

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Simdax 2,5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml concentraat bevat 2,5 mg levosimendan.

Een injectieflacon van 5 ml bevat 12,5 mg levosimendan.

Hulpstof met bekend effect: ethanol.

Dit geneesmiddel bevat 785 mg/ml ethanol (alcohol).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Het concentraat is een heldere, gele tot oranje oplossing die voorafgaand aan de toediening verdund moet worden.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Simdax is geïndiceerd bij de kortdurende behandeling van acuut gedecompenseerd ernstig chronisch hartfalen (ADHF) wanneer conventionele therapieën onvoldoende zijn, en wanneer een inotrope ondersteuning zinvol wordt geacht (zie rubriek 5.1).

Simdax is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Simdax is enkel bestemd voor hospitaalgebruik. Het moet worden toegediend in een ziekenhuisomgeving waar voldoende bewakingsfaciliteiten en ervaring met het gebruik van inotropica beschikbaar zijn.

Dosering

De dosis en duur van de behandeling moeten individueel worden aangepast aan de klinische toestand en de respons van elke patiënt.

De behandeling moet worden gestart met een laaddosis van 6-12 microgram/kg geïnfundeerde over 10 minuten, gevolgd door een continu infuus van 0,1 microgram/kg/min (zie rubriek 5.1).

De lagere laaddosis van 6 microgram/kg wordt aanbevolen voor patiënten die bij het begin van de infusie gelijktijdig intraveneuze vasodilatoren of inotrope middelen of beide krijgen.

Hogere laaddoses binnen dit bereik zullen een sterkere hemodynamische reactie veroorzaken, maar kunnen gepaard gaan met een tijdelijke verhoogde incidentie van bijwerkingen.

De respons van de patiënt moet worden beoordeeld bij de laaddosis of binnen 30 tot 60 minuten na aanpassing van de dosis en zoals klinisch aangegeven.

Indien de respons als buitensporig wordt beschouwd (hypotensie, tachycardie), kan de infusiesnelheid worden verlaagd tot 0,05 microgram/kg/min of worden stopgezet (zie rubriek 4.4).

Als de aanvangsdosis goed verdragen wordt en een verhoogd hemodynamisch effect nodig is, kan de infusiesnelheid worden verhoogd tot 0,2 microgram/kg/min.

De aanbevolen duur van het infuus bij patiënten met acute decompensatie van ernstig chronisch hartfalen is 24 uur.

Er werden geen tekenen van tolerantieontwikkeling of ‘rebound’-verschijnselen waargenomen na stopzetting van de levosimendan-infusie.

Hemodynamische effecten houden ten minste 24 uur aan en kunnen tot 9 dagen na het stopzetten van een 24-uurs infusie waargenomen worden (zie rubriek 4.4).

Ervaring met herhaalde toediening van levosimendan is beperkt. Ervaring met het gelijktijdig gebruik van vasoactieve middelen, waaronder inotropica (uitgezonderd digoxine) is beperkt. In het REVIVE-programma (Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy) werd een lagere laaddosis (6 microgram/kg) gelijktijdig toegediend met vasoactieve middelen bij aanvang van de infusie (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.1).

Opvolging van de behandeling

Overeenkomstig de huidige medische praktijk, moeten tijdens de behandeling het ECG, de bloeddruk en de hartslag gecontroleerd en de urineproductie gemeten worden. Het is aanbevolen deze parameters op te volgen gedurende minstens 3 dagen na het einde van het infuus of totdat de patiënt klinisch stabiel is (zie rubriek 4.4). Bij patiënten met milde tot matige nier- of leverinsufficiëntie wordt een opvolging gedurende ten minste 5 dagen aanbevolen.

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig voor oudere patiënten.

Nierfunctiestoornis

Simdax moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie. Simdax mag niet worden gebruikt bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min) (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Leverinsufficiëntie

Simdax moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie, hoewel een dosisaanpassing niet noodzakelijk blijkt voor deze patiënten. Simdax mag niet worden gebruikt bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Simdax bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gedaan.

Wijze van toediening

Simdax moet voorafgaand aan de toediening verdund worden (zie rubriek 6.6).

De infusie is enkel bestemd voor intraveneus gebruik en kan perifeer of centraal toegediend worden.

De volgende tabel geeft gedetailleerde infusiesnelheden weer voor zowel de laad- als de onderhoudsdoses voor een **oplossing van 0,05 mg/ml** Simdax infusie:

Gewicht van de patiënt (kg)	Laaddosis wordt gegeven als infuus over 10 minuten met de hieronder aangegeven infusiesnelheid (ml/u)		Continue infusiesnelheid (ml/u)		
	Laaddosis 6 microgram/kg	Laaddosis 12 microgram/kg	0,05 microgram/kg/ minuut	0,1 microgram/kg/ minuut	0,2 microgram/kg/ minuut
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

De volgende tabel geeft gedetailleerde infusiesnelheden voor zowel de laad- als de onderhoudsdoses voor een **oplossing van 0,025 mg/ml Simdax** infusie:

Gewicht van de patiënt (kg)	Laaddosis wordt gegeven als infuus over 10 minuten met de hieronder aangegeven infusiesnelheid (ml/u)		Continue infusiesnelheid (ml/u)		
	Laaddosis 6 microgram/kg	Laaddosis 12 microgram/ kg	0,05 microgram/kg/ minuut	0,1 microgram/kg/ minuut	0,2 microgram/kg/ minuut
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 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige hypotensie en tachycardie (zie rubriek 4.4 en 5.1).
- Belangrijke mechanische belemmering die de ventriculaire vulling of uitstroom of beide verstoort.
- Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min).
- Ernstige leverinsufficiëntie.
- Voorgeschiedenis van Torsades de pointes.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Een eerste hemodynamisch effect van levosimendan kan een daling van de systolische en diastolische bloeddruk zijn, daarom moet levosimendan met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een lage uitgangswaarde van de systolische of diastolische bloeddruk of bij patiënten met een risico op een hypotensieve episode. Meer conservatieve doseringsschema's worden aanbevolen voor deze patiënten. Artsen moeten de dosis en duur van therapie aanpassen aan de toestand en de respons van de patiënt

(zie rubrieken 4.2, 4.5 en 5.1).

Ernstige hypovolemie moet voorafgaand aan de levosimendan-infusie worden gecorrigeerd.

Als er buitensporige veranderingen in de bloeddruk of hartslag worden waargenomen, moet de infusiesnelheid worden verlaagd of de infusie stopgezet.

De exacte duur van alle hemodynamische effecten werd niet bepaald, maar over het algemeen duren de hemodynamische effecten 7-10 dagen. Dit is mede te wijten aan de aanwezigheid van actieve metabolieten, die hun maximale plasmaconcentraties bereiken ongeveer 48 uur na stopzetting van de infusie. Niet-invasieve bewaking gedurende minstens 4-5 dagen na het einde van de infusie wordt aanbevolen. Verdere bewaking wordt aanbevolen tot de maximale bloeddrukdaling bereikt is en de bloeddruk opnieuw begint te stijgen, en kan langer dan 5 dagen nodig zijn als er tekenen zijn van aanhoudende daling van de bloeddruk, maar kan korter zijn dan 5 dagen als de patiënt klinisch stabiel is. Bij patiënten met milde tot matige nier- of leverinsufficiëntie kan een langere periode van bewaking noodzakelijk zijn.

Levosimendan moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie. Beperkte gegevens over de eliminatie van de actieve metabolieten zijn beschikbaar bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Een verminderde nierfunctie kan leiden tot verhoogde concentraties van de actieve metabolieten, wat een meer uitgesproken en langdurig hemodynamisch effect kan veroorzaken (zie rubriek 5.2).

Levosimendan moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie. Een verminderde leverfunctie kan leiden tot een langdurige blootstelling aan de actieve metabolieten, wat een meer uitgesproken en langdurig hemodynamisch effect kan veroorzaken (zie rubriek 5.2).

Levosimendan infusie kan leiden tot een afname van de serumkaliumconcentratie. Daarom dienen lage serumkaliumconcentraties vóór de toediening van levosimendan te worden gecorrigeerd en de serumkaliumconcentratie moet tijdens de behandeling worden bewaakt.

Zoals met andere geneesmiddelen voor hartfalen, kan een daling van het hemoglobine- en het hematocrietgehalte voorkomen. De nodige voorzichtigheid moet worden betracht bij patiënten met ischemische hart- en vaatziekten gelijktijdig met bloedarmoede.

Een levosimendan-infuus moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met tachycardie, atriumfibrillatie met snelle ventriculaire respons of mogelijk levensbedreigende aritmieën.

Ervaring met herhaalde toediening van levosimendan is beperkt.

Ervaring met het gelijktijdig gebruik van vasoactieve middelen, waaronder inotrope middelen (uitgezonderd digoxine), is beperkt. De voordelen en risico's moeten individueel voor elke patiënt worden afgewogen.

Levosimendan moet met voorzichtigheid en onder strenge ECG –bewaking worden gebruikt bij patiënten met aanhoudende coronaire ischemie, een lang QTc-interval, ongeacht de etiologie, of bij gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die het QTc-interval verlengen (zie rubriek 4.9). (QTc interval = gecorrigeerde QT interval)

Het gebruik van levosimendan bij cardiogene shock werd niet onderzocht.

Er is geen informatie beschikbaar over het gebruik van levosimendan in de volgende aandoeningen: restrictieve cardiomyopathie, hypertrofische cardiomyopathie, ernstige mitralisklepinsufficiëntie, myocardruptuur, harttamponade, en rechter-ventrikelfarct.

Levosimendan mag niet worden toegediend aan kinderen gezien de zeer beperkte ervaring met het gebruik bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar (zie rubriek 5.2).

Beperkte ervaring is beschikbaar over het gebruik van levosimendan bij patiënten met ernstig hartfalen in afwachting van een harttransplantatie.

Dit geneesmiddel bevat 3925 mg alcohol (watervrij ethanol) per flacon van 5ml, wat overeenkomt met 98 vol%. De hoeveelheid alcohol komt overeen met 99,2 ml bier of 41,3 ml wijn.

Schadelijk voor mensen die aan alcoholisme lijden.

Hier moet rekening mee gehouden worden bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, bij kinderen en hoogrisicogroepen zoals patiënten met een leveraandoening of epilepsie. Het alcoholgehalte in dit geneesmiddel kan het effect van andere geneesmiddelen beïnvloeden.

Omdat dit geneesmiddel gewoonlijk traag gedurende 24 uur wordt toegediend, zijn de effecten van alcohol mogelijk beperkt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Overeenkomstig de huidige medische praktijk, moet levosimendan met voorzichtigheid worden gebruikt in combinatie met andere intraveneuze vasoactieve geneesmiddelen vanwege een mogelijk verhoogd risico op hypotensie (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige toediening van isosorbidedimonittraat en levosimendan bij gezonde vrijwilligers resulteerde in een significante versterking van de orthostatische hypotensieve reactie.

Er zijn geen farmacokinetische interacties waargenomen in een populatie-analyse van patiënten die digoxine kregen samen met een levosimendan-infuus. Levosimendan-infusie kan zonder verlies van werkzaamheid worden gebruikt bij patiënten die bètablokkers krijgen.

Aangezien er werd aangetoond dat levosimendan een inhibitor is van CYP2C8 *in vitro*, kan niet worden uitgesloten dat levosimendan de blootstelling aan gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die primair door CYP2C8 worden gemetaboliseerd, kan verhogen. Daarom dient gelijktijdige toediening van levosimendan met CYP2C8-gevoelige substraten zoals loperamide, pioglitazone, repaglinide en enzalutamide, indien mogelijk, vermeden worden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is geen ervaring met het gebruik van levosimendan bij zwangere vrouwen. Dierproeven hebben toxische effecten op de voortplanting aangetoond (zie rubriek 5.3). Daarom dient levosimendan bij zwangere vrouwen enkel te worden gebruikt indien de voordelen voor de moeder opwegen tegen de mogelijke risico's voor de foetus.

Borstvoeding

Informatie op basis van postmarketinggebruik bij vrouwen die borstvoeding geven, wijzen erop dat de actieve metabolieten van levosimendan OR-1896 en OR-1855 worden uitgescheiden in de moedermelk en detecteerbaar waren in de moedermelk gedurende ten minste 14 dagen na de start van de 24-uursinfusie van levosimendan.

Vrouwen die levosimendan krijgen, mogen geen borstvoeding geven om mogelijke cardiovasculaire bijwerkingen bij het kind te vermijden.

Vruchtbaarheid

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing

4.8 Bijwerkingen

In placebo-gecontroleerde klinische studies voor acuut gedecompenseerd ernstig chronisch hartfalen (REVIVE [Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy]-programma), ondervond 53% van de patiënten ongewenste reacties. De meest voorkomende bijwerkingen waren ventriculaire tachycardie, hypotensie en hoofdpijn.

