

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PERFAN 100 mg/20 ml concentrato per soluzione per infusione.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

*Una fiala contiene:*

Principio attivo: enoximone 100 mg.

La soluzione concentrata contiene 5 mg/ml di enoximone; la soluzione diluita 1:1 contiene 2,5 mg/ml di enoximone.

Eccipienti con effetti noti:

Una fiala contiene 14,1 mg di sodio, 8673 mg di propilene glicole, 1684 mg di etanolo.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

PERFAN è indicato nel trattamento a breve termine (48 ore), sotto continua sorveglianza clinica e strumentale, dell'insufficienza cardiaca congestizia grave refrattaria alle terapie standard (p.es. a base di glucosidi cardiaci, diuretici, vasodilatatori) e dell'insufficienza cardiaca acuta dopo chirurgia cardiaca.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Si raccomanda, per la somministrazione di enoximone, il seguente schema posologico:

##### 4. Terapia di attacco

PERFAN deve essere diluito 1:1 o con sodio cloruro iniettabile allo 0,9% o con acqua per preparazioni iniettabili.

La prima somministrazione deve essere di 0,5-1 mg/kg ed avvenire ad una velocità non superiore a 12,5 mg/min. Dosi successive di 0,5 mg/kg possono essere somministrate ogni 30 minuti finché non si sia raggiunta o una soddisfacente risposta emodinamica o una posologia cumulativa di 3,0 mg/kg. In alternativa il trattamento può essere iniziato somministrando il farmaco per infusione ad una velocità di 90 mcg/kg/min in un periodo di tempo compreso tra 10 e 30 minuti, finché non si sia ottenuta la risposta emodinamica richiesta.

##### B. Terapia di mantenimento

Gli effetti ottenuti con PERFAN possono essere mantenuti con la somministrazione ripetuta (da 4 a 8 volte in 24 ore) di quelle dosi che hanno dimostrato, durante la fase iniziale, di determinare la risposta emodinamica richiesta.

La terapia di mantenimento può essere, in alternativa, condotta sia con infusione continua che intermittente, ad una velocità da 5 a 20 mcg/kg/min, fino ad un periodo totale di terapia di 48 ore.

In pazienti con insufficienza renale, potrebbe rendersi necessario ridurre il dosaggio o la frequenza delle somministrazioni.

Deve essere posta particolare attenzione per evitare fuoriuscita perivasale di prodotto durante la

somministrazione.

Con il regime posologico indicato, nella maggior parte dei pazienti, si riscontra un incremento del 30% o più della gittata cardiaca e/o un decremento di circa il 30% nella pressione capillare polmonare di incuneamento e del 40% nella pressione atriale destra. In base alla risposta emodinamica iniziale si può determinare la successiva frequenza di somministrazione e la durata del trattamento. La velocità di infusione può essere regolata in rapporto alla risposta clinica ed alla eventuale comparsa di effetti emodinamici indesiderati.

#### Popolazione pediatrica

L'efficacia e la tollerabilità nei bambini non sono state determinate.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

PERFAN è controindicato, inoltre, nelle cardiopatie e valvulopatie ostruttive gravi; nell'ipovolemia grave non compensata, nelle tachiaritmie ventricolari e nell'aneurisma ventricolare.

Non essendo disponibili esperienze cliniche al riguardo, l'uso di PERFAN non è raccomandato in caso di infarto acuto del miocardio.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Generali

PERFAN deve essere usato con cautela quando lo scompenso cardiaco è associato a cardiomiopatia ipertrofica, stenotica o ad altre patologie ostruttive, valvolari e non. Pressione arteriosa e frequenza cardiaca devono essere mantenute sotto stretta osservazione durante la somministrazione e.v. di PERFAN. Nei pazienti in cui si dovesse registrare un decremento sintomatico dei valori pressori, si deve ridurre la velocità di somministrazione di PERFAN o, se necessario, la si deve sospendere.

I pazienti portatori di una grave insufficienza cardiaca hanno un'alta incidenza di fenomeni aritmici e sono particolarmente vulnerabili a sviluppare aritmie; si raccomanda pertanto un attento controllo durante la somministrazione di enoximone.

Durante il trattamento con PERFAN, oltre alla pressione arteriosa ed alla frequenza cardiaca, devono essere attentamente controllati i seguenti parametri: ECG e pressione venosa centrale. Si raccomanda di controllare, nel corso del trattamento, il numero delle piastrine ed i valori degli enzimi epatici, quest'ultimi in particolare in pazienti con funzionalità epatica già compromessa.

#### Bilancio idro-elettrolitico

Durante la terapia con PERFAN dovrebbero essere controllati lo stato idroelettrolitico e la funzionalità renale.

Il miglioramento della eiezione cardiaca associata ad un aumento della diuresi può richiedere una riduzione della terapia diuretica.

Una grave deplezione potassica dovuta ad una diuresi eccessiva può predisporre i pazienti a sviluppare aritmie, specialmente in quelli trattati anche con digitale. Pertanto l'ipopotassiemia dovrebbe essere corretta attraverso la somministrazione di potassio prima o durante la terapia con PERFAN.

Una terapia diuretica che determini ipovolemia può portare ad una inadeguata pressione di riempimento ed impedire una corretta risposta terapeutica dei pazienti al PERFAN.

In queste circostanze si dovrà provvedere ad una reintegrazione idro-elettrolitica prima o durante la terapia con enoximone.

Questo medicinale contiene 29.6 mg di sodio per la dose massima di 3 mg/kg (terapia d'attacco; si considera un peso medio standard di 70 kg) equivalente a 1,48% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Da tenere in considerazione per le somministrazioni ripetute (da 4 a 8 volte in 24 ore) nella terapia di mantenimento.

Il propilene glicole contenuto in questo medicinale può dare gli stessi effetti che si hanno bevendo alcol e può aumentare la probabilità di effetti indesiderati. Questo medicinale non deve essere usato nei bambini di età inferiore a 5 anni.

Diversi eventi avversi come iperosmolarità, acidosi lattica; disfunzione renale (necrosi tubulare acuta), danno renale acuto; cardiotoxicità (aritmia, ipotensione); disturbi del sistema nervoso centrale (depressione, coma, convulsioni); depressione respiratoria, dispnea; disfunzione epatica; reazione emolitica, (emolisi intravascolare) e emoglobinuria; o disfunzione multi-organo sono stati riportati con alte dosi o uso prolungato di propilene glicole. Gli eventi avversi solitamente svaniscono a seguito dell'interruzione dell'assunzione di propilene glicole e in casi più severi a seguito di emodialisi. Il monitoraggio clinico è richiesto.

Sebbene propilene glicole non ha mostrato effetti tossici sulla riproduzione e lo sviluppo in animali o umani, può raggiungere il feto ed è stato ritrovato nel latte materno. Come conseguenza, la somministrazione di propilene glicole a pazienti in gravidanza o in allattamento deve essere considerata caso per caso.

Questo medicinale contiene 1684 mg di alcol (etanolo) in ogni fiala che è equivalente a meno di 43 ml di birra o 17 ml di vino.

Quando la somministrazione avviene per infusione lenta, gli effetti dell'alcol possono essere ridotti.

La co-somministrazione con medicinali contenenti per es. glicole propilenico o etanolo possono portare all'accumulo di etanolo e indurre effetti avversi, in particolare nei bambini piccoli con attività metabolica bassa o immatura.

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

In 385 pazienti trattati con PERFAN non sono state osservate interazioni con altri farmaci; la maggior parte dei pazienti riceveva, infatti, come terapie concomitanti uno o più dei seguenti farmaci: diuretici (amiloride, triamterene, furosemide e spironolattone), glicosidi digitalici (digossina), potassio, antiaritmici (diltiazem, propranololo, lidocaina, nifedipina, procainamide e chinidina), vasodilatatori (captopril, idralazina e nitrati), anticoagulanti (warfarin ed eparina), analgesici (ASA, paracetamolo e codeina), sedativi (idrato di cloralio, diazepam e lorazepam) ed agenti inotropi positivi (dobutamina e dopamina).

#### **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

##### Gravidanza

Studi sugli animali trattati oralmente non hanno evidenziato segni di teratogenesi.

Negli studi di riproduzione condotti nel ratto, con somministrazione di enoximone durante la gravidanza e l'allattamento a dosi fino a 300 mg/kg/die e 1000 mg/kg/die, è stata notata una riduzione del consumo di cibo nelle madri e un ridotto incremento del peso corporeo sia nelle madri che nei neonati in sviluppo e a maturità sessuale. Il comportamento sessuale e la capacità riproduttiva non sono stati influenzati dal trattamento con enoximone.

Non sono disponibili studi adeguati in donne in gravidanza.

PERFAN dovrebbe essere usato in gravidanza solo se, nell'opinione del medico, i potenziali

benefici sono superiori ad ogni possibile rischio.

#### Allattamento

Non sono disponibili dati sull'eventuale escrezione nel latte materno.

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

Non applicabile in quanto PERFAN viene somministrato solo in ambiente ospedaliero.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati segnalati durante la somministrazione di PERFAN comprendono:

Sistema cardiovascolare: PERFAN non ha mostrato di possedere una intrinseca attività aritmogena; peraltro l'insufficienza cardiaca congestizia è una patologia che di per sé predispone allo sviluppo di fenomeni aritmici, che possono essere scatenati dalla somministrazione di qualsiasi farmaco, sia da solo che in associazione.

Sono stati comunque segnalati: battiti ectopici, tachiaritmia ventricolare e sopraventricolare, altre aritmie, ipotensione.

La comparsa di gravi aritmie sopraventricolari o ventricolari può richiedere l'immediata sospensione della somministrazione di PERFAN e l'istituzione di una appropriata terapia antiaritmica.

L'eventuale comparsa di ipotensione sintomatica richiederà un'adeguata riduzione del dosaggio o l'interruzione del trattamento.

Sistema nervoso centrale: cefalea ed insonnia.

Sistema gastrointestinale: nausea e/o vomito, diarrea.

Altri: brividi, oliguria, ritenzione urinaria, dolore alle estremità superiori ed inferiori e febbre.

Esami ematochimici: generalmente la somministrazione di PERFAN non è associata ad alterazioni clinicamente significative dei tests di laboratorio.

Peraltro, sono state notate alcune modificazioni nella conta delle piastrine (riduzione in una piccola percentuale di casi) ed un moderato aumento degli enzimi epatici e della bilirubinemia in pochi pazienti.

Si raccomanda comunque di controllare i suddetti parametri nel corso del trattamento. In particolare se l'aumento degli enzimi epatici risultasse consistente, specie in pazienti con pregressa insufficienza epatica, il trattamento andrà interrotto.

#### 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 il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Con la somministrazione endovenosa di PERFAN è stata notata una riduzione della pressione arteriosa accompagnata talvolta da segni di ipotensione. Se durante la somministrazione di PERFAN tali segni dovessero comparire si raccomanda di ridurre il dosaggio o di interrompere la somministrazione.

Non esiste un antidoto specifico e l'eventuale terapia di supporto deve essere sintomatica.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Stimolanti cardiaci, esclusi i glucosidi cardiaci/inibitori delle fosfodiesterasi, Codice ATC: C01CE03.

Enoximone è un “inodilatatore”, possedendo entrambe le proprietà, sia inotropa che vasodilatante. Si differenzia dalla digitale e dalle catecolamine sia nella struttura che nel meccanismo di azione.

L'esatto meccanismo dell'azione inotropa e vasodilatante dell'enoximone non è a tutt'oggi completamente chiarito; studi negli animali hanno evidenziato che l'attività inotropa positiva è di tipo diretto e sembra risultare, almeno in parte, dalla inibizione selettiva della fosfodiesterasi III cardiaca cui consegue un incremento dei livelli cellulari di AMP ciclico.

Anche l'attività vasodilatante è diretta e non è mediata dal blocco o dalla stimolazione di recettori adrenergici. Enoximone non ha un effetto diretto significativo sull'attività dell'adenilciclasi, sul  $\text{Na}^+$ , sull'attività della  $\text{K}^+$ -ATPasi, sull'attività della  $\text{Ca}^{++}$ -ATPasi o sul flusso di ioni  $\text{Ca}^{++}$  nel reticolo sarcoplasmatico.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'emivita di eliminazione mediana di enoximone è di circa 4,2 ore nei volontari sani e di 6,2 ore nei pazienti. In questo ultimo gruppo dopo singola somministrazione e.v. da 0,5 a 3,0 mg/kg la clearance corporea totale apparente è compresa tra 3,7 e 13,0 ml/min/kg ed il volume di distribuzione allo steady-state è compreso tra 1,1 e 3,6 l/kg.

Ai dosaggi più elevati, con infusione continua, la clearance mediana e l'emivita di eliminazione mediana è risultata, rispettivamente, di 6,3 ml/min/kg e di circa 8 ore.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, una dose di partenza di 90 mcg/kg/min per 20-60 minuti, seguita da una infusione di mantenimento media di 1,0 mg/min (range 0,5-1,25) per 48 ore determina dei livelli plasmatici medi di circa 3,6 mcg/ml e 9,7 mcg/ml rispettivamente per l'enoximone tal quale e per il suo metabolita solfossido attivo.

La principale via di eliminazione è, nell'uomo, quella renale a seguito di biotrasformazione in solfossido, principale prodotto di escrezione urinaria. In media il 78% di una somministrazione orale si ritrova nelle urine raccolte per otto ore, sotto forma di metabolita solfossido cardioattivo.

Enoximone si lega per l'84% circa alle proteine plasmatiche.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

La  $\text{DL}_{50}$  orale dell'enoximone in sospensione è superiore a 5000 mg/kg sia nel ratto che nel topo maschio e femmina.

La  $\text{DL}_{50}$  intraperitoneale è superiore a 2500 mg/kg nel ratto maschio e femmina e nel topo maschio; nel topo femmina essa è stata calcolata fra 1600 e 2500 mg/kg.

La  $\text{DL}_{50}$  per somministrazione endovenosa non può essere determinata esattamente a causa della tossicità del veicolo (approssimativamente 12 ml/kg).

Studi di tossicità cronica per somministrazione orale di un anno nel cane e nella scimmia, alle dosi rispettivamente fino a 150 mg/kg/die e 300 mg/kg/die, hanno posto in evidenza la buona tollerabilità del farmaco.

Studi di teratogenesi nel ratto e nel coniglio, condotti alle dosi orali fino a 1000 mg/kg, non hanno mostrato effetti teratogeni od alterazioni nello sviluppo del prodotto del concepimento. Solo negli studi eseguiti nel coniglio alle dosi di 1000 mg/kg/die sono stati evidenziati una diminuzione di peso nelle riproduttrici ed un aumento nel numero degli aborti e dei riassorbimenti. Questi effetti tuttavia sono stati considerati secondari ad una tossicità materna. Studi di riproduzione nel ratto non hanno evidenziato effetti sulla fertilità dei maschi e delle femmine a dosi orali fino a 1000 mg/kg/die.

Prove di genotossicità eseguite nei seguenti sistemi genetici non hanno evidenziato alcuna attività mutagena da parte dell'enoximone: mutazioni geniche in microorganismi procarioti ed eucarioti;

aberrazioni cromosomiche nelle cellule di midollo osseo nel ratto; danno e riparazione del DNA negli epatociti di ratto; danno genetico "in vivo" col test del dominante letale nel ratto.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio idrossido, etanolo anidro, glicol propilenico, acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2 Incompatibilità**

PERFAN deve essere diluito solo con soluzione fisiologica o acqua per preparazioni iniettabili.

Non devono essere utilizzati altri diluenti, particolarmente destrosio in quanto è stata osservata, dopo tale diluizione, la formazione di cristalli.

PERFAN non deve essere diluito in contenitori o siringhe di vetro dato che, in tal caso è stata osservata dopo un'ora, la formazione di cristalli. Pertanto devono essere utilizzati solo contenitori o siringhe di plastica.

Altri farmaci o liquidi non devono essere miscelati nello stesso contenitore o somministrati contemporaneamente attraverso la medesima via di infusione di PERFAN.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

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

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Dopo diluizione il prodotto deve essere conservato a temperatura ambiente, e per non più di 24 ore. La soluzione non deve essere refrigerata in quanto può determinarsi la formazione di cristalli.

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

Astuccio contenente 5 fiale in vetro neutro, incolore, della capacità di ml 20 utili.

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

#### **PERFAN DEVE ESSERE DILUITO PRIMA DELL'USO**

Il pH di PERFAN è circa 12,0. PERFAN deve essere diluito 1:1 con cloruro di sodio iniettabile allo 0,9% o acqua per preparazioni iniettabili prima della somministrazione.

Non usare altri diluenti, in particolare destrosio iniettabile, dato che si è osservata la formazione di cristalli dopo loro combinazione.

Se non viene utilizzata immediatamente la soluzione 1:1 deve essere conservata a temperatura ambiente per non più di 24 ore.

Dato che è stata osservata la formazione di cristalli entro un'ora dalla costituzione della diluizione effettuata in contenitori o siringhe di vetro, devono essere utilizzati solo contenitori o siringhe in plastica.

PERFAN diluito non deve essere refrigerato per evitare la formazione di cristalli.

Si deve aver cura di non miscelare altri farmaci o fluidi negli stessi contenitori e di non utilizzare la stessa via di infusione di PERFAN.

E' buona norma controllare sempre visivamente l'aspetto delle soluzioni da somministrare per via parenterale.

PERFAN è una soluzione chiara, di colore giallo.

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

INCA-Pharm S.r.l.  
Via Marittima, 38 – 03100 Frosinone

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**  
PERFAN “100 mg/20 ml concentrato per soluzione per infusione”, 5 fiale da 20 ml - AIC n. 026958049.

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**  
Data della prima autorizzazione: 09.03.1991.  
Data del rinnovo più recente: 01.06.2010.

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco