

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Epoprostenol SUN 0,5 mg, poeder voor oplossing voor infusie

Epoprostenol SUN 1,5 mg, poeder voor oplossing voor infusie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Epoprostenol SUN 0,5 mg:

Elke injectieflacon bevat 0,531 mg epoprostenolnatrium overeenkomend met 0,5 mg epoprostenol.

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

Epoprostenol SUN 1,5 mg:

Elke injectieflacon bevat 1,593 mg epoprostenolnatrium overeenkomend met 1,5 mg epoprostenol.

Eén ml van de gereconstitueerde oplossing bevat 0,3 mg epoprostenol (als epoprostenolnatrium).

Hulpstof met bekend effect: natrium.

Elke 0,5 mg injectieflacon bevat 17,20 mg natrium.

Elke 1,5 mg injectieflacon bevat 17,26 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie

Wit tot gebroken wit poeder

Zie rubriek 4.4 voor de pH-waarde van de verdunde oplossing. De verdunde oplossing heeft een osmolaliteit tussen 150 en 350 mOsm/kg.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Epoprostenol is geïndiceerd voor:

Pulmonale arteriële hypertensie

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

Nierdialyse

Epoprostenol is geïndiceerd voor gebruik tijdens nierdialyse in noodsituaties wanneer het gebruik van heparine een hoog risico heeft op het veroorzaken of verergeren van bloedingen of wanneer heparine gecontra-indiceerd is (zie rubriek 5.1).

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

## Dosering

### *Pulmonale arteriële hypertensie*

Epoprostenol is alleen geïndiceerd voor continue infusie via intraveneuze weg.

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

### Kortdurende (acute) titratie

Deze procedure moet worden uitgevoerd in een ziekenhuis met adequate reanimatieapparatuur.

Een kortdurende titratieprocedure via een perifere of centraal veneuze lijn is noodzakelijk om de infusiesnelheid voor de langdurige infusie te kunnen vaststellen. De initiële infusiesnelheid is 2 nanogram/kg/min en wordt per 15 minuten of langer met stappen van 2 nanogram/kg/min verhoogd totdat een maximaal hemodynamisch effect is bereikt of dosisbeperkende farmacologische effecten optreden.

Wanneer de initiële infusiesnelheid van 2 nanogram/kg/min niet wordt verdragen, dient een lagere dosis te worden bepaald die wel door de patiënt wordt verdragen.

### Langdurige continue infusie

Een langdurige continue infusie van epoprostenol moet via een centraal veneuze katheter worden toegediend. Totdat een centrale toegang tot stand is gebracht, kan tijdelijk gebruik worden gemaakt van perifere intraveneuze infusie. Langdurige infusie moet worden gestart bij een infusiesnelheid die 4 nanogram/kg/min lager is dan de maximaal verdragen infusiesnelheid die is bepaald tijdens de kortdurende titratie. Indien de maximaal verdragen infusiesnelheid 5 nanogram/kg/min of lager is, dient de langdurige infusie te worden gestart met 1 nanogram/kg/min.

### Doseringsaanpassingen

De infusiesnelheid bij langdurige infusie kan worden aangepast wanneer de symptomen van pulmonale arteriële hypertensie bij de patiënt voortduren, zich herhalen of verergeren, of wanneer bijwerkingen optreden die veroorzaakt worden door overmatige doses epoprostenol.

Gedurende de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie is in het algemeen een noodzakelijke verhoging van de initiële langetermijndosering te verwachten. Verhoging van de dosering moet worden overwogen als de symptomen van pulmonale arteriële hypertensie voortduren, of zich herhalen na een aanvankelijke verbetering. De infusiesnelheid dient te worden verhoogd in stappen van 1-2 nanogram/kg/min met een dusdanig tijdsinterval dat een beoordeling van de klinische reactie mogelijk is. Dit tijdsinterval moet ten minste 15 minuten bedragen. Wanneer een nieuwe infusiesnelheid is ingesteld, moet de patiënt gedurende enkele uren geobserveerd worden. Hierbij moeten de bloeddruk (zowel in liggende als staande positie) en de hartslag worden gemonitord om er zeker van te zijn dat de nieuwe dosering goed wordt verdragen.

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

### Nierdialyse

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

Het onderstaande infusieschema is werkzaam bevonden voor volwassen patiënten.  
Voorafgaand aan de dialyse: 4 nanogram/kg/min gedurende 15 minuten intraveneus.  
Tijdens de dialyse: 4 nanogram/kg/min in de arteriële toevoer naar het dialysetoestel.

De infusie dient te worden gestopt bij beëindiging van de dialyse.  
De aanbevolen dosering voor nierdialyse mag uitsluitend worden overschreden met zorgvuldige monitoring van de bloeddruk van de patiënt.

#### *Ouderen*

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

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van epoprostenol bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld.

#### Wijze van toediening

Bij langdurige toediening van epoprostenol vindt de toediening via intraveneuze weg plaats, via een centraal veneuze katheter met een draagbare infusiepomp. De patiënt moet voldoende getraind zijn in alle aspecten van het onderhoud van de centraal veneuze katheter, in de aseptische bereiding van de intraveneus injecteerbare epoprostenoloplossing en in het voorbereiden en vervangen van het reservoir voor geneesmiddelafgifte van de infusiepomp, en de verlengset.

Zie rubriek 6.6 voor geschikte draagbare pompen voor de toediening van Epoprostenol SUN.

#### *Vermindering van het risico op kathetergerelateerde bloedbaaninfecties*

Speciale aandacht dient te worden geschonken aan de aanbevelingen in rubriek 4.4 en het volgende, aangezien hierdoor het risico op kathetergerelateerde bloedbaaninfecties wordt verminderd.

Het onderhoud van de centraal veneuze katheter en de katheteruitgang dient te geschieden volgens vastgestelde medische beginselen.

Er mogen alleen verlengsets worden gebruikt met een inline-filter van 0,22 micron dat tussen de infusiepomp en de centraal veneuze katheter is geplaatst. Aanbevolen wordt om filters met een hydrofiel polyethersulfonmembraan te gebruiken. De verlengset en het inline-filter moeten ten minste om de 48 uur worden vervangen (zie rubriek 6.6).

#### *Vorbereiding van de intraveneus injecteerbare epoprostenoloplossing*

De gereconstitueerde oplossing moet voorafgaand aan verdere verdunning worden geïnspecteerd. Het gebruik is verboden als er deeltjes of een verkleuring worden gezien. Gereconstitueerde oplossingen dienen binnen één uur na reconstitutie verder te worden verdund tot de eindconcentratie.

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

Epoprostenol mag niet als bolusinjectie worden toegediend.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Congestief hartfalen veroorzaakt door ernstige linkerventrikeldisfunctie

Epoprostenol mag niet chronisch worden gebruikt bij patiënten die pulmonaal oedeem ontwikkelen tijdens de titratie.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

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

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

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

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

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

De bloeddruk en hartslag moeten gemonitord worden tijdens de toediening van epoprostenol.

Epoprostenol kan zowel toename als afname van de hartslag veroorzaken. Welke verandering optreedt is vermoedelijk afhankelijk van de basale hartslag en de toegediende concentratie epoprostenol.

Het effect van epoprostenol op de hartslag kan gemaskeerd worden door gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de cardiovasculair reflexen beïnvloeden.

Extreme voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een kransslagaderaandoening.

Er zijn verhoogde serumglucosespiegels gerapporteerd (zie rubriek 4.8).

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per maximale dagelijkse dosis dat wil zeggen dat het in wezen natriumvrij is.

##### Pulmonale arteriële hypertensie

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

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

Epoprostenol wordt continu geïnfundeerd via een centraal veneuze permanente verblijfskatheter met behulp van een kleine, draagbare infusiepomp. Behandeling met epoprostenol vereist derhalve

toewijding van de patiënt op verschillende punten: steriele reconstitutie van het geneesmiddel, toediening van het geneesmiddel, verzorging van de permanente centraal veneuze katheter en toegang tot intensieve en voortdurende patiëntenvoorlichting.

De bereiding van het middel en het onderhoud van de katheter moeten op volledig steriele wijze gebeuren. Zelfs korte onderbrekingen in de toevoer van epoprostenol kunnen leiden tot een snelle symptomatische verslechtering. Wanneer besloten wordt om epoprostenol als therapie voor pulmonale arteriële hypertensie toe te dienen, dient de patiënt te beseffen dat gebruik van epoprostenol gedurende een lange periode, mogelijk jaren, zeer waarschijnlijk is. Het vermogen van de patiënt om een permanente intraveneuze katheter en infusiepomp te accepteren en te onderhouden moet zorgvuldig worden overwogen.

#### Nierdialyse

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

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

Epoprostenol is geen conventioneel antistollingsmiddel. Epoprostenol is met succes gebruikt in plaats van heparine bij nierdialyse, maar bij een klein deel van de dialyses heeft er stolling plaatsgevonden in het dialysecircuit waardoor de dialyse moest worden stopgezet. Indien epoprostenol alleen wordt gebruikt, zijn metingen zoals de geactiveerde stollingstijd in volbloed mogelijk niet betrouwbaar.

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

Er wordt aangeraden standaard stollingsmonitoring te verrichten wanneer epoprostenol wordt toegediend aan patiënten die gelijktijdig antistollingsmiddelen ontvangen.

De vaatverwijdende effecten van epoprostenol kunnen toenemen of worden versterkt door gelijktijdig gebruik van andere vaatverwijders.

Epoprostenol kan, net als andere prostaglandine-analogen, de trombolytische werkzaamheid van weefselplasminogeenactivator (t-PA) verminderen door verhoging van de leverklaring van t-PA.

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

Bij patiënten die digoxine gebruiken kunnen de digoxinespiegels stijgen na het starten van de behandeling met epoprostenol. Hoewel dit van voorbijgaande aard is kan dit van klinisch belang zijn bij patiënten die gevoelig zijn voor digoxinetoxiciteit.

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

#### Zwangerschap

Er zijn geen of beperkte gegevens over het gebruik van epoprostenol bij zwangere vrouwen.

Uit onderzoek met dieren blijken geen directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot voortplantingstoxiciteit (zie rubriek 5.3).

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

### Borstvoeding

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

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen of beperkte gegevens over de effecten van epoprostenol op de vruchtbaarheid van de mens. Bij voortplantingsstudies bij dieren zijn geen schadelijke effecten op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

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

Pulmonale arteriële hypertensie en de bijbehorende behandeling kunnen invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Er zijn geen gegevens met betrekking tot het effect van epoprostenol gebruikt tijdens nierdialyse op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## **4.8 Bijwerkingen**

De bijwerkingen worden in de volgende tabel per systeem/orgaanklasse en frequentie vermeld. De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
Vaak	Sepsis, septikemie (voornamelijk door het toedieningssysteem voor epoprostenol) <sup>1</sup>
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Vaak	Bloedplaatjestelling verlaagd, bloedingen op diverse plaatsen (bijvoorbeeld de longen, gastro-intestinaal, epistaxis, intracraniaal, postproceduraal en retroperitoneaal)
Niet bekend	Splenomegalie, hypersplenie
<b>Endocriene aandoeningen</b>	
Zeer zelden	Hyperthyreoïdie
<b>Psychische stoornissen</b>	
Vaak	Angst, zenuwachtigheid
Zeer zelden	Agitatie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Hoofdpijn
<b>Hartaandoeningen</b>	
Vaak	Tachycardie <sup>2</sup> , bradycardie <sup>3</sup>
Niet bekend	Hoge output hartfalen
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Zeer vaak	Overmatig blozen in het gezicht (zelfs gezien bij patiënten onder narcose)
Vaak	Hypotensie
Zeer zelden	Bleekheid
Niet bekend	Ascites
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastiumaandoeningen</b>	
Niet bekend	Pulmonaal oedeem
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Misselijkheid, braken, diarree
Vaak	Buikpijn, soms gerapporteerd als abdominaal ongemak
Soms	Droge mond

