

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Simdax 2,5 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține levosimendan 2,5 mg.

Un flacon de 5 ml conține levosimendan 12,5 mg.

Excipient cu efect cunoscut: alcool etilic

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Concentratul este o soluție clară de culoare galbenă sau portocalie înainte de a fi diluat.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul pe termen scurt al episoadelor de decompensare acută de insuficiență cardiacă cronică severă (DAICC) în situațiile în care tratamentul convențional nu este suficient și în cazurile în care susținerea cu medicamente inotrope este considerat adecvat (vezi pct 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Simdax 2,5 mg/ml se utilizează numai în spital. Tratamentul trebuie administrat într-o secție de terapie intensivă în care sunt disponibile facilități adecvate de monitorizare și personal cu experiență în utilizarea medicamentelor inotrope.

Mod de administrare

Simdax 2,5 mg/ml se diluează înainte de administrare (vezi pct. 6.6).

Administrarea se face pe cale intravenoasă periferică sau centrală.

Doze

Doza și durata tratamentului trebuie individualizate în funcție de starea clinică a pacientului și de răspunsul terapeutic.

Tratamentul trebuie inițiat cu o doză de încărcare de 6 - 12 μg levosimendan/kg, administrată în 10 minute, urmată de o perfuzie intravenoasă continuă de 0,1 μg levosimendan/kg și minut (vezi pct. 5.1). Doza mai mică de încărcare de 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ este recomandată pacienților care primesc concomitent la începutul perfuziei, vasodilatatoare intravenoase sau inotrope sau ambele. O doză de încărcare peste acest interval va produce un răspuns hemodinamic mai puternic dar poate fi asociată cu o creștere temporară a incidenței reacțiilor adverse. Răspunsul pacientului trebuie evaluat cu doza de încărcare sau în timp de 30-60 minute de ajustare a dozei sau la indicațiile clinice. Dacă se consideră că răspunsul este excesiv (hipotensiune arterială, tahicardie), rata perfuziei poate fi scăzută la 0,05 $\mu\text{g}/\text{kg}$ și minut sau perfuzia poate fi întreruptă (vezi pct. 4.4). Dacă doza inițială este tolerată și este necesar un efect hemodinamic suplimentar, rata perfuziei poate fi crescută la 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ și minut.

Durata recomandată a perfuziei la pacienții cu acutizare severă a insuficienței cardiace cronice este de 24 ore. Nu s-au observat semne de dezvoltare a toleranței sau fenomene de rebound la întreruperea administrării Simdax 2,5 mg/ml. Efectele hemodinamice persistă timp de cel puțin 24 ore și pot fi observate timp de până la 9 zile după întreruperea unei perfuzii cu durată de 24 ore (vezi pct. 4.4).

Experiența privind administrarea repetată de Simdax 2,5 mg/ml este limitată. Experiența privind administrarea concomitentă a medicamentelor vasodilatatoare, inclusiv medicamentele inotrope (cu excepția digoxinei) este limitată. În programul REVIVE, o doză de încărcare mai mică (6 μg levosimendan/kg) a fost administrată concomitent cu medicamente vasodilatatoare cunoscute (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1).

Monitorizarea tratamentului

Conform practicilor terapeutice actuale, în timpul tratamentului trebuie monitorizate continuu ECG-ul, tensiunea arterială, frecvența cardiacă și diureza. După întreruperea administrării se recomandă monitorizarea acestor parametrii timp de cel puțin 3 zile sau până când pacientul este stabil din punct de vedere clinic (vezi pct. 4.4). La pacienții cu insuficiență renală sau hepatică, ușoară până la moderată, monitorizarea este recomandată timp de cel puțin 5 zile.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Insuficiența renală

Simdax 2,5 mg/ml trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Simdax 2,5 mg/ml nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min) (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Insuficiența hepatică

Simdax 2,5 mg/ml trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată cu toate că nu este necesară ajustarea dozei la acești pacienți. Simdax 2,5 mg/ml nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3, , 4.4 și 5.2).

Copii

Simdax 2,5 mg/ml nu trebuie administrat copiilor și adolescenților cu vârstă sub 18 ani (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Tabelul următor prezintă detaliat ratele de perfuzie, atât pentru dozele de încărcare cât și pentru dozele de întreținere pentru o soluție reconstituită de Simdax 2,5 mg/ml de 0,05 mg levosimendan/ml.

Tabel 1:

Greutatea pacientului (kg)	Doza de încărcare injectată timp de 10 min (ml/h)		Rata de perfuzie continuă (ml/h)		
	6 $\mu\text{g}/\text{kg}$	12 $\mu\text{g}/\text{kg}$	0,05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
40	29	58	2	5	10
50	36	72	3	6	12
60	43	86	4	7	14

Greutatea pacientului (kg)	Doza de încărcare injectată timp de 10 min (ml/h)		Rata de perfuzie continuă (ml/h)		
	6 µg/kg	12 µg/kg	0,05 µg/kg/min	0,1 µg/kg/min	0,2 µg/kg/min
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

Tabelul următor prezintă detaliat ratele de perfuzie, atât pentru dozele de încărcare cât și pentru dozele de întreținere pentru o soluție reconstituită de Simdax 2,5 mg/ml de 0,025 mg levosimendan/ml.

Tabel 2

Greutatea pacientului (kg)	Doza de încărcare injectată timp de 10 min (ml/h)		Rata de perfuzie continuă (ml/h)		
	6 µg/kg	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 Contraindicații

Hipersensibilitate la levosimendan sau la oricare din excipienții enumerați la pct 6.1.

Hipotensiune arterială severă și tahicardie (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Obstrucții mecanice semnificative care afectează umplerea sau ejeția ventriculară sau ambele.

Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min).

Insuficiență hepatică severă.

Antecedente de aritmie de tipul torsada vârfurilor.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Efectul hemodinamic inițial al levosimendanului poate fi o scădere a tensiunii arteriale sistolice și diastolice, de aceea levosimendanul trebuie folosit cu precauție la pacienții cu tensiune arterială sistolică și diastolică mică inițial sau la acei pacienți cu risc de episoade hipotensive. La acești pacienți se recomandă mai multe doze consecutive. Medicii trebuie să stabilească doza și durata tratamentului în funcție de condițiile și răspunsul pacienților (vezi pct. 4.2, 4.5 și 5.1).

Hipovolemia severă trebuie corectată anterior perfuziei cu levosimendan. Dacă se observă modificări importante ale tensiunii arteriale sau a frecvenței cardiace, frecvența perfuziei trebuie redusă sau se întrerupe administrarea.

Efectele favorabile din punct de vedere hemodinamic asupra debitului cardiac și presiunii capilare pulmonare persistă timp de cel puțin 24 de ore după întreruperea unei perfuzii (cu durata de 24 de ore). Durata exactă a tuturor efectelor hemodinamice nu a fost determinată. Totuși, efectele asupra tensiunii arteriale persistă, în general, cel puțin 3 - 4 zile iar efectele asupra frecvenței cardiace, 7 - 9 zile. Acest lucru se datorează, în

parte, prezenței metaboliților activi care ating concentrațiile plasmatice maxime după aproximativ 48 ore de la întreruperea administrării. Se recomandă monitorizarea neinvazivă timp de cel puțin 3 zile după întreruperea administrării sau până când pacientul este stabil din punct de vedere clinic. La pacienții cu insuficiență renală sau hepatică ușoară până la moderată, monitorizarea este recomandată timp de cel puțin 5 zile.

Simdax trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Sunt disponibile date limitate privind excreția metaboliților activi la pacienții cu insuficiență renală. Insuficiența renală poate duce la creșterea concentrațiilor metaboliților, creștere care are ca rezultat un efect hemodinamic mai pronunțat și de durată mai lungă (vezi pct. 5.2).

Simdax trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Eliminarea metaboliților activi a fost investigată la pacienții cu insuficiență hepatică. Afectarea funcției hepatice poate duce la o expunere prelungită la metaboliți, care poate avea ca rezultat un efect mai pronunțat și de durată mai lungă (vezi pct. 5.2).

Administrarea Simdax 2,5 mg/ml poate determina o scădere a kaliemiei. Astfel, concentrațiile plasmatice scăzute de potasiu trebuie corectate înainte de administrarea Simdax 2,5 mg/ml și potasiul plasmatic trebuie monitorizat în timpul tratamentului. Similar altor medicamente indicate în insuficiența cardiacă, administrarea Simdax 2,5 mg/ml poate fi însoțită de scăderea hemoglobinei și a hematocritului și este necesară prudență la pacienții cu cardiopatie ischemică și anemie concomitentă.

Se recomandă prudență în utilizarea Simdax 2,5 mg/ml la pacienții cu hipotensiune arterială, tahicardie sau fibrilație atrială cu alură ventriculară rapidă sau aritmii potențial amenințătoare de viață.

Este limitată experiența administrării repetate a levosimendanului. Este limitată experiența folosirii concomitente a medicamentelor vasodilatatoare, inclusiv medicamentele inotrope (cu excepția digoxinei). Trebuie evaluat raportul beneficiu față de risc pentru fiecare pacient.

Simdax 2,5 mg/ml trebuie utilizat cu prudență și în condiții de monitorizare atentă a EKG la pacienții cu ischemie coronariană în evoluție, interval QTc lung, indiferent de etiologie sau în cazul administrării concomitente cu produse medicamentoase care prelungesc intervalul QTc (vezi pct. 4.9).

Folosirea levosimendanului în șocul cardiogen nu a fost studiată. Nu există informații disponibile în acest moment cu privire la folosirea levosimendanului în următoarele afecțiuni: cardiomiopatie restrictivă, cardiomiopatie hipertrofică, insuficiență mitrală severă, ruptură de miocard, tamponadă cardiacă, infarct de ventricul drept.

Simdax nu trebuie utilizat la copii deoarece există experiență limitată privind utilizarea la copii și adolescenți sub 18 ani (vezi pct. 5.2).

Este disponibilă o experiență limitată cu privire la administrarea Simdax la pacienții cu insuficiență cardiacă post intervenție chirurgicală și la pacienții cu insuficiență cardiacă severă care sunt în așteptarea unui transplant cardiac.

Acest medicament conține etanol.

Trebuie avut în vedere la femeile gravide sau care alăptează, copii și grupuri cu risc crescut cum sunt pacienți cu boli hepatice sau epilepsie

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Conform practicilor medicale actuale, levosimendan trebuie administrat cu precauție atunci când se administrează concomitent cu medicamente vasoactive cu administrare intravenoasă datorită riscului potențial crescut de apariție a hipotensiunii (vezi pct. 4.4).

Eliminarea metaboliților activi a fost evaluată la subiecți sănătoși. La acești subiecți, metaboliții activi trec prin conjugare sau filtrare renală și se excretă predominant în urină. Orice factor intrinsec sau extrinsec care reduce excreția acestor metaboliți duce la un efect hemodinamic mai pronunțat și de durată mai lungă. În cadrul unei analize populaționale, nu au fost observate interacțiuni farmacocinetice pentru pacienții tratați concomitent cu digoxină și Simdax 2,5 mg/ml. Administrarea Simdax 2,5 mg/ml se poate face la pacienții tratați cu blocante beta-adrenergice fără pierderea eficacității. La voluntari sănătoși, administrarea concomitentă de isosorbid mononitrat și levosimendan a avut ca rezultat o potențare semnificativă a răspunsului hipotensiv ortostatic.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date privind utilizarea levosimendanului la gravide. Studiile efectuate la animale au evidențiat efecte toxice asupra reproducerii (vezi pct. 5.3). De aceea, levosimendanul nu trebuie utilizat la femeile gravide cu excepția cazului în care beneficiul terapeutic matern depășește riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Metaboliții activi OR-1896 și OR-1855 sunt excretați în laptele matern. Concentrații detectabile a metabolitului OR-1896 au fost măsurate în laptele matern până la 14 zile de la începutul 24-infuzie cu levosimendan de oră. Raportul lapte matern / plasmatic a fost 1,54 pentru OR-1855 și 1,16 pentru OR-1896.

Femeile care au primit levosimendan ar trebui să se abțină de la alăptare cel puțin 14 zile după oprirea tratamentului.

Informațiile provenite din utilizarea după punerea pe piață la femeile care alăptează indică faptul că metaboliții activi ai levosimendanului OR-1896 și OR-1855 trec în laptele matern și au fost detectați în lapte cel puțin 14 zile după începerea administrării levosimendanului prin perfuzie cu durată de 24 de ore.

Femeile cărora le este administrat levosimendan nu trebuie să alăpteze pentru a evita posibilele efecte cardiovasculare la sugar.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu este cazul.

4.8 Reacții adverse

În cadrul studiilor placebo-controlate pentru DAICC (programul REVIVE), 53% dintre pacienți au avut reacții adverse, cele mai frecvente reacții adverse observate fiind: tahicardie ventriculară, hipotensiunea arterială și cefaleea.

Într-un studiu controlat cu dobutamină pentru DAICC (SURVIVE), 18% din pacienți au avut reacții adverse, cele mai frecvente reacții adverse observate fiind: tahicardie ventriculară, hipotensiunea arterială extrasistole ventriculare și cefaleea.

În tabelul de mai jos sunt descrise reacțiile adverse observate în peste 1% din pacienți în timpul studiilor clinice REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO, RUSSLAN, 300105 și 3001024. Dacă incidența a oricărei reacții adverse în timpul unui anumit studiu a fost mai mare decât ceea ce s-a observat pe parcursul celorlalte studii, în tabel este raportată incidența mai mare.

Evenimentele adverse considerate cel puțin posibil legate de administrarea levosimendanului sunt prezentate și clasificate în funcție de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Tabel 3
Rezumatul reacțiilor adverse
Studiul clinic SURVIVE, programul REVIVE, și studiile clinice LIDO/RUSSLAN/300105/3001024

Aparat sau sistem	Frecvență	Reacția adversă
Tulburări metabolice și de	Frecvente	Hipopotasemie

nutriție		
Tulburări psihice	Frecvente	Insomnie
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente Frecvente	Cefalee Vertij
Tulburări cardiace	Foarte frecvente	Tahicardie ventriculară
	Frecvente	Fibrilație atrială Tahicardie Extrasistole ventriculare Insuficiență cardiacă Ischemie miocardică Extrasistole
Tulburări vasculare	Foarte frecvente	Hipotensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Greață Constipație Diaree Vărsături
Teste de laborator	Frecvente	Scăderea hemoglobinei

Reacții adverse în perioada post autorizare:

În perioada post autorizare, fibrilația ventriculară a fost foarte rar raportată la pacienții cărora li s-a administrat Simdax.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Supradozajul cu Simdax 2,5 mg/ml poate determina hipotensiune arterială și tahicardie. În studiile clinice efectuate cu Simdax 2,5 mg/ml, hipotensiunea arterială a fost tratată cu succes cu vasoconstrictoare (de exemplu dopamină pentru pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă și adrenalină pentru pacienții supuși recent unei intervenții chirurgicale). Scăderile semnificative ale presiunii de umplere ventriculară pot limita răspunsul la Simdax 2,5 mg/ml și pot fi tratate prin administrarea de lichide parenteral. Dozele mari ($\geq 0,4$ $\mu\text{g/kg}$ și minut) și perfuziile mai lungi de 24 ore pot crește frecvența cardiacă și sunt, uneori, asociate cu prelungirea intervalului QTc. În eventualitatea unui supradozaj cu Simdax 2,5 mg/ml sunt necesare monitorizarea ECG continuă, determinări repetate ale electroliților serici și monitorizarea hemodinamică invazivă. Supradozajul cu Simdax determină creșterea concentrațiilor plasmatice ale metabolitului activ, ceea ce poate provoca un efect mai pronunțat și de durată mai lungă asupra frecvenței cardiace necesitând o prelungire corespunzătoare a perioadei de monitorizare.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: stimulante cardiace exclusiv glicozizi cardiotonici; alte stimulante cardiace, codul ATC: C01CX08

Efecte farmacodinamice:

Levosimendanul crește sensibilitatea la calciu a proteinelor contractile prin legarea de troponina C, mecanism calciu – dependent. Levosimendanul crește forța de contracție dar nu afectează relaxarea ventriculară. În plus, levosimendanul deschide canalele de potasiu dependente de ATP, în mușchii netezi vasculari inducând, astfel, vasodilatație arterială sistemică (vase de rezistență) și coronariană precum și a sistemului venos (de capacitanță). *In vitro*, levosimendanul este un inhibitor selectiv al fosfodiesterazei III. Relevanța acestui fapt la concentrațiile terapeutice nu este clară. La pacienții cu insuficiență cardiacă, acțiunile inotrop-pozitivă și vasodilatatoare ale levosimendanului determină creșterea forței contractile și reducerea atât a pre- cât și a post-sarcinii fără a influența defavorabil funcția diastolică. La pacienții la care s-a efectuat PTCA (angioplastie coronariană transluminală percutanată) sau tromboliză, levosimendanul activează miocardul siderat.

Studiile privind hemodinamica efectuat la voluntari sănătoși și la pacienți cu insuficiență cardiacă stabilă sau instabilă au arătat un efect dependent de doză a levosimendanului administrat intravenos la doze de încărcare (între 3 μg/kg până la 24 μg/kg) și o perfuzie continuă (0,05 la 0,2 μg/kg și minut). Comparativ cu placebo, levosimendanul a crescut efectul cardiac, volumul sistolic, fracția de ejeție și frecvența cardiacă și reduce tensiunea arterială sistolică, tensiunea arterială diastolică, presiunea vaselor capilare pulmonare, presiunea din atriul drept și rezistența vasculară periferică.

Singurii metaboliți semnificativi detectați în sistemul circulator după administrarea levosimendanului sunt OR-1855 și OR-1896. *In vivo*, acești metaboliți ating echilibrul ca rezultat al procesului metabolic de acetilare și de ne-acetilare care este controlat de o enzimă polimorfă, N-acetil 2-transferază. În acetilarea lentă, predomină metabolitul OR-1855, în timp ce în acetilarea rapidă predomină metabolitul OR-1896. Suma expunerilor pentru cei doi metaboliți este asemănătoare între acetilarea rapidă și lentă și nu există diferențe între cele două grupuri privind efectele hemodinamice. Efectele hemodinamice de mai lungă durată (care persistă până la 7-9 zile după întreruperea unei perfuzii cu Simdax cu durata de 24 ore) sunt atribuite acestor metaboliți.

Administrarea levosimendanului crește fluxul sanguin coronarian la pacienții în stadiul de recuperare după o intervenție chirurgicală coronariană și îmbunătățește perfuzia miocardică la pacienții cu insuficiență cardiacă. Aceste efecte favorabile sunt realizate fără o creștere semnificativă a consumului miocardic de oxigen. La pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, administrarea levosimendanului scade semnificativ concentrațiile plasmatice ale endotelinei-1. Nu crește concentrațiile plasmatice de catecolamine la vitezele de perfuzare recomandate.

Studiile clinice

Simdax a fost evaluat în studii clinice în care au fost înrolați peste 2800 pacienți cu insuficiență cardiacă. Eficacitatea și siguranța administrării Simdax în tratamentul DAICC au fost evaluate în următoarele studii clinice randomizate, dublu-orb, multicentrice:

Programul REVIVE

REVIVE I

Într-un studiu pilot dublu orb, placebo controlat în care au fost înrolați 100 pacienți cu DAICC care au primit Simdax în perfuzie timp de 24 ore, a fost observat un răspuns benefic măsurat în funcție de efectele clinice față de placebo și îngrijire standard.

REVIVE II

Un studiu inițial dublu orb, placebo controlat în care au fost înrolați 600 pacienți cărora li s-a administrat 10 minute doză de încărcare între 6-12 μg/kg urmând un protocol privind titrarea dozei de levosimendan de la 0,05 la 0,2 μg/kg și minut timp de 24 ore care a determinat o îmbunătățire a stadiului clinic al pacienților cu ICCA la care s-a menținut dispneea după administrarea tratamentului cu un diuretic intravenos.

Programul clinic REVIVE a fost conceput pentru a compara eficacitatea levosimendanului împreună cu standard de îngrijire cu cea a placebo împreună cu îngrijire standard în tratamentul DAICC.

Criteriile de includere au fost pacienți cu DAICC spitalizați, fracția de ejeție ventriculară stângă mai mică sau egală cu 35% în timpul a 12 luni anterior și dispnee în repaos. Au fost permise toate tratamentele inițiale, cu excepția tratamentului cu milrinonă intravenos. Criteriile de excludere au inclus obstrucția severă

a căii de ejeție ventriculară, șocul cardiogen, tensiunea arterială diastolică ≤ 90 mmHg sau o frecvență cardiacă ≥ 120 bătăi pe minut (persistent pentru cel puțin cinci minute), sau necesitatea ventilației mecanice. Anterior randomizării, pacienții au fost caracterizați prin următoarele: tensiunea arterială sistolică medie de 116 mmHg, fracția medie de ejeție de aproximativ 24%, valoarea medie a peptidului natriuretic tip B mai mare de 900 picograme/ml și un istoric medical de insuficiență cardiacă.

Rezultatele obiectivelor inițiale au demonstrat că un procentul mai mare de pacienți caracterizați ca fiind cu o stare mai bună a fost mai mic decât procentul pacienților caracterizați ca având o stare mai proastă (valoarea $p = 0,015$) fiind măsurată ca rezultat complet care reflectă beneficiile susținute de statusul clinic la trei intervale: șase ore, 24 ore și cinci zile. Peptidele natriuretice de tip B au fost reduse semnificativ comparativ cu placebo împreună cu standardul de îngrijire la 24 ore și timp de cinci zile (valoare $p = 0,001$).

La 90 zile grupul Simdax a avut o creștere ușoară, chiar dacă nesemnificativă statistic, a ratei mortalității comparativ cu grupul de control (155 față de 12%). Analiza retrospectivă a identificat o creștere a riscului de mortalitate la pacienții cu tensiune arterială sistolică < 100 mmHg sau tensiunea arterială diastolică < 60 mmHg inițială.

SURVIVE

Un studiu dublu orb, grup paralel, multicentric în care s-a folosit levosimendanul comparativ cu dobutamina, a evaluat mortalitatea din ziua 180 la 1327 pacienți cu DAICC care au necesitat tratament adițional după un răspuns necorespunzător la diureticele intravenoase sau la vasodilatatoare. Populația de pacienți a fost în general asemănătoare cu cea din studiul REVIVE II. Totuși, au fost incluși și pacienții fără insuficiență cardiacă în antecedente (de exemplu infarct miocardic acut), ca și pacienții care necesitau ventilație mecanică. Aproximativ 90% dintre pacienți au intrat în studiu datorită dispneei de repaus.

Rezultatele studiului SURVIVE nu au demonstrat diferențe semnificative statistic dintre levosimendan și dobutamină privind mortalitatea în ziua 180 {HR=0,91 (95% CI [0,74,1,13] valoare $p = 0,401$)}. Totuși, este un avantaj numeric pentru levosimendan privind mortalitatea din Ziua 5 (4% levosimendan față de 6% dobutamină). Acest avantaj a persistat pe perioada a 31 zile (12% levosimendan față de 14% dobutamină) și a fost mai proeminent la acei pacienți care au primit tratament cu beta blocante. În ambele grupuri de tratament, pacienții cu tensiune arterială inițială scăzută au avut o rată a mortalității mai mare decât acei pacienți cu tensiune arterială inițială mai mare.

LIDO

S-a arătat că levosimendanul duce la creșteri ale debitului cardiac dependent de doză și ale volumului ejectat precum și scăderea dependentă de doză a presiunii capilare pulmonare, media tensiunii arteriale și rezistența periferică totală.

Într-un studiu multicentric, dublu-orb, 203 pacienți cu insuficiență cardiacă severă cu debit cardiac scăzut (fracția de ejeție $\leq 0,35$, indicele cardiac $< 2,5$ l/min/m², presiunea capilară pulmonară (PCP) > 15 mmHg și care necesitau suport inotrop-pozitiv, au fost tratați cu levosimendan (doză de încărcare 24 μ g/kg, timp de 10 minute, urmată de perfuzie continuă de 0,1-0,2 μ g/kg și minut) sau dobutamină (5-10 μ g/kg și minut) timp de 24 ore. Insuficiența cardiacă a fost de etiologie ischemică la 47% din pacienți, 45% prezentau cardiomiopatie dilatativă idiopatică. 76% dintre pacienți prezentau dispnee de repaus. Criteriile majore de excludere au fost tensiunea arterială sistolică sub 90 mmHg și frecvența cardiacă de peste 120 bătăi/min.

Obiectivul principal a fost o creștere a debitului cardiac cu $\geq 30\%$ și o scădere simultană a PCP cu $\geq 25\%$ la 24 ore. Acest obiectiv a fost atins la 28% din pacienții tratați cu levosimendan comparativ cu 15% după tratamentul cu dobutamină ($p = 0,025$). 68% din pacienții simptomatici au manifestat o îmbunătățire a scorurilor dispneei după tratamentul cu levosimendan, comparativ cu 59% după tratamentul cu dobutamină. Îmbunătățirea scorurilor privind fatigabilitatea a fost de 63% și 47% după tratamentul cu levosimendan respectiv, dobutamină. Mortalitatea, indiferent de cauză, în cea de-a 31-a zi, a fost de 7,8% pentru pacienții tratați cu levosimendan și 17% pentru cei tratați cu dobutamină.

RUSSLAN

Într-un studiu suplimentar, multicentric, dublu-orb realizat, în primul rând, pentru evaluarea siguranței, 504 pacienți cu insuficiență cardiacă decompensată după un infarct miocardic acut, care au fost considerați ca necesitând suport inotrop-pozitiv, au fost tratați cu levosimendan sau placebo timp de 6 ore. Nu au existat diferențe semnificative în apariția hipotensiunii arteriale și a ischemiei între cele două grupuri de tratament.

Într-o analiză retrospectivă a studiilor LIDO și RUSSLAN, nu s-a observat nici o reacție adversă asupra supraviețuirii timp de până la 6 luni.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Generale

Farmacocinetica levosimendanului este liniară la dozele terapeutice din intervalul 0,05–0,2 µg/kg și minut.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție al levosimendanului (Vd) este de aproximativ 0,2 l/kg. Levosimendanul se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 97-98%, în principal de albumină. La pacienți, valorile medii de legare de proteinele plasmatică pentru OR-1855 și OR-1896 sunt 39% și respectiv 42%.

Metabolizare

Levosimendanul este metabolizat complet și cantitățile neglijabile rămase nemodificate din substanța medicamentoasă sunt excretate prin urină și materiile fecale. Inițial, levosimendanul este metabolizat prin conjugare la cisteinilglicină ciclică sau N-acetilată și la conjugării cisteinei. Aproximativ 5% din doză este metabolizat în intestin prin reducere la aminofenilpiridazinonă (OR-1855), care, după reabsorbție, este metabolizată de către N-acetiltransferază în metabolitul activ OR-1896. Nivelul de acetilare este determinat genetic. În cazul acetilatorilor rapizi, concentrațiile de metabolit OR-1896 sunt ușor mai ridicate decât în cazul acetilatorilor lenți. Totuși, acest lucru nu are implicații în efectul clinic hemodinamic al dozelor recomandate.

Studiile *in vitro* au demonstrat că levosimendanul, OR-1855 și OR-1896 nu inhibă CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 sau CYP3A4 la concentrații atinse la dozele recomandate. În plus, levosimendanul nu inhibă CYP1A1 și nici OR-1855 sau OR-1896 nu inhibă CYP2C9. La om, rezultatele studiilor de interacțiune a medicamentului cu warfarina, felodipina și itraconazolul au confirmat că levosimendanul nu inhibă CYP3A4 sau CYP2C9 și metabolismul levosimendanului nu este influențat de inhibitorii de CYP3A sau CYP2D6.

Eliminare și excreție

Clearance-ul este de aproximativ 3,0 ml/min/kg iar timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 1 oră. 54% din doză este excretată în urină și 44% în materiile fecale. Mai mult de 95% din doză este excretată în decurs de o săptămână. Cantități neglijabile (< 0,05% din doză) sunt excretate în urină sub formă de levosimendan nemodificat. Metaboliții circulanți OR-1855 și OR-1896 sunt formați și eliminați lent. Concentrația plasmatică maximă este atinsă la aproximativ 2 zile după terminarea perfuziei de levosimendan. Timpii de înjumătățire plasmatică ai metaboliților sunt de aproximativ 75-80 ore. Metaboliții activi ai levosimendanului, OR-1855 și OR-1896, trec prin conjugare sau filtrare renală și sunt excretați în principal în urină.

Grupe speciale de pacienți

Copii:

Două grupuri de copii cu insuficiență cardiacă congestivă [Grupul 1: cu vârsta între 3-6 luni (N= 5); Grupul 2: cu vârsta între 6 luni–6,5 ani (N= 7)] au primit o perfuzie cu levosimendan timp de 10 minute (12 micrograme/kg). Farmacocinetica levosimendanului a fost asemănătoare pentru Grupul 1 și Grupul 2. Clearance-ul pe greutate corporală și volumul de distribuție la copii au fost aproximativ 30% și respectiv de două ori mai mare decât în cazul adulților cu insuficiență cardiacă congestivă. Nu au fost investigați metaboliții activi ai levosimendanului, OR-1855 și OR-1896. Levosimendan nu trebuie utilizat la copii.

Insuficiența renală: farmacocinetica levosimendanului a fost studiată la subiecții cu grade diferite ale insuficienței renale și care nu aveau insuficiență cardiacă. Expunerea la levosimendan a fost asemănătoare la subiecții cu insuficiență renală ușoară până la moderată și la subiecții hemodializați, în timp ce expunerea la levosimendan a fost ușor mai mică la subiecții cu insuficiență renală severă. Comparativ cu subiecții sănătoși, fracțiunea nelegată de levosimendan este ușor crescută și ASC a metaboliților (OR-1855 și OR-1896) a fost până la 170% mai mare la subiecții cu insuficiență renală hemodializați. Efectele insuficienței renale ușoare până la moderate asupra farmacocineticii OR-1855 și OR-1896 se așteaptă să fie mai mici decât efectele insuficienței renale severe.

Levosimendan nu este dializabil. În timp ce OR-1855 și OR-1896 sunt dializabile, clearance-ele de dializă sunt mici (aproximativ 8-23 ml/min) și efectul net al unei sesiuni de dializă de 4 ore asupra expunerii totale la acești metaboliți este scăzut.

Insuficiență hepatică: nu s-a evidențiat nici o diferență a farmacocineticii sau în ceea ce privește legarea de proteinele plasmatică a levosimendanului la subiecții cu ciroză ușoară sau moderată comparativ cu subiecții sănătoși. Farmacocinetica levosimendanului, a OR-1855 și OR-1896 sunt asemănătoare la subiecții sănătoși la subiecții cu insuficiență hepatică moderată. (Child-Pugh Clasa B), cu excepția timpului de înjumătățire a OR-1855 și OR-1896 care este ușor mai mare la subiecții cu insuficiență hepatică moderată.

Analiza populațională a evidențiat că farmacocinetica levosimendanului nu este influențată de vârstă, origine etnică sau sex. Totuși, aceeași analiză a demonstrat faptul că volumul de distribuție și clearance-ul total sunt dependente de greutatea pacientului.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile convenționale asupra toxicității generale și a genotoxicității nu au evidențiat nici un risc potențial pentru om în cazul utilizării pe termen scurt.

În cadrul studiilor efectuate la animale, levosimendanul nu a prezentat efect teratogen dar a produs o scădere generală a gradului de osificare la feteșii de șobolan și iepure, cu o dezvoltare anormală a osului supraoccipital la iepure. În cazul administrării înainte și în primele luni de sarcină, la femela de șobolan, levosimendanul a scăzut fertilitatea (a scăzut numărul corpiilor luteali și implantărilor) și a determinat anomalii de dezvoltare (a scăzut numărul de pui la o sarcină și a crescut numărul resorbțiilor precoce și a pierderilor post-implantare). Efectele au fost observate la concentrațiile de expunere clinică.

În cazul studiilor la animale, levosimendanul a fost excretat în laptele matern.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Polividonă (Kallidon PF 12)
Acid citric anhidru
Alcool absolut

6.2 Incompatibilități

Simdax 2,5 mg/ml nu trebuie amestecat cu alte produse medicamentoase sau soluții pentru diluție, cu excepția celor stabilite la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani – pentru medicamentul ambalat în flacon din sticlă închis cu dop din cauciuc clorobutilic
2 ani - pentru medicamentul ambalat în flacon din sticlă închis cu dop din cauciuc bromobutilic

După diluare

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru 24 ore la 25°C.

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, perioadele și condițiile de depozitare înainte de utilizare constituie responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie în mod normal să depășească 24 ore la o temperatură între 2-8°C, cu excepția cazului în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate. Timpul de depozitare și de utilizare după diluție nu trebuie să depășească niciodată 24 ore.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi între 2-8°C, în ambalajul original. A nu se congela.

Culoarea concentratului poate vira spre portocaliu în timpul păstrării, dar nu este nici o pierdere a calității produsului și acesta poate fi folosit până la data de expirare indicată dacă au fost respectate instrucțiunile de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon de sticlă incoloră tip I, cu o capacitate de 8ml, închis cu dop din cauciuc clorobutlic de culoare gri acoperit cu film de fluoropolimer, sigilat cu capac din aluminiu cu capsă din polipropilenă de culoare galbenă, conținând 5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Cutie cu un flacon de sticlă incoloră tip I, cu o capacitate de 8ml, închis cu dop din cauciuc bromobutlic de culoare gri acoperit cu film de fluoropolimer, sigilat cu capac din aluminiu cu capsă din polipropilenă de culoare galbenă, conținând 5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Simdax 2,5 mg/ml, concentrat pentru soluție perfuzabilă este destinat pentru utilizare unică.

Similar tuturor medicamentelor administrate parenteral, înainte de administrare trebuie inspectată vizual soluția diluată pentru a identifica eventualele particule și modificări de culoare.

Simdax 2,5 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă nu trebuie diluat într-o concentrație mai mare de 0,05 mg/ml, conform instrucțiunilor de mai jos, altfel pot apărea opalescență și precipitare.

Culoarea concentratului se poate modifica în portocaliu în timpul depozitării dar nu există o pierdere a potențialului de acțiune iar produsul poate fi utilizat până la data de expirare indicată dacă instrucțiunile de depozitare au fost respectate.

Pentru a prepara o soluție perfuzabilă cu concentrația de 0,025 mg levosimendan/ml, se amestecă 5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă Simdax 2,5 mg/ml cu 500 ml soluție de glucoză 5%.

Pentru a prepara o soluție perfuzabilă cu concentrația de 0,05 mg levosimendan/ml, se amestecă 10 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă Simdax 2,5 mg/ml cu 500 ml soluție de glucoză 5%.

Următoarele produse medicamentoase pot fi administrate simultan cu Simdax 2,5 mg/ml în linii de perfuzie intravenoasă conectate:

- furosemidă 10 mg/ml
- digoxină 0,25 mg/ml
- trinitrat de gliceril 0,1 mg/ml

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

6449/2014/01 - pentru medicamentul ambalat în flacon din sticlă închis cu dop din cauciuc clorobutilic
6449/2014/02 - pentru medicamentul ambalat în flacon din sticlă închis cu dop din cauciuc bromobutilic

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2021

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.