

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

SIMDAX 2,5 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 millilitra infuusiokonsentraattia sisältää 2,5 mg levosimendaania.

Yksi 5 ml:n injektiopullo sisältää 12,5 mg levosimendaania.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Infuusiokonsentraatti on kirkas, keltainen tai oranssi liuos, joka laimennetaan ennen annostelua.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Simdaxia käytetään äkillisesti pahentuneen vaikean kroonisen sydämen vajaatoiminnan lyhytkestoiseen hoitoon silloin, kun tavanomainen hoito ei riitä, tai mikäli inotrooppinen tuki katsotaan tarpeelliseksi (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Simdax on tarkoitettu vain sairaalakäyttöön. Sitä tulee antaa sairaalaolosuhteissa, joissa on riittävät seurantamahdollisuudet sekä asiantuntemus inotrooppisten lääkkeiden käytöstä.

Antotapa

Simdax on laimennettava ennen antamista (ks. kohta 6.6).

Infuusioliuos on tarkoitettu vain laskimonsisäiseen käyttöön, ja se voidaan antaa perifeerisen tai sentraalisen laskimon kautta.

Annostus

Annostus ja hoidon kesto on määritettävä yksilöllisesti potilaan kliinisen tilan ja hoitovasteen mukaan.

Hoito aloitetaan 6–12 mikrog/kg aloitusannoksella, joka annetaan 10 minuuttia kestäväenä infuusiona. Tämän jälkeen infuusiota jatketaan nopeudella 0,1 mikrog/kg/min (ks. kohta 5.1). Pienemmän 6 mikrog/kg aloitusannoksen käyttöä suositellaan, mikäli potilas saa infuusion aloitusvaiheessa laskimoon myös vasodilataattoreita, inotrooppisia lääkkeitä tai molempia. Tämän annosalueen yläpäähän asettuvilla aloitusannoksilla saavutetaan voimakkaampi hemodynaaminen vaste, mutta haittavaikutusten esiintyminen voi ohimenevästi lisääntyä. Potilaan hoitovaste arvioidaan aloitusannoksen antamisen yhteydessä tai 30-60 minuutin kuluttua annoksen mukauttamisesta ja aina, kun se katsotaan kliinisesti tarpeelliseksi. Jos vaste arvioidaan liian voimakkaaksi (hypotensio, takykardia), infuusionopeutta voidaan laskea nopeuteen 0,05 mikrog/kg/min tai infuusio keskeytetään

(ks. kohta 4.4). Jos potilas sietää aloitusannostuksen ja jos tarvitaan voimakkaampaa hemodynaamista vaikutusta, infuusionopeutta voidaan nostaa nopeuteen 0,2 mikrog/kg/min.

Suosittelava infuusion kesto on 24 tuntia potilaille, joilla on äkillisesti pahentunut vaikea krooninen sydämen vajaatoiminta. Toleranssin kehittymistä tai rebound-ilmiötä Simdax-infuusion lopettamisen jälkeen ei ole havaittu. Hemodynaamiset vaikutukset kestävät vähintään 24 tuntia ja jopa 9 vuorokautta 24 tuntia kestäneen infuusion lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4.).

Simdaxin toistuvasta annostelusta on vain vähän kokemusta. Kokemus vasoaktiivisten aineiden, mm. inotropisten lääkkeiden (paitsi digoksiinin) samanaikaisesta annostelusta on vähäistä. REVIVE-tutkimusohjelmassa käytettiin pienempää aloitusannosta (6 mikrog/kg), mikäli potilas sai lähtötilanteessa myös vasoaktiivisia aineita (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 5.1).

Hoidon seuranta

EKG:tä, verenpainetta, syketaajuutta ja diureesia on seurattava nykykäytäntöjen mukaisesti hoidon aikana.

Infuusion lopettamisen jälkeen suositellaan näiden parametrien seurantaan ainakin 3 vuorokauden ajan tai kunnes potilaan kliininen tila on vakaa (ks. kohta 4.4). Potilaita, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta tai lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta, tulisi seurata ainakin 5 vuorokauden ajan.

Vanhukset

Annostelua ei tarvitse muuttaa ikääntyneille potilaille.

Munuaisten vajaatoiminta

Simdaxia on käytettävä varoen potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Simdaxia ei pidä antaa potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2)

Maksan vajaatoiminta

Simdaxia on käytettävä varoen potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta, vaikka annoksen muutos ei näytä olevan näille potilaille tarpeellista Simdaxia ei pidä antaa potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Lapset

Simdaxia ei pidä antaa lapsille tai alle 18-vuotiaille nuorille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Seuraavassa taulukossa kuvataan yksityiskohtaisesti infuusionopeudet sekä aloitusannosta että jatkuvaa infuusiota varten käytettäessä 0,05 mg/ml pitoisuuteen laimennettua Simdax-liuosta:

Potilaan paino (kg)	Aloitusannos annetaan 10 minuuttia kestävästä infuusiona alla mainitulla infuusionopeudella (ml/tunti)		Jatkuva infuusionopeus (ml/tunti)		
	Aloitusannos 6	Aloitusannos 12	0,05 mikrog/kg/min	0,1 mikrog/kg/min	0,2 mikrog/kg/min

	mikrog/kg	mikrog/kg			
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

Seuraavassa taulukossa kuvataan yksityiskohtaisesti infuusionopeudet sekä aloitusannosta että jatkuvaa infuusiota varten käytettäessä 0,025 mg/ml pitoisuuteen laimennettua Simdax-liuosta:

Potilaan paino (kg)	Aloitusannos annetaan 10 minuuttia kestäväenä infuusiona alla mainitulla infuusionopeudella (ml/tunti)		Jatkuva infuusionopeus (ml/tunti)		
	Aloitusannos 6 mikrog/kg	Aloitusannos 12 mikrog/kg	0,05 mikrog/kg/min	0,1 mikrog/kg/min	0,2 mikrog/kg/min
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 Vasta-aiheet

Yliherkkyys levosimendaanille tai valmisteen apuaineille.

Vaikea hypotensio ja takykardia (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Kammioiden täyttymisen tai ulosvirtauksen merkittävä ahtauma. Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma <30 ml/min) ja vaikea maksan vajaatoiminta. Aiemmin sairastettu kääntyvien kärkien (torsades de pointes) takykardia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Levosimendaanin ensimmäisiä hemodynaamisia vaikutuksia voi olla systolisen ja diastolisen verenpaineen lasku, joten tätä valmistetta tulee antaa varoen potilaille, joilla on lähtötilanteessa matala systolinen tai diastolinen verenpaine tai hypotension kehittymisriski. Näille potilaille suositellaan varovaisempaa annostelua. Lääkärin on räätälöitävä annos ja hoidon kesto potilaan tilaan ja hoitovasteeseen sopiviksi (ks. kohdat 4.2, 4.5 ja 5.1).

Vaikea hypovolemia on korjattava ennen levosimendaani-infuusion antamista. Jos verenpaineessa tai syketaajuudessa havaitaan liian suuria muutoksia, on infuusionopeutta laskettava tai infuusio lopetettava.

Kaikkien hemodynaamisten vaikutusten kestoa ei ole määritetty, mutta hemodynaamiset vaikutukset kestävät kuitenkin yleensä 7-10 vuorokautta. Osittain tämä johtuu aktiivisista metaboliiteista, joiden huippupitoisuus plasmassa saavutetaan n. 48 tuntia infuusion lopettamisen jälkeen. Infuusion lopettamisen jälkeen suositellaan noninvasiivista seuranta ainakin 4-5 vuorokauden ajan. Seuranta on suositeltavaa jatkaa kunnes verenpaineen aleneminen on saavuttanut alimman tason ja on alkanut nousta uudelleen. Monitorointia voidaan joutua jatkamaan pitempään kuin 5 vuorokauden ajan, jos merkkejä verenpaineen alenemisesta on havaittavissa, mutta seuranta-aika voi olla myös lyhyempi jos potilaan tila on vakaa. Potilaita, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta tai lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta seuranta tulee tarvittaessa jatkaa pitempään.

Simdaxia on käytettävä varoen potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Aktiivisten metaboliittien eliminaatiosta on vähän tietoa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Munuaisten vajaatoiminta voi lisätä aktiivisten metaboliittien plasmapitoisuuksia, mikä saattaa korostaa ja pitkittää hemodynaamista vaikutusta (ks. kohta 5.2).

Simdaxia on käytettävä varoen potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Maksan vajaatoiminta voi pitkittää altistumista aktiivisille metaboliiteille, mikä saattaa korostaa ja pitkittää hemodynaamista vaikutusta (ks. kohta 5.2).

Simdax-infuusio voi aiheuttaa hypokalemiaa. Tämän vuoksi hypokalemia on korjattava ennen Simdaxin antamista ja seurattava seerumin kaliumpitoisuutta hoidon aikana. Kuten muihin sydämen vajaatoiminnan hoitoon käytettäviin lääkkeisiin, myös Simdax-infuusioon saattaa liittyä hemoglobiinin ja hematokriitin laskua. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on iskeeminen sydän- ja verisuonisairaus ja samanaikainen anemia.

Simdax-infuusio on annettava varoen potilaille, joilla on takykardia, eteisvärinää ja nopea kammiovaste, tai mahdollisesti hengenvaarallisia rytmihäiriöitä.

Simdaxin toistuvasta annostelusta on vain vähän kokemusta. Kokemus vasoaktiivisten aineiden, mm. inotropisten lääkkeiden (paitsi digoksiinin) samanaikaisesta annostelusta on vähäistä. Hyödyt ja haitat on arvioitava tapauskohtaisesti.

Simdaxia on annettava varoen ja EKG:tä jatkuvasti seuraten potilaille, joilla on koronaaritaudista johtuva samanaikainen sydänlihaskemia, pitkä QTc-aika etiologiasta riippumatta tai joille annetaan samanaikaisesti QTc-aikaa pidentäviä lääkkeitä (ks. kohta 4.9).

Levosimendaanin käyttöä ei ole tutkittu potilailla, joilla on kardiogeeninen sokki. Simdaxin käytöstä ei ole kokemusta seuraavissa tautitiloissa: restriktiivinen kardiomyopatia, hypertrofinen kardiomyopatia, vaikea mitraaliläppävuoto, sydänlihastrepmä, sydäntamponaatio ja oikean kammion infarkti.

Simdaxia ei tule käyttää lapsilla, koska Simdaxin käytöstä lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla on hyvin vähän kokemusta. (ks. kohta 5.2)

Simdaxin käytöstä leikkauksenjälkeisessä sydämen vajaatoiminnassa ja sydämensiirtoa odottavien potilaiden vaikeassa sydämen vajaatoiminnassa on vain vähän kokemusta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Nykykäytäntöjen mukaisesti levosimendaanin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, mikäli potilas saa samanaikaisesti laskimoon muita vasoaktiivisia lääkeaineita, sillä hypotension riski saattaa suurentua (ks. kohta 4.4).

Digoksiinia ja Simdaxia saaneilla potilailla ei ole havaittu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia populaatioanalyyseissä. Beetasalpaajia käyttäville potilaille Simdaxia voidaan antaa ilman että sen teho heikkenee. Isosorbidimononitraatin ja Simdaxin samanaikainen anto terveille tutkimushenkilöille on merkittävästi lisännyt ortostaattista hypotensiota.

4.6 Fertiliiteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Levosimendaanin käytöstä raskauden aikana ei ole kokemusta. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksikologisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Tämän vuoksi levosimendaania on käytettävä raskauden aikana vain, jos sen hyöty äidille on merkittävämpi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva haitta.

Imetys

Levosimendaanin erittymistä ihmisen rintamaitoon ei tunneta. Tutkimukset rotilla osoittavat levosimendaanin erittymisen rintamaitoon. Tämän vuoksi levosimendaania saavien naisten ei tulisi imettää.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei oleellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Äkillisesti pahentunutta sydämen vajaatoimintaa koskeneissa lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa (REVIVE-tutkimusohjelma) haittavaikutuksia esiintyi 53 %:lla potilaista. Yleisimpiä haittavaikutuksia olivat kammiotakykardia, hypotensio ja päänsärky.

Äkillisesti pahentunutta sydämen vajaatoimintaa koskeneessa tutkimuksessa, jossa vertailuvalmisteena käytettiin dobutamiinia (SURVIVE), haittavaikutuksia esiintyi 18 %:lla potilaista. Yleisimpiä haittavaikutuksia olivat kammiotakykardia, eteisvärinä, hypotensio, kammiolisälyönnit, takykardia ja päänsärky.

Seuraavassa taulukossa luetellaan haittavaikutukset, joita esiintyi kliinisissä REVIVE I-, REVIVE II-, SURVIVE-, LIDO-, RUSSLAN-, 300105- ja 3001024-tutkimuksissa vähintään 1 %:lla potilaista.

Mikäli jonkin tietyn haittatapahtuman ilmaantuvuus oli jossakin tutkimuksessa suurempi kuin muissa, on haittatapahtuma merkitty taulukkoon tämän suuremman ilmaantuvuuden mukaisesti.

Tapahtumat, joiden katsotaan ainakin mahdollisesti liittyvän levosimendaanihoitoon, on luokiteltu elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden perusteella seuraavasti: erittäin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Taulukko 3
Yhteenveto haittatapahtumista
Kliininen SURVIVE-tutkimus, REVIVE-tutkimusohjelma ja kliiniset
LIDO/RUSSLAN/300105/3001024-tutkimukset yhdessä

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt	Yleiset	Hypokalemia
Psyykkiset häiriöt	Yleiset	Unettomuus
Hermoston häiriöt	Erittäin yleiset	Päänsärky
	Yleiset	Huimaus
Sydänhäiriöt	Erittäin yleiset	Kammiotakykardia
	Yleiset	Eteisvärinä Takykardia Kammiolisälyönnit Sydämen vajaatoiminta Sydänlihaskemia Lisälyönnit
Verisuonistohäiriöt	Erittäin yleiset	Hypotensio
Ruoansulatuskanavan häiriöt	Yleiset	Pahoinvointi Ummetus Ripuli Oksentelu
Tutkimukset	Yleiset	Hemoglobiiniarvon lasku

Markkinoilletulon jälkeiset haittavaikutukset:

Markkinoilletulon jälkeen kammiovärinä on raportoitu Simdaxia saaneilla potilailla.

4.9 Yliannostus

Simdaxin yliannostus voi aiheuttaa hypotensiota ja takykardiaa. Kliinisissä tutkimuksissa hypotensiota on onnistuneesti hoidettu vasopressoreilla (esim. dopamiinilla, jos potilaalla on ollut krooninen sydämen vajaatoiminta, ja adrenaliinilla sydänkirurgian jälkeen). Sydämen täyttöpaineiden liiallinen aleneminen voi heikentää Simdaxin tehoa ja on hoidettavissa parenteraalisella nesteytyksellä. Suuret annokset (0,4 mikrog/kg/min tai enemmän) ja yli 24 tuntia kestävät infuusiot nopeuttavat sydämen syketaajuutta ja niihin on joskus liittynyt QTc-ajan pitenemistä. Simdaxin yliannostuksen yhteydessä on seurattava jatkuvasti EKG:tä, määritettävä toistetuksi seerumin elektrolyyttejä ja seurattava

hemodynamiikkaa invasiivisesti. Simdaxin yliannostus lisää aktiivisen metaboliitin plasmapitoisuuksia, mikä saattaa korostaa ja pitkittää vaikutusta syketaajuuteen. Tällöin myös seuranta-aikaa on pidennettävä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut sydänstimulantit [kalsiumherkistäjät], ATC-koodi: C01CX08

Farmakodynaamiset vaikutukset

Levosimendaani lisää supistuvien proteiinien kalsiumherkyyttä sitoutumalla kalsiumista riippuvaisesti sydämen troponiini C:hen. Levosimendaani lisää sydämen supistusvoimaa, mutta ei heikennä kammioden relaksaatiota. Lisäksi levosimendaani avaa ATP:stä riippuvaisia kaliumkanavia verisuonten sileässä lihaksessa, mikä johtaa systeemisten ja koronaarien resistenssisuonten sekä systeemisten kapasitanssilaskimoiden vasodilataatioon. Levosimendaani on selektiivinen fosfodiesteriäsi III-estäjä *in vitro*. Tämän vaikutuksen merkitys terapeuttisilla annoksilla on epäselvä. Sydämen vajaatoimintapotilailla levosimendaanin positiivinen inotrooppinen ja vasodilatoiva vaikutus johtaa lisääntyneeseen supistusvoimaan ja esitäytön (preload) sekä jälkikuorman (afterload) vähenemiseen ilman että sydämen diastolinen toiminta heikkenee. Levosimendaani aktivoi herpaantunutta sydänlihasta sepelvaltimoiden pallolaajennuksen tai liuotushoidon jälkeen.

Terveillä vapaaehtoisilla sekä stabiilia ja epästabiilia sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyissä hemodynaamisissa tutkimuksissa laskimoon annettavan levosimendaanin vaikutuksen on todettu riippuvan annoksesta, kun ensin annetaan aloitusannos (3–24 mikrog/kg) ja lääkkeenantoa jatketaan sen jälkeen jatkuvana infuusiona (0,05–0,2 mikrog/kg/min). Lumelääkkeeseen verrattuna levosimendaani suurensi sydämen minuuttitulavuutta, isku-tilavuutta, ejektiofraktiota ja syketaajuutta ja pienensi systolista verenpainetta, diastolista verenpainetta, keuhkokapillaarien kiilapainetta, oikean eteisen painetta ja ääreisvastusta.

Simdax-infuusio lisää koronaarivirtausta sydänkirurgiasta toipuvilla potilailla ja parantaa sydänlihaksen perfuusiota sydämen vajaatoimintapotilailla. Nämä hyödyt saavutetaan ilman, että sydänlihaksen hapenkulutus merkittävästi lisääntyy. Hoito Simdax-infusiolla pienentää merkittävästi sydämen vajaatoimintapotilaiden plasman endoteeliini-1-pitoisuuksia. Plasman katekoliamiinipitoisuudet eivät nouse suositelluilla annostasoilla.

Kliiniset tutkimukset

Simdaxia on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa yli 2800 sydämen vajaatoimintapotilaalla. Simdaxin tehoa ja turvallisuutta äkillisesti pahentuneen sydämen vajaatoiminnan hoidossa on arvioitu seuraavissa satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa, monikansallisissa kliinisissä tutkimuksissa:

REVIVE-tutkimusohjelma

REVIVE I

Tässä kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa pilottitutkimuksessa sadalle äkillisesti pahentunutta sydämen vajaatoimintaa sairastavalle potilaalle annettiin Simdaxia 24 tuntia kestäväenä infuusiona.

Kliinisen yhdistetyn päätetapahtuman suhteen Simdax-hoitoa saaneiden potilaiden vaste oli lumelääkkeen ja standardihoidon yhdistelmää saaneiden potilaiden vastetta parempi.

REVIVE II

Tässä kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa avaintutkimuksessa 600 potilaalle annettiin ensin 6–12 mikrog/kg aloitusannos levosimendaania 10 minuutin aikana, minkä jälkeen levosimendaaniannos titrattiin tutkimussuunnitelmassa spesifioidulla tavalla vähitellen tasolle 0,05–0,2 mikrog/kg/min enintään 24 tunnin ajaksi. Tämä annostus paransi niiden äkillisesti pahentunutta sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kliinistä tilaa, joilla esiintyi hengenahdistusta vielä laskimonsisäisten diureettien antamisen jälkeenkin.

Kliininen REVIVE-tutkimusohjelma suunniteltiin vertaamaan levosimendaanin ja standardihoidon yhdistelmän tehoa lumelääkkeen ja standardihoidon yhdistelmään äkillisesti pahentuneen sydämen vajaatoiminnan hoidossa.

Potilaiden oli täytettävä seuraavat kriteerit voidakseen osallistua tutkimukseen: potilas oli joutunut sairaalahoitoon äkillisesti pahentuneen sydämen vajaatoiminnan takia, potilaan vasemman kammion ejektiofraktio oli ollut $\leq 35\%$ edeltävien 12 kuukauden aikana, ja potilaalla esiintyi hengenahdistusta levossa. Laskimonsisäistä milrinonia lukuun ottamatta kaikki hoidot olivat lähtötilanteessa sallittuja. Poissulkukriteerejä olivat kammioiden ulosvirtauskanavien vaikeat ahtaumat, kardiogeeninen sokki, systolinen verenpaine ≤ 90 mmHg tai syketaajuus ≥ 120 /min (vähintään viiden minuutin ajan) ja mekaanisen ventilaation tarve.

Ensisijaista päätetapahtumaa koskevat tulokset osoittivat, että potilaan tilan katsottiin useimmissa tapauksissa parantuneen ja harvemmissä tapauksissa huonontuneen (p-arvo 0,015), kun arvioinnin perustana käytettiin yhdistettyä kliinistä päätetapahtumaa, joka kuvasi kliinisen tilan pitkäkestoista paranemista kolmena eri ajankohtana: 6 tunnin, 24 tunnin ja 5 vuorokauden kohdalla. 24 tunnin kuluttua B-tyypin natriureettinen peptidi oli laskenut merkitsevästi lumelääkkeen ja standardihoidon yhdistelmään verrattuna, ja tämä vaikutus säilyi viiteen vuorokauteen asti (p-arvo = 0,001).

Kuolleisuus oli hieman (joskaan ei tilastollisesti merkitsevästi) korkeampi Simdax-ryhmässä kuin verrokkiryhmässä 90 vuorokauden kuluttua (15 % vs. 12 %). *Post hoc* -analyysissä kuolleisuusriskiä suurentaviksi tekijöiksi osoittautuivat systolinen verenpaine < 100 mmHg tai diastolinen verenpaine < 60 mmHg lähtötilanteessa.

SURVIVE

Tässä kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä tehdyssä kaksoislume- ja monikeskustutkimuksessa, jossa levosimendaania verrattiin dobutamiiniin, kuolleisuutta 180 vuorokauden kohdalla arvioitiin 1327:lla äkillisesti pahentunutta sydämen vajaatoimintaa sairastavalla potilaalla, jotka olivat lisähoidon tarpeessa sen jälkeen, kun laskimonsisäisillä diureeteilla tai vasodilataattoreilla ei ollut saavutettu tyydyttävää hoitovastetta. Potilaspopulaatio oli pääpiirteissään sama kuin REVIVE II -tutkimuksessa. Tähän tutkimukseen otettiin kuitenkin myös potilaita, joilla ei ollut anamneesissa sydämen vajaatoimintaa (esim. akuutti sydäninfarkti), ja potilaita, joiden hengitystä oli avustettava mekaanisesti. Noin 90 % potilaista osallistui tutkimukseen, koska heillä esiintyi hengenahdistusta levossa.

