

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levosimendan Kabi 2,5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di concentrato contiene 2,5 mg di levosimendan.

Un flaconcino da 5 ml contiene 12,5 mg di levosimendan.

Eccipiente con effetti noti: Etanolo

Questo medicinale contiene 785 mg/ml, che equivale a circa il 98 vol% di etanolo (alcol).

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Il concentrato è una soluzione trasparente di colore giallo o arancio da diluire prima della somministrazione.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Levosimendan Kabi è indicato nel trattamento a breve termine dello scompenso cardiaco cronico grave, in fase di instabilità acuta (ADHF) e laddove la terapia convenzionale non sia sufficiente, e in casi dove il supporto di un farmaco inotropo sia considerato appropriato (vedere paragrafo 5.1).

Levosimendan Kabi è indicato negli adulti.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Levosimendan Kabi è solo per uso ospedaliero. Deve essere somministrato in ambiente ospedaliero dove siano disponibili adeguate apparecchiature di monitoraggio ed esperienza nell'uso di agenti inotropi.

#### Posologia

La dose e la durata della terapia vanno individualizzate a seconda delle condizioni cliniche del paziente e della risposta al farmaco.

Il trattamento deve iniziare con un'infusione in bolo di 6-12 mcg/kg somministrati nell'arco di 10 minuti, seguiti da un'infusione continua di 0,1 mcg/kg/min (vedere paragrafo 5.1). L'infusione in bolo più bassa di 6 microgrammi/kg è raccomandata per pazienti che all'inizio dell'infusione sono in concomitante trattamento con vasodilatatori o con inotropi per via endovenosa o con entrambi. Dosi di carico più elevate, entro questo range, produrranno una risposta emodinamica maggiore ma possono essere associate con un aumento transitorio dell'incidenza di reazioni avverse. La risposta del paziente va valutata durante la dose di carico o entro 30- 60 minuti da un adattamento del dosaggio e in base alla risposta clinica. Se questa appare eccessiva (ipotensione, tachicardia), la velocità di infusione può essere diminuita fino a 0,05 mcg/kg/min. o interrotta (vedere paragrafo 4.4). Se la dose iniziale viene tollerata e si richiede un aumento dell'effetto emodinamico si può aumentare la velocità di infusione a 0,2 mcg/kg/min.

La durata dell'infusione raccomandata nei pazienti con scompenso cardiaco cronico grave in fase di insufficienza acuta è di 24 ore. Non sono stati osservati fenomeni di tolleranza o di rimbalzo dopo l'interruzione dell'infusione con Levosimendan Kabi. Gli effetti emodinamici del farmaco persistono per almeno 24 ore e possono essere notati fino a 9 giorni dopo l'interruzione di un'infusione di 24 ore (vedere paragrafo 4.4).

L'esperienza su somministrazioni ripetute di levosimendan è limitata. L'esperienza sull'uso concomitante di agenti vasoattivi, inclusi agenti inotropi (eccetto la digossina) è limitata. Nel programma REVIVE, è stata somministrata una dose di carico minore (6 microgrammi/kg) con una infusione di base concomitante di agenti vasoattivi (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1).

#### *Monitoraggio del trattamento*

Come da corrente pratica medica, durante il trattamento, si devono monitorare l'ECG, la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca e va misurata la produzione di urina. Si raccomanda il monitoraggio di questi parametri per almeno 3 giorni dopo la fine dell'infusione o finché il paziente sia clinicamente stabile (vedere paragrafo 4.4). Si raccomanda un monitoraggio per almeno 5 giorni in pazienti con compromissione epatica o renale da lieve a moderata.

#### *Anziani*

Non sono necessari aggiustamenti posologici nei pazienti anziani.

#### *Compromissione renale*

Levosimendan Kabi va usato con cautela in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata. Levosimendan Kabi non deve essere usato in pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 ml/minuto) (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

#### *Compromissione epatica*

Levosimendan Kabi va usato con cautela in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata, sebbene in questi pazienti non appare essere necessario alcun aggiustamento posologico. Levosimendan Kabi non deve essere somministrato in pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

Levosimendan Kabi non deve essere somministrato in bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### Modo di somministrazione

Levosimendan Kabi deve essere diluito prima della somministrazione (vedere paragrafo 6.6).

L'infusione è solo per uso endovenoso e può essere somministrata per via periferica o centrale.

