

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

SIMDAX 2,5 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje levosimendanum 2,5 mg.

Jedna injekční lahvička o objemu 5 ml obsahuje levosimendanum 12,5 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: ethanol.

Tento léčivý přípravek obsahuje 785 mg/ml ethanolu (alkoholu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Koncentrát je čirý, žlutý až žlutooranžový roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Simdax je indikován ke krátkodobé terapii akutně dekompenzovaného těžkého chronického srdečního selhání v situacích, kdy je konvenční terapie nedostatečná a v případech, kdy je vhodné použít inotropní podporu (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Simdax je určený pouze pro použití v nemocnici. Jeho podávání je možné pouze v nemocničním zařízení s adekvátním monitorovacím přístrojovým vybavením a měl by být aplikován odborníkem se zkušenostmi s použitím inotropních léků.

Způsob podání

Simdax musí být před podáním naředěn (viz bod 6.6).

Infuze je určena pouze k intravenóznímu užití a lze ji podat do periferní nebo centrální žíly.

Dávkování

Dávka a délka léčby musí být individuální podle klinického stavu a odpovědi pacienta.

Excesivní pokles srdečního plnicího tlaku může omezit odpověď na levosimendan, závažná hypovolémie musí být napravena parenterálním podáním tekutin.

Terapie by měla být zahájena úvodní dávkou 6-12 µg/kg, která je podána i.v. infuzí trvající více než 10 minut a po ní následuje kontinuální infuze o rychlosti 0,1 µg/kg/min (viz bod 5.1). Úvodní dávka, nižší než 6 µg/kg, je doporučena pro pacienty, kterým jsou při započetí infuze současně intravenózně podávány vasodilatační látky nebo inotropika, případně obojí. Vyšší úvodní dávky v uvedeném rozmezí vyvolávají silnou hemodynamickou odpověď, která však může být provázena přechodným

zvýšením výskytu nežádoucích účinků. Odpověď pacienta má být vyhodnocena při podání úvodní dávky nebo v průběhu 30-60 minut podávání a dále dle klinických ukazatelů.

Je-li odpověď považována za nadměrnou (hypotenze, tachykardie), lze rychlost infuze snížit na 0,05 µg/kg/min nebo infuzi přerušit (viz bod 4.4). Pokud je úvodní dávka dobře snášena a je požadován zvýšený hemodynamický účinek, může být dávka v infuzi zvýšena na 0,2 µg/kg/min.

Doporučená délka podávání infuze u pacientů s akutní dekompenzací chronického srdečního selhání je 24 hodin. Po vysazení infuze přípravku Simdax nebyly pozorovány žádné známky rozvoje tolerance na léčbu nebo rebound fenoménu. Hemodynamické účinky přetrvávají po dobu minimálně 24 hodin a mohou být pozorovány do 9 dnů po vysazení 24-hodinové infuze (viz bod 4.4).

Zkušenosti s opakovaným podáním přípravku Simdax jsou omezené. Pouze omezené zkušenosti jsou s použitím Simdaxu v kombinaci s jinými vasoaktivními látkami, včetně inotropních léků (s výjimkou digoxinu) (viz bod 4.4).

V rámci studie REVIVE byly podávány nižší úvodní dávky přípravku (6 µg/kg) spolu se základní doprovodnou vasoaktivní medikací (viz body 4.4, 4.5 a 5.1).

Monitorování léčby

V souladu se současnou lékařskou praxí musí být během léčby nepřetržitě monitorovány EKG, krevní tlak, tepová frekvence a diuréza.

Monitorování těchto parametrů se doporučuje nejméně 3 dny po skončení infuze nebo dokud pacient není klinicky stabilizován (viz bod 4.4).

U pacientů s mírným až středně těžkým renálním poškozením nebo u pacientů s mírným až středně těžkým poškozením jater je doporučeno monitorování po dobu minimálně 5 dnů.

Léčba starších pacientů

U starších pacientů není zapotřebí úprava dávky.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Simdax se musí používat s opatrností u pacientů s mírným až středně těžkým poškozením ledvin. Pacientům s těžkým renálním poškozením (clearance kreatininu <30 ml/min) se Simdax nesmí podávat (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Pacienti s poruchou funkce jater

Simdax se musí používat s opatrností u pacientů s mírným až středně těžkým poškozením jater, ačkoliv se ukazuje, že u těchto pacientů není úprava dávkování nutná. Simdax nesmí být používán u pacientů s těžkým poškozením jater (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost levosimendanu u dětí ve věku do 18 let nebyla stanovena. Současné dostupné údaje jsou uvedeny v bodu 5.2, ale žádná doporučení pro dávkování nebyla vydána.

V následující tabulce jsou podrobně uvedeny rychlosti infuze pro úvodní a pro udržovací dávky při infuzním podání přípravku Simdax, naředěného na 0,05 mg/ml:

Tabulka 1:

Váha pacienta (kg)	Úvodní dávka podaná v infuzi trvající minimálně 10 minut – níže jsou uvedeny rychlosti podání (ml/hod.)		Rychlost kontinuální infuze (ml/hod.)		
	Úvodní dávka 6 µg/kg	Úvodní dávka 12 µg/kg	0,05 µg/kg/min.	0,1 µg/kg/min.	0,2 µg/kg/min.
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

V následující tabulce jsou podrobně uvedeny rychlosti infuze pro úvodní a pro udržovací dávky při infuzním podání přípravku Simdax, naředěného na 0,025 mg/ml:

Tabulka 2:

Váha pacienta (kg)	Úvodní dávka podaná v infuzi trvající minimálně 10 minut – níže jsou uvedeny rychlosti podání (ml/hod.)		Rychlost kontinuální infuze (ml/hod.)		
	Úvodní dávka 6 µg/kg	Úvodní dávka 12 µg/kg	0,05 µg/kg/min.	0,1 µg/kg/min.	0,2 µg/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 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Závažná hypotenze a tachykardie (viz body 4.4 a 5.1).

Významné mechanické překážky postihující plnění nebo výtok z komor, případně obojí.

Těžké poškození ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min.) a těžké poškození jater.

Arytmie typu Torsades de Pointes v anamnéze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hemodynamickým účinkem levosimendanu, který může být výraznější na počátku léčby, může být pokles v systolickém a diastolickém krevním tlaku, z tohoto důvodu by měl být levosimendan užíván s opatrností u pacientů s nízkým výchozím systolickým nebo diastolickým tlakem nebo u těch, u kterých riziko hypotenzní epizody hrozí. U těchto pacientů je doporučena opatrnější volba dávek. Lékaři by měli dávkování a délku léčby přizpůsobit klinickému stavu a odpovědi pacienta (viz body 4.2, 4.5 a 5.1).

Před podáním infuze s levosimendanem je nutno upravit závažnou hypovolémii. Jestliže se vyskytnou excesivní změny v krevním tlaku nebo tepové frekvenci, musí být snížena rychlost infuze nebo její podání přerušeno.

Příznivé hemodynamické účinky na srdeční výdej a plicní kapilární tlak v zaklínění přetrvává nejméně po dobu 24 hodin po ukončení infuze. Přesná doba trvání všech hemodynamických účinků nebyla stanovena, účinky na krevní tlak obvykle přetrvávají 3-4 dny a účinky na srdeční tep 7-10 dní. Je to částečně způsobeno přítomností aktivních metabolitů, jejichž maximálních plazmatických koncentrací je dosaženo asi za 48 hodin po ukončení infuze. Interakce v eliminaci aktivních metabolitů mohou způsobit výraznější a prodloužené hemodynamické účinky. Doporučuje se neinvazivní monitorování

pacienta nejméně 4-5 dní po skončení infuze nebo dokud není pacient klinicky stabilní. V monitorování pacienta se doporučuje pokračovat, dokud snížení krevního tlaku nedosáhne svého maxima a krevní tlak nezačne opět stoupat, může také trvat déle než 5 dní, pokud se vyskytnou známky pokračujícího poklesu krevního tlaku, avšak může být kratší než 5 dní, je-li pacient klinicky stabilní. U pacientů s mírným až středně těžkým renálním poškozením a u pacientů s mírným až středně těžkým poškozením jater může být zapotřebí prodloužená doba monitorování.

Simdax by měl být užíván s opatrností u pacientů s mírným až středně těžkým poškozením ledvin. Jsou dostupné pouze omezené údaje o eliminaci aktivních metabolitů u pacientů s poškozením renálních funkcí. Poškození renálních funkcí může vést ke zvýšeným koncentracím aktivních metabolitů, což může vyústit ve zvýraznění a prodloužení hemodynamických účinků přípravku Simdax (viz bod 5.2).

Simdax by měl být užíván s opatrností u pacientů s mírným až středně těžkým poškozením jater. Poškození hepatálních funkcí může vést k prodloužené expozici metabolitům, což může mít za následek výraznější a přetrvávající hemodynamický účinek (viz bod 5.2).

Infuze přípravku Simdax může způsobit pokles koncentrace sérového draslíku. Nízké sérové koncentrace kalia musí být proto před podáním přípravku Simdax upraveny a během léčby tímto přípravkem monitorovány. Tak jako i u jiných léčivých přípravků, určených k léčbě srdečního selhání, mohou infuze přípravku Simdax vést k poklesu hemoglobinu a hematokritu. U pacientů s ischemickou chorobou srdeční a současnou anémií se musí Simdax podávat s opatrností.

Infuze přípravku Simdax se používá se zvýšenou opatrností u pacientů s tachykardií, fibrilací síní s rychlou odpovědí komor nebo s potenciálně život ohrožujícími arytmiemi.

Zkušenosti s opakovaným podáním přípravku Simdax jsou omezené. Jsou jen omezené zkušenosti se současným užitím vasoaktivních látek, včetně inotropních léků (s výjimkou digoxinu). U každého pacienta je třeba individuálně zvážit poměr přínosu a rizika. V souladu se současnou lékařskou praxí, z důvodu možného zvýšení rizika vzniku hypotenze, je nutno levosimendan užívat s opatrností, je-li užíván společně s jinými intravenózně podanými vasoaktivními látkami.

Simdax je nutno podávat s opatrností a za pečlivého monitorování EKG u pacientů s probíhající koronární ischemií, prodlouženým QTc intervalem bez ohledu na jeho etiologii nebo při současném podávání s léčivými přípravky prodlužujícími interval QTc (viz bod 4.9).

Užití přípravku Simdax u kardiogenního šoku nebylo studováno.

Nejsou k dispozici informace o použití přípravku Simdax u následujících onemocnění: restriktivní kardiomyopatie, hypertrofická kardiomyopatie, těžká mitrální insuficience, ruptura myokardu, srdeční tamponáda a infarkt pravé komory.

Simdax by neměl být podáván dětem vzhledem k tomu, že zkušenosti s jeho užitím u dětí a dospívajících do 18 let věku jsou velmi omezené (viz bod 5.2).

Existují pouze omezené zkušenosti s používáním přípravku Simdax u pacientů s těžkým srdečním selháním, kteří čekají na transplantaci srdce.

Tento léčivý přípravek obsahuje 3 925 mg alkoholu (bezvodého ethanolu) v jedné 5ml injekční lahvičce, to odpovídá přibližně 98 objemovým %. Množství alkoholu v jedné 5ml injekční lahvičce odpovídá 99,2 ml piva nebo 41,3 ml vína.

Přípravek je škodlivý pro alkoholiky.

Obsah alkoholu musí být brán v úvahu u těhotných a kojících žen, dětí a vysoce rizikových pacientů, jako jsou pacienti s onemocněním jater nebo s epilepsií. Množství alkoholu v tomto léčivém přípravku

může ovlivnit účinek jiných léčiv. Jelikož je tento přípravek obvykle podáván pomalu během 24 hodin, účinek alkoholu může být snížen.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

V souladu se současnou lékařskou praxí je nutno levosimendan užívat s opatrností, je-li užíván společně s jinými intravenózně podanými vasoaktivními látkami z důvodu možného zvýšení rizika vzniku hypotenze (viz bod 4.4).

Možné interakce mezi aktivními metabolity OR-1855 a OR-1896 a jinými léky s hemodynamickými účinky mohou způsobit silnější a prodloužený hemodynamický účinek. Trvání tohoto účinku může být delší než běžný účinek levosimendanové infuze trvající 7 – 9 dnů.

Při populační analýze pacientů, užívajících digoxin a infuze přípravku Simdax, nebyly pozorovány žádné farmakokinetické interakce. Infuze přípravku Simdax lze bez snížení účinnosti používat u pacientů, kteří jsou léčeni betablokatory. Při současném podání isosorbid-mononitrátu a levosimendanu zdravým dobrovolníkům byla zjištěna významná potenciace ortostatické hypotenze.

U levosimendanu byla *in vitro* prokázána inhibice CYP2C8, a proto nelze vyloučit možné zvýšení expozice souběžně podanému léčivu primárně metabolizovanému CYP2C8. Proto, pokud je to možné, by nemělo docházet k souběžnému podávání levosimendanu s citlivými substráty CYP2C8, jako je loperamid, pioglitazon, repaglinid a enzalutamid.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují žádné zkušenosti s používáním levosimendanu u těhotných žen. Studie na zvířatech prokázaly toxický účinek na reprodukci (viz bod 5.3). Z tohoto důvodu smí být levosimendan používán u těhotných žen pouze pokud prospěch pro matku převyší možná rizika na plod.

Kojení

Data o používání přípravku u kojících žen, po jeho uvedení na trh ukazují, že aktivní metabolity levosimendanu OR-1896 a OR-1855 jsou vylučovány do mateřského mléka a byly detekovány v mléce nejméně 14 dnů po zahájení 24hodinové infuze levosimendanu. Ženy léčené levosimendanem nemají kojít, aby se předešlo možným kardiovaskulárním nežádoucím účinkům na kojení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

V placebem kontrolovaných klinických studiích, zaměřených na akutně dekompenzované chronické srdeční selhání (studie REVIVE), byly u 53% pacientů pozorovány nežádoucí účinky, z nichž nejčastější byly komorové tachykardie, hypotenze a bolesti hlavy.

V dobutaminem kontrolované klinické studii, zaměřené na akutně dekompenzované chronické srdeční selhání (studie SURVIVE), byly u 18 % pacientů pozorovány nežádoucí účinky, z nichž nejčastější byly komorová tachykardie, fibrilace síní, hypotenze, komorové extrasystoly, tachykardie a bolesti hlavy.

Následující tabulka ukazuje nežádoucí účinky, pozorované u 1 a více % pacientů v průběhu klinických studií REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO, RUSSLAN a klinických studií 300105 a 3001024.

Jestliže incidence určitého nežádoucího účinku byla v některé ze studií vyšší, než jak se jevila napříč ostatními studiemi, pak je v tabulce uvedena tato vyšší incidence.

Nežádoucí účinky, které jsou považovány přinejmenším v příčinném vztahu s užitím levosimendanu, jsou rozděleny podle tříd orgánových systémů a frekvence výskytu s užitím následující tradiční nomenklatury na: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100, < 1/10$).

Tabulka 3

Souhrn nežádoucích účinků klinických studií SURVIVE, REVIVE a kombinace klinických studií LIDO/RUSSLAN/300105/3001024

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Hypokalémie
Psychiatrické poruchy	Časté	Nespavost
Poruchy nervového systému	Velmi časté Časté	Bolesti hlavy Závratě
Srdeční poruchy	Velmi časté Časté	Komorová tachykardie Srdeční selhání Ischémie myokardu Fibrilace síní Tachykardie Komorové extrasystoly Extrasystoly
Cévní poruchy	Velmi časté	Hypotenze
Gastrointestinální poruchy	Časté	Nauzea Zácpa Průjem Zvracení
Vyšetření	Časté	Pokles hemoglobinu

Nežádoucí účinky v postmarketingové praxi:

U pacientů užívajících Simdax byly po uvedení přípravku na trh hlášeny komorové fibrilace.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Předávkování přípravkem Simdax může vyvolat hypotenzi a tachykardii. V klinických studiích s přípravkem Simdax byla hypotenze úspěšně léčena vasopresorickými látkami (např. dopaminem u pacientů s městnavým srdečním selháním a noradrenalinem u pacientů po kardiokirurgickém výkonu). Excesivní pokles srdečního plnicího tlaku může omezit odpověď na Simdax a lze ho řešit parenterálním podáním tekutin. Vysoké dávky přípravku ($0,4 \mu\text{g/kg/min}$. a více) a infuze trvající déle než 24 hodin zvyšují srdeční frekvenci a jsou někdy spojeny s prodloužením intervalu QTc. V případě předávkování přípravkem Simdax musí být zajištěno nepřetržité monitorování EKG, opakované vyšetření sérových hladin elektrolytů a invazivní hemodynamické monitorování. Předávkování přípravkem Simdax vede ke zvýšeným plazmatickým koncentracím aktivního metabolitu, které

mohou vést k výraznějšímu a protrahovanému účinku na srdeční frekvenci vyžadujícímu odpovídající prodloužení období sledování pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Kardiotonika, kromě srdečních glykosidů, jiná kardiotonika, ATC kód: C01CX08

Farmakodynamické účinky

Levosimendan zvyšuje citlivost kontraktilních bílkovin na kalcium tím, že se váže na srdeční troponin C kalcium-dependentním způsobem. Levosimendan zvyšuje kontrakční sílu, avšak nezhoršuje relaxaci komor. Kromě toho levosimendan otvírá ATP-senzitivní draslíkové kanály v hladké svalovině cév a tím navozuje vasodilataci systémových odporových cév a koronárních artérií a také systémových kapacitních žil. Levosimendan je in vitro selektivní inhibitor fosfodiesterázy III. Význam tohoto jevu v terapeutických koncentracích je nejasný. U pacientů se srdečním selháním vedou pozitivně inotropní a vasodilatační účinky levosimendanu ke zvýšení kontrakční síly a ke snížení „preloadu i afterloadu“, aniž by ovlivnily opačným způsobem diastolickou funkci. Levosimendan aktivuje ochromený myokard u pacientů po PTCA nebo trombolýze.

Studie zaměřené na hemodynamiku, prováděné u zdravých dobrovolníků a u pacientů se stabilním i nestabilním srdečním selháváním, prokázaly na dávce závislý efekt intravenózně podaného levosimendanu v úvodní dávce (3 µg/kg až 24 µg/kg) a v kontinuální infuzi (0,05 až 0,2 µg/kg/min). Ve srovnání s placebem levosimendan zvyšuje srdeční výdej, tepový objem, ejekční frakci a tepovou frekvenci a snižuje systolický krevní tlak, diastolický krevní tlak, plicní kapilární tlak v zaklínění, tlak v pravé síni a periferní cévní rezistenci.

Infuze přípravku Simdax zvyšuje u pacientů po chirurgickém výkonu na koronárních tepnách průtok krve v koronárním řečišti a zlepšuje perfuzi myokardu u pacientů se srdečním selháním. Tyto příznivé účinky jsou dosaženy bez signifikantního vzestupu spotřeby kyslíku v myokardu. Léčba infuzí přípravku Simdax u pacientů s měštnavým srdečním selháním signifikantně snižuje cirkulující hladiny endotelinu-1. Při podávání v doporučených rychlostech infuze nezvyšuje plazmatické hladiny katecholaminů.

Klinické studie u akutního srdečního selhání

Simdax byl hodnocen v klinických studiích, zahrnujících přes 2800 pacientů se srdečním selháním. Bezpečnost a účinnost přípravku Simdax v léčbě akutní dekompenzace chronického srdečního selhání byly zhodnoceny v následujících randomizovaných, dvojitě zaslepených mezinárodních klinických studiích:

Studie REVIVE

REVIVE I

V dvojitě zaslepené, placebem kontrolované pilotní studii se 100 pacienty s akutní dekompenzací chronického srdečního selhání, kteří dostali 24-hodinovou infuzi přípravku Simdax, byla, v porovnání s pacienty, léčenými standardními postupy a placebem, zaznamenána pozitivní odpověď na léčbu, která byla definována kombinovaným cílem.

REVIVE II

Dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná sčejzní studie se 600 pacienty, kteří dostali 10 minutovou úvodní dávku 6-12 µg/kg, po které následovala postupná protokolem přesně specifikovaná titrace levosimendanu v dávkách 0,05-0,2 µg/kg/min až do doby 24 hodin, prokázala zlepšení celkového

klinického stavu pacientů s akutní dekompenzací chronického srdečního selhání, u kterých přetrvávala dušnost i přes infuzní diuretickou terapii.

Klinická studie REVIVE byla navržena tak, aby srovnávala efektivitu užití levosimendanu ve spojení s léčebnými standardy proti placebo ve spojení s léčebnými standardy.

Vstupní kritéria zahrnovala pacienty hospitalizované s akutní dekompenzací chronického srdečního selhání, ejekční frakcí levé komory nižší nebo rovnou 35% v období předchozích 12 měsíců a klidovou dušností. Veškerá původní léčba byla povolena, s výjimkou intravenózního milrinonu. Kritéria pro vyloučení ze studie zahrnovala těžkou obstrukci výtokového traktu komor, kardiogenní šok, systolický krevní tlak ≤ 90 mmHg nebo tepovou frekvenci ≥ 120 tepů/minutu (přetrvávající alespoň pět minut) či nutnost mechanické ventilace.

Výsledky zhodnocení primárního cíle prokázaly, že u větší části pacientů došlo ke zlepšení a u menší části pacientů ke zhoršení (hodnota $p = 0,015$), měřeno kombinovaným cílem, kterým bylo přetrvávající zlepšení klinického stavu pacientů za tři časová období: 6 hodin, 24 hodin a 5 dní. Natriuretický peptid typu B v období 24 hodin a dále v průběhu 5 dnů (hodnota $p = 0,001$) významně poklesl v porovnání s placebem spolu s léčebnými standardy.

Ve skupině léčené přípravkem Simdax byla lehce vyšší, ačkoliv statisticky nevýznamná, úmrtnost ve srovnání s kontrolní skupinou v období 90 dnů (15% versus 12%). V následných (post hoc) analýzách byly jakožto faktory zvyšující riziko úmrtí identifikovány systolický krevní tlak < 100 mmHg nebo diastolický krevní tlak < 60 mmHg.

SURVIVE

Dvojitě zaslepená, multicentrická, double-dummy paralelní studie srovnávala mortalitu mezi levosimendanem a dobutaminem u 1327 pacientů s akutní dekompenzací chronického srdečního selhání v období 180 dnů, kteří vyžadovali doplňkovou léčbu při nedostatečné odpovědi na intravenózně podaná diuretika nebo vasodilatátory. Populace pacientů byla přibližně stejná jako populace ve studii REVIVE II, nicméně zde byli zahrnuti pacienti bez předchozí anamnézy srdečního selhání (např. akutní infarkt myokardu) i pacienti, vyžadující mechanickou ventilaci. Přibližně 90% pacientů bylo do studie zařazeno v důsledku klidové dušnosti.

Výsledky studie SURVIVE neprokázaly statisticky signifikantní rozdíl mezi levosimendanem a dobutaminem v celkové úmrtnosti z jakýchkoliv příčin v období 180 dnů {Hazard Ratio = 0,91 (95% interval spolehlivosti [0,74 - 1,13], hodnota $p = 0,401$)}, pátého dne se však vyskytla početní výhoda v celkové úmrtnosti ve prospěch levosimendanu (4% u levosimendanu proti 6% u dobutaminu). Tato výhoda přetrvávala po dobu 31 dnů (12% u levosimendanu proti 14% u dobutaminu) a nejvíce byla vyjádřena u těch pacientů, kteří užívali beta blokátory. U obou léčených skupin byla úmrtnost u pacientů s nízkým výchozím krevním tlakem větší, než u pacientů s vyšším výchozím krevním tlakem.

LIDO

Bylo prokázáno, že podání levosimendanu vede v závislosti na dávce ke vzestupu srdečního výdeje a tepového objemu a k poklesu plicního kapilárního tlaku v zaklínění, průměrného arteriálního tlaku a celkové periferní rezistence.

Ve dvojitě zaslepené multicentrické klinické studii dostávalo 203 pacientů se srdečním selháním se závažně nízkým srdečním výdejem (ejekční frakce $\leq 0,35$, srdeční index $< 2,5$ l/min/m², plicní kapilární tlak v zaklínění [PCWP] > 15 mmHg) a potřebou inotropní podpory levosimendan (úvodní dávka 24 μ g/kg po dobu 10 minut s následnou kontinuální infuzí 0,1-0,2 μ g/kg/min.) nebo dobutamin (5-10 μ g/kg/min) po dobu 24 hodin. Etiologie srdečního selhání byla ischemická choroba u 47 % pacientů; u 45 % pacientů byla zjištěna dilatační idiopatická kardiomyopatie. 76% pacientů mělo klidovou dušnost. Hlavním kritériem pro vyloučení ze studie byl systolický tlak nižší než 90 mmHg a tepová frekvence nad 120/min. Primárním cílem bylo zvýšení srdečního výdeje minimálně o 30% a

současný pokles PCWP $\geq 25\%$ za 24 hodin. Těchto hodnot bylo dosaženo u 28 % pacientů, léčených levosimendanem ve srovnání s 15 % pacientů, léčených dobutaminem ($p=0,025$). Ke zlepšení dušnosti došlo u 68 % pacientů, léčených levosimendanem ve srovnání s 59 % pacientů, léčených dobutaminem. Hodnocení subjektivního pocitu únavy se zlepšilo u 63 % pacientů, léčených levosimendanem proti 47 % pacientů, léčených dobutaminem. Celková mortalita do 31. dne byla 7,8 % po léčbě levosimendanem a 17 % pacientů po léčbě dobutaminem.

RUSSLAN

V další dvojitě slepé multicentrické klinické studii primárně zaměřené na vyhodnocení bezpečnosti léčby, bylo 504 pacientů s dekompenzovaným srdečním selháním po akutním infarktu myokardu, kteří vyžadovali inotropní podporu, léčeno levosimendanem nebo placebem po dobu 6 hodin. Mezi terapeutickými skupinami nebyly zjištěny signifikantní rozdíly ve výskytu hypotenze a ischemie.

Při retrospektivní analýze studií LIDO a RUSSLAN nebyly pozorovány žádné negativní výsledky z hlediska přežívání po dobu až 6 měsíců.

Klinické studie v kardiologii

Níže jsou uvedeny 2 nejrozsáhlejší placebem kontrolované klinické studie.

LEVO-CTS

Ve dvojitě zaslepené placebem kontrolované studii s 882 pacienty podrobujícími se kardiologickému výkonu bylo podání levosimendanu (0,2 mikrogramy/kg/min po dobu 60 minut, poté 0,1 mikrogramu/kg/min po dobu 23 hodin) zahájeno při indukci anestézie u pacientů s předoperační ejekční frakcí levé komory 35 % a méně. Studie nesplnila kombinované primární cílové parametry. Čtyři primární cílové parametry (úmrtí během 30 dnů, renální substituční terapie během 30 dnů, perioperační infarkt myokardu během 5 dnů, použití mechanické srdeční podpory během 5 dnů) se vyskytly u 24,5 % pacientů ve skupině s levosimendanem a u 24,5 % ve skupině s placebem (upravené OR, 1,00; 99% CI, 0,66 až 1,54). Dousložkový primární cílový parametr (úmrtí během 30 dnů, použití mechanické srdeční podpory během 5 dnů) se vyskytl u 13,1 % pacientů ve skupině s levosimendanem a u 11,4 % ve skupině s placebem (upravené OR, 1,18; 96% CI, 0,76 až 1,82). Během 90 dnů se úmrtí vyskytlo u 4,7 % pacientů ve skupině s levosimendanem a u 7,1 % ve skupině s placebem (neupravený poměr rizik, 0,64; 95% CI, 0,37 až 1,13). Hypotenze byla zjištěna u 36 % pacientů ve skupině s levosimendanem a u 33 % ve skupině s placebem. Atriální fibrilace se vyskytla u 38 % pacientů ve skupině s levosimendanem a u 33 % ve skupině s placebem.

LICORN

Multicentrická, randomizovaná, placebem kontrolovaná, dvojitě zaslepená klinická studie iniciovaná investigátorem zahrnovala 336 dospělých pacientů s ejekční frakcí levé komory (LVEF) 40 % a méně plánovaných podstoupit koronární arteriální bypass (s operací chlopně, nebo bez ní). Infuze levosimendanu 0,1 mikrogramu/kg/min bez iniciační dávky byla pacientům podávána po dobu 24 hodin po indukci anestézie. Primární cíl studie byl složen z infuze katecholaminu přetrvávající déle než 48 hodin, potřeba mechanické cirkulační podpory v pooperačním období nebo potřeba renální substituční terapie. Primární parametr se vyskytl u 52 % pacientů ve skupině s levosimendanem a u 61 % ve skupině s placebem (absolutní rozdíl v riziku, -7 %; 95% CI, -17 % až 3 %). Odhadovaný 10% pokles rizika byl většinou spojen s potřebou infuze katecholaminů během 48 hodin. Mortalita během 180 dnů byla 8 % pacientů ve skupině s levosimendanem a 10 % ve skupině s placebem. Hypotenze byla zjištěna u 57 % pacientů ve skupině s levosimendanem a u 48 % ve skupině s placebem. Atriální fibrilace se vyskytla u 50 % pacientů ve skupině s levosimendanem a u 40 % ve skupině s placebem.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecně

Farmakokinetika levosimendanu je lineární při dávkovacím schématu 0,05-0,2 $\mu\text{g/kg/min}$.

Distribuce

Distribuční objem levosimendanu (V_{ss}) je přibližně 0,2 l/kg. Levosimendan se z 97-98% váže na plazmatické bílkoviny, zejména na albumin. Síla vazby na proteiny činí u metabolitu OR-1855 v průměru 39% a u OR-1896 průměrně 42%.

Biotransformace

Levosimendan se zcela metabolizuje a do moči a stolice se vylučuje pouze zanedbatelné množství nezměněné mateřské látky. Levosimendan se primárně metabolizuje konjugací na cyklický nebo N-acetylovaný cysteinylglycin a konjugáty cysteinu. Přibližně 5% dávky se metabolizuje ve střevě redukcí na aminofenylpyridazon (OR-1855), který je po reabsorbci metabolizován N-acetyltransferázou na aktivní metabolit (OR-1896). Stupeň acetylace je geneticky podmíněn. U rychlých acetylátorů je koncentrace metabolitu OR-1896 mírně vyšší než u pomalých acetylátorů. Tento jev však nemá žádný dopad na klinický hemodynamický účinek při podání doporučených dávek.

Jedinými, v systémové cirkulaci významněji detekovatelnými metabolity, které vznikají po užití levosimendanu, jsou OR-1855 a OR-1896. *In vivo* dosahují tyto metabolity rovnováhy v důsledku acetylačních a deacetylačních metabolických pochodů, jež jsou řízeny polymorfním enzymem, N-acetyl transferázou-2. U pomalých acetylátorů převažuje metabolit OR-1855, kdežto u rychlých acetylátorů převažuje metabolit OR-1896. Souhrn expozic těchto dvou metabolitů je u pomalých a rychlých acetylátorů podobný, mezi těmito dvěma skupinami rovněž neexistuje žádný významný rozdíl v hemodynamických účincích. Prodloužené hemodynamické účinky (trvající až 7-9 dní po ukončení 24 hodinové infuze přípravku Simdax) jsou přisuzovány těmto metabolitům.

Studie *in vitro* prokázaly, že levosimendan ani metabolity OR-1855 a OR-1896 neinhibují CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 nebo CYP3A4 v koncentracích, kterých je dosaženo při podávání doporučených dávek. Kromě toho, levosimendan neinhibuje CYP1A1 a OR-1855 ani OR-1896 neinhibují CYP2C8 a CYP2C9. Levosimendan byl prokázán jako inhibitor CYP2C8 (viz bod 4.5). Výsledky studií lékových interakcí u lidí s warfarinem, felodipinem a itrakonazolem potvrdily, že levosimendan neinhibuje CYP3A4 či CYP2C9 a že metabolismus levosimendanu není ovlivněn inhibitory CYP3A.

Eliminace

Clearance levosimendanu je asi 3,0 ml/min/kg a biologický poločas asi 1 hodina. Do moče se vylučuje 54% a do stolice 44% dávky. Více než 95% dávky se vyloučí během jednoho týdne. Zanedbatelné množství (<0,05% dávky) se vyloučí jako nezměněný levosimendan do moče. Cirkulující metabolity OR-1855 a OR-1896 se tvoří a vylučují pomalu. Jejich vrcholové plazmatické koncentrace je dosaženo asi za 2 dny po ukončení infuze s levosimendanem. Biologické poločasy metabolitů činí asi 75-80 hod. Aktivní metabolity levosimendanu, OR-1855 a OR-1896 procházejí konjugací nebo renální filtrací a jsou vylučovány převážně v moči.

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace:

Levosimendan by neměl být kvůli velmi omezeným zkušenostem podáván dětem a dospívajícím do 18 let (viz bod 4.4).

Omezené údaje naznačují, že farmakokinetika levosimendanu po jedné dávce je u dětí (věk 3 měsíce až 6 let) obdobná jako u dospělých. Farmakokinetika aktivních metabolitů nebyla u dětí studována.

Pacienti s poruchou funkce ledvin:

Farmakokinetika levosimendanu byla studována u subjektů s různým stupněm renálního poškození, jež netrpí srdečním selháním. Expozice levosimendanu byla podobná u subjektů s mírným až středně těžkým renálním poškozením i u subjektů na hemodialýze, zatímco u subjektů s těžkým renálním poškozením může být expozice levosimendanu lehce nižší.

Ve srovnání se zdravými subjekty se u subjektů s těžkým renálním poškozením a u pacientů na hemodialýze se nevázaná frakce levosimendanu jevila jako lehce zvýšená a AUC metabolitů (OR-1855 a OR-1896) byly vyšší, dosahovaly až 170%. Předpokládá se, že vliv mírného a středně těžkého renálního poškození na farmakokinetiku OR-1855 a OR-1896 je nižší, než jak je tomu u těžkého renálního poškození.

Levosimendan není možné odstranit dialýzou. Ačkoliv jsou OR-1855 a OR-1896 dialyzovatelné, jejich dialyzační clearance jsou nízké (přibližně 8-23 ml/min) a samotný efekt 4-hodinové dialyzační procedury na celkovou expozici těchto metabolitů je malý.

Pacienti s poruchou funkce jater:

Mezi zdravými subjekty a subjekty s mírným nebo středně těžkým stupněm cirhózy jater nebyly nalezeny žádné rozdíly ve farmakokinetice levosimendanu nebo v jeho vazbě na proteiny. Farmakokinetika levosimendanu, OR-1855 nebo OR-1896 jsou u zdravých subjektů a subjektů se středně těžkým postižením jater (Child-Pugh třída B) podobné, s výjimkou eliminačních poločasů OR-1855 a OR-1896, jež jsou lehce prodloužené u subjektů se středně těžkým poškozením jater.

Populační farmakokinetické analýzy:

Populační analýza neprokázala žádný vliv věku, etnického původu nebo pohlaví na farmakokinetiku levosimendanu. Stejná analýza však odhalila, že distribuční objem a celková clearance závisí na tělesné hmotnosti.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Obvyklé studie sledující všeobecnou toxicitu a genotoxicitu neodhalily při krátkodobém podávání žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studiích na zvířatech nebyl levosimendan teratogenní, způsoboval však celkové snížení stupně osifikace u plodů potkanů a králíků s vývojem anomálií supraokcipitální kosti u králíků. Při podání před těhotenstvím a v časném těhotenství, snižoval levosimendan plodnost (snížení počtu žlutých tělísek a nidací) a vykazoval vývojovou toxicitu (snížení počtu mláďat ve vrhu a zvyšoval počet časných potratů a postnidačních potratů) u samic potkanů. Tyto účinky byly pozorovány při vystavení zvířat klinickým hladinám.

Ve studiích na zvířatech se levosimendan vylučoval do mateřského mléka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Povidon, kyselina citronová, bezvodý ethanol.

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek se nesmí míchat s jinými léčivými přípravky nebo rozpouštědly kromě přípravků vyjmenovaných v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Po naředění

Bylo prokázáno, že chemická a fyzikální stabilita naředěného přípravku je 24 hodin při teplotě do 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska se má přípravek použít okamžitě. Pokud není přípravek použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání naředěného přípravku před jeho použitím jsou na zodpovědnosti uživatele a nemají být delší než 24 hodin při uchovávání při 2-8 °C, pokud k naředění došlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. Uchovávání a doba použitelnosti po naředění nesmí nikdy přesáhnout 24 hodin.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C-8 °C). Chraňte před mrazem.

Barva koncentrátu se může během uchovávání měnit na oranžovou. Pokud jsou dodrženy podmínky pro uchovávání, nedochází ke ztrátě účinnosti a přípravek lze použít až do uvedené doby použitelnosti.

6.5 Druh obalu a obsah balení

- Injekční lahvička z bezbarvého skla třídy I, chlorbutylová nebo brombutylová zátka pokrytá vrstvou z fluoropolymeru, hliníkový uzávěr s polypropylenovým diskem „flip off“, krabička

Velikosti balení

- 1, 4, 10 injekčních lahviček po 5 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Simdax 2,5 mg/ml je určen pouze na jedno použití.

Jako u všech přípravků, používaných parenterálně, je nutno před použitím vizuálně zkontrolovat zabarvení naředěného roztoku a zda neobsahuje částičky látek. K přípravě infuze o koncentraci 0,025 mg/ml smíchejte 5 ml přípravku Simdax 2,5 mg/ml s 500 ml 5% roztoku glukózy.

Simdax 2,5 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok nesmí být ředěn na vyšší koncentraci než 0,05 mg/ml, jak je popsáno níže, z důvodu možné opalescence a precipitace.

K přípravě infuze o koncentraci 0,05 mg/ml smíchejte 10 ml přípravku Simdax 2,5 mg/ml s 500 ml 5% roztoku glukózy.

Následující léčivé přípravky mohou být podávány současně v jedné intravenózní lince:

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

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

41/282/02-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6.11.2002

Datum posledního prodloužení registrace : 23.10.2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

2. 8. 2022