In een dobutamine-gecontroleerde klinische studie voor ADHF (SURVIVE [Survival of Patients with Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support]) ondervond 18% van de patiënten ongewenste reacties. De meest voorkomende bijwerkingen waren ventriculaire tachycardie, atriumfibrillatie, hypotensie, ventriculaire extrasystolen, tachycardie en hoofdpijn.

Onderstaande tabel beschrijft de ongewenste reacties die werden waargenomen bij 1% of meer van de patiënten in de klinische studies 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 en 3001024. Als de incidentie van een bepaalde gebeurtenis in één enkele studie groter was dan in de andere studies, dan wordt de hoogste incidentie in de tabel weergegeven.

Alle mogelijk aan levosimendan gerelateerde voorvallen worden vermeld volgens systeem/orgaanklasse en frequentie, gebruik makende van de volgende afspraken:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Tabel 3: Samenvatting van ongewenste reacties – Klinische studie SURVIVE, REVIVE programma en combinatie van klinische studies LIDO/RUSSLAN/300105/3001024

Orgaanklasse	Frequentie	Voorkeursterm
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Hypokaliëmie
Psychische stoornissen	Vaak	Slapeloosheid
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Vaak	Duizeligheid
Hartaandoeningen	Zeer vaak	Ventriculaire tachycardie
	Vaak	Atriumfibrilleren Tachycardie Ventriculaire extrasystolen Hartfalen Myocardischemie Extrasystolen
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Hypotensie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Misselijkheid Constipatie Diarree Braken
Onderzoeken	Vaak	Verlaagde hemoglobinewaarden

Post-marketing bijwerkingen:

Tijdens post-marketing opvolging werd ventrikelfibrillatie gemeld bij patiënten die levosimendan toegediend kregen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen

te melden via het nationale meldsysteem:
Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Overdosering van levosimendan kan hypotensie en tachycardie induceren. In klinische studies met levosimendan werd hypotensie succesvol behandeld met vasopressoren (bijv. dopamine bij patiënten met congestief hartfalen en noradrenaline bij patiënten na hartchirurgie). Overmatige afname van de cardiale vullingsdruk kan de respons op levosimendan beperken en kan worden behandeld met parenterale vloeistoffen. Hoge doses (0,4 microgram/kg/min of meer) en infusies over 24 uur verhogen de hartslag en worden soms geassocieerd met een verlenging van het QTc-interval.

In geval van een overdosis levosimendan, dienen continue ECG-bewaking, herhaalde bepaling van de serumelektrolyten en invasieve hemodynamische bewaking te worden uitgevoerd. Een overdosis levosimendan leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van de actieve metabooliet, wat een meer uitgesproken en langdurig effect op de hartslag kan veroorzaken, en een overeenkomstige verlenging van de observatieperiode vereist.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige hartstimulerende middelen, ATC-code: C01CX08

Farmacodynamische effecten

Levosimendan verhoogt de calciumgevoeligheid van contractiele eiwitten via een calciumafhankelijke binding aan troponine C. Levosimendan verhoogt de samentrekkingskracht, maar verstoort de ventriculaire relaxatie niet.

Daarnaast opent levosimendan ATP-gevoelige kaliumkanalen in vasculaire gladde spiercellen, waardoor vasodilatatie van systemische en coronaire arteriële weerstandsvaten en systemische veneuze capaciteitsvaten geïnduceerd wordt. Levosimendan is een selectieve fosfodiësterase III inhibitor *in vitro*. De relevantie hiervan bij therapeutische concentraties is onduidelijk. Bij patiënten met hartfalen resulteert de positieve inotrope en vasodilerende werking van levosimendan in een verhoogde samentrekkingskracht, en in een vermindering van zowel de voorspanning (*preload*) als de nabelasting (*afterload*), zonder afbreuk te doen aan de diastolische functie. Levosimendan activeert een “stunned” myocard bij patiënten na PTCA of trombolyse.

Hemodynamische studies bij gezonde vrijwilligers en bij patiënten met stabiel en instabiel hartfalen hebben een dosisafhankelijk effect aangetoond van intraveneus toegediend levosimendan als laaddosis (3 microgram/kg tot 24 microgram/kg) en als continu infuus (0,05 tot 0,2 microgram/kg per minuut).

In vergelijking met placebo verhoogde levosimendan het hartminuutvolume, het slagvolume, de ejectiefraction en de hartslag; daarnaast verminderde de systolische en de diastolische bloeddruk, de pulmonale capillaire wiggendruk, de rechter atriale druk en de perifere vasculaire weerstand.