La tabella 1 fornisce dati dettagliati, relativamente alla velocità di infusione sia per le dosi in bolo che per quelle di mantenimento di una preparazione da 0,05 mg/ml di Levosimendan Kabi per infusione:

Tabella 1

Peso del paziente (kg)	Dose di carico somministrata per infusione nell'arco di 10 minuti con una velocità d'infusione (ml/h) di seguito riportata		Velocità di infusione continua (ml/h)		
	Dose di carico 6 microgrammi/kg	Dose di carico 12 microgrammi/kg	0,05 microgrammi/kg/minuto	0,1 microgrammi/kg/minuto	0,2 microgrammi/kg/minuto
40	29	58	2	5	10

50	36	72	3	6	12
60	43	86	4	7	14
70	50	101	4	8	17
80	58	115	5	10	19
90	65	130	5	11	22
100	72	144	6	12	24
110	79	158	7	13	26
120	86	173	7	14	29

La tabella 2 fornisce dati dettagliati, sulla velocità di infusione sia per la dose di carico che per quella di mantenimento di una preparazione di 0,025 mg/ml di Levosimendan Kabi per infusione:

Tabella 2

Peso del paziente (kg)	Dose di carico somministrata per infusione nell'arco di 10 minuti con una velocità d'infusione (ml/h) di seguito riportata		Velocità di infusione continua (ml/h)		
	Dose di carico 6 microgrammi/kg	Dose di carico 12 microgrammi/kg	0,05 microgrammi/kg/minuto	0,1 microgrammi/kg/minuto	0,2 microgrammi/kg/minuto
40	58	115	5	10	19
50	72	144	6	12	24
60	86	173	7	14	29
70	101	202	8	17	34
80	115	230	10	19	38
90	130	259	11	22	43
100	144	288	12	24	48
110	158	317	13	26	53
120	173	346	14	29	58

### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Grave ipotensione e tachicardia (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).
- Significative ostruzioni meccaniche ventricolari che alterano il riempimento o l'eiezione o entrambe.
- Grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 ml/minuto)
- Grave compromissione epatica.
- Anamnesi di Torsione di Punta.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Come effetto emodinamico iniziale si può verificare una diminuzione della pressione arteriosa sia sistolica che diastolica; pertanto, levosimendan deve essere usato con cautela in pazienti con valori basali di pressione arteriosa sistolica e diastolica bassi oppure in coloro i quali sono a rischio di episodi ipotensivi. Per questi pazienti sono raccomandati regimi posologici più conservativi. I medici devono adattare la posologia e la durata della terapia alla condizione e alla risposta del paziente (vedere paragrafi 4.2, 4.5 e 5.1).

Prima della somministrazione per infusione di levosimendan deve essere corretta l'ipovolemia grave. Se si riscontrano eccessive variazioni della pressione arteriosa o della frequenza cardiaca, occorre diminuire la velocità di infusione o interrompere l'infusione stessa.

La durata esatta di tutti gli effetti emodinamici non è stata determinata, tuttavia gli effetti emodinamici, durano generalmente per 7-10 giorni. Ciò è dovuto in parte alla presenza di metaboliti attivi che raggiungono le loro concentrazioni plasmatiche massime circa 48 ore dopo il termine dell'infusione. Si raccomanda un monitoraggio non invasivo per almeno 4-5 giorni dopo la fine dell'infusione. Si raccomanda di proseguire il monitoraggio fino a quando la riduzione della pressione arteriosa non ha raggiunto il suo massimo e non inizia a salire nuovamente, e tale monitoraggio può durare più di 5 giorni qualora ci sia qualsiasi segno di continua diminuzione di pressione arteriosa, ma può essere più corto di 5 giorni se il paziente è clinicamente stabile. Può essere necessario un periodo di monitoraggio esteso in pazienti con compromissione epatica o renale da lieve a moderata.

Levosimendan Kabi deve essere somministrato con cautela in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata. Sono disponibili dati limitati relativamente all'eliminazione dei metaboliti attivi in pazienti con funzionalità renale compromessa. La funzione renale compromessa può condurre ad un aumento della concentrazione dei metaboliti attivi, che può causare un effetto emodinamico più pronunciato e prolungato (vedere paragrafo 5.2).

Levosimendan Kabi deve essere somministrato con cautela in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. La ridotta funzionalità epatica può condurre ad una esposizione più prolungata ai metaboliti attivi, che può causare un effetto emodinamico più pronunciato e prolungato (vedere paragrafo 5.2). L'infusione di Levosimendan Kabi può causare una diminuzione delle concentrazioni sieriche di potassio. Pertanto, le basse concentrazioni di potassio sierico devono essere corrette prima della somministrazione di Levosimendan Kabi ed il potassio sierico deve essere monitorato durante il trattamento. Come con gli altri farmaci per l'insufficienza cardiaca, le infusioni di Levosimendan Kabi possono essere accompagnate da diminuzioni dei livelli di emoglobina ed ematocrito e si deve esercitare cautela nei pazienti con ischemia cardiovascolare e anemia concomitante.

L'infusione di Levosimendan Kabi deve essere effettuata con cautela nei pazienti con tachicardia, fibrillazione atriale con rapida risposta ventricolare o con aritmie potenzialmente fatali.

L'esperienza sulla somministrazione ripetuta di levosimendan è limitata. L'esperienza sulla somministrazione concomitante di agenti vasoattivi, inclusi agenti inotropi (eccetto la digossina) è limitata. Si deve valutare per ogni singolo paziente il beneficio ed il rischio.

Levosimendan Kabi deve essere utilizzato con cautela e sotto stretto monitoraggio ECG nei pazienti con ischemia coronarica in corso, o lunghi intervalli QTc indipendentemente dalla causa, e quando somministrato contemporaneamente a farmaci che prolungano l'intervallo QTc (vedere paragrafo 4.9).

Non è stato studiato l'utilizzo di Levosimendan nello shock cardiogeno. Non sono disponibili informazioni sull'uso del Levosimendan Kabi nelle seguenti patologie: cardiomiopatia restrittiva, cardiomiopatia ipertrofica, grave insufficienza della valvola mitralica, rottura miocardica, tamponamento cardiaco e infarto ventricolare destro.

Levosimendan Kabi non deve essere somministrato a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni poiché l'esperienza d'uso in questo gruppo di età è molto limitata (vedere paragrafo 5.2).

È disponibile un'esperienza limitata sull'uso di Levosimendan Kabi nello scompenso cardiaco grave in pazienti in attesa di trapianto cardiaco.

Questo medicinale contiene 3925 mg di alcol (etanolo anidro) in ogni flaconcino da 5 ml, che equivale a circa il 98 vol%. La quantità in un flaconcino da 5 ml di questo medicinale equivale a 99,2 ml di birra e 41,3 ml di vino.

Nocivo per chi soffre di alcolismo.

Da tenere in considerazione nelle donne in gravidanza o in allattamento, nei bambini e nei gruppi ad alto rischio come i pazienti con malattie del fegato o epilessia. La quantità di alcol in questo medicinale può alterare gli effetti di altri medicinali.

Poiché questo medicinale viene solitamente somministrato lentamente nell'arco di 24 ore, gli effetti dell'alcol possono essere ridotti.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Come da corrente pratica medica, levosimendan deve essere usato con cautela quando somministrato con altri medicinali vasoattivi per via endovenosa in quanto aumenta il rischio potenziale di ipotensione (vedere paragrafo 4.4).

Non si sono verificate interazioni farmacocinetiche in pazienti trattati con un'infusione di digossina e l'infusione di Levosimendan Kabi. L'infusione di Levosimendan Kabi può essere effettuata in pazienti sottoposti a trattamento con beta- bloccanti senza che si verifichi una perdita di efficacia. La somministrazione contemporanea di isosorbide mononitrato e levosimendan in volontari sani ha dato luogo a un potenziamento significativo della risposta dell'ipotensione ortostatica.

Studi in vitro hanno dimostrato che levosimendan inibisce CYP2C8 quindi non si può escludere che il levosimendan possa aumentare l'esposizione di farmaci somministrati in concomitanza e che sono principalmente metabolizzati dal CYP2C8. Pertanto, quando possibile deve essere evitata la co-somministrazione di levosimendan con substrati sensibili del CYP2C8 come loperamide, pioglitazone, repaglinide ed enzalutamide.

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

##### Gravidanza

Non esistono studi relativi all'infusione di levosimendan nelle donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Di conseguenza, il levosimendan va usato in gravidanza solo nel caso in cui i benefici potenziali per la gestante superino i rischi per il feto.

##### Allattamento

Le informazioni derivanti dall'utilizzo post-marketing nelle donne che allattano indicano che i metaboliti attivi di levosimendan OR-1896 e OR-1855 sono escreti nel latte materno e sono stati rilevati nel latte per almeno 14 giorni dopo l'inizio dell'infusione di levosimendan di 24 ore. Le donne che ricevono levosimendan non devono allattare al seno al fine di evitare potenziali effetti avversi cardiovascolari nel neonato.

##### Fertilità

Gli studi sugli animali hanno mostrato effetti tossici sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3).

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

Non applicabile.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Durante studi clinici, controllati, versus placebo condotti sull'ADHF (programma REVIVE), il 53% dei pazienti ha riportato reazioni avverse, le più frequenti delle quali sono state tachicardia ventricolare, ipotensione e cefalea.

Durante uno studio clinico controllato con dobutamina per l'ADHF (SURVIVE), il 18% dei pazienti ha manifestato reazioni avverse, le più frequenti delle quali sono state tachicardia ventricolare, fibrillazione atriale, ipotensione, extrasistole ventricolari, tachicardia e cefalea.

La tabella 3 descrive le reazioni avverse osservate nell'1% o più dei pazienti durante gli studi clinici REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO, RUSSLAN, 300105 e 3001024. Nel caso in cui, in un singolo studio,

un particolare evento si sia verificato con un'incidenza superiore rispetto a quanto osservato attraverso gli altri studi, la tabella riporta l'incidenza più alta.

Gli eventi considerati almeno possibilmente correlati al levosimendan sono riportati per classe e frequenza per sistemi e organi, utilizzando la seguente convenzione:

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

Comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

Tabella 3

Riassunto delle Reazioni avverse

Studio clinico SURVIVE, Programma REVIVE e

combinazione degli studi clinici LIDO/RUSSLAN/300105/3001024

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Termine riportato
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Ipokalemia
Disturbi psichiatrici	Comune	Insonnia
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Comune	Vertigini
Patologie cardiache	Molto comune	Tachicardia ventricolare
	Comune	Fibrillazione atriale, Tachicardia, Extrasistolia ventricolare, Insufficienza cardiaca, Ischemia miocardica, Extrasistolia
Patologie vascolari	Molto comune	Ipotensione
Patologie gastrointestinali	Comune	Nausea, Costipazione, Diarrea, Vomito
Esami diagnostici	Comune	Diminuzione dell'emoglobina

#### Reazioni avverse post-marketing:

Durante l'esperienza post-marketing, è stata segnalata fibrillazione ventricolare in pazienti in trattamento con levosimendan.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite Agenzia Italiana del Farmaco Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### 4.9 Sovradosaggio

Dosi eccessive di Levosimendan Kabi possono causare ipotensione e tachicardia. In studi clinici con levosimendan, l'ipotensione è stata trattata con successo mediante l'uso di sostanze vasopressorie (per es. dopamina in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia o adrenalina in pazienti sottoposti a cardiocirurgia). La diminuzione eccessiva della pressione di riempimento cardiaco può limitare la risposta a Levosimendan Kabi e può essere trattata con liquidi per via parenterale. Dosi elevate (uguali o superiori a 0,4 mcg/kg/min) e infusioni con una durata superiore alle 24 ore aumentano la frequenza cardiaca e sono talvolta associate al prolungamento dell'intervallo QTc. In caso di un sovradosaggio di Levosimendan Kabi, si devono

effettuare: un monitoraggio ECG continuo, ripetute determinazioni degli elettroliti sierici e un monitoraggio emodinamico invasivo. Il sovradosaggio di Levosimendan Kabi induce l'aumento di concentrazioni plasmatiche del metabolita attivo che può comportare un potenziamento e prolungamento dell'effetto sulla frequenza cardiaca richiedendo una conseguente estensione del periodo di osservazione.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Altri stimolanti cardiaci (calcio sensibilizzanti), codice ATC: C01CX08

#### Effetti farmacodinamici

Levosimendan rafforza la sensibilità al calcio delle proteine contrattili legandosi alla troponina cardiaca C in modo calcio-dipendente. Il levosimendan aumenta la forza di contrazione ma non altera il rilassamento ventricolare. Inoltre, il levosimendan apre i canali del potassio ATP-dipendenti nel muscolo vascolare liscio, inducendo così la vasodilatazione dei vasi di resistenza delle arterie sistemiche e coronariche e dei vasi di capacità venosa sistemica. Il levosimendan è un inibitore selettivo della fosfodiesterasi III *in vitro*. Non è chiara la rilevanza di questa caratteristica a concentrazioni terapeutiche. In pazienti con insufficienza cardiaca, l'azione positiva inotropica e quella vasodilatatoria del levosimendan danno luogo a una maggiore forza contrattile, e a una riduzione sia del pre-carico che del post-carico, senza incidere negativamente sulla funzione diastolica. Il levosimendan ha dimostrato di attivare il miocardio dopo PTCA (angioplastica coronarica transluminale percutanea) o trombolisi.

Studi di emodinamica condotti su volontari sani e su pazienti con insufficienza cardiaca stabile e instabile hanno mostrato un effetto dose-dipendente del levosimendan somministrato per via endovenosa come dose di carico (da 3 microgrammi/kg a 24 microgrammi/kg) e come infusione continua (da 0,05 a 0,2 microgrammi/kg al minuto). Rispetto al placebo, levosimendan ha aumentato la gittata cardiaca, la gittata sistolica, la frazione di eiezione e la frequenza cardiaca ed ha ridotto la pressione arteriosa sistolica e diastolica, la pressione polmonare intravascolare, la pressione dell'atrio destro e le resistenze vascolari periferiche.

Levosimendan aumenta il flusso sanguigno coronarico in pazienti sottoposti a intervento di chirurgia coronarica e migliora la perfusione miocardica in pazienti con insufficienza cardiaca. Tali benefici vengono raggiunti senza un aumento significativo nel consumo miocardico di ossigeno. Il trattamento con l'infusione di levosimendan produce diminuzioni significative dei livelli di endotelina-1 in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia. Esso non aumenta i livelli plasmatici di catecolamine alla velocità di infusione consigliata.

#### Studi clinici nell'insufficienza cardiaca acuta

Levosimendan è stato valutato attraverso studi clinici che hanno coinvolto 2800 pazienti affetti da insufficienza cardiaca. L'efficacia e la sicurezza del Levosimendan nel trattamento della ADHF sono state valutate nei seguenti studi clinici multi-nazionali, randomizzati in doppio cieco:

Programma REVIVE

#### *REVIVE I*

Durante uno studio pilota, in doppio cieco, controllato con placebo, in 100 pazienti affetti da ADHF, a cui è stata somministrata un'infusione di 24 ore di levosimendan, è stata osservata una risposta benefica nei pazienti trattati con levosimendan, misurata in base all'endpoint clinico composito rispetto al placebo più la terapia standard.

#### *REVIVE II*

Uno studio principale in doppio cieco, controllato verso placebo, condotto su 600 pazienti a cui è stata somministrata una dose di carico di 6-12 microgrammi/kg in 10 minuti seguita da una titolazione graduale,

specificata nel protocollo, di Levosimendan fino a 0,05-0,2 microgrammi/kg/minuto per un massimo di 24 ore ha fornito un effetto benefico allo stato clinico di pazienti affetti da ADHF che rimangono in stato dispnoico nonostante una terapia diuretica per via endovenosa.

Il programma clinico REVIVE è stato disegnato per confrontare l'efficacia del levosimendan più la terapia standard al placebo più la terapia standard nel trattamento dell'ADHF.

I criteri di inclusione prevedevano pazienti ospedalizzati per ADHF, frazione di eiezione ventricolare sinistra minore o uguale al 35% entro i 12 mesi precedenti, e dispnea a riposo. Sono state ammesse tutte le terapie di base, ad eccezione del milrinone assunto per via endovenosa. I criteri di esclusione prevedevano ostruzione grave delle porzioni di efflusso ventricolare, shock cardiogeno, una pressione arteriosa sistolica  $\leq 90$  mmHg o una frequenza cardiaca  $\geq 120$  battiti al minuto (persistente per almeno cinque minuti), oppure necessità di ventilazione meccanica.

I risultati dell'endpoint primario hanno dimostrato che una maggiore proporzione di pazienti è stata classificata come migliorata mentre una minore proporzione di pazienti è stata considerata come peggiorata ( $p=0,015$ ) secondo quanto misurato da un endpoint clinico composito che riflette i benefici riconosciuti dello stato clinico in tre valutazioni temporali: a sei ore, a ventiquattro ore e a cinque giorni. Il peptide natriuretico di tipo B si è ridotto in modo significativo rispetto al placebo e alla terapia standard dopo 24 ore e durante 5 giorni ( $p=0,001$ ).

Dopo 90 giorni, il gruppo in trattamento con levosimendan ha mostrato un tasso di mortalità leggermente superiore, sebbene non statisticamente significativo, rispetto al gruppo di controllo (15% vs 12%). Analisi a posteriori hanno identificato una pressione arteriosa sistolica basale  $< 100$  mmHg o una pressione arteriosa diastolica basale  $< 60$  mmHg come fattori che aumentano il rischio di mortalità.

#### SURVIVE

Uno studio multicentrico, in doppio cieco, con doppia mascheratura (double dummy), e a gruppi paralleli che ha confrontato levosimendan con dobutamina ha valutato il tasso di mortalità, dopo 180 giorni, in 1327 pazienti affetti da ADHF che necessitavano di una terapia aggiuntiva dopo una inadeguata risposta al trattamento con diuretici o con vasodilatatori per via endovenosa. La popolazione di pazienti è stata generalmente simile a quella dei pazienti arruolati nello studio REVIVE II. Tuttavia sono stati inclusi pazienti senza un'anamnesi remota di insufficienza cardiaca (ad esempio, infarto miocardico acuto), come anche pazienti che richiedevano ventilazione meccanica. Approssimativamente il 90% dei pazienti è stato arruolato nello studio in quanto presentava dispnea a riposo.

I risultati dello studio SURVIVE non hanno dimostrato una differenza statisticamente significativa tra il levosimendan e la dobutamina in tutte le cause di mortalità a 180 giorni, {*Hazard ratio* = 0,91(95% CI [0,74, 1,13] con un valore p pari a 0,401}. Tuttavia, c'è stato un vantaggio numerico nella mortalità al quinto giorno per il levosimendan (4% levosimendan vs 6% dobutamina). Questo vantaggio si è mantenuto per un periodo di 31 giorni (12% levosimendan vs. 14% dobutamina) ed è stato più rilevante in quegli individui che avevano ricevuto una terapia di base con beta-bloccanti. In entrambi i gruppi di trattamento, in pazienti con una pressione arteriosa basale bassa si è verificato un più alto tasso di mortalità rispetto a quello osservato nei pazienti con una pressione arteriosa basale superiore.

#### LIDO

Il levosimendan ha prodotto aumenti dipendenti dalla dose della gittata cardiaca e della gittata sistolica così come diminuzioni dipendenti dalla dose nella pressione capillare polmonare, della pressione arteriosa media e della resistenza totale periferica.

In uno studio multicentrico in doppio cieco, 203 pazienti con insufficienza cardiaca e una gittata molto bassa (frazione di eiezione  $\leq 0,35$ , indice cardiaco  $< 2,5$  l/min/m<sup>2</sup>, pressione capillare polmonare (PCWP)  $> 15$  mmHg), e con la necessità di supporto inotropo, hanno ricevuto levosimendan (dose di carico 24 mcg/kg per 10 minuti seguita da un'infusione continua di 0,1-0,2 mcg/kg/minuto) o dobutamina (5-10 mcg/kg/minuto) per 24 ore. L'eziologia dell'insufficienza cardiaca è stata ischemica nel 47% dei pazienti; il 45% ha avuto



cardiomiopatia idiopatica dilatativa. Il 76% dei pazienti ha avuto dispnea a riposo. Fra i principali criteri di esclusione si segnalano pressione sanguigna sistolica inferiore a 90 mmHg e frequenza cardiaca superiore a 120 battiti per minuto. Gli endpoints primari sono stati un aumento della gittata cardiaca  $\geq 30\%$  ed una contemporanea diminuzione della pressione polmonare intravascolare (PCWP)  $\geq 25\%$  a 24 ore. Questo è stato raggiunto nel 28% dei pazienti trattati con levosimendan in confronto al 15% dopo trattamento con dobutamina ( $p=0,025$ ). Il 68% dei pazienti sintomatici ha avuto un miglioramento dei segni di dispnea dopo trattamento con levosimendan, in confronto al 59% dopo trattamento con dobutamina. Il miglioramento dei segni di affaticamento si è osservato pari al 63% e al 47%, rispettivamente dopo trattamento con levosimendan e dobutamina. La mortalità al 31° giorno per qualsiasi causa è stata del 7,8% nei pazienti trattati con levosimendan e del 17% nei trattati con dobutamina.

## RUSSLAN

In uno studio multicentrico successivo, anch'esso in doppio cieco, eseguito principalmente per valutare la sicurezza, 504 pazienti con scompenso cardiaco in fase di instabilità acuta in seguito a infarto miocardico acuto, e per i quali era necessario un supporto inotropo, sono stati trattati con levosimendan e placebo per 6 ore. Non ci sono state differenze significative dell'incidenza di ipotensione e ischemia fra i gruppi di trattamento.

Nell'analisi retrospettiva degli studi LIDO e RUSSLAN, non si sono osservati eventi avversi sulla sopravvivenza fino ad un periodo di 6 mesi.

### Sperimentazioni cliniche in cardiocirurgia

Di seguito sono presentati due dei più grandi studi controllati con placebo.

## LEVO-CTS

È stato condotto uno studio in doppio cieco, controllato con placebo in 882 pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca, il levosimendan (0,2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  per 60 min, seguito da 0,1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  per 23 h) nei pazienti con frazione di eiezione ventricolare sinistra preoperatoria inferiore o uguale al 35% è stata somministrato all'induzione dell'anestesia. Lo studio non è riuscito a soddisfare gli endpoint primari compositi. L'endpoint primario a quattro componenti (morte fino al giorno 30, terapia sostitutiva renale fino al giorno 30, infarto miocardico perioperatorio fino al giorno 5 o uso di un dispositivo meccanico di assistenza cardiaca fino al giorno 5) si è verificato nel 24,5% nel gruppo levosimendan e nel 24,5% nel gruppo placebo (OR migliorato, 1,00; IC 99%, 0,66-1,54). L'endpoint primario a due componenti (morte fino al giorno 30 o uso di un dispositivo meccanico di assistenza cardiaca fino al giorno 5) si è verificato nel 13,1% nel gruppo levosimendan e nell'11,4% nel gruppo placebo (rapporto di probabilità migliorato, 1,18; IC 96% , da 0,76 a 1,82). A 90 giorni, si era verificata morte nel 4,7% dei pazienti nel gruppo levosimendan e nel 7,1% di quelli nel gruppo placebo (rapporto di rischio non migliorato, 0,64; 95% CI, 0,37-1,13). L'ipotensione è stata osservata nel 36% nel gruppo levosimendan e nel 33% nel gruppo placebo. La fibrillazione atriale è stata osservata nel 38% nel gruppo levosimendan e nel 33% nel gruppo placebo.

## LICORN

Uno studio clinico in doppio cieco, avviato su iniziativa dei ricercatori, multicentrico, randomizzato, controllato con placebo, comprendente 336 pazienti adulti con FEVS  $\leq 40\%$  pronti per essere sottoposti ad innesto di bypass coronarico (con oppure senza chirurgia valvolare). L'infusione di levosimendan 0,1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , senza una dose di carico, è stata somministrata per 24 ore dopo l'induzione dell'anestesia. L'esito primario è stato un composito di infusione di catecolamine persistente per oltre 48 ore, la necessità di dispositivi di assistenza circolatoria meccanica nel periodo post operatorio oppure la necessità di terapia sostitutiva renale. L'endpoint primario è stato osservato nel 52% dei pazienti con levosimendan e nel 61% dei pazienti trattati con placebo (differenza di rischio assoluta, -7%; 95% CI, da -17% a 3%). La riduzione del rischio stimata del 10% era principalmente correlata alla necessità di infusione di catecolamine a 48 ore. La mortalità a 180 giorni è stata dell'8% nel gruppo levosimendan e del 10% nel gruppo placebo. L'ipotensione è stata osservata nel 57% nel gruppo levosimendan e nel 48% nel gruppo placebo. La fibrillazione atriale è stata osservata nel 50% nel gruppo levosimendan e nel 40% nel gruppo placebo.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Generali

La farmacocinetica del levosimendan è lineare alla dose terapeutica compresa tra 0,05-0,2 mcg/kg/minuto.

### Distribuzione

Il volume di distribuzione del levosimendan ( $V_{ss}$ ) è circa 0,2 l/kg. Il levosimendan si lega per il 97- 98% alle proteine del plasma, principalmente all'albumina. Nei pazienti, il valore medio del legame alle proteine del plasma dei metaboliti OR-1855 e OR-1896 è rispettivamente pari a 39% e 42%.

### Biotrasformazione

Il levosimendan è completamente metabolizzato e solo quantità trascurabili del farmaco immodificato sono escrete nelle urine e nelle feci. Il levosimendan è metabolizzato primariamente per coniugazione a cisteinilglicina ciclica o N-acetilata e cisteina coniugata. Il 5% circa della dose è metabolizzato nell'intestino attraverso la riduzione in aminofenilpiridazinone (OR-1855), che dopo il riassorbimento è metabolizzato dall'N- acetiltransferasi nel metabolita attivo OR-1896. Il livello di acetilazione è determinato geneticamente. Negli acetilatori rapidi, le concentrazioni del metabolita OR-1896 sono leggermente più alte che negli acetilatori lenti. Tuttavia, questo non ha implicazioni per l'effetto clinico emodinamico alle dosi raccomandate.

A seguito della somministrazione del levosimendan, gli unici metaboliti rivelati in modo significativo nella circolazione sistemica sono l'OR-1855 e OR-1896. In vivo questi metaboliti raggiungono l'equilibrio come risultato di vie metaboliche di acetilazione e de-acetilazione, che sono regolate dall'enzima polimorfico N-acetil transferasi 2. Negli acetilatori lenti, predomina il metabolita OR- 1855 mentre negli acetilatori rapidi predomina il metabolita OR-1896. La somma delle esposizioni ai due metaboliti è simile tra gli acetilatori lenti e quelli rapidi e tra i due gruppi non ci sono differenze per quanto riguarda gli effetti emodinamici. Gli effetti emodinamici prolungati (che durano fino a 7-9 giorni dall'interruzione di un'infusione di levosimendan di 24 ore) sono attribuiti a questi metaboliti.

Alcuni studi eseguiti *in vitro* hanno dimostrato che il levosimendan, l'OR-1855 e l'OR-1896 non inibiscono il CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 oppure il CYP3A4 alle concentrazioni raggiunte con il dosaggio raccomandato. Inoltre, il levosimendan non inibisce il CYP1A1 e né l'OR-1855 né OR-1896 inibiscono il CYP2C8 o il CYP2C9. Il levosimendan ha dimostrato di essere un inibitore del CYP2C8 in vitro (vedere paragrafo 4.5). I risultati degli studi sulle interazioni nell'uomo tra il levosimendan e warfarin, felodipina e itraconazolo hanno confermato che il levosimendan non inibisce il CYP3A4 oppure il CYP2C9 e che il metabolismo del levosimendan non è influenzato dagli inibitori del CYP3A.

### Eliminazione

La clearance del levosimendan è di 3,0 ml/min/kg e l'emivita è di circa 1 ora. Il 54% della dose è escreto nelle urine e il 44% nelle feci. Più del 95% della dose viene escreto entro una settimana. Una quantità irrilevante (< 0,05% della dose) di levosimendan viene escreto immodificato nelle urine. I metaboliti OR-1855 e OR-1896 sono formati ed eliminati lentamente. La concentrazione di picco plasmatico viene raggiunta due giorni dopo il termine dell'infusione. L'emivita dei metaboliti è di circa 75-80 ore. I metaboliti attivi del levosimendan, l'OR-1855 e l'OR-1896, subiscono coniugazione o filtrazione renale e sono escreti principalmente nelle urine.

### Popolazioni speciali

#### *Popolazione pediatrica:*

Levosimendan non deve essere somministrato ai bambini (vedere paragrafo 4.4).

Dati limitati indicano che la farmacocinetica del levosimendan dopo una dose singola nei bambini (di età compresa tra 3 mesi e 6 anni) è simile a quella degli adulti. La farmacocinetica del metabolita attivo non è stata studiata nei bambini.

#### *Compromissione renale:*

La farmacocinetica del levosimendan è stata studiata in soggetti affetti da compromissione renale di grado variabile non affetti da insufficienza cardiaca. L'esposizione a levosimendan si è dimostrata simile in soggetti affetti da compromissione renale da lieve a moderata e in soggetti sottoposti ad emodialisi, mentre l'esposizione a levosimendan può essere leggermente più bassa in soggetti affetti da compromissione renale grave.

Rispetto ai volontari sani, la frazione non legata di levosimendan è apparsa essere leggermente aumentata e le AUC dei metaboliti (OR-1855 e OR-1896) si sono dimostrate fino al 170% superiori in soggetti con compromissione renale grave e in pazienti sottoposti ad emodialisi. Ci si aspetta che gli effetti della compromissione renale da lieve a moderata sulla farmacocinetica dell'OR-1855 e dell'OR-1896 siano minori rispetto a quelli della compromissione renale grave.

Il levosimendan non è dializzabile. Sebbene OR-1855 e l'OR-1896 siano dializzabili, le clearance della dialisi sono basse (approssimativamente 8-23 ml/min) e l'effetto netto di una sessione di dialisi di 4 ore sull'esposizione complessiva a questi metaboliti è minimo.

#### *Compromissione epatica:*

In soggetti affetti da cirrosi di grado da lieve a moderato non sono state riscontrate differenze nella farmacocinetica e nel grado di legame alle proteine per il levosimendan rispetto a quanto riscontrato in soggetti sani.

La farmacocinetica del levosimendan, dell'OR-1855 e dell'OR-1896 si sono dimostrate simili tra i volontari sani e i soggetti affetti da compromissione epatica moderata. (Child-Pugh Class B), fatta eccezione per le emivite di eliminazione dell'OR-1855 e dell'OR-1896 più lunghe in soggetti affetti da compromissione epatica moderata.

L'analisi di popolazione non ha mostrato effetti attribuibili all'età, all'origine etnica o al sesso sulla farmacocinetica del levosimendan. Tuttavia, la stessa analisi ha rivelato che il volume di distribuzione e la clearance totale sono dipendenti dal peso.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Studi convenzionali sulla tossicità generale e genotossicità non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo nell'uso a breve termine.

In studi su animali, il levosimendan non si è dimostrato teratogeno, ma ha causato una riduzione generalizzata nel grado di ossificazione nei feti di ratto e di coniglio con sviluppo anomalo dell'osso sopraoccipitale nel coniglio. Se somministrato prima e durante le fasi iniziali di gravidanza, il levosimendan ha diminuito la fertilità (ha diminuito il numero di corpi lutei e degli impianti) ed ha mostrato tossicità relativamente allo sviluppo (ha diminuito le nidiate e ha aumentato il numero dei riassorbimenti precoci e le perdite post-impianto) nella femmina del ratto. Gli effetti sono stati riscontrati a dosaggi clinici.

In studi animali, il levosimendan è stato escreto nel latte materno.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Povidone  
Acido citrico  
Etanolo, anidro

### **6.2 Incompatibilità**

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

### 6.3 Periodo di validità

30 mesi

#### *Dopo la diluizione*

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a 25°C e per 24 ore a 2-8°C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e di norma non dovrebbero andare oltre le 24 ore a una temperatura compresa fra i 2°C e gli 8°C, a meno che la diluizione non si sia effettuata in condizioni asettiche ben controllate e validate. La conservazione ed il periodo per l'uso dopo la diluizione non deve mai eccedere le 24 ore.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Il colore del concentrato può diventare più arancione durante la conservazione, ma ciò non implica una perdita di efficacia: il farmaco può quindi essere utilizzato fino alla data di scadenza indicata se si seguono le istruzioni per la conservazione.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione vedere paragrafo 6.3.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

- Flaconcino di vetro di tipo I
- Chiusura in gomma clorobutilica con rivestimento in fluoropolimero e cappuccio flip-off.

#### *Confezioni:*

- 1, 4, 10 flaconcini da 5 ml

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Solo monouso.

Levosimendan Kabi 2,5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione non deve essere diluito ad una concentrazione superiore a 0,05 mg/ml, come indicato di seguito, altrimenti potrebbero verificarsi opalescenza e precipitazione.

Come per tutti i farmaci parenterali, prima della somministrazione ispezionare visivamente la soluzione diluita per verificare l'eventuale presenza di particelle e scolorimento.

Per preparare l'infusione da 0,025 mg/ml, miscelare 5 ml di Levosimendan Kabi 2,5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione con 500 ml di soluzione di glucosio al 5%.

Per preparare l'infusione da 0,05 mg/ml, miscelare 10 ml di Levosimendan Kabi 2,5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione con 500 ml di soluzione di glucosio al 5%.

I seguenti farmaci possono essere somministrati contemporaneamente con Levosimendan Kabi per via intravenosa:

- Furosemide 10 mg/ml
- Digossina 0,25 mg/ml
- Gliceril trinitrato 0,1 mg/ml

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

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

Fresenius Kabi Italia S.r.l.

Via Camagre, 41 – 37063 Isola della Scala (Verona)

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

049019019 - "2,5 MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE" 1 FLACONCINO IN VETRO DA 5 ML

049019021 - "2,5 MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE" 4 FLACONCINI IN VETRO DA 5 ML

049019033 - "2,5 MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE" 10 FLACONCINI IN VETRO DA 5 ML

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

Data della prima autorizzazione:

Data del rinnovo più recente:

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco