de VELETRI peut entraîner une détérioration symptomatique rapide. La décision d'entreprendre un traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire par VELETRI doit prendre en compte la bonne compréhension du patient quant à la probabilité élevée de devoir maintenir le traitement par VELETRI pendant une longue période, voire plusieurs années ; l'aptitude du patient à accepter et prendre soin d'un cathéter intraveineux à demeure et d'une pompe pour perfusion doit donc être soigneusement évaluée.

Dialyse rénale

L'effet hypotenseur de VELETRI peut être exacerbé pendant la dialyse rénale par l'utilisation d'un tampon à base d'acétate dans le bain de dialyse.

Au cours de la dialyse rénale avec VELETRI, il convient de s'assurer, que le débit cardiaque augmente plus que le minimum nécessaire de sorte que l'apport en oxygène des tissus périphériques ne soit pas diminué.

VELETRI n'est pas un anticoagulant usuel. L'époprosténol a été utilisé avec succès à la place de l'héparine dans la dialyse rénale. Cependant, pour une faible proportion de dialyses, une coagulation s'est produite dans le circuit de dialyse, nécessitant l'arrêt de celle-ci. Lorsque l'époprosténol est utilisé seul, des mesures telles que le temps de coagulation activé sur sang total peuvent ne pas être fiables.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement "sans sodium".

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Lorsque VELETRI est administré à des patients recevant des anticoagulants concomitants, une surveillance de la coagulation selon les modalités courantes est préconisée.

Les effets vasodilatateurs de VELETRI peuvent être augmentés par l'utilisation concomitante d'autres vasodilatateurs et réciproquement.

Comme cela a été rapporté avec d'autres analogues des prostaglandines, VELETRI peut réduire l'efficacité thrombolytique de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) en augmentant la clairance hépatique du t-PA.

Lorsque les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou d'autres médicaments ayant un effet sur l'agrégation plaquettaire sont utilisés de façon concomitante, VELETRI peut augmenter le risque potentiel de saignement.

Une élévation des concentrations de digoxine peut apparaître après l'initiation d'un traitement par VELETRI chez des patients traités par digoxine. Bien que pouvant n'être que transitoires, ces augmentations peuvent avoir un retentissement cliniquement significatif chez des patients prédisposés à la toxicité de la digoxine.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données sur l'utilisation de l'époprosténol chez la femme enceinte sont limitées.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur les fonctions de reproduction (voir rubrique 5.3).

Compte tenu de l'absence d'alternative médicamenteuse, l'époprosténol peut être utilisé chez les femmes choisissant de poursuivre leur grossesse en dépit du risque connu d'aggravation possible de l'hypertension artérielle pulmonaire pendant la grossesse.

Allaitement

L'excrétion de l'époprosténol ou de ses métabolites dans le lait maternel n'est pas connue. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par VELETRI.

Fertilité

Il n'y a aucune donnée sur l'effet de l'époprosténol sur la fertilité humaine. Les études de reproduction chez l'animal n'ont pas montré d'effet sur la fertilité chez les animaux traités (voir rubrique 5.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'hypertension artérielle pulmonaire elle-même ainsi que ses traitements peuvent avoir un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Il n'y a pas de données sur l'effet de VELETRI utilisé dans le cadre d'une dialyse rénale sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables sont listés par classe d'organe et par fréquence. Les fréquences de survenue des effets indésirables sont définies comme suit : très fréquent $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$) ; fréquent $\geq 1/100$ et $< 1/10$ ($\geq 1\%$ et $< 10\%$) ; peu fréquent $\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ et $< 1\%$) ; rare $\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$ ($\geq 0,01\%$ et $< 0,1\%$) ; très rare $< 1/10\ 000$ ($< 0,01\%$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations	
Fréquent	Sepsis, septicémie (le plus souvent liée au système d'administration de VELETRI) ¹
Troubles hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Diminution du taux de plaquettes, saignements divers (ex : pulmonaire, gastro-intestinal, épistaxis, intracrânien, post-opératoire, rétropéritonéal)
Fréquence indéterminée	Splénomégalie, hypersplénisme
Troubles endocriniens	
Très rare	Hyperthyroïdie
Troubles psychiatriques	
Fréquent	Anxiété, nervosité
Très rare	Agitation
Troubles du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées

Troubles cardiaques	
Fréquent	Tachycardie ² , bradycardie ³
Fréquence indéterminée	Insuffisance cardiaque à débit élevé
Troubles vasculaires	
Très fréquent	Bouffées vasomotrices au niveau du visage (observées même chez des patients anesthésiés)
Fréquent	Hypotension
Très rare	Pâleur
Fréquence indéterminée	Ascite
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Fréquence indéterminée	Œdème pulmonaire
Troubles gastro-intestinaux	
Très fréquent	Nausées, vomissements, diarrhée
Fréquent	Colique abdominale, parfois rapportée en tant que gêne abdominale
Peu fréquent	Sécheresse buccale
Troubles cutanés et sous-cutanés	
Fréquent	Eruption cutanée
Peu fréquent	Sudation
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	
Très fréquent	Douleur de la mâchoire
Fréquent	Arthralgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Douleur (non spécifiée)
Fréquent	Douleur au site d'injection*, douleur thoracique
Rare	Infection locale*
Très rare	Erythème au niveau du site de perfusion*, occlusion du cathéter intraveineux*, sensation de fatigue générale, oppression thoracique
Examens	
Fréquence indéterminée	Augmentation de la glycémie
* Associé au système d'administration de l'époprosténol	

¹ Des infections sur cathéter dues à des micro-organismes qui ne sont pas toujours considérés comme pathogènes (incluant les microcoques) ont été rapportées.

² Des cas de tachycardie ont été rapportés en réponse à l'administration d'époprosténol à des doses inférieures ou égales à 5 nanogrammes/ kg/min.

³ Des cas de bradycardie parfois accompagnée d'hypotension orthostatique, sont survenus chez des volontaires sains à des doses d'époprosténol supérieures à 5 nanogrammes/kg/min. Une bradycardie associée à une chute importante de la pression artérielle systolique et diastolique a été observée suite à l'administration intraveineuse d'une dose d'époprosténol équivalente à 30 nanogrammes/kg/min chez des volontaires sains conscients.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

La principale manifestation d'un surdosage en époprosténol est une hypotension.

En général, les événements observés après un surdosage de VELETRI consistent en une amplification des effets pharmacologiques du médicament (ex : hypotension et complications de l'hypotension).

En cas de surdosage, réduire la dose ou arrêter la perfusion et instaurer des mesures appropriées si nécessaire ; par exemple, remplissage vasculaire et/ou ajustement du débit de la pompe.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antithrombotiques ; Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire à l'exclusion de l'héparine, code ATC : B01AC09.

Le pH de VELETRI est plus élevé que celui des autres spécialités contenant de l'époprosténol.

Comparée à d'autres solutions pour injection d'époprosténol contenant de la glycine comme agent tampon, la solution de VELETRI contient de la L-arginine dont le pouvoir tampon est beaucoup plus faible. Ainsi, les variations de pH sont plus larges lors des dilutions de VELETRI qu'avec les autres spécialités à base d'époprosténol. Le pH de VELETRI diminue avec la dilution de la solution avec des pH de 12 à la concentration de 90 000 ng/ml, de 11,7 à la concentration de 45 000ng/ml et de 11,0 à la concentration de 3 000 ng/ml.

Les études décrites ci-après à la rubrique « *Effets pharmacodynamiques* » ont été réalisées avec une solution d'époprosténol contenant de la glycine comme agent tampon et avec un pH compris entre 10,3 et 10,8 (spécialité Flolan®).

Mécanisme d'action

L'époprosténol sodique, le sel monosodique de l'époprosténol, est une prostaglandine naturellement présente dans l'organisme et produite au niveau de la paroi interne des vaisseaux sanguins (intima). L'époprosténol est l'inhibiteur le plus puissant de l'agrégation plaquettaire connu à ce jour. Il est également un vasodilatateur puissant.

L'activité de l'époprosténol s'exerce principalement par la stimulation de l'adénylate cyclase, qui conduit à des augmentations de l'adénosine 3'-5' monophosphate cyclique (AMPc) intracellulaire. Une stimulation séquentielle de l'adénylate cyclase, suivie de l'activation de la phosphodiesterase, a été observée au niveau des plaquettes, chez l'homme. Des niveaux élevés d'AMPc régulent les concentrations intracellulaires de calcium en stimulant l'élimination du calcium ; l'agrégation plaquettaire est ainsi inhibée par la réduction de calcium intracytoplasmique, qui interfère ainsi sur la morphologie, l'agrégation et la sécrétion plaquettaire.

Effets pharmacodynamiques

Une perfusion de 4 nanogrammes/kg/min pendant 30 minutes n'a pas entraîné d'effet significatif sur le rythme cardiaque ou sur la pression artérielle, mais des bouffées vasomotrices au niveau du visage peuvent survenir à cette dose.

Hypertension artérielle pulmonaire

Des perfusions intraveineuses d'époprosténol d'une durée allant jusqu'à 15 minutes ont montré des augmentations dose-dépendantes de l'index cardiaque (IC) et du volume d'éjection systolique, ainsi que des diminutions dose-dépendantes de la résistance vasculaire pulmonaire (RVP), de la résistance pulmonaire totale et de la pression artérielle systémique moyenne (PASm). Les effets de l'époprosténol sur la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) chez les patients atteints d'HTAP idiopathique ou héritable se sont révélés variables et mineurs.

Dialyse rénale

Les effets de l'époprosténol sur l'agrégation plaquettaire sont dose-dépendants lorsqu'il est administré entre 2 et 16 nanogrammes/kg/min par voie intraveineuse. Une inhibition significative de l'agrégation induite par l'adénosine diphosphate est observée à des doses égales ou supérieures à 4 nanogrammes/kg/min.

Il a été montré que les effets sur les plaquettes disparaissent dans les 2 heures suivant l'arrêt de la perfusion et que les modifications hémodynamiques dues à l'époprosténol reviennent à la situation initiale dans les 10 minutes suivant la fin d'une perfusion de 60 minutes à une dose comprise entre 1 et 16 nanogrammes/kg/min.

Des doses circulantes supérieures d'époprosténol (20 nanogrammes/kg/min) dispersent les agrégats plaquettaires circulants et augmentent jusqu'à un facteur 2 le temps de saignement cutané.

L'époprosténol potentialise l'activité anticoagulante de l'héparine d'environ 50 %, réduisant potentiellement la libération du facteur neutralisant de l'héparine.

Efficacité et sécurité clinique

Hypertension artérielle pulmonaire

L'effet de perfusions continues au long cours d'époprosténol chez des patients atteints d'HTAP idiopathique ou héritable a été étudié dans deux études prospectives en ouvert, randomisées, d'une durée de 8 et 12 semaines (respectivement n = 25 et n = 81) comparant l'époprosténol associé à un traitement conventionnel et un traitement conventionnel seul. Le traitement conventionnel différait selon les patients et incluait certains ou l'ensemble des traitements suivants : anticoagulants pour la quasi-totalité des patients, vasodilatateurs oraux, diurétiques et digoxine chez la moitié voire les deux tiers des patients et une oxygénothérapie pour environ la moitié des patients. Tous les patients étaient en classe fonctionnelle III ou IV (classification "New York Heart Association - NYHA"), à l'exception de 2 patients en classe fonctionnelle II. Etant donné leurs similitudes, les résultats des deux études décrites ci-après ont été regroupés. Les valeurs médianes à partir des résultats regroupés sur les tests de marche de

6 minutes effectués à l'inclusion dans les groupes "traitement conventionnel" et "époprosténol plus traitement conventionnel" étaient respectivement de 266 mètres et 301 mètres.

Des améliorations par rapport aux valeurs d'inclusion de l'index cardiaque (0,33 vs. -0,12 l/min/m²), du volume d'éjection systolique (6,01 vs. -1,32 ml/battement), de la saturation en oxygène au niveau artériel (1,62 vs. -0,85 %), de la pression artérielle pulmonaire moyenne (-5,39 vs. 1,45 mm Hg), de la pression dans l'oreillette droite moyenne (-2,26 vs. 0,59 mm Hg), de la résistance pulmonaire totale (-4,52 vs. 1,41 unités Wood), de la résistance vasculaire pulmonaire (-3,60 vs. 1,27 unités Wood), et de la résistance vasculaire systémique (-4,31 vs. 0,18 unités Wood) se sont révélées statistiquement différentes entre les patients ayant reçu de l'époprosténol au long cours et ceux n'en ayant pas reçu. La pression artérielle systémique moyenne ne s'est pas révélée significativement différente entre les deux groupes (-4,33 vs. -3,05 mm Hg). Ces améliorations hémodynamiques semblent avoir persisté lorsque l'époprosténol était administré pendant au moins 36 mois dans une étude non randomisée en ouvert.

Une amélioration statistiquement significative a été observée dans la capacité à l'effort ($p = 0,001$), mesurée par un test de marche de 6 minutes chez des patients recevant une perfusion continue d'époprosténol intraveineux associée un traitement conventionnel ($n = 52$) pendant 8 ou 12 semaines comparativement à ceux recevant le traitement conventionnel seul ($n = 54$) (l'analyse combinée à la semaine 8 et à la semaine 12 a montré des variations par rapport aux valeurs à l'inclusion – médiane : 49 vs. -4 mètres ; moyenne : 55 vs -4 mètres). Des améliorations sont apparues dès la première semaine de traitement. A la fin de la période de traitement dans l'étude de 12 semaines, la survie était améliorée chez les patients en classe fonctionnelle NYHA III et IV. Huit des 40 patients (20 %) ayant reçu le traitement conventionnel seul sont décédés, alors qu'aucun décès n'a été observé chez les 41 patients recevant l'époprosténol ($p = 0,003$).

Des perfusions continues au long cours d'époprosténol chez des patients atteints d'une HTAP associée à une sclérodémie ont été étudiées dans une étude prospective en ouvert, randomisée, d'une durée de 12 semaines, comparant l'époprosténol associé à un traitement conventionnel ($n = 56$) versus un traitement conventionnel seul ($n = 55$). Tous les patients étaient en classe fonctionnelle NYHA III ou IV, à l'exception de 5 patients en classe fonctionnelle II. Le traitement conventionnel différait selon les patients et incluait certains ou l'ensemble des traitements suivants : anticoagulants pour la quasi-totalité des patients, oxygénothérapie et diurétiques pour deux tiers des patients, vasodilatateurs oraux pour 40 % des patients, et digoxine pour un tiers des patients. Le critère principal d'efficacité de l'étude était une amélioration du test de marche de 6 minutes. La valeur médiane à l'inclusion pour le groupe "traitement conventionnel" et le groupe "époprosténol plus traitement conventionnel" étaient respectivement de 240 mètres et 270 mètres. Après 12 semaines de traitement, une augmentation statistiquement significative de l'index cardiaque, ainsi que des diminutions statistiquement significatives de la PAPm, PADm (pression moyenne de l'oreillette droite), RVP, and PASm ont été observées chez les patients ayant reçu de l'époprosténol au long cours comparativement à ceux n'en ayant pas reçu.

Sur 12 semaines, une différence statistiquement significative ($p < 0,001$) dans les valeurs du test de marche de 6 minutes par rapport à l'inclusion a été observée dans le groupe "époprosténol plus traitement conventionnel", comparativement au groupe "traitement conventionnel seul" (médiane : 63,5 vs. -36,0 mètres ; moyenne : 42,9 vs. -40,7 mètres).

Des améliorations ont été observées chez certains patients à la fin de la première semaine de traitement. Les augmentations de la capacité à l'effort ont été accompagnées d'améliorations statistiquement significatives de la dyspnée, selon l'indice de dyspnée de Borg. A la semaine 12, la classe fonctionnelle NYHA était améliorée chez 21 des 51 patients (41 %) traités par l'époprosténol alors qu'aucune amélioration n'a été observée chez les 48 patients recevant le traitement conventionnel seul. Toutefois, dans les deux groupes de traitement, la classe

fonctionnelle n'a pas subi de modification pour un nombre plus élevé de patients (28/51 [55 %] avec l'époprosténol et 35/48 [73 %] avec le traitement conventionnel seul) ; une dégradation de la classe fonctionnelle a été observée chez 2/51 (4 %) patients traités par époprosténol et 13/48 (27 %) patients sous traitement conventionnel seul.

Aucune différence statistique n'a été observée en termes de survie sur la période de 12 semaines chez les patients atteints d'HTAP associée à une sclérodémie et traités par époprosténol, comparativement à ceux sous traitement conventionnel seul. A la fin de la période de traitement, le nombre de décès rapportés était de 4 sur 56 (7 %) pour les patients traités par époprosténol, versus 5 sur 55 (9 %) pour les patients sous traitement conventionnel seul.

Dialyse rénale

Six études contrôlées versus héparine et cinq études dans un contexte d'urgence ont exploré, en utilisant plusieurs techniques, la place de l'époprosténol dans la prise en charge générale de la dialyse rénale. Les principaux critères d'efficacité incluaient l'épuration de l'urée sanguine et de la créatinine, ainsi que l'élimination du fluide (ultrafiltration) pendant la dialyse, et la coagulation dans le circuit extra-corporel.

Au cours des principales études contrôlées et des études dans un contexte d'urgence, des cas de coagulation majeure (dialyse définitivement arrêtée ou nécessitant un remplacement de rein artificiel) sont survenus dans approximativement 9 % (n = 56) de toutes les dialyses avec époprosténol et dans moins de 1 % (n = 1) des dialyses avec héparine. La plupart des dialyses avec époprosténol (67 %) nécessitant le remplacement du rein artificiel ont été menées à terme par la suite sous époprosténol, sans coagulation. Toutefois, 9 dialyses sur 27 sous époprosténol ont échoué malgré de multiples tentatives.

Indépendamment des difficultés techniques, survenant rarement avec l'un ou l'autre traitement, aucune coagulation majeure limitant la dialyse ne s'est produite dans 93 % de toutes les dialyses avec l'époprosténol et dans 99 % de toutes les dialyses avec l'héparine.

Des coagulations mineures (suffisantes pour nécessiter une intervention, mais n'imposant ni l'arrêt permanent de la dialyse ni le changement du rein artificiel) ont été rapportées plus fréquemment au cours des dialyses avec l'époprosténol qu'avec les dialyses avec l'héparine. Aucune coagulation mineure n'a été rapportée dans le groupe des dialyses utilisant l'héparine versus 5 % (n = 32) dans le groupe des dialyses utilisant l'époprosténol.

Une coagulation visible (ne nécessitant pas d'intervention) a été rapportée dans 31 % des dialyses sous époprosténol et dans 5 % des dialyses sous héparine.

Afin d'établir que les patients dialysés rénaux à risque accru d'hémorragie saignent moins fréquemment avec l'époprosténol qu'avec l'héparine, 2 études majeures prospectives et contrôlées ont été réalisées. Chaque patient a été randomisé afin de bénéficier d'une séquence de dialyses sous héparine ou époprosténol, à savoir jusqu'à 6 dialyses par sujet dans une étude, et jusqu'à 3 dialyses par sujet dans l'autre étude.

Le risque de saignement a été défini comme suit :

- Risque très élevé – présence de saignement actif au moment où la dialyse est initiée.
- Risque élevé – sujet ayant eu, dans les 3 jours précédant la dialyse, un saignement actif se résorbant pendant la phase de pré-dialyse ou patient ayant eu une plaie chirurgicale ou traumatique dans les 3 jours précédant la dialyse.

Douze patients à risque très élevé d'hémorragie ont reçu 35 dialyses avec l'époprosténol et 11 patients ont reçu 28 dialyses avec l'héparine au cours d'études contrôlées. Seize patients ont reçu 24 dialyses avec l'époprosténol dans des études d'urgence.

Dans des études contrôlées, lorsque toutes les dialyses ont été combinées pour chaque traitement (héparine ou époprosténol), des saignements ont été observés chez un plus grand

nombre de patients dans le groupe héparine que dans le groupe époprosténol, le jour précédant la dialyse (n = 13/17 vs. 8/23), le jour de la dialyse (n = 25/28 vs. 16/35) et le jour suivant la dialyse (n = 16/24 vs. 5/24).

Chez les patients pour lesquels les saignements ont perduré, l'évolution de la sévérité des saignements a été évaluée. La sévérité des saignements chez ces patients s'est révélée plus fréquemment améliorée avec l'époprosténol, le jour précédant la dialyse et le jour de la dialyse (pré-dialyse : n = 4/8 ; dialyse : n = 6/16), qu'avec l'héparine (pré-dialyse : n = 4/13 ; dialyse : n = 4/25).

Toutefois, le contraire a été observé au cours des jours suivant la dialyse avec l'époprosténol (n = 1/5) comparativement à l'héparine (n = 8/16). Une aggravation de la sévérité des saignements a été observée pendant seulement un jour de dialyse avec l'époprosténol (n = 1/16) versus 5 jours de dialyse (n = 5/25) et 2 jours de pré-dialyse (n = 2/13) avec l'héparine.

Les patients chez lesquels aucun saignement n'a clairement pu être mis en évidence juste avant leur première dialyse dans l'étude, mais qui ont saigné dans les 3 jours auparavant ont été classés à haut risque d'hémorragie. Dix-neuf patients ont reçu 51 dialyses avec l'héparine et 19 patients ont reçu 44 dialyses avec l'époprosténol au cours d'études contrôlées.

Lorsque toutes les dialyses ont été combinées, une légère majorité de patients traités par époprosténol ont saigné pendant la période de pré-dialyse (n = 12/25 vs. 8/32), pendant la dialyse (23/44 vs. 15/51) et après la dialyse (8/34 vs. 5/44) comparativement aux patients du groupe héparine pendant les mêmes périodes.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Du fait de son instabilité chimique, de son effet important et de sa courte demi-vie, il n'a pas été identifié de méthode assez précise pour mesurer la quantité d'époprosténol dans les liquides biologiques.

L'époprosténol administré par voie intraveineuse est rapidement distribué du sang aux tissus.

A une température et un pH physiologiques normaux, l'époprosténol se dégrade spontanément en 6-oxo-prostaglandine F₁ alpha, mais il subit également une dégradation enzymatique en d'autres produits.

Après administration d'époprosténol radio-marqué chez l'homme, au moins 16 métabolites ont été retrouvés, dont 10 ont été identifiés structurellement.

A la différence de beaucoup d'autres prostaglandines, l'époprosténol n'est pas métabolisé au niveau de la circulation pulmonaire.

La demi-vie de dégradation spontanée en 6-oxo-prostaglandine F₁ alpha chez l'homme ne devrait pas excéder 6 minutes, et est probablement de l'ordre de 2 à 3 minutes, d'après les estimations faites à partir des résultats *in vitro* des taux de dégradation de l'époprosténol sur sang humain total.

Suite à l'administration d'époprosténol radio-marqué chez l'homme, les taux de radioactivité retrouvés dans les urines et les fèces étaient respectivement de 82 % et 4 %.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, et des fonctions de reproduction et de développement embryofœtal, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Aucune étude chez l'animal au long cours n'a été effectuée pour déterminer le potentiel carcinogène de l'époprosténol.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Poudre pour solution pour perfusion :

Saccharose

Arginine

Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

Solvant pour usage parentéral :

Eau pour préparations injectables

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3. Durée de conservation

Poudre et solvant pour perfusion :

3 ans.

Durée de conservation de la solution reconstituée/ solution diluée pour perfusion :

La solution reconstituée doit être diluée immédiatement jusqu'à la concentration finale.

La solution diluée doit être conservée dans la cassette à l'abri de la lumière et peut être conservée pendant un maximum de 8 jours à une température comprise entre 2° et 8°C.

6.4. Précautions particulières de conservation

Poudre pour solution pour perfusion : pas de précautions particulières liées à la température. Ne pas congeler.

Solvant pour préparation parentérale : pas de précautions particulières liées à la température. Ne pas congeler. Le solvant ne contient pas de conservateur ; par conséquent, un flacon ne doit être utilisé qu'une seule fois, puis jeté.

La solution reconstituée doit être diluée immédiatement jusqu'à la concentration finale. (Voir rubriques 4.2, 6.3 et 6.6).

Les solutions diluées de VELETRI préparées pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire peuvent être administrées immédiatement à 25°C, ou conservées dans la cassette à l'abri de la lumière pendant 8 jours maximum à une température comprise entre 2°C et 8°C selon les conditions d'utilisation décrites dans le tableau 2, voir rubrique 6.6.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre pour solution pour perfusion :

Flacon de 10 ml en verre incolore (type I) avec bouchon en caoutchouc et une capsule en aluminium-off (avec un disque blanc pour le dosage de 0,5 mg/flacon et un disque rouge pour le dosage de 1,5 mg/flacon).

Solvant pour usage parentéral :

Récipients en plastique (polyéthylène basse densité). Le flacon est fermé par un disque en caoutchouc de type I sans latex, fixé par un capuchon.

Un flacon de 0,5 mg de poudre pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire

Pour le traitement de la dialyse rénale, seul le conditionnement de 0,5 mg est adapté.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Les pompes à perfusion ambulatoire appropriées pour être utilisées pour l'administration de VELETRI incluent :

- CADD-Legacy 1
- CADD-Legacy PLUS
- CADD-Solis VIP (profil de perfusion variable)

Fabriquées par Smiths Médical.

Les accessoires compatibles avec ces pompes à perfusion ambulatoire pour l'administration de VELETRI incluent :

- cassettes-réservoir de médicament jetables CADD 50 ml; 100 ml fabriqués par Smiths Médical.
- tubulures d'extension CADD avec filtre 0,2 μ (Kit de tubulure d'extension CADD avec raccord Luer lock mâle, clamp, filtre 0,2 μ et valve anti-siphon intégré avec raccord Luer Lock mâle) fabriqués par Smiths Médical.

Il est recommandé que la pompe à perfusion ne soit pas en contact permanent avec la peau, afin d'éviter des écarts de température dans le réservoir de la pompe.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Le solvant ne contient aucun conservateur, par conséquent, un flacon ne doit être utilisé qu'une seule fois, puis jeté.

La stabilité des solutions de VELETRI dépend du pH.

La poudre pour solution pour perfusion doit être reconstituée avec le solvant fourni.

Toute dilution supplémentaire doit être effectuée avec le même diluant que celui utilisé pour la reconstitution de la poudre stérile lyophilisée.

Reconstitution, dilution et calcul du débit de perfusion :

La préparation de la perfusion et le calcul du débit de perfusion requièrent une attention particulière. Respecter les instructions figurant ci-dessous.

La reconstitution et la dilution de VELETRI doivent être effectuées dans des conditions d'asepsie stricte.

Dialyse rénale

Seul le flacon de poudre de 0,5 mg est adapté pour l'utilisation dans la dialyse rénale.

Reconstitution de la solution

Prélever 5 ml de l'eau pour préparations injectables ou de la solution de chlorure de sodium 0,9 % pour injection dans une seringue stérile et l'injecter dans le flacon contenant VELETRI en poudre puis agiter doucement jusqu'à dissolution de la poudre. La solution reconstituée doit être examinée visuellement avant toute nouvelle dilution. Elle ne doit pas être utilisée en cas de décoloration ou en présence de particules. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Dilution

La solution reconstituée doit être immédiatement diluée jusqu'à la concentration finale. Toute dilution supplémentaire doit être effectuée avec le même diluant que celui utilisé pour la reconstitution de la poudre stérile lyophilisée.

Calcul du débit de perfusion

Le débit de perfusion peut être calculé au moyen de la formule suivante :

$$\text{Débit de perfusion (ml/min)} = \frac{\text{Dose (ng/kg/min)} \times \text{poids corporel (kg)}}{\text{Concentration de la solution (ng/ml)}}$$

$$\text{Débit de perfusion (ml/h)} = \text{Débit de perfusion (ml/min)} \times 60$$

Une dilution couramment utilisée avec VELETRI est de 2 000 nanogrammes/ml

Dosage (ng/ kg/min)	Poids corporel (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
	Débit en ml/h							

Hypertension artérielle pulmonaire

Dans le traitement de l'hypertension pulmonaire, les flacons de poudre 0,5 mg ou 1,5 mg peuvent être utilisés.

Il convient d'utiliser en première intention la présentation contenant un solvant pour préparation injectable. Puis, si besoin, la concentration finale de la solution peut être augmentée par l'ajout d'un flacon supplémentaire de 0,5 mg ou de 1,5 mg de poudre de VELETRI.

Reconstitution de la solution

Prélever environ 5 ml de l'eau pour préparations injectables ou de la solution de chlorure de sodium 0,9 % pour injection dans une seringue stérile et l'injecter dans le flacon contenant VELETRI en poudre puis agiter doucement jusqu'à dissolution de la poudre. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Dilution

La dilution de la solution reconstituée jusqu'à la concentration finale doit être réalisée immédiatement. Toute dilution supplémentaire doit être effectuée avec le même diluant que celui utilisé pour la reconstitution de la poudre stérile lyophilisée.

VELETRI, lorsqu'il est administré de façon chronique, doit être préparé dans une cassette appropriée pour la pompe à perfusion. Seules les tubulures d'extension avec un filtre de 0,22 micron entre la pompe à perfusion et le cathéter central doivent être utilisées. Il est recommandé d'utiliser des filtres avec une membrane hydrophile en polyéther sulfone. La tubulure d'extension et le filtre doivent être changés au moins toutes les 48 heures (voir rubrique 4.4.).

Le flacon contenant 0,5 mg d'époprosténol est adapté pour la préparation de solutions à des concentrations finales inférieures à 15 000 ng/ml.

Chaque flacon doit être jeté après utilisation.

Tableau 1 : Exemple de concentrations fréquemment utilisées - exemples de reconstitution et de dilution

Concentration finale (ng/ml)	Instructions
3 000 ng/ml	Dissoudre le contenu d'un flacon de 0,5 mg avec 5 ml d'eau pour préparations injectables ou de solution de chlorure de sodium 0,9 % pour injection. Prélever 3 ml du contenu du flacon et ajouter à un volume suffisant du même diluant pour obtenir un volume total de 100 ml.
5 000 ng/ml	Dissoudre le contenu d'un flacon de 0,5 mg avec 5 ml d'eau pour préparations injectables ou de solution de chlorure de sodium 0,9 % pour injection. Prélever le contenu du flacon entier et ajouter à un volume suffisant du même diluant pour obtenir un volume total de 100 ml.
10 000 ng/ml	Dissoudre le contenu de deux flacons de 0,5 mg avec, pour chacun, 5 ml d'eau pour préparations injectables ou de solution de chlorure de sodium 0,9 % pour injection. Prélever le contenu des flacons entiers et ajouter à un volume suffisant du même diluant pour obtenir un volume total de 100 ml.
15 000 ng/ml*	Dissoudre le contenu d'un flacon de 1,5 mg avec 5 ml d'eau pour préparations injectables ou de solution de chlorure de sodium 0,9 % pour injection Prélever le contenu du flacon entier et ajouter à un volume suffisant du même diluant pour obtenir un volume total de 100 ml.
30 000 ng/ml*	Dissoudre le contenu de deux flacons de 1,5 mg, avec pour chacun 5 ml de préparations injectables ou de solution de chlorure de sodium 0,9 % pour injection. Prélever le contenu des flacons entiers et ajouter à un volume suffisant du même diluant pour obtenir un volume total de 100 ml.
30 000 ng/ml*	Dissoudre le contenu d'un flacon de 1,5 mg avec 5 ml d'eau pour préparations injectables ou de solution de chlorure de sodium 0,9 % pour injection. Prélever le contenu du flacon entier et ajouter à un volume suffisant du même diluant pour obtenir un volume total de 50 ml.
*Les solutions ayant des concentrations finales plus élevées peuvent être nécessaires chez les patients qui bénéficient d'une administration prolongée de VELETRI.	

VELETRI dilué jusqu'à la concentration finale dans la cassette selon les instructions peut être administré immédiatement à température ambiante (25 °C) ou, après conservation pendant un maximum de 8 jours à une température comprise entre 2 et 8 °C, selon les conditions d'utilisation décrites dans le tableau 2.

Tableau 2 : Durée maximale de l'administration à température ambiante (25°C) des solutions diluées stockées dans la cassette

Concentrations finales	En administration immédiate	En administration après conservation pendant 8 jours entre 2° et 8°C
≥3 000 ng/ml et <15 000 ng/ml	48 heures	24 heures
≥ 15 000 ng/ml	48 heures	48 heures

Ne pas exposer la solution diluée à la lumière directe.

Calcul du débit de perfusion :

Le débit de perfusion peut être calculé en moyen de la formule suivante :

$$\text{Débit de perfusion (ml/min)} = \frac{\text{Dose (ng/kg/min)} \times \text{poids corporel (kg)}}{\text{Concentration de la solution (ng/ml)}}$$

$$\text{Débit de perfusion (ml/h)} = \text{Débit de perfusion (ml/min)} \times 60$$

Des exemples pour les concentrations les plus couramment utilisées dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire sont présentés ci-dessous.

Tableau 3 : Débit de perfusion pour VELETRI à une concentration de 5 000 ng/ml

Exemple de dose en utilisant une concentration de 5 000 ng/ml										
Dose (ng/kg/ min)	Poids corporel (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
	Debits en ml/h									

Tableau 4 : Débit de perfusion pour VELETRI à une concentration de 15 000 ng/ml

Exemple de dose en utilisant une concentration de 15 000 ng/ml								
Dose (ng/kg/min)	Poids corporel (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
	Débits en ml/h							

Tableau 5 : Débit de perfusion pour VELETRI à une concentration de 30 000 ng/ml

Exemple de dosage en utilisant une concentration de 30 000 ng/ml										
Dose (ng/kg/min)	Poids corporel (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		
	Débits en ml/h									

Des doses plus élevées et, par conséquent, des solutions plus concentrées peuvent être nécessaires lors de l'administration au long cours de VELETRI.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV
TURNHOUTSEWEG 30
B-2340 BEERSE
BELGIQUE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 585 763 3 1 : 1 flacon de poudre en verre et 1 flacon de solvant en plastique de 100 ml.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 20 décembre 2013

Date de dernier renouvellement : 21 mars 2018

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

26 août 2021

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en pneumologie, en cardiologie et en néphrologie.

VELETRI® 1,5 mg, poudre et solvant pour solution pour perfusion (époprosténol)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

VELETRI 1,5 mg, poudre et solvant pour solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 1,5 mg d'époprosténol sous forme d'époprosénol sodique (1,593 mg)
1 ml de solution reconstituée contient 0,3 mg d'époprosténol (sous forme d'époprosténol sodique) (1,5 mg d'époprosténol dans 5 ml de solvant).

Chaque flacon de solvant contient 100 ml d'eau pour préparations injectables

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution pour perfusion : Poudre de couleur blanc à blanc-cassé

Solvant pour usage parentéral : Solution limpide et incolore

Pour le pH de la solution diluée voir rubrique 4.4.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

VELETRI est indiqué dans :

- L'Hypertension artérielle pulmonaire

VELETRI est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) (HTAP idiopathique ou héritable et HTAP associée à une connectivite) chez les patients en classe fonctionnelle III-IV (OMS) pour améliorer la capacité à l'effort (voir rubrique 5.1).

- La dialyse rénale

VELETRI est indiqué pour une utilisation au cours de l'hémodialyse, en situation d'urgence, lorsque l'utilisation de l'héparine comporte un risque élevé de provoquer ou d'exacerber des saignements, ou lorsque l'héparine est contre-indiquée (voir rubrique 5.1).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Hypertension artérielle pulmonaire

VELETRI doit être administré uniquement en perfusion continue par voie intraveineuse.

Le traitement doit être uniquement initié et suivi par un médecin expérimenté dans le traitement de l'hypertension pulmonaire.

Recherche de dose à l'initiation du traitement :

Le traitement doit être initié dans une structure hospitalière disposant d'un équipement de réanimation adapté.

L'initiation du traitement nécessite une étape d'augmentation progressive de la dose, pouvant être réalisée par voie intraveineuse périphérique ou centrale, afin de déterminer le débit de perfusion au long cours. La perfusion est débutée avec un débit de 2 ng/kg/min et augmentée

par paliers de 2 ng/kg/min séparés par un intervalle minimum de 15 minutes, jusqu'à l'observation d'une réponse hémodynamique optimale et/ou l'apparition d'effets pharmacologiques limitant l'augmentation de la dose.

Dans le cas où le débit initial de perfusion de 2 ng/kg/min n'est pas toléré, une dose plus faible tolérée par le patient doit être identifiée pour débiter le traitement.

Perfusion continue au long cours :

La perfusion continue au long cours de VELETRI doit être réalisée au moyen d'un cathéter veineux central. Des perfusions par voie intraveineuse périphérique peuvent être temporairement utilisées jusqu'à la mise en place d'une voie d'abord centrale. Les perfusions au long cours seront débutées avec un débit inférieur de 4 nanogrammes/kg/min au débit de perfusion maximal toléré déterminé lors de la phase de recherche de dose à l'initiation du traitement. Dans le cas où le débit de perfusion maximal toléré est inférieur ou égal à 5 nanogrammes/kg/min, la perfusion au long cours doit être débutée à 1 nanogramme/kg/min.

Ajustements posologiques :

Les débits de perfusion au long cours seront modifiés en fonction de la persistance, la récurrence ou l'aggravation des symptômes d'hypertension artérielle pulmonaire ou de la survenue d'effets indésirables liés à des doses trop élevées de VELETRI.

En général, des augmentations de la dose utilisée à l'initiation du traitement s'avèrent nécessaires au cours du temps. Les augmentations de dose doivent être envisagées si les symptômes d'hypertension artérielle pulmonaire persistent, ou réapparaissent après une amélioration. Le débit de perfusion doit alors être augmenté par paliers de 1 à 2 ng/kg/min, en respectant un intervalle de temps suffisant d'au moins 15 minutes pour permettre l'évaluation de la réponse clinique. Une fois le nouveau débit de perfusion ajusté, le patient devra être gardé en observation, sous surveillance pendant plusieurs heures de la pression artérielle en position debout et couchée et du rythme cardiaque afin de s'assurer de la bonne tolérance de la nouvelle dose.

Lors de la perfusion au long cours, la survenue d'événements pharmacologiques dose-dépendants similaires à ceux observés lors de la phase de recherche de dose peut nécessiter une diminution du débit de perfusion, mais les effets indésirables peuvent parfois aussi disparaître sans ajustement posologique. La diminution de doses doit se faire de façon progressive par paliers de 2 ng/kg/min en respectant un intervalle minimum de 15 minutes. Elle sera poursuivie jusqu'à disparition des effets indésirables qui limitent la dose. L'interruption brutale de la perfusion de VELETRI ou des diminutions brusques et importantes du débit de perfusion doivent absolument être évitées car elles entraînent un risque d'effet rebond dont l'évolution peut être fatale (voir rubrique 4.4). Sauf dans les situations menaçant le pronostic vital à court terme (ex : perte de connaissance, collapsus, etc.), le débit de perfusion de VELETRI doit être ajusté uniquement sous le contrôle d'un médecin.

Dialyse rénale

VELETRI est destiné à la perfusion continue uniquement, soit par voie intravasculaire soit dans le circuit d'alimentation en sang de l'appareil de dialyse.

Le schéma posologique de perfusion suivant s'est avéré efficace chez l'adulte :

- Avant la dialyse : 4 nanogrammes/kg/min par voie intraveineuse pendant 15 minutes
- Pendant la dialyse : 4 nanogrammes/kg/min dans la ligne artérielle du dialyseur

La perfusion doit être arrêtée à la fin de la dialyse.

La dose recommandée pour la dialyse rénale ne pourra être dépassée que si la pression artérielle du patient est attentivement surveillée.

Sujets âgés

Aucune information spécifique concernant l'utilisation de VELETRI chez les patients de plus de 65 ans dans le cadre d'une dialyse rénale ou d'une hypertension artérielle pulmonaire n'est disponible. Une prudence particulière est recommandée chez les patients âgés, en raison de la fréquence plus élevée de dysfonctionnement hépatique, rénal (dans le cas de l'hypertension artérielle pulmonaire) ou cardiaque et de pathologies ou traitements médicamenteux associés.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de VELETRI chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies.

Mode d'administration

L'administration à long terme de VELETRI doit être effectuée en perfusion intraveineuse par l'intermédiaire d'un cathéter veineux central relié à une pompe à perfusion ambulatoire. Le patient doit être parfaitement formé sur tous les points relatifs à l'entretien du cathéter veineux central, à la préparation aseptique de la solution de VELETRI destinée à être injectée, à la préparation et au remplacement de la cassette de la pompe à perfusion et de l'ensemble de la tubulure de perfusion.

Les pompes à perfusion ambulatoire appropriées pour être utilisées pour l'administration de VELETRI sont citées à la rubrique 6.6.

Réduction du risque d'infections liées au cathéter

La plus grande attention doit être portée aux recommandations figurant à la rubrique 4.4 ci-après et aux suivantes visant à diminuer le risque d'infections sur cathéter.

Il convient de se conformer aux recommandations destinées aux professionnels de santé établies pour la réalisation des soins chez les sujets porteurs d'un cathéter central.

Seules des tubulures de perfusion munies d'un filtre de 0,22 micron placées entre la pompe à perfusion et le cathéter central doivent être utilisées. Il est recommandé d'utiliser des filtres avec une membrane hydrophile en polyéther sulfone. La tubulure de perfusion et le filtre doivent être changés au moins toutes les 48 heures (voir rubrique 6.6.).

Préparation de la solution de VELETRI pour injection intraveineuse :

La solution reconstituée doit être visualisée avant d'être diluée. Elle ne doit pas être administrée en cas de décoloration ou de présence de particules.

La solution reconstituée, doit être immédiatement diluée jusqu'à obtention de la concentration finale.

Pour les informations concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

VELETRI ne doit pas être administré par injection en bolus.

4.3. Contre-indications

VELETRI est contre-indiqué chez les patients :

- ayant une hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- ayant une insuffisance cardiaque congestive due à une dysfonction sévère du ventricule gauche.

VELETRI ne doit pas être utilisé en traitement au long cours chez les patients ayant présenté un œdème pulmonaire pendant la phase de recherche de dose à l'initiation du traitement.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le pH de la solution diluée "prête-à-l'emploi" diminue lorsque la dilution augmente ; ainsi il varie d'une valeur de 12,0 pour une concentration de 90 000ng/ml à 11,7 pour une concentration de 45 000 ng/ml et à 11,0 pour une concentration de 3 000ng/ml. Par conséquent, l'administration intraveineuse périphérique doit être limitée aux durées les plus courtes et en utilisant seulement des solutions de faibles concentrations.

En raison du pH élevé (basique) des solutions destinées à être injectées, la prudence est de rigueur afin d'éviter l'extravasation au cours de l'administration et le risque consécutif de lésions tissulaires.

VELETTRI exerce un effet vasodilatateur pulmonaire et systémique puissant. Les effets cardiovasculaires survenant pendant la perfusion disparaissent dans les 30 minutes suivant l'arrêt de l'administration.

VELETTRI est un puissant inhibiteur de l'agrégation plaquettaire ; par conséquent, un risque accru de complications hémorragiques doit être pris en compte, en particulier chez les patients ayant des facteurs de risque de saignements (voir rubrique 4.5).

La survenue d'une hypotension excessive pendant l'administration de VELETTRI nécessite une réduction de la dose ou l'arrêt de la perfusion. L'hypotension en cas de surdosage peut être importante et entraîner une perte de connaissance (voir rubrique 4.9).

La pression artérielle et le rythme cardiaque doivent être surveillés pendant l'administration de VELETTRI.

En fonction du rythme cardiaque initial du patient, et de la vitesse d'administration, l'administration de VELETTRI peut entraîner soit une augmentation soit une diminution de la fréquence cardiaque.

Les effets de VELETTRI sur le rythme cardiaque peuvent être masqués par l'utilisation concomitante de médicaments ayant une activité cardiovasculaire.

La plus grande prudence est recommandée chez les patients ayant une coronaropathie.

Des augmentations de la glycémie ont été rapportées (voir rubrique 4.8).

Le solvant ne contient aucun conservateur ; par conséquent, les flacons ne doivent être utilisés qu'une seule fois avant d'être éliminés.

Hypertension artérielle pulmonaire

L'apparition d'un oedème pulmonaire pendant la phase d'augmentation de dose à l'initiation du traitement chez un patient présentant une hypertension pulmonaire, doit faire évoquer l'existence d'une maladie veino-occlusive pulmonaire sous-jacente. VELETTRI ne doit pas être utilisé en traitement au long cours chez les patients ayant présenté un oedème pulmonaire pendant la phase d'initiation du traitement (voir rubrique 4.3).

Sauf dans les situations menaçant le pronostic vital à court terme, l'arrêt ou l'interruption brutale de la perfusion d'époprosténol doivent être évités. L'interruption brutale de la perfusion d'époprosténol peut entraîner un effet rebond de l'hypertension artérielle pulmonaire se traduisant par des sensations vertigineuses, une asthénie, une aggravation de la dyspnée, et dont l'issue peut être fatale (voir rubrique 4.2).

VELETTRI est injecté en continu par l'intermédiaire d'un cathéter veineux central à demeure relié à une petite pompe à perfusion ambulatoire. Ainsi, le traitement par VELETTRI nécessite une implication du patient dans la reconstitution aseptique de la solution pour perfusion, l'administration de la solution pour perfusion, l'entretien du cathéter veineux central à demeure ce qui nécessite une éducation importante et continue du patient.

La préparation de la solution pour perfusion et l'entretien du cathéter doivent être effectuées dans le respect des règles strictes d'asepsie. Toute interruption, aussi brève soit-elle, de

l'administration de VELETRI peut entraîner une détérioration symptomatique rapide. La décision d'entreprendre un traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire par VELETRI doit prendre en compte la bonne compréhension du patient quant à la probabilité élevée de devoir maintenir le traitement par VELETRI pendant une longue période, voire plusieurs années ; l'aptitude du patient à accepter et prendre soin d'un cathéter intraveineux à demeure et d'une pompe pour perfusion doit donc être soigneusement évaluée.

Dialyse rénale

L'effet hypotenseur de VELETRI peut être exacerbé pendant la dialyse rénale par l'utilisation d'un tampon à base d'acétate dans le bain de dialyse.

Au cours de la dialyse rénale avec VELETRI, il convient de s'assurer, que le débit cardiaque augmente plus que le minimum nécessaire de sorte que l'apport en oxygène des tissus périphériques ne soit pas diminué.

VELETRI n'est pas un anticoagulant usuel. L'époprosténol a été utilisé avec succès à la place de l'héparine dans la dialyse rénale. Cependant, pour une faible proportion de dialyses, une coagulation s'est produite dans le circuit de dialyse, nécessitant l'arrêt de celle-ci. Lorsque l'époprosténol est utilisé seul, des mesures telles que le temps de coagulation activé sur sang total peuvent ne pas être fiables.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement "sans sodium".

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Lorsque VELETRI est administré à des patients recevant des anticoagulants concomitants, une surveillance de la coagulation selon les modalités courantes est préconisée.

Les effets vasodilatateurs de VELETRI peuvent être augmentés par l'utilisation concomitante d'autres vasodilatateurs et réciproquement.

Comme cela a été rapporté avec d'autres analogues des prostaglandines, VELETRI peut réduire l'efficacité thrombolytique de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) en augmentant la clairance hépatique du t-PA.

Lorsque les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou d'autres médicaments ayant un effet sur l'agrégation plaquettaire sont utilisés de façon concomitante, VELETRI peut augmenter le risque potentiel de saignement.

Une élévation des concentrations de digoxine peut apparaître après l'initiation d'un traitement par VELETRI chez des patients traités par digoxine. Bien que pouvant n'être que transitoires, ces augmentations peuvent avoir un retentissement cliniquement significatif chez des patients prédisposés à la toxicité de la digoxine.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données sur l'utilisation de l'époprosténol chez la femme enceinte sont limitées.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur les fonctions de reproduction (voir rubrique 5.3).

Compte tenu de l'absence d'alternative médicamenteuse, l'époprosténol peut être utilisé chez les femmes choisissant de poursuivre leur grossesse en dépit du risque connu d'aggravation possible de l'hypertension artérielle pulmonaire pendant la grossesse.

Allaitement

L'excrétion de l'époprosténol ou de ses métabolites dans le lait maternel n'est pas connue. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par VELETRI.

Fertilité

Il n'y a aucune donnée sur l'effet de l'époprosténol sur la fertilité humaine. Les études de reproduction chez l'animal n'ont pas montré d'effet sur la fertilité chez les animaux traités (voir rubrique 5.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'hypertension artérielle pulmonaire elle-même ainsi que ses traitements peuvent avoir un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Il n'y a pas de données sur l'effet de VELETRI utilisé dans le cadre d'une dialyse rénale sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables sont listés par classe d'organe et par fréquence. Les fréquences de survenue des effets indésirables sont définies comme suit : très fréquent $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$) ; fréquent $\geq 1/100$ et $< 1/10$ ($\geq 1\%$ et $< 10\%$) ; peu fréquent $\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ et $< 1\%$) ; rare $\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$ ($\geq 0,01\%$ et $< 0,1\%$) ; très rare $< 1/10\ 000$ ($< 0,01\%$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations	
Fréquent	Sepsis, septicémie (le plus souvent liée au système d'administration de VELETRI) ¹
Troubles hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Diminution du taux de plaquettes, saignements divers (ex : pulmonaire, gastro-intestinal, épistaxis, intracrânien, post-opératoire, rétropéritonéal)
Fréquence indéterminée	Splénomégalie, hypersplénisme
Troubles endocriniens	
Très rare	Hyperthyroïdie

Troubles psychiatriques	
Fréquent	Anxiété, nervosité
Très rare	Agitation
Troubles du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Troubles cardiaques	
Fréquent	Tachycardie ² , bradycardie ³
Fréquence indéterminée	Insuffisance cardiaque à débit élevé
Troubles vasculaires	
Très fréquent	Bouffées vasomotrices au niveau du visage (observées même chez des patients anesthésiés)
Fréquent	Hypotension
Très rare	Pâleur
Fréquence indéterminée	Ascite
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Fréquence indéterminée	Œdème pulmonaire
Troubles gastro-intestinaux	
Très fréquent	Nausées, vomissements, diarrhée
Fréquent	Colique abdominale, parfois rapportée en tant que gêne abdominale
Peu fréquent	Sécheresse buccale
Troubles cutanés et sous-cutanés	
Fréquent	Eruption cutanée
Peu fréquent	Sudation
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	
Très fréquent	Douleur de la mâchoire
Fréquent	Arthralgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Douleur (non spécifiée)
Fréquent	Douleur au site d'injection*, douleur thoracique

Rare	Infection locale*
Très rare	Erythème au niveau du site de perfusion*, occlusion du cathéter intraveineux*, sensation de fatigue générale, oppression thoracique
Examens	
Fréquence indéterminée	Augmentation de la glycémie
* Associé au système d'administration de l'époprosténol	
¹ Des infections sur cathéter dues à des micro-organismes qui ne sont pas toujours considérés comme pathogènes (incluant les microcoques) ont été rapportées.	
² Des cas de tachycardie ont été rapportés en réponse à l'administration d'époprosténol à des doses inférieures ou égales à 5 ng/ kg/min.	
³ Des cas de bradycardie parfois accompagnée d'hypotension orthostatique, sont survenus chez des volontaires sains à des doses d'époprosténol supérieures à 5 nanogrammes/kg/min. Une bradycardie associée à une chute importante de la pression artérielle systolique et diastolique a été observée suite à l'administration intraveineuse d'une dose d'époprosténol équivalente à 30 nanogrammes/kg/min chez des volontaires sains conscients.	

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

La principale manifestation d'un surdosage en époprosténol est une hypotension.

En général, les événements observés après un surdosage de VELETRI consistent en une amplification des effets pharmacologiques du médicament (ex : hypotension et complications de l'hypotension).

En cas de surdosage, réduire la dose ou arrêter la perfusion et instaurer des mesures appropriées si nécessaire ; par exemple, remplissage vasculaire et/ou ajustement du débit de la pompe.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antithrombotiques ; Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire à l'exclusion de l'héparine, code ATC : B01AC09.

Le pH de VELETRI est plus élevé que celui des autres spécialités contenant de l'époprosténol.

Comparée à d'autres solutions pour injection d'époprosténol contenant de la glycine comme agent tampon, la solution de VELETRI contient de la L-arginine dont le pouvoir tampon est beaucoup plus faible. Ainsi, les variations de pH sont plus larges lors des dilutions de VELETRI qu'avec les autres spécialités à base d'époprosténol. Le pH de VELETRI diminue avec la

dilution de la solution avec des pH de 12 à la concentration de 90 000 ng/ml, de 11,7 à la concentration de 45 000ng/ml et de 11,0 à la concentration de 3 000 ng/ml.

Les études décrites ci-après à la rubrique « *Effets pharmacodynamiques* » ont été réalisées avec une solution d'époprosténol contenant de la glycine comme agent tampon et avec un pH compris entre 10,3 et 10,8 (spécialité Flolan®).

Mécanisme d'action

L'époprosténol sodique, le sel monosodique de l'époprosténol, est une prostaglandine naturellement présente dans l'organisme et produite au niveau de la paroi interne des vaisseaux sanguins (intima). L'époprosténol est l'inhibiteur le plus puissant de l'agrégation plaquettaire connu à ce jour. Il est également un vasodilatateur puissant.

L'activité de l'époprosténol s'exerce principalement par la stimulation de l'adénylate cyclase, qui conduit à des augmentations de l'adénosine 3'-5' monophosphate cyclique (AMPc) intracellulaire. Une stimulation séquentielle de l'adénylate cyclase, suivie de l'activation de la phosphodiesterase, a été observée au niveau des plaquettes, chez l'homme. Des niveaux élevés d'AMPc régulent les concentrations intracellulaires de calcium en stimulant l'élimination du calcium ; l'agrégation plaquettaire est ainsi inhibée par la réduction de calcium intracytoplasmique, qui interfère ainsi sur la morphologie, l'agrégation et la sécrétion plaquettaire.

Effets pharmacodynamiques

Une perfusion de 4 nanogrammes/kg/min pendant 30 minutes n'a pas entraîné d'effet significatif sur le rythme cardiaque ou sur la pression artérielle, mais des bouffées vasomotrices au niveau du visage peuvent survenir à cette dose.

Hypertension artérielle pulmonaire

Des perfusions intraveineuses d'époprosténol d'une durée allant jusqu'à 15 minutes ont montré des augmentations dose-dépendantes de l'index cardiaque (IC) et du volume d'éjection systolique, ainsi que des diminutions dose-dépendantes de la résistance vasculaire pulmonaire (RVP), de la résistance pulmonaire totale et de la pression artérielle systémique moyenne (PASm). Les effets de l'époprosténol sur la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) chez les patients atteints d'HTAP idiopathique ou héréditaire se sont révélés variables et mineurs.

Dialyse rénale

Les effets de l'époprosténol sur l'agrégation plaquettaire sont dose-dépendants lorsqu'il est administré entre 2 et 16 ng/kg/min par voie intraveineuse. Une inhibition significative de l'agrégation induite par l'adénosine diphosphate est observée à des doses égales ou supérieures à 4 ng/kg/min.

Il a été montré que les effets sur les plaquettes disparaissent dans les 2 heures suivant l'arrêt de la perfusion et que les modifications hémodynamiques dues à l'époprosténol reviennent à la situation initiale dans les 10 minutes suivant la fin d'une perfusion de 60 minutes à une dose comprise entre 1 et 16 ng/kg/min.

Des doses circulantes supérieures d'époprosténol (20 nanogrammes/kg/min) dispersent les agrégats plaquettaires circulants et augmentent jusqu'à un facteur 2 le temps de saignement cutané.

L'époprosténol potentialise l'activité anticoagulante de l'héparine d'environ 50 %, réduisant potentiellement la libération du facteur neutralisant de l'héparine.

Efficacité et sécurité cliniques

Hypertension artérielle pulmonaire

L'effet de perfusions continues au long cours d'époprosténol chez des patients atteints d'HTAP idiopathique ou héritable a été étudié dans deux études prospectives en ouvert, randomisées, d'une durée de 8 et 12 semaines (respectivement $n = 25$ et $n = 81$) comparant l'époprosténol associé à un traitement conventionnel et un traitement conventionnel seul. Le traitement conventionnel différait selon les patients et incluait certains ou l'ensemble des traitements suivants : anticoagulants pour la quasi-totalité des patients, vasodilatateurs oraux, diurétiques et digoxine chez la moitié voire les deux tiers des patients et une oxygénothérapie pour environ la moitié des patients. Tous les patients étaient en classe fonctionnelle III ou IV (classification "New York Heart Association - NYHA"), à l'exception de 2 patients en classe fonctionnelle II. Etant donné leurs similitudes, les résultats des deux études décrites ci-après ont été regroupés. Les valeurs médianes à partir des résultats regroupés sur les tests de marche de 6 minutes effectués à l'inclusion dans les groupes "traitement conventionnel" et "époprosténol plus traitement conventionnel" étaient respectivement de 266 mètres et 301 mètres.

Des améliorations par rapport aux valeurs d'inclusion de l'index cardiaque ($0,33$ vs. $-0,12$ l/min/m²), du volume d'éjection systolique ($6,01$ vs. $-1,32$ ml/battement), de la saturation en oxygène au niveau artériel ($1,62$ vs. $-0,85$ %), de la pression artérielle pulmonaire moyenne ($-5,39$ vs. $1,45$ mm Hg), de la pression dans l'oreillette droite moyenne ($-2,26$ vs. $0,59$ mm Hg), de la résistance pulmonaire totale ($-4,52$ vs. $1,41$ unités Wood), de la résistance vasculaire pulmonaire ($-3,60$ vs. $1,27$ unités Wood), et de la résistance vasculaire systémique ($-4,31$ vs. $0,18$ unités Wood) se sont révélées statistiquement différentes entre les patients ayant reçu de l'époprosténol au long cours et ceux n'en ayant pas reçu. La pression artérielle systémique moyenne ne s'est pas révélée significativement différente entre les deux groupes ($-4,33$ vs. $-3,05$ mm Hg). Ces améliorations hémodynamiques semblent avoir persisté lorsque l'époprosténol était administré pendant au moins 36 mois dans une étude non randomisée en ouvert.

Une amélioration statistiquement significative a été observée dans la capacité à l'effort ($p = 0,001$), mesurée par un test de marche de 6 minutes chez des patients recevant une perfusion continue d'époprosténol intraveineux associée un traitement conventionnel ($n = 52$) pendant 8 ou 12 semaines comparativement à ceux recevant le traitement conventionnel seul ($n = 54$) (l'analyse combinée à la semaine 8 et à la semaine 12 a montré des variations par rapport aux valeurs à l'inclusion – médiane : 49 vs. -4 mètres ; moyenne : 55 vs. -4 mètres). Des améliorations sont apparues dès la première semaine de traitement. A la fin de la période de traitement dans l'étude de 12 semaines, la survie était améliorée chez les patients en classe fonctionnelle NYHA III et IV. Huit des 40 patients (20 %) ayant reçu le traitement conventionnel seul sont décédés, alors qu'aucun décès n'a été observé chez les 41 patients recevant l'époprosténol ($p = 0,003$).

Des perfusions continues au long cours d'époprosténol chez des patients atteints d'une HTAP associée à une sclérodémie ont été étudiées dans une étude prospective en ouvert, randomisée, d'une durée de 12 semaines, comparant l'époprosténol associé à un traitement conventionnel ($n = 56$) versus un traitement conventionnel seul ($n = 55$). Tous les patients étaient en classe fonctionnelle NYHA III ou IV, à l'exception de 5 patients en classe fonctionnelle II. Le traitement conventionnel différait selon les patients et incluait certains ou l'ensemble des traitements suivants : anticoagulants pour la quasi-totalité des patients, oxygénothérapie et diurétiques pour deux tiers des patients, vasodilatateurs oraux pour 40 % des patients, et digoxine pour un tiers des patients. Le critère principal d'efficacité de l'étude était une amélioration du test de marche de 6 minutes. La valeur médiane à l'inclusion pour le groupe "traitement conventionnel" et le groupe "époprosténol plus traitement conventionnel" étaient respectivement de 240 mètres et 270 mètres. Après 12 semaines de traitement, une augmentation statistiquement significative de l'index cardiaque, ainsi que des diminutions statistiquement significatives de la PAPm, PADm (pression moyenne de l'oreillette droite), RVP, and PASm ont été observées chez les patients ayant reçu de l'époprosténol au long cours comparativement à ceux n'en ayant pas reçu.

Sur 12 semaines, une différence statistiquement significative ($p < 0,001$) dans les valeurs du test de marche de 6 minutes par rapport à l'inclusion a été observée dans le groupe "époprosténol plus traitement conventionnel", comparativement au groupe "traitement conventionnel seul" (médiane : 63,5 vs. -36,0 mètres ; moyenne : 42,9 vs. -40,7 mètres).

Des améliorations ont été observées chez certains patients à la fin de la première semaine de traitement. Les augmentations de la capacité à l'effort ont été accompagnées d'améliorations statistiquement significatives de la dyspnée, selon l'indice de dyspnée de Borg. A la semaine 12, la classe fonctionnelle NYHA était améliorée chez 21 des 51 patients (41 %) traités par l'époprosténol alors qu'aucune amélioration n'a été observée chez les 48 patients recevant le traitement conventionnel seul. Toutefois, dans les deux groupes de traitement, la classe fonctionnelle n'a pas subi de modification pour un nombre plus élevé de patients (28/51 [55 %] avec l'époprosténol et 35/48 [73 %] avec le traitement conventionnel seul) ; une dégradation de la classe fonctionnelle a été observée chez 2/51 (4 %) patients traités par époprosténol et 13/48 (27 %) patients sous traitement conventionnel seul.

Aucune différence statistique n'a été observée en termes de survie sur la période de 12 semaines chez les patients atteints d'HTAP associée à une sclérodermie et traités par époprosténol, comparativement à ceux sous traitement conventionnel seul. A la fin de la période de traitement, le nombre de décès rapportés était de 4 sur 56 (7 %) pour les patients traités par époprosténol, versus 5 sur 55 (9 %) pour les patients sous traitement conventionnel seul.

Dialyse rénale

Six études contrôlées versus héparine et cinq études dans un contexte d'urgence ont exploré, en utilisant plusieurs techniques, la place de l'époprosténol dans la prise en charge générale de la dialyse rénale. Les principaux critères d'efficacité incluaient l'épuration de l'urée sanguine et de la créatinine, ainsi que l'élimination du fluide (ultrafiltration) pendant la dialyse, et la coagulation dans le circuit extra-corporel.

Au cours des principales études contrôlées et des études dans un contexte d'urgence, des cas de coagulation majeure (dialyse définitivement arrêtée ou nécessitant un remplacement de rein artificiel) sont survenus dans approximativement 9 % ($n = 56$) de toutes les dialyses avec époprosténol et dans moins de 1 % ($n = 1$) des dialyses avec héparine. La plupart des dialyses avec époprosténol (67 %) nécessitant le remplacement du rein artificiel ont été menées à terme par la suite sous époprosténol, sans coagulation. Toutefois, 9 dialyses sur 27 sous époprosténol ont échoué malgré de multiples tentatives.

Indépendamment des difficultés techniques, survenant rarement avec l'un ou l'autre traitement, aucune coagulation majeure limitant la dialyse ne s'est produite dans 93 % de toutes les dialyses avec l'époprosténol et dans 99 % de toutes les dialyses avec l'héparine.

Des coagulations mineures (suffisantes pour nécessiter une intervention, mais n'imposant ni l'arrêt permanent de la dialyse ni le changement du rein artificiel) ont été rapportées plus fréquemment au cours des dialyses avec l'époprosténol qu'avec les dialyses avec l'héparine. Aucune coagulation mineure n'a été rapportée dans le groupe des dialyses utilisant l'héparine versus 5 % ($n = 32$) dans le groupe des dialyses utilisant l'époprosténol.

Une coagulation visible (ne nécessitant pas d'intervention) a été rapportée dans 31 % des dialyses sous époprosténol et dans 5 % des dialyses sous héparine.

Afin d'établir que les patients dialysés rénaux à risque accru d'hémorragie saignent moins fréquemment avec l'époprosténol qu'avec l'héparine, 2 études majeures prospectives et contrôlées ont été réalisées. Chaque patient a été randomisé afin de bénéficier d'une séquence de dialyses sous héparine ou époprosténol, à savoir jusqu'à 6 dialyses par sujet dans une étude, et jusqu'à 3 dialyses par sujet dans l'autre étude.

Le risque de saignement a été défini comme suit :

- Risque très élevé – présence de saignement actif au moment où la dialyse est initiée.
- Risque élevé – sujet ayant eu, dans les 3 jours précédant la dialyse, un saignement actif se résorbant pendant la phase de pré-dialyse ou patient ayant eu une plaie chirurgicale ou traumatique dans les 3 jours précédant la dialyse.

Douze patients à risque très élevé d'hémorragie ont reçu 35 dialyses avec l'époprosténol et 11 patients ont reçu 28 dialyses avec l'héparine au cours d'études contrôlées. Seize patients ont reçu 24 dialyses avec l'époprosténol dans des études d'urgence.

Dans des études contrôlées, lorsque toutes les dialyses ont été combinées pour chaque traitement (héparine ou époprosténol), des saignements ont été observés chez un plus grand nombre de patients dans le groupe héparine que dans le groupe époprosténol, le jour précédant la dialyse (n = 13/17 vs. 8/23), le jour de la dialyse (n = 25/28 vs. 16/35) et le jour suivant la dialyse (n = 16/24 vs. 5/24).

Chez les patients pour lesquels les saignements ont perduré, l'évolution de la sévérité des saignements a été évaluée. La sévérité des saignements chez ces patients s'est révélée plus fréquemment améliorée avec l'époprosténol, le jour précédant la dialyse et le jour de la dialyse (pré-dialyse : n = 4/8 ; dialyse : n = 6/16), qu'avec l'héparine (pré-dialyse : n = 4/13 ; dialyse : n = 4/25).

Toutefois, le contraire a été observé au cours des jours suivant la dialyse avec l'époprosténol (n = 1/5) comparativement à l'héparine (n = 8/16). Une aggravation de la sévérité des saignements a été observée pendant seulement un jour de dialyse avec l'époprosténol (n = 1/16) versus 5 jours de dialyse (n = 5/25) et 2 jours de pré-dialyse (n = 2/13) avec l'héparine.

Les patients chez lesquels aucun saignement n'a clairement pu être mis en évidence juste avant leur première dialyse dans l'étude, mais qui ont saigné dans les 3 jours auparavant ont été classés à haut risque d'hémorragie. Dix-neuf patients ont reçu 51 dialyses avec l'héparine et 19 patients ont reçu 44 dialyses avec l'époprosténol au cours d'études contrôlées.

Lorsque toutes les dialyses ont été combinées, une légère majorité de patients traités par époprosténol ont saigné pendant la période de pré-dialyse (n = 12/25 vs. 8/32), pendant la dialyse (23/44 vs. 15/51) et après la dialyse (8/34 vs. 5/44) comparativement aux patients du groupe héparine pendant les mêmes périodes.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Du fait de son instabilité chimique, de son effet important et de sa courte demi-vie, il n'a pas été identifié de méthode assez précise pour mesurer la quantité d'époprosténol dans les liquides biologiques.

L'époprosténol administré par voie intraveineuse est rapidement distribué du sang aux tissus.

A une température et un pH physiologiques normaux, l'époprosténol se dégrade spontanément en 6-oxo-prostaglandine F₁ alpha, mais il subit également une dégradation enzymatique en d'autres produits.

Après administration d'époprosténol radio-marqué chez l'homme, au moins 16 métabolites ont été retrouvés, dont 10 ont été identifiés structurellement.

A la différence de beaucoup d'autres prostaglandines, l'époprosténol n'est pas métabolisé au niveau de la circulation pulmonaire.

La demi-vie de dégradation spontanée en 6-oxo-prostaglandine F₁ alpha chez l'homme ne devrait pas excéder 6 minutes, et est probablement de l'ordre de 2 à 3 minutes, d'après les estimations faites à partir des résultats *in vitro* des taux de dégradation de l'époprosténol sur sang humain total.

Suite à l'administration d'époprosténol radio-marqué chez l'homme, les taux de radioactivité retrouvés dans les urines et les fèces étaient respectivement de 82 % et 4 %.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, et des fonctions de reproduction et de développement embryofœtal, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Aucune étude chez l'animal au long cours n'a été effectuée pour déterminer le potentiel carcinogène de l'époprosténol.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Poudre pour solution pour perfusion :

Saccharose

Arginine

Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

Solvant pour usage parentéral :

Eau pour préparations injectables

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3. Durée de conservation

Poudre et solvant pour perfusion :

3 ans.

Durée de conservation de la solution reconstituée/solution diluée pour perfusion :

La solution reconstituée doit être diluée immédiatement jusqu'à la concentration finale.

La solution diluée doit être conservée dans la cassette à l'abri de la lumière et peut être conservée pendant un maximum de 8 jours à une température comprise entre 2° et 8° C.

6.4. Précautions particulières de conservation

Poudre pour solution pour perfusion : pas de précautions particulières liées à la température. Ne pas congeler.

Solvant pour préparation parentérale : pas de précautions particulières liées à la température. Ne pas congeler. Le solvant ne contient pas de conservateur ; par conséquent, un flacon ne doit être utilisé qu'une seule fois, puis jeté.

La solution reconstituée doit être diluée immédiatement jusqu'à la concentration finale. (Voir rubriques 4.2, 6.3 et 6.6).

Les solutions diluées de VELETRI préparées pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire peuvent être administrées immédiatement à 25°C, ou conservées dans la cassette à l'abri de la lumière pendant 8 jours maximum à une température comprise entre 2°C et 8°C selon les conditions d'utilisation décrites dans le tableau 2, rubrique 6.6.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre pour solution pour perfusion :

Flacon de 10 ml en verre incolore (type I) avec bouchon en caoutchouc et une capsule en aluminium-off (avec un disque blanc pour le dosage de 0,5 mg/flacon et un disque rouge pour le dosage de 1,5 mg/flacon).

Solvant pour usage parentéral :

Récipients en plastique (polyéthylène basse densité). Le flacon est fermé par un disque en caoutchouc de type I sans latex, fixé par un capuchon.

Un flacon de 1,5 mg de poudre pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire

Pour le traitement de la dialyse rénale, seul le conditionnement de 0,5 mg est adapté.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Les pompes à perfusion ambulatoire appropriées pour être utilisées pour l'administration de VELETRI incluent :

- CADD-Legacy 1
- CADD-Legacy PLUS
- CADD-Solis VIP (profil de perfusion variable)

Fabriquées par Smiths Médical.

Les accessoires compatibles avec ces pompes à perfusion ambulatoire pour l'administration de

VELETRI incluent :

- cassettes-réservoir de médicament jetables CADD 50 ml; 100 ml fabriqués par Smiths Médical.
- tubulures d'extension CADD avec filtre 0,2 μ (Kit de tubulure d'extension CADD avec raccord Luer lock mâle, clamp, filtre 0,2 μ et valve anti-siphon intégré avec raccord Luer Lock mâle) fabriqués par Smiths Médical.

Il est recommandé que la pompe à perfusion ne soit pas en contact permanent avec la peau, afin d'éviter des écarts de température dans le réservoir de la pompe.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Le solvant ne contient aucun conservateur, par conséquent, un flacon ne doit être utilisé qu'une seule fois, puis jeté.

La stabilité des solutions de VELETRI dépend du pH.

La poudre pour solution pour perfusion doit être reconstituée avec le solvant fourni.

Toute dilution supplémentaire doit être effectuée avec le même diluant que celui utilisé pour la reconstitution de la poudre stérile lyophilisée.

Reconstitution, dilution et calcul du débit de perfusion :

La préparation de la perfusion et le calcul du débit de perfusion requièrent une attention particulière. Respecter les instructions figurant ci-dessous.

La reconstitution et la dilution de VELETRI doivent être effectuées dans des conditions d'asepsie stricte.

Dialyse rénale

Seul le flacon de poudre de 0,5 mg est adapté pour l'utilisation dans la dialyse rénale.

Reconstitution de la solution

Prélever 5 ml de l'eau pour préparations injectables ou de la solution de chlorure de sodium 0,9 % pour injection dans une seringue stérile et l'injecter dans le flacon contenant VELETRI en poudre puis agiter doucement jusqu'à dissolution de la poudre. La solution reconstituée doit être examinée visuellement avant toute nouvelle dilution. Elle ne doit pas être utilisée en cas de décoloration ou en présence de particules. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Dilution

La solution reconstituée doit être immédiatement diluée jusqu'à la concentration finale. Toute dilution supplémentaire doit être effectuée avec le même diluant que celui utilisé pour la reconstitution de la poudre stérile lyophilisée.

Calcul du débit de perfusion

Le débit de perfusion peut être calculé au moyen de la formule suivante :

$$\text{Débit de perfusion (ml/min)} = \frac{\text{Dose (ng/kg/min)} \times \text{poids corporel (kg)}}{\text{Concentration de la solution (ng/ml)}}$$

$$\text{Débit de perfusion (ml/h)} = \text{Débit de perfusion (ml/min)} \times 60$$

Une dilution couramment utilisée avec VELETRI est de 2 000 nanogrammes/ml

Dosage (nanogrammes/ kg/min)	Poids corporel (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
	Débit en ml/h							

Hypertension artérielle pulmonaire

Dans le traitement de l'hypertension pulmonaire, les flacons de poudre 0,5 mg ou 1,5 mg peuvent être utilisés.

Il convient d'utiliser en première intention la présentation contenant un solvant pour préparation injectable. Puis, si besoin, la concentration finale de la solution peut être augmentée par l'ajout d'un flacon supplémentaire de 0,5 mg ou de 1,5 mg de poudre de VELETRI.

Reconstitution de la solution

Prélever environ 5 ml de l'eau pour préparations injectables ou de la solution de chlorure de sodium 0,9 % pour injection dans une seringue stérile et l'injecter dans le flacon contenant VELETRI en poudre puis agiter doucement jusqu'à dissolution de la poudre. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Dilution

La dilution de la solution reconstituée jusqu'à la concentration finale doit être réalisée immédiatement. Toute dilution supplémentaire doit être effectuée avec le même diluant que celui utilisé pour la reconstitution de la poudre stérile lyophilisée.

VELETRI, lorsqu'il est administré de façon chronique, doit être préparé dans une cassette appropriée pour la pompe à perfusion. Seules les tubulures d'extension avec un filtre de 0,22 micron entre la pompe à perfusion et le cathéter central doivent être utilisées. Il est recommandé d'utiliser des filtres avec une membrane hydrophile en polyéther sulfone. La tubulure d'extension et le filtre doivent être changés au moins toutes les 48 heures (voir rubrique 4.4.).

Le flacon contenant 0,5 mg d'époprosténol est adapté pour la préparation de solutions à des concentrations finales inférieures à 15 000 ng/ml.

Chaque flacon doit être jeté après utilisation.

Tableau 1 : Exemple de concentrations fréquemment utilisées - exemples de reconstitution et de dilution

Concentration finale (ng/ml)	Instructions
3 000 ng/ml	Dissoudre le contenu d'un flacon de 0,5 mg avec 5 ml d'eau pour préparations injectables ou de solution de chlorure de sodium 0,9 % pour injection. Prélever 3 ml du contenu du flacon et ajouter à un volume suffisant du même diluant pour obtenir un volume total de 100 ml.
5 000 ng/ml	Dissoudre le contenu d'un flacon de 0,5 mg avec 5 ml d'eau pour préparations injectables ou de solution de chlorure de sodium 0,9 % pour injection. Prélever le contenu du flacon entier et ajouter à un volume suffisant du même diluant pour obtenir un volume total de 100 ml.
10 000 ng/ml	Dissoudre le contenu de deux flacons de 0,5 mg avec, pour chacun, 5 ml d'eau pour préparations injectables ou de solution de chlorure de sodium 0,9 % pour injection. Prélever le contenu des flacons entiers et ajouter à un volume suffisant du même diluant pour obtenir un volume total de 100 ml.
15 000 ng/mL*	Dissoudre le contenu d'un flacon de 1,5 mg avec 5 ml d'eau pour préparations injectables ou de solution de chlorure de sodium 0,9 % pour injection. Prélever le contenu du flacon entier et ajouter à un volume suffisant du même diluant pour obtenir un volume total de 100 ml.
30 000 ng/ml*	Dissoudre le contenu de deux flacons de 1,5 mg, avec pour chacun 5 ml de préparations injectables ou de solution de chlorure de sodium 0,9 % pour injection. Prélever le contenu des flacons entiers et ajouter à un volume suffisant du même diluant pour obtenir un volume total de 100 ml.
30 000 ng/ml*	Dissoudre le contenu d'un flacon de 1,5 mg avec 5 ml d'eau pour préparations injectables ou de solution de chlorure de sodium 0,9 % pour injection. Prélever le contenu du flacon entier et ajouter à un volume suffisant du même diluant pour obtenir un volume total de 50 ml.
*Les solutions ayant des concentrations finales plus élevées peuvent être nécessaires chez les patients qui bénéficient d'une administration prolongée de VELETRI.	

VELETRI dilué jusqu'à la concentration finale dans la cassette selon les instructions peut être administré immédiatement à température ambiante (25 °C) ou, après conservation pendant un maximum de 8 jours à une température comprise entre 2 et 8 °C, selon les conditions d'utilisation décrites dans le tableau 2.

Tableau 2 : Durée maximale de l'administration à température ambiante (25°C) des solutions diluées stockées dans la cassette

Concentrations finales	En administration immédiate	En administration après conservation pendant 8 jours entre 2° et 8°C
≥3 000 ng/ml et <15 000 ng/ml	48 heures	24 heures
≥ 15 000 ng/ml	48 heures	48 heures

Ne pas exposer la solution diluée à la lumière directe.

Calcul du débit de perfusion :

Le débit de perfusion peut être calculé en moyen de la formule suivante :

$$\text{Débit de perfusion (ml/min)} = \frac{\text{Dose (ng/kg/min)} \times \text{poids corporel (kg)}}{\text{Concentration de la solution (ng/ml)}}$$

$$\text{Débit de perfusion (ml/h)} = \text{Débit de perfusion (mL/min)} \times 60$$

Des exemples pour les concentrations les plus couramment utilisées dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire sont présentés ci-dessous.

Tableau 3 : Débit de perfusion pour VELETRI à une concentration de 5 000 ng/ml

Exemple de dose en utilisant une concentration de 5 000 ng/ml										
Dose (ng/kg/min)	Poids corporel (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
	Débits en ml/h									

Tableau 4 : Débit de perfusion pour VELETRI à une concentration de 15 000 ng/mL

Exemple de dosage en utilisant une concentration de 15 000 ng/mL	
Dose	Poids corporel (kg)

(ng/kg/min)								
	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
	Débits en ml/h							

Tableau 5 : Débit de perfusion pour VELETRI à une concentration de 30 000 ng/ml

Exemple de dosage en utilisant une concentration de 30 000 ng/ml										
Dose (ng/kg/min)	Poids corporel (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		
	Débits en ml/h									

Des doses plus élevées et, par conséquent, des solutions plus concentrées peuvent être nécessaires lors de l'administration au long cours de VELETRI.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV
TURNHOUTSEWEG 30
B-2340 BEERSE
BELGIQUE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

34009 585 765 6 0 : 1 flacon de poudre en verre et 1 flacon de solvant en plastique de 100 ml.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 20 décembre 2013

Date de dernier renouvellement : 21 mars 2018

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

26 août 2021

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en pneumologie, en cardiologie et en néphrologie.

PRIX ET REMBOURSEMENT

INDICATION :

VELETRI est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) (HTAP idiopathique ou héritable et HTAP associée à une connectivite) chez les patients en classe fonctionnelle III-IV (OMS) pour améliorer la capacité à l'effort (voir rubrique 5.1).

CODE CIP/UCD	FORME PHARMACEUTIQUE ET DOSAGE	LISTE D'INSCRIPTION (SEC SOC / COLL / LISTE EN SUS / RETROCESSION)	TAUX DE REMBOURSEMENT	PFHT	PPTTC
9399877	VELETRI 1 flacon de 0,5 mg de poudre en verre + 1 flacon de solvant de 100 ml	Coll rétrocession /	100%	31.922 €	32.59 €
9399883	VELETRI 1 flacon de 1,5 mg de poudre en verre + 1 flacon de solvant de 100 ml	Coll rétrocession /	100%	37.067 €	37.85 €

INDICATION :

VELETRI est indiqué pour une utilisation au cours de l'hémodialyse, en situation d'urgence, lorsque l'utilisation de l'héparine comporte un risque élevé de provoquer ou d'exacerber des saignements, ou lorsque l'héparine est contre-indiquée (voir rubrique 5.1).

Non agréée aux collectivités.

Janssen

Information médicale, Pharmacovigilance, Réclamations qualité,
Informations logistiques et commerciales, Approvisionnements d'urgence

0 800 25 50 75 Service & appel gratuits

Depuis les DROM-COM et l'étranger : +33 (0) 1 55 00 40 03
Accessible 24h/24 et 7j/7 pour les appels urgents

E-mail : medisource@its.jnj.com

Janssen-Cilag traite vos données personnelles conformément au Règlement Général à la Protection des Données (RGPD) n°2016/679 et à la loi Informatique et Libertés modifiée à des fins de suivi de notre relation professionnelle et à la satisfaction de ses obligations légales. Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, de suppression de vos données pour motif légitime ainsi que du droit à la portabilité de vos données. Vous disposez également d'un droit à la limitation du traitement des données vous concernant et du droit de retirer votre

consentement. Pour exercer vos droits, vous pouvez contacter notre service Information et Documentation Médicales par mail à "medisource@its.jnj.com" ou par courrier à l'adresse Janssen Cilag, 1 rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 Issy-Les-Moulineaux Cedex 9. Pour plus d'informations sur vos droits, nous vous invitons à consulter notre Politique de Protection de la Vie Privée sur notre site janssen.com/france rubrique « Nous contacter ».

JANSSEN-CILAG, Société par Actions Simplifiée au capital social de 2.956.660 Euros, immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Nanterre sous le n° B 562 033 068, dont le siège social est au 1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 Issy-les-Moulineaux.

JANSSEN-CILAG s'est engagé dans une démarche d'amélioration continue de la Qualité de sa Visite Médicale et met à votre disposition un numéro d'appel pour recueillir vos remarques/suggestions : Service client Janssen® / N° vert 0 800 25 50 75.

Ces remarques/suggestions seront recueillies dans un fichier déclaré à la CNIL ; en application des dispositions de la loi "Informatique et Libertés" modifiée, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de suppression auprès du Pharmacien Responsable de notre laboratoire pour les données à caractère personnel vous concernant.