

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Simdax 2,5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml koncentrat innehåller 2,5 mg levosimendan.
En 5 ml injektionsflaska innehåller 12,5 mg levosimendan.

Hjälpämne med känd effekt: Etanol
Detta läkemedel innehåller 785 mg/ml etanol (alkohol).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.
Koncentratet är en klar gul eller orange lösning för spädning före administrering.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Simdax är indicerat för korttidsbehandling av akut försämrad svår kronisk hjärtsvikt (ADHF) i situationer då konventionell behandling inte är tillräcklig och då inotrop stöd anses vara lämpligt (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Simdax är enbart avsett för användning inom slutenvård där möjlighet till noggrann övervakning och erfarenhet av behandling med inotropa medel finns.

Dosering

Dosering och behandlingstid bör titreras individuellt enligt patientens kliniska tillstånd och svar.

Behandlingen bör påbörjas med en laddningsdos på 6-12 mikrogram/kg under 10 minuter följt av en kontinuerlig infusion på 0,1 mikrogram/kg/min (se avsnitt 5.1). Den lägre laddningsdosen på 6 mikrogram/kg rekommenderas för patienter som samtidigt får intravenösa vasodilatorer eller inotroper eller båda vid infusionsstarten. Högre laddningsdoser inom detta intervall leder till ett kraftigare hemodynamiskt svar men kan vara associerat med en övergående ökning i biverkningsfrekvensen. Patientens reaktion bör bedömas med laddningsdosen eller inom 30-60 minuter efter dosjustering samt då det krävs kliniskt. Om reaktionen anses för kraftig (hypotoni, takykardi), kan infusionshastigheten sänkas till 0,05 mikrogram/kg/min eller avbrytas (se avsnitt 4.4). Om den initiala dosen tolereras och en ökad hemodynamisk effekt är nödvändig kan infusionshastigheten ökas till 0,2 mikrogram/kg/min.

Rekommenderad infusionstid hos patienter med akut försämring av svår kronisk hjärtsvikt är 24 timmar. Inga tecken till utveckling av tolerans eller reboundfenomen har observerats efter utsättande av Simdaxinfusion. Hemodynamiska effekter kvarstår i minst 24 timmar och kan ses i upp till 9 dagar efter avslutad 24-timmars infusion (se avsnitt 4.4).

Erfarenhet vad gäller upprepad administrering av Simdax är begränsad. Erfarenhet av samtidig användning av vasoaktiva läkemedel inklusive inotropa substanser (digoxin undantaget) är begränsad. I REVIVE-programmet gavs en lägre laddningsdos (6 mikrogram/kg) vid baslinjen samtidigt med vasoaktiva läkemedel (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1).

Behandlingskontroll

I enlighet med gällande behandlingsstandard ska EKG, blodtryck och hjärtfrekvens monitoreras under behandling och urinproduktionen mätas.

Monitorering av dessa parametrar i minst 3 dagar efter avslutad infusion eller tills patienten är kliniskt stabil rekommenderas (se avsnitt 4.4). Hos patienter med mild till måttligt nedsatt njur- eller leverfunktion rekommenderas monitorering i minst 5 dagar.

Äldre

Ingen dosjustering behövs hos äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Simdax ska användas med försiktighet hos patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion.

Simdax ska inte användas hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Simdax ska användas med försiktighet hos patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion även om ingen dosjustering verkar nödvändig för dessa patienter. Simdax ska inte användas hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

Simdax bör inte användas hos barn och ungdomar under 18 år (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Administreringssätt

Simdax ska spädas före administrering (se avsnitt 6.6).

Infusionen är avsedd endast för intravenös användning och kan ges via perifer eller central ven.

Tabell 1

Följande tabell ger detaljerade infusionshastigheter för både laddningsdos och kontinuerlig infusion av en 0,05 mg/ml Simdax infusionslösning:					
Patientens vikt (kg)	Laddningsdos ges som en infusion under 10 minuter med infusionshastigheten (ml/tim) nedan		Kontinuerlig infusionshastighet (ml/tim)		
	Laddningsdos 6 mikro-gram/kg	Laddningsdos 12 mikrogram/kg	0,05 mikro-gram/kg/minut	0,1 mikro-gram/kg/minut	0,2 mikro-gram/kg/minut
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

Tabell 2

Följande tabell ger detaljerade infusionshastigheter för både laddningsdos och kontinuerlig infusion av en 0,025 mg/ml Simdax infusionslösning:					
Patientens vikt (kg)	Laddningsdos ges som en infusion under 10 minuter med infusions-hastigheten (ml/tim) nedan		Kontinuerlig infusionshastighet (ml/tim)		
	Laddningsdos 6 mikro-gram/kg	Laddningsdos 12 mikro-gram/kg	0,05 mikro-gram/kg/minut	0,1 mikro-gram/kg/minut	0,2 mikro-gram/kg/minut
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 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Svår hypotoni och takykardi (se avsnitt 4.4 och 5.1). Uttalad mekanisk obstruktion som påverkar ventrikelfyllnad och/eller utflöde. Kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) eller kraftigt nedsatt leverfunktion. Tidigare förekomst av Torsades de Pointes.

4.4 Varningar och försiktighet

En initial hemodynamisk effekt av levosimendan kan vara sänkning av det systoliska och diastoliska blodtrycket, därför bör levosimendan användas med försiktighet hos patienter med lågt systoliskt eller diastoliskt blodtryck i utgångsläget, eller de som riskerar blodtrycksfall. Mer konservativa dosgränser rekommenderas för dessa patienter. Läkare bör skräddarsy dos och behandlingstid beroende på patientens tillstånd och svar (se avsnitt 4.2, 4.5 och 5.1).

Svår hypovolemi bör korrigeras före infusion av levosimendan. Om kraftiga förändringar i blodtryck eller puls observeras, bör infusionshastigheten sänkas eller infusionen avbrytas.

Den exakta durationen av samtliga hemodynamiska effekter har inte fastställts, dock varar de hemodynamiska effekterna i allmänhet i 7-10 dagar. Detta beror delvis på närvaro av aktiva metaboliter för vilken maximal plasmakoncentration uppnås ca 48 timmar efter avslutad infusion. Icke-invasiv monitorering i minst 4-5 dagar efter avslutad infusion rekommenderas. Övervakning rekommenderas tills blodtrycket har nått sin lägsta punkt och blodtrycket åter börjat öka. Övervakning kan behöva pågå längre tid än 5 dagar om det finns några tecken på fortsatt fallande blodtryck men kortare tid om patienten är kliniskt stabil. Hos patienter med milt till måttligt nedsatt njur- eller leverfunktion kan en förlängd period av övervakning behövas.

Simdax bör användas med försiktighet hos patienter med milt till måttligt nedsatt njurfunktion. Begränsad information finns tillgänglig vad gäller elimination av de aktiva metaboliterna för patienter med försämrad njurfunktion. Försämrad njurfunktion kan leda till ökade koncentrationer av de aktiva metaboliterna, vilket kan resultera i en mer uttalad och förlängd hemodynamisk effekt (se avsnitt 5.2).

Simdax bör användas med försiktighet hos patienter med milt till måttligt nedsatt leverfunktion. Försämrad leverfunktion kan leda till förlängd exponering för de aktiva metaboliterna, vilket kan resultera i en mer uttalad och förlängd hemodynamisk effekt (se avsnitt 5.2).

Simdaxinfusion kan leda till en sänkning i serum-kaliumkoncentrationen. Följaktligen bör låga serum-kaliumkoncentrationer korrigeras före administrering av Simdax och även följas under behandlingen. I likhet med andra hjärtsviktspreparat kan infusion av Simdax leda till minskning av hemoglobin- och hematokrithalter och försiktighet är motiverad hos patienter med ischemisk kardiovaskulär sjukdom och samtidig anemi.

Simdaxinfusion bör användas med försiktighet hos patienter med takykardi, förmaksflimmer med snabb kammarfrekvens eller potentiellt livshotande arytmier.

Erfarenhet av upprepad administrering av Simdax är begränsad. Erfarenhet med samtidig användning av vasoaktiva läkemedel inklusive andra inotropa substanser (digoxin undantaget) är begränsad. Fördelar och risker bör utvärderas individuellt för varje patient.

Simdax bör användas med försiktighet och under noggrann EKG-övervakning hos patienter med pågående koronariskemi, långt QTc-intervall oavsett orsak eller då det ges samtidigt med läkemedel som förlänger QTc-intervallet (se avsnitt 4.9).

Användning av levosimendan vid kardiogen chock har inte studerats. Information saknas vad gäller användning av Simdax vid följande sjukdomstillstånd: restriktiv kardiomyopati, hypertrofisk kardiomyopati, svår mitralklaffinsufficiens, myokardruptur, hjärtsäckstamponad, och infarkt i höger kammare.

Simdax ska inte ges till barn då det finns väldigt begränsad erfarenhet av användning hos barn och ungdomar under 18 år (se avsnitt 5.2).

Erfarenhet av Simdax-användning hos patienter med svår hjärtsvikt i väntan på hjärttransplantation är begränsad.

Detta läkemedel innehåller 3 925 mg alkohol (vattenfri etanol) per 5 ml injektionsflaska motsvarande ca 98 volym %. Mängden i en 5 ml injektionsflaska av detta läkemedel motsvarar 99,2 ml öl eller 41,3 ml vin.

Skadligt för patienter som lider av alkoholism.

Att ta hänsyn till hos gravida eller ammande kvinnor, barn och högriskgrupper som patienter med leversjukdom eller epilepsi. Mängden alkohol i detta läkemedel kan påverka effekten av andra läkemedel.

Effekterna av alkohol kan vara reducerade eftersom detta läkemedel vanligtvis ges långsamt under 24 timmar.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

I enlighet med gällande medicinsk praxis ska levosimendan användas med försiktighet samtidigt med andra intravenösa vasoaktiva läkemedel på grund av en potentiellt ökad risk för hypotoni (se avsnitt 4.4).

Inga farmakokinetiska interaktioner har observerats i en populationsanalys av patienter som erhållit digoxin och Simdaxinfusion. Simdaxinfusion kan ges till patienter som får betablockerare utan att effekten minskar. Samtidig administrering av isosorbidmononitrat och levosimendan till friska frivilliga ledde till kraftigt förstärkt ortostatisk hypotoni.

Levosimendan har visat sig vara en CYP2C8-hämmare *in vitro*, och därför kan det inte uteslutas att levosimendan kan öka exponeringen av samtidigt administrerade läkemedel som primärt metaboliseras av CYP2C8. Därför bör samtidig administrering av levosimendan med känsliga CYP2C8-substrat, såsom loperamid, pioglitazon, repaglinid och enzalutamid, undvikas när det är möjligt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Erfarenhet saknas av användning av levosimendan till gravida kvinnor. I djurstudier har toxiska effekter på reproduktion observerats (se avsnitt 5.3). Därför bör användning av levosimendan till gravida kvinnor begränsas till fall där fördelarna för modern överväger de eventuella riskerna för fostret.

Amning

Information från användning efter godkännande för försäljning hos ammande kvinnor tyder på att de aktiva metaboliterna av levosimendan OR-1896 och OR-1855 utsöndras i bröstmjolk och påvisades i mjölk under minst 14 dagar efter påbörjad behandling med en 24-timmars infusion av levosimendan. Kvinnor som behandlas med levosimendan bör inte amma, för att undvika potentiella kardiovaskulära biverkningar hos barnet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

I placebokontrollerade kliniska studier för DHF (REVIVE programmet) fick 53 % av patienterna biverkningar, de vanligaste var ventrikulär takykardi, hypotoni och huvudvärk.

I en dobutaminkontrollerad klinisk studie för DHF (SURVIVE) fick 18 % av patienterna biverkningar, de vanligaste var ventrikulär takykardi, förmaksflimmer, hypotoni, ventrikulära extrasystolier, takykardi och huvudvärk.

Följande tabell beskriver biverkningar som observerades hos 1 % eller fler av patienterna under de kliniska studierna REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO, RUSSLAN, 300105, och 3001024. Om förekomsten av någon särskild händelse i en individuell studie var högre än den som sågs i andra studier, så har den högre frekvensen rapporterats i tabellen.

De händelser som ansågs åtminstone möjligt relaterade till levosimendan redovisas nedan uppdelade efter organklass och frekvens, följande uppdelning används: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Tabell 3

Summering av biverkningar

SURVIVE klinisk prövning, REVIVE-programmet och

LIDO/RUSSLAN/300105/3001024 kombinerade kliniska studier

Organklass	Frekvens	Biverkan
Metabolism och nutrition	Vanliga	Hypokalemi
Psykiska störningar	Vanliga	Sömnlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Yrsel
Hjärtat	Mycket vanliga	Ventrikulär takykardi
-	Vanliga	Förmaksflimmer
-	-	Takykardi
-	-	Ventrikulära extrasystolier
-	-	Hjärtsvikt
-	-	Myokardischemi
-	-	Extrasystolier
Blodkärl	Mycket vanliga	Hypotoni
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående
-	-	Förstoppning
-	-	Diarré
-	-	Kräkning
Undersökningar	Vanliga	Sänkning av hemoglobinvärdet

Biverkningar rapporterade efter marknadsintroduktion:

Efter marknadsintroduktion har ventrikelflimmer hos patienter som erhållit Simdax rapporterats.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Överdoser av Simdax kan förväntas leda till hypotoni och takykardi. I kliniska studier med Simdax har hypotoni framgångsrikt behandlats med vasopressorer (t.ex. dopamin till patienter med kronisk hjärtsvikt och noradrenalin till patienter efter hjärtkirurgi). Alltför stor minskning av hjärtats fyllnadstryck kan begränsa effekten av Simdax och kan åtgärdas med parenteral vätska. Höga doser

(0,4 mikrogram/kg/min eller högre) och infusioner som pågår längre än 24 timmar ökar hjärtfrekvensen och är ibland förknippat med förlängning av QTc-intervallet. I händelse av överdosering av Simdax bör kontinuerlig EKG-övervakning, upprepade serumelektrolytbestämningar och invasiv hemodynamisk övervakning utföras. Överdosing av Simdax leder till ökade plasmakoncentrationer av den aktiva metaboliten, vilket kan resultera i en mer uttalad och förlängd effekt på hjärtfrekvensen vilket kräver motsvarande förlängning av observationstiden.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga hjärtstimulerande medel (kalciomsensitiserare), ATC-kod: C01CX08

Farmakodynamiska effekter

Levosimendan förstärker de kontraktila proteinernas kalciumkänslighet genom en kalciumberoende bindning till kardiellt troponin C. Levosimendan ökar kontraktionskraften men minskar inte ventrikulär relaxationstid. Dessutom öppnar levosimendan ATP-känsliga kaliumkanaler i vaskulär glatt muskulatur, vilket medför en vasodilatation av systemiska och koronara resistenskärl och systemiska venösa kapacitanskärl. Levosimendan hämmar selektivt fosfodiesteras III *in vitro*. Relevansen av detta är oklar vid terapeutiska koncentrationer. Hos patienter med hjärtsvikt resulterar de positivt inotropa och kärlvidgande effekterna av levosimendan i ökad kontraktionskraft och en minskning av både fyllnadstryck (preload) och tömningsmotstånd (afterload) utan att den diastoliska funktionen påverkas negativt. Levosimendan aktiverar s.k. ”stunned” myokardium (dvs. myokardium med ofullständig återhämtning från tidigare ischemiperioder) hos patienter efter PTCA eller trombolys.

Hemodynamiska studier hos friska frivilliga och hos patienter med stabil och instabil hjärtsvikt har visat en dosberoende effekt av levosimendan som getts intravenöst som laddningsdos (3 mikrogram/kg till 24 mikrogram/kg) och som kontinuerlig infusion (0,05 till 0,2 mikrogram/kg per minut). Jämfört med placebo ökade levosimendan cardiac output, slagvolymen, ejektions-fraktionen, pulsen och minskade det systoliska blodtrycket, diastoliskt blodtryck, lungkapillärt kil-tryck, höger förmakstryck och perifert vaskulärt motstånd.

Infusion med Simdax ökar koronart blodflöde hos patienter som genomgått hjärtkirurgi och förbättrar myokardperfusion hos patienter med hjärtsvikt. Detta uppnås utan signifikant ökning av myokardiets syreförbrukning. Behandling med Simdaxinfusion minskar signifikant plasmanivån av endotelin-1 hos patienter med kronisk hjärtsvikt. Plasmanivåerna av katekolaminer ökar inte vid behandling med rekommenderade infusionshastigheter.

Kliniska prövningar vid akut hjärtsvikt

Simdax har utvärderats i kliniska studier som inkluderar över 2 800 hjärtsviktpatienter. Effekt och säkerhet av Simdax vid DHF-behandling utvärderades enligt följande randomiserade, dubbelblinda, multinationella kliniska studier:

REVIVE-programmet

REVIVE I

I en dubbel-blind, placebo-kontrollerad pilot-studie på 100 patienter med ADHF som fick en 24-timmars infusion med Simdax observerades ett gynnsamt svar mätt med kliniskt sammansatt *endpoint* hos de Simdax-behandlade patienterna jämfört med placebo plus standardbehandling.

REVIVE II

En dubbel-blind, placebo-kontrollerad pivotal studie med 600 patienter, som gavs en 10-minuters laddningsdos med 6-12 mikrogram/kg följt av en protokollspecificerad stegvis titrering av levosimendan till 0,05-0,2 mikrogram/kg/minut i upp till 24 timmar, som innebar en förbättring i

klinisk status hos patienter med DHF, som fortfarande hade dyspné efter intravenös diuretikabehandling.

Det kliniska programmet REVIVE var utformat för att jämföra effektiviteten av levosimendan plus standardbehandling jämfört med placebo plus standardbehandling i behandlingen av ADHF.

Inklusionskriterierna innefattade sjukhusinlagda patienter med ADHF, vänster ventrikulär ejektionsfraktion mindre än eller lika med 35 % inom de 12 senaste månaderna och dyspné vid vila. Alla behandlingar var tillåtna vid baslinjen, förutom intravenöst milrinon. Exklusions-kriterier innefattade allvarlig förträngning av de ventrikulära utflödestrakterna, kardiogen chock, systoliskt blodtryck ≤ 90 mmHg eller en hjärtfrekvens ≥ 120 slag per minut (kvarstående under minst fem minuter), eller behov av mekanisk ventilation.

Resultaten vid primär *endpoint* visade att en större andel av patienterna klassades som förbättrade med en mindre andel patienter klassades som försämrade (p-värde 0,015), mätt med en kliniskt sammansatt *endpoint* som reflekterade bibehållen förbättrad klinisk status över tre tidpunkter: sex timmar, 24 timmar och fem dagar. B-typ natriuretisk peptid var signifikant sänkt jämfört med placebo och standardbehandling vid 24 timmar och över fem dagar (p-värde = 0,001).

Simdax-gruppen hade en något högre dödsfallsfrekvens, dock ej statistiskt signifikant, jämfört med kontrollgruppen vid 90 dagar (15 % jämfört med 12 %). *Post hoc* analyser identifierade systoliskt blodtryck < 100 mmHg eller diastoliskt blodtryck < 60 mmHg som riskfaktor för ökad mortalitetsrisk.

SURVIVE

En dubbel-blind, dubbel-dummy, parallell-grupp, multicenter studie som jämförde levosimendan med dobutamin utvärderade mortalitet under 180 dagar hos 1 327 patienter med ADHF som krävde ytterligare behandling efter att inte ha svarat tillräckligt på intravenösa diuretika eller vasodilatorer. Patientpopulationen var generellt sett lik patienterna i REVIVE II-studien. Dock inkluderades patienter utan tidigare anamnes av hjärtsvikt (t.ex. akut hjärtinfarkt), liksom patienter som behövde mekanisk ventilation. Ungefär 90 % av patienterna som gick in i studien gjorde det p.g.a. dyspné vid vila.

Resultaten av SURVIVE visade ingen statistiskt signifikant skillnad mellan levosimendan och dobutamin i dödsfall av alla orsaker under 180 dagar {Hazard Ratio = 0,91 (95 % CI [0,74; 1,13] p-värde 0,401)}. Det fanns dock en numerisk fördel i dödlighet vid Dag 5 (4 % levosimendan jämfört med 6 % dobutamin) för levosimendan. Denna fördel kvarstod genom hela 31-dagars perioden (12 % levosimendan jämfört med 14 % dobutamin) och var mest framträdande hos de individer som fick baslinje-behandling med betablockerare. I bägge behandlingsgrupperna sågs högre dödstal hos patienter med lågt blodtryck vid baslinjen jämfört med dem med ett högre blodtryck vid baslinjen.

LIDO

Levosimendan har visats medföra en dosberoende ökning av hjärtminutvolym och slagvolym samt en dosberoende minskning i lungornas kapillära inkilningstryck, medelartärtryck och total perifer resistens.

I en dubbelblind multicenterstudie erhöll 203 patienter med allvarlig hjärtsvikt med låg minutvolym (ejektionsfraktion $\leq 0,35$, cardiac index $< 2,5$ l/min/m², lungornas kapillära inkilningstryck [PCWP] > 15 mmHg) och behov av inotrop stöd antingen levosimendan (laddningsdos 24 mikrogram/kg under 10 minuter följt av kontinuerlig infusion på 0,1-0,2 mikrogram/kg/min) eller dobutamin (5-10 mikrogram/kg/min) i 24 timmar. Hjärtsvikt med ischemisk etiologi förekom hos 47 % av patienterna; 45 % hade idiopatiskt dilatativ kardiomyopati; 76 % av patienterna hade vilodyspné. Viktiga exklusionskriterier inkluderade systoliskt blodtryck under 90 mmHg och hjärtfrekvens över 120 slag/min. Primär endpoint var en ökning av hjärtminutvolymen med ≥ 30 % och samtidig sänkning av PCWP med ≥ 25 % vid 24 timmar. Detta uppnåddes hos 28 % av patienter behandlade med levosimendan jämfört med 15 % efter behandling med dobutamin (p = 0,025). Hos 68 % av patienter med symtom sågs en förbättring i dyspné-skalan efter behandling med levosimendan jämfört med 59 % efter behandling med dobutamin. Förbättring i graden av trötthet var 63 % och 47 % efter

behandling med levosimendan respektive dobutamin. Dödsfall av alla orsaker vid 31 dagar var 7,8 % hos patienter behandlade med levosimendan och 17 % hos patienter behandlade med dobutamin.

RUSSLAN

I ytterligare en dubbel-blind multicenterstudie primärt för utvärdering av säkerhet behandlades 504 patienter med inkomprimerad hjärtsvikt efter akut hjärtinfarkt som bedömdes vara i behov av inotrop stöd med levosimendan eller placebo i 6 timmar. Det förelåg ingen signifikant skillnad i förekomst av hypotoni och ischemi mellan behandlingsgrupperna.

Ingen negativ effekt på överlevnad påvisades upp till 6 månader vid retrospektiv analys av LIDO- och RUSSLAN-studierna.

Kliniska prövningar vid hjärtkirurgi

Två av de största placebokontrollerade studierna presenteras nedan.

LEVO-CTS

I en dubbelblind, placebokontrollerad studie på 882 patienter som genomgick hjärtkirurgi, påbörjades behandling med levosimendan (0,2 µg/kg/min under 60 min, följt av 0,1 µg/kg/min under 23 timmar) vid anesthesiinduktion hos patienter med preoperativ vänster ventrikulär ejektions-fraktion mindre än eller lika med 35 %. Studien lyckades inte uppnå sammansatt primär *endpoint*. Fyr-komponent primär *endpoint* (död till och med dag 30, dialysbehandling till och med dag 30, perioperativ hjärtinfarkt till och med dag 5 eller användning av ett mekaniskt hjälphjärta till och med dag 5) uppnåddes hos 24,5 % i levosimendangruppen och hos 24,5 % i placebogruppen (justerad OR, 1,00; 99 % CI, 0,66 till 1,54). Två-komponent primär *endpoint* (död till och med dag 30 eller användning av ett mekaniskt hjälphjärta till och med dag 5) uppnåddes hos 13,1 % i levosimendangruppen och hos 11,4 % i placebogruppen (justerad oddskvot, 1,18; 96 % CI, 0,76 till 1,82). Vid 90 dagar hade 4,7 % dödsfall inträffat i levosimendangruppen och 7,1 % i placebogruppen (ojusterat Hazard Ratio, 0,64; 95 % CI, 0,37 till 1,13). Hypotoni sågs hos 36 % i levosimendangruppen och hos 33 % i placebogruppen. Förmaksflimmer sågs hos 38 % i levosimendangruppen och 33 % i placebogruppen.

LICORN

En prövarinitierad, multicenter, randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind klinisk studie som inkluderade 336 vuxna patienter med LVEF ≤40 % som var planerade att genomgå koronarartär bypass-transplantation (med eller utan klaffoperation). Levosimendan-infusion 0,1 µg/kg/min, utan laddningsdos, gavs i 24 timmar efter anesthesiinduktion. Det primära utfallet var en sammansättning av katekolamininfusion som varade längre än 48 timmar, behovet av mekaniska hjälpmedel för cirkulation under den postoperativa perioden eller behovet av dialysbehandling. Primär *endpoint* uppnåddes hos 52 % av levosimendanpatienterna och hos 61 % av placebopatienterna (absolut riskdifferens, -7 %; 95 % CI, -17 % till 3 %). Den uppskattade riskminskningen på 10 % var främst relaterad till behovet av katekolamininfusion efter 48 timmar. Vid 180 dagar hade 8 % dödsfall inträffat i levosimendangruppen och 10 % i placebogruppen. Hypotoni sågs hos 57 % i levosimendangruppen och 48 % i placebogruppen. Förmaksflimmer sågs hos 50 % i levosimendangruppen och hos 40 % i placebogruppen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Allmänt

Farmakokinetiken för levosimendan är linjär i det terapeutiska dosintervallet 0,05-0,2 mikrogram/kg/min.

Distribution

Distributionsvolymen (V_{ss}) för levosimendan är cirka 0,2 l/kg. Levosimendan binds till 97-98 % till plasmaproteiner, huvudsakligen till albumin. För OR-1855 och OR-1896 är medelproteinbindningen i patienter 39 % respektive 42 %.

Metabolism

Levosimendan metaboliseras fullständigt och försumbara mängder oförändrad modersubstans utsöndras i urin och faeces. Levosimendan metaboliseras huvudsakligen genom konjugering varvid cykliska eller N-acetylerade cysteinylglycin- och cysteinkonjugat bildas. Cirka 5 % av dosen metaboliseras i tarmen via reduktion till aminofenylpyridazinon (OR-1855), som sedan den åter absorberats metaboliseras av N-acetyltransferas till den aktiva metaboliten OR-1896.

Acetyleringsgraden är genetiskt beroende. Hos patienter som är snabba acetylerare är koncentrationen av metaboliten OR-1896 något högre än hos långsamma acetylerare. Detta har dock ingen betydelse för den kliniska hemodynamiska effekten vid rekommenderade doser.

De enda metaboliter som i signifikant utsträckning kan hittas i systemcirkulationen efter injektion av levosimendan är OR-1855 och OR-1896. Dessa metaboliter når jämvikt *in vivo*, genom acetylering och deacetylering, vilket styrs av N-acetyltransferas- 2, ett polymorfiskt enzym. Hos långsamma acetylerare dominerar metaboliten OR-1855, medan OR-1896 metaboliten dominerar hos snabba acetylerare. Summan av exponering för de två metaboliterna är liknande för både långsamma och snabba acetylerare och det är ingen skillnad på de hemodynamiska effekterna mellan dessa två grupper. De förlängda hemodynamiska effekterna (som kvarstår upp till 7-9 dagar efter avslutad 24-timmars Simdaxinfusion) tillräknas dessa metaboliter.

In vitro-studier har visat att levosimendan, OR-1855 och OR-1896 inte hämmar CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4 vid koncentrationer uppnådda vid rekommenderad dosering. Levosimendan hämmar inte heller CYP1A1 och varken OR-1855 eller OR-1896 hämmar CYP2C8 eller CYP2C9. Levosimendan har visat sig vara en CYP2C8-hämmare *in vitro* (se avsnitt 4.5). Resultat från läkemedelsinteraktionsstudier på människa med warfarin, felodipin och itrakonazol bekräftar att levosimendan inte hämmar CYP3A4 eller CYP2C9, och levosimendans metabolism påverkas inte av CYP3A-hämmare.

Eliminering

Clearance är ca 3,0 ml/min/kg och halveringstiden ca 1 timme. Utsöndringar sker både i urin (54 %) och i faeces (44 %). Mer än 95 % av dosen utsöndras inom en vecka. Försumbara mängder (<0,05 % av dosen) utsöndras oförändrat som levosimendan i urinen.

De cirkulerande metaboliterna OR-1855 och OR-1896 bildas och elimineras långsamt. Maximal plasmakoncentration uppnås ca 2 dagar efter avslutad levosimendaninfusion. Halveringstiden för metaboliterna är ca 75-80 timmar. Aktiva metaboliter av levosimendan, OR-1855 och OR-1896, konjugeras eller filtreras renalt och utsöndras övervägande i urinen.

Speciella patientgrupper

Barn:

Levosimendan bör inte ges till barn (se avsnitt 4.4).

Begränsade data talar för att levosimendans farmakokinetik hos barn (3 månader - 6 års ålder) efter en enkeldos är liknande den hos vuxna. Farmakokinetiken av den aktiva metaboliten har inte studerats hos barn.

Nedsatt njurfunktion: Levosimendans farmakokinetik har studerats i patienter med varierande grader av nedsatt njurfunktion och utan hjärtinsufficiens. Exponeringen för levosimendan var jämförbar i patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion och för patienter som genomgick hemodialys, medan exponering för levosimendan kan vara lite lägre i patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion.

Jämfört med friska patienter, tycktes den obundna fraktionen av levosimendan vara lätt förhöjd, och AUC för metaboliterna (OR-1855 och OR-1896) var upp till 170 % högre hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion och de som gavs hemodialys. Effekterna av lätt till måttligt nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken för OR-1855 och OR-1896 förväntas vara mindre än för de med kraftigt nedsatt njurfunktion.

Levosimendan är inte dialyserbar. Medan OR-1855 och OR-1896 är dialyserbara, är dialysclearance lågt (ungefär 8-23 ml/min) och effekten av en 4-timmars dialys på den totala exponeringen för dessa metaboliter är liten.

Nedsatt leverfunktion: Inga skillnader i farmakokinetiken eller proteinbindningen för levosimendan upptäcktes hos patienter med lätt eller måttlig cirros jämfört med friska personer. Farmakokinetiken för levosimendan, OR-1855 och OR-1896 är jämförbar mellan friska personer och patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh Class B), med undantaget att eliminationshalveringstiden för OR-1855 och OR 1896 är något förlängd hos patienter med måttlig nedsatt leverfunktion.

Populationsanalyser har visat att ålder, etniskt ursprung och kön inte har några effekter på levosimendans farmakokinetik. Samma analyser visade dock att distributionsvolym och totalclearance är beroende av vikt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet och genotoxicitet visade inte några särskilda risker för människa vid korttidsanvändning.

I djurstudier var levosimendan inte teratogent, men gav upphov till en allmän sänkning av ossifikationsgraden hos rått- och kaninfoster med onormal utveckling av supraoccipitalt ben hos kanin. Levosimendan givet till honråtta före och i början av dräktighet minskade fertiliteten (minskade antalet gulkroppar och implantationer) och gav upphov till utvecklingstoxicitet (minskat antal ungar per kull samt ökade antalet tidiga resorptioner och postimplantationsavstötningar). Effekterna sågs vid klinisk exponeringsnivå.

I djurstudier utsöndrades levosimendan i modersmjölk.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Povidon
Citronsyra
Etanol, vattenfri

6.2 Inkompatibiliteter

Levosimendan får inte blandas med andra läkemedel eller infusionsvätskor än de som upptas i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Flaskor med klorbutylgummi-propp: 3 år
Flaskor med brombutylgummi-propp: 2 år

Efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för 24 timmar vid 25°C.

Från mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiderna och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar och ska normalt inte vara mer än 24 timmar vid 2°C-8°C, förutsatt att spädning har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Förvarings- och användningstid efter spädning ska aldrig överstiga 24 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Får ej frysas.

Koncentratets färg kan övergå till orange utan att detta påverkar läkemedlets egenskaper och produkten kan användas fram till angivet sista förbrukningsdatum om förvaringsanvisningarna har följts. För förvaringsanvisningar för utspädd produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

- 8 injektionsflaskor av glas typ I
- tillslutning av klorbutylgummi eller brombutylgummi med beläggning av fluorpolymer

Förpackningsstorlekar

- 1, 4, 10 injektionsflaskor á 5 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Simdax 2,5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, är avsett endast för engångsbruk.

Simdax 2,5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, ska inte spädas till en högre koncentration än 0,05 mg/ml enligt instruktion nedan, då opalescens och utfällning kan uppstå.

Före administrering ska, som för alla parenterala läkemedel, en visuell granskning göras av den spädda lösningen för att upptäcka partiklar och missfärgning.

För beredning av koncentrationen 0,025 mg/ml tillsätts 5 ml Simdax 2,5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska till 500 ml glukoslösning 50 mg/ml (5 %).

För beredning av koncentrationen 0,05 mg/ml tillsätts 10 ml Simdax 2,5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska till 500 ml glukoslösning 50 mg/ml (5 %).

Följande läkemedel kan ges samtidigt med Simdax i flervägskopplade intravenösa kanaler:

- Furosemid 10 mg/ml
- Digoxin 0,25 mg/ml
- Glyceryltrinitrat 0,1 mg/ml

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

15361

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2000-09-22 / 2010-09-22

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-11-26