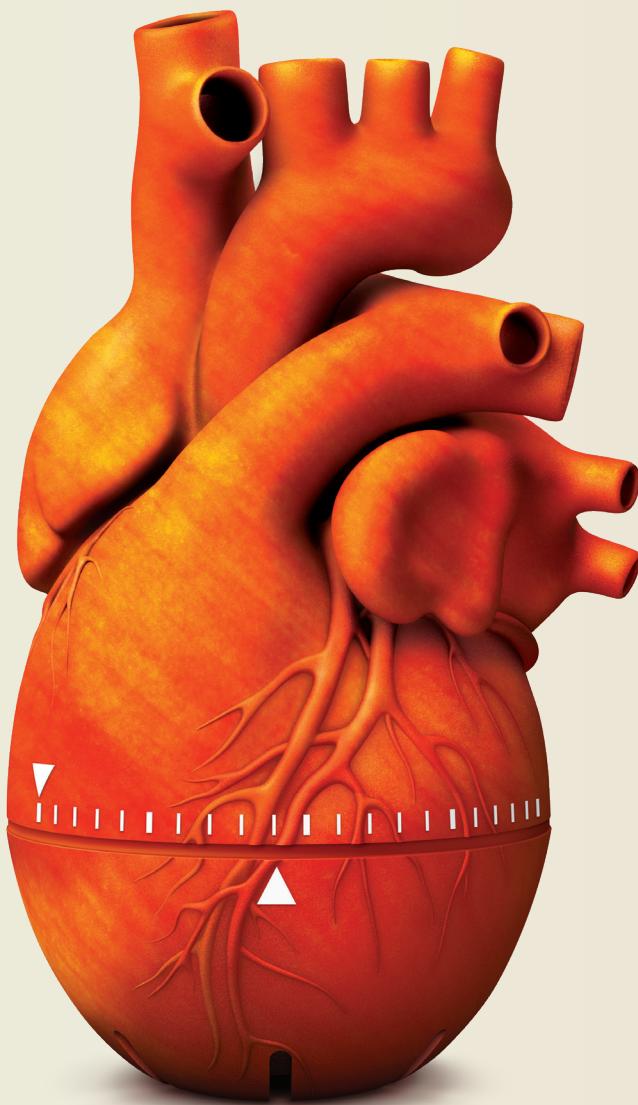


SIMDAX®

riassunto delle caratteristiche
del prodotto



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE:

SIMDAX® 2,5 mg/ml di 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. Ecipiente con effetti noti: etanolo
Questo medicinale contiene 785 mg/ml di etanolo (alcol). Per l'elenco completo degli eccipienti vedere il 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. SIMDAX® 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).

4.2 Posologia e modo di somministrazione. SIMDAX® 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 (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. Infusioni in bolo 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 l'infusione in bolo 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 SIMDAX®. 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 SIMDAX® è limitata. L'esperienza sull'uso concomitante di agenti vasoattivi, inclusi agenti inotropi (eccetto la digossina) è limitata. Nel progetto REVIVE, è stata somministrata un'infusione in bolo minore (6 microgrammi/kg) con una infusione di base concomitante di agenti vasoattivi (vedere paragrafo 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. Anziani. Non sono necessari aggiustamenti posologici nei pazienti anziani. Insufficienza renale. SIMDAX® va usato con cautela in pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata. SIMDAX® non deve essere usato in pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina <30 ml/minuto) (vedere paragrafo 4.3, 4.4 e 5.2). Insufficienza epatica. SIMDAX® va usato con cautela in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata sebbene in questi pazienti non appare essere necessario alcun aggiustamento posologico. SIMDAX® non deve essere somministrato in pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 4.3, 4.4 e 5.2). Popolazione pediatrica SIMDAX® non deve essere somministrato in bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età (vedere paragrafo 4.4 e 5.2). Modo di somministrazione. SIMDAX® 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. La tabella seguente 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 SIMDAX® per infusione:

Peso del paziente (Kg)	Velocità di infusione continua (ml/h)			Dose in bolo somministrata per infusione nell'arco di 10 minuti con una velocità d'infusione (ml/h) di seguito riportata	
	0,05 microgrammi/kg/minuto	0,1 microgrammi/kg/minuto	0,2 microgrammi/kg/minuto	Infusione in bolo 6 microgrammi/kg	Infusione in bolo 12 microgrammi/kg
40	2	5	10	29	58
50	3	6	12	36	72
60	4	7	14	43	86
70	4	8	17	50	101
80	5	10	19	58	115
90	5	11	22	65	130
100	6	12	24	72	144
110	7	13	26	79	158
120	7	14	29	86	173

La tabella successiva fornisce dati dettagliati, sulla velocità di infusione sia per la dose in bolo che per quella di mantenimento di una preparazione di 0,025 mg/ml di SIMDAX® per infusione:

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

4.3 Controindicazioni. Ipersensibilità al levosimendan o a uno qualsiasi degli eccipienti. Grave ipotensione e tachicardia (vedere paragrafo 4.4 e 5.1). Significative ostruzioni meccaniche ventricolari che alterano il riempimento o l'eliezione o entrambe. Grave insufficienza renale (clearance della creatinina <30 ml/minuto) e grave insufficienza epatica. Anamnesi di torsione di punta.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'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 dosologia e la durata della terapia alla condizione e alla risposta del paziente (vedere paragrafo 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. SIMDAX® deve essere somministrato con cautela in pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata. Sono disponibili dati limitati relativamente all'eliminazione dei metaboliti attivi in pazienti con funzionalità renale compromessa. L'insufficienza 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). SIMDAX® 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 SIMDAX® può determinare una diminuzione delle concentrazioni sieriche di potassio. Dunque la ipopotassiemia deve essere corretta prima della somministrazione di SIMDAX® e la potassiemia va monitorata durante la terapia. Come con gli altri farmaci per l'insufficienza cardiaca, le infusioni di SIMDAX® 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 SIMDAX® 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 SIMDAX® 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 bene ciò ed il rischio. SIMDAX® 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'intervalllo QTc (vedere paragrafo 4.9). Non è stato studiato l'utilizzo di levosimendan nello shock cardiogeno. Non sono disponibili informazioni sull'uso del SIMDAX® nelle patologie seguenti: cardiomiopatia restrittiva, cardiomiopatia ipertrofica, grave insufficienza della valvola mitralica, rottura miocardica, tamponamento cardiaco e infarto ventricolare destro. SIMDAX® non deve essere somministrato ai bambini in quanto l'esperienza dell'uso del SIMDAX® in bambini ed adolescenti al di sotto dei 18 anni è molto limitata (vedere paragrafo 5.2). Sono disponibili esperienze limitate sull'uso del SIMDAX® in caso di grave insufficienza cardiaca in pazienti in attesa di trapianto cardiaco. Questo medicinale contiene 3.925 mg di alcol (etanolo anidro) in ogni flaconcino da 5 ml che equivale a circa il 98% del volume. La quantità di alcol in un flaconcino da 5 ml di questo medicinale è equivalente a 99,2 ml di birra o 41,3 ml di vino. Nocivo per chi soffre di alcolismo. Questo deve essere tenuto in considerazione in donne in gravidanza o in allattamento, bambini e gruppi di pazienti ad alto rischio come i pazienti con malattie del fegato o epilessia. La quantità di alcol presente in questo medicinale può alterare gli effetti di altri medicinali. Poiché questo medicinale viene solitamente somministrato lentamente nell'arco delle 24 ore, gli effetti dell'alcol possono essere ridotti.

4.5 Interazioni con altri farmaci e altre forme di interazioni. 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 SIMDAX®. L'infusione di SIMDAX® può essere effettuata in pazienti sottoposti a trattamento con beta-bloccanti senza che si verifichi una perdita di efficacia. La somministrazione contemporanea di isosorbide mononitroato e levosimendan in volontari sani ha dato luogo a un potenziamento significativo della risposta dell'ipotensione ortostatica. Il levosimendan ha dimostrato di essere un inibitore del CYP2C8 in vitro e, pertanto, non si può escludere che levosimendan possa aumentare l'esposizione a farmaci somministrati in concomitanza che sono principalmente metabolizzati dal CYP2C8. Pertanto, quando possibile, la co-somministrazione di levosimendan con substrati sensibili al CYP2C8 come loperamide, pioglitazone, repaglinide ed enzalutamide deve essere evitata.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento. *Gravidanza.* Non esistono studi relativi all'infusione di SIMDAX® nelle donne in gravidanza. Studi condotti su animali hanno rivelato effetti tossici sulla riproduzione (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 del levosimendan OR-1896 e OR-1855 vengono escreti nel latte materno e sono stati rilevati nel latte per almeno 14 giorni dopo l'inizio dell'infusione di levosimendan di 24-h. Le donne che ricevono levosimendan non devono allattare al seno al fine di evitare potenziali eventi avversi cardiovascolari nel neonato.

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 (progetto 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 condotto sull'ADHF (SURVIVE), 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, 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 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

Sistema corporeo	Frequenza	Terme riportato
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Ipokalemia
Disturbi psichiatrici	Comune	Insonnia
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Comune	Vertigini
	Molto comune	Tachicardia ventricolare
		Fibrillazione atriale
		Tachicardia
Patologie cardiache	Comune	Extrasistolia ventricolare
		insufficienza cardiaca
		Ischemia miocardica
		Extrasistolia
Patologie vascolari	Molto comune	Ipotensione
		Nausea
Patologie gastrointestinali	Comune	Costipazione
		Diarrea
		Vomito
Esami diagnostici	Comune	Diminuzione dell'emoglobina

Reazioni Avverse post-marketing. Durante l'esperienza post-marketing, è stata riportata fibrillazione ventricolare in pazienti in trattamento con SIMDAX®. 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.ifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio. Dosi eccessive di SIMDAX® infusione possono causare ipotensione e tachicardia. In studi clinici con SIMDAX®, l'ipotensione è stata trattata con successo mediante l'uso di sostanze vasopressori (per es. dopamina in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia o noradrenalinina in pazienti sottoposti a cardiochirurgia). La diminuzione eccessiva della pressione di riempimento cardiaco può limitare la risposta al SIMDAX® 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 SIMDAX®, si devono effettuare: un monitoraggio ECG continuo, ripetute determinazioni degli elettroliti sierici e un monitoraggio emodinamico invasivo. Il sovradosaggio di SIMDAX® 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.

5.0 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE:

5.1 Proprietà farmacodinamiche. Gruppo farmacoterapeutico. Altri stimolanti cardiaci (calcio sensibilizzatori) 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 inotropa 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 infusione in bolo (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 le resistenze vascolari periferiche. Il SIMDAX® 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 SIMDAX® 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 in pazienti con insufficienza cardiaca acuta.* Il SIMDAX® è stato valutato attraverso studi clinici che hanno coinvolto 2800 pazienti affetti da insufficienza cardiaca. L'efficacia e la sicurezza del SIMDAX® nel trattamento della ADHF sono state valutate nei seguenti studi clinici multi-nazionali, randomizzati in doppio cieco:

• 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 SIMDAX®, è stata osservata una risposta benefica nei pazienti trattati con SIMDAX®, 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 un'infusione in bolo in 10 minuti di 6-12 microgrammi/kg seguita da una titolazione graduale, specificata nel protocollo, di SIMDAX® 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 dispiacente nonostante una terapia diuretica per via endovenosa. Il programma clinico REVIVE è stato disegnato per confrontare l'efficacia del SIMDAX® 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 ventiquattrre 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 SIMDAX® 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 SIMDAX® 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 SIMDAX® 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 SIMDAX® (4% levosimendan vs 6% dobutamina). Questo vantaggio si è mantenuto per un periodo di 31 giorni (12% SIMDAX® 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:

SIMDAX® 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 SIMDAX® (dose di attacco 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'ezioologia 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 $> 30\%$ ed una contemporanea diminuzione della pressione polmonare intravascolare (PCWP) $> 25\%$ a 24 ore. Questo è stato raggiunto nel 28% dei pazienti trattati con SIMDAX® 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 SIMDAX®, 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.

Studi clinici in cardiochirurgia. Di seguito sono riportati due dei più ampi studi controllati verso placebo.

• LEVO CTS:

In uno studio in doppio cieco, controllato con placebo su 882 pazienti sottoposti a cardiochirurgia, levosimendan (0,2 µg/kg/min per 60 min, seguito da 0,1 µg/kg/min per 23 h) è stato somministrato all'induzione dell'anestesia nei pazienti con frazione di eiezione ventricolare sinistra preoperatoria inferiore o uguale a 35%. 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 utilizzo di un dispositivo meccanico di assistenza cardiaca fino al giorno 5) si è verificato nel 24,5% dei pazienti del gruppo levosimendan e nel 24,5% dei pazienti del gruppo placebo (OR rettificato , 1,00; 99% CI, 0,66-1,54). L'endpoint primario a due componenti (morte fino al giorno 30 o utilizzo di un dispositivo meccanico di assistenza cardiaca fino al giorno 5) si è verificato nel 13,1% dei pazienti del gruppo levosimendan e nell'11,4% dei pazienti del gruppo placebo (odds ratio rettificato, 1,18; CI 96%, 0,76-1,82). Al giorno 90 si sono verificati decessi nel 4,7% di pazienti del gruppo levosimendan e nel 7,1% dei

pazienti del gruppo placebo (tasso di sopravvivenza non rettificato , 0,64; CI 95%, 0,37-1,13). E' stata rilevata ipotensione nel 36% dei pazienti nel gruppo levosimendan e nel 33% dei pazienti nel gruppo placebo. E' stata rilevata fibrillazione atriale nel 38% dei pazienti nel gruppo levosimendan e nel 33% dei pazienti nel gruppo placebo.

• LICORN:

In uno studio clinico indipendente in doppio cieco, multicentrico, randomizzato, controllato con placebo, comprendente 336 pazienti adulti con LVEF ≤40% programmati per essere sottoposti a bypass coronarico (con o senza intervento valvolare), l'infusione di levosimendan 0,1 µg/kg/min, senza una dose di carico, è stata somministrata per 24 ore dopo l'induzione dell'anestesia. L'outcome primario era un composito che prendeva in considerazione la persistenza dell'infusione delle catecolammine oltre le 48 ore, la necessità di dispositivi di assistenza meccanica circolatoria nel periodo postoperatorio o la necessità di una terapia sostitutiva renale. L'endpoint primario si è verificato nel 52% dei pazienti trattati con levosimendan e nel 61% dei pazienti trattati con placebo (differenza di rischio assoluto, -7%; CI 95%, -17% a 3%). La riduzione del 10% del rischio stimata era principalmente correlata alla necessità di infusione di catecolamine a 48 ore. La mortalità al giorno 180 è stata dell'8% nel gruppo levosimendan e del 10% nel gruppo placebo. E' stata rilevata ipotensione nel 57% dei pazienti nel gruppo levosimendan e nel 48% dei pazienti del gruppo placebo. E' stata rilevata fibrillazione atriale nel 50% dei pazienti nel gruppo levosimendan e nel 40% dei pazienti 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-acetyltransferasi 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-acetyl 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 SIMDAX® 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. Categorie particolari. Bambini: 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. Insufficienza renale. La farmacocinetica del levosimendan è stata studiata in soggetti affetti da insufficienza renale di grado variabile non affetti da insufficienza cardiaca. L'esposizione a levosimendan si è dimostrata simile in soggetti affetti da insufficienza 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 insufficienza 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 insufficienza renale grave e in pazienti sottoposti ad emodialisi. Ci si aspetta che gli effetti dell'insufficienza renale da lieve a moderata sulla farmacocinetica dell'OR-1855 e dell'OR-1896 siano minori rispetto a quelli dell'insufficienza 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 nidiote 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 farmaco non deve essere miscelato con altri farmaci o diluenti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità. Flaconcini con chiusura in gomma clorobutilica: 3 anni. Flaconcini con chiusura in gomma bromobutilica: 2 anni. 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 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 e gli 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 del medicinale diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore:

- Flaconcini di vetro, tipo I da 8 ml
- Chiusura in gomma clorobutilica o bromobutilica con rivestimento in fluoropolimero
- Confezioni: 1, 4, 10 flaconcini da 5 ml. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione. SIMDAX® 2,5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione endovenosa deve intendersi solo monouso. SIMDAX® 2,5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione non deve essere diluito ad una concentrazione superiore a 0,05mg/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 SIMDAX® 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 SIMDAX® 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 SIMDAX® per via intravenosa: Furosemide 10 mg/ml, Digossina 0,25 mg/ml, Gliceril trinitrato 0,1 mg/ml.

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

ORION CORPORATION. Orionintie, 1. FI-02200 Espoo. Finlandia. Concessionario per la vendita: Orion Pharma S.r.l. - Milano.

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO:

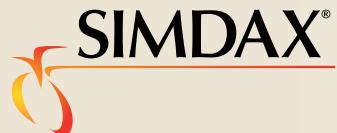
- 1 Flaconcino da 5 mL 035108012
- 4 Flaconcini da 5 mL 035108024
- 10 Flaconcini da 5 mL 035108036

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

- Prima autorizzazione Ottobre 2002
- Rinnovo dell'autorizzazione Settembre 2010

10. DATA DELLA REVISIONE DEL TESTO:

Gennaio 2022



Classe di rimborsabilità: C.

Classificazione ai fini della fornitura: OSP - Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in strutture ad esso assimilabili.

1 flaconcino da 5 ml - A.I.C. n. 035108012: Prezzo al pubblico € 1.532,74 - Prezzo ospedaliero € 696,70
4 flaconcini da 5 ml - A.I.C. n. 035108024: Prezzo al pubblico € 5.974,03 - Prezzo ospedaliero € 2.715,47



Stampato su carta ecologica

Depositato presso AIFA in data 7.2.2022

Codice: SIM 4.2.2022



ORION PHARMA S.r.l.

Via San Gregorio, 34

20124 Milano

Tel. 02 67876122

Fax 02 66703689