

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Simdax 2,5 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml konsentrat inneholder 2,5 mg levosimendan.
Et 5 ml hetteglass inneholder 12,5 mg levosimendan.

Hjelpestoff med kjent effekt: etanol.
Dette legemidlet inneholder 785 mg/ml etanol (alkohol).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
Konsentratet er en klar gul eller oransje oppløsning til fortynning før administrasjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Simdax er indisert for korttidsbehandling av akutt dekompensert alvorlig kronisk hjertesvikt (ADHF) i situasjoner hvor konvensjonell behandling ikke er tilstrekkelig, og ved tilfeller hvor inotrop støtte er hensiktsmessig (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Simdax er kun til bruk for sykehus. Det bør administreres i et sykehusmiljø der tilstrekkelig overvåkningsutstyr og ekspertise for bruk av inotrope midler er tilgjengelig.

Dosering

Dose og varighet av behandlingen bør tilpasses i henhold til pasientens kliniske tilstand og respons.

Behandlingen med Simdax bør startes med en laddningsdose på 6-12 mikrogram/kg infundert over 10 minutter, etterfulgt av en kontinuerlig infusjon av 0,1 mikrogram/kg/minutt (se pkt. 5.1). Den lavere laddningsdosen på 6 mikrogram/kg er anbefalt for pasienter som samtidig får intravenøse vasodilatorer eller inotroper, eller begge deler, i starten av infusjonen. Høyere laddningsdoser innenfor dette området vil produsere en sterkere hemodynamisk respons, men kan være forbundet med en forbigående økning i frekvensen av bivirkninger. Pasientens respons bør vurderes med laddningsdosen, eller innen 30 til 60 minutter etter dosejustering, og som klinisk indisert. Hvis responsen anses for kraftig (hypotensjon, takykardi), kan infusjonshastigheten settes ned til 0,05 mikrogram/kg/minutt eller avbrytes (se pkt. 4.4). Hvis den initiale dosen tolereres og det er behov for en økt hemodynamisk effekt, kan infusjonshastigheten økes til 0,2 mikrogram/kg/minutt.

Hos pasienter med akutt dekompensering av alvorlig kronisk hjertesvikt er det anbefalt at infusjonen varer i 24 timer. Det er ikke observert tegn på utvikling av toleranse eller rebound-effekt etter avbrytelse av Simdax-infusjon. Hemodynamiske effekter varer i minst 24 timer, og kan sees i opptil 9 dager etter en avsluttet 24-timers infusjon (se pkt. 4.4).

Det er begrenset erfaring med gjentatt administrering av Simdax. Det er begrenset erfaring med samtidig bruk av vasoaktive midler, inkludert inotrope midler (unntatt digoksin). I REVIVE-programmet ble en lavere laddningsdose (6 mikrogram/kg) administrert samtidig med vasoaktive midler gitt som baseline (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1).

Overvåkning av behandling

I tråd med gjeldende medisinsk praksis skal EKG, blodtrykk og hjerterefrekvens overvåkes i løpet av behandlingen, og urinproduksjonen måles. Overvåkning av disse parameterne i minst 3 dager etter avsluttet infusjon, eller inntil pasienten er klinisk stabil, er anbefalt (se pkt. 4.4). Hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyre- eller leverfunksjon anbefales overvåkning i minst 5 dager.

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig for eldre pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon

Simdax skal anvendes med forsiktighet hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjonen. Simdax bør ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Simdax skal anvendes med forsiktighet hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjonen, selv om dosejustering ikke synes å være nødvendig hos disse pasientene. Simdax bør ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Simdax bør ikke brukes til barn og ungdom under 18 år (se pkt. 4.4 og 5.2).

Administrasjonsmåte

Simdax skal fortynnes før administrering (se pkt. 6.6).

Infusjonen er kun for intravenøs bruk og kan gis via perifer eller sentral administrasjonsvei.

Følgende tabell gir detaljerte infusjonshastigheter for både laddningsdosene og vedlikeholdsdosene for infusjon av en 0,05 mg/ml Simdax infusjonsløsning.

Pasientens vekt (kg)	Laddningsdose gitt som infusjon i løpet av 10 minutter med infusjonsraten (ml/time) under		Kontinuerlig infusjonshastighet (ml/time)		
	Laddningsdose 6 mikrogram/kg	Laddningsdose 12 mikrogram/kg	0,05 mikrogram/kg/minutt	0,1 mikrogram/kg/minutt	0,2 mikrogram/kg/minutt
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

Følgende tabell gir detaljerte infusjonshastigheter for både ladningsdosene og vedlikeholdsdosene for infusjon av en 0,025 mg/ml Simdax infusjonsløsning.

Pasientens vekt (kg)	Ladningsdose gitt som infusjon i løpet av 10 minutter med infusjonsraten (ml/time) under		Kontinuerlig infusjonshastighet (ml/time)		
	Ladnings-dose 6 mikro-gram/kg	Ladnings-dose 12 mikro-gram/kg	0,05 mikrogram/kg/minutt	0,1 mikrogram/kg/minutt	0,2 mikrogram/kg/minutt
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 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Alvorlig hypotensjon og takykardi (se pkt. 4.4 og 5.1). Uttalt mekanisk obstruksjon som påvirker ventrikkelfyllingen eller -tømmingen, eller begge. Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) og alvorlig nedsatt leverfunksjon. Tidligere Torsades de Pointes.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

En initiell hemodynamisk effekt av levosimendan kan være en reduksjon i systolisk og diastolisk blodtrykk. Levosimendan bør derfor anvendes med forsiktighet hos pasienter med lavt baseline systolisk eller diastolisk blodtrykk, eller hos de med risiko for en hypotensiv episode. Et mer konservativt doseringsregime er anbefalt for disse pasientene. Leger skal tilpasse dosen og behandlingsvarighet basert på pasientens tilstand og respons (se pkt. 4.2, 4.5 og 5.1).

Alvorlig hypovolemi bør korrigeres før infusjon av levosimendan. Dersom uttalte endringer i blodtrykk eller hjerterytme observeres, bør infusjonshastigheten reduseres eller infusjonen avbrytes.

Den eksakte varigheten av samtlige hemodynamiske effekter er ikke fastslått, men de hemodynamiske effektene varer vanligvis i 7-10 dager. Dette skyldes delvis tilstedeværelsen av aktive metabolitter, som oppnår maksimale plasmakonsentrasjoner ca. 48 timer etter at infusjonen er avsluttet. Ikke-invasiv overvåkning i minst 4-5 dager etter avsluttet infusjon er anbefalt. Det anbefales å fortsette med overvåkning inntil reduksjonen av blodtrykket har nådd sitt maksimum, og blodtrykket begynner å stige på nytt. Det kan være behov for overvåkning i mer enn 5 dager dersom blodtrykket fortsetter å

falle, men kan også være kortere enn 5 dager hvis pasienten er klinisk stabil. Hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyre- eller leverfunksjon kan en utvidet periode med overvåkning være nødvendig.

Simdax bør anvendes med forsiktighet hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Det er begrensede data tilgjengelig for eliminasjon av de aktive metabolittene hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Nedsatt nyrefunksjon kan føre til økte konsentrasjoner av de aktive metabolittene, som kan resultere i en mer uttalt og forlenget hemodynamisk effekt (se pkt. 5.2).

Simdax bør anvendes med forsiktighet hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Nedsatt leverfunksjon kan føre til forlenget eksponering for de aktive metabolittene, som kan resultere i en mer uttalt og forlenget hemodynamisk effekt (se pkt. 5.2).

Simdax-infusjon kan forårsake et fall i kaliumkonsentrasjonen i serum. Lave kaliumkonsentrasjoner i serum bør derfor korrigeres før administrering av Simdax, og kalium i serum bør overvåkes i løpet av behandlingen. Som for andre legemidler til behandling av hjertesvikt, kan infusjon av Simdax følges av fall i hemoglobin- og hematokritverdier, og forsiktighet bør utvises hos pasienter med iskemisk kardiovaskulær sykdom og samtidig anemi.

Simdax-infusjon bør anvendes med forsiktighet hos pasienter med takykardi, atrieflimmer med rask ventrikulær respons eller potensielt livstruende arytmier.

Det er begrenset erfaring med gjentatt administrering av Simdax. Det er begrenset erfaring med samtidig bruk av vasoaktive midler, inkludert inotrope midler (unntatt digoksin). Fordel og risiko bør vurderes for hver enkelt pasient.

Simdax bør brukes med forsiktighet og under nøye overvåkning av EKG hos pasienter med pågående koronar iskemi, langt QTc-intervall uavhengig av etiologi, eller når det gis samtidig med legemidler som forlenger QTc-intervallet (se pkt. 4.9).

Bruk av levosimendan ved kardiogent sjokk er ikke undersøkt. Det er ikke tilgjengelig informasjon om bruk av Simdax ved følgende sykdommer: restriktiv kardiomyopati, hypertrofisk kardiomyopati, alvorlig mitralinsuffisiens, myokardruptur, hjertetamponade og infarkt i høyre hjertekammer.

Simdax bør ikke gis til barn da det er svært begrenset erfaring med bruk hos barn og unge under 18 år (se pkt. 5.2).

Det er begrenset erfaring med bruk av Simdax ved alvorlig hjertesvikt hos pasienter som venter på hjertetransplantasjon.

Dette legemidlet inneholder 3925 mg alkohol (vannfri etanol) i hvert 5 ml hetteglass. Dette tilsvarer ca. 98 vol %. Mengden per 5 ml hetteglass av dette legemidlet tilsvarer 99,2 ml øl eller 41,3 ml vin. Det er skadelig for de som lider av alkoholisme.

Skal tas i betraktning hos gravide og kvinner som ammer, barn og høyrisikogrupper, slik som pasienter med leversykdom eller epilepsi. Alkoholen i dette legemidlet kan påvirke effektene av andre legemidler.

Da dette legemidlet vanligvis gis langsomt over 24 timer, kan effekten av alkoholen være lavere.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

I tråd med gjeldende medisinsk praksis skal levosimendan anvendes med forsiktighet ved samtidig bruk av andre intravenøse vasoaktive legemidler pga. potensiell økt risiko for hypotensjon (se pkt. 4.4).

Ingen farmakokinetiske interaksjoner ble observert i en populasjonsanalyse av pasienter som fikk digoksin og Simdax-infusjon. Simdax-infusjon kan gis til pasienter som får betablokkere uten tap av effekt. Samtidig administrering av isosorbidmononitrat og levosimendan hos friske frivillige førte til en signifikant forsterkning i ortostatisk hypotensiv respons.

Levosimendan er vist å være en hemmer av CYP2C8 *in vitro* og det kan derfor ikke utelukkes at levosimendan kan øke eksponeringen for samtidig administrerte legemidler som primært metaboliseres av CYP2C8. Samtidig administrering av levosimendan med CYP2C8-følsomme substrater, som loperamid, pioglitazon, repaglinid og enzalutamid, skal om mulig unngås.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen erfaring i bruk av levosimendan hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Bruk av levosimendan hos gravide kvinner bør derfor begrenses til tilfeller der fordelene for kvinnen veier tyngre enn mulig risiko for fosteret.

Amming

Informasjon om bruk etter markedsføring hos kvinner som ammer indikerer at de aktive levosimendanmetabolittene OR-1896 og OR-1855 skilles ut i morsmelk, og ble påvist i melken i minst 14 dager etter oppstart av en 24-timers levosimendaninfusjon. For å unngå potensielle kardiovaskulære bivirkninger hos spedbarnet bør kvinner som får levosimendan ikke amme.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

I placebokontrollerte kliniske studier for ADHF (REVIVE-program) opplevde 53 % av pasientene bivirkninger. De hyppigste bivirkningene var ventrikulær takykardi, hypotensjon og hodepine.

I en dobutamin-kontrollert klinisk studie for ADHF (SURVIVE) opplevde 18 % av pasientene bivirkninger. De hyppigste bivirkningene var ventrikulær takykardi, atrieflimmer, hypotensjon, ventrikulære ekstrasystoler, takykardi og hodepine.

Tabellen under beskriver bivirkningene som ble observert hos 1 % eller flere av pasientene i de kliniske studiene REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO, RUSSLAN, 300105, og 3001024. Hvis forekomsten av en bestemt hendelse i en enkelt studie var større enn det som ble observert under de andre studiene, er den høyeste forekomsten rapportert i tabellen.

Hendelsene som anses som mulig relatert til levosimendan er vist i henhold til organklasser og frekvens, hvor følgende konvensjon er brukt: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Tabell 3

Sammendrag av bivirkninger

SURVIVE klinisk studie, REVIVE-program og

LIDO/RUSSLAN/300105/3001024 kliniske studier kombinert

Organsystem	Frekvens	Bivirkninger
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Hypokalemi
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Søvnløshet
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
	Vanlige	Svimmelhet
Hjertesykdommer	Svært vanlige	Ventrikulær takykardi
	Vanlige	Atrieflimmer Takykardi Ventrikulær ekstrasystole Hjertesvikt Myokardiskemi

		Ekstrasystoler
Karsykdommer	Svært vanlige	Hypotensjon
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Kvalme Forstoppelse Diaré Oppkast
Undersøkelser	Vanlige	Redusert hemoglobin

Bivirkninger etter markedsføring:

I perioden etter markedsføring er ventrikkelflimmer rapportert hos pasienter som ble behandlet med Simdax.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Overdosering av Simdax kan føre til hypotensjon og takykardi. I kliniske studier med Simdax har hypotensjon blitt behandlet med vasopressorer (f.eks. dopamin hos pasienter med kongestiv hjertesvikt og noradrenalin hos nyopererte hjertepasienter) med godt resultat. For store fall i hjertets fyllingstrykk kan begrense responsen på Simdax, og kan behandles med parenterale væsker. Høye doser (0,4 mikrogram/kg/minutt eller høyere) og infusjoner over 24 timer øker hjerterefrekvensen og er iblant forbundet med forlengelse av QTc-intervallet. Ved overdosering av Simdax bør EKG overvåkes kontinuerlig, nivået av elektrolytter i serum bestemmes gjentagende, og invasiv hemodynamisk monitorering foretas. Overdosering med Simdax fører til økte plasmakonsentrasjoner av den aktive metabolitten. Dette kan føre til en mer uttalt og forlenget effekt på hjerterefrekvensen, hvilket igjen krever en tilsvarende forlenget observasjonsperiode.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Øvrige hjertestimulerende midler (kalsiumsensitiserere), ATC kode: C01C X08.

Farmakodynamiske effekter

Levosimendan forsterker sensitiviteten for kalsium i de kontraktile proteinene gjennom en kalsiumavhengig binding til kardialt troponin C. Levosimendan øker kontraksjonskraften, men reduserer ikke ventrikulær relaksasjon. I tillegg åpner levosimendan ATP-sensitive kaliumkanaler i vaskulær glatt muskulatur, og induserer dermed vasodilatasjon av systemiske og koronare arterielle motstandskar og systemiske venøse kapasitetskar. Levosimendan er en selektiv fosfodiesterase III-hemmer *in vitro*. Relevansen av dette ved terapeutiske konsentrasjoner er uklar. Hos pasienter med hjertesvikt resulterer de positive inotrope og vasodilaterende effektene av levosimendan i økt kontraksjonskraft, og en reduksjon av både preload og afterload uten negativ påvirkning på diastolisk funksjon. Levosimendan aktiverer såkalt "stunned" myokardium (dvs. myokardium som ikke er fullstendig restituert fra tidligere iskemiperioder) hos pasienter etter PTCA eller trombolyse.

Hemodynamiske studier hos friske frivillige og hos pasienter med stabil og ustabil hjertesvikt har vist en doseavhengig effekt av levosimendan gitt intravenøst som ladningsdose (3 mikrogram/kg til 24 mikrogram/kg) og kontinuerlig infusjon (0,05 til 0,2 mikrogram/kg per minutt). Sammenlignet med placebo økte levosimendan minuttvolum, slagvolum, ejeksjonsfraksjon og hjerterytme, og reduserte systolisk blodtrykk, diastolisk blodtrykk, pulmonalt kapillært kiletrykk, høyre atrietrykk og perifer vaskulær motstand.

Infusjon med Simdax øker koronar blodsirkulasjon hos pasienter som har gjennomgått hjertekirurgi og forbedrer myokardperfusjon hos pasienter med hjertesvikt. Disse fordelene oppnås uten at myokardets oksygenforbruk øker signifikant. Behandling med Simdax-infusjon reduserer plasmanivået av endotelin-1 signifikant hos pasienter med kongestiv hjertesvikt. Plasmanivået av katekolaminer økes ikke ved anbefalte infusjonshastigheter.

Kliniske studier ved akutt hjertesvikt

Simdax er evaluert i kliniske studier med over 2800 pasienter med hjertesvikt. Effekten og sikkerheten til Simdax for behandling av ADHF er vurdert i følgende randomiserte, dobbelblinde, multinasjonale kliniske studier:

REVIVE-program

REVIVE I

I en dobbelblind, placebokontrollert pilotstudie med 100 pasienter med ADHF som fikk en 24-timers infusjon med Simdax, ble det observert en gunstig respons hos de pasientene som ble behandlet med Simdax, målt ved det klinisk sammensatte endepunktet og sammenlignet med placebo pluss standardbehandling.

REVIVE II

En dobbelblind, placebokontrollert pivotal studie med 600 pasienter som fikk en ladningsdose på 6-12 mikrogram/kg over 10 minutter, etterfulgt av en protokoll-spesifisert trinnvis titrering av levosimendan til 0,05-0,2 mikrogram/kg/minutt i inntil 24 timer som førte til en fordel i klinisk status hos pasienter med ADHF som forble dyspnøisk etter intravenøs diuretisk behandling.

Det kliniske programmet REVIVE var designet for å sammenligne effekten av levosimendan pluss standardbehandling mot placebo pluss standardbehandling i behandlingen av ADHF.

Inklusjonskriterier inkluderte pasienter innlagt på sykehus med ADHF, venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon mindre enn eller lik 35 % i løpet av de siste 12 månedene, og dyspnøe ved hvilende tilstand. Alle baselinebehandlinger var tillatt unntatt intravenøs milrinon. Eksklusjonskriterier inkluderte alvorlig obstruksjon i ventrikkelens utpumpingskammer, kardiogent sjokk, systolisk blodtrykk ≤ 90 mmHg eller en hjerterytme ≥ 120 slag per minutt (vedvarende i minst fem minutter), eller behov for mekanisk ventilasjon.

Resultatene fra det primære endepunktet viste at en større andel av pasientene var kategorisert som forbedret og en mindre andel av pasientene var kategorisert som forverret (p-verdi 0,015) målt ved et klinisk sammensatt endepunkt som viste vedvarende fordeler i klinisk tilstand ved tre tidspunkter: seks timer, 24 timer og fem dager. B-type natriuretisk peptid var signifikant redusert sammenlignet med placebo og standardbehandling ved 24 timer og gjennom 5 dager (p-verdi = 0,001).

Simdax-gruppen hadde en litt høyere, men ikke statistisk signifikant, dødsrate sammenlignet med kontrollgruppen ved 90 dager (15 % mot 12 %). Post hoc-analyser identifiserte systolisk blodtrykk < 100 mmHg eller diastolisk blodtrykk < 60 mmHg ved baseline som faktorer som øker mortalitetsrisikoen.

SURVIVE

En dobbelblind, ”dobbeldummy”, parallellgruppe, multisenterstudie som sammenlignet levosimendan med dobutamin evaluerte 180 dags-mortalitet hos 1327 pasienter med ADHF som krevde tilleggsbehandling etter en utilstrekkelig respons på intravenøse diuretika eller vasodilatorer. Pasientpopulasjonen var generelt lik pasientene i REVIVE II-studien, men pasienter uten tidligere hjertesvikt ble inkludert (f.eks. akutt hjerteinfarkt), samt pasienter som krevde mekanisk ventilasjon. Omtrent 90 % av pasientene ble inkluderte i studien pga. dyspné i hvilende tilstand.

Resultatene fra SURVIVE viste ingen statistisk signifikant forskjell mellom levosimendan og dobutamin i mortalitet av alle årsaker ved 180 dager {hasard ratio = 0,91 (95 % KI [0,74, 1,13] p-verdi

0,401)). Det var imidlertid en numerisk fordel i mortalitet på dag 5 for levosimendan (4 % levosimendan mot 6 % dobutamin). Denne fordelten vedvarte gjennom 31-dagersperioden (12 % levosimendan mot 14 % dobutamin), og var mest fremtredende hos de pasientene som fikk baseline betablokkerbehandling. I begge behandlingsgruppene opplevde pasienter med lavt baselineblodtrykk en høyere mortalitetsrate enn de med høyere baselineblodtrykk.

LIDO

Det er vist at levosimendan fører til en doseavhengig økning av minuttvolumet og slagvolumet, samt en doseavhengig reduksjon i pulmonalt kapillært kiletrykk, gjennomsnittlig arterielt trykk og total perifer motstand.

I en dobbeltblind multisenterstudie mottok 203 pasienter med alvorlig hjertesvikt med lavt minuttvolum (ejeksjonsfraksjon $\leq 0,35$, kardial indeks $< 2,5$ l/min/m², pulmonalt kapillært kiletrykk (PCWP) > 15 mmHg) og med behov for inotrop støtte, enten levosimendan (ladningsdose 24 mikrogram/kg i løpet av 10 minutter etterfulgt av en kontinuerlig infusjon på 0,1-0,2 mikrogram/kg/min) eller dobutamin (5-10 mikrogram/kg/min) i 24 timer. Etiologien for hjertesvikt var iskemi hos 47 % av pasientene; 45 % hadde idiopatisk kongestiv kardiomyopati. 76 % av pasientene hadde dyspné ved hvile. Hovedeksklusjonskriteriet inkluderte systolisk blodtrykk under 90 mmHg og en hjerterefrekvens over 120 slag i minuttet. Det primære endepunktet var en økning i minuttvolumet på ≥ 30 % og en samtidig nedgang i PCWP på ≥ 25 % ved 24 timer. Dette ble oppnådd hos 28 % av levosimendanbehandlede pasienter, sammenlignet med 15 % etter dobutaminbehandling ($p = 0,025$). 68 % av symptomatiske pasienter hadde en forbedring med hensyn på dyspné etter levosimendanbehandling, sammenlignet med 59 % etter dobutaminbehandling. Forbedring med hensyn til tretthetsmåling var 63 % og 47 % etter hhv. levosimendan- og dobutaminbehandling. Mortalitet av alle årsaker ved dag 31 var 7,8 % for levosimendanbehandlede pasienter og 17 % for pasienter behandlet med dobutamin.

RUSSLAN

I en ytterligere dobbeltblind multisenterstudie som primært ble gjennomført for å vurdere sikkerhet, ble 504 pasienter med dekompensert hjertesvikt etter akutt hjerteinfarkt og som ble vurdert til å ha behov for inotrop støtte, behandlet med levosimendan eller placebo i 6 timer. Det var ingen signifikante forskjeller i forekomsten av hypotensjon og iskemi mellom behandlingsgruppene.

Ingen negativ effekt på overlevelse i opptil 6 måneder ble observert i en retrospektiv analyse av LIDO- og RUSSLAN-studiene.

Kliniske studier ved hjertekirurgi

To av de største placebokontrollerte studiene er presentert nedenfor.

LEVO-CTS

I en dobbeltblind placebokontrollert studie med 882 pasienter som gjennomgikk hjertekirurgi, ble levosimendan (0,2 mikrogram/kg/minutt i 60 minutter, etterfulgt av 0,1 mikrogram/kg/minutt i 23 timer) startet opp ved induksjon av anestesi hos pasienter med preoperativ venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon mindre enn eller lik 35 %. Studien oppnådde ikke de sammensatte primære endepunktene. Det primære endepunktet bestående av fire komponenter (død ved utgang av dag 30, nyreerstatningsbehandling ved utgang av dag 30, perioperativt hjerteinfarkt ved utgang av dag 5 eller bruk av mekanisk hjertestøtte ved utgang av dag 5) forekom hos 24,5 % i levosimendangruppen og hos 24,5 % i placebogruppen (justert OR, 1,00; 99 % KI, 0,66 til 1,54). Det primære endepunktet bestående av to komponenter (død ved utgang av dag 30 eller bruk av mekanisk hjertestøtte ved utgang av dag 5) forekom hos 13,1 % i levosimendangruppen og hos 11,4 % i placebogruppen (justert odds ratio, 1,18; 96 % KI, 0,76 til 1,82). Etter 90 dager hadde dødsfall forekommet hos 4,7 % av pasientene i levosimendangruppen og hos 7,1 % av pasientene i placebogruppen (ujustert hasard ratio, 0,64; 95 % KI, 0,37 til 1,13). Hypotensjon ble sett hos 36 % i levosimendangruppen og hos 33 % i placebogruppen. Atrieflimmer ble sett hos 38 % i levosimendangruppen og hos 33 % i placebogruppen.

LICORN

En utprøverinitiert, multisenter, randomisert, placebokontrollert, dobbeltblind klinisk studie som inkluderte 336 voksne pasienter med LVEF ≤ 40 % planlagt for å gjennomgå koronar bypass-operasjon (med eller uten ventilkirurgi). Levosimendaninfusjon 0,1 mikrogram/kg/minutt, uten en ladningsdose, ble gitt i 24 timer etter induksjon av anestesi. Det primære endepunktet var en sammensetning av katekolamininfusjon som vedvarte utover 48 timer, behovet for mekanisk sirkulasjonstøtte i den postoperative perioden, eller behovet for nyreerstatningsbehandling. Det primære endepunktet forekom hos 52 % av levosimendanpasientene og hos 61 % av placebopasientene (absolutt risikodifferanse, -7 %; 95 % KI, -17 % til 3 %). Den estimerte risikoreduksjonen på 10 % var hovedsakelig knyttet til behovet for katekolamininfusjon ved 48 timer. Mortalitet ved 180 dager var 8 % i levosimendangruppen og 10 % i placebogruppen. Hypotensjon ble sett hos 57 % i levosimendangruppen og hos 48 % i placebogruppen. Atrieflimmer ble sett hos 50 % i levosimendangruppen og hos 40 % i placebogruppen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Generelt

Levosimendan følger lineær farmakokinetikk i det terapeutiske doseringsområdet 0,05-0,2 mikrogram/kg/minutt.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet (V_{ss}) for levosimendan er ca. 0,2 l/kg. Levosimendan er 97-98 % bundet til plasmaproteiner, primært til albumin. For OR-1855 og OR-1896 var gjennomsnittlige proteinbindingsverdier på henholdsvis 39 % og 42 % hos pasienter.

Biotransformasjon

Levosimendan metaboliseres fullstendig, og ubetydelige mengder uendret modersubstans utskilles i urin og feces. Levosimendan metaboliseres hovedsakelig ved konjugering til syklisk eller N-acetylt cysteinylglycin og cysteinkonjugater. Omtrent 5 % av dosen metaboliseres i tarmen ved reduksjon til aminofenylpyridazinon (OR-1855), som etter reabsorpsjon metaboliseres av N-acetyltransferase til den aktive metabolitten OR-1896. Acetyleringsgraden er genetisk bestemt. Hos pasienter som er hurtige acetylerere er konsentrasjonen av metabolitten OR-1896 litt høyere enn hos pasienter som er langsomme acetylerere. Dette har imidlertid ingen betydning for den kliniske hemodynamiske effekten ved anbefalte doser.

De eneste signifikant målbare metabolittene i systemisk sirkulasjon etter administrering av levosimendan er OR-1855 og OR-1896. Disse metabolittene oppnår likevekt *in vivo* som følge av metabolsk acetylering og deacetylering, som er regulert av N-acetyltransferase-2, et polymorft enzym. Hos langsomme acetylerere dominerer metabolitten OR-1855, mens hos hurtige acetylerere dominerer metabolitten OR-1896. Summen av eksponeringene for de to metabolittene er lik blant langsomme og hurtige acetylerere, og det er ingen forskjell i hemodynamiske effekter mellom de to gruppene. De forlengede hemodynamiske effektene (varer opp til 7-9 dager etter en avsluttet 24 timers Simdax-infusjon) tilskrives disse metabolittene.

In vitro-undersøkelser har vist at levosimendan, OR-1855 og OR-1896 ikke hemmer CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4 ved konsentrasjoner som er oppnådd etter anbefalt dosering. Levosimendan hemmer heller ikke CYP1A1, og verken OR-1855 eller OR-1896 hemmer CYP2C8 eller CYP2C9. Levosimendan er vist å være en hemmer av CYP2C8 *in vitro* (se pkt. 4.5). Resultater fra interaksjonsstudier hos mennesker med warfarin, felodipin og itraconazol bekreftet at levosimendan ikke hemmer CYP3A4 eller CYP2C9, og at metabolismen av levosimendan ikke er påvirket av CYP3A-hemmere.

Eliminasjon

Clearance er ca. 3,0 ml/min/kg og halveringstiden er ca. 1 time. 54 % av dosen skilles ut i urin og 44 % i feces. Mer enn 95 % av dosen utskilles i løpet av en uke. Ubetydelige mengder (< 0,05 % av dosen) skilles ut som uendret levosimendan i urinen. De sirkulerende metabolittene, OR-1855 og OR-1896, dannes og elimineres langsomt. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås ca. 2 dager etter

avsluttet infusjon med levosimendan. Halveringstiden for metabolittene er ca. 75-80 timer. Levosimendans aktive metabolitter, OR-1855 og OR-1896, gjennomgår konjugasjon eller renalfiltrering, og utskilles i hovedsak via urin.

Spesielle populasjoner

Barn:

Levosimendan bør ikke gis til barn (se pkt. 4.4).

Begrensede data indikerer at farmakokinetikken for levosimendan etter en enkel dose til barn (i alderen 3 måneder – 6 år) svarer til den for voksne. Farmakokinetikken for den aktive metabolitten er ikke blitt undersøkt hos barn.

Nedsatt nyrefunksjon:

Farmakokinetikken for levosimendan er undersøkt hos pasienter med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon og som ikke hadde hjertesvikt. Eksponeringen for levosimendan var tilsvarende hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon og hos pasienter som gjennomgikk hemodialyse, mens eksponeringen for levosimendan kan være litt lavere hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Sammenlignet med friske frivillige var den ubundne andelen av levosimendan noe forhøyet, og AUC for metabolittene (OR-1855 og OR-1896) var opptil 170 % høyere hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og pasienter som gjennomgikk hemodialyse. Effektene av lett og moderat nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til OR-1855 og OR-1896 er forventet å være mindre enn effektene av alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Levosimendan er ikke dialyserbar. Selv om OR-1855 og OR-1896 er dialyserbare er dialyseclearance lav (ca. 8-23 ml/min) og nettoeffekten av en 4-timers dialyse på den totale eksponeringen for disse metabolittene er liten.

Nedsatt leverfunksjon:

Det er ikke funnet noen forskjeller i farmakokinetikken eller proteinbindingen til levosimendan hos pasienter med lett eller moderat cirrhose sammenlignet med friske frivillige. Farmakokinetikken for levosimendan, OR-1855 og OR-1896 er tilsvarende hos friske frivillige og pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) med unntak av at eliminasjonshalveringstidene for OR-1855 og OR-1896 er litt forlenget hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon.

Populasjonsanalyser har vist at alder, etnisk opprinnelse eller kjønn ikke har noen effekt på farmakokinetikken for levosimendan. De samme analysene har imidlertid vist at distribusjonsvolumet og totalclearance er avhengig av vekt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Konvensjonelle studier på generell toksisitet og gentoksisitet avdekket ingen spesiell fare for mennesker ved korttidsbruk.

I dyrestudier var levosimendan ikke teratogent, men det forårsaket en generell reduksjon i graden av ossifikasjon hos rotte- og kaninfostre, med unaturlig utvikling av det supraokspitale benet hos kanin. Levosimendan gitt til hunnrotter før og tidlig i drektighetsperioden reduserte fertilitet (minsket antallet av corpus lutea og implantasjoner) og viste utviklingstoksisitet (reduisert antall unger per kull samt økt antall tidlige resorpsjoner og postimplantasjonsavstøtninger). Effektene ble observert ved klinisk eksponeringsnivå.

I dyrestudier ble levosimendan utskilt i morsmelken.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Povidon
Sitronsyre
Etanol, vannfri

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler eller infusjonsvæsker enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Hetteglass med klorbutylgummipropp: 3 år.
Hetteglass med brombutylgummipropp: 2 år.

Etter fortynning

Kjemisk og fysisk stabilitet av fortynnet Simdax er vist ved oppbevaring i 24 timer ved 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør legemidlet anvendes straks. Brukes ikke legemidlet umiddelbart, ligger ansvaret for oppbevaringstiden og oppbevaringsbetingelsene på brukeren, og skal normalt ikke overstige 24 timer ved 2 °C-8 °C, med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Lagring og brukstid etter fortynning bør aldri overstige 24 timer.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C). Skal ikke fryses.
Konsentratets farge kan endre seg til oransje under lagring uten at dette påvirker legemidlets egenskaper. Legemidlet kan brukes inntil utløpsdatoen, såfremt anvisningene vedrørende oppbevaring er fulgt.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

- 8 ml type I hetteglass.
- Klorbutyl- eller brombutylgummipropp belagt med fluorpolymer.

Pakningsstørrelser

- 1, 4, 10 hetteglass med 5 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Simdax 2,5 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning er kun beregnet til engangsbruk.
Simdax 2,5 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning skal ikke fortynnes til en høyere konsentrasjon enn 0,05 mg/ml som angitt nedenfor, da opalescens og utfelling ellers kan forekomme.
Som for alle parenterale legemidler skal den fortynnete oppløsningen undersøkes visuelt for partikler og misfarging før administrering.

For å tilberede infusjonen på 0,025 mg/ml, blandes 5 ml Simdax 2,5 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning med 500 ml 5 % glukoseoppløsning.

For å tilberede infusjonen på 0,05 mg/ml, blandes 10 ml Simdax 2,5 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning med 500 ml 5 % glukoseoppløsning.

Følgende legemidler kan gis samtidig med Simdax via sammenkoblede intravenøse infusjonsslanger.

- Furosemid 10 mg/ml
- Digoksin 0,25 mg/ml
- Glyseroltrinitrat 0,1 mg/ml

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSENUMMER (NUMRE)

00-9373

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

31.05.2001/22.09.2010

10. OPPDATERINGSDATO

10.12.2021