

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Simdax 2,5 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml koncentrata sadrži 2,5 mg levosimendana.

Jedna bočica od 5 ml sadrži 12,5 mg levosimendana.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: etanol.

Ovaj lijek sadrži 785 mg/ml etanola (alkohol).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Koncentrat je bistra žuta ili narančasta otopina koju prije primjene treba razrijediti.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Simdax je indiciran za kratkotrajno liječenje akutno dekompenziranog teškog kroničnog zatajivanja srca (ADHF; od engl. *Acutely Decompensated Heart Failure*), u slučajevima kada konvencionalno liječenje nije dostatno i kada se smatra primjerenim provesti potpuno liječenje lijekovima inotropnog djelovanja (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Simdax je namijenjen samo za bolničko liječenje. Mora se primijeniti u bolničkim uvjetima primjereno opremljenim za praćenje takvih bolesnika, gdje je zdravstveno osoblje osposobljeno za liječenje inotropnim lijekovima.

Doziranje

Dozu lijeka i trajanje liječenja potrebno je odrediti za svakog bolesnika ponaosob, u skladu s njegovim kliničkim statusom i terapijskim odgovorom.

Liječenje se mora započeti udarnom dozom od 6 do 12 mikrograma/kg, koja se daje infuzijom kroz 10 minuta, nakon čega slijedi kontinuirana infuzija u dozi od 0,1 mikrogram/kg/min (vidjeti dio 5.1). Za bolesnike kojima se istodobno intravenski daju vazodilatatori, odnosno inotropni lijekovi ili oboje preporučuje se započeti liječenje manjom udarnom dozom od 6 mikrograma/kg. Veće udarne doze, koje se kreću u ovom rasponu vrijednosti, izazvat će snažniji hemodinamički odgovor, no njihova primjena može biti povezana s prolaznim povećanjem incidencije nuspojava. Terapijski odgovor bolesnika potrebno je procijeniti prema učincima udarne doze ili unutar 30 do 60 minuta od prilagodbe doze, odnosno onda kada je to klinički indicirano. Prosudi li se da je odgovor pretjeran (hipotenzija, tahikardija), brzina infuzije može se smanjiti na 0,05 mikrograma/kg/min ili posve

obustaviti (vidjeti dio 4.4). Ako bolesnik dobro podnosi početnu dozu lijeka, a liječenjem se treba postići izrazitiji hemodinamički učinak, brzina infuzije može se povećati do 0,2 mikrograma/kg/min.

U bolesnika s akutno dekompenziranim teškim kroničnim zatajivanjem srca preporučeno trajanje infuzije iznosi 24 sata. Nisu zamijećeni znaci razvoja tolerancije na lijek ili povrata bolesti (rebound fenomen) nakon obustavljanja infuzije Simdaxa. Hemodinamički učinci Simdaxa traju najmanje 24 sata, a može ih se uočiti i do 9 dana nakon okončanja 24-satne infuzije (vidjeti dio 4.4).

Iskustva s opetovanom primjenom Simdaxa ograničena su. Isto je i s iskustvima s istodobnom primjenom ovog lijeka i vazoaktivnih lijekova, uključujući i lijekove inotropnog djelovanja (izuzev digoksina). U okviru programa REVIVE bolesnicima koji su bili istodobno liječeni i vazoaktivnim lijekovima primijenjena je manja udarna doza (6 mikrograma/kg) (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1).

Nadzor nad liječenjem

Sukladno trenutno važećoj medicinskoj praksi tijekom liječenja mora se pratiti EKG, krvni tlak i puls te mjeriti količinu izmokrene tekućine. Te se pokazatelje preporučuje nadzirati barem 3 dana nakon prestanka davanja infuzije, odnosno dok se bolesnika klinički ne stabilizira (vidjeti dio 4.4). Bolesnike s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega ili blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre preporučuje se nadzirati barem 5 dana.

Posebne populacije

Starije osobe

U starijih bolesnika dozu ne treba prilagođavati.

Oštećenje funkcije bubrega

Simdax se mora primijeniti s oprezom u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Simdax se ne smije davati bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Simdax se mora primijeniti s oprezom u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre, iako se čini da nije potrebna prilagodba doze. Simdax se ne smije davati bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Simdax se ne smije davati djeci i adolescentima mlađima od 18 godina (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Način primjene

Prije primjene Simdax je potrebno razrijediti (vidjeti dio 6.6).

Infuzija je predviđena samo za intravensku primjenu, a može se dati putem periferne ili centralne vene.

U sljedećoj su tablici detaljno prikazane potrebne brzine infuzije Simdaxa u koncentraciji od 0,05 mg/ml za udarnu dozu i dozu održavanja:

Tjelesna težina bolesnika (kg)	Udarana doza iskazana je kao 10-minutna infuzija dolje navedenom brzinom (ml/h)	Brzina kontinuirane infuzije (doza održavanja) (ml/h)

	Udarna doza 6 mikrograma/kg	Udarna doza 12 mikrograma/kg	0,05 mikrograma/kg/ minuti	0,1 mikrograma/ kg/minuti	0,2 mikrograma/ kg/minuti
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

U sljedećoj su tablici detaljno prikazane potrebne brzine infuzije Simdaxa u koncentraciji od 0,025 mg/ml za udarnu dozu i dozu održavanja:

Tjelesna težina bolesnika (kg)	Udarna doza iskazana je kao 10- minutna infuzija dolje navedenom brzinom (ml/h)		Brzina kontinuirane infuzije (doza održavanja) (ml/h)		
	Udarna doza 6 mikrograma /kg	Udarna doza 12 mikrograma /kg	0,05 mikrograma /kg/minuti	0,1 mikrograma /kg/minuti	0,2 mikrograma /kg/minuti
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 Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- teška hipotenzija i tahikardija (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1)
- značajne mehaničke opstrukcije koje ometaju ventrikularno punjenje ili pražnjenje ili oboje
- teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min)
- teško oštećenje funkcije jetre
- anamnestički podatak o "Torsades de Pointes"

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Početni hemodinamički učinak levosimendana može se očitovati kroz pad sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka te ga se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika u kojih je sistolički ili dijastolički tlak ishodno nizak, odnosno u kojih postoji rizik od hipotenzivne epizode. Prilikom doziranja lijeka kod tih se bolesnika preporučuje konzervativni pristup. Dozu lijeka i trajanje liječenja liječnici moraju prilagoditi svakom bolesniku ponaosob prema njegovom zdravstvenom stanju i terapijskom odgovoru (vidjeti dijelove 4.2, 4.5 i 5.1).

Prije infuzije levosimendana, mora se korigirati tešku hipovolemiju. Uoči li se da se krvni tlak ili puls pretjerano mijenjaju, infuziju se mora usporiti ili posve prekinuti.

Točno trajanje svih hemodinamičkih učinaka nije utvrđeno, međutim, hemodinamički učinci općenito traju 7 - 10 dana. To je dijelom zbog prisutnosti aktivnih metabolita koji svoju maksimalnu koncentraciju u plazmi dosežu oko 48 sati nakon prekida infuzije. Neinvazivno praćenje preporučuje se barem 4 - 5 dana nakon prestanka davanja infuzije. Preporučuje se nastaviti praćenje bolesnika sve dok mu sniženje krvnog tlaka ne dosegne maksimum i tlak počne ponovno rasti, što može potrajati dulje od 5 dana ako se pad tlaka nastavi, odnosno može biti i kraće od 5 dana ako je bolesnik klinički stabilan. Bolesnike s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega ili blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre može biti potrebno pratiti kroz dulji period.

Simdax se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Ograničena je količina podataka o eliminaciji aktivnih metabolita u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Oštećena bubrežna funkcija može prouzročiti povećanje koncentracije aktivnih metabolita u krvi što može dovesti do izraženijih i dugotrajnijih hemodinamičkih učinaka (vidjeti dio 5.2).

Simdax se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Oštećena funkcija jetre može dovesti do produljene izloženosti učincima aktivnih metabolita, što može dovesti do izraženijih i dugotrajnijih hemodinamičkih učinaka (vidjeti dio 5.2).

Infuzija Simdaxa može prouzročiti sniženje koncentracije kalija u serumu. Stoga se, prije primjene Simdaxa, mora korigirati niska koncentracija kalija u serumu i tijekom liječenja pratiti njegovu serumsku razinu.

Kao i pri primjeni drugih lijekova kojima se liječi zatajivanje srca, infuzija Simdaxa može biti praćena sniženjem vrijednosti hemoglobina i hematokrita te je stoga potreban pojačani oprez u bolesnika koji boluju od ishemijske kardiovaskularne bolesti praćene anemijom.

Infuzija Simdaxa mora se s oprezom davati bolesnicima s tahikardijom, fibrilacijom atrijske s brzim odgovorom ventrikula ili aritmijama potencijalno opasnim po život.

Iskustva s opetovanom primjenom Simdaxa ograničena su. Isto je i s iskustvima s istodobnom primjenom vazoaktivnih lijekova, uključujući i lijekove inotropnog djelovanja (izuzev digoksina). Omjer koristi i rizika liječenja mora se procijeniti za svakog bolesnika ponaosob.

Simdax se mora davati s oprezom i uz pomno praćenje EKG-a u bolesnika s koronarnom ishemijom, produljenim QTc intervalom bez obzira na etiologiju, ili u bolesnika koji istodobno uzimaju lijekove koji produljuju QTc interval (vidjeti dio 4.9).

Primjena levosimendana u stanju kardiogenog šoka nije ispitana. Nema raspoloživih podataka o primjeni Simdaxa kod sljedećih poremećaja: restriktivna kardiomiopatija, hipertrofična kardiomiopatija, teška insuficijencija mitralnog zaliska, ruptura miokarda, tamponada srca i infarkt desne klijetke.

Simdax se ne smije primjenjivati u djece jer je iskustvo primjene u djece i adolescenata mlađih od 18

godina života vrlo ograničeno (vidjeti dio 5.2).

Ograničena su iskustva o primjeni Simdaxa u bolesnika s teškim zatajivanjem srca koji čekaju transplantaciju srca.

Ovaj lijek sadrži 3925 mg alkohola (bezvodnog etanola) u jednoj bočici od 5 ml, što odgovara približno 98%-tnom udjelu. Količina alkohola u jednoj bočici od 5 ml odgovara količini koja se nalazi u 99,2 ml piva ili 41,3 ml vina.

To može biti štetno za one koji boluju od alkoholizma.

Prisutnost alkohola treba uzeti u obzir i kad su u pitanju trudnice i dojilje, djeca, te visokorizične skupine ljudi kao što su bolesnici s bolestima jetre ili epilepsijom.

Alkohol prisutan u ovom lijeku može izmijeniti učinak drugih lijekova.

Učinci alkohola mogu biti smanjeni jer se ovaj lijek obično primjenjuje polako tijekom razdoblja od 24 sata.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U skladu s trenutačno važećom medicinskom praksom bolesnicima koje se istodobno liječe drugim vazoaktivnim lijekovima za intravensku primjenu levosimendan se mora davati s oprezom jer u njih može biti povećan rizik od hipotenzije (vidjeti dio 4.4).

Analizom bolesnika istodobno liječenih digoksinom i infuzijom Simdaxa nisu zabilježene farmakokinetičke interakcije. Simdax se može dati bolesnicima koji dobivaju beta-blokatore, bez gubitka djelotvornosti. U zdravih dobrovoljaca istodobna primjena izosorbid mononitrata i levosimendana uzrokovala je značajno potenciranje ortostatskog hipotenzivnog odgovora.

In vitro ispitivanja pokazala su da je levosimendan inhibitor CYP2C8, i stoga se ne može isključiti da levosimendan može povećati izloženost konkomitantno primijenjenih lijekova koji se primarno metaboliziraju putem CYP2C8. Stoga kada je to moguće treba izbjegavati istodobnu primjenu levosimendana s osjetljivim supstratima CYP2C8 kao što su loperamid, pioglitazon, repaglinid i enzalutamid.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema iskustava s primjenom levosimendana u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su toksične učinke na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Stoga se levosimendan smije davati trudnicama samo ako očekivana korist za majku nadmašuje moguće rizike za plod.

Dojenje

Podaci dobiveni primjenom lijeka nakon stavljanja lijeka u promet kod žena koje doje ukazuju na to da se aktivni metaboliti levosimendana OR-1896 i OR-1855 izlučuju u majčino mlijeko te da se nalaze u mlijeku još najmanje 14 dana nakon početka primjene 24-satne infuzije levosimendana. Žene koje primaju levosimendan ne smiju dojiti kako bi izbjegle moguće kardiovaskularne nuspojave u dojenčeta.

Plodnost
Ispitivanja na životinjama pokazala su toksične učinke (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije primjenjivo.

4.8 Nuspojave

U placebom kontroliranim kliničkim istraživanjima djelovanja lijeka na oboljele od ADHF-a (program REVIVE) nuspojave su se javile u 53% bolesnika, pri čemu se najčešće radilo o ventrikularnoj tahikardiji, hipotenziji i glavobolji.

U dobutaminom kontroliranom kliničkom istraživanju djelovanja lijeka na oboljele od ADHF-a (SURVIVE) nuspojave su se javile u 18% bolesnika, a najčešće među njima bile su ventrikularna tahikardija, fibrilacija atrijsa, hipotenzija, ventrikularne ekstrasistole, tahikardija i glavobolja.

U sljedećoj su tablici opisane nuspojave zabilježene u 1% ili više bolesnika tijekom kliničkih istraživanja REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO, RUSSLAN, 300105 i 3001024. Ako je tijekom nekog od istraživanja učestalost pojedine nuspojave bila veća od one uočene u ostalim istraživanjima, u tablici je u odgovarajućoj rubrici naveden veći broj.

Nuspojave za koja se smatra da su barem moguće povezane s levosimendanom u tablici su klasificirane prema organskim sustavima i učestalosti, i to prema uobičajenom načinu navođenja učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Tablica 3

Sažeti prikaz nuspojava utvrđenih s levosimendanom u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji imunološkog sustava	Nepoznato	Preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	Hipokalijemija
Psihijatrijski poremećaji	Često	Nesanica
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često Često	Glavobolja Omaglica
Srčani poremećaji	Vrlo često	Ventrikularna tahikardija
	Često	Fibrilacija atrijsa Tahikardija Ventrikularne ekstrasistole Zatajivanje srca Ishemija miokarda Ekstrasistole
Krvožilni poremećaji	Vrlo često	Hipotenzija
Poremećaji probavnog sustava	Često	Mučnina Konstipacija Proljev Povraćanje
Pretrage	Često	Pad vrijednosti hemoglobina

Nuspojave o kojima je izvješteno nakon stavljanja lijeka u promet:

Prema iskustvima stečenim nakon stavljanja lijeka u promet, u bolesnika liječenih Simdaxom zabilježena je fibrilacija ventrikula.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Predoziranje Simdaxom može izazvati hipotenziju i tahikardiju. U kliničkim istraživanjima sa Simdaxom hipotenzija je bila uspješno liječena vazopresorima (npr. dopaminom u bolesnika s kongestivnim srčanim zatajivanjem i noradrenalinom u bolesnika nakon kirurških zahvata na srcu). Prekomjerno sniženi tlak punjenja srca može ograničiti odgovor na Simdax i može ga se regulirati parenteralnim davanjem tekućina. Velike doze (0,4 mikrograma/kg/min i veće) i infuzije duže od 24 sata ubrzavaju srčanu frekvenciju i katkada su povezane s produženjem QTc intervala. Pri predoziranju Simdaxom nužan je kontinuirani EKG nadzor, opetovano određivanje razine elektrolita u serumu i invazivno hemodinamičko praćenje. Predoziranje Simdaxom dovodi do porasta koncentracija aktivnog metabolita u plazmi, zbog čega učinak na srčanu frekvenciju može biti izraženiji i dugotrajniji što zahtijeva odgovarajući produžetak razdoblja praćenja bolesnika.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali srčani stimulatori (povećava osjetljivost kontraktilnih proteina na kalcij), ATK oznaka : C01CX08

Farmakodinamički učinci

Vežući se za srčani troponin C u ovisnosti o koncentraciji kalcija, levosimendan povećava osjetljivost kontraktilnih proteina na kalcij. Levosimendan povećava snagu kontrakcije, no ne oštećuje ventrikularnu relaksaciju. Uz to u glatkom mišiću krvne žile levosimendan otvara kalijeve kanale osjetljive na ATP, uslijed čega nastupa vazodilatacija sistemskih i koronarnih arterija odgovornih za otpor koji krvožilni sustav pruža protoku krvi te sistemskih vena odgovornih za krvožilni kapacitet. U uvjetima in vitro, levosimendan djeluje kao selektivni inhibitor fosfodiesteraze III. Značaj tog učinka pri primjeni terapijskih koncentracija lijeka nije jasan. U bolesnika sa srčanim zatajivanjem pozitivno inotropno i vazodilatacijsko djelovanje levosimendana dovodi do pojačane snage kontrakcije i smanjenja volumnog i tlačnog opterećenja srca, bez neželjenih učinaka na dijasoličku funkciju srčanog mišića. U bolesnika prethodno podvrgnutih perkutanoj transluminalnoj koronarnoj angioplastici (PTCA; od engl. *Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty*), odnosno trombolizi, levosimendan aktivira „umrtvljeni“ srčani mišić.

Hemodinamičke studije, provedene u zdravih dobrovoljaca i bolesnika sa stabilnim i nestabilnim zatajivanjem srca, pokazuju učinak ovisan o dozi levosimendana primijenjenog intravenski u udarnoj dozi (3 mikrograma/kg do 24 mikrograma/kg) te kontinuiranom infuzijom (0,05 do 0,2 mikrograma/kg u minuti). U usporedbi s placebom levosimendan je izazvao porast minutnog volumena, udarnog volumena, ejekcijske frakcije i srčane frekvencije te sniženje sistoličkog i dijasoličkog tlaka, plućnog kapilarnog tlaka, tlaka u desnoj pretkljetki te perifernog krvožilnog otpora.

U bolesnika koji se oporavljaju od kirurškog zahvata na koronarnim krvnim žilama, infuzija Simdaxa pospješuje koronarni protok, a u bolesnika sa srčanim zatajivanjem poboljšava prokrvljenost srčanog mišića. Te terapijske koristi postižu se bez značajnijeg porasta potrošnje kisika u miokardu. U bolesnika s kongestivnim zatajivanjem srca liječenje infuzijom Simdaxa značajno smanjuje razine endotelina-1 u krvnom optoku. Primijenjen u preporučenim dozama, Simdax ne povišuje razinu katekolamina u plazmi.

Klinička istraživanja kod akutnog srčanog zatajivanja

Simdax je ocjenjivan u okviru kliničkih istraživanja u koja je bilo uključeno više od 2800 bolesnika sa srčanim zatajivanjem. Djelotvornost i sigurnost primjene Simdaxa u liječenju ADHF-a ocjenjivane su u sljedećim multinacionalnim, dvostruko-slijepim, randomiziranim, kliničkim ispitivanjima:

Program REVIVE

REVIVE I

U dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj pilot-studiji u 100 bolesnika s ADHF koji su kroz 24 sata primali infuziju Simdaxa, u odnosu na kontrolnu skupinu koja je primala placebo uz standardni način zbrinjavanja, zapažen je bolji terapijski odgovor što je mjereno kompozitnim kliničkim ishodom.

REVIVE II

Dvostruko-slijepa, pivotalna, placebo kontrolirana studija, provedena na 600 bolesnika kojima je isprva kroz 10 minuta davana infuzija levosimendana u udarnoj dozi od 6 do 12 mikrograma/kg, a potom je kroz najviše 24 sata, na način predviđen protokolom studije, doza levosimendana postupno titrirana do razine od 0,05 do 0,2 mikrograma/kg/minuti u bolesnika s ADHF, koji su unatoč intravenskoj terapiji diureticima i dalje patili od zaduhe, pokazala je poboljšanje kliničkog statusa.

Klinički program REVIVE osmišljen je s ciljem da se učinkovitost liječenja levosimendanom u kombinaciji sa standardnim načinom zbrinjavanja bolesnika s ADHF, usporedi s učinkovitošću liječenja placebo također u kombinaciji sa standardnim zbrinjavanjem bolesnika.

Slijedom kriterija uključivanja podobnima za sudjelovanje u studiji smatrani su bolesnici hospitalizirani zbog ADHF-a čija je ejekcijska frakcija lijeve klijetke unutar 12 mjeseci prije početka studije bila jednaka ili manja od 35% te koji su imali zaduhu u mirovanju. Ishodno se smjelo provoditi liječenje bilo kojim lijekom osim milrinonom za intravensku primjenu. Slijedom kriterija isključivanja, nepodobnim za sudjelovanje u studiji smatrani su bolesnici s teškom opstrukcijom otjecanja iz srčanih klijetki, bolesnici u kardiogenom šoku, bolesnici čiji je sistolički tlak iznosio ≤ 90 mmHg, odnosno čiji je puls (kroz najmanje pet minuta) bio ≥ 120 otkucaja u minuti ili bolesnici koje je bilo potrebno mehanički ventilirati.

Prema primarnom ishodu udio bolesnika čije se stanje moglo kategorizirati kao poboljšano bio je veći od udjela bolesnika čije se stanje pogoršalo ($p = 0,015$), što je mjereno kompozitnim kliničkim ishodom koji je odražavao održani pozitivni učinak levosimendana na klinički status bolesnika, zabilježen u tri vremenske točke: šest sati, 24 sata i pet dana nakon prestanka liječenja. Razine natriuretičkog peptida tipa B su nakon 24 sata i nakon 5 dana bile značajno niže nego u bolesnika liječenih placebo u kombinaciji sa standardnim načinom zbrinjavanja ($p = 0,001$).

Nakon 90 dana stopa smrtnosti zabilježena u skupini liječenoj Simdaxom bila je nešto viša negoli u kontrolnoj skupini, iako ta razlika nije bila statistički značajna (15% naspram 12%). *Post hoc* analize identificirale su početni sistolički tlak < 100 mm Hg, odnosno dijastolički tlak < 60 mm Hg kao čimbenike koji su povećavali rizik mortaliteta.

SURVIVE

Dvostruko-slijepa multicentrična studija s dvostrukim placebo, s usporednom skupinom, u kojoj je levosimendan uspoređivan s dobutaminom na način da je u ukupno 1327 bolesnika u kojih je nastupila ADHF uspoređena stopa smrtnosti zabilježena nakon 180 dana. Radilo se o bolesnicima koji nisu primjereno reagirali na intravensko liječenje diureticima, odnosno vazodilatatorima te je bilo nužno dodatno liječenje. Izučavana bolesnička populacija u načelu je bila slična onoj uključenoj u studiju REVIVE II. No u ovu su studiju bili uključeni bolesnici u čijoj anamnezi nije bilo podatka o zatajivanju srca (npr. akutni infarkt miokarda) i bolesnici koje je trebalo mehanički ventilirati. Otprilike 90% bolesnika uključeno je u istraživanje temeljem postojanja zaduhe u mirovanju.

Rezultati studije SURVIVE nisu pokazali statistički značajnu razliku u stopi smrtnosti svih uzroka zabilježenu u 180 dana, u bolesnika liječenih levosimendanom, odnosno dobutaminom {omjer rizika = 0,91 (95%-ni CI [0,74, 1,13] p = 0,401)}. No, 5. je dana brojčana prednost bila na strani levosimendana (4% smrtnih ishoda u skupini liječenoj levosimendanom naspram 6% u skupini liječenoj dobutaminom). Ta brojčana prednost bila je održana sve do 31. dana (12% smrtnih ishoda u skupini liječenoj levosimendanom, naspram 14% u skupini liječenoj dobutaminom), a bila je najizraženija u osoba početno liječenih beta-blokatorima. U obje su terapijske skupine stope smrtnosti bile više u bolesnika čiji je krvni tlak početno bio niži nego u bolesnika čiji je krvni tlak početno bio viši.

LIDO

Pokazalo se da levosimendan dovodi do o dozi ovisnog povećanja minutnog i udarnog volumena srca kao i do o dozi ovisnog snižavanja plućnog kapilarnog tlaka, srednjeg arterijskog tlaka i ukupnog perifernog otpora.

U dvostruko-slijepom multicentričnom istraživanju 203 bolesnika s teškim zatajivanjem srca uz niski minutni volumen (ejekcijska frakcija $\leq 0,35$, srčani indeks $< 2,5$ l/min/m², plućni kapilarni tlak [PCWP; od engl. *Pulmonary Capillary Wedge Pressure*] > 15 mmHg), kojima je bilo potrebno potporno liječenje inotropnim lijekovima, dobivala su kroz 24 sata levosimendan (u udarnoj dozi od 24 mikrograma/kg kroz 10 minuta, nakon čega je nastavljena kontinuirana infuzija brzinom od 0,1 do 0,2 mikrograma /kg/min) ili dobutamin (5 - 10 mikrograma /kg/min). U 47% bolesnika zatajivanje srca bilo je ishemijske naravi, a 45% imalo ih je idiopatsku dilatacijsku kardiomiopatiju. Zaduho u mirovanju imalo je 76 % bolesnika. Glavni kriteriji isključivanja bili su sistolički krvni tlak ispod 90 mmHg i frekvencija pulsa veća od 120 otkucaja u minuti. Primarni ishod bilo je povećanje minutnog volumena za $\geq 30\%$ i istodobno smanjenje PCWP-a za $\geq 25\%$, nakon 24 sata. Ti ciljevi postignuti su u 28% bolesnika liječenih levosimendanom i 15% bolesnika liječenih dobutaminom (p = 0,025). Nakon provedene terapije poboljšanje bodovnog rezultata pri rangiranju težine zaduhe imalo je 68% simptomatskih bolesnika liječenih levosimendanom i 59% bolesnika liječenih dobutaminom. Poboljšanje bodovnog rezultata pri rangiranju umora imalo je 63% bolesnika liječenih levosimendanom i 47% bolesnika liječenih dobutaminom. U bolesnika liječenih levosimendanom 31. je dana zabilježena stopa smrtnosti od bilo kojeg uzroka od 7,8%, a u bolesnika liječenih dobutaminom od 17%.

RUSSLAN

U daljnjem dvostruko-slijepom multicentričnom istraživanju, provedenom poglavito s ciljem procjene sigurnosti primjene lijeka, 504 bolesnika s dekompenziranim zatajivanjem srca nakon akutnog infarkta miokarda za koje je procijenjeno da im je potrebna inotropna potpora, liječeno je levosimendanom ili placebom tijekom 6 sati. Između terapijskih skupina nije bilo značajnih razlika u učestalosti hipotenzije i ishemije.

Retrospektivna analiza rezultata istraživanja LIDO i RUSSLAN nije pokazala da lijek unutar razdoblja do 6 mjeseci ima neželjeni učinak na stopu preživljavanja.

Klinička istraživanja kod kardiokirurgije

Dvije najveće placebom kontrolirane studije prikazane su u nastavku.

LEVO-CTS

U dvostruko slijepoj, placebom kontroliranoj studiji na 882 bolesnika s preoperativnom ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke (LVEF; od engl. *Left Ventricular Ejection Fraction*) $\leq 35\%$ koji su bili podvrgnuti operaciji srca, prilikom uvođenja anestezije započeta je primjena levosimendana (0,2 µg/kg/min tijekom 60 minuta, nakon čega slijedi 0,1 µg/kg/min tijekom 23 sata). Studija nije zadovoljila kompozitne primarne mjere ishoda. Primarna mjera ishoda koja se sastoji od četiri komponente (smrtnost do 30. dana, bubrežna nadomjesna terapija do 30. dana, perioperativni infarkt

miokarda do 5. dana ili uporaba mehaničke srčane pumpe do 5. dana) postignuta je u 24,5% ispitanika u skupini na levosimendanu i u 24,5% ispitanika u skupini na placebo (prilagođeni OR [omjer izgleda; od engl. *Odds Ratio*] 1,00; 99% CI [interval pouzdanosti, od engl. *Confidence Interval*] 0,66 do 1,54). Primarna mjera ishoda koja se sastoji od dvije komponente (smrtnost do 30. dana ili uporaba mehaničke srčane pumpe do 5. dana) javila se u 13,1% ispitanika u skupini na levosimendanu i u 11,4% ispitanika u skupini na placebo (prilagođeni OR 1,18; 96% CI 0,76 do 1,82). U 90 danasmrt je nastupila u 4,7% bolesnika u skupini na levosimendanu i u 7,1% bolesnika u skupini na placebo (neprilagođeni HR [omjer hazarda, od engl. *Hazard Ratio*] 0,64; 95% CI 0,37 do 1,13). Hipotenzija je opažena u 36% ispitanika u skupini na levosimendanu i u 33% ispitanika u skupini na placebo. Fibrilacija atrijska opažena je u 38% ispitanika u skupini na levosimendanu i u 33% ispitanika u skupini na placebo.

LICORN

Multicentrična, randomizirana, placebo kontrolirana, dvostruko slijepa klinička studija pokrenuta od strane ispitivača koja je uključivala 336 odraslih bolesnika s $LVEF \leq 40\%$ koji su trebali biti podvrgnuti aortokoronarnom premoštenju (CABG; od engl. *Coronary Artery Bypass Graft*), sa i bez operacije srčanog zaliska. Infuzija levosimendana brzine 0,1 $\mu\text{g/kg/min}$ bez udarne doze primijenjena je 24 sata nakon uvođenja anestezije. Kompozitna primarna mjera ishoda bila je infuzija katekolamina u trajanju duljem od 48 sati, potreba za uređajem za mehaničku cirkulacijsku potporu u postoperativnom periodu ili potreba za bubrežnom nadomjesnom terapijom. Primarna mjera ishoda postignuta je u 52% bolesnika na levosimendanu i u 61% bolesnika na placebo (apsolutna razlika rizika -7%; 95% CI -17% do 3%). Procijenjeno 10%-tno smanjenje rizika uglavnom se povezivalo s potrebom za infuzijom katekolamina do 48. sata. Smrtnost do 180. dana bila je 8% u skupini na levosimendanu i 10% u skupini na placebo. Hipotenzija je opažena u 57% ispitanika u skupini na levosimendanu i u 48% ispitanika u skupini na placebo. Fibrilacija atrijska opažena je u 50% ispitanika u skupini na levosimendanu i u 40% ispitanika u skupini na placebo.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Općenito

U rasponu terapijskih doza od 0,05 do 0,2 mikrograma/kg/min farmakokinetika levosimendana je linearna.

Distribucija

Volumen raspodjele levosimendana (V_{ss}) iznosi otprilike 0,2 l/kg. 97 - 98% levosimendana veže se za proteine plazme, poglavito albumin. U bolesnika srednja vrijednost vezivanja za proteine OR-1855 iznosi 39% i OR-1896 42%.

Biotransformacija

Levosimendan se metabolizira u cijelosti te se mokraćom i stolicom izlučuju zanemarive količine nepromijenjenog lijeka u njegovom izvornom obliku. Levosimendan se prvenstveno metabolizira konjugacijom, prilikom koje nastaju ciklični ili N-acetilirani cisteinglicin i konjugati cisteina. Otprilike 5% primijenjene doze lijeka metabolizira se u crijevima redukcijom, kojom nastaje aminofenil piridazinon (OR-1855), koji se nakon reapsorpcije posredstvom N-acetiltransferaze metabolizira u aktivni metabolit OR-1896. Stupanj acetiliranja genetički je određen. U brzih acetilatora koncentracije metabolita OR-1896 neznatno su više negoli u sporih acetilatora. No, pri primjeni preporučenih doza, to nema nikakva utjecaja na klinički hemodinamički učinak lijeka.

Nakon primjene levosimendana u sistemske cirkulaciji mogu se pronaći samo dva metabolita OR-1855 i OR-1896. Ravnoteža ta dva metabolita in vivo rezultat je metaboličkih puteva acetilacije i deacetilacije vođenih polimorfnim enzimom N-acetiltransferazom-2. U sporih acetilatora dominira metabolit OR-1855, a u brzih acetilatora dominira OR-1896. Ukupna izloženost za oba metabolita slična je u brzih i sporih acetilatora i ne postoji razlika u hemodinamičkom učinku. Produljeni hemodinamički učinci (koji traju od 7 do 9 dana nakon prekida 24-satne infuzije Simdaxa) pripisuju

se ovim metabolitima.

In vitro studije su pokazale da levosimendan, OR-1855 i OR-1896 ne inhibiraju CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A4 pri koncentracijama postignutim uz preporučeno doziranje. Uz to levosimendan ne inhibira CYP1A1, kao što ni OR-1855 i OR-1896 ne inhibiraju CYP2C9. Rezultati studija interakcija lijekova, u sklopu kojih su ispitane interakcije levosimendana s varfarinom, felodipinom i itakonazolom potvrdili su da levosimendan ne inhibira CYP3A4 ni CYP2C9, a na metabolizam levosimendana ne utječu inhibitori CYP3A.

Eliminacija

Klirens iznosi oko 3,0 ml/min/kg, a poluvrijeme oko 1 sat. 54% doze izluči se mokraćom, a 44% stolicom. Više od 95% unesene doze izluči se unutar tjedan dana. Zanimljive količine levosimendana (< 0,05% doze) izlučuju se mokraćom u nepromijenjenom obliku. Metaboliti prisutni u krvnom optoku, OR-1855 i OR-1896, sporo se stvaraju i odstranjuju iz organizma. Vršne koncentracije u plazmi dosežu se po prilici 2 dana nakon okončavanja infuzije levosimendana. Poluvrijeme metabolita iznosi oko 75 - 80 sati. Aktivni metaboliti OR-1855 i OR-1896 konjugiraju se ili filtriraju u bubregu i uglavnom se izlučuju mokraćom.

Posebne populacije

Djeca: Levosimendan se ne smije primjenjivati u djece (vidjeti dio 4.4).

Podaci ograničenog opsega ukazuju na to da je nakon primjene jednokratne doze lijeka, farmakokinetika levosimendana u djece (u dobi od 3 mjeseca do 6 godina) slična onoj u odraslih osoba. Farmakokinetika aktivnog metabolita u djece nije istražena.

Oštećenje funkcije bubrega: Farmakokinetika levosimendana ispitana je u bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja funkcije bubrega koji nisu imali zatajivanje srca. Izloženost levosimendanu bila je slična u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega te u bolesnika na hemodijalizi, dok je izloženost lijeku bila snižena u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega.

U usporedbi sa zdravim ispitanicima, nevezana frakcija levosimendana bila je blago povišena, a AUC metabolita (OR-1855 i OR-1896) bila je do 170% viša u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega i bolesnika na hemodijalizi. Očekuje se da je utjecaj blagog do umjerenog oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku OR-1855 i OR-1896 manji od utjecaja teškog oštećenja funkcije bubrega.

Levosimendan se ne može eliminirati dijalizom. OR-1855 i OR-1896 podložni su dijalizi, no zbog malog klirensa (8 - 23 ml/min) malen je utjecaj četverosatne dijalize na ukupnu izloženost metabolitima.

Oštećenje funkcije jetre: U bolesnika s blagom do umjerenom cirozom farmakokinetika levosimendana i njegovo vezanje za proteine ne razlikuju se u odnosu na zdrave osobe. Farmakokinetika levosimendana, OR-1855 i OR-1896 slične su u zdravih osoba i osoba s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh Class B), uz iznimku blagog produljenja poluvremena eliminacije OR-1855 i OR-1896 u osoba s umjerenim oštećenjem funkcije jetre.

Analiza populacije pokazala je da dob, etničko podrijetlo i spol nemaju učinka na farmakokinetiku levosimendana. No, analiza je također pokazala da su volumen raspodjele lijeka i njegov ukupni klirens ovisni o tjelesnoj težini osobe koja lijek uzima.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Konvencionalna ispitivanja opće toksičnosti i genotoksičnosti ne ukazuju na poseban rizik za ljude uz kratkotrajnu primjenu lijeka.

U studijama provedenim na životinjama levosimendan se nije pokazao teratogenim, no u zametaka štakora i kunića prouzročio je opće smanjenje stupnja okoštavanja, pri čemu je u kunića zamijećen abnormalni razvoj supraokcipitalne kosti. Pri primjeni lijeka prije, odnosno tijekom rane skotnosti ženke štakora levosimendan je smanjio fertilitet (smanjenje broja žutih tijela i implantacija) i pokazao toksične učinke na razvoj ploda (smanjen broj mladunčadi u leglu, povećan broj ranih resorpcija i post-implantacijskih gubitaka ploda). Ti učinci uočeni su pri primjeni doza koje se inače primjenjuju u kliničkoj praksi.

U studijama provedenim na životinjama levosimendan se izlučivao u majčino mlijeko.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

povidon
citratna kiselina
etanol, bezvodni

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima i otapalima, osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Lijek opremljen u bočice s klorobutilnim gumenim čepom: 3 godine.

Lijek opremljen u bočice s bromobutilnim gumenim čepom: 2 godine.

Nakon razrjeđivanja

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u upotrebi dokazana je do 24 sata na temperaturi od 25 °C.

S mikrobiološkog stajališta lijek treba uporabiti odmah nakon razrjeđivanja. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka prije upotrebe odgovornost su korisnika i uobičajeno ne bi smjeli biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako razrjeđivanje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima. Nakon razrjeđivanja lijek se smije čuvati i ponovno uporabiti samo u daljnja 24 sata.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Tijekom čuvanja boja koncentrata može postati narančasta, no to ne umanjuje učinkovitost lijeka te se lijek može primjenjivati sve do isteka roka valjanosti, pod uvjetom da je bio čuvan sukladno uputama.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

8 mililitarske bočice izrađene od stakla tipa I .

Gumeni čep izrađen od klorobutila ili bromobutila, obložen fluoropolimerom.

Veličina pakiranja

1 bočica sa 5 ml koncentrata.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Simdax 2,5 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju namijenjen je samo za jednokratnu primjenu. Simdax 2,5 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju se ne smije razrijediti u koncentraciji većoj od 0,05 mg/ml slijedeći upute niže jer bi se u protivnom mogla pojaviti opalescencija i precipitacija. Kao i za sve parenteralne lijekove, razrijeđenu otopinu treba prije primjene vizualno pregledati radi prisutnosti vidljivih čestica i promjene boje.

Za pripravu infuzijske otopine koncentracije 0,025 mg/ml, treba pomiješati 5 ml Simdax 2,5 mg/ml koncentrata za otopinu za infuziju i 500 ml 5%-ne otopine glukoze.

Za pripravu infuzijske otopine koncentracije 0,05 mg/ml, treba pomiješati 10 ml Simdax 2,5 mg/ml koncentrata za otopinu za infuziju i 500 ml 5%-ne otopine glukoze.

Uz Simdax u povezanim sustavima za intravensku infuziju istodobno se mogu dati sljedeći lijekovi:

- furosemid 10 mg/ml
- digoksin 0,25 mg/ml
- gliceriltrinitrat 0,1 mg/ml

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-907457388

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

21.12.2006./17.02.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

18. kolovoza 2025.