Levosimendan-infusie verhoogt de coronaire bloedstroom bij patiënten die herstellen van een coronaire operatie en verbetert de myocardperfusie bij patiënten met hartfalen. Deze voordelen worden bereikt zonder een significante toename van myocardiaal zuurstofverbruik.

Behandeling met levosimendan-infusie vermindert aanzienlijk het circulerend endotheline-1-gehalte bij patiënten met congestief hartfalen. Bij de aanbevolen infusiesnelheden verhoogt het de

plasmacatecholamine concentratie niet.

Klinische studies bij acuut hartfalen

Levosimendan werd onderzocht in klinische studies met meer dan 2800 patiënten met hartfalen. De werkzaamheid en veiligheid van levosimendan voor de behandeling van ADHF werden beoordeeld in de volgende gerandomiseerde, dubbelblinde, multinationale klinische studies:

REVIVE Programma

REVIVE I

In een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde pilootstudie bij 100 patiënten met ADHF die een 24-uurs infusie van levosimendan toegediend kregen, werd bij de met levosimendan behandelde patiënten, op basis van het klinisch samengesteld eindpunt, een gunstige respons gemeten ten opzichte van placebo plus standaardbehandeling.

REVIVE II

Een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde pivotale studie bij 600 patiënten die een laaddosis van 6-12 microgram/kg over 10 minuten toegediend kregen, gevolgd door een door het protocol gespecificeerde stapsgewijze titratie van levosimendan tot 0,05-0,2 microgram/kg/min gedurende maximaal 24 uur, wat een gunstige invloed had op de klinische status van ADHF-patiënten die na intraveneuze behandeling met diuretica dyspnoëisch bleven.

Het REVIVE klinisch programma was bedoeld om in de behandeling van ADHF de doeltreffendheid van levosimendan plus standaardbehandeling te vergelijken met placebo plus standaardbehandeling.

Inclusiecriteria waren gehospitaliseerde patiënten met ADHF, een linkerventrikel-ejectiefractie kleiner dan of gelijk aan 35% in de afgelopen 12 maanden, en dyspnoë in rust. Alle voorafgaande behandelingen zijn toegestaan, met uitzondering van intraveneuze milrinone. Exclusiecriteria waren onder meer ernstige obstructie van de ventriculaire uitstroombaan, cardiogene shock, een systolische bloeddruk van ≤ 90 mm Hg of een hartslag ≥ 120 slagen per minuut (gedurende ten minste vijf minuten), of de noodzaak van mechanische ventilatie.

Op basis van het primaire eindpunt, gemeten op basis van een klinisch samengesteld eindpunt, werd een groter deel van de patiënten als verbeterd beschouwd en een kleiner deel van de patiënten als verslechterd (p-waarde 0,015), wat een aanhoudend gunstig effect op de klinische status weerspiegelt op drie tijdstippen: zes uur, 24 uur en vijf dagen. B-type natriuretisch peptide was significant verminderd ten opzichte van placebo plus standaardbehandeling na 24 uur en doorheen vijf dagen (p-waarde= 0,001).

In de levosimendan-groep lag het sterftecijfer na 90 dagen iets hoger, hoewel niet statistisch significant, dan in de controlegroep (15% vs 12%). Post hoc analyses identificeerden een systolische bloeddruk <100 mmHg of een diastolische bloeddruk <60 mmHg bij aanvang als factoren die het mortaliteitsrisico verhogen.

SURVIVE

In een dubbelblinde, dubbel placebogecontroleerde, multicentrische studie met parallelgroepen waarin levosimendan vergeleken werd met dobutamine werd de mortaliteit op 180 dagen onderzocht bij 1327 patiënten met ADHF die een aanvullende behandeling nodig hadden na een onvoldoende respons op intraveneuze diuretica of vasodilatoren.

De patiëntenpopulatie was over het algemeen vergelijkbaar met de patiënten in de REVIVE II studie. Er werden echter ook patiënten zonder voorgeschiedenis van hartfalen geïnccludeerd (bv. acuut myocardinfarct), evenals patiënten die mechanische ventilatie nodig hadden. Ongeveer 90% van de patiënten werd in de studie opgenomen ten gevolge van dyspnoë in rust.