SURVIVE-tutkimuksen tulokset eivät paljastaneet tilastollisesti merkitsevää eroa levosimendaanin ja dobutamiinin välillä 180 vuorokauden kohdalla todetun, mistä tahansa syystä johtuvan kuolleisuuden

suhteen {hazard ratio = 0,91 (95 % luottamusväli [0,74; 1,13] p-arvo 0,401)}. Päivän 5 kohdalla levosimendaaniryhmässä todettiin kuitenkin kuolleisuuteen liittyvää numeerista etua (4 % levosimendaani vs. 6 % dobutamiini). Tämä etu säilyi koko 31 vuorokautta kestäneen arviointijakson ajan (12 % levosimendaani vs. 14 % dobutamiini) ja oli selkein niillä potilailla, joita hoidettiin lähtötilanteessa beetasalpaajilla. Molemmissa hoitoryhmissä kuolleisuus oli korkeampi potilailla, joiden verenpaine oli lähtötilanteessa matala, kuin potilailla, joiden verenpaine oli lähtötilanteessa korkeampi.

LIDO

Levosimendaanin on osoitettu annosvasteisesti lisäävän sydämen minuuttitilavuutta ja isku-tilavuutta sekä alentavan keuhkokapillaarien kiilapainetta, keskiverenpainetta ja ääreisvastusta.

Kaksoissokkoutettuun monikeskustutkimukseen osallistui 203 potilasta, joilla oli vaikea sydämen "low output" vajaatoiminta (ejektiofraktio $\leq 0,35$, cardiac index $< 2,5$ l/min/m², keuhkokapillaarien kiilapaine > 15 mmHg) ja jotka olivat inotrooppisen tuen tarpeessa. Potilaat saivat joko levosimendaania (aloitusannos 24 mikrog/kg 10 minuutin ajan ja tämän jälkeen jatkuvana infuusiona 0,1-0,2 mikrog/kg/min) tai dobutamiinia (5-10 mikrogrammaa/kg/min) 24 tunnin ajan. Vajaatoiminnan etiologia oli iskeeminen 47 %:lla potilaista, ja 45 %:lla potilaista oli idiopaattinen dilatoiva kardiomyopatia. Potilaista 76 %:lla oli hengenahdistusta levossa. Tärkeimpiä poissulkukriteereitä olivat systolinen verenpaine alle 90 mmHg ja syketaajuus yli 120/min. Ensisijainen päätetapahtuma oli sydämen minuuttitilavuuden nousu ≥ 30 % ja samanaikainen keuhkokapillaarien kiilapaineen lasku ≥ 25 %, kun infuusio oli jatkunut 24 tuntia. Tämän saavutti 28 % levosimendaanilla hoidetuista potilaista ja 15 % dobutamiinilla hoidetuista potilaista (p=0.025). Hengenahdistusta mittaava pisteytys parani 68 %:lla oirehtivista potilaista levosimendaanihoidon ja 59 %:lla dobutamiinihoidon jälkeen. Väsyneisyyttä mittaava pisteytys parani 63 %:lla levosimendaanin jälkeen ja 47 %:lla dobutamiinin jälkeen. Kaikista syistä johtuva kuolleisuus 31 vuorokauden kuluessa oli 7,8 % levosimendaanilla ja 17 % dobutamiinilla.

RUSSLAN

Myöhemmässä, ensisijaisesti turvallisuutta selvittävässä kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa 504 potilasta, joilla oli akuutin sydäninfarktin jälkeen kehittynyt sydämen vajaatoiminta ja jotka olivat inotrooppisen tuen tarpeessa, hoidettiin joko levosimendaanilla tai lumelääkkeellä 6 tunnin ajan. Hypotension ja iskemian kehittämisessä ei ollut merkitsevää eroa ryhmien välillä.

LIDO- ja RUSSLAN-tutkimusten retrospektiivisissä analyyseissä ei todettu epäedullisia vaikutuksia elonjäämiseen 6 kuukauden seuranta-aikana.

5.2 Farmakokinetiikka

Yleistä

Levosimendaanin farmakokinetiikka on lineaarista terapeuttisella annosalueella 0,05-0,2 mikrog/kg/min.

Jakaantumisen

Levosimendaanin jakaantumistilavuus (V_{ss}) on noin 0,2 l/kg. Levosimendaani sitoutuu 97-98 %:sti plasman proteiineihin, pääosin albumiiniin. OR-1855:n ja OR-1896:n proteiineihin sitoutumisaste oli keskimääräisesti 39% ja 42% potilaista riippuen.

Metabolia

Levosimendaani metaboloituu täydellisesti, ja merkityksettömän vähäisiä määriä muuttumatonta lääkeainetta erittyy virtsaan ja ulosteisiin. Levosimendaani metaboloituu pääosin konjugoitumalla sykliseen tai N-asetyloituun kysteiiniglysiiniin tai kysteiiniin. Noin 5 % kokonaisannoksesta metaboloituu suolistossa pelkistymällä aminofenyylipyridatsoniksi (OR-1855), joka reabsorption jälkeen metaboloituu N-asetyylitransferaasientsyymien avulla aktiiviseksi metaboliitiksi OR-1896. Asetylaationopeus määräytyy geneettisesti. Nopeilla asetyloijilla OR-1896-metaboliitin pitoisuudet ovat hieman korkeammat kuin hitailla asetyloijilla. Tällä ei kuitenkaan ole vaikutusta kliiniseen hemodynaamiseen vasteeseen suositelluilla annoksilla.

Ainoat systeemiverenkierrosta huomattavat metaboliitit levosimendaani annostelut jälkeen ovat OR-1855 ja OR-1896. *In vivo* nämä metaboliitit saavuttavat tasapainotilan polymorfisen entsyymien N-asetyylitransferaasi-2:n hallitsemana asetylaation ja de-asetylaation seuraksena. Hitailla asetyloijilla OR-1855 metaboliitti on vallitseva kun taas nopeilla asetyloijilla OR-1896 metaboliitti on hallitseva. Altistus näille kahdelle metaboliitille on samanlainen molemmilla, sekä hitailla että nopeilla asetyloijilla eikä näiden kahden ryhmän välillä ole eroa hemodynaamisessa vaikutuksessa. Pitkittyneet hemodynaamiset vaikutukset (kesto jopa 7-9 vuorokautta 24 tuntia kestäneen Simdax-infuusion lopettamisen jälkeen) katsotaan liittyvän näihin metaboliitteihin.

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että levosimendaani, OR-1855 ja OR-1896 eivät estä entsyymien CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 tai CYP3A4 toimintaa pitoisuuksilla, jotka saavutetaan suositelluilla annoksilla. Levosimendaani ei myöskään estä entsyymien CYP1A1 toimintaa, eivätkä OR-1855 ja OR-1896 estä CYP2C9 entsyymien toimintaa. Kliiniset kokeet samanaikaisesti annetun varfariinin, felodipiinin ja itrakonatsolin kanssa ovat vahvistaneet, että levosimendaani ei estä entsyymien CYP3A4 tai CYP2C9 toimintaa ja ettei CYP3A inhibiittorit vaikuta levosimendaanin metaboliaan.

Eliminaatio ja erittyminen

Levosimendaanin puhdistuma on noin 3,0 ml/min/kg ja eliminaation puoliintumisaika n. 1 tunti. Annoksesta 54 % erittyy virtsaan ja 44 % ulosteeseen. Yli 95 % annoksesta erittyy viikon kuluessa. Hyvin pieni osa (<0,05 % annoksesta) erittyy muuttumattomana virtsaan. Verenkierrossa esiintyvät metaboliitit OR-1855 ja OR-1896 muodostuvat ja eliminoituvat hitaasti. Huippupitoisuudet plasmassa todetaan noin 2 vrk levosimendaani-infuusion lopettamisen jälkeen. Metaboliittien eliminaation puoliintumisaikat ovat n. 75-80 tuntia. Levosimendaanin aktiiviset metaboliitit, OR-1855 ja OR-1896 konjugoituvat tai filtoituvat munuaisissa ja erittyvät pääasiallisesti virtsaan.

Erityisryhmät

Lapset: Levosimendaania ei pidä antaa lapsille (ks. kohta 4.4).

Toistaiseksi vähäiset tutkimustiedot osoittavat, että levosimendaanin farmakokinetiikka kerta-annoksen jälkeen on lapsilla (3 kk - 6 v) samankaltainen kuin aikuisilla. Aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaa lapsilla ei ole selvitetty.

Munuaisten vajaatoiminta: Levosimendaanin farmakokinetiikkaa on tutkittu henkilöillä, joilla on eriasteista munuaisten vajaatoimintaa, mutta joilla ei ole sydämen vajaatoimintaa. Altistus levosimendaanille oli samanlainen lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla sekä

hemodialyysissä olevilla henkilöillä kun taas vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkimushenkilöillä altistus levosimendaanille saattaa olla hieman alhaisempi.

Verrattaessa terveisiin tutkimushenkilöihin, vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkimushenkilöillä ja hemodialyysissä olevilla potilailla sitoutumattoman levosimendaanin osuus näytti hieman kohonneen ja metaboliittien (OR-1855 ja OR-1896) AUC:t olivat jopa 170% suuremmat. Vaikutus OR-1855 ja OR-1896 farmakokinetiikkaan lievässä ja keskivaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa on odotettu olevan pienempi kuin vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa.

Levosimendaani ei dialysoidu. Vaikka OR-1855 ja OR-1896 ovat dialysoituvia, dialyysipuhdistuma on alhainen (keskimääräisesti 8-23 ml/min) ja 4-tunnin dialyysin vaikutus kokonaisaltistuksesta näille metaboliiteille on pieni.

Maksan vajaatoiminta: Levosimendaanin farmakokinetiikassa eikä proteiinien sitoutumisessa löydetty eroa verrattaessa lievää tai kohtalaista kirroosia sairastavia tutkimushenkilöitä terveisiin tutkimushenkilöihin. Levosimendaanin farmakokinetiikka, OR-1855 ja OR-1896 ovat samanlaisia terveiden ja kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien tutkimushenkilöiden välillä (Child-Pugh Luokka B). Poikkeuksena OR-1855 ja OR-1896 eliminaation puoliintumisaika on hieman pidentynyt maksan kohtalaista vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Populaatioanalyysit ovat osoittaneet, että iällä, sukupuolella tai etnisellä taustalla ei ole vaikutusta levosimendaanin farmakokinetiikkaan. Samat analyysit kuitenkin osoittavat, että potilaan paino vaikuttaa jakaantumistilavuuteen ja kokonaispuhdistumaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tavanomaiset yleis- ja geenitoksisuustutkimukset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ihmisellä lyhytkestoisessa hoidossa käytettäessä.

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että levosimendaani ei ole teratogeeninen, mutta se on aiheuttanut yleistä luutumisen hidastumista rottien ja kaniin sikiöissä ja supraokkipitaaliluun kehityshäiriön kaneilla. Kun levosimendaania on annettu naarasrotille ennen paritusta ja tiineyden alkuvaiheessa, se on alentanut hedelmällisyyttä (vähentänyt keltarauhasten ja implantaatioiden määrää) sekä on osoittanut kehitystoksisuutta (vähentynyt syntyneiden poikasten/pesue määrää ja lisännyt varhaisten resorptioiden määrää sekä alkiokuolleisuutta). Näitä vaikutuksia on havaittu kliinisillä altistustasoilla. Eläinkokeissa levosimendaanin on todettu erittyvän rintamaitoon.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Povidoni
Sitruunahappo, vedetön
Etanoli, vedetön

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Injektiopullot, joissa klooributylikumitulppa: 3 vuotta.

Injektiopullot, joissa bromobutylikumitulppa: 2 vuotta.

Laimennuksen jälkeen

Laimennosten on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti 24 tuntia lämpötilassa 25°C.

Mikrobiologisista syistä laimennokset tulisi käyttää välittömästi. Jos laimennosta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia lämpötilassa 2 - 8°C, jollei laimennusta ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa. Säilytys- ja antoaika laimentamisen jälkeen ei koskaan saa ylittää 24 tuntia.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C). Ei saa jäätyä.

Valmisteen väri voi muuttua oranssiksi säilytyksen aikana, mutta sen teho ei heikkene. Valmistetta voidaan käyttää viimeiseen käyttöpäivämäärään saakka, jos säilytysohjeita on noudatettu.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

- 8 ml injektiopullo tyyppi I lasia.
- Fluoropolymeeripinnoitettu klooributyli- tai bromobutylikumitulppa.

Pakkauskoost

- 1, 4 tai 10 injektiopulloa á 5 ml.

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Simdax 2,5 mg/ml infuusiokonsentraatti on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Kuten kaikkia parenteraalisesti annosteltavia lääkkeitä annettaessa, laimennettu infuusioliuos on tarkastettava ennen antoa hiukkasten ja värjäytymien varalta.

0,025 mg/ml laimennosta varten 5 millilitraa Simdax 2,5 mg/ml infuusiokonsentraattia lisätään 500 millilitraan 5% glukoosiliuosta.

0,05 mg/ml laimennosta varten 10 millilitraa Simdax 2,5 mg/ml infuusiokonsentraattia lisätään 500 millilitraan 5% glukoosiliuosta.

Seuraavia lääkeaineita voidaan antaa saman nesteensiirtoletkuston kautta:

- Furosemiidi 10 mg/ml
- Digoksiini 0,25 mg/ml
- Glyseryyliitrinitraatti 0,1 mg/ml

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Suomi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

16326

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.5.2001

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.10.2016