

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

SIMDAX 2,5 mg/ml
infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml infúzneho koncentrátu obsahuje 2,5 mg levosimendanu.

Jedna 5 ml injekčná liekovka obsahuje 12,5 mg levosimendanu.

Pomocná látka so známym účinkom: etanol.
Tento liek obsahuje 785 mg/ml etanolu (alkoholu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát.
Číry žltý alebo oranžový roztok na zriedenie pred podaním.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

SIMDAX je indikovaný na krátkodobú liečbu akútne dekompenzovaného ťažkého chronického srdcového zlyhania v situáciách, kde konvenčná liečba nie je dostatočná a v prípadoch, kde je potrebné použiť inotropný účinok (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

SIMDAX je určený len na použitie v nemocnici. Jeho podávanie je možné iba v nemocničnom zariadení s adekvátnym monitorovacím prístrojovým vybavením a má ho podávať odborník so skúsenosťami s použitím inotropných liekov.

Spôsob podávania

SIMDAX sa musí pred podaním zriediť (pozri časť 6.6).

Infúzia je určená len na intravenózne použitie a môže sa podať do periférnej alebo centrálnej žily.

Dávkovanie

Dávka a dĺžka liečby sa má určiť individuálne podľa klinického stavu a odpovede pacienta.

Nadmerný pokles plniaceho tlaku srdca môže obmedziť odpoveď na levosimendan, závažnú hypovolémiu treba napraviť parenterálnym podaním tekutín.

Liečba sa má začať úvodnou dávkou 6 – 12 µg/kg, podávanou v infúzii trvajúcej dlhšie než 10 minút, po nej má nasledovať kontinuálna infúzia s rýchlosťou 0,1 µg/kg/min (pozri časť 5.1). Pacientom, ktorým sa

na začiatku infúzie súčasne podávajú intravenózne vazodilatanciá alebo inotropné látky alebo ich kombinácia, sa odporúča podať nižšiu úvodnú dávku 6 µg/kg. Vyššie úvodné dávky v rámci vyššie uvedeného intervalu vyvolajú silnú hemodynamickú odpoveď, ktorá sa môže spájať s prechodne zvýšeným výskytom nežiaducich reakcií. Odpoveď pacienta sa má vyhodnotiť po úvodnej dávke alebo v priebehu 30 až 60 minút po začiatku kontinuálnej infúzie a podľa klinických ukazovateľov. Pri nadmernej odpovedi (hypotenzia, tachykardia) sa rýchlosť infúzie môže znížiť na 0,05 µg/kg/min alebo sa môže infúzia prerušiť (pozri časť 4.4). Ak je úvodná dávka dobre tolerovaná a je potrebný zvýšený hemodynamický účinok, dávka v infúzii sa môže zvýšiť na 0,2 µg/kg/min.

Odporúčaná dĺžka infúzie u pacientov s akútne dekompenzovaným ťažkým chronickým srdcovým zlyhaním je 24 hodín. Po prerušení infúzie SIMDAXu sa nepozorovali žiadne príznaky vývoja tolerance na liečbu alebo rebound fenoménu. Hemodynamické účinky pretrvávajú najmenej 24 hodín a môžu sa pozorovať až do 9 dní po ukončení 24-hodinovej infúzie (pozri časť 4.4).

Skúsenosti s opakovaným podávaním SIMDAXu sú obmedzené. Sú iba obmedzené skúsenosti s použitím SIMDAXu v kombinácii s inými vazoaktívnymi látkami, vrátane inotropných látok (s výnimkou digoxínu) (pozri časť 4.4).

V rámci štúdie REVIVE sa nižšia úvodná dávka (6 µg/kg) podávala v prípade súčasnej liečby vazoaktívnymi látkami (pozri časti 4.4, 4.5 a 5.1).

Monitorovanie liečby

V súlade s bežnou lekárskou praxou sa musí počas liečby monitorovať EKG, krvný tlak, srdcová frekvencia a merať množstvo vylúčeného moču.

Monitorovanie týchto parametrov sa odporúča minimálne 3 dni po ukončení infúzie alebo kým sa stav pacienta klinicky nestabilizuje (pozri časť 4.4).

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa odporúča monitorovanie minimálne 5 dní.

Starší pacienti

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek

SIMDAX sa musí používať s opatnosťou u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek. Pacientom s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) sa SIMDAX nesmie podávať (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

SIMDAX sa musí používať s opatnosťou u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene, u týchto pacientov avšak nie je potrebná úprava dávky. Pacientom s ťažkou poruchou funkcie pečene sa SIMDAX nesmie podávať (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť levosimendanu u detí (vo veku < 18 rokov) nie je stanovená. Súčasne dostupné údaje sú popísané v časti 5.2, no nie sú vydané žiadne odporúčenia na dávkovanie.

V tabuľke 1 sú uvedené podrobné informácie o rýchlosti infúzie úvodných a udržiavacích dávok infúzií SIMDAXu nariedeného na koncentráciu 0,05 mg/ml:

Tabuľka 1

Telesná hmotnosť pacienta (kg)	Rýchlosť úvodnej dávky podávanej ako 10 min infúzia (ml/hod)		Rýchlosť udržiavacej infúzie (ml/hod)		
	Úvodná dávka 6 µg/kg	Úvodná 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 tabuľke 2 sú uvedené podrobné informácie o rýchlosti infúzie úvodných a udržiavacích dávok infúzií SIMDAXu, nariadeného na koncentráciu 0,025 mg/ml:

Tabuľka 2

Hmotnosť pacienta (kg)	Rýchlosť úvodnej dávky podávanej ako 10 min infúzia (ml/hod)		Rýchlosť udržiavacej dávky (ml/hod)		
	Úvodná dávka 6 µg/kg	Úvodná 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 Kontraindikácie

Precitlivenosť na levosimendan alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Ťažká hypotenzia a tachykardia (pozri časti 4.4 a 5.1).

Významné mechanické prekážky ovplyvňujúce plnenie alebo výtok z komôr, alebo oboje.

Ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) a ťažká porucha funkcie pečene.

Arytmia typu *torsades de pointes* v anamnéze.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hemodynamickým účinkom levosimendanu, ktorý môže byť výraznejší na začiatku liečby, môže byť pokles systolického a diastolického krvného tlaku, preto sa má levosimendan používať s opatrnosťou u pacientov s nízkym systolickým alebo diastolickým tlakom krvi na začiatku liečby alebo s rizikom

hypotenznej epizódy. U týchto pacientov sa odporúčajú konzervatívnejšie dávkovacie režimy. Lekári majú upraviť dávku a trvanie liečby tak, aby zodpovedali klinickému stavu a odpovedi pacienta na liečbu (pozri časti 4.2, 4.5 a 5.1).

Pred infúziou levosimendanu sa má upraviť ťažká hypovolémia. Ak sa spozorujú mimoriadne zmeny tlaku krvi alebo srdcovej frekvencie, rýchlosť infúzie sa má znížiť alebo sa má infúzia prerušiť.

Priaznivé hemodynamické účinky na srdcový výdaj a pľúcny kapilárny tlak v zaklinení pretrvávajú najmenej počas 24 hodín po ukončení infúzie. Presný čas trvania všetkých hemodynamických účinkov nie je stanovený, účinky na krvný tlak zvyčajne pretrvávajú 3-4 dni a účinky na tepovú frekvenciu 7-10 dní. Je to čiastočne spôsobené prítomnosťou aktívnych metabolitov, ktoré dosahujú maximálne plazmatické koncentrácie asi 48 hodín po ukončení infúzie. Interakcie v eliminácii aktívnych metabolitov môžu spôsobiť výraznejšie a predĺžené hemodynamické účinky. Odporúča sa neinvazívne monitorovanie pacienta minimálne 4-5 dní po ukončení infúzie alebo pokým nie je pacient klinicky stabilizovaný. Odporúča sa, aby monitorovanie pokračovalo dovtedy, kým zníženie tlaku krvi nedosiahne maximum a tlak krvi sa nezačne opäť zvyšovať. Ak sú akékoľvek príznaky pokračujúceho znižovania tlaku krvi, pacienta je potrebné monitorovať dlhšie ako 5 dní. Monitorovanie však môže byť kratšie ako 5 dní, ak je pacient klinicky stabilný. U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek a u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene môže byť potrebné predĺženie obdobia monitorovania.

SIMDAX sa má podávať so zvýšenou opatrnosťou pacientom s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sú k dispozícii iba obmedzené údaje o vylučovaní aktívnych metabolitov. Porucha funkcie obličiek môže viesť k zvýšeným koncentráciám metabolitov, čo môže mať za následok výraznejší a predĺžený hemodynamický účinok SIMDAXu (pozri časť 5.2).

SIMDAX sa má podávať so zvýšenou opatrnosťou pacientom s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. Poškodenie funkcie pečene môže viesť k predĺženej expozícii aktívnym metabolitom, čo môže mať za následok výraznejší a predĺžený hemodynamický účinok (pozri časť 4.3 a 5.2).

Infúzia SIMDAXu môže spôsobiť zníženie koncentrácie sérového draslíka. Pred podaním SIMDAXu sa preto majú upraviť nízke koncentrácie sérového draslíka a počas liečby sa majú monitorovať. Tak ako u iných liekov používaných na liečbu srdcového zlyhania, aj podanie infúzie SIMDAXu môže viesť k zníženiu hematokritu a hladiny hemoglobínu. Pacientom s ischemickou chorobou srdca a súčasnou anémiou sa má preto SIMDAX podávať s opatrnosťou.

Infúzia SIMDAXu sa má používať s opatrnosťou u pacientov s tachykardiou, fibriláciou predsiení s rýchlou odpoveďou komôr alebo potenciálne život ohrozujúcimi arytmiami.

Skúsenosti s opakovaným podávaním SIMDAXu sú obmedzené. Skúsenosti so súčasným použitím vazoaktívnych látok, vrátane inotropných látok (s výnimkou digoxínu), sú obmedzené. U každého pacienta sa má individuálne zhodnotiť pomer prínosu a rizika liečby. V súlade s bežnou lekárskou praxou je z dôvodu možného zvýšenia rizika vzniku hypotenzie potrebné levosimendan používať s opatrnosťou, ak sa podáva spolu s inými intravenózne podávanými vazoaktívnymi látkami.

SIMDAX sa má podávať s opatrnosťou a za starostlivého monitorovania EKG pacientom s prebiehajúcou koronárnou ischémiou, s dlhým QTc intervalom bez ohľadu na jeho etiológiu alebo pri súčasnom podávaní s liekmi predlžujúcimi QTc interval (pozri časť 4.9).

Použitie levosimendanu pri kardiogénnom šoku sa neštudovalo.

Nie sú dostupné informácie o použití SIMDAXu pri nasledovných ochoreniach: reštrikčná kardiomyopatia, hypertrofická kardiomyopatia, ťažká insuficiencia mitrálnej chlopne, ruptúra myokardu, srdcová tamponáda a infarkt pravej komory.

SIMDAX sa nemá podávať deťom, pretože sú iba veľmi obmedzené skúsenosti s jeho použitím u detí a dospievajúcich do 18 rokov (pozri časť 5.2).

Obmedzené skúsenosti s podávaním SIMDAXu sú u pacientov s ťažkým srdcovým zlyhaním čakajúcich na transplantáciu srdca.

Tento liek obsahuje 3 925 mg alkoholu (bezvodého etanolu) v každej 5 ml injekčnej liekovke, čo zodpovedá približne 98 % V. Množstvo v jednej 5 ml injekčnej liekovke tohto lieku zodpovedá 99,2 ml piva alebo 41,3 ml vína.

Škodlivý pre ľudí trpiacich alkoholizmom.

Treba vziať do úvahy u tehotných alebo dojčiacich žien, detí a vysoko rizikových skupín, ako sú pacienti s ochorením pečene alebo epilepsiou. Množstvo alkoholu v tomto lieku môže meniť účinky ďalších liekov. Pretože sa tento liek zvyčajne podáva pomaly počas 24 hodín, účinky alkoholu sa môžu znížiť.

V prípade, že pacient s priemernou hmotnosťou 80 kg dostane maximálnu dávku, potom sa podajú približne 2 injekčné liekovky Simdaxu za 24 hodín.

4.5 Liekové a iné interakcie

V súlade s bežnou lekárskou praxou sa má levosimendan používať s opatrnosťou, keď sa podáva s inými intravenóznymi vazoaktívnymi látkami vzhľadom na potenciálne zvýšené riziko hypotenzie (pozri časť 4.4).

Možné interakcie medzi aktívnymi metabolitmi OR-1855 a OR-1896 a inými liekmi s hemodynamickými účinkami môžu spôsobiť silnejší a predĺžený hemodynamický účinok. Trvanie tohto účinku môže byť dlhšie než zvyčajný účinok infúzie levosimendanu trvajúcej 7 – 9 dní.

Pri populačnej analýze pacientov užívajúcich digoxín a SIMDAX sa nespozorovali žiadne farmakokinetické interakcie. Infúzia SIMDAXu sa môže použiť bez straty terapeutickú účinnosti u pacientov užívajúcich betablokátory. Pri súčasnom podaní levosimendanu a izosorbid-mononitrátu zdravým dobrovoľníkom sa zistila významná ortostatická hypotenzia.

U levosimendanu bola *in vitro* preukázaná inhibícia CYP2C8, a preto nie je možné vylúčiť eventúálne zvýšenie expozície súbežne podanému lieku primárne metabolizovanému CYP2C8. Preto je potrebná opatrnosť pri súbežnom podávaní levosimendanu s citlivými substrátmi CYP2C8, ako sú loperamid, pioglitazón, repaglinid a enzalutamid.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú žiadne skúsenosti s podávaním levosimendanu gravidným ženám. Štúdie na zvieratách preukázali toxické účinky na reprodukciu (pozri časť 5.3). Z tohto dôvodu sa smie podať levosimendan gravidným ženám iba vtedy, ak prínos pre matku preváži možné riziko pre plod.

Laktácia

Informácie o použití lieku u dojčiacich žien po jeho uvedení na trh uvádzajú, že aktívne metabolity levosimendanu OR-1896 a OR-1855 sa vylučujú do materského mlieka a boli zistené v mlieku najmenej 14 dní po začiatku 24-hodinovej infúzie levosimendanu. Ženy, ktoré dostávajú levosimendan, nemajú dojčiť, aby sa predišlo potenciálnym kardiovaskulárnym nežiaducim účinkom u dieťaťa.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Netýka sa.

4.8 Nežiaduce účinky

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách u pacientov s akútne dekompenzovaným ťažkým chronickým srdcovým zlyhaním (program REVIVE) malo nežiaduce reakcie 53 % pacientov, najčastejšie z nich boli komorová tachykardia, hypotenzia a bolesť hlavy.

V kontrolovanej klinickej štúdii s dobutamínom s pacientmi s akútne dekompenzovaným ťažkým chronickým srdcovým zlyhaním (SURVIVE) malo nežiaduce reakcie 18 % pacientov, najčastejšie z nich boli komorová tachykardia, fibrilácia predsiení, hypotenzia, komorové extrasystoly, tachykardia a bolesť hlavy.

V tabuľke 3 sú uvedené nežiaduce reakcie pozorované minimálne u 1 % pacientov počas klinických štúdií REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO, RUSSLAN, 300105 a 3001024. Ak bol výskyt ktorejkoľvek udalosti v individuálnej štúdii vyšší, ako sa pozoroval v iných štúdiách, potom sa vyšší výskyt uvádza v tabuľke.

Nežiaduce účinky, ktoré sa považujú prinajmenšom v príčinnom vzťahu s použitím levosimendanu sú uvedené podľa triedy orgánového systému a frekvencie výskytu s použitím nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$).

Tabuľka 3 Súhrn nežiaducich reakcií identifikovaných pri používaní lieku Simdax v klinických štúdiách a údajoch po uvedení lieku na trh

Trieda orgánového systému	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy imunitného systému	neznáme	precitlivenosť
Poruchy metabolizmu a výživy	časté	hypokaliémia
Psychické poruchy	časté	nespavosť
Poruchy nervového systému	veľmi časté časté	bolesť hlavy závrat
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	veľmi časté časté	komorová tachykardia srdcové zlyhanie ischémia myokardu fibrilácia predsiení tachykardia komorové extrasystoly extrasystoly
Poruchy ciev	veľmi časté	hypotenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	časté	nauzea konstipácia hnačka vracanie
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	časté	pokles hemoglobínu

Nežiaduce reakcie po uvedení lieku na trh:

Po uvedení lieku do klinickej praxe sa u pacientov, ktorým sa podal SIMDAX, hlásila fibrilácia komôr.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie SIMDAXom môže vyvolať hypotenziu a tachykardiu. V klinických štúdiách so SIMDAXom sa hypotenzia úspešne liečila vazopresorickými látkami (napr. dopamín u pacientov s kongestívnym zlyhaním srdca a noradrenalín u pacientov po kardiochirurgickom zákroku). Excesívny pokles plniaceho tlaku srdca môže obmedziť odpoveď na SIMDAX a môže sa liečiť parenterálnym podaním tekutín. Vysoké dávky (0,4 µg/kg/min a vyššie) a infúzie trvajúce dlhšie ako 24 hodín zvyšujú srdcovú frekvenciu a sú niekedy spojené s predĺžením QTc intervalu. V prípade predávkovania SIMDAXom sa má zabezpečiť nepretržité monitorovanie EKG, opakované stanovenie sérových hladín elektrolytov a invazívne hemodynamické monitorovanie. Predávkovanie SIMDAXom vedie k zvýšeniu plazmatických koncentrácií aktívneho metabolitu, čo môže mať za následok výraznejší a predĺžený účinok na srdcovú frekvenciu, vyžadujúci zodpovedajúce predĺženie obdobia sledovania pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: kardiaká, iné kardiotoniká (kalciové senzibilizátory)

ATC kód: C01CX08

Farmakodynamické účinky

Levosimendan zvyšuje citlivosť kontraktilných proteínov na kalcium väzbou na kardiálny troponín C kalcium-dependentným spôsobom. Levosimendan zvyšuje kontrakčnú silu, ale nezhoršuje relaxáciu komôr. Okrem toho levosimendan otvára ATP-senzitívne draslíkové kanály v hladkej svalovine ciev, a tým vyvoláva vazodilatáciu systémových a koronárnych arteriálnych rezistentných ciev a systémových kapacitných žíl. Levosimendan je selektívny inhibitor fosfodiesterázy III *in vitro*. Význam tohto javu v terapeutických koncentráciách nie je jasný. U pacientov so srdcovým zlyhaním vedú pozitívne inotropné a vazodilatačné účinky levosimendanu k zvýšeniu kontrakčnej sily a redukcii “preload“ aj “afterload“ aj sťah, bez opačného ovplyvnenia diastolickej funkcie. Levosimendan aktivuje stuhnutý myokard u pacientov po perkutánnej transluminálnej koronárnej angioplastike alebo trombolýze.

Štúdie hemodynamiky u zdravých dobrovoľníkov a u pacientov so stabilným a nestabilným srdcovým zlyhaním preukázali od dávky závislý účinok levosimendanu podaného intravenózne ako úvodná dávka (3 µg/kg až 24 µg/kg) a ako udržiavacia infúzia (0,05 až 0,2 µg/kg/min). V porovnaní s placebom levosimendan zvýšil srdcový výdaj, vývrhový objem, ejekčnú frakciu a srdcovú frekvenciu a znížil systolický krvný tlak, diastolický krvný tlak, pľúcny kapilárny tlak v zaklinení, tlak v pravej predsieni a periférny cievny odpor.

Infúzia SIMDAXu zvyšuje u pacientov po chirurgickom zákroku na koronárnych tepnách prietok krvi v koronárnom riečišti a zlepšuje perfúziu myokardu u pacientov so srdcovým zlyhaním. Tieto priaznivé účinky sa dosiahnu bez signifikantného zvýšenia spotreby kyslíka v myokarde. Liečba infúziou SIMDAXom u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním významne znižuje cirkulujúce hladiny endotelínu-1. Pri odporúčaných rýchlostiach infúzie nezvyšuje plazmatické hladiny katecholamínov.

Klinické štúdie pri akútnom zlyhaní srdca

SIMDAX sa hodnotil v klinických štúdiách zahŕňajúcich viac ako 2 800 pacientov so srdcovým zlyhaním. Účinnosť a bezpečnosť SIMDAXu na liečbu akútne dekompenzovaného ťažkého chronického srdcového zlyhania sa stanovila v nasledovných randomizovaných, dvojito zaslepených nadnárodných klinických štúdiách:

Program REVIVE

REVIVE I

V dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej pilotnej štúdii so 100 pacientmi s akútne dekompenzovaným ťažkým chronickým srdcovým zlyhaním, ktorým sa podala 24-hodinová infúzia SIMDAXu, bol priaznivý účinok (hodnotený ako klinický kombinovaný koncový ukazovateľ) vyšší u pacientov, ktorým sa podal SIMDAX, v porovnaní s tými, ktorí dostali placebo a štandardnú starostlivosť.

REVIVE II

Dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná kľúčová štúdia so 600 pacientmi, ktorým sa podala 10-minútová úvodná dávka 6 až 12 µg/kg, po ktorej nasledovala protokolom špecifikovaná postupná titrácia levosimendanu 0,05 µg/kg až 0,2 µg/kg/min trvajúca až 24 hodín, preukázala zlepšenie klinického stavu pacientov s akútne dekompenzovaným chronickým srdcovým zlyhaním dyspnoickým po intravenózne diuretickej liečbe.

Klinický program REVIVE bol dizajnovaný tak, aby sa pri liečbe akútne dekompenzovaného ťažkého chronického srdcového zlyhania porovnala účinnosť levosimendanu a štandardnej starostlivosti oproti placebo a štandardnej starostlivosti.

Na základe vstupných kritérií boli do programu zaradení hospitalizovaní pacienti s akútne dekompenzovaným ťažkým chronickým srdcovým zlyhaním, ejekčnou frakciou ľavej komory $\leq 35\%$ v priebehu predchádzajúcich 12 mesiacov a s pokojovým dyspnoe. Akceptovali sa akékoľvek východiskové liečby s výnimkou intravenózne podávaného milrinonu. Medzi exklúzne kritéria patrila ťažká obštrukcia výtoku z komôr, kardiogénny šok, systolický krvný tlak ≤ 90 mmHg alebo srdcová frekvencia ≥ 120 úderov za minútu (pretrvávajúca aspoň 5 minút) alebo potreba mechanickej ventilácie.

Výsledky primárneho koncového ukazovateľa preukázali, že u väčšej časti pacientov došlo k zlepšeniu a u menšej časti pacientov k zhoršeniu stavu (hodnota $p = 0,015$), keď sa výsledky hodnotili klinickým kombinovaným koncovým ukazovateľom odrážajúcim pretrvávajúce prínosy pre klinický stav pacientov po 6 hodinách, 24 hodinách a 5 dňoch. V porovnaní s placebom a štandardnou starostlivosťou bol náatrietický peptid typu B signifikantne redukovaný po 24 hodinách aj 5 po dňoch (hodnota $p = 0,001$).

Skupina so SIMDAXom mala po 90 dňoch nepatrne vyššiu úmrtnosť v porovnaní s kontrolnou skupinou (15 % proti 12 %), aj keď nie signifikantne. *Post hoc* analýzy identifikovali ako faktory zvyšujúce riziko mortality východiskový systolický tlak krvi < 100 mmHg alebo východiskový diastolický tlak krvi < 60 mmHg.

SURVIVE

V multicentrickej paralelnej štúdii, dvojito zaslepenej metódou “double-dummy“, porovnávajúcej levosimendan s dobutamínom sa hodnotila mortalita na 180. deň u 1327 pacientov s akútne dekompenzovaným ťažkým chronickým srdcovým zlyhaním, ktorí potrebovali ďalšiu liečbu po neadekvátnej odpovedi na intravenózne diuretiká alebo vazodilatanciá. Populácia pacientov bola spravidla podobná pacientom v štúdii REVIVE II. Boli však zaradení pacienti bez predchádzajúceho zlyhania srdca v anamnéze (t. j. akútny infarkt myokardu), ako aj pacienti vyžadujúci mechanicke ventilácie. Približne 90 % zaradených pacientov malo pokojové dyspnoe.

Výsledky SURVIVE nepreukázali štatisticky signifikantný rozdiel medzi levosimendanom a dobutamínom pri hodnotení mortality z akýchkoľvek príčin po 180 dňoch {Hazard Ratio = 0,91 (95 %

CI [0,74, 1,13] hodnota $p = 0,401$). Avšak na 5. deň preukázal levosimendan nižšiu mortalitu (4 %) v porovnaní s dobutamínom (6 %). Táto výhoda pretrvávala počas 31-dňového obdobia (12 % pri levosimendane *versus* 14 % pri dobutamíne) a bola najvýznamnejšia u tých pacientov, ktorým sa na začiatku liečby podávali betablokátory. V oboch hodnotených skupinách mali pacienti s nízkym východiskovým tlakom krvi vyššiu úmrtnosť ako pacienti s vyšším východiskovým tlakom krvi.

LIDO

Preukázalo sa, že podávanie levosimendanu vedie k zvýšeniu kardiálneho výdaja a systolického objemu ako aj k zníženiu pľúcneho kapilárneho tlaku v zaklinení, priemerného arteriálneho tlaku a celkovej periférnej rezistencie v závislosti od dávky.

V dvojito zaslepenej multicentrickej štúdií 203 pacientov so srdcovým zlyhaním so závažne nízkym srdcovým výdajom (ejekčná frakcia $\leq 0,35$, kardiálny index $< 2,5$ l/min/m², pľúcny kapilárny tlak v zaklinení (PCWP) > 15 mmHg) s potrebou inotropnej podpory dostávalo levosimendan (úvodná dávka 24 µg/kg počas 10 minút s následnou kontinuálnou infúziou 0,1-0,2 µg/kg/min) alebo dobutamín (5-10 µg/kg/min) počas 24 hodín. Etiológia srdcového zlyhania bola ischemická choroba u 47 % pacientov, idiopatická dilatčná kardiomyopatia u 45 % pacientov. U 76 % pacientov sa vyskytlo pokojové dyspnoe. Hlavné kritérium pre vylúčenie zo štúdie bol systolický tlak nižší ako 90 mmHg a srdcová frekvencia nad 120/min. Primárnym cieľom bolo zvýšenie srdcového výdaja o minimálne 30 % a súčasné zníženie PCWP o minimálne 5 % za 24 hodín. Tieto hodnoty sa dosiahli u 28 % pacientov liečených levosimendanom oproti 15 % pacientov liečených dobutamínom ($p = 0,025$). K zlepšeniu dýchavičnosti došlo u 68 % symptomatických pacientov liečených levosimendanom oproti 59 % pacientov liečených dobutamínom. Skóre únavy sa zlepšilo u 63 % pacientov liečených levosimendanom a u 47 % pacientov liečených dobutamínom. Celková mortalita do 31. dňa bola 7,8 % po liečbe levosimendanom a 17 % po liečbe dobutamínom.

RUSSLAN

V ďalšej dvojito zaslepenej multicentrickej štúdií, primárne zameranej na vyhodnotenie bezpečnosti, sa podával počas 6 hodín levosimendan alebo placebo 504 pacientom s dekompenzovaným srdcovým zlyhaním po akútnom infarkte myokardu, ktorí vyžadovali inotropnú podporu. Nezistili sa významné rozdiely vo výskyte hypotenzie a ischemie medzi liečebnými skupinami.

Pri retrospektívnej analýze štúdií LIDO a RUSSLAN sa nepozorovali nežiaduce účinky z hľadiska prežívania po dobu až 6 mesiacov.

Klinické štúdie v kardiochirurgii

Nižšie sú uvedené 2 najrozsiahlejšie placebom kontrolované klinické štúdie.

LEVO-CTS

V dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdií s 882 pacientmi podrobujúcimi sa kardiochirurgickému výkonu sa podanie levosimendanu (0,2 mikrogramy/kg/min počas 60 minút, potom 0,1 mikrogram/kg/min počas 23 hodín) začalo pri indukcii anestézie u pacientov s predoperačnou ejekčnou frakciou ľavej komory 35 % a menej. Štúdia nesplnila kombinované primárne cieľové parametre. Štyri primárne cieľové parametre (úmrť v priebehu 30 dní, substitučná terapia obličiek v priebehu 30 dní, perioperačný infarkt myokardu v priebehu 5 dní, použitie mechanickej srdcovej podpory v priebehu 5 dní) sa vyskytli u 24,5 % pacientov v skupine s levosimendanom a u 24,5 % v skupine s placebom (upravené OR, 1,00; 99% CI, 0,66 až 1,54). Dva primárne cieľové parametre (úmrť v priebehu 30 dní, použitie mechanickej srdcovej podpory v priebehu 5 dní) sa vyskytli u 13,1 % pacientov v skupine s levosimendanom a u 11,4 % v skupine s placebom (upravená miera pravdepodobnosti, 1,18; 96 % CI, 0,76 až 1,82). Počas 90 dní sa úmrť vyskytla u 4,7 % pacientov v skupine s levosimendanom a u 7,1 % v skupine s placebom (upravený pomer rizík, 0,64; 95 % CI, 0,37 až 1,13). Hypotenzia bola zistená u 36 %

pacientov v skupine s levosimendanom au 33 % v skupine s placebom. Atriálna fibrilácia sa vyskytla u 38 % pacientov v skupine s levosimendanom au 33 % v skupine s placebom.

LICORN

Multicentrická, randomizovaná, placebom kontrolovaná, dvojito zaslepená klinická štúdia iniciovaná investigátorov zahŕňala 336 dospelých pacientov s ejekčnou frakciou ľavej komory (LVEF) 40 % a menej plánovaných na koronárny arteriálny bypass (s operáciou chlopne alebo bez nej). Infúzia levosimendanu 0,1 mikrogramu/kg/min bez iniciačnej dávky sa pacientom podávala 24 hodín po indukcii anestézie. Primárny kombinovaný výsledok bol infúzia katecholamínu pretrvávajúca dlhšie ako 48 hodín, potreba mechanickej cirkulačnej podpory v pooperačnom období alebo potreba obličkovej substitučnej terapie. Primárny výstup sa vyskytol u 52 % pacientov v skupine s levosimendanom au 61 % v skupine s placebom (absolútny rozdiel v riziku, -7 %; 95 % CI, -17 % až 3 %). Odhadovaný 10% pokles rizika bol väčšinou spojený s potrebou infúzie katecholamínov počas 48 hodín. Počas 180 dní bola mortalita 8 % pacientov v skupine s levosimendanom a 10 % v skupine s placebom. Hypotenzia bola zistená u 57 % pacientov v skupine s levosimendanom au 48 % v skupine s placebom. Atriálna fibrilácia sa vyskytla u 50 % pacientov v skupine s levosimendanom au 40 % v skupine s placebom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecne

Farmakokinetika levosimendanu je lineárna v terapeutickom dávkovacom rozsahu 0,05 - 0,2 µg/kg/min.

Distribúcia

Distribučný objem levosimendanu (V_{ss}) je približne 0,2 l/kg. 97 až 98 % levosimendanu sa viaže na plazmatické bielkoviny, primárne na albumín. U pacientov bola priemerná hodnota väzby metabolitu OR-1855 na proteíny 39 % a metabolitu OR-1896 42 %.

Biotransformácia

Levosimendan sa kompletne metabolizuje, do moču a stolice sa vylučuje zanedbateľné množstvo nezmenenej materskej látky. Levosimendan sa primárne metabolizuje konjugáciou na cyklický alebo N-acetylovaný cysteínglycín a konjugáty glycínu. Približne 5 % podanej dávky sa metabolizuje v črevách redukciou na aminofenylpyridazinón (OR-1855), ktorý sa po reabsorpcii metabolizuje N-acetyltransferázou na aktívny metabolit (OR-1896). Stupeň acetylácie je geneticky podmienený. U rýchlych acetylátorov je koncentrácia metabolitu OR-1896 mierne vyššia ako u pomalých acetylátorov. Tento jav však nemá žiadny dôsledok na klinický hemodynamický účinok pri podaní odporúčaných dávok.

Jediné významné detekovateľné metabolity v systémovej cirkulácii po podaní levosimendanu sú OR-1855 a OR-1896. Vznikajú acetyláciou a deacetyláciou regulovanou polymorfným enzýmom N-acetyltransferáza-2. *In vivo* dosahujú tieto metabolity rovnovážny stav. U pomalých acetylátorov prevažuje metabolit OR-1855, kým u rýchlych acetylátorov prevažuje metabolit OR-1896. Celková expozícia týmto dvom metabolitom u pomalých a rýchlych acetylátorov je podobná a v hemodynamických účinkoch nie je medzi týmito dvoma skupinami rozdiel. Predĺžené hemodynamické účinky (pretrvávajúce 7 až 9 dní po ukončení 24-hodinovej infúzie SIMDAXu) sa pripisujú týmto metabolitom.

In vitro štúdie preukázali, že levosimendan, OR-1855 a OR-1896 neinhibujú CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 alebo CYP3A4 v koncentráciách dosiahnutých pri odporúčanom dávkovaní. Okrem toho levosimendan neinhibuje CYP1A1 a ani OR-1855 a OR-1896 neinhibujú CYP2C8 alebo CYP2C9. Levosimendan sa preukázal ako inhibítor CYP2C8 (pozri časť 4.5). Výsledky štúdií liekových interakcií s warfarínom, felodipínom a itrakonazolom u ľudí potvrdili, že levosimendan neinhibuje CYP3A4 alebo CYP2C9 a metabolismus levosimendanu nie je ovplyvnený inhibítormi CYP3A.

Eliminácia

Klírens levosimendanu je asi 3,0 ml/min/kg a polčas asi 1 hodina. 54 % dávky sa vylučuje do moču a 44 % do stolice. Viac ako 95 % podanej dávky sa vylúči v priebehu jedného týždňa. Zanedbateľné množstvo (< 0,05 % dávky) sa vylúči ako nezmenený levosimendan do moču. Cirkulujúce metabolity OR-1855 a OR-1896 sa tvoria a vylučujú pomaly. Vrcholová plazmatická koncentrácia je dosiahnutá asi 2 dni po ukončení infúzie levosimendanu. Polčasy metabolitov sú asi 75 až 80 hodín. Aktívne metabolity levosimendanu, OR-1855 a OR-1896, podstúpia konjugáciu alebo renálnu filtráciu a vylúčia sa najmä močom.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

Levosimendan sa nemá z dôvodu veľmi obmedzených skúseností podávať deťom a dospievajúcim do 18 rokov (pozri časť 4.4).

Obmedzené údaje naznačujú, že farmakokinetika levosimendanu po jednorazovej dávke u detí (vek 3 mesiace až 6 rokov) je podobná ako u dospelých. Farmakokinetika aktívnych metabolitov u detí sa neštudovala.

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika levosimendanu sa študovala u pacientov s rôznymi stupňami poruchy funkcie obličiek, ktorí nemali srdcové zlyhanie. Expozícia levosimendanu bola podobná u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek a u hemodialyzovaných pacientov, zatiaľ čo expozícia levosimendanu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek môže byť trochu nižšia.

V porovnaní so zdravými jedincami sa neviazaná frakcia levosimendanu zdala byť mierne zvýšená a AUC metabolitov (OR-1855 a OR-1896) bola u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek a u hemodialyzovaných pacientov až o 170 % vyššia. Predpokladá sa, že mierna až stredne ťažká porucha funkcie obličiek má na farmakokinetiku OR-1855 a OR-1896 menší vplyv ako ťažká porucha funkcie obličiek.

Levosimendan je dialýzou neodstrániteľný. OR-1855 a OR-1896 sú dialýzou odstrániteľné, avšak dialyzačné klírensy sú nízke (približne 8 až 23 ml/min) a celkový účinok 4-hodinovej dialýzy na celkovú expozíciu týmto metabolitom je malý.

Porucha funkcie pečene

Nezistili sa rozdiely vo farmakokinetike levosimendanu alebo jeho väzbe na proteíny u pacientov s miernou až stredne ťažkou cirhózou v porovnaní so zdravými jedincami. Farmakokinetika levosimendanu, OR-1855 a OR-1896 u zdravých jedincov a pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (skupina B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) je podobná, s výnimkou polčasov vylučovania metabolitov OR-1855 a OR-1896, ktoré sú u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nepatrne predĺžené.

Populačná analýza nepreukázala žiadny vplyv veku, etnického pôvodu alebo pohlavia na farmakokinetiku levosimendanu. Rovnaká analýza však preukázala, že distribučný objem a celkový klírens sú závislé od telesnej hmotnosti.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Obvyklé štúdie celkovej toxicity a genotoxicity nepreukázali žiadne zvláštne riziko u ľudí pri krátkodobom používaní.

V štúdiách na zvieratách levosimendan nebol teratogénny, spôsoboval však celkové zníženie stupňa osifikácie u plodov potkanov a králikov, s vývojom anomálií supraokcipitálnej kosti u králikov. Pri podávaní pred graviditou a vo včasnom štádiu gravidity levosimendan znížil fertilitu (znižoval počet

žltých teliesok a nidácií) a preukázal vývojovú toxicitu (pokles počtu mláďat vo vrhu a zvýšený počet včasných resorpcií a postnidačných strát) u samíc potkanov. Tieto účinky sa pozorovali pri vystavení zvierat klinickým koncentráciám.

V štúdiách na zvieratách sa zistilo, že levosimendan sa vylučuje do materského mlieka.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

povidón
kyselina citrónová
etanol, bezvodý

6.2 Inkompatibility

SIMDAX sa nesmie miešať s inými liekmi alebo rozpúšťadlami okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Injekčné liekovky s chlórbutylovou gumovou zátkou: 3 roky
Injekčné liekovky s brómbutylovou gumovou zátkou: 2 roky

Čas použiteľnosti po nariadení

Preukázalo sa, že nariadený liek je chemicky a fyzikálne stabilný 24 hodín pri uchovávaní pri teplote do 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má nariadený liek použiť okamžite. Ak sa nepodá okamžite, čas a podmienky uchovávania pred použitím sú na zodpovednosti používateľa a nemajú byť dlhšie ako 24 hodín pri uchovávaní pri teplote 2 °C - 8 °C, ak sa riedenie neuskutočnilo za kontrolovaných a overených aseptických podmienok. Uchovávanie a čas použiteľnosti po nariadení nemajú nikdy presiahnuť 24 hodín.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C - 8 °C). Neuchovávať v mrazničke.

Farba koncentráту sa môže počas uchovávania meniť na oranžovú. Ak sa dodržia odporúčané podmienky uchovávania, nedochádza k strate účinnosti a koncentrát sa môže použiť až do vyznačeného času použiteľnosti.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka zo skla typu I, chlórbutylová alebo brómbutylová gumová zátku s fluoropolymérovým filmom.

Veľkosť balenia

1, 4, 10 injekčných liekoviek po 5 ml

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

SIMDAX 2,5 mg/ml infúzny koncentrát je určený iba na jednorazové použitie.

Tak ako u všetkých parenterálnych liekov, je potrebné pred podaním vizuálne skontrolovať sfarbenie nariedeného roztoku a overiť, či sa v ňom nenachádzajú viditeľné častice látok. Počas skladovania sa môže farba koncentrátu zmeniť na oranžovú, účinnosť zostáva ale zachovaná a liek sa môže používať až do konca času použiteľnosti.

Na prípravu infúzie s koncentráciou 0,025 mg/ml zmiešajte 5 ml infúzneho koncentrátu SIMDAX 2,5 mg/ml s 500 ml 5 % roztoku glukózy.

SIMDAX 2,5 mg/ml infúzny koncentrát sa nemá riediť na vyššiu koncentráciu ako 0,05 mg/ml, ako je to uvedené nižšie, pretože môže dôjsť k vzniku opalescencie a precipitácie.

Na prípravu infúzie s koncentráciou 0,05 mg/ml zmiešajte 10 ml infúzneho koncentrátu SIMDAX 2,5 mg/ml s 500 ml 5 % roztoku glukózy.

Nasledujúce lieky môžu byť podávané súčasne v jednej intravenózne súprave:

- furosemid 10 mg/ml
- digoxín 0,25 mg/ml
- glyceroltrinitrát 0,1 mg/ml

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Fínsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

41/0221/02-S

9. DÁTUM REGISTRÁCIE/DÁTUM PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. decembra 2002

Dátum posledného predĺženia registrácie: 30. júna 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

August 2025