De resultaten van SURVIVE hebben geen statistisch significant verschil aangetoond tussen levosimendan en dobutamine in mortaliteit (alle oorzaken) op 180 dagen {hazard ratio = 0,91 (95% CI [0,74, 1,13] p-waarde 0,401)}. Er was echter een numeriek voordeel voor levosimendan in de

mortaliteit op dag 5 (4% levosimendan vs. 6% dobutamine). Dit voordeel hield aan tijdens de 31-dagen periode (12% levosimendan vs. 14% dobutamine) en was het meest duidelijk bij de personen die bij aanvang van de studie een behandeling met een bèta-blokker kregen. In beide behandelingsgroepen was het sterftecijfer groter bij de patiënten die bij aanvang van de studie een lage bloeddruk hadden dan bij patiënten met een hogere bloeddruk.

LIDO

Er werd aangetoond dat levosimendan tot zowel een dosisafhankelijke stijging van het hartminuutvolume en het slagvolume als een dosisafhankelijke afname in pulmonale capillaire wiggendruk, arteriële druk en totale perifere weerstand leidt.

In een dubbelblinde multicentrische studie werd levosimendan (laaddosis 24 microgram/kg over 10 minuten gevolgd door een continue infusie van 0,1-0,2 microgram/kg/min) of dobutamine (5-10 microgram/kg/min) gedurende 24 uur toegediend aan 203 patiënten met ernstig hartfalen (ejectiefractie $\leq 0,35$, cardiale index $< 2,5$ l/min/m², pulmonale capillaire wiggendruk (PCWP) > 15 mmHg) die inotrope ondersteuning vereisten. De etiologie van hartfalen was ischemisch in 47% van de patiënten, 45% had idiopathisch dilaterende cardiomyopathie. 76% van de patiënten had dyspnoe in rust. De belangrijkste exclusiecriteria waren systolische bloeddruk lager dan 90 mmHg en een hartslag boven de 120 slagen per minuut. Het primaire eindpunt was een toename van het hartminuutvolume met $\geq 30\%$ en een gelijktijdige daling van PCWP met $\geq 25\%$ na 24 uur. Dit werd bereikt in 28% van de met levosimendan behandelde patiënten in vergelijking met 15% na dobutamine behandeling ($p = 0,025$). 68% van de symptomatische patiënten had een verbetering van hun dyspnoescores na de behandeling met levosimendan, vergeleken met 59% na de dobutaminebehandeling. Verbetering van de vermoeidheidsscores na levosimendan- en dobutaminebehandeling waren respectievelijk 63% en 47%. De mortaliteit (alle oorzaken) na 31 dagen bedroeg 7,8% voor de met levosimendan en 17% voor de met dobutamine behandelde patiënten.

RUSSLAN

In een ander dubbelblind multicentrisch onderzoek, in de eerste plaats uitgevoerd om de veiligheid te evalueren, werden 504 patiënten met gedecompenseerd hartfalen na een acuut myocardiinfarct en die inotrope ondersteuning nodig hadden, behandeld met levosimendan of placebo gedurende 6 uur. Er waren geen significante verschillen in de incidentie van hypotensie en ischemie tussen de behandelingsgroepen.

Tijdens een retrospectieve analyse van de LIDO en RUSSLAN studies werd er geen ongunstig effect op de overleving tot 6 maanden waargenomen.

Klinische studies bij hartchirurgie

Twee van de meest uitgebreide placebo-gecontroleerde studies worden hieronder weergegeven.

LEVO-CTS

In een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie bij 882 patiënten die hartchirurgie ondergingen, werd levosimendan (0,2 µg/kg/min voor 60 minuten, gevolgd door 0,1 µg/kg/min voor 23 uur) gestart bij de inductie van anesthesie bij patiënten die leden aan een preoperatieve linkerventriculaire ejectiefractie van 35% of minder.

De studie bereikte de samengestelde primaire eindpunten niet. Het vier-componenten primaire eindpunt (sterfte tot dag 30, niervervangingstherapie tot dag 30, perioperatief myocardi infarct tot dag 5, of gebruik van een mechanisch hulpmiddel voor ondersteuning van de hartslag tot dag 5) vond plaats in 24,5 % van de levosimendan groep en in 24,5 % van de placebo groep (aangepast OR 1,00; 99% BI 0,66 tot 1,54). Het twee-componenten primaire eindpunt (sterfte tot dag 30 of gebruik van een mechanisch hulpmiddel voor ondersteuning hartslag tot