

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levosimendan Altan 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 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.
pH: 3.3 - 4.0
Osmolarità: 171 mOsmol/kg

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Levosimendan Altan 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 Altan è indicato negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Levosimendan Altan 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.

Modo di somministrazione

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

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

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 una dose di carico 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). La dose di carico più bassa (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 instabilità acuta è di 24 ore. Non sono stati osservati fenomeni di tolleranza o di rimbalzo dopo l'interruzione dell'infusione con levosimendan. 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 progetto REVIVE (Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy), 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 insufficienza epatica o renale da lieve a moderata.

Popolazioni particolari

Anziani

Non sono necessari aggiustamenti posologici nei pazienti anziani.

Pazienti con compromissione renale

Levosimendan Altan va usato con cautela in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata.

Levosimendan Altan non deve essere usato in pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina <30 ml/min) (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Pazienti con compromissione epatica

Levosimendan Altan 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 Altan non deve essere somministrato in pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

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

La tabella seguente fornisce dati dettagliati, relativamente alla velocità di infusione sia per le infusioni di carico che per quelle di mantenimento di una preparazione da 0,05 mg/ml di Levosimendan Altan per infusione:

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 successiva fornisce dati dettagliati, sulla velocità di infusione sia per l'infusione di carico che per quella di mantenimento di una preparazione di 0,025 mg/ml di Levosimendan Altan per infusione:

Peso del paziente (kg)	Dose di carico somministrata per infusione nell'arco di 10 minuti con una velocità di 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 levosimendan 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) e 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 perciò, 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. Il medico deve 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 insufficienza epatica o renale da lieve a moderata.

Levosimendan Altan 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 compromissione renale 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 Altan deve essere somministrato con cautela in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata.

Un'alterata 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 può determinare una diminuzione delle concentrazioni sieriche di potassio. Dunque la ipopotassiemia deve essere corretta prima della somministrazione di Levosimendan Altan e la potassiemia va monitorata durante la terapia.

Come con gli altri farmaci per l'insufficienza cardiaca, le infusioni di Levosimendan Altan possono essere associate a diminuzioni dei livelli di emoglobina ed ematocrito e si deve esercitare cautela nei pazienti con ischemia cardiovascolare e anemia concomitante.

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

L'esperienza con la somministrazione ripetuta di levosimendan è limitata.

L'esperienza con la 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 Altan deve essere somministrato con cautela e sotto stretto monitoraggio elettrocardiografico 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). (intervallo QTc = intervallo QT corretto).

Non è stato studiato l'utilizzo di levosimendan nello shock cardiogeno.

Non sono disponibili informazioni sull'uso del Levosimendan Altan nelle patologie seguenti: cardiomiopatia restrittiva, cardiomiopatia ipertrofica, grave insufficienza della valvola mitralica, rottura miocardica, tamponamento cardiaco e infarto ventricolare destro.

Levosimendan Altan non deve essere somministrato ai bambini in quanto l'esperienza dell'uso in bambini ed adolescenti al di sotto dei 18 anni è molto limitata (vedere paragrafo 5.2).

E' disponibile esperienza limitata sull'uso del levosimendan in pazienti affetti da insufficienza cardiaca dopo un intervento chirurgico e in caso di grave insufficienza cardiaca in pazienti in attesa di trapianto cardiaco.

Questo medicinale contiene 98 vol % di etanolo (alcol), ad es. fino a .3925 mg per flaconcino da 5 ml, equivalenti a 99,2. ml di birra, 41,3 ml di vino per flaconcino da 5 ml.

Può essere dannoso per gli alcolisti.

Da tenere in considerazione nelle donne in gravidanza o in allattamento, nei bambini e nei gruppi ad alto rischio come le persone affette da patologie del fegato o epilessia. La quantità di alcol in questo medicinale può modificare gli effetti di altri medicinali.

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 levosimendan. L'infusione di Levosimendan Altan può essere effettuata in pazienti sottoposti a trattamento con betabloccanti 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.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono studi relativi all'infusione di levosimendan nelle donne in gravidanza. Studi condotti su animali hanno rivelato effetti tossici sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3). Di conseguenza, il Levosimendan Altan va usato in gravidanza solo nel caso in cui i benefici potenziali per la madre superino i rischi per il feto.

Allattamento

Informazioni provenienti dall'uso post-marketing in 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 24h.

Le donne a cui è somministrato levosimendan non devono allattare al seno per evitare potenziali effetti avversi cardiovascolari nel neonato.

Fertilità

Studi 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 pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Durante studi clinici, controllati, versus placebo condotti sull' Acute Decompensated Heart Failure ADHF (progetto REVIVE [Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy]), il 53% dei pazienti ha riportato reazioni avverse, le più frequenti delle quali sono state tachicardia ventricolare, ipotensione e cefalea.

Durante uno studio clinico condotto sull'ADHF (SURVIVE [Survival of Patients with Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support]) controllato con dobutamina, il 18% dei pazienti ha riportato reazioni avverse, le più frequenti delle quali sono state tachicardia ventricolare, fibrillazione atriale, ipotensione, extrasistole ventricolari, tachicardia e cefalea.

La tabella seguente descrive le reazioni avverse osservate nell'1% o più dei pazienti durante gli studi clinici REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO [Levosimendan Infusion versus Dobutamine], RUSSLAN [Randomized Study on Safety and Effectiveness of Levosimendan in Patients with Left Ventricular Failure after an Acute Myocardial Infarct], 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 come almeno potenzialmente correlati a levosimendan sono riportati per classe di organi e frequenza, 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

Sistema corporeo	Frequenza	Termine riportato
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Ipokaliemia
Disturbi psichiatrici	Comune	Insonnia
Patologie del sistema nervoso	Molto comune Comune	Cefalea Capogiro
Patologie cardiache	Molto comune Comune	Tachicardia ventricolare Fibrillazione atriale Tachicardia Extrasistoli ventricolari Insufficienza cardiaca Ischemia miocardica Extrasistoli
Patologie vascolari	Molto comune	Ipotensione
Patologie gastrointestinali	Comune	Nausea Stipsi Diarrea Vomito
Esami diagnostici	Comune	Emoglobina diminuita

Reazioni Avverse post-marketing:

Durante l'esperienza post-marketing, è stata riportata 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 il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Dosi eccessive di levosimendan 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 al levosimendan 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 Altan, si devono effettuare: un monitoraggio ECG continuo, ripetute determinazioni degli elettroliti sierici e un monitoraggio emodinamico invasivo. Il sovradosaggio di levosimendan 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

Categoria farmacoterapeutica: Altri stimolanti cardiaci , codice ATC: C01CX08

Effetti farmacodinamici

Il 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 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 ventricolare sinistra, la frazione di eiezione e la frequenza cardiaca, e ha ridotto la pressione arteriosa sistolica, diastolica, la pressione polmonare intravascolare, la pressione dell'atrio destro e la resistenza vascolare periferica.

Levosimendan per infusione 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 il levosimendan infusione 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

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 in 10 minuti di 6-12 microgrammi/kg 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 ≤ 90 mmHg o una frequenza cardiaca ≥ 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 ventiquattrore 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 (e.g. 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 ventricolare sistolica e diminuzioni dipendenti dalla dose nella pressione polmonare intravascolare, 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 $< 0,35$, indice cardiaco $< 2,5$ l/min/m², pressione polmonare intravascolare (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'etiologia 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 o 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.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

In seguito a somministrazione ev, il farmaco originario raggiunge livelli ematici appropriati in circa 1 h. Lo stato stazionario viene raggiunto entro 5 h di infusione costante della dose.

Il volume di distribuzione del levosimendan (V_{ss}) è circa 0,3 l/kg ed aumenta in maniera lineare con il peso corporeo. Le concentrazioni nel sangue intero, globuli rossi e saliva sono rispettivamente il 60%, 10% e 20% delle concentrazioni plasmatiche.

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 di OR-1855 e OR-1896 (metaboliti attivi) 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, 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 l'OR-1896 inibiscono il CYP2C9. 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 circolanti 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.

Linearità/non-linearità

La farmacocinetica di levosimendan è lineare nell'intervallo di dose terapeutico 0,05-0,2 microgrammi/kg/min.

Popolazioni speciali

Bambini e adolescenti:

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 (età 3 mesi – 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, mentre lo sono l'OR-1855 e l'OR-1896. 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.

Insufficienza 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 insufficienza 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 insufficienza 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 anidro
Etanolo anidro

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

15 mesi

Dopo la diluizione

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Il colore del concentrato può diventare 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 del medicinale diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini trasparenti di vetro tipo I con una chiusura in gomma clorobutilica con rivestimento in fluoropolimero e cappuccio in alluminio.

Confezioni

1 flaconcino da 5 ml

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento <e la manipolazione>

Levosimendan Altan 2,5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione endovenosa deve intendersi solo monouso.

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

Levosimendan Altan 2,5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione non deve essere diluito a una concentrazione superiore a 0,05 mg/ml secondo le istruzioni riportate sotto, altrimenti può verificarsi opalescenza e precipitazione.

Per preparare l'infusione da 0,025 mg/ml, miscelare 5 ml di Levosimendan Altan 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 Altan 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 Altan 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

Altan Pharma Limited
The Lennox Building
50 South Richmond Street
Dublino 2
D02 FK02, Irlanda

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

AIC n. 049081019 - "2,5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro da 5 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima Autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO