

 28. november 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Simdax, koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

 29431

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Simdax

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Én ml koncentrat indeholder 2,5 mg levosimendan.

Et hætteglas med 5 ml indeholder 12,5 mg levosimendan.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Ethanol

Dette lægemiddel indeholder 785 mg/ml ethanol (alkohol).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Koncentratet er en klar gul til orange opløsning til fortynding før administration.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Simdax er indiceret til korttidsbehandling af akut dekompenseret, svær kronisk hjertesvigt (ADHF) i situationer, hvor konventionel terapi ikke er tilstrækkelig, og ved tilfælde hvor inotropisk støtte er vurderet at være hensigtsmæssig (se pkt. 5.1).

Simdax er indiceret til voksne.

**4.2 Dosering og administration**

 Simdax er kun til brug på et hospital. Det bør administreres i et sygehusmiljø, hvor egnet overvågningsudstyr og ekspertise i brug af inotrope midler er tilgængelige.

Dosering

Dosis og varighed af behandlingen er individuel alt efter patientens kliniske tilstand og respons.

Behandlingen med Simdax bør initieres med en støddosis på 6-12 mikrogram/kg over 10 minutter efterfulgt af en kontinuerlig infusion på 0,1 mikrogram/kg/minut (se pkt. 5.1).

Den laveste støddosis på 6 mikrogram/kg anbefales til patienter, som samtidig får vasodilatorer eller inotrope lægemidler intravenøst eller begge dele i starten af infusionen.

Højere støddoser inden for dette område vil producere et stærkere hæmodynamisk respons, men kan være forbundet med en forbigående forhøjet forekomst af bivirkninger.

Patientens respons bør vurderes med støddosis eller inden for 30 til 60 minutter efter dosisjustering og som klinisk indiceret.

Hvis responset synes for kraftigt (hypotension, takykardi), kan infusionshastigheden sættes ned til 0,05 mikrogram/kg/minut eller afbrydes (se pkt. 4.4).

Hvis den initiale dosis tolereres og en øget hæmodynamisk virkning er ønsket, kan infusionshastigheden øges til 0,2 mikrogram/kg/minut.

Til patienter med akut dekompensering af svær kronisk hjertesvigt anbefales det, at infusionen varer i 24 timer.

Der er ikke observeret tegn på udvikling af tolerans eller reboundvirkning efter afbrydelse af levosimendaninfusion.

Den hæmodynamiske virkning varer i mindst 24 timer og kan ses i op til 9 dage efter en afsluttet 24-timers infusion (se pkt. 4.4).

Erfaring med gentagen administration af levosimendan er begrænset. Erfaring med samtidig brug af vasoaktive lægemidler, herunder inotrope lægemidler (undtagen digoxin), er begrænset. I REVIVE (Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy) programmet blev en lavere støddosis (6 mikrogram/kg) administreret samtidig med vasoaktive lægemidler ved baseline (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1).

*Monitorering af behandling*

I henhold til gældende medicinsk praksis skal ekg, blodtryk og hjertefrekvens overvåges i løbet af behandlingen og diuresen skal måles. Det anbefales at overvåge disse parametre i mindst 3 dage efter afsluttet infusion, eller indtil patienten er klinisk stabil (se pkt. 4.4). For patienter med let til moderat nedsat nyre- eller leverfunktion anbefales overvågning i mindst 5 dage.

*Særlig populationer*

*Ældre patienter*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter.

*Nedsat nyrefunktion*

Simdax skal anvendes med forsigtighed til patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion.

Simdax bør ikke bruges til patienter med svær nyresvigt (kreatininclearance <30 ml/min) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Simdax skal anvendes med forsigtighed til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion, selvom dosisjustering ikke synes at være nødvendig hos disse patienter. Simdax bør ikke bruges til patienter med svær leversvigt (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

*Pædiatrisk population*

Sikkerheden og virkning af Simdax hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Simdax skal fortyndes før administration (se pkt. 6.6).

Infusionen er kun til intravenøs brug og kan administreres som en perifer eller central infusion.

Den følgende tabel giver detaljer om infusionshastigheder både for støddosis og kontinuerlig infusion af en **0,05 mg/ml** Simdax infusionsvæske:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Patientens vægt (kg) | Støddosis administreret som infusion i løbet af 10 minutter med følgende infusionshastighed (ml/time) | Kontinuerlig infusionshastighed(ml/time) |
|   | Støddosis 6 mikrog/kg | Støddosis 12 mikrog/kg | 0,05 mikrog/kg/minut  | 0,1 mikrog/kg/minut | 0,2 mikrog/kg/minut  |
| 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 |

Den følgende tabel giver detaljer om infusionshastigheder både for støddosis og kontinuerlig infusion af en **0,025 mg/ml** Simdax infusionsvæske:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Patientens vægt (kg) | Støddosis administreret som infusion i løbet af 10 minutter med følgende infusionshastighed (ml/time) | Kontinuerlig infusionshastighed (ml/time) |
|   | Støddosis 6 mikrog/kg | Støddosis 12 mikrog/kg | 0,05 mikrog/kg/minut  | 0,1 mikrog/kg/minut  | 0,2 mikrog/kg/minut  |
| 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 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Svær hypotension og takykardi (se pkt. 4.4 og 5.1).
* Udtalt mekanisk obstruktion, som påvirker ventrikelfyldning eller -tømning eller begge dele.
* Svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <30 ml/min)
* Svært nedsat leverfunktion.
* ”Torsades de pointes” i anamnesen.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 En initial hæmodynamisk virkning af levosimendan kan være en reduktion i systolisk og diastolisk blodtryk. Derfor bør levosimendan anvendes med forsigtighed hos patienter med lavt systolisk eller diastolisk blodtryk ved baseline eller hos patienter med risiko for hypotensive episoder. Et mere konservativt doseringsregime anbefales til disse patienter. Læger skal tilpasse dosis og behandlingsvarighed ud fra patientens tilstand og respons (se pkt. 4.2, 4.5 og 5.1).

Svær hypovolæmi bør korrigeres før en infusion med levosimendan.

Hvis der observeres udtalte ændringer i blodtrykket eller hjerterytmen, bør infusionshastigheden reduceres eller infusionen afbrydes.

Den nøjagtige varighed af samtlige hæmodynamiske virkninger er ikke klarlagt, men de hæmodynamiske virkninger varer sædvanligvis i 7-10 dage. Dette skyldes delvis tilstedeværelsen af aktive metabolitter, der når deres maksimale plasmakoncentrationer omkring 48 timer efter at infusionen er standset. Ikke-invasiv overvågning i mindst 4-5 dage efter afsluttet infusion anbefales. Det anbefales at fortsætte med overvågning indtil reduktionen i blodtrykket har nået sit maksimum og begynder at stige på ny. Det kan være nødvendig med overvågning i mere end 5 dage, fordi blodtrykket fortsætter med at falde, men den kan også være kortere, hvis patienten er klinisk stabil. For patienter med let til moderat nedsat nyre- eller leverfunktion kan en udvidet periode med overvågning være nødvendig.

Levosimendan bør anvendes med forsigtighed til patienter med en let til moderat nedsat nyrefunktion. Der er begrænsede data tilgængelige for elimination af de aktive metabolitter hos patienter med nedsat nyrefunktion. Nedsat nyrefunktion kan føre til en øget koncentration af metabolitterne, som igen kan resultere i en mere udtalt og forlænget hæmodynamisk virkning (se pkt. 5.2).

Levosimendan bør anvendes med forsigtighed til patienter med en let til moderat nedsat leverfunktion.

Nedsat leverfunktion kan medføre forlænget eksponering for metabolitterne, som igen kan resultere i en mere udtalt og forlænget hæmodynamisk virkning (se pkt. 5.2).

Infusion med levosimendan kan forårsage et fald i kaliumkoncentrationen i serum. Derfor bør lave kaliumkoncentrationer i serum korrigeres før administration af levosimendan. Koncentrationen af kalium i serum bør også overvåges i løbet af behandlingen.

Som for andre præparater til behandling af hjertesvigt, kan infusion af levosimendan følges af fald i hæmoglobin- og hæmatokritværdier, og forsigtighed bør udvises hos patienter med iskæmisk kardiovaskulær sygdom og samtidig anæmi.

Levosimendan infusion bør anvendes med forsigtighed til patienter med takykardi, atrieflimren med hurtigt ventrikulært respons eller potentielle livstruende arytmier.

Der er begrænset erfaring med gentagen administration af levosimendan.

Der er begrænset erfaring med samtidig brug af vasoaktive lægemidler, inklusive inotrope lægemidler (undtagen digoxin). Fordel og risiko bør vurderes for hver enkelt patient.

Levosimendan bør bruges med forsigtighed og under nøje overvågning af ekg til patienter med eksisterende koronar iskæmi, langt QTc-interval uanset ætiologi, eller når det gives samtidigt med lægemidler, som forlænger QTc-intervallet (se pkt. 4.9) (QTc interval= korrigeret QT-interval).

Brug af levosimendan er ikke undersøgt ved kardiogent shock.

Der er ingen tilgængelig information om brug af levosimendan til følgende sygdomme: restriktiv kardiomyopati, hypertrofisk kardiomyopati, alvorlig mitralklapinsufficiens, myokardieruptur, hjertetamponade og infarkt i højre hjertekammer.

Levosimendan bør ikke administreres til børn, fordi der kun findes begrænsede erfaringer med brug til børn og unge under 18 år (se pkt. 5.2).

Der er begrænset erfaring tilgængelig ved administration af levosimendan til patienter med svært hjertesvigt, som venter på en hjertetransplantation.

Dette lægemiddel indeholder 3925 mg alkohol (vandfri ethanol) pr. 5 ml hætteglas, svarende til ca. 98 vol%. Mængden svarer til 99,2 ml øl, 41,3 ml vin.

Skadeligt for alkoholikere.

Der skal tages højde for dette hos gravide eller ammende kvinder, børn samt patienter i højrisikogruppe såsom patienter med leversygdomme eller epilepsi. Mængden af alkohol i dette lægemiddel kan ændre virkningen af andre lægemidler.

Da dette lægemiddel normalt gives langsomt i løbet af 24 timer, kan virkningen af alkohol være reduceret.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

 I overensstemmelse med gældende medicinsk praksis bør levosimendan anvendes med forsigtighed, når det administreres sammen med andre intravenøse vasoaktive lægemidler på grund af en potentielt øget risiko for hypotension (se pkt. 4.4).

Samtidig administration af isosorbidmononitrat og levosimendan til raske frivillige førte til en kraftig forstærkning af det ortostatiske hypotensive respons.

Der er ikke observeret farmakokinetiske interaktioner i en populationsanalyse af patienter, som fik digoxin og levosimendan infusion. Infusion med levosimendan kan administreres til patienter, som får betablokkere, uden virkningstab.

Levosimendan har vist sig at være en hæmmer af CYP2C8 *in vitro* og det kan derfor ikke udelukkes, at levosimendan kan øge eksponeringen af samtidig administrerede lægemidler, som primært metaboliseres af CYP2C8. Derfor bør samtidig administration af levosimendan med sensitive CYP2C8-substrater, såsom loperamid, pioglitazon, repaglinid og enzaluamid, så vidt muligt undgås.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Dyrestudier har påvist toksiske virkninger på reproduktion (se pkt. 5.3).

 Graviditet

Der er ingen erfaring med anvendelse af levosimendan til gravide kvinder. Data fra dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Levosimendan bør derfor kun anvendes til gravide kvinder, hvis fordelene for moderen opvejer de mulige risici for fosteret.

Amning

Oplysninger fra anvendelse efter markedsføring hos ammende kvinder viser, at levosimendans aktive metabolitter, OR-1896 og OR-1855, udskilles i modermælk og blev påvist i mælk i mindst 14 dage efter påbegyndelsen af 24-timers infusionen med levosimendan. For at undgå potentielle kardiovaskulære bivirkninger hos barnet bør kvinder, der får levosimendan, ikke amme.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

Ikke relevant.

**4.8 Bivirkninger**

 I placebo-kontrollerede kliniske studier for Akut dekompenseret hjertesvigt (ADHF) (REVIVE [Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy]-program) oplevede 53 % af patienterne bivirkninger. De hyppigste bivirkninger var ventrikulær takykardi, hypotension og hovedpine.

I et dobutamin-kontrollert klinisk studie for ADHF (SURVIVE [Survival of Patients with Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support]) oplevede 18 % af patienterne bivirkninger. De hyppigste bivirkninger var ventrikulær takykardi, atrieflimren, hypotension, ventrikulær ekstrasystole, takykardi og hovedpine.

De følgende tabeller beskriver bivirkninger, som blev observeret hos 1 % eller flere af patienterne, i de kliniske studier REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO [Levosimendan Infusion versus Dobutamine], RUSSLAN [Randomized Study on Safety and Effectiveness of Levosimendan in Patients with Left Ventricular Failure after an Acute Myocardial Infarct], 300105, og 3001024. Hvis forekomsten af enhver særlig hændelse i et enkelt studie var større end det, som blev observeret i de andre studier, er den højeste forekomst rapporteret i tabellen.

Hændelser, som blev vurderet at have en mulig relation til levosimendan er vist i henhold til systemorganklasser og frekvens, under anvendelse af følgende konvention:

Meget almindelig (≥1/10)

Almindelig (≥1/100 til, <1/10)

Tabel 3
Resumé af bivirkninger
SURVIVE klinisk studie, REVIVE-program og
LIDO/RUSSLAN/300105/3001024 kliniske studier kombineret

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *Organklasse*  | **Hyppighed** | **Bivirkninger**   |
| Metabolisme og ernæring   | Almindelig   | Hypokaliæmi   |
| Psykiske forstyrrelser | Almindelig   | Søvnløshed   |
| Nervesystemet | Meget almindelig | Hovedpine |
| Almindelig | Svimmelhed |
| Hjerte | Meget almindelig  | Ventrikulær takykardi |
| Almindelig | Atrieflimren,Takykardi,Ventrikulære ekstrasystoler,Hjertesvigt,Myokardiskæmi,Ekstrasystoler   |
| Vaskulære sygdomme | Meget almindelig   | Hypotension   |
| Mave-tarm-kanalen  | Almindelig   | Kvalme,Forstoppelse,Diarré,Opkastning |
| Undersøgelser   | Almindelig   | Nedsat hæmoglobin   |

*Bivirkninger efter markedsføringen:*
I perioden efter markedsføring er ventrikelflimmer rapporteret hos patienter, som blev behandlet med levosimendan.

Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger til:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

 Overdosering af levosimendan kan medføre hypotension og takykardi. I kliniske studier med levosimendan har behandling af hypotension med en vasopressor været vellykket (f.eks. dopamin til patienter med kongestiv hjertesvigt og noradrenalin til patienter efter hjerteoperation). For store fald i hjertets fyldningstryk kan begrænse responset på levosimendan, men kan behandles med parenteral væske. Høje doser (0,4 mikrogram/kg/minut eller højere) og infusion over 24 timer øger hjertefrekvensen og er nogle gange associeret med forlængelse af QTc-intervallet. Ved overdosering med levosimendan bør der foretages kontinuerlig ekg-overvågning, gentagne målinger af elektrolytter i serum og invasiv hæmodynamisk monitorering. Overdosering med levosimendan medfører øget plasmakoncentration af den aktive metabolit, som kan medføre en mere udtalt og forlænget virkning på hjertefrekvensen, hvilket igen kræver en tilsvarende forlænget observationstid.

**4.10 Udlevering**

 BEGR – kun til sygehuse

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre hjertestimulerende midler, ATC kode: C01C X08.

*Farmakodynamiske virkninger*

Levosimendan forstærker calcium-sensitiviteten i de kontraktile proteiner gennem en calciumafhængig binding til kardialt troponin C. Levosimendan øger kontraktionskraften, men har ikke en negativ indvirkning på den ventrikulære afslapning.

Derudover åbner levosimendan ATP-sensitive kaliumkanaler i den vaskulære glatte muskulatur og inducerer dermed vasodilatation af både systemiske og koronare arterielle modstandskar og systemiske venøse kapacitetskar. Levosimendan er en selektiv phosphodiesterase III-hæmmer *in vitro*. Relevansen af dette er uklar ved terapeutiske koncentrationer. Hos patienter med hjertesvigt resulterer de positive inotrope og vasodilaterende virkninger af levosimendan i øget kontraktionskraft, samt en reduktion af både preload og afterload uden negativ påvirkning af den diastoliske funktion. Levosimendan aktiverer såkaldt ”stunned” myokardium (dvs. myokardium som ikke er fuldstændig restitueret fra tidligere iskæmiske perioder) hos patienter efter PTCA eller trombolyse.

Hæmodynamiske studier hos raske frivillige og hos patienter med stabilt og ustabilt hjertesvigt har vist en dosisafhængig virkning af levosimendan administreret intravenøst som støddosis (3 mikrogram/kg til 24 mikrogram/kg) og kontinuerlig infusion (0,05 til 0,2 mikrogram/kg pr. minut).

Sammenlignet med placebo øgede levosimendan minutvolumen, slagvolumen, uddrivningsfraktion og hjertefrekvens, og reducerer systoliske blodtryk, diastolisk blodtryk, lungekapillærtryk, højre atrial tryk og den perifere vaskulære modstand.

Infusion med Simdax øger den koronare blodgennemstrømning hos patienter, som har gennemgået hjerteoperationer, samt forbedrer myokardieperfusionen hos patienter med hjertesvigt. Disse fordele opnås uden, at myokardiets oxygenforbrug øges signifikant.

Behandling med en levosimendaninfusion reducerer signifikant plasmakoncentrationer af endothelin-1 hos patienter med kongestiv hjertesvigt. Plasmakoncentrationer af katekolaminer øges ikke ved de anbefalede infusionshastigheder.

*Kliniske studier ved akut hjertesvigt*

Levosimendan er blevet evalueret i kliniske studier med over 2800 patienter med hjertesvigt. Levosimendans virkning og sikkerhed til behandling af ADHF er vurderet i de følgende randomiserede, dobbeltblinde, multinationale kliniske studier:

REVIVE-program

*REVIVE I*

I et dobbeltblindt, placebokontrolleret pilotstudie fik 100 patienter med ADHF en infusion med levosimendan i 24 timer. Der blev observeret et positivt respons, målt ud fra det klinisk samlede endepunkt mod placebo plus standardterapi hos de patienter, som blev behandlet med levosimendan.

*REVIVE II*

Et dobbeltblindt, placebokontrolleret pivotal-studie med 600 patienter, som fik en støddosis på 6-12 mikrogram/kg i 10 minutter efterfulgt af en protokol-specificeret trinvis titrering af levosimendan til 0,05-0,2 mikrogram/kg/minut i op til 24 timer, som førte til en fordel i klinisk status hos patienter med ADHF, som forblev kortåndet efter intravenøs diuretisk behandling.

Det kliniske program for REVIVE var designet til at sammenligne virkningen af levosimendan plus standardterapi med placebo plus standardterapi i behandlingen af ADHF.

Inklusionskriterier omfattede patienter indlagt på sygehus med ADHF, venstre ventrikulær uddrivningsfraktion mindre end eller lig med 35 % i løbet af de sidste 12 måneder, og hviledyspnø. Alle baseline-terapier var tilladt undtagen intravenøs milrinon. Eksklusionskriterier omfattede svær obstruktion i ventriklens udløb, kardiogent shock, systolisk blodtryk ≤90 mmHg eller hjerterytme ≥120 slag pr. minut (vedvarende i mindst fem minutter), eller behov for mekanisk ventilering.

Resultaterne fra det primære endepunkt viste, at en større andel af patienterne var kategoriseret som forbedret og en mindre andel af patienterne kategoriseret som forværret (p-værdi 0,015) målt ved det klinisk samlede endepunkt, som viste vedvarende fordele i klinisk tilstand på tre tidspunkter: seks timer, 24 timer og fem dage. B-type natriuretisk peptid var signifikant reduceret versus placebo og standardterapi på 24 timer og gennem 5 dage (p-værdi = 0,001).

Levosimendangruppen havde en lidt højere, men ikke statistisk signifikant, dødsrate sammenlignet med kontrolgruppen på 90 dage (15 % vs. 12 %). Post hoc-analyser identificerede systolisk blodtryk < 100 mmHg eller diastolisk blodtryk < 60 mmHg ved baseline som faktorer, der øger mortalitetsrisikoen.

SURVIVE

Et dobbeltblindt, dobbeldummy, parallelgruppe, multicenterstudie, som sammenligner levosimendan vs. Dobutamin-evalueret 180 dage-mortalitet hos 1327 patienter med ADHF, som havde behov for tillægsterapi efter et utilstrækkelig respons på intravenøs diuretika eller vasodilatorer.

Patientpopulationen var generelt i overensstemmelse med patienterne fra REVIVE II-studiet. Dog var patienter uden tidligere hjertesvigt (f.eks. akut hjerteinfarkt) og patienter, som havde behov for mekanisk ventilering inkluderede. Omtrent 90 % af patienterne blev inkluderet i studiet pga. hviledyspnø.

Resultaterne fra SURVIVE viste ingen statistisk signifikante forskelle mellem levosimendan og dobutamin for alle mortalitetstilfælde uanset årsag ved 180 dage {hazardratio = 0,91 (95 % CI [0,74, 1,13] p-værdi 0,401)}. Der var dog en numerisk fordel i mortalitet ved dag 5 (4 % levosimendan vs. 6% dobutamin) for levosimendan. Denne fordel varede ved gennem en 31-dags periode (12 % levosimendan vs. 14 % dobutamin) og var mest fremtrædende hos patienter, som fik betablokker-terapi ved baseline. I begge grupper, som fik behandling, oplevede patienter med lavt blodtryk ved baseline en højere mortalitetsrate end patienterne med højere blodtryk ved baseline.

LIDO

Levosimendan har vist sig at medføre dosisafhængig øgning af minutvolumen og slagvolumen, samt en dosisafhængig reduktion i det lungekapillærtrykket, det gennemsnitlige arterielle tryk og den totale perifere modstand.

I et dobbeltblindt multicenterstudie fik 203 patienter med svær hjertesvigt med lavt minutvolumen (uddrivningsfraktion ≤ 0,35, kardial indeks <2,5 l/min/m2, pulmonale kapillære kiletryk (PCWP) >15mmHg) og med behov for inotrop støtte, enten levosimendan (støddosis på 24 mikrogram/kg i løbet af 10 minutter efterfulgt af en kontinuerlig infusion på 0,1-0,2 mikrogram/kg/min) eller dobutamin (5-10 mikrogram/kg/min) i 24 timer.

Ætiologien for hjertesvigt var iskæmi hos 47 % af patienterne; 45 % havde idiopatisk forstørret kardiomyopati. 76 % af patienterne havde hviledyspnø. Hovedeksklusionskriterier omfattede systolisk blodtryk under 90 mmHg og en hjertefrekvens over 120 slag i minuttet. Det primære endepunkt var en stigning i minutvolumen på ≥ 30 % og et samtidig fald i PCWP på ≥ 25 % på 24 timer. Dette blev opnået hos 28 % af patienterne, som blev behandlet med levosimendan sammenlignet med 15 % efter dobutaminbehandling (p=0,025). 68 % af symptomatiske patienter havde en forbedring med hensyn til dyspnø efter levosimendanbehandlingen, sammenlignet med 59 % efter dobutaminbehandling. Forbedringerne for måling af træthed var 63 % og 47 % efter hhv. behandling med levosimendan og dobutamin. Dødsfald uanset årsag på dag 31, var 7,8 % for levosimendan og 17 % for patienter, som blev behandlet med dobutamin.

RUSSLAN

I et yderligere dobbeltblindt multicenter-studie, som blev gennemført primært for at vurdere sikkerheden, blev 504 patienter med dekompenseret hjertesvigt efter akut myokardieinfarkt, som blev vurderet til at have behov for inotrop støtte, behandlet med levosimendan eller placebo i 6 timer. Der var ingen signifikante forskelle på forekomsten af hypotension og iskæmi mellem behandlingsgrupperne. Ingen negativ virkning på overlevelsen blev observeret i op til 6 måneder ved en retrospektiv analyse af LIDO- og RUSSLAN-studierne.

*Kliniske studier ved hjertekirurgi*

To af de største placebokontrollerede studier fremgår herunder.

LEVO-CTS

I et dobbeltblindt, placebokontrolleret studie med 882 patienter, der gennemgik hjertekirurgi, blev levosimendan (0,2 µg/kg/min i 60 min, efterfulgt af 0,1 µg/kg/min i 23 timer) initieret ved induktion af anæstesi til patienter med præoperativ venstre ventrikulær uddrivningsfraktion mindre end eller lig med 35%.

Studiet formåede ikke at opfylde de primære sammensatte endepunkter. Det firekomponente primære endepunkt (dødsfald til og med dag 30, nyresubstitutionsterapi til og med dag 30, perioperativt myokardieinfarkt til og med dag 5, eller brug af en mekanisk hjertepumpe til og med dag 5) forekom hos 24,5% i levosimendangruppen og hos 24,5% i placebogruppen (justeret OR, 1,00; 99% CI, 0,66 til 1,54). Det tokomponente primære endepunkt (dødsfald til og med dag 30 eller brug af en mekanisk hjertepumpe til og med dag 5) forekom hos 13,1% i levosimendangruppen og i 11,4% i placebogruppen (justeret odds ratio, 1,18%; 96% CI, 0,76 til 1,82). Efter 90 dage var forekomsten af død i levosimendangruppen 4,7% og 7,1% i placebogruppen (ikke-justeret hazardratio, 0,64; 95% CI, 0,37 til 1,13). Hypotension blev observeret hos 36% i levosimendangruppen og 33% i placebogruppen. Atrieflimmer blev observeret hos 38% i levosimendangruppen og 33% i placebogruppen.

LICORN

Et investigator-initieret, multicenter, randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindt klinisk studie inkluderede 336 voksne patienter med LVEF < 40% planlagt til at gennemgå koronararterie bypass-kirurgi (med eller uden klapkirurgi). Levosimendan infusion 0,1 µg/kg/min, uden støddosis, blev givet i 24 timer efter anæstesiinduktion. Det primære resultat var en sammensætning af katekolamininfusion, der fortsatte udover 48 timer, behov for mekanisk kredsløbsudstyr i den postoperative periode, eller behov for nyresubstitutionsterapi. Der primære endepunkt forekom hos 52% af levosimendan patienterne og 61% af placebopatienterne (absolut risikoforskel, −7%; 95% CI, −17% til 3%). Den anslåede risikoreduktion på 10% var hovedsageligt relateret til behovet for katekolamininfusion efter 48 timer. Mortaliteten, efter 180 dage, var 8% i levosimendangruppen og 10% i placebogruppen. Hypotension blev observeret hos 57% i levosimendangruppen og 48% i placebogruppen. Atrieflimmer blev observeret hos 50% i levosimendangruppen og 40% i placebogruppen.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 Fordeling

Efter iv. administration opnår udgangsstoffet en passende blodkoncentration efter cirka 1 time. Steady-state opnås inden for 5 timer med en konstant infusionsdosis.

Fordelingsvolumenet (Vss) er ca. 0,3 l/kg og stiger lineært med legemsvægten. Fuldblods-, røde blodcellers- samt spytkoncentrationer er henholdsvis 60 %, 10 % og 20 % af plasmakoncentrationen.

97-98 % af levosimendan er bundet til plasmaproteiner, primært til albumin. For OR-1855 og OR-1896 (aktive metabolitter), var de gennemsnitlige værdier for proteinbindingen hos patienter henholdsvis 39 % og 42 %. Hos patienter med hjertesvigt er levosimendans farmakokinetik lineær mellem 0,05 og 0,2 µg/kg/min i døgnet.

Biotransformation

Levosimendan metaboliseres fuldstændigt, og ubetydelige mængder uændret/uomdannet modersubstans udskilles i urin og fæces. Levosimendan metaboliseres hovedsageligt ved konjugation til inaktiv cyklisk eller N-acetyleret cysteinylglycin og cysteinkonjugater. Omtrent 5 % af levosimendandosis metaboliseres i tarmen ved reduktion til aktive metabolitter, aminophenylpyridazinon (OR-1855), som efter re-absorptionen metaboliseres af N-acetyltransferase til den aktive metabolit OR-1896. Acetyleringsgraden er genetisk bestemt. Hos patienter, som er hurtige acetylatorer, er koncentrationen af metabolitten OR-1896 lidt højere end hos patienter, som acetylerer langsomt. Dette har dog ingen betydning for den kliniske hæmodynamiske virkningen ved anbefalede doser.

De eneste signifikante målbare metabolitter i systemisk cirkulation efter administration af levosimendan er OR-1855 og OR-1896. In-vivo opnår disse metabolitter lignende, som følge af metabolisk acetylering og de-acetylering, som er reguleret af N-acetyltransferase-2, en polymorfisk enzym. Blandt langsomme acetylatorer dominerer metabolitten OR-1855, mens blandt hurtige acetylatorer dominerer metabolitten OR-1896. Summen af eksponeringer for disse to metabolitter er tilsvarende blandt langsomme og hurtige acetylatorer, og der findes ingen forskelle i hæmodynamiske virkninger mellem disse to grupper. De forlængede hæmodynamiske virkninger (varer op til 7-9 dage efter en afsluttet 24 timers infusion med levosimendan) er attribueret til disse metabolitter.

*In vitro-*studier har vist, at levosimendan og dens metabolitter, OR-1855 og OR-1896 ikke hæmmer CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4 ved koncentrationer, som opnås efter anbefalet dosering. Derudover hæmmer levosimendan hellere ikke CYP1A1, og hverken OR-1855 eller OR-1896 hæmmer CYP2C8 eller CYP2C9. Levosimendan har vist sig at være en hæmmer af CYP2C8 *in vitro* (se pkt. 4.5) Resultaterne fra humane interaktionsstudier med warfarin, felodipin og itraconazol bekræftede, at levosimendan ikke hæmmer CYP3A4 eller CYP2C9, og at metabolismen af levosimendan ikke er påvirket af CYP3A-hæmmere.

Elimination

Clearance er ca. 3,0 ml/min/kg og halveringstiden er ca. 1 time. 54 % af levosimendandosis udskilles i urin og 44 % i fæces. Mere end 95 % af dosis udskilles i løbet af en uge. Ubetydelige mængder (<0,05 % af dosis) udskilles som uændret levosimendan i urinen. De mindre metabolitter OR-1855 og OR-1896 (cirka 5 % af levosimendandosis), dannes og elimineres langsomt fra blodkredsløbet. Maksimal plasmakoncentration af de aktive metabolitter OR-1855 og OR-1896 (cirka 5 % af levosimendandosis), opnås ca. 2 dage efter afsluttet infusion med levosimendan. Halveringstiden for metabolitterne er ca. 75-80 timer. OR-1855 og OR-1896, gennemgår konjugation eller renal filtrering, og udskilles hovedsageligt via urin.

Linearitet/non-linearitet

Levosimendans farmakokinetik er lineær i det terapeutiske doseringsområde 0,05-0,2 mikrogram/kg/min.

Særlige populationer

*Børn og unge:*

Levosimendan bør ikke administreres til børn og unge (se pkt. 4.4).

Begrænsede data indikerer, at levosimendans farmakokinetik efter en enkelt dosis til børn (i alderen 3 måneder til 6 år) svarer til den for voksne. Farmakokinetikken for den aktive metabolit er ikke blevet undersøgt hos børn.

*Nedsat nyrefunktion:*

Farmakokinetikken for levosimendan er blevet undersøgt hos patienter med varierende grad af nedsat nyrefunktion og uden hjertesvigt. Eksponeringen for levosimendan var tilsvarende hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion og hos patienter, som gennemgår hæmodialyse mens eksponeringen for levosimendan kan være lidt lavere hos patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Sammenlignet med raske frivillige viste den ikke-bundne del af levosimendan sig at være noget forhøjet, og metabolitternes (OR-1855 og OR-1896) AUC’ere var op til 170 % højere hos patienter med svært nedsat nyrefunktion og patienter, som gennemgår hæmodialyse. Virkningerne af let til moderat nedsat nyrefunktion på farmakokinetikken for OR-1855 og OR-1896 forventes at være mindre end virkningerne af svært nedsat nyrefunktion.

Levosimendan er ikke dialysebar. Selv om OR-1855 og OR-1896 er dialysebare er dialyse-clearancene lave (ca. 8-23 ml/min) og den endelige virkning, efter en 4-timers dialyse på den totale eksponering for disse metabolitter, er lille.

*Nedsat leverfunktion:*

Der er ikke fundet nogen forskelle i farmakokinetikken eller levosimendans proteinbinding hos patienter med let eller moderat cirrose versus raske frivillige. Levosimendans farmakokinetik, R-1855 og OR-1896 er tilsvarende mellem raske frivillige patienter og patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh Class B) med undtagelsen, at eliminationshalveringstiden for OR-1855 og OR-1896 er lidt længere hos patienter med moderat nedsat leverfunktion.

Populationsanalyser har vist, at alder, etnisk oprindelse eller køn ikke har nogen virkning på levosimendans farmakokinetik. De samme analyser har dog vist, at distributionsvolumen og den totale clearance er afhængig af kropsvægt.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

 Konventionelle studier af generel toksicitet og genotoksicitet viser ingen speciel risiko for mennesker ved korttidsbrug.

I dyrestudier var levosimendan ikke teratogent, men forårsagede en generel reduktion af ossifikationsgraden hos rotte- og kaninfostre med en unaturlig udvikling af supra-occipitalknoglen hos kaniner.

Hvis levosimendan administreres til hunrotter før og tidligt i drægtighedsperioden reduceres fertilitet (nedsat antal corpus lutea og implantationer) og der viser sig udviklingstoksicitet (reducerer antallet af unger pr. kuld samt øget antal tidlige resorptioner og postimplantationsafstødninger). Virkningerne blev observeret ved kliniske eksponeringskoncentrationer.

I dyrestudier blev levosimendan udskilt i modermælken.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Povidon (kollidon PF12)

Citronsyre

Ethanol, vandfri

**6.2 Uforligeligheder**

 Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

 Hætteglas med chlorobutylgummiprop: 3 år.

 Hætteglas med bromobutylgummiprop: 2 år.

*Efter fortynding*

Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er dokumenteret i 24 timer ved 25º C og i 24 timer ved 2º C til 8º C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme, med mindre metoden for åbning/rekonstitution/fortynding udelukker risiko for mikrobiologisk kontaminering. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og – betingelser på brugerens eget ansvar.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Opbevares i køleskabet (2 til 8º C). Må ikke nedfryses.

Under opbevaringen kan farven på koncentrationen blive orange, men styrken er ikke reduceret og lægemidlet kan anvendes indtil den angivne udløbsdato, hvis opbevaringsbetingelserne overholdes.

Opbevaringsbetingelser efter fortynding af lægemidlet, se punkt 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

* 5 ml hætteglas af type I glas
* Fluoropolymer-ovetrukket chlorobutyl eller bromobutyl gummiprop.

*Pakningsstørrelser*

* 1, 4, 10 hætteglas med 5 ml med chlorobutylgummiprop
* 1, 4, 10 hætteglas med 5 ml med bromobutylgummiprop

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Simdax 2,5 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning er kun beregnet til engangsbrug.

Simdax 2,5 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, bør ikke fortyndes til en koncentration, der er højere end 0,05 mg/ml som angivet nedenfor, da der ellers kan forekomme opalisering og udfældning.

Som for alle parenterale lægemidler, inspiceres den fortyndede opløsning visuelt for partikler og misfarvning før administrationen.

For at tilberede en 0,025 mg/ml infusion, blandes 5 ml Simdax koncentrat til infusionsvæske, opløsning med 500 ml 5 % glucoseopløsning.

For at tilberede en 0,05 mg/ml infusion, blandes 10 ml Simdax koncentrat til infusionsvæske, opløsning med 500 ml 5 % glucoseopløsning.

Simdax er vist at være forligeligt med 5%-glucoseopløsninger i en række glas-, PVC-, PE-, PP- og PE/PP-copolymer beholdere i 24timer enten i køleskab eller ved omgivelsestemperatur. Forligelighed med forskellige typer af PVC- og non-PVC i.v-infusionsposer og slangesæt er også vist. Det er ikke nødvendigt at beskytte det fortyndede lægemiddel mod lys.

Simdax er vist at være forligeligt med følgende lægemiddelkoncentrationer ved samtidig administration via koblede infusionsslanger.

* Furosemid 1 mg/ml og 10 mg/ml
* Digoxin 0,25 mg/l
* Glyceroltrinitrat 0,1 mg/ml
* Dopamin 2 mg/ml
* Dobutamin 5 mg/ml
* Milrinon 0,4 mg/ml

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finland

**Repræsentant**

Orion Pharma A/S

Ørestads Boulevard 73

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 54679

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 8. april 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 28. november 2023