<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Vaak	Huiduitslag
Soms	Zweten
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Kaakpijn
Vaak	Artralgie
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Zeer vaak	Pijn (niet gespecificeerd)
Vaak	Pijn op de injectieplaats*, pijn op de borst
Zelden	Lokale infectie*
Zeer zelden	Erytheem op de infusieplaats*, occlusie van de lange intraveneuze katheter*, vermoeidheid, beklemd gevoel op de borst
<b>Onderzoeken</b>	
Niet bekend	Bloedglucose verhoogd
* geassocieerd met het toedieningssysteem voor epoprostenol	
<sup>1</sup> Kathetergerelateerde infecties veroorzaakt door organismen die niet altijd als pathogeen worden beschouwd (zoals micrococcus) zijn gemeld.	
<sup>2</sup> Tachycardie is gemeld als reactie op epoprostenol bij doses van 5 nanogram/kg/min en lager.	
<sup>3</sup> Bij gezonde proefpersonen is bij doses epoprostenol van meer dan 5 nanogram/kg/min bradycardie gemeld, soms in combinatie met orthostatische hypotensie. Bij gezonde proefpersonen die bij bewustzijn waren en een dosis epoprostenol overeenkomend met 30 nanogram/kg/min intraveneus kregen toegediend, trad bradycardie op met een aanzienlijke daling in systolische en diastolische bloeddruk.	

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

## 4.9 Overdosering

Het belangrijkste symptoom bij overdosering is waarschijnlijk hypotensie.

In het algemeen worden bij overdosering van epoprostenol versterkte farmacologische effecten van het middel gezien (zoals hypotensie en complicaties van hypotensie).

Verlaag in geval van overdosering de dosering of staak de infusie en tref indien nodig passende ondersteunende maatregelen, bijvoorbeeld vergroting van het plasmavolume en/of bijstelling van de infusiesnelheid.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

#### Werkingsmechanisme

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

Veel van de effecten van epoprostenol worden veroorzaakt door activatie van adenylaacyclase, waardoor de intracellulaire spiegels van cyclisch 3'5' adenosinemonofosfaat (cAMP) stijgen. Herhaaldelijke activatie van adenylaacyclase, gevolgd door activatie van fosfodiësterase, is beschreven in menselijke bloedplaatjes. Verhoogde cAMP-spiegels regelen de intracellulaire calciumconcentratie door het stimuleren van de calciumverwijdering. Zo wordt de bloedplaatjesaggregatie uiteindelijk geremd door de reductie van cytoplasmatisch calcium, waarvan vormverandering van bloedplaatjes, aggregatie en de vrijgiftreactie afhankelijk zijn.

#### Farmacodynamische effecten

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

#### *Pulmonale arteriële hypertensie*

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

#### *Nierdialyse*

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

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

Een hogere dosering van epoprostenol (20 nanogram/kg/min) in de circulatie disperseert bloedstolsels in de circulatie en verhoogt de cutane bloedingstijd met een factor twee.

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

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

#### *Pulmonale arteriële hypertensie*

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

Verbeteringen t.o.v. baseline in de cardiale index (0,33 vs. -0,12 l/min/m<sup>2</sup>), slagvolume (6,01 vs. -1,32 ml/slag), arteriële zuurstofsaturatie (1,62 vs. -0,85%), gemiddelde pulmonale arteriedruk (-5,39 vs. 1,45 mm Hg), gemiddelde rechter atriumdruk (-2,26 vs. 0,59 mm Hg), totale pulmonale weerstand



(-4,52 vs. 1,41 Wood U), pulmonale vasculaire weerstand (-3,60 vs. 1,27 Wood U) en systemische vasculaire weerstand (-4,31 vs. 0,18 Wood U) waren statistisch verschillend bij patiënten die langdurig epoprostenol kregen en bij degenen die dat niet kregen. De gemiddelde systemische arteriële druk was niet significant verschillend tussen beide groepen (-4,33 vs. -3,05 mm Hg). Deze hemodynamische verbeteringen bleken aan te houden wanneer epoprostenol gedurende ten minste 36 maanden werd toegediend tijdens een open, niet-gerandomiseerd onderzoek.

