Simdax 2,5 mg/ml-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung
Jeder ml des Konzentrates enthält 2,5 mg Levosimendan.
Eine Durchstechflasche mit 5 ml Lösung enthält 12,5 mg Levosimendan.
Eine Durchstechflasche mit 10 ml Lösung enthält 25 mg Levosimendan.
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
Das Konzentrat ist eine klare gelbe oder orangefarbene Lösung zur Verdünnung vor der Verabreichung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete
Simdax ist zur Kurzzeit-Behandlung bei akut dekompensierter schwerer chronischer Herzinsuffizienz (ADHF) indiziert, wenn eine konventionelle Therapie mit intravenösen Diuretika nicht ausreichend ist und in Fällen, wo die Verabreichung von Inotropika als geeignet betrachtet wird (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung
Simdax dient nur zur Anwendung im Krankenhaus. Es sollte nur an Abteilungen des Krankenhauses verwendet werden, die über adäquate Überwachungsmöglichkeiten verfügen und auch Erfahrung im Umgang mit inotropen Substanzen haben.

Art der Anwendung
Simdax muss vor der Anwendung verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6).
Die Infusion darf nur intravenös verabreicht werden und kann durch peripheren oder zentralen Zugang verabreicht werden.

Dosierung
Dosis und Behandlungsdauer sollten individuell entsprechend dem klinischen Zustand und Ansprechen des Patienten abgestimmt werden.
Die Behandlung sollte mit einer Initialdosis von 6 – 12 Mikrogramm/kg über einen Zeitraum von 10 Minuten beginnen, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 0,1 Mikrogramm/kg/min (siehe Abschnitt 5.1). Die niedrigere Initialdosis von 6 Mikrogramm/kg wird für Patienten empfohlen, die eine gleichzeitige intravenöse Gabe eines Vasodilatators oder eines Inotropikums oder beides zu Beginn der Infusion erhalten. Höhere Initialdosen innerhalb dieses Bereiches rufen eine stärkere hämodynamische Antwort hervor, können aber mit einer vorübergehend höheren Inzidenz von Nebenwirkungen verbunden sein. Das Ansprechen des Patienten auf die Therapie sollte nach der Initialdosis oder innerhalb von 30 bis 60 Minuten nach Dosisanpassung und, so wie klinisch indiziert, beurteilt werden. Bei überschießender Wirkung (Hypotonie, Tachykardie) kann die Infusionsrate auf 0,05 Mikrogramm/kg/min reduziert oder die Infusion abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.4). Wird die Initialdosis toleriert, und ist ein gesteigerter hämodynamischer Effekt notwendig, kann die Infusionsrate auf 0,2 Mikrogramm/kg/min erhöht werden.
Die empfohlene Infusionsdauer bei Patienten mit akuter Dekompensation einer schweren chronischen Herzinsuffizienz beträgt 24 Stunden. Es wurde kein Anzeichen einer Toleranzentwicklung oder eines Rebound-Phänomens nach Beendigung der Infusion von Simdax beobachtet. Nach Beendigung einer 24-Stunden-Infusion halten die hämodynamischen Effekte mindestens 24 Stunden an und können über bis zu 9 Tage beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.4).
Erfahrungen über die wiederholte Verabreichung von Simdax liegen nur begrenzt vor. Erfahrungen über die gleichzeitige Gabe von vasoaktiven Substanzen, einschließlich inotroper Substanzen (mit Ausnahme von Digoxin) sind begrenzt. In den REVIVE-Studien wurde eine geringere Initialdosis (6 Mikrogramm/kg) zu Beginn mit vasoaktiver Begleitmedikation verabreicht (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1).

Überwachung der Behandlung
Übereinstimmend mit der derzeitigen medizinischen Praxis muss die Behandlung unter EKG-Überwachung und Kontrolle von Herzfrequenz, Blutdruck und Urinausscheidung durchgeführt werden. Ein Monitoring dieser Parameter für mindestens 3 Tage nach dem Ende der Infusion oder bis der Patient klinisch stabil ist, wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit leicht bis mäßig beeinträchtigter Nieren- oder Leberfunktion wird die Überwachung über mindestens 5 Tage empfohlen.

Ältere Patienten
Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung notwendig.

Beeinträchtigte Nierenfunktion
Bei Anwendung von Simdax bei Patienten mit leicht bis mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion ist Vorsicht geboten. Simdax darf nicht bei Patienten mit schwer beeinträchtigter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30ml/min) verwendet werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Beeinträchtigte Leberfunktion
Bei Anwendung von Simdax bei Patienten mit leicht bis mäßig beeinträchtigter Leberfunktion ist Vorsicht geboten, obwohl eine Dosisanpassung für diese Patienten nicht notwendig erscheint. Simdax darf nicht bei Patienten mit schwer beeinträchtigter Leberfunktion verwendet werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Kinder
Simdax darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).
Die folgende Tabelle zeigt detaillierte Infusionsraten für die Initial- und die Erhaltungsdosis einer 0,05 mg/ml Zubereitung der Simdax-Infusion:

Tabelle 1

Patientengewicht (kg)	*Initialdosis wird mittels Infusion über 10 min mit der folgenden Infusionsrate (ml/h) verabreicht*		*Kontinuierliche Infusionsrate (ml/h)*		
	Initialdosis 6 Mikrogramm/ kg	*Initialdosis 12 Mikrogramm/ kg*	*0,05 Mikrogramm/ kg/min*	*0,1 Mikrogramm/ kg/min*	*0,2 Mikrogramm/kg/min*
40	29	58	2	5	10
50	36	72	3	6	12
60	43	86	4	7	14
70	50	101	4	8	17
80	58	115	5	10	19
90	65	130	5	11	22
100	72	144	6	12	24
110	79	158	7	13	26
120	86	173	7	14	29

Die folgende Tabelle zeigt detaillierte Infusionsraten für die Initialdosis und die Erhaltungsdosis einer 0,025 mg/ml Zubereitung der Simdax-Infusion:

Tabelle 2

Patientengewicht (kg)	*Initialdosis wird mittels Infusion über 10 min mit der folgenden Infusionsrate (ml/h) verabreicht*		*Kontinuierliche Infusionsrate (ml/h)*		
	Initialdosis 6 Mikrogramm/ kg	*Initialdosis 12 Mikrogramm/ kg*	*0,05 Mikrogramm/ kg/ Minute*	*0,1 Mikrogramm/ kg/ Minute*	*0,2 Mikrogramm/ kg/ Minute*
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 Gegenanzeigen
Überempfindlichkeit gegen Levosimendan oder einen der sonstigen Bestandteile.
Schwere Hypotonie und Tachykardie (siehe Abschnitte 4.4. und 5.1). Signifikante mechanische Behinderungen, die die ventrikuläre Füllung, den ventrikulären Ausstrom oder beides beeinflussen. Schwer beeinträchtigte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30ml/min) und schwer beeinträchtigte Leberfunktion. Torsades de Pointes in der Anamnese.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Ein initial hämodynamischer Effekt von Levosimendan kann ein Abfall des systolischen und diastolischen Blutdrucks sein, deshalb soll Levosimendan nur mit Vorsicht bei Patienten mit einem niedrigen systolischen oder diastolischen Ausgangsblutdruck oder bei Patienten, die ein Risiko für eine hypotensive Episode aufweisen, verabreicht werden. Für diese Patientengruppe werden zurückhaltendere Dosierrichtlinien empfohlen. Ärzte sollen die Dosis und Therapiedauer dem Zustand und dem Therapieansprechen des Patienten anpassen (siehe Abschnitte 4.2, 4.5 und 5.1).
Schwere Hypovolämie sollte vor der Levosimendaninfusion korrigiert werden. Wenn ausgeprägte Änderungen des Blutdruckes und der Herzfrequenz beobachtet werden, sollte die Infusionsrate reduziert oder die Infusion abgebrochen werden.
Die genaue Dauer aller hämodynamischen Effekte wurde nicht bestimmt, jedoch halten die hämodynamischen Wirkungen im Allgemeinen 7 bis 10 Tage an. Dies ist zum Teil auf die Anwesenheit von aktiven Metaboliten zurückzuführen, die ihre maximalen Plasmakonzentrationen etwa 48 Stunden nach Beendigung der Infusion erreichen. Bis mindestens 4 – 5 Tage nach dem Ende der Infusion wird eine nicht-invasive Überwachung empfohlen. Es wird empfohlen, die Überwachung aufrechtzuerhalten bis die Blutdrucksenkung ihr Maximum erreicht hat und der Blutdruck wieder beginnt zu steigen; dies kann länger als 5 Tage dauern, wenn Anzeichen einer stetigen Blutdrucksenkung auftreten, kann aber kürzer als 5 Tage sein, wenn der Patient klinisch stabil ist. Bei Patienten mit leicht bis mäßig beeinträchtigter Nieren- oder Leberfunktion kann eine längere Überwachung notwendig sein.

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Beeinträchtigung der Nierenfunktion soll Simdax nur mit Vorsicht gegeben werden. Es liegen nur begrenzte Daten zur Eliminierung der aktiven Metaboliten bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion vor. Eine beeinträchtigte Nierenfunktion kann zu erhöhten Konzentrationen der aktiven Metaboliten führen, was zu einem stärkeren und verlängerten hämodynamischen Effekt führen kann (siehe Abschnitt 5.2).
Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion soll Simdax nur mit Vorsicht gegeben werden. Eine beeinträchtigte Leberfunktion kann zu einer verlängerten Exposition mit dem aktiven Metaboliten führen, was in einem stärkeren und verlängerten hämodynamischen Effekt resultieren kann (siehe Abschnitt 5.2).
Eine Simdax-Infusion kann zu einer Abnahme des Serum-Kaliumspiegels führen. Daher sollten niedrige Serum-Kaliumspiegel vor Therapiebeginn mit Simdax korrigiert werden und während der Behandlung überwacht werden. Wie auch bei anderen Arzneimitteln zur Behandlung der Herzinsuffizienz kann es zu einem Abfall der Hämoglobin- und Hämatokritwerte kommen. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit ischämischer kardiovaskulärer Erkrankung und gleichzeitiger Anämie.
Eine Simdax-Infusion soll bei Patienten mit tachykardem Vorhofflimmern mit rascher ventrikulärer Überleitung oder potentiell lebensbedrohlichen Arrhythmien nur mit Vorsicht gegeben werden.
Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit wiederholter Verabreichung von Simdax vor. Die Erfahrung mit der gleichzeitigen Verabreichung von vasoaktiven Substanzen, einschließlich inotropen Substanzen (mit Ausnahme von Digoxin) ist limitiert.
Nutzen und Risiko sollten individuell für den jeweiligen Patienten bewertet werden.
Bei Patienten mit anhaltender koronarer Ischämie, verlängertem QTc-Intervall unabhängig von der Ätiologie oder bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, die das QTc-Intervall verlängern, sollte Simdax nur mit Vorsicht und unter engmaschiger EKG-Überwachung gegeben werden (siehe Abschnitt 4.9).
Die Anwendung von Levosimendan bei kardiogenem Schock wurde nicht untersucht. Über die Anwendung von Simdax bei folgenden Erkrankungen liegen keine Informationen vor: Restriktive Kardiomyopathie, hypertrophe Kardiomyopathie, schwere Mitralklappen-Insuffizienz, Myokardruptur, Herzbeuteltamponade und rechtsventrikulärer Infarkt.
Simdax darf nicht bei Kindern angewendet werden, da es nur sehr geringe Erfahrungen in der Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren gibt (siehe Abschnitt 5.2).
Begrenzte Erfahrungen mit Simdax liegen bei Patienten mit Herzinsuffizienz nach Operation und schwerer Herzinsuffizienz bei Patienten, die auf eine Herztransplantation warten, vor.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Übereinstimmend mit der geltenden medizinischen Praxis sollte Levosimendan nur mit Vorsicht in Kombination mit anderen intravenös zu verabreichenden vasoaktiven Substanzen gegeben werden, da es möglicherweise zu einem erhöhten Hypotonierisiko führt (siehe Abschnitt 4.4).
Bei einer Populationsanalyse von Patienten, die Digoxin und eine Simdax-Infusion erhielten, wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen beobachtet. Die Simdax-Infusion kann bei Patienten, die mit Betablockern behandelt werden, ohne Wirkungsverlust eingesetzt werden. Die gleichzeitige Gabe von Isosorbid-Mononitrat und Levosimendan bei gesunden Probanden ergab eine signifikante Verstärkung der orthostatischen hypotensiven Wirkung.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es liegen keine Erfahrungen über den Einsatz von Levosimendan während der Schwangerschaft vor. Reproduktionstoxikologische Tierstudien zeigten toxische Wirkungen (siehe Abschnitt 5.3). Daher sollte Levosimendan bei schwangeren Frauen nur angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen für die Mutter gegenüber einem möglichen Risiko für den Foetus überwiegt.
Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Levosimendan in die Muttermilch übertritt. Studien bei Ratten zeigten einen Übertritt von Levosimendan in die Muttermilch, daher sollten Frauen, die mit Levosimendan behandelt werden, nicht stillen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

In plazebo-kontrollierten klinischen Studien für ADHF (REVIVE Programm) kam es bei 53% der Patienten zu Nebenwirkungen, die häufigsten davon waren ventrikuläre Tachykardien, Hypotonie und Kopfschmerzen.
In einer Dobutamin-kontrollierten klinischen Studie für ADHF (SURVIVE) kam es bei 18% der Patienten zu Nebenwirkungen, die häufigsten davon waren ventrikuläre Tachykardien, Vorhofflimmern, Hypotonie, ventrikuläre Extrasystolen, Tachykardie und Kopfschmerzen.
Die folgende Tabelle beschreibt die Nebenwirkungen, die bei 1% der Patienten oder mehr während der klinischen Studien REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO, RUSSLAN, 300105 und 3001024 beobachtet wurden. Falls die Inzidenz eines einzelnen Ereignisses in einer individuellen Studie höher war als im Durchschnitt der anderen Studien, wurde die höhere Inzidenz in der Tabelle angegeben.
Unerwünschte Ereignisse, die möglicherweise auf die Verabreichung von Levosimendan zurückzuführen sind, sind nach Organsystem und Häufigkeit angegeben, mit der folgenden Konvention: Sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10).
Tabelle 3, Zusammenfassung der unerwünschten Wirkungen in den klinischen Studien SURVIVE, REVIVE, und kombiniert in den klinischen Studien LIDO, RUSSLAN, 300105 und 3001024.

Organsystem	***Häufigkeit***	***Bevorzugte Bezeichnung***
Stoffwechsel – und Ernährungsstörungen	häufig	Hypokalämie
Psychiatrische Erkrankungen	häufig	Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	sehr häufig häufig	Kopfschmerzen Schwindel
Herzerkrankungen	sehr häufig	Ventrikuläre Tachykardie
	häufig	Vorhofflimmern Tachykardie Ventrikuläre Extrasystolen Herzversagen Myokardischämie Extrasystolen
Gefäßerkrankungen	sehr häufig	Hypotonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	häufig	Übelkeit Verstopfung Diarrhoe Erbrechen
Untersuchungen	häufig	Erniedrigte Hämoglobinwerte

Unerwünschte Wirkungen nach Markteinführung:
Nach der Markteinführung wurde über das Auftreten von Kammerflimmern bei Patienten nach Simdaxverabreichung berichtet.

4.9 Überdosierung

Überdosierung von Simdax kann zu Hypotonie und Tachykardie führen. In klinischen Studien mit Simdax wurde Hypotonie erfolgreich mit Vasopressoren behandelt (z.B. Dopamin bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz und Adrenalin bei Patienten nach Herzoperation). Eine exzessive Abnahme der Füllungsdrucke des Herzens kann die Wirkung von Simdax limitieren und kann mit Infusionslösungen behandelt werden. Hohe Dosierungen (≥0,4 Mikrogramm/kg/min) und eine Infusionsdauer über 24 Stunden erhöhen die Herzfrequenz und sind manchmal mit einer Verlängerung des QTc-Intervalls verbunden. Im Falle einer Überdosierung von Simdax sollten eine kontinuierliche EKG-Überwachung, wiederholte Messungen der Serumelektrolyte und eine invasive hämodynamische Überwachung durchgeführt werden. Eine Überdosierung von Simdax führt zu erhöhten Plasmakonzentrationen des aktiven Metaboliten, was zu einer ausgeprägteren und verlängerten Wirkung auf die Herzfrequenz führen kann, die eine entsprechende Verlängerung des Beobachtungzeitraums erfordert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Kardiostimulanzien (Calciumsensitiser).
ATC-Code: C01CX08.
Pharmakodynamische Effekte
Levosimendan erhöht die Calciumsensitivität der kontraktilen Proteine durch die Calcium-abhängige Bindung an das kardiale Troponin C. Levosimendan erhöht die Kontraktionskraft, aber beeinträchtigt nicht die ventrikuläre Entspannung. Zusätzlich öffnet Levosimendan ATP-sensitive Kaliumkanäle im glatten Gefäßmuskel, was zu einer Reduktion des systemischen, des koronararteriellen und des systemischen venösen Gefäßwiderstandes führt. Levosimendan ist in vitro ein selektiver Phosphodiesterase-III-Inhibitor. Die klinische Relevanz dieser Wirkung ist bei therapeutischen Konzentrationen unklar. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz resultiert aus der positiv inotropen und vasodilatorischen Aktivität von Levosimendan eine gesteigerte Kontraktionskraft und eine Reduktion von Vor- und Nachlast, ohne dass jedoch die diastolische Funktion negativ beeinflusst wird. Levosimendan aktiviert ein „stunned“ Myokard bei Patienten nach PTCA oder Thrombolyse.
Hämodynamische Studien bei Gesunden und bei Patienten mit stabiler und instabiler Herzinsuffizienz zeigten einen dosisabhängigen Effekt von Levosimendan nach intravenöser Verabreichung einer Initialdosis (3 Mikrogramm/kg bis 24 Mikrogramm/kg) und kontinuierlicher Infusion (0,05 bis 0,2 Mikrogramm/kg pro Minute). Im Vergleich zu Plazebo steigerte Levosimendan die Auswurfleistung, Schlagvolumen, Auswurffraktion und Herzfrequenz und reduzierte den systolischen Blutdruck, den diastolischen Blutdruck, den pulmonalkapillären Verschlussdruck, den rechtsateriellen Druck und den peripheren Gefäßwiderstand.
Die Simdax-Infusion erhöht den koronaren Blutfluss bei Patienten in der Rehabilitation nach Koronar-Operationen und verbessert die myokardiale Durchblutung bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Diese Vorteile werden ohne signifikante Erhöhung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs erreicht. Die Behandlung mit einer Simdax-Infusion führt zu einer signifikanten Abnahme des Endothelin-1-Plasmaspiegels bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz. Die Katecholamin-Plasmaspiegel werden unter Einhaltung der empfohlenen Infusionsraten nicht erhöht.
Klinische Studien
Simdax wurde in klinischen Studien bei mehr als 2800 Patienten mit Herzinsuffizienz bewertet. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Simdax wurde in der Behandlung der ADHF in den folgenden randomisierten, doppelblinden, multinationalen klinischen Studien bestimmt:
REVIVE Programm

REVIVE I
In einer doppelblinden, plazebokontrollierten Pilotstudie an 100 Patienten mit ADHF, wurde gegenüber der plazebokontrollierten Gruppe ein günstiges Ansprechen der Patienten beobachtet, die zusätzlich zur Standardtherapie eine 24-stündige Simdaxinfusion erhielten. Gemessen wurde dies mittels eines zusammengesetzten klinischen Endpunktes.
REVIVE II
Eine doppelblinde, plazebokontrollierte Pivotalstudie an 600 Patienten, die eine 10-minütige Initialdosis von 6 bis 12 Mikrogramm/kg gefolgt von einer im Protokoll definierten schrittweisen Titration der Levosimendandosis zu 0,05 bis 0,2 Mikrogramm/kg/Minute für bis zu 24 Stunden erhielten, führte zu einer Verbesserung des klinischen Zustands bei Patienten mit ADHF, welche auch nach intravenöser Diuretikatherapie weiterhin Dyspnoe aufwiesen.
Das klinische Programm REVIVE wurde zum Vergleich der Wirksamkeit von Levosimendan plus Standardtherapie zu Plazebo plus Standardtherapie in der Behandlung der ADHF konzipiert.
Gemäß den Einschlusskriterien wurden Patienten mit ADHF, einer linksventrikulären Auswurffraktion von weniger oder gleich 35% innerhalb der letzten 12 Monate und Dyspnoe in Ruhe aufgenommen. Alle Basistherapien mit Ausnahme der Verabreichung von intravenösem Milrinon waren zugelassen. Ausschlusskriterien umfassten schwere Verengungen des ventrikulären Auswurfsystems, kardialer Schock, ein systolischer Blutdruck ≤90 mm Hg oder eine Herzfrequenz ≥120 Schläge pro Minute (über 5 Minuten anhaltend) oder der Bedarf einer mechanischen Beatmung.
Die Ergebnisse des primären Endpunktes demonstrierten eine Verbesserung bei einem größeren Anteil der Patienten und eine Verschlechterung bei einem geringeren Anteil der Patienten (p-Wert 0,015) gemessen an dem zusammengesetzten klinischen Endpunkt, die eine anhaltende Verbesserung des klinischen Zustandsbildes an den 3 Zeitpunkten: 6 Stunden, 24 Stunden und 5 Tage zeigte. B-Typ Natriuretische Peptid-Werte waren gegenüber Plazebo und Standardtherapie nach 24 Stunden und 5 Tage hindurch signifikant reduziert (p-Wert = 0,001).
Die Simdax-Gruppe hatte eine leicht erhöhte, allerdings nicht statistisch signifikante Todesrate im Vergleich zur Kontrollgruppe nach 90 Tagen (15% versus 12%). Eine nachträgliche Analyse identifizierte zu Beginn einen systolischen Blutdruck <100 mmHg oder einen diastolischen Blutdruck <60 mmHg als Faktoren für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko.
SURVIVE
Eine doppelt-blinde, doppelt-dummy, multizentrische Studie mit Parallelgruppendesign verglich Levosimendan mit Dobutamin und evaluierte die 180 Tage Mortalität bei 1327 Patienten mit ADHF, welche eine zusätzliche Therapie nach schlechtem Ansprechen auf intravenöse Diuretika oder Vasodilatoren benötigten. Das Patientenkollektiv war im Allgemeinen ähnlich den Patienten der REVIVE II-Studie, allerdings wurden Patienten ohne vorangegangene Herzinsuffizienz in der Anamnese (z.B. akuter Myokardinfarkt) und Patienten, die mechanische Beatmung benötigten, eingeschlossen. Etwa 90% der Patienten wurden aufgrund von Ruhedyspnoe in die Studie aufgenommen.
Die Ergebnisse von SURVIVE konnten keinen statistisch signifikanten Unterschied in der 180 Tage Mortalität von Levosimendan gegenüber Dobutamin zeigen {Hazard Ratio = 0,91(95% CI [0,74, 1,13] p-Wert 0,401)}, allerdings zeigte sich ein numerischer Vorteil in der Mortalität am Tag 5 (4% Levosimendan versus 6% Dobutamin) für Levosimendan. Dieser Vorteil setzte sich über einen 31-tägigen Zeitraum fort (12% Levosimendan versus 14% Dobutamin) und war am Markantesten bei denjenigen Patienten, die Betablocker als Ausgangstherapie erhielten. In beiden Behandlungsgruppen zeigte sich eine höhere Mortalitätsrate bei Patienten mit niedrigem Ausgangsblutdruck im Vergleich zu denjenigen mit höherem Ausgangsblutdruck.
LIDO
Levosimendan zeigte einen dosisabhängigen Anstieg der Auswurfleistung und des Schlagvolumens und eine dosisabhängige Verminderung des pulmonalkapillären Verschlussdruckes, des mittleren arteriellen Drucks und des gesamten peripheren Widerstandes.
In einer doppelblinden multizentrischen Studie erhielten 203 Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz mit niedrigem Cardiac Output (Auswurffraktion ≤0,35, Cardiac-Index <2,5 l/min/m^2, pulmonalkapillärer Verschlussdruck (PCWP) >15 mmHg) und Bedarf an inotroper Zusatzbehandlung Levosimendan (Initialdosis 24 Mikrogramm/kg über 10 Minuten, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 0,1-0,2 Mikrogramm/kg/min) oder Dobutamin (5 – 10 Mikrogramm/kg/min) über 24 Stunden. In 47% war eine Ischämie die Ursache der Herzinsuffizienz und in 45% eine idiopathische dilatative Kardiomyopathie. 76% der Patienten hatten eine Ruhe-Dyspnoe. Die Haupt-Ausschlusskriterien waren ein systolischer Blutdruck unter 90 mmHg und eine Herzfrequenz über 120 Schläge pro Minute. Der primäre Endpunkt war eine Erhöhung des Cardiac Output ≥30% und eine gleichzeitige Abnahme des pulmonalkapillären Verschlussdrucks von ≥25% nach 24 Stunden. Dies wurde bei 28% der mit Levosimendan behandelten Patienten erreicht, verglichen mit 15% nach einer Dobutamin-Behandlung (p = 0,025). Nach einer Behandlung mit Levosimendan hatten 68% der Patienten mit Symptomatik eine Verbesserung ihrer Dyspnoe-Scores, verglichen mit 59% nach einer Dobutamin-Behandlung. Die Verbesserung der Müdigkeits-Scores betrugen 63% und 47% nach einer Levosimendan- beziehungsweise einer Dobutamin-Behandlung. Alles in allem betrug die Mortalität nach 31 Tagen bei den mit Levosimendan behandelten Patienten 7,8% und 17% bei den mit Dobutamin behandelten Patienten.
RUSSLAN
In einer weiteren doppelblinden multizentrischen Studie, die primär durchgeführt wurde, um die Unbedenklichkeit zu evaluieren, wurden 504 Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt und Bedarf an inotroper Behandlung mit Levosimendan oder Plazebo über 6 Stunden behandelt. Es gab keine signifikanten Unterschiede in der Inzidenz von Hypotonie und Ischämie zwischen den beiden Behandlungsgruppen.
In einer retrospektiven Auswertung der beiden Studien LIDO und RUSSLAN, wurde kein negativer Effekt auf die Überlebensrate bis zu 6 Monate beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften
Allgemein
Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Levosimendan sind im Bereich therapeutischer Dosierungen zwischen 0,05 und 0,2 Mikrogramm/kg/min linear.
Verteilung
Das Verteilungsvolumen von Levosimendan (Vss) liegt bei ungefähr 0,2 l/kg. Levosimendan wird zu 97 – 98% an Plasmaproteine gebunden, hauptsächlich an Albumin. Die durchschnittlichen Proteinbindungswerte von OR-1855 und OR-1896 bei Patienten waren 39% und 42%.
Metabolisierung
Levosimendan wird vollständig metabolisiert und vernachlässigbare Mengen an unveränderter Ausgangssubstanz werden über Urin und Faezes ausgeschieden. Levosimendan wird in erster Linie über die Konjugation zu zyklischem oder N-acetyliertem Cysteinylglycin und Cysteinkonjugaten metabolisiert. Ungefähr 5% der Dosis wird im Darm durch Reduktion zu Aminophenylpyridazinon (OR-1855) metabolisiert, das nach Reabsorption durch N-Acetyl-Transferase zum aktiven Metaboliten OR-1896 metabolisiert wird. Das Acetylierungsniveau ist genetisch determiniert. Bei schnellen Acetylierern ist die Konzentration des Metaboliten OR-1896 leicht höher als bei langsamen Acetylierern. Jedoch hat dies keinen Einfluss auf die klinischen hämodynamischen Effekte bei den empfohlenen Dosierungen.
Die einzigen signifikant nachweisbaren Metaboliten nach Verabreichung von Levosimendan sind OR-1855 und OR-1896 bei systemischer Zirkulation. Diese Metaboliten erreichen in vivo ein Gleichgewicht als Ergebnis von Acetylierungs- und Deacetylierungsschritten im Metabolismus, die von N-Acetyltransferase-2, ein polymorphes Enzym, geleitet werden. Bei langsamen Acetylierern herrscht OR-1855 vor, bei schnellen Acetylierern hingegen OR-1896. In Summe ist die Exposition an beiden Metaboliten ähnlich zwischen langsamen und schnellen Acetylierern, und es gibt keinen Unterschied hinsichtlich hämodynamischer Effekte zwischen den beiden Gruppen. Die verlängerten hämodynamischen Effekte (diese können bis zu 7-9 Tage nach Beendigung der 24-Stunden-Simdax-Infusion andauern) sind auf diese Metaboliten zurückzuführen.
In vitro Studien haben gezeigt, dass Levosimendan, OR-1855 und OR-1896 bei Konzentrationen, die bei der angegebenen Dosis erreicht werden, keinen inhibitorischen Effekt auf CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 oder CYP3A4 haben. Zusätzlich behindert Levosimendan CYP1A1 nicht und weder OR-1855 noch OR-1896 behindern CYP2C9. Die Ergebnisse von Arzneimittelwechselwirkungsstudien beim Menschen mit Warfarin, Felodipin und Itraconazol bestätigten, dass Levosimendan keine inhibitorischen Effekte auf CYP3A4 oder CYP2C9 hat; auch der Metabolismus von Levosimendan wird von CYP3A-Inhibitoren nicht beeinträchtigt.
Elimination und Exkretion
Die Clearance beträgt etwa 3,0 ml/min/kg und die Halbwertszeit etwa 1 Stunde. 54% der Dosis wird über den Urin und 44% über die Faezes ausgeschieden. Mehr als 95% der Dosis wird innerhalb einer Woche ausgeschieden. Vernachlässigbare Mengen (<0,05% der Dosis) werden in nicht metabolisierter Form im Urin ausgeschieden. Die zirkulierenden Metaboliten OR-1855 und OR-1896 werden langsam gebildet und ausgeschieden. Die maximale Plasmakonzentration wird etwa 2 Tage nach Beendigung der Levosimendan-Infusion erreicht. Die Halbwertszeiten der Metaboliten betragen ungefähr 75 bis 80 Stunden. Die aktiven Metaboliten von Levosimendan, OR-1855 und OR-1896, sind einer Konjugation oder renalen Filtration ausgesetzt und werden vorwiegend im Urin ausgeschieden.
Spezielle Patientengruppen
Kinder:
Levosimendan darf bei Kindern nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).
Begrenzte Daten zeigen, dass die pharmakokinetischen Eigenschaften von Levosimendan nach einer Einzeldosis bei Kindern (Alter 3 Monate bis 6 Jahre) ähnlich wie bei Erwachsenen sind. Die pharmakokinetischen Eigenschaften des aktiven Metaboliten wurden bei Kindern nicht untersucht.
Beeinträchtigung der Nierenfunktion:
Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Levosimendan wurden bei Patienten mit unterschiedlichem Grad der Nierenerkrankung untersucht, die keine Herzinsuffizienz hatten. Die Exposition mit Levosimendan war bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenerkrankung und bei Patienten mit Hämodialyse ähnlich, während die Exposition mit Levosimendan bei Patienten mit schwerer Nierenerkrankung etwas niedriger sein kann.
Im Vergleich zu gesunden Probanden schien die ungebundene Fraktion von Levosimendan etwas erhöht zu sein, und die AUCs der Metaboliten (OR-1855 und OR-1896) waren bei Patienten mit schwerer Nierenerkrankung und bei Patienten mit Hämodialyse um bis zu 170% höher. Die Effekte von leichter und mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von OR-1855 und OR-1896 sind voraussichtlich geringer als die bei Patienten mit schwerer Nierenerkrankung.
Levosimendan ist nicht dialysierbar. Obwohl OR-1855 und OR-1896 dialysierbar sind, sind die Dialyseclearances niedrig (ca. 8-23 ml/min) und der Netto-Effekt einer 4-h-Dialyse-Sitzung auf die gesamte Belastung mit diesen Metaboliten ist klein.
Beeinträchtigung der Leberfunktion:
Hinsichtlich der Pharmakokinetik oder Proteinbindung von Levosimendan wurden keine Unterschiede zwischen Patienten mit leichter oder mäßiger Zirrhose versus gesunden Probanden gefunden. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Levosimendan, OR-1855 und OR-1896 sind zwischen gesunden Probanden und Patienten mit mäßig beeinträchtigter Leberfunktion (Child-Pugh Class B) ähnlich, mit Ausnahme der Eliminationshalbwertszeit von OR-1855 und OR-1896, die bei Patienten mit mäßig beeinträchtigter Leberfunktion etwas verzögert ist.
Eine Populationsanalyse zeigte keine Beeinflussung der pharmakokinetischen Eigenschaften durch Alter, ethnische Herkunft oder Geschlecht. Die gleiche Analyse ergab jedoch eine Abhängigkeit des Verteilungsvolumens und der Gesamtclearance vom Körpergewicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit
Die üblichen Studien zur allgemeinen Toxizität und Genotoxizität ergaben kein spezielles Risiko für den Menschen bei Kurzzeit-Anwendung.
In Tierversuchen war Levosimendan nicht teratogen, es verursachte jedoch eine allgemeine Verringerung der Ossifikation bei Ratten- und Kaninchenfoeten mit anormaler Entwicklung des Supraokzipital-Knochens beim Kaninchen. Bei Gabe vor und während der frühen Trächtigkeit verringerte Levosimendan die Fruchtbarkeit (verringerte Zahl der Gelbkörper und der Implantationen) und zeigte eine Entwicklungstoxizität (verringerte die Jungen pro Wurf und erhöhte die Zahl der frühen Resorptionen und der Postimplantationsverluste) bei weiblichen Ratten. Diese Effekte wurden bei Spiegeln, die einer klinischen Exposition entsprechen, beobachtet.

In Tierversuchen wurde Levosimendan in der Muttermilch nachgewiesen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile
Povidon, Wasserfreie Citronensäure, Wasserfreies Ethanol.

6.2 Inkompatibilitäten
Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln oder Lösungsmitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
Durchstechflaschen mit Chlorbutyl-Gummiverschluss: 3 Jahre
Durchstechflaschen mit Brombutyl-Gummiverschluss: 2 Jahre
Nach Verdünnung
Chemische und physikalische Stabilität wurden bei 25° C für 24 Stunden nachgewiesen.
Vom mikrobiologischen Standpunkt aus betrachtet, sollte das Produkt sofort verwendet werden. Bei nicht sofortiger Verwendung ist der Anwender verantwortlich für die Aufbewahrungsdauer und Lagerbedingungen, die normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2° bis 8º C sein sollten, es sei denn, dass die Verdünnung unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden hat. Lagerung und Verwendungszeit nach Verdünnung sollten 24 Stunden nie überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C). Nicht einfrieren.
Die Farbe des Konzentrats kann sich während der Lagerung zu orange verändern, es tritt jedoch kein Wirkungsverlust auf und das Produkt kann bei sachgemäßer Lagerung bis zu dem angegebenen Verfalldatum verwendet werden.
Die Lagerungsbedingungen für das verdünnte Produkt siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
8 ml oder 10 ml Durchstechflasche aus Glas Typ I., Chlorbutyl- oder Brombutyl- Gummiverschluss mit Fluorpolymer-Überzug.
Packungsgrößen:
1, 4, 10 Durchstechflaschen zu 5 ml.
1, 4, 10 Durchstechflaschen zu 10 ml.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung
Simdax 2,5 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Wie alle Parenteralia sollte die verdünnte Lösung vor der Verabreichung visuell auf Niederschlag und Farbveränderung kontrolliert werden.
Zur Herstellung einer Infusionslösung von 0,025 mg/ml werden 5 ml Simdax 2,5 mg/ml Konzentrat mit 500 ml einer 5 %igen Glukoselösung gemischt.
Zur Herstellung einer Infusionslösung von 0,05 mg/ml werden 10 ml Simdax 2,5 mg/ml Konzentrat mit 500 ml einer 5%igen Glukoselösung gemischt.
Die folgenden Arzneimittel können gleichzeitig mit Simdax in miteinander verbundenen intravenösen Systemen gegeben werden:
- Furosemid 10 mg/m.l
- Digoxin 0,25 mg/ml.
- Glycerintrinitrat 0,1 mg/ml.

7. Inhaber der Zulassung: Orion Corporation, Espoo, Finnland.
8. Zulassungsnummer: 1–24093
9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung: 30. Mai 2001 / 22. September 2010.
10. Stand der Information: September 2014.
Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.