

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. №

20040028

Разрешение №

B6/717/MP-58683

Одобрение №

14-04-2022

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Симдакс 2,5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
Simdax 2,5 mg/ml concentrate for solution for infusion

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки един ml концентрат съдържа 2,5 mg левосимендан (*levosimendan*).
Един флакон от 5 ml съдържа 12,5 mg левосимендан (*levosimendan*).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие: етанол

Този лекарствен продукт съдържа 785 mg/ml етанол (алкохол).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор.

Концентратът е бистър жълт или оранжев разтвор, който се разрежда преди приложение.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Simdax е показан за краткотрайно лечение на остро декомпенсирана тежка хронична сърдечна недостатъчност (ОДСН) в случаи, когато конвенционалната терапия е недостатъчна и при които приложението на инотропни средства е подходящо (вж. т. 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Simdax е подходящ само за вътреболнично приложение. Той трябва да се прилага в болнични условия, където са налице съответните уреди за контрол и има опит в използването на инотропни средства.

Дозировка

Дозировката и продължителността на лечение трябва да се индивидуализират в зависимост от клиничното състояние на пациента и отговора на терапията.

Лечението трябва да започне с натоварваща доза от 6-12 mcg/kg, приложени за 10 минути, последвана от продължителна инфузия със скорост 0,1 mcg/kg/min (вж. т. 5.1). По-ниската натоварваща доза от 6 mcg/kg се препоръчва при пациенти, получаващи в началото на инфузията едновременно интравенозно вазодилататори или инотропни продукти, или и двете. По-висока натоварваща доза в препоръчаните граници ще доведе до по-изразен хемодинамичен отговор, но може да причини повече преходни нежелани ефекти. Отговорът на пациента следва да бъде оценен по време на прилагането на натоварващата доза или 30 до 60 минути от коригирането на поддържащата, както и според клиничните показания. В случай, че реакцията се прецени като ексцесивна (хипотония, тахикардия), скоростта на инфузията може да се намали до 0,05 mcg/kg/min или да се преустанови. Ако началната доза се понася добре и е необходимо усилване на хемодинамичния ефект, скоростта на инфузията може да се увеличи до 0,2 mcg/kg/min.

Препоръчителната продължителност на инфузия при пациенти с остра декомпенсирана тежка хронична сърдечна недостатъчност е 24 часа. Не са забелязани признаци на приливна реакция или ефект след прекъсване инфузията на Simdax. Хемодинамичните ефекти се запазват най-малко в

продължение на 24 часа и могат да се наблюдават до 9 дни след прекъсване на 24-часова инфузия. (вж. т. 4.4).

Опитът с повторно прилагане на Simdax е ограничен. Опитът с едновременната употреба на вазоактивни продукти, в това число инотропни (с изключение на дигоксин), също е ограничен. В програмата REVIVE е прилагана по-ниска натоварваща доза (6 mcg/kg) при едновременно приложение на вазоактивни продукти в началото на лечението (вж. т. 4.4, 4.5 и 5.1).

Контрол на терапията

В съответствие със съвременната медицинска практика по време на лечението е задължително да се проследяват показатели като ЕКГ, артериално налягане, сърдечната честота и диуреза.

Препоръчва се мониториране на тези параметри най-малко 3 дни след края на инфузията или до клиничното стабилизиране на пациента (вж. т. 4.4). При пациенти с леко до средно увредена бъбречна или чернодробна функция се препоръчва наблюдение в продължение на най-малко 5 дни.

Пациенти в напреднала възраст

Не е необходима промяна на дозата при пациенти в напреднала възраст.

Бъбречни увреждания

Simdax трябва да се прилага внимателно при пациенти с леко до умерено увредена бъбречна функция. Simdax не трябва да се прилага при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min)(вж. т. 4.3, 4.4, и 5.2).

Чернодробни увреждания

Simdax трябва да се прилага внимателно при пациенти с леко до умерено увредена чернодробна функция, въпреки че при тези пациенти не се налага индивидуализиране на дозата. Simdax не трябва да се прилага при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. т. 4.3, 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Simdax не трябва да се прилага на деца и юноши под 18 годишна възраст (вж. т. 4.4 и 5.2).

Начин на приложение

Simdax трябва да се разрежи преди приложение (вж. т. 6.6)

Той се прилага само като интравенозна инфузия, както по периферен, така и по централен венозен път.

В следващата таблица са посочени подробно скоростите за натоварваща и поддържаща инфузия на Simdax с концентрация 0.05 mg/ml.

Тегло на пациента (kg)	Натоварваща доза като инфузия за 10 min със скорост (ml/h), както следва		Скорост на продължителна инфузия (ml/час)		
	6 mcg/kg	12 mcg/kg	0,05 mcg/kg	0,1 mcg/kg	0,2 mcg/kg
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

В следващата таблица са посочени подробно скоростите за натоварваща и поддържаща инфузия на Simdax с концентрация 0,025 mg/ml.



Тегло на пациента (kg)	Скорост на вливане за натоварваща доза, вливана в продължение на 10 мин. (ml/час)		Скорост на продължителна инфузия (ml/q)		
	6 mcg/kg	12 mcg/kg	0,05 mcg/kg	0,1 mcg/kg	0.2 mcg/kg
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 Противопоказания

Свръхчувствителност към левосимендан или която и да е от съставките. Тежка хипотония и тахикардия (вж. т. 4.4 и 5.1). Значителни механични обструкции, засягащи пълненето или изпразването на камерите, или и двете едновременно. Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min) и тежко чернодробно увреждане. Анамнестични данни за *Torsades des Pointes*.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Началният хемодинамичен ефект на levosimendan може да е намаляване на систоличното и диастоличното артериално налягане, поради което levosimendan трябва да се прилага внимателно при пациенти с ниско изходно систолично или диастолично артериално налягане, както и при тези с риск от хипотония. При такива пациенти се препоръчват по-консервативни режими на дозиране. Дозата и продължителността на терапията следва да бъдат съобразени със състоянието и отговора на пациента (виж т. 4.2, 4.5 и 5.1).

Налична тежка хиповолемия следва да се коригира преди началото на инфузията с levosimendan. При регистриране на значими промени в артериалното налягане или сърдечната честота скоростта на инфузията следва да бъде намалена или инфузията преустановена.

Точната продължителност на хемодинамичните ефекти не е определена. Все пак хемодинамичните се запазват обикновено 7-10 дни. Това се дължи отчасти на наличието на активните междинни метаболити, които достигат максимални плазмени концентрации около 48 ч. след спиране на инфузията. Препоръчва се неинвазивното проследяване в течение на най-малко 4-5 дни след края на инфузията или до клиничното стабилизиране на пациента. Продължаването на мониторингът на кръвното налягане се препоръчва до като понижаването му достигне най-ниска стойност и то започне отново да се покачва, за това може би ще са нужни 5 дни ако има доказателства за продължаващо понижаване на кръвното налягане, но възможно е и по-кратък от 5 дни период, ако пациента е клинично стабилен. Пациенти с леко до умерено увредена бъбречна или чернодробна функция, могат да се нуждаят от по-продължителен период на мониторинг .

Simdax трябва да се използва внимателно при пациенти с леко до умерено увредена бъбречна функция. На лице са ограничени данни за елиминирането на активните метаболити при пациенти с нарушения в бъбречната функция. Нарушената бъбречна функция може да доведе до нарастване концентрацията на активните метаболити, което може да предизвика –по-продължителен и изразен хемодинамичен ефект (виж т. 5.2).

Simdax трябва да се използва внимателно при пациенти с леко до умерено увредена чернодробна функция. Увредената чернодробна функция може да предизвикат повишени концентрации на активния метаболит, което от своя страна да доведе до по-силен и продължителен хемодинамичен ефект (вж. т. 5.2).



Вливането на Simdax може да понижи концентрацията на калий в серума. Ето защо ниската серумна концентрация на калий трябва да се коригира преди прилагането на Simdax, а серумният калий – да се следи по време на лечението. Както и при други медикаменти за лечение на сърдечна недостатъчност, вливането на Simdax може да предизвика понижаване на хемоглобина и хематокрита, поради което се изисква внимание при пациенти, страдащи от исхемично сърдечно-съдово заболяване, съпроводено от анемия.

Инфузията със Simdax трябва да се прилага много внимателно при пациенти с тахикардия, предсърдно мъждене с бърз камерен отговор или потенциално животозастрашаващи аритмии.

Опитът с повторно прилагане на Simdax е ограничен. Опитът с едновременно прилагане на вазоактивни продукти, включително инотропни (с изключение на дигоксин), също е ограничен. При всеки отделен пациент следва да се преценява съотношението полза-риск.

Simdax трябва да се прилага с повишено внимание и под строг ЕКГ контрол при пациенти с продължаваща коронарна исхемия, дълъг QT интервал, независимо от произхода, или когато се прилага едновременно с лекарствени продукти, удължаващи QT интервала (вж. т. 4.9)

Приложението на levosimendan при кардиогенен шок не е проучено. Няма данни за приложението на Simdax при следните заболявания: рестриктивна кардиомиопатия, хипертрофична кардиомиопатия, тежка недостатъчност на митралната клапа, руптура на миокарда, сърдечна тампонада и инфаркт на дясната камера.

Simdax не трябва да се прилага при деца, тъй като има ограничен опит при употребата му при деца и подрастващи под 18 години (вж. т. 5.2.).

Опитът с прилагане на Simdax при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност, кандидати за сърдечна трансплантация е ограничен.

Това лекарство съдържа 3925 mg алкохол (етанол) във всеки флакон от 5 ml, което е еквивалентно на приблизително 98 vol %. Количеството в един флакон от 5 ml от това лекарство е еквивалентно на 99,2 ml бира или 41,3 ml вино.

Вреден за пациенти с алкохолна зависимост.

Да се вземе предвид при бременни или кърмещи жени, деца и високорискови групи като пациенти с чернодробно заболяване или епилепсия. Количеството алкохол в този лекарствен продукт може да промени ефектите на други лекарства.

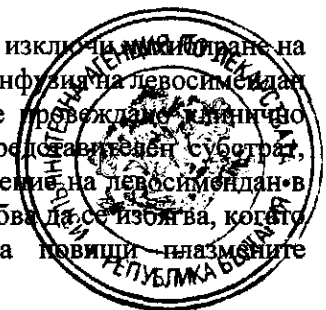
Тъй като това лекарство обикновено се прилага бавно в продължение на 24 часа, ефектите на алкохола могат да бъдат намалени.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и с други форми на взаимодействия

В съответствие със съвременната медицинска практика levosimendan следва да бъде прилаган внимателно едновременно с други интравенозни вазоактивни продукти поради потенциално повишения риск от хипотония (вж. т. 4.4).

При популационния анализ на пациенти, получаващи едновременно дигоксин и инфузия на Simdax, не са наблюдавани фармакокинетични взаимодействия. Вливането на Simdax може да се приложи на пациенти, получаващи бета-блокери, без да се повлияе ефикасността им. Едновременното приложение на изосорбид и левосимендан на здрави доброволци води до значително потенциране на реактивната ортостатична хипотония.

Доказано е, че левосимендан е инхибитор на CYP2C8 *in vitro* и не може да се изключи инхибиране на метаболизма на чувствителни на CYP2C8 субстрати при най-високо ниво на инфузия на левосимендан (0,2 µg/min/kg), както и при по-висока натоварваща доза (12 µg/kg). Не е провеждано клинично проучване за лекарствено взаимодействие, включващо левосимендан и представителен субстрат, основно метаболизиран от CYP2C8. Въпреки това, едновременното приложение на левосимендан в най-високата препоръчителна доза с чувствителни субстрати на CYP2C8 трябва да се избягва, когато е възможно. Едновременното приложение на левосимендан може да повиши плазмените



концентрации на съпътстващите CYP2C8 субстрати, като лоперамид, пиоглитазон, репаглинид и ензалутамид. При по-ниска скорост на инфузия от 0,1 µg/min/kg лекарственото взаимодействие е малко вероятно.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма опит от прилагането на левосимендан на бременни жени. Проучванията при животни показват токсичен ефект върху репродукцията (вж. т. 5.3). Ето защо левосимендан може да се приложи на бременни жени само, ако очакваният ефект при майката превъзхожда рисковете за плода.

Кърмене

Информацията от постмаркетингова употреба при кърмещи жени показва, че активните метаболити на левосимендан OR-1896 и OR-1855 се екскретират в кърмата и се откриват в млякото най-малко 14 дни след началото на 24-часовата инфузия на левосимендан. Жените, получаващи левосимендан, не трябва да кърмят, за да избегнат потенциални нежелани сърдечно-съдови ефекти при кърмачето.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Неприложимо.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В плацебо-контролираните клинични проучвания за ОДЧ (програмата REVIVE), при 53% от пациентите са наблюдавани нежелани реакции, най-често камерна тахикардия, хипотония и главоболие.

В dobutamine-контролираното клинично проучване за ОДЧ (SURVIVE), при 18% от пациентите са наблюдавани нежелани реакции, най-често камерна тахикардия, предсърдно мъждене, хипотония, камерни екстрасистоли, тахикардия и главоболие.

В следващата таблица са представени нежелани реакции, наблюдавани при 1 или повече процента от пациентите по време на проучванията REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO, RUSSLAN, 300105 и 3001024. В случай, че честотата на някое от събитията при някое от проучванията е била по-висока от средната за останалите, то в таблицата е отразена именно тази по-висока стойност. Събитията, считани дори и с малка вероятност за свързани с levosimendan са представени по системи и органи, и по честота, използвайки следните означения: много чести (≥ 1/10) и чести (≥ 1/100, < 1/10).

Таблица 3

Обобщение на нежеланите ефекти

Проучване SURVIVE, Програма REVIVE и обобщение на проучванията LIDO/RUSSLAN/300105/3001024

Система	Честота	Предпочитан термин
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Хипокалиемия
Психични нарушения	Чести	Безсъние
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Чести	Световъртеж
Сърдечни нарушения	Много чести	Камерна тахикардия
	Чести	Предсърдно мъждене
		Тахикардия
		Камерни екстрасистоли
		Сърдечна недостатъчност
		Миокардна исхемия
		Екстрасистоли



Съдови нарушения	Много чести	Хипотония
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Гадене Констипация Диария Повръщане
Лабораторни	Чести	Спад на хемоглобина

Нежелани реакции от постмаркетинговото наблюдение:

При постмаркетинговите наблюдения при пациенти на Simdax се съобщава за камерно мъждене.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

България

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Предозирането на Simdax може да причини хипотония и тахикардия. При клинични изпитвания на Simdax хипотонията се третира успешно с вазопресори (напр. допамин при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност и норадреналин при пациенти след сърдечна операция). Рязкото понижаване на налягането на сърдечно пълнене, което понижава ефекта на Simdax, може да се третира с парентерално вливане на течности. Високите дози от и над 0,4 mcg/kg/min и вливания, по-продължителни от 24 часа, ускоряват сърдечната честота и понякога водят до удължаване на QT интервала. В случай на предозиране на Simdax, трябва да се предприеме непрекъснато проследяване на ЕКГ, често определяне на серумните електролити и инвазивен хемодинамичен контрол. Предозирането на Simdax води до увеличаване плазмените концентрации на активен метаболит, което може да предизвика по-силен и по-продължителен ефект върху сърдечната честота, изискващ съответно удължаване на периода на наблюдение.

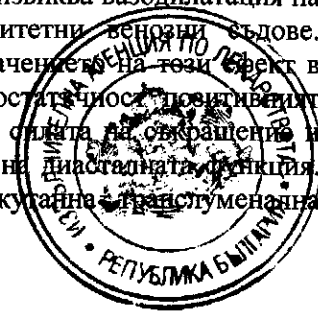
5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други кардиостимулатори (калциеви сенсibiliзатори),
АТС код: C01CX08

Фармакодинамични ефекти

Levosimendan увеличава чувствителността към калций на контрактилните протеини посредством калций-зависимо свързване на сърдечния тропонин С. Levosimendan увеличава силата на съкращения, без да влияе на камерната релаксация. Освен това левосимендан отваря АТР-зависимите калиеви канали в гладкомускулните клетки на съдовата стена и по този начин предизвиква вазодилатация на системните и коронарни резистентни артериоли и системните капацитетни венозни съдове. Levosimendan е селективен *in vitro* инхибитор на фосфодиестераза III. Значението на този ефект в терапевтични условия не е изяснено. При пациенти със сърдечна недостатъчност позитивният инотропен и вазодилатиращ ефект на левосимендан водят до повишаване силата на съкращения и намаляване на пред- и след натоварване, без неблагоприятно повлияване на диастолическата функция. Levosimendan активира блокирания миокард при пациенти след перкутанна коронарна интервенция (ПКИ) или тромболиза.



Хемодинамичните проучвания при здрави доброволци и при пациенти с компенсирана и декомпенсирана сърдечна недостатъчност показват дозо-зависим ефект на levosimendan, приложен интравенозно в натоварваща доза (от 3 mcg/kg до 24 mcg/kg) и като поддържаща инфузия (от 0,05 до 0,2 mcg/kg/min). В сравнение с плацебо levosimendan повишава сърдечния дебит, ударния обем, фракцията на изтласкване и сърдечната честота и намалява систоличното артериално налягане, диастоличното артериално налягане, пулмо-капилярното налягане, налягането в дясното предсърдие и периферно-съдовото съпротивление.

Инфузията със Simdax увеличава коронарния кръвоток при пациенти след коронарна хирургия и подобрява перфузията на миокарда при пациенти със сърдечна недостатъчност. Тези благоприятни ефекти се постигат без значително повишаване консумацията на кислород от сърдечния мускул. Лечението с инфузия на Simdax значително понижава нивата на ендотелин – 1 в периферната кръв на пациенти със застойна сърдечна недостатъчност. Той не повишава плазмените нива на катехоламина при препоръчаната скорост на инфузия.

Клинични изпитвания на остра сърдечна недостатъчност

Simdax е проучен в клинични проучвания, включващи повече от 2800 пациенти със сърдечна недостатъчност. Ефикасността и безопасността на Simdax за лечение на ОДСН е оценена в следващите рандомизирани, двойно-слепи мултинационални клинични проучвания:

Програма REVIVE

REVIVE I

В двойно-сляпо, плацебо-контролирано пилотно проучване при 100 пациенти с ОДСН, получили 24-часова инфузия със Simdax, е наблюдаван благоприятен отговор, оценен чрез клиничните съставни крайни точки в групата на Simdax спрямо групата на плацебо плюс стандартно лечение.

REVIVE II

Двойно сляпо, плацебо-контролирано кардинално проучване върху 600 пациенти, които са получили 10-минутна инфузия с натоварваща доза от 6-12 mcg/kg, следвана от поддържаща инфузия с levosimendan, титриран стъпаловидно по протокол до 0,05-0,2 mcg/kg/min в продължение на максимум 24 часа, при което се наблюдава подобрение в клиничния статус на пациенти с ОДСН, при които задухът е персистирал и след прилагане на интравенозна диуретична терапия.

Клиничната програма REVIVE има за цел да сравни ефекта на levosimendan върху стандартна терапия с плацебо плюс стандартната терапия за лечение на ОДСН.

Критериите за включване са: пациенти, хоспитализирани по повод на ОДСН с левокамерна фракция на изтласкване, по-малка или равна на 35% през последните 12 месеца, със задух в покой. Допустими са всички базисни терапии с изключение на интравенозен milrinone. Критерии за изключване: тежка обструкция на изходящия тракт на двете камери, кардиогенен шок, систолично артериално налягане ≤ 90 mmHg или сърдечна честота ≥ 120 уд/мин (в продължение на поне пет минути), или необходимост от механична вентилация.

Резултатите от първичните крайни точки показват, че при по-голямата част от пациентите е отчетено подобрение, а при по-малка част влошаване (p-value 0,015), като са оценявани клиничните съставни крайни точки, отразяващи трайно подобрение на клиничното състояние в три времеви точки: на 6-я час, на 24-я час и на петия ден. Натриуретичният пептид В-тип е бил значително понижен на 24-я час и на петия ден в опитната група спрямо групата на плацебо и стандартно лечение (p-value=0,001).

В групата на Simdax е регистрирана малко по-висока, макар и че статистически незначителна честота на смъртен изход на 90-я ден в сравнение с контролната група (15% спрямо 12%). По-късен анализът показва, че изходни стойности на систоличното артериално налягане ≥ 100 mmHg и диастоличното < 60 mmHg са фактори за повишаване на риска от смърт.

SURVIVE



Двойно-сляпо, двойно-глухо, с паралелна група, многоцентрово проучване, сравняващо levosimendan спрямо dobutamine, оценяващо смъртността на 180 ден при 1327 пациенти с ОДСН, нуждаещи се от допълнителна терапия след незадоволителен отговор на интравенозни диуретици или вазодилататори. Популацията пациенти е подобна на тази в проучването REVIVE II. Включвани са обаче и пациенти без анамнеза за сърдечна недостатъчност (напр. пациенти с остър миокарден инфаркт), както и пациенти, нуждаещи се от механична вентилация. Около 90% от пациентите са включени в проучването на базата на задых в покой.

Резултатите от SURVIVE не показват статистически значима разлика между levosimendan и dobutamine по отношение на общата смъртност на 180 ден {Hazard Ratio = 0,91 (95% CI [0,74, 1,13] p-value 0,401)}. Има обаче разлика в смъртността на 5-я ден в полза на levosimendan (4% levosimendan спрямо 6% dobutamine). Тази разлика персистира по време на 31-дневния период (12% levosimendan спрямо 14% dobutamine) и е най-демонстративна в случаите с базова терапия с бета-блокери. И в двете групи по-висок процент смъртен изход се наблюдава при пациенти с ниско изходно артериално налягане, отколкото при тези с по-високо изходно артериално налягане.

LIDO

Доказано е, че левосимендан предизвиква дозозависимо увеличение на сърдечния дебит и ударен обем, както и дозозависимо понижаване на налягането в белодробната капилярна мрежа, на средното артериално налягане и на общата периферна резистентност.

В едно двойно-сляпо многоцентрово проучване 203 пациенти с тежка нискодебитна сърдечна недостатъчност (фракция на изтласкване $\leq 0,35$, сърдечен индекс $< 2,5$ l/min/m², налягане в белодробната капилярна мрежа (НБКМ) > 15 mmHg стълб), нуждаещи се от инотропен стимулатор, са получавали levosimendan (начална доза 24 mcg/kg за 10 min, последвана от продължително вливане на 0,1–0,2 mcg/kg/min) или добутамин (5–10 mcg/kg/min) в продължение на 24 часа. При 47% от пациентите етиологията на сърдечната недостатъчност е била исхемична; 45% са били с идиопатична дилатативна кардиомиопатия. При 76% от пациентите е била налице диспнея в покой. Главните изключващи критерии са били систолично налягане под 90 mmHg стълб и сърдечна честота над 120 удара/min. Непосредствената цел на лечението е била увеличаване на сърдечния дебит с $\geq 30\%$ и едновременно понижаване на НБКМ с 25% за 24 часа. Това е постигнато при 28% от пациентите, лекувани с levosimendan, в сравнение с 15% след добутаминово лечение ($p=0,025$). При 68% от пациентите със симптоматика, третирани с levosimendan, е постигнато подобрение на показателите за диспнея, в сравнение с 59 % при лекуваните с dobutamin. Подобрение на показателите за умора е наблюдавано при 63% и 47% от лекуваните, съответно с levosimendan и dobutamin. Общата смъртност в рамките на 31 дни е била 7.8% при пациентите, лекувани с levosimendan и 17% - при лекуваните с dobutamin.

RUSSLAN

В друго двойно-сляпо многоцентрово проучване, проведено главно с цел да се изследва безопасността, 504 пациента с декомпенсирана сърдечна недостатъчност след инфаркт на миокарда, нуждаещи се от инотропни стимулатори, са лекувани с levosimendan или плацебо в продължение на 6 часа. Не са установени значими разлики по отношение честотата на хипотония и исхемия между двете групи.

При ретроспективния анализ на LIDO и RUSSLAN не е установен нежелан ефект върху продължителността на живот в рамките на 6 месеца.

Клинични изпитвания в сърдечната хирургия

Две от най-големите плацебо-контролирани проучвания са представени по-долу.

LEVO-CTS

В двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване при 882 пациенти, подложени на сърдечна хирургия, левосимендан (0,2 μ g/kg/min за 60 минути, последван от 0,1 μ g/kg/min за 24 часа) е започнат при въвеждане на анестезия при пациенти с предоперативна фракция на изтласкване на лявата камера, по-малка или равна на 35%. Проучването не успява да отговори на съставните първични крайни точки. Четириккомпонентната първична крайна точка (смърт до 30-ия ден, бъбречно-заместителна терапия до



30-ия ден, периперативен инфаркт на миокарда до 5-ия ден или използване на механично сърдечно помощно устройство до 5-ия ден) се наблюдава при 24,5% в групата на левосимендан и в 24,5% в групата на плацебо (коригирано OR, 1,00; 99% CI, 0,66 до 1,54). Двуконпонентната първична крайна точка (смърт до 30-ия ден или използване на механично сърдечно помощно устройство до 5-ия ден) се наблюдава при 13,1% в групата на левосимендан и при 11,4% в групата на плацебо (коригиран коефициент на риск, 1,18; 96% CI, 0,76 до 1,82). На 90-ия ден смърт е настъпила при 4,7% от пациентите в групата на левосимендан и 7,1% от тези в групата на плацебо (некоригиран коефициент на риск, 0,64; 95% CI, 0,37 до 1,13). Хипотония е наблюдавана при 36% в групата на левосимендан и при 33% в групата на плацебо. Артериална фибриляция се наблюдава при 38% в групата на левосимендан и при 33% в групата на плацебо.

LICORN

В иницирано от изследовател, многоцентрово, рандомизирано, плацебо-контролирано, двойно-сляпо клинично изпитване, са включени 336 възрастни пациенти с LVEF $\leq 40\%$, планирани да бъдат подложени на коронарен артериален байпас (със или без операция на клапа). Приложена е инфузия на левосимендан 0,1 $\mu\text{g/kg/min}$, без натоварваща доза, в продължение на 24 часа след въвеждане в анестезия. Първичният резултат е комбинация от необходимост от инфузия на катехоламини, персистираща след 48 часа, необходимост от механични устройства за подпомагане на кръвообращението в следоперативния период или необходимост от бъбречна заместителна терапия. Първичната крайна точка се наблюдава при 52% от пациентите с левосимендан и 61% от пациентите с плацебо (абсолютна разлика в риска, -7%; 95% CI, -17% до 3%). Изчисленото намаление на риска с 10% е свързано главно с необходимостта от инфузия на катехоламини за период от 48 часа. Смъртността на 180-ия ден е 8% в групата на левосимендан и 10% в групата на плацебо. Хипотония се наблюдава при 57% в групата на левосимендан и при 48% в групата на плацебо. Артериална фибриляция се наблюдава при 50% в групата на левосимендан и при 40% в групата на плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

Общи

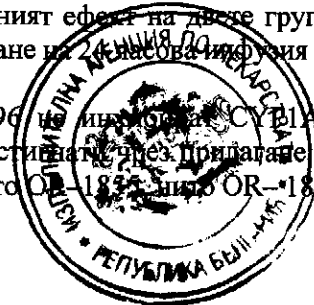
Фармакокинетиката на левосимендан е линейна в рамките на терапевтичните концентрации 0,05 – 0,2 mcg/kg/min .

Разпределение

Обемът на разпределение на левосимендан (V_{ss}) е приблизително 0,2 l/kg. Левосимендан се свързва в 97-98% с плазмените протеини, предимно с албумин. За активните метаболити (OR-1855 и OR-1896) срдните стойности на свързване на белтъци в пациентите са съответно 39% и 42%.

Биотрансформация Левосимендан се разгражда напълно, като малки количества от непреработеното изходно вещество се излъчват в урината или с изпражненията. Левосимендан се преработва преди всичко чрез конюгиране до циклични или N-ацетилвани цистеинилглицинови и цистеинови конюгати. Приблизително 5% от дозата се преработва в червата посредством редуциране до аминоксифенилпиридазинон (OR-1855), който след реабсорбция се превръща от -ацетилтрансферазата до активния метаболит OR-1896. Степента на ацетилиране е генетично обусловена. При бързи ацетилатори концентрацията на метаболита (OR-1896) е малко по-висока, отколкото при бавните ацетилатори. Това обаче няма значение за клиничния хемодинамичен ефект при препоръчаните дози. При системната циркулация единствените значимо установени метаболити след прилагане на левосимендан са (OR-1855) и (OR-1896). Тези метаболити *In vivo* достигат равновесие, което е резултат от ацетилиране и деацетилиране при метаболитните пътища, които са управлявани от N-acetyl transferase-2, полиморфен ензим. При бавни ацетилатори метаболита OR-1855 преобладава, докато преобладаващ при бързи ацетилатори е OR-1896. Общо експозицията за двата метаболита е сходна сред бавните и бързи ацетилатори и няма разлика между хемодинамичният ефект на двете групи. Удълженият хемодинамичен ефект (продължаващ от 7-9 дни след прекъсване на 24-часова инфузия на Simdax) се дължи на тези метаболити.

In vitro проучвания са показали, че левосимендан, OR-1855 и OR-1896 не инхибират CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4 при концентрациидостигащи без прилагане на препоръчаната доза. Освен това левосимендан не инхибира CYP1A1 и нито OR-1855 нито OR-1896



инхибират CYP2C9. Резултатите от проучванията при хора на лекарственото взаимодействие с варфарин, фелодипин и итраконазол потвърждават факта, че левосимендан не инхибира CYP3A4 или CYP2C9, и метаболизмът на левосимендан не е повлиян от CYP3A инхибиторите.

Елиминиране

Клирънсът е около 3,0 ml/min/kg, а времето на полуживот – около един час. 54% от дозата се излъчват с урината, а 44% се отделят с изпражненията. Над 95% от дозата се отделя за една седмица. Незначителни количества 0,05% от дозата се излъчват в урината като непроменен левосимендан. Циркулиращите метаболити OR-1855 и OR-1896 се образуват и елиминират бавно. Максимална плазмена концентрация се достига около два дни след края на инфузията на левосимендан. Времената на полуживот на метаболитите са около 75 – 80 часа. Активните метаболити на левосимендан, OR-1855 и OR-1896 претърпяват конюгация или бъбречна филтрация и се отделят преобладаващо в урината.

Специални популации

Деца:

Левосимендан не трябва да бъде прилаган за лечение на деца (виж. т. 4.4.)

Ограничените данни показват, че фармакокинетиката на левосимендан след единична доза при деца на възраст 3 месеца – 6 год. е подобна на тази при възрастни. Фармакокинетиката на активните метаболити при деца не е проучвана.

Бъбречно увреждане:

Фармакокинетиката на левосимендан е била проучвана при пациенти без сърдечна недостатъчност, с различна степен на бъбречно увреждане. Експозицията на левосимендан е подобна при лица с леко до умерено увредена бъбречна функция и при лица подложени на хемодиализа, но малко по-слаба при лица с тежко бъбречно увреждане.

Сравнен с резултатите получени при здрави лица, концентрацията на несвързаните фракции на левосимендан слабо се покачва, и AUCs на метаболитите OR-1855 и OR-1896 са до 170% по-високи при лица с тежки бъбречни нарушения и при пациенти подложени на хемодиализа. За фармакокинетиката на OR-1855 и OR-1896 се очаква влиянието на леко до умерено нарушена бъбречна функция да бъде по-малко сравнено с това на тежко нарушена бъбречна функция.

Левосимендана не подлежи на диализа, докато OR-1855 и OR-1896 подлежат, клирънсите при диализа са ниски (приблизително 8-23 ml/min) и общият ефект от една процедура на диализа от четири часа върху общата експозиция на тези метаболити е малка.

Чернодробно увреждане:

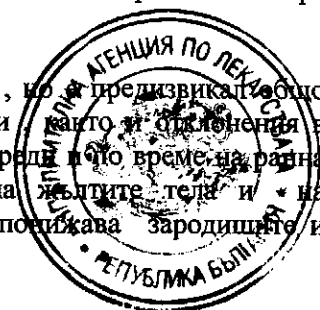
Не е установена разлика в фармакокинетиката както и всвързването на левосимендана с плазмените белтъци при пациенти с лека до умерено изразена цироза спрямо здрави доброволци. Фармакокинетиките на левосимендан, OR-1855 и OR-1896 са сходни при здрави лица и при лица с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh Class B), с изключение на това, че елиминационите полуживоти на OR-1855 и OR-1896 са леко удължени при лица с умерени увреждания.

Популационният анализ не е показал влияние на възрастта, етническия произход или пола върху фармакокинетиката на левосимендан. При същият анализ обаче е установено, че обемът на разпределение и тоталният клирънс зависят от теглото.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Обичайните изследвания за обща токсичност и генотоксичност не са показали особени рискове за хора при краткотрайна употреба.

При проучвания на животни левосимендан не е имал тератогенен ефект, но е предизвикал общо понижение на степента на вкостяване при ембриони на плъхове и зайци както и отклонения в образуването на супраокципиталната кост при зайци. Когато се прилага преди и по време на ранна бременност, левосимендан намалява плодовитостта (намалява броя на жълтите тела и на имплантациите) и проявява токсичност върху развитието на зародиша (понижава зародишите и



увеличава броя на ранните резорбции и постимплантационни загуби на плода) при женски плъхове. Ефектите са наблюдавани при клинични концентрации. При проучванията на животни е установено излъчване на левосимендан в кърмата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Повидон
Лимонена киселина
Етанол, безводен

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти или разредители, с изключение на упоменатите в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Флакони с хлоробутилова гумена запушалка: 3 години
Флакони с бромобутилова гумена запушалка: 2 години

След разтваряне

Демонстрирани са химическа и физическа стабилност по време на употреба в течение на 24 часа при 25°C.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако това не стане, за времето и условията на съхранение на вече разтворения продукт преди употребата му отговаря лекарят, който го използва. Нормално това време не трябва да надвишава 24 часа при температура 2-8°C, освен ако разтварянето не става при контролирани асептични условия. Времето за съхранение и употреба на разтворения продукт не бива никога да надвишава 24 часа.

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранява се при 2°-8°C в хладилник. Да не се замразява.

Цветът на концентрата може да се промени към оранжево по време на съхранение, но това не означава загуба на активност и продуктът може да се използва до изтичане на срока на годност, означен на опаковката, при условие че се спазват изискванията за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

- 5 ml тип-I стъклен флакон
- хлоробутилова или бромобутилова гумена запушалка с флуорополимерно покритие

Вид на опаковките

- 1 флакон от 5 ml

6.6 Препоръки при употреба

Simdax 2,5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор е предназначен само за еднократна употреба. Както при всички лекарствени продукти за парентерална употреба, разреденият разтвор трябва да се огледа за неразтворени частици и обезцветяване, преди да се приложи.



Симдакс 2,5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор не трябва да се разрежда до по-висока концентрация от 0,05 mg/ml, както е указано по-долу, в противен случай може да възникне опалесценция и преципитация.

За приготвяне на инфузионен разтвор с концентрация 0,025 mg/ml, смесете 5 ml Simdax 2,5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор с 500 ml 5% глюкоза.

За приготвяне на инфузионен разтвор с концентрация 0,05 mg/ml, смесете 10 ml Simdax 2,5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор с 500 ml 5% глюкоза.

Едновременно със Simdax в свързан интравенозен път могат да се прилагат следните лекарствени продукти:

- Фуросемид 10 mg/ml
- Дигоксин 0,25 mg/ml
- Глицерил тринитрат 0,1 mg/ml

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Orion Corporation,
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Финландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег № 20040028

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 28.01.2004 г.

Дата на последно подновяване: 13.03.2009 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2022