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

Acht van de 40 (20%) patiënten die uitsluitend conventionele behandeling kregen, overleden, terwijl geen van de 41 patiënten die epoprostenol kregen overleed ( $p=0,003$ ).

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

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

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

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

### *Nierdialyse*

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

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

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

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

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

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

Het bloedingsrisico werd als volgt gedefinieerd:

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

12 patiënten met een sterk verhoogd risico op bloedingen kregen 35 dialyses met epoprostenol en 11 patiënten kregen 28 dialyses met heparine in de grote gecontroleerde onderzoeken. 16 patiënten kregen 24 dialyses met epoprostenol in de onderzoeken in noodsituaties.

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

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

(N=2/13) toenam bij heparine.

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

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

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

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

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

Bij een normale fysiologische pH en temperatuur vervalт epoprostenol spontaan in 6-oxo-prostaglandine F1 alfa, hoewel er ook enig enzymatisch verval is naar andere producten.

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

In tegenstelling tot veel andere prostaglandines wordt epoprostenol niet gemetaboliseerd bij passage door de pulmonale circulatie.

De halfwaardetijd van het spontane verval tot 6-oxo-prostaglandine F1 alfa bij de mens bedraagt naar verwachting niet meer dan 6 minuten, en is mogelijk slechts 2 tot 3 minuten, berekend aan de hand van *in vitro* vervalratio's van epoprostenol in menselijk volbloed.

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

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

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

# **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

## **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Glycine

Sucrose

Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

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

De verdunde Epoprostenol SUN-oplossing (pH 12) mag niet worden gebruikt met toedieningsmaterialen die polyethyleentereftalaat (PET) of polyethyleentereftalaatglycol (PETG) bevatten.

Dit product is geschikt voor gebruik met een reservoir van polyvinylchloride.

### 6.3 Houdbaarheid

2 jaar

#### Houdbaarheid van de gereconstitueerde/verdunde oplossing voor infusie

De gereconstitueerde oplossing dient binnen één uur na reconstitutie verder te worden verdund tot de eindconcentratie.

De verdunde oplossing dient in het reservoir van het toedieningssysteem voor geneesmiddelfgifte te worden bewaard ter bescherming tegen licht en kan maximaal acht dagen bij 2 tot 8 °C worden bewaard.

#### Stabiliteit tijdens de toediening:

*Voor oplossingen  $\geq 3.000$  ng/ml en  $< 15.000$  ng/ml:*

De vers bereide oplossing voor infusie kan onmiddellijk worden toegediend of voorafgaand aan de toediening maximaal acht dagen worden bewaard bij 2 tot 8 °C in het reservoir van de draagbare pomp.

- De vers bereide oplossing kan gedurende maximaal 48 uur bij kamertemperatuur (25 °C) worden toegediend.
- Oplossing die maximaal acht dagen in het reservoir van de draagbare pomp bij 2 tot 8 °C is bewaard, kan gedurende maximaal 24 uur bij kamertemperatuur (25 °C) worden toegediend.

Gooi ongebruikte oplossing hierna weg.

*Voor oplossingen  $\geq 15.000$  ng/ml*

De vers bereide oplossing voor infusie kan onmiddellijk worden toegediend of voorafgaand aan de toediening maximaal acht dagen worden bewaard bij 2 tot 8 °C in het reservoir van de draagbare pomp.

- De vers bereide oplossing kan gedurende maximaal 48 uur bij kamertemperatuur (25 °C) worden toegediend.
- Oplossing die maximaal acht dagen in het reservoir van de draagbare pomp bij 2 tot 8 °C is bewaard, kan gedurende maximaal 48 uur bij kamertemperatuur (25 °C) worden toegediend.

Gooi ongebruikte oplossing hierna weg.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

De gereconstitueerde oplossing dient binnen één uur na reconstitutie verder te worden verdund tot de eindconcentratie (zie rubriek 6.3 en 6.6).

Epoprostenol SUN dat volgens de aanwijzingen in het reservoir van het toedieningssysteem voor geneesmiddelfgifte is verdund tot de eindconcentratie, kan onmiddellijk na verdunning bij kamertemperatuur (25 °C) worden toegediend of nadat het maximaal acht dagen bij 2 tot 8 °C is

bewaard overeenkomstig de gebruiksvoorwaarden in tabel 2 in rubriek 6.6. De volledig verdunde oplossing niet blootstellen aan direct zonlicht.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Epoprostenol SUN is verpakt in een kleurloze, glazen injectieflacon (type I) van 10 ml die is afgesloten met een rubberen stop met een flip-off-dop van aluminium.

Verpakkingsgrootten:

### Pulmonale arteriële hypertensie

Er zijn twee verpakkingen beschikbaar voor gebruik bij de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie:

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

### Nierdialyse

Alleen de 0,5 mg-verpakkingen zijn geschikt voor gebruik bij nierdialyse.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Van de volgende draagbare infusiepompen is aangetoond dat ze geschikt zijn voor Epoprostenol SUN:

- CADD-Legacy 1
- CADD-Legacy PLUS

Geproduceerd door Smiths Medical.

Toebehoren bij de pomp die verenigbaar zijn bevonden met de toediening van Epoprostenol SUN zijn onder andere:

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

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

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

De stabiliteit van de epoprostenoloplossingen is pH-afhankelijk.

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

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

### Reconstitutie, verdunning en berekening van de infusiesnelheid

Bijzondere aandacht dient te worden gegeven aan de bereiding van de infusie en het berekenen van de infusiesnelheid. De onderstaande procedure dient zorgvuldig te worden opgevolgd.

Reconstitutie en verdunning van epoprostenol dienen onder aseptische omstandigheden te worden uitgevoerd.

#### Nierdialyse

Er is één verpakking beschikbaar voor gebruik bij de behandeling van nierdialyse:

- één injectieflacon met steriel, gevriesdroogd epoprostenol, overeenkomend met 0,5 mg epoprostenol.

#### Reconstitutie

Zuig 5 ml steriel water voor injectie of 0,9% natriumchlorideoplossing voor injectie op met een steriele injectiespuit. Injecteer dit in de injectieflacon met epoprostenol en schud rustig totdat het poeder is opgelost. De gereconstitueerde oplossing moet voorafgaand aan verdere verdunning worden geïnspecteerd. Het gebruik ervan is verboden als er deeltjes of verkleuring worden gezien. Alle ongebruikte gereconstitueerde oplossing dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

#### Verdunning

De gereconstitueerde oplossing dient binnen één uur na reconstitutie verder te worden verdund tot de eindconcentratie. Verdere verdunning dient te geschieden met hetzelfde oplosmiddel als gebruikt voor de reconstitutie van het steriele, gevriesdroogde poeder.

#### Berekening van de infusiesnelheid

De infusiesnelheid wordt berekend met de volgende formule:

$$\text{Infusiesnelheid (ml/min)} = \frac{\text{Dosering (ng/kg/min)} \times \text{Lichaamsgewicht (kg)}}{\text{Concentratie oplossing (ng/ml)}}$$

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

Een veel gebruikte verdunning is 2.000 ng/ml epoprostenol:

Dosering (ng/kg/min)	Lichaamsgewicht (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
1	0,90	1,20	1,50	1,80	2,10	2,40	2,70	3,00
2	1,80	2,40	3,00	3,60	4,20	4,80	5,40	6,00
3	2,70	3,60	4,50	5,40	6,30	7,20	8,10	9,00
4	3,60	4,80	6,00	7,20	8,40	9,60	10,80	12,00
5	4,50	6,00	7,50	9,00	10,50	12,00	13,50	15,00
	Infusiesnelheid in <b>ml/uur</b>							

#### Pulmonale arteriële hypertensie

Er zijn twee verpakkingen beschikbaar voor gebruik bij de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie:

- één injectieflacon met steriel, gevriesdroogd epoprostenol overeenkomend met 0,5 mg epoprostenol.
- één injectieflacon met steriel, gevriesdroogd epoprostenol overeenkomend met 1,5 mg epoprostenol.

#### Reconstitutie

Zuig 5 ml steriel water voor injectie of 0,9% natriumchlorideoplossing voor injectie op met een steriele injectiespuit. Injecteer dit in de injectieflacon met Epoprostenol SUN en schud rustig totdat het

poeder is opgelost. De gereconstitueerde oplossing moet voorafgaand aan verdere verdunning worden geïnspecteerd. Het gebruik ervan is verboden als er deeltjes of verkleuring worden gezien. Alle ongebruikte gereconstitueerde oplossing dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

#### Verdunning

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

Epoprostenol SUN dient, wanneer het langdurig wordt toegediend, te worden bereid in een reservoir van een toedieningssysteem voor geneesmiddelafgifte dat geschikt is voor de infusiepomp. Er mogen alleen verlengsets worden gebruikt met een inline-filter van 0,22 micron dat tussen de infusiepomp en de katheter is geplaatst. Aanbevolen wordt om filters met een hydrofiel polyethersulfonmembraan te gebruiken. De verlengset en het inline-filter moeten ten minste om de 48 uur worden vervangen (zie rubriek 4.4).

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

In tabel 1 staan voorbeelden voor het bereiden van vaak gebruikte concentraties van epoprostenol-oplossingen. Elke injectieflacon is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

Tabel 1: Vaak gebruikte concentraties - voorbeelden van reconstitutie en verdunning

<b>Eindconcentratie (ng/ml)</b>	<b>Aanwijzingen:</b>
3.000 ng/ml	Los de inhoud van één 0,5 mg injectieflacon op in 5 ml steriel water voor injectie of 0,9% natriumchlorideoplossing voor injectie. Zuig 3 ml van de inhoud van de injectieflacon op en voeg toe aan een voldoende hoeveelheid identiek oplosmiddel om in totaal 100 ml te verkrijgen.
5.000 ng/ml	Los de inhoud van één 0,5 mg injectieflacon op in 5 ml steriel water voor injectie of 0,9% natriumchlorideoplossing voor injectie. Zuig de volledige inhoud van de injectieflacon op en voeg toe aan een voldoende hoeveelheid identiek oplosmiddel om in totaal 100 ml te verkrijgen.
10.000 ng/ml	Los de inhoud van twee 0,5 mg injectieflacons op, elk in 5 ml steriel water voor injectie of 0,9% natriumchlorideoplossing voor injectie. Zuig de volledige inhoud van de injectieflacons op en voeg toe aan een voldoende hoeveelheid identiek oplosmiddel om in totaal 100 ml te verkrijgen.
15.000 ng/ml*	Los de inhoud van één 1,5 mg injectieflacon op in 5 ml steriel water voor injectie of 0,9% natriumchlorideoplossing voor injectie. Zuig de volledige inhoud van de injectieflacon op en voeg toe aan een voldoende hoeveelheid identiek oplosmiddel om in totaal 100 ml te verkrijgen.
30.000 ng/ml*	Los de inhoud van twee 1,5 mg injectieflacons op, elk in 5 ml steriel water voor injectie of 0,9% natriumchlorideoplossing voor injectie. Zuig de volledige inhoud van de injectieflacons op en voeg toe aan een voldoende hoeveelheid identiek oplosmiddel om in totaal 100 ml te verkrijgen.

30.000 ng/ml*	Los de inhoud van één 1,5 mg injectieflacon op in 5 ml steriel water voor injectie of 0,9% natriumchlorideoplossing voor injectie. Zuig de volledige inhoud van de injectieflacon op en voeg toe aan een voldoende hoeveelheid identiek oplosmiddel om in totaal 50 ml te verkrijgen.
* Oplossingen met een hogere eindconcentratie kunnen nodig zijn bij patiënten die langdurig met Epoprostenol SUN worden behandeld.	

Epoprostenol SUN dat volgens de aanwijzingen in het reservoir van het toedieningssysteem voor geneesmiddelafgifte is verdund tot de eindconcentratie, kan onmiddellijk bij kamertemperatuur (25 °C) worden toegediend of maximaal acht dagen bij 2 tot 8 °C worden bewaard overeenkomstig de gebruiksvoorwaarden in tabel 2.

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

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

De volledig verdunde oplossing niet blootstellen aan direct zonlicht.

#### Berekening van de infusiesnelheid

De infusiesnelheid wordt berekend met de volgende formule:

$$\text{Infusiesnelheid (ml/min)} = \frac{\text{Dosering (ng/kg/min)} \times \text{Lichaamsgewicht (kg)}}{\text{Concentratie oplossing (ng/ml)}}$$

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

Voorbeelden van gebruikelijke concentraties bij de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie staan in onderstaande tabellen.

Tabel 3: Infusiesnelheid voor epoprostenol bij een concentratie van 5.000 ng/ml

Voorbeeld voor dosering bij een concentratie van 5.000 ng/ml										
Dosering (ng/kg/min)	Lichaamsgewicht (kg)									
	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
2				1,0	1,2	1,4	1,7	1,9	2,2	2,4
4		1,0	1,4	1,9	2,4	2,9	3,4	3,8	4,3	4,8
6		1,4	2,2	2,9	3,6	4,3	5,0	5,8	6,5	7,2
8	1,0	1,9	2,9	3,8	4,8	5,8	6,7	7,7	8,6	9,6
10	1,2	2,4	3,6	4,8	6,0	7,2	8,4	9,6	10,8	12,0
12	1,4	2,9	4,3	5,8	7,2	8,6	10,1	11,5	13,0	14,4
14	1,7	3,4	5,0	6,7	8,4	10,1	11,8	13,4	15,1	16,8
16	1,9	3,8	5,8	7,7	9,6	11,5	13,4	15,4	17,3	19,2
	Infusiesnelheid in ml/uur									



Tabel 4: Infusiesnelheid voor epoprostenol bij een concentratie van 15.000 ng/ml

Voorbeeld voor dosering bij een concentratie van 15.000 ng/ml								
Dosering (ng/kg/min)	Lichaamsgewicht (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
4				1,0	1,1	1,3	1,4	1,6
6		1,0	1,2	1,4	1,7	1,9	2,2	2,4
8	1,0	1,3	1,6	1,9	2,2	2,6	2,9	3,2
10	1,2	1,6	2,0	2,4	2,8	3,2	3,6	4,0
12	1,4	1,9	2,4	2,9	3,4	3,8	4,3	4,8
14	1,7	2,2	2,8	3,4	3,9	4,5	5,0	5,6
16	1,9	2,6	3,2	3,8	4,5	5,1	5,8	6,4
	Infusiesnelheid in <b>ml/uur</b>							

Tabel 5: Infusiesnelheid voor epoprostenol bij een concentratie van 30.000 ng/ml

Voorbeeld voor dosering bij een concentratie van 30.000 ng/ml										
Dosering (ng/kg/min)	Lichaamsgewicht (kg)									
	30	40	50	60	70	80	90	100		
6						1,0	1,1	1,2		
8				1,0	1,1	1,3	1,4	1,6		
10			1,0	1,2	1,4	1,6	1,8	2,0		
12		1,0	1,2	1,4	1,7	1,9	2,2	2,4		
14		1,1	1,4	1,7	2,0	2,2	2,5	2,8		
16	1,0	1,3	1,6	1,9	2,2	2,6	2,9	3,2		
	Infusiesnelheid in <b>ml/uur</b>									

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

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Nederland

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

Epoprostenol SUN 0,5 mg, poeder voor oplossing voor infusie                      RVG 120936  
Epoprostenol SUN 1,5 mg, poeder voor oplossing voor infusie                      RVG 120937

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 november 2018  
Datum van laatste verlenging: 2 augustus 2023

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 23 november 2023