

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO,**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CARIPUL 0,5 mg, *Polvere e Solvente per Soluzione per Infusione*  
CARIPUL 1,5 mg, *Polvere e Solvente per Soluzione per Infusione*

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun flaconcino contiene 0,531 mg di epoprostenolo sodico equivalenti a 0,5 mg di epoprostenolo  
Un ml di soluzione ricostituita contiene 0,1 milligrammo di epoprostenolo (come epoprostenolo sodico).

Ciascun flaconcino contiene 1,593 mg di epoprostenolo sodico equivalenti a 1,5 mg di epoprostenolo  
Un ml di soluzione ricostituita contiene 0,3 milligrammi di epoprostenolo (come epoprostenolo sodico).

Eccipienti con effetto noto: sodio (0,03 mg in ogni flaconcino da 0,5 mg e 0,09 mg in ogni flaconcino da 1,5 mg).

Ciascun flaconcino di solvente contiene 100 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione  
Polvere da bianca a biancastra  
Solvente per uso parenterale  
Soluzione trasparente, incolore  
Per il pH della soluzione diluita vedere paragrafo 4.4

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

CARIPUL è indicato per:

**Ipertensione Arteriosa Polmonare**

CARIPUL è indicato nel trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) (PAH idiopatica o ereditaria e PAH associata a malattie del tessuto connettivo) per migliorare la capacità di fare esercizio fisico nei pazienti con sintomi riferibili alle Classi Funzionali WHO III- IV (vedere paragrafo 5.1).

**Dialisi Renale**

CARIPUL è indicato per l'uso in emodialisi in situazioni di emergenza quando l'uso di eparina comporti un elevato rischio di provocare o esacerbare sanguinamento o in presenza di altre controindicazioni all'uso dell'eparina (vedere paragrafo 5.1).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

CARIPUL è indicato solo per infusione continua per via endovenosa.

**Ipertensione Arteriosa Polmonare**

Il trattamento deve essere iniziato e monitorato solo da un medico esperto nel trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare.

### Intervallo di dosi nel trattamento a breve termine (acuto):

Questa procedura deve essere eseguita in un ospedale con adeguate attrezzature di rianimazione. Per determinare la velocità di infusione nel trattamento a lungo termine è richiesta una procedura a breve termine con intervallo di dosi somministrate attraverso un catetere venoso periferico o centrale. La velocità d'infusione iniziale è di 2 nanogrammi/kg/min e va aumentata con incrementi pari a 2 nanogrammi/kg/min ogni 15 minuti o più, fino a quando non si sia raggiunto il massimo beneficio emodinamico o gli effetti farmacologici dose-limitanti. Se la velocità iniziale d'infusione di 2 nanogrammi/kg/min non è tollerata, si deve identificare una dose inferiore che sia tollerata dal paziente.

### Infusione continua a lungo termine:

L'infusione continua a lungo termine di CARIPUL deve essere effettuata attraverso un catetere venoso centrale. Temporanee infusioni endovenose periferiche possono essere usate fino all'accesso centrale. Le infusioni a lungo termine devono essere iniziate a una velocità inferiore di 4 nanogrammi/kg/min rispetto alla velocità di infusione massima tollerata, che era stata definita durante il trattamento a breve termine con l'intervallo di dosi. Se la velocità massima d'infusione tollerata è inferiore a 5 nanogrammi/kg/min, l'infusione a lungo termine deve essere iniziata alla metà della velocità di infusione massima tollerata.

### Modifica del dosaggio:

Modifiche della velocità d'infusione a lungo termine devono basarsi sulla persistenza, ricorrenza o peggioramento dei sintomi del paziente relativi all'ipertensione arteriosa polmonare oppure alla comparsa di una reazione avversa dovuta a dosi eccessive di CARIPUL.

In generale, nel tempo, sarà necessario un aumento della dose rispetto alla dose iniziale. Incrementi della dose devono essere presi in considerazione se i sintomi della ipertensione arteriosa polmonare persistono o ricorrono dopo un miglioramento. La velocità d'infusione deve essere aumentata con incrementi da 1 a 2 nanogrammi/kg/min e ad intervalli sufficienti a poter valutare la risposta clinica; tali intervalli devono essere di almeno 15 minuti. Dopo che si è stabilita una nuova velocità d'infusione, il paziente deve essere tenuto sotto osservazione clinica e, per diverse ore, devono essere monitorate la pressione arteriosa in orto e clinostatismo e la frequenza cardiaca al fine di verificare che la nuova dose sia tollerata.

Durante l'infusione a lungo termine, il verificarsi di eventi farmacologici dose-correlati simili a quelli osservati durante il periodo di selezione della dose, può comportare la necessità di ridurre la velocità di infusione, tuttavia le reazioni avverse possono occasionalmente risolversi senza alcuna modifica del dosaggio. Le riduzioni del dosaggio devono essere effettuate gradualmente con riduzioni di 2 nanogrammi/kg/min ogni 15 minuti o più, fino alla risoluzione degli effetti dose-limitanti. L'interruzione brusca di CARIPUL, ovvero marcate ed improvvise riduzioni della velocità di infusione, devono essere evitate per il rischio di potenziali effetti di rimbalzo (rebound) ad esito fatale (vedere paragrafo 4.4). Tranne che nelle situazioni di pericolo di vita (per esempio: perdita di conoscenza, collasso, ecc.), le velocità di infusione di CARIPUL devono essere modificate solo sotto controllo medico.

### Dialisi Renale

CARIPUL è adatto solo per la somministrazione per infusione continua, sia intravascolare che nel sangue che affluisce al dializzatore.

Negli adulti, è risultato efficace il seguente schema d'infusione :

Prima della dialisi: 4 nanogrammi/kg/min per via endovenosa per 15 minuti

Durante la dialisi: 4 nanogrammi/kg/min nell'accesso arterioso del dializzatore

L'infusione deve essere interrotta al termine della dialisi.

La dose raccomandata per la dialisi renale deve essere superata solo in presenza di un attento monitoraggio della pressione sanguigna del paziente.

### *Anziani*

Non sono disponibili informazioni specifiche sull'uso di CARIPUL, nella dialisi renale o nell'ipertensione arteriosa polmonare, in pazienti di età superiore ai 65 anni. In generale, l'identificazione della dose in un paziente anziano deve essere condotta con attenzione, tenendo conto della maggiore frequenza di insufficienza epatica, renale (in caso di ipertensione arteriosa polmonare) o cardiaca e di malattie concomitanti o di altre terapie farmacologiche.

### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di epoprostenolo nei bambini di età inferiore a 18 anni non è stata ancora stabilita.

### Modo di somministrazione

La somministrazione a lungo termine di epoprostenolo deve essere effettuata per via endovenosa attraverso un catetere venoso centrale utilizzando una pompa per infusione ambulatoriale. Il paziente deve essere adeguatamente istruito circa gli aspetti relativi alla cura del catetere venoso centrale, nella preparazione asettica della soluzione iniettabile endovenosa di CARIPUL, nella preparazione e sostituzione del serbatoio del sistema di erogazione della pompa per infusione e del relativo set di estensione.

### *Riduzione del rischio di infezione del circolo ematico, correlato al catetere*

Deve essere prestata particolare attenzione alle raccomandazioni riportate nel paragrafo 4.4 e seguenti, allo scopo di ridurre il rischio, d'infezione del circolo ematico, correlato al catetere,.

La cura del catetere venoso centrale e della via di comunicazione del catetere con l'esterno, deve seguire procedure mediche codificate.

Devono essere utilizzati soltanto dispositivi di estensione che abbiano in linea un filtro di 0,22 micron posto tra la pompa di infusione ed il catetere venoso centrale. Si raccomanda l'utilizzo di filtri con membrana idrofilica di polietersulfone. Il dispositivo di estensione e il filtro in linea devono essere sostituiti almeno ogni 48 ore (vedere paragrafo 6.6).

### *Preparazione della soluzione intravenosa iniettabile di CARIPUL:*

Le soluzioni ricostituite, devono essere immediatamente ulteriormente diluite fino alla concentrazione finale. La soluzione ricostituita deve essere esaminata prima dell'ulteriore diluizione. Ne è vietato l'uso in presenza di alterazioni del colore o in presenza di particelle.

Per ulteriori istruzioni circa la ricostituzione e la diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

L'epoprostenolo non deve essere somministrato attraverso bolo iniettabile.

## **4.3 Controindicazioni**

CARIPUL è controindicato nei pazienti:

- con nota ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- con insufficienza cardiaca congestizia dovuta a grave disfunzione ventricolare sinistra.
- CARIPUL non deve essere usato in modo cronico in pazienti che sviluppino edema polmonare durante l'identificazione dell'intervallo di dosi.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Il pH delle "soluzioni pronte all'uso" diluite si abbassa con la diluizione e varia da 12,0 per concentrazioni di 90.000 ng/ml a 11,7 per concentrazioni di 45.000 ng/ml, fino a 11,0 per concentrazioni di 3.000 g/ml. Pertanto, l'uso endovenoso periferico, deve essere limitato e di breve durata, e con l'impiego di basse concentrazioni.

A causa dell'elevato pH delle soluzioni finali per infusione, si deve porre attenzione, durante la somministrazione, al fine di evitare stravasamento ed il conseguente rischio di danno tissutale.

Il medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, pertanto è essenzialmente privo di sodio.

CARIPUL è un potente vasodilatatore polmonare e sistemico. Gli effetti cardiovascolari che si manifestano durante l'infusione regrediscono entro 30 minuti dalla fine della somministrazione.

CARIPUL è un potente inibitore dell'aggregazione piastrinica, di conseguenza, si deve tener conto di un incrementato rischio di complicanze emorragiche, specie nei pazienti che presentino anche altri fattori di rischio emorragico (vedere paragrafo 4.5).

Se si verifica un'ipotensione eccessiva durante la somministrazione di CARIPUL, si deve ridurre la dose o l'infusione deve essere interrotta. In caso di sovradosaggio, l'ipotensione può essere importante e può causare perdita di coscienza (vedere paragrafo 4.9).

La pressione arteriosa e la frequenza cardiaca devono essere monitorate durante l'infusione di CARIPUL.

CARIPUL può sia ridurre che aumentare la frequenza cardiaca. Tale cambiamento si pensa dipenda sia dalla frequenza cardiaca basale che dalla velocità di infusione alla quale CARIPUL viene somministrato.

Gli effetti di CARIPUL sulla frequenza cardiaca possono essere mascherati dall'uso concomitante di farmaci che agiscono sui riflessi cardiovascolari.

Si avverte di porre estrema attenzione nei pazienti con malattia coronarica.

Sono stati riportati elevati livelli sierici di glucosio (vedi paragrafo 4.8).

#### Iperensione Arteriosa Polmonare

Alcuni pazienti con ipertensione arteriosa polmonare hanno sviluppato edema polmonare durante la titolazione della dose che può essere associato a malattia polmonare veno-occlusiva. CARIPUL non deve essere usato cronicamente in pazienti che sviluppino edema polmonare durante la titolazione della dose (vedere paragrafo 4.3).

Occorre evitare brusche sospensioni o interruzioni dell'infusione, ad eccezione delle situazioni in cui c'è un pericolo di vita. Una brusca interruzione della terapia può portare a effetto rimbalzo (rebound) dell'ipertensione polmonare determinando vertigine, astenia, aumento della dispnea e può condurre alla morte (vedere paragrafo 4.2).

CARIPUL è infuso in modo continuo attraverso un catetere venoso centrale permanente per mezzo di una piccola pompa infusione portatile. Pertanto la terapia con CARIPUL richiede l'impegno da parte del paziente della ricostituzione sterile del farmaco, della sua somministrazione, della cura del catetere venoso centrale permanente e disponibilità a una continua ed attenta istruzione a questa pratica.

Nella preparazione del farmaco e nella cura del catetere devono essere applicate condizioni di asepsi. Anche brevi interruzioni nella erogazione di CARIPUL possono dar luogo a un rapido aggravamento della sintomatologia. La decisione di somministrare CARIPUL per l'ipertensione arteriosa polmonare, deve essere basata sulla consapevolezza da parte del paziente che esiste una elevata probabilità che la terapia con CARIPUL sarà necessaria per periodi prolungati, anche anni, deve essere quindi attentamente considerata la capacità del paziente di accettare sia la corretta gestione del catetere endovenoso permanente che della pompa infusione.

#### Dialisi Renale

L'effetto ipotensivo di CARIPUL può essere accentuato dall'uso di tampone acetato nella soluzione dialitica durante la dialisi renale.

Durante la dialisi renale con CARIPUL ci si deve assicurare che la gittata cardiaca aumenti in maniera adeguata in modo che non diminuisca il rilascio di ossigeno ai tessuti periferici..

CARIPUL non è un anticoagulante convenzionale. L'epoprostenolo è stato usato con successo in sostituzione dell'eparina nella dialisi renale, ma in una piccola percentuale di casi si è avuta la formazione di coaguli nel circuito dialitico così da richiedere la sospensione della dialisi. Quando l'epoprostenolo è usato da solo, determinazioni quali il tempo di coagulazione del sangue intero attivato possono non essere attendibili.

#### **4.5 Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione**

Quando si somministra CARIPUL a pazienti che contemporaneamente ricevono anticoagulanti, si consiglia il monitoraggio standard dei parametri della coagulazione.

Gli effetti di vasodilatazione di CARIPUL possono aumentare o essere aumentati dall'uso concomitante di altri vasodilatatori.

Come riportato con altri analoghi delle prostaglandine, CARIPUL può ridurre l'efficacia trombolitica dell'attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA) aumentando la clearance epatica del t-PA.

Quando vengono impiegati contemporaneamente FANS, o altri farmaci che influenzino l'aggregazione piastrinica, è possibile che CARIPUL aumenti il rischio di sanguinamento.

I pazienti in trattamento con digossina, dopo l'inizio della terapia con CARIPUL, possono manifestare un aumento delle concentrazioni di digossina che, per quanto transitorio, può essere clinicamente rilevante in pazienti predisposti ad intossicazione da digossina.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### **Gravidanza**

Ci sono dati limitati sull'utilizzo di epoprostenolo in donne in stato di gravidanza.

Gli studi sull'animale non indicano effetti dannosi relativamente alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Data l'assenza di alternative terapeutiche, l'epoprostenolo può essere utilizzato in quelle donne che decidano di continuare la loro gravidanza nonostante il noto rischio associato all'ipertensione arteriosa polmonare durante la gravidanza.

##### **Allattamento**

Non è noto se l'epoprostenolo o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano. Non si può escludere un rischio per il bambino allattato al seno. L'allattamento al seno deve essere interrotto durante il trattamento con CARIPUL.

##### **Fertilità**

Non ci sono dati sugli effetti dell'epoprostenolo sulla fertilità nel genere umano. Gli studi sulla riproduzione nei modelli animali non hanno mostrato effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

L'ipertensione arteriosa polmonare e il suo trattamento terapeutico possono interferire con la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Non ci sono dati relativi all'effetto di CARIPUL, quando utilizzato nella dialisi renale, sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati sono elencati di seguito secondo la classificazione per sistemi e organi e in base alla frequenza. Le frequenze sono definite come di seguito: molto comune  $\geq 1/10$  ( $\geq 10\%$ ); comune  $\geq 1/100$  e <

1/10 ( $\geq 1\%$  e  $< 10\%$ ); non comune  $\geq 1/1000$  e  $< 1/100$  ( $\geq 0,1\%$  e  $< 1\%$ ); raro  $\geq 1/10000$  e  $< 1/1000$  ( $\geq 0,01\%$  e  $< 0,1\%$ ); molto raro  $< 1/10000$  ( $< 0,01\%$ ) e non nota (non può essere stimata dai dati a disposizione).

<b>Infezioni ed Infestazioni</b>	
Comune	Sepsi, setticemia (per lo più correlate al sistema di erogazione di CARIPUL) <sup>1</sup>
<b>Patologie del Sistema emolinfopoietico</b>	
Comune	Riduzione della conta piastrinica, sanguinamenti in diverse sedi (es., polmonare, gastrointestinale, epistassi, intracranico, post-chirurgico, retroperitoneale)
<b>Patologie Endocrine</b>	
Molto raro	Iperteroidismo
<b>Disturbi Psichiatrici</b>	
Comune	Ansia, nervosismo
Molto raro	Agitazione
<b>Patologie del Sistema Nervoso</b>	
Molto comune	Cefalea
<b>Patologie Cardiache</b>	
Comune	Tachicardia <sup>2</sup> , bradicardia <sup>3</sup>
<b>Patologie Vascolari</b>	
Molto comune	Arrossamento del viso (osservato anche in pazienti anestetizzati)
Comune	Ipotensione
Molto raro	Pallore
<b>Patologie Respiratorie, Toraciche e Mediastiniche</b>	
Non nota	Edema polmonare
<b>Patologie Gastrointestinali</b>	
Molto comune	Nausea, vomito, diarrea
Comune	Coliche addominali, talvolta riferite come sensazione di fastidio a livello addominale
Non comune	Secchezza delle fauci
<b>Patologie della Cute e del Tessuto Sottocutaneo</b>	
Comune	Rash
Non comune	Sudorazione
<b>Patologie del Sistema Muscoloscheletrico e del Tessuto Connettivo</b>	
Molto comune	Dolore alla mascella
Comune	Artralgia
<b>Patologie Sistemiche e Condizioni Relative alla Sede di Somministrazione</b>	
Molto comune	Dolore (non specificato)
Comune	Dolore al sito di iniezione*, dolore toracico
Raro	Infezione locale *
Molto raro	Eritema al sito d'infusione*, occlusione del lungo catetere intravenoso*, senso di affaticamento, costrizione toracica
<b>Esami diagnostici</b>	
Non nota	Incremento dei valori di glucosio ematico
* Associato con il sistema di erogazione di epoprostenolo	
<sup>1</sup> Sono state rilevate infezioni correlate all'uso del catetere causate da organismi non sempre considerati patogeni (incluso il micrococco).	
<sup>2</sup> Tachicardia è stata riportata in seguito a somministrazione di epoprostenolo a dosi pari a 5 nanogrammi/kg/min e a dosi inferiori.	
<sup>3</sup> In volontari sani, con una dose di epoprostenolo maggiore di 5 nanogrammi/kg/min, sono stati descritti casi di bradicardia, accompagnati talvolta da ipotensione ortostatica. In volontari sani coscienti, a seguito di somministrazione endovenosa di una dose di epoprostenolo equivalente a 30 nanogrammi/kg/min, è stata	



riportata bradicardia associata ad una considerevole caduta della pressione arteriosa sistolica e diastolica.

## 4.9 Sovradosaggio

Il principale sintomo da sovradosaggio è verosimilmente l'ipotensione.

In generale, gli eventi osservati in seguito a sovradosaggio di CARIPUL rappresentano effetti farmacologici esagerati del farmaco (ad esempio: ipotensione e complicanze dell'ipotensione).

In caso di sovradosaggio, bisogna ridurre la dose o interrompere l'infusione, e avviare appropriate misure terapeutiche di supporto; per esempio espandere il volume plasmatico e/o adeguare il flusso della pompa.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti Antitrombotici; inibitori dell'aggregazione piastrinica esclusa l'eparina.

Codice ATC: B01AC09

Il valore di pH di CARIPUL è più alto del pH di altri prodotti a base di epoprostenolo.

Rispetto ad altre soluzioni diluite di epoprostenolo, che sono tamponate con glicina, Caripul contiene l-arginina, con capacità tamponante più bassa. Questo determina un più ampio intervallo di valori di pH della soluzione diluita. In seguito a diluizione, il pH si abbassa da 12,0 a concentrazioni di 90.000 ng/ml, a 11,7 per concentrazioni di 45.000 ng/ml, fino a 11,0 per concentrazioni di 3.000 ng/ml.

Gli studi sotto descritti nel paragrafo "Effetti farmacodinamici" si riferiscono a studi effettuati con soluzioni di epoprostenolo tamponate con glicina e con un pH compreso tra 10,3 e 10,8 (Flolan).

#### Meccanismo d'azione

Epoprostenolo sodico, il sale monosodico di epoprostenolo, è una prostaglandina naturale normalmente prodotta dalla tonaca intima dei vasi sanguigni. Epoprostenolo è il più potente inibitore dell'aggregazione piastrinica che si conosca. Esso è anche un potente vasodilatatore.

Molte delle azioni di epoprostenolo avvengono attraverso la stimolazione dell'adenilato ciclasi con conseguente aumento dei livelli intracellulari di 3',5' adenosin monofosfato ciclico (cAMP). Nelle piastrine umane è stata descritta una stimolazione sequenziale di adenilato ciclasi, seguita da attivazione della fosfodiesterasi. Elevati livelli di cAMP regolano le concentrazioni di calcio intracellulare stimolando la rimozione del calcio, pertanto l'aggregazione piastrinica viene alla fine inibita dalla riduzione del calcio citoplasmatico dal quale dipendono le modifiche della forma delle piastrine, l'aggregazione e la reazione di rilascio.

#### Effetti farmacodinamici

Infusioni di 4 nanogrammi/kg/min per 30 minuti hanno dimostrato di non avere effetto significativo sulla frequenza cardiaca o sulla pressione, sebbene possa verificarsi a questi dosaggi un arrossamento facciale.

#### **Ipertensione Arteriosa Polmonare**

Infusioni endovenose di epoprostenolo fino a 15 minuti hanno evidenziato una aumentata produzione, dose-dipendente, dell'indice cardiaco (CI) e della gittata ventricolare sistolica (SV) e riduzioni dose-dipendenti della resistenza vascolare polmonare (PVR), della resistenza polmonare totale (TPR) e della pressione arteriosa sistemica media (SAPm). Nei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare idiopatica o ereditaria, gli effetti di epoprostenolo sulla pressione media dell'arteria polmonare (PAPm), sono stati variabili e di scarsa entità.



Le infusioni croniche continue di epoprostenolo in pazienti con PAH idiopatica o ereditaria, sono state studiate in due studi prospettici, in aperto, randomizzati, della durata di 8 e 12 settimane (N=25 e N=81, rispettivamente), confrontando epoprostenolo più terapia convenzionale rispetto alla sola terapia convenzionale. La terapia convenzionale variava tra i pazienti e includeva alcuni o tutti tra i seguenti presidi: anticoagulanti praticamente in tutti i pazienti; vasodilatatori per via orale, diuretici e digossina da metà a due terzi dei pazienti; ossigeno supplementare in circa la metà dei pazienti. Eccetto che per 2 pazienti in Classe Funzionale II della New York Heart Association (NYHA), tutti i pazienti erano in Classe Funzionale III o IV. Poiché i risultati erano simili in entrambi gli studi, vengono descritti i risultati della loro analisi combinata. I valori mediani dall'analisi combinata della "camminata per 6 minuti" (6-minute walk test (6MWT)), al valore basale, per il gruppo in terapia convenzionale e per il gruppo in trattamento con epoprostenolo più terapia convenzionale, sono stati rispettivamente pari a 266 metri e a 301 metri.

I miglioramenti rispetto alla linea di base dell'indice cardiaco (0,33 vs -0,12 l/min/m<sup>2</sup>), gittata sistolica (6,01 vs -1,32 ml/battito), saturazione di ossigeno arteriosa (1,62 vs -0,85%), pressione arteriosa polmonare media (-5,39 vs 1,45 mmHg), pressione atriale destra media (-2,26 vs 0,59 mmHg), resistenza polmonare totale (-4,52 vs 1,41 Wood U), resistenza polmonare vascolare (-3,60 vs 1,27 Wood U) e resistenza vascolare sistemica (-4,31 vs 0,18 Wood U), erano statisticamente differenti tra i pazienti che avevano ricevuto epoprostenolo in maniera cronica e quelli che non lo avevano ricevuto. La pressione arteriosa sistemica media non era significativamente diversa tra i due gruppi (-4,33 vs -3,05 mmHg). Questi miglioramenti emodinamici sembravano essere persistenti quando l'epoprostenolo è stato somministrato per almeno 36 mesi in uno studio in aperto, non randomizzato.

Un miglioramento statisticamente significativo è stato osservato nella capacità di esercizio (p=0,001), misurata con il 6MWT in pazienti che hanno ricevuto epoprostenolo per via endovenosa in maniera continuativa in associazione alla terapia convenzionale (N=52), per 8 o 12 settimane rispetto a i pazienti che hanno ricevuto la sola terapia convenzionale non associata ([N=54] cambiamento combinato per 8 e 12 settimane rispetto alla linea di base - mediana: 49 vs -4 metri; media: 55 vs -4 metri). I miglioramenti sono stati evidenti sin dalla prima settimana di terapia. Alla fine del periodo di trattamento nello studio a 12 settimane, la sopravvivenza era migliorata nei pazienti delle Classi Funzionali III e IV del NYHA. 8 pazienti su 40 (20%) che avevano ricevuto la terapia convenzionale non associata sono deceduti, mentre invece nessuno dei 41 pazienti che avevano ricevuto epoprostenolo è deceduto (p=0,003).

Le infusioni croniche continue di epoprostenolo nei pazienti con PAH/SSD sono state studiate in uno studio prospettico, in aperto, randomizzato, della durata di 12 settimane, confrontando epoprostenolo associato alla terapia convenzionale (N=56) rispetto alla sola terapia convenzionale (N=55). Ad eccezione di 5 pazienti in Classe funzionale II del NYHA, tutti i pazienti erano in Classe Funzionale III e IV. La terapia convenzionale era variabile tra i pazienti e includeva alcuni o tutti tra i seguenti presidi: anticoagulanti praticamente in tutti i pazienti, ossigeno supplementare e diuretici in due terzi dei pazienti, vasodilatatori per via orale nel 40% dei pazienti, e digossina in un terzo dei pazienti. L'"endpoint" primario di efficacia per lo studio era un miglioramento nel 6MWT. Il valore mediano alla linea di base per il gruppo in terapia convenzionale e per quello con epoprostenolo associato alla terapia convenzionale, era rispettivamente di 240 metri e di 270 metri. Dopo 12 settimane di trattamento, nei pazienti che hanno ricevuto epoprostenolo in modo cronico rispetto a quelli che non lo hanno ricevuto, si sono osservati un incremento statisticamente significativo nel CI, e diminuzioni statisticamente significative nel PAPm, RAPm, PVR, e nel SAPm.

Per 12 settimane, una differenza statistica (p < 0,001) relativa al cambiamento dal valore basale per il 6MWT è stata osservata nel gruppo che ha ricevuto epoprostenolo e terapia convenzionale rispetto al gruppo con la sola terapia convenzionale (mediana: 63,5 vs -36,0 metri; media: 42,9 vs -40,7 metri).

In alcuni pazienti i miglioramenti sono stati evidenti alla fine della prima settimana di terapia. Gli aumenti della capacità di esercizio erano accompagnati da miglioramenti statisticamente significativi della dispnea, misurata attraverso l'uso del Borg Dyspnea Index. Alla 12<sup>a</sup> settimana la classe funzionale NYHA era migliorata in 21 dei 51 pazienti (41%) trattati con epoprostenolo rispetto a nessuno dei 48 pazienti trattati con la sola terapia convenzionale. Tuttavia, più pazienti in entrambi i gruppi in trattamento (28/51 [55%] con epoprostenolo e 35/48 [73%] con la sola terapia convenzionale) non hanno mostrato alcun cambiamento

nella classe funzionale, e 2/51 (4%) con epoprostenolo e 13/48 (27%), con la sola terapia convenzionale sono peggiorati.

Non è stata osservata alcuna differenza statistica di sopravvivenza nelle 12 settimane nei pazienti PAH/SSD trattati con epoprostenolo rispetto a quelli trattati con la sola terapia convenzionale. Alla fine del periodo di trattamento, 4 dei 56 pazienti (7%), che avevano ricevuto epoprostenolo sono deceduti, contro i 5 dei 55 (9%) pazienti trattati con la sola terapia convenzionale.

### **Dialisi Renale**

L'effetto di epoprostenolo sull'aggregazione piastrinica è dose-dipendente se somministrato per via endovenosa tra 2 e 16 nanogrammi/kg/min e a dosi pari o superiori a 4 nanogrammi/kg/min si è osservata una significativa inibizione dell'aggregazione indotta dall'adenosina difosfato.

Si è osservato che gli effetti sulle piastrine scompaiono entro 2 ore dall'interruzione dell'infusione e che le modifiche emodinamiche, dovute all'epoprostenolo, ritornano alle condizioni basali entro 10 minuti dal termine di una seduta infusionale di 60 minuti effettuata somministrando una dose nell'intervallo compreso tra 1 e 16 nanogrammi/kg/min.

Dosi circolanti più elevate di epoprostenolo (20 nanogrammi/kg/min) disperdono gli aggregati piastrinici circolanti e aumentano fino a due volte il tempo di sanguinamento cutaneo.

L'epoprostenolo potenzia l'attività anticoagulante dell'eparina di circa il 50%, probabilmente per riduzione del rilascio del fattore neutralizzante l'eparina.

Sei studi controllati con eparina e cinque studi di emergenza hanno indagato il ruolo di epoprostenolo nella gestione generale della dialisi renale, utilizzando tecniche diverse. Misurazioni primarie dell'efficacia includevano rimozione intradialitica del BUN e della creatinina, la rimozione intradialitica dei fluidi (ultrafiltrazione) e la coagulazione all'interno del circuito extracorporeo.

Coaguli importanti (permanente interruzione della dialisi o che richiedono la modifica del rene artificiale) si sono verificati in circa il 9% (n = 56) di tutte le dialisi con epoprostenolo e in < 1% (n = 1) delle dialisi con eparina nei principali studi controllati e studi d'emergenza. La maggior parte delle dialisi con epoprostenolo (67%) che hanno richiesto la sostituzione del rene artificiale sono state successivamente completate con epoprostenolo senza ulteriori coaguli. Tuttavia, 9 delle 27 dialisi con epoprostenolo sono fallite dopo vari tentativi.

Indipendentemente dalle difficoltà tecniche che si sono raramente verificate con entrambi i trattamenti, coaguli importanti tali da limitare la dialisi non si sono verificati nel 93% di tutte le dialisi con epoprostenolo e nel 99% di tutte le dialisi con eparina.

Coaguli minori (sufficienti per richiedere l'intervento, ma non la sospensione della dialisi in modo permanente o che richiedano la modifica del rene artificiale) sono stati segnalati più frequentemente durante la dialisi con epoprostenolo che durante la dialisi con eparina. Nessuna delle dialisi che hanno utilizzato eparina e il 5% (n = 32) delle dialisi che hanno utilizzato epoprostenolo hanno avuto coaguli minori. Coaguli visibili (che non necessitano d'intervento) sono stati segnalati in un altro 31% delle dialisi con epoprostenolo e nel 5% delle dialisi con eparina.

Per stabilire se i pazienti in dialisi renale ad aumentato rischio di emorragia sanguinino meno frequentemente con epoprostenolo che con eparina, sono stati condotti 2 grossi studi controllati prospettici. Ogni paziente era assegnato in maniera randomizzata ad una sequenza di dialisi con eparina o epoprostenolo ed ha ricevuto fino a 6 dialisi per tipo in uno studio e fino a 3 dialisi per tipo nell'altro studio.

Il rischio di sanguinamento è stato definito come:

- Rischio molto elevato – presenza di sanguinamento attivo al momento dell'inizio della dialisi
- Alto rischio – sanguinamento attivo nei 3 giorni precedenti la dialisi che si è interrotto nella fase di predialisi o ferite chirurgiche o traumatiche nei 3 giorni precedenti la dialisi

In importanti studi controllati, dodici pazienti a rischio molto elevato di emorragia sono stati sottoposti a 35 dialisi con epoprostenolo e 11 pazienti sono stati sottoposti a 28 dialisi con eparina. In studi di emergenza, sedici pazienti sono stati sottoposti a 24 dialisi con epoprostenolo.

Nei più rilevanti studi studi controllati, quando tutte le dialisi sono state combinate per ogni trattamento (eparina o epoprostenolo), più pazienti con eparina hanno sanguinato durante il giorno precedente la dialisi (N = 13/17 vs 8/23), il giorno della dialisi (N = 25/28 vs 16/35) ed il giorno successivo la dialisi (N = 16/24 vs 5/24), rispetto ai pazienti trattati con epoprostenolo durante gli stessi periodi di tempo.

I pazienti che hanno continuato a sanguinare sono stati valutati per le modifiche in relazione alla gravità del sanguinamento. La gravità del sanguinamento in tali pazienti è migliorata più frequentemente con epoprostenolo il giorno prima della dialisi e il giorno della dialisi (predialisi: N = 4/8; dialisi: N = 6/16) che con eparina (predialisi: N = 4/13; dialisi: N = 4/25). Tuttavia, il fenomeno contrario è stato osservato relativamente ai giorni successivi la dialisi con epoprostenolo (N = 1/5) rispetto all'eparina (N = 8/16). Con epoprostenolo, la gravità del sanguinamento è peggiorata solamente durante un giorno di dialisi (N = 1/16), mentre, con eparina, la gravità è peggiorata durante 5 giorni di dialisi (N = 5/25) e nei 2 giorni di predialisi (N = 2/13).

I pazienti che non avevano segni evidenti di sanguinamento appena prima della dialisi nel primo studio, ma che avevano sanguinato entro i 3 giorni precedenti, sono stati classificati come ad alto rischio di emorragia. Nei principali studi controllati, diciannove pazienti hanno ricevuto 51 dialisi con eparina e 19 hanno ricevuto 44 dialisi con epoprostenolo.

Quando tutti i dati riguardo le dialisi sono stati combinati, si è evidenziato che un numero leggermente superiore di pazienti trattati con epoprostenolo ha sanguinato durante i giorni precedenti la dialisi (N = 12/25 vs 8/32), i giorni di dialisi (23/44 vs 14/51) e i giorni successivi la dialisi (8/34 vs 5/44), rispetto ai pazienti trattati con eparina, negli stessi periodi.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Data l'instabilità chimica, l'elevata potenza e la breve emivita di epoprostenolo, nessuna analisi precisa e accurata è stata identificata come appropriata per quantificare l'epoprostenolo nei fluidi biologici.

L'epoprostenolo somministrato per via endovenosa viene distribuito rapidamente dal sangue ai tessuti.

A normale pH fisiologico e temperatura, l'epoprostenolo si dissocia spontaneamente in 6-oxo-prostaglandina-F<sub>1</sub> alfa, anche se c'è qualche degradazione enzimatica in altri prodotti.

Dopo la somministrazione di epoprostenolo radiomarcato nell'uomo, sono stati trovati almeno 16 metaboliti, 10 dei quali sono stati strutturalmente identificati.

A differenza di molte altre prostaglandine, l'epoprostenolo non viene metabolizzato durante il passaggio nel circolo polmonare.

L'emivita per dissociazione spontanea a 6-oxo-prostaglandina-F<sub>1</sub> alfa nell'uomo, non dovrebbe superare i 6 minuti e può essere più breve, 2-3 minuti, come stimato dalla velocità di degradazione di epoprostenolo *in vitro*, in coltura di sangue umano intero.

Dopo la somministrazione di epoprostenolo radiomarcato nell'uomo, le rilevazioni di radioattività nelle urine e nelle feci sono stati, rispettivamente, pari a 82% e il 4%,

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità dopo somministrazioni ripetute, genotossicità e tossicità per la riproduzione e lo sviluppo, i dati pre-clinici non hanno rivelato un particolare pericolo per l'uomo. Nessuno studio a lungo termine sull'animale è stato condotto per determinare il potenziale cancerogeno di epoprostenolo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Polvere per soluzione per infusione:

Saccarosio

Arginina

Sodio idrossido (per regolazione del pH)

Solvente per uso parenterale:

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

Polvere e solvente per soluzione per infusione: 3 anni.

*Validità del prodotto ricostituito/soluzione diluita per infusione:*

La soluzione ricostituita, deve essere immediatamente ulteriormente diluita per ottenere la concentrazione finale.

La soluzione diluita deve essere conservata nell'apposito serbatoio del sistema di erogazione del farmaco per essere protetta dalla luce e può essere conservata fino ad un massimo di 8 giorni a temperatura compresa tra 2° e 8°C.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo prodotto medicinale (polvere per soluzione per infusione/polvere e solvente per soluzione per infusione), non richiede speciali condizioni per la temperatura di conservazione. Non congelare.

Il solvente non contiene conservanti; di conseguenza ciascun flacone deve essere utilizzato una sola volta e poi eliminato.

La soluzione ricostituita, deve essere immediatamente ulteriormente diluita per ottenere la concentrazione finale (vedere paragrafo 4.2, paragrafo 6.3 e paragrafo 6.6).

Le soluzioni ricostituite appena preparate di epoprostenolo, per il trattamento della ipertensione arteriosa polmonare, possono essere immediatamente somministrate a 25°C oppure conservate protette dalla luce nell'apposito serbatoio del sistema di erogazione del farmaco fino ad un massimo di 8 giorni a temperatura compresa tra 2° e 8°C, così come indicato nelle condizioni di uso riportate nella Tabella 2 paragrafo 6.6.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

*Polvere per soluzione per infusione:*

10 ml in flaconcino di vetro trasparente tipo I chiuso con tappo di gomma e ghiera rimovibile in alluminio.

*Solvente per uso parenterale:*

Contenitore in plastica in polietilene a bassa densità. Il flacone è chiuso da un disco di gomma (Tipo I) privo di lattice fissato da un tappo.

Confezioni:

Ipertensione Arteriosa Polmonare

Per l'uso nel trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare, sono disponibili le seguenti 4 confezioni:

- Un flaconcino contenente 0,5 mg di polvere e un flaconcino di solvente.
- Un flaconcino contenente 1,5 mg di polvere e un flaconcino di solvente.
- Un flaconcino contenente 0,5 mg di polvere.
- Un flaconcino contenente 1,5 mg di polvere.

#### Dialisi Renale

Ci sono le seguenti 2 confezioni disponibili per l'uso nella dialisi renale:

- Un flaconcino contenente 0,5 mg di polvere e un flaconcino di solvente.
- Un flaconcino contenente 0,5 mg di polvere.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Si raccomanda che la pompa d'infusione non venga a contatto in modo permanente con la cute, al fine di evitare modificazioni della temperatura del contenitore.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Il solvente non contiene conservanti; di conseguenza ciascun flaconcino deve essere utilizzato una sola volta e poi smaltito.

La stabilità della soluzione di CARIPUL è dipendente dal valore di pH.

La polvere per soluzione per infusione deve essere ricostituita utilizzando il solvente fornito con la confezione.

L'ulteriore diluizione deve essere fatta impiegando lo stesso diluente usato per la ricostituzione della polvere sterile liofilizzata.

#### Ricostituzione, diluizione e calcolo della velocità d'infusione:

Particolare attenzione deve essere prestata nella preparazione dell'infusione e nel calcolo della velocità d'infusione. La procedura sotto descritta deve essere attentamente seguita.

La ricostituzione e la diluizione devono essere effettuate in condizioni asettiche.

#### Dialisi Renale

Ci sono 2 confezioni disponibili per l'uso nella dialisi renale:

- Un flaconcino contenente CARIPUL sterile, liofilizzato, equivalente a 0,5 mg di CARIPUL, fornito con un flacone da 100 ml di solvente.
- Una flaconcino contenente CARIPUL sterile liofilizzato equivalente a 0,5 mg di CARIPUL fornita in confezione singola.

#### Ricostituzione:

Aspirare 5 ml di diluente in una siringa sterile, iniettare il contenuto della siringa nel flaconcino contenente CARIPUL e agitare delicatamente fino a completa dissoluzione della polvere. La soluzione ricostituita non utilizzata deve essere smaltita in conformità alla normativa locale vigente. La soluzione ricostituita deve essere esaminata prima dell'ulteriore diluizione. E' vietato l'uso in presenza di una alterazione del colore o in presenza di particelle.

#### Diluizione:

La soluzione ricostituita deve essere immediatamente ulteriormente diluita fino alla concentrazione finale. L'ulteriore diluizione deve essere effettuata impiegando lo stesso diluente usato per la ricostituzione della polvere sterile liofilizzata.

#### Calcolo della velocità d'infusione:

La velocità d'infusione può essere calcolata utilizzando la seguente formula:

Velocità d'infusione (ml /min) =  $\frac{\text{Dose (ng/kg/min)} \times \text{peso corporeo (kg)}}{\text{Dose (ng/kg/min)}}$



Concentrazione della soluzione (ng/ml )

Velocità di infusione (ml /ora) = Velocità di infusione (ml /min) x 60

La diluizione comunemente impiegata è 2.000 nanogrammi/ml di CARIPUL:

Dosaggio (nanogrammi/kg/min)	Peso corporeo (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
	Velocità di flusso in ml /h							

### **Ipertensione Arteriosa Polmonare**

Per l'uso nel trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare, sono disponibili le seguenti 4 confezioni:

- Un flaconcino contenente CARIPUL, polvere sterile liofilizzata equivalente a 0,5 mg di CARIPUL, fornito con un flacone da 100 ml di solvente.
- Un flaconcino contenente CARIPUL, polvere sterile liofilizzata equivalente a 1,5 mg di CARIPUL, fornito con un flacone da 100 ml di solvente
- Un flaconcino contenente CARIPUL, polvere sterile liofilizzata equivalente a 0,5 mg di CARIPUL, fornito da solo .
- Un flaconcino contenente CARIPUL, polvere sterile liofilizzata equivalente a 1,5 mg di CARIPUL, fornito da solo .

All'inizio si deve usare la confezione contenente un solvente per uso parenterale. Durante la terapia cronica con CARIPUL la concentrazione finale della soluzione può essere aumentata con l'aggiunta di altri flaconcini di polvere liofilizzata di CARIPUL da 0,5 mg o 1,5 mg.

### **Ricostituzione:**

Aspirare 5 ml di diluente in una siringa sterile, iniettare il contenuto della siringa nel flaconcino contenente CARIPUL e agitare delicatamente fino a completa dissoluzione. La soluzione ricostituita e non utilizzata deve essere smaltita in conformità alla normativa locale vigente.

### **Diluizione:**

La soluzione ricostituita, deve essere immediatamente ulteriormente diluita fino alla concentrazione finale. Ulteriori diluizioni devono essere effettuate impiegando lo stesso diluente usato per la ricostituzione della polvere sterile liofilizzata. CARIPUL, quando viene somministrato cronicamente, deve essere preparato nell'apposito serbatoio del sistema di erogazione del farmaco compatibile con la pompa per infusione. Devono essere utilizzati soltanto dispositivi di estensione che abbiano in linea un filtro di 0,22 micron posto tra la pompa per infusione e il catetere. . Si raccomanda l'utilizzo di filtri con membranoidrofiliica di polietersulfone. Il dispositivo di estensione e il filtro in linea devono essere sostituiti almeno ogni 48 ore (vedere paragrafo 4.4).

Il flaconcino contenente 0,5 mg di epoprostenolo deve essere usato per la preparazione di soluzioni con concentrazioni finali inferiori a 15.000 ng/ml .

La Tabella 1 fornisce gli esempi per la preparazione delle concentrazioni di CARIPUL frequentemente usate. Il contenuto di ogni flaconcino deve essere usato una sola volta.

Tabella 1: Concentrazioni frequentemente usate – Esempi di Ricostituzione e Diluizione

<b>Concentrazione finale (ng/ml)</b>	<b>Istruzioni:</b>
3.000 ng/ml	Sciogliere il contenuto di un flaconcino contenente 0,5 mg con 5 ml di solvente. Aspirare 3 ml del contenuto dal flaconcino e aggiungerlo a un sufficiente volume dello stesso diluente fino a preparare un volume totale di 100 ml .
5.000 ng/ml	Sciogliere il contenuto di un flaconcino da 0,5 mg con 5 ml di solvente Aspirare l'intero contenuto dal flaconcino e aggiungerlo a un sufficiente volume dello stesso diluente fino a preparare un volume totale di 100 ml .
10.000 ng/ml	Sciogliere il contenuto di due flaconcini da 0,5 mg ognuno con 5 ml di solvente Aspirare l'intero contenuto dai flaconcini e aggiungerlo a un sufficiente volume dello stesso diluente fino a preparare un volume totale di 100 ml .
15.000 ng/ml *	Sciogliere il contenuto di un flaconcino da 1,5 mg con 5 ml di solvente Aspirare l'intero contenuto dal flaconcino e aggiungerlo a un sufficiente volume dello stesso diluente fino a preparare un volume totale di 100 ml .
30.000 ng/ml *	Sciogliere il contenuto di due flaconcini da 1,5 mg ognuno con 5 ml di solvente. Aspirare l'intero contenuto dai flaconcini e aggiungerlo a un sufficiente volume dello stesso diluente fino a preparare un volume totale di 100 ml .
30.000 ng/ml *	Sciogliere il contenuto di un flaconcino da 1,5 mg con 5 ml di solvente Aspirare l'intero contenuto dal flaconcino e aggiungerlo ad un sufficiente volume dello stesso diluente fino a preparare un volume totale di 50 ml .
* Soluzioni con concentrazioni finali più alte possono rendersi necessarie nei pazienti che ricevono CARIPUL da lungo tempo.	

CARIPUL, diluito fino alla concentrazione finale nel serbatoio del sistema di erogazione del farmaco, può essere somministrato immediatamente a temperatura ambiente (25°C) o, se conservato, fino ad un massimo di 8 giorni a temperatura compresa tra 2 e 8°C, come da condizioni d'uso riportate nella Tabella 2.

Tabella 2: Durata massima di somministrazione (ore) a temperatura ambiente (25°C) delle soluzioni completamente diluite, conservate nel serbatoio del sistema di erogazione del farmaco

<b>Intervalli della concentrazione finale</b>	<b>Somministrazione immediata*</b>	<b>Conservazione fino a 8 giorni tra 2° e 8°C</b>
$\geq 3.000$ ng/ml and $< 15.000$ ng/ml	48 ore	24 ore
$\geq 15.000$ ng/ml	48 ore	48 ore

Non esporre la soluzione completamente diluita alla luce solare diretta.

#### **Calcolo della velocità d'infusione:**

La velocità d'infusione può essere calcolata utilizzando la seguente formula:



$$\text{Velocità d'infusione (ml /min)} = \frac{\text{Dose (ng/kg/min)} \times \text{peso corporeo (kg)}}{\text{Concentrazione della soluzione (ng/ml)}}$$

$$\text{Velocità di infusione (ml /h)} = \text{Velocità d'infusione (ml /min)} \times 60$$

Esempi di alcune concentrazioni comunemente impiegate nell'ipertensione arteriosa polmonare, sono riportate di sotto.

Tabella 3: Velocità d'Infusione di CARIPUL alla Concentrazione di 5.000 ng/ml

Esempio di Dosaggio per l'uso di una Concentrazione di 5.000 nanogrammi/ml										
Dosaggio (nanogrammi/kg/ min)	Peso corporeo (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
Velocità di flusso in <b>ml /h</b>										

Tabella 4: Velocità d'Infusione di CARIPUL alla Concentrazione di 15.000 nanogrammi/ml

Esempio di Dosaggio per l'uso di una Concentrazione di 15.000 nanogrammi/ml								
Dosaggio (nanogrammi/kg/ min)	Peso corporeo (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
Velocità di flusso in <b>ml /h</b>								

Tabella 5: Velocità di Infusione di CARIPUL alla Concentrazione di 30.000 nanogrammi/ml

Esempio di Dosaggio per l'uso di una Concentrazione di 30.000 nanogrammi/ml									
Dossaggio (nanogrammi/kg/ min)	Peso corporeo (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		
Velocità di flusso in ml /h										

Dosaggi più alti e, quindi, soluzioni maggiormente concentrate, possono rendersi necessari nella somministrazione a lungo termine di CARIPUL.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Actelion Registration Ltd  
Chiswick Tower 13<sup>th</sup> Floor  
389 Chiswick High Road  
London W4 4AL  
United Kingdom

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione:

Data dell'ultimo rinnovo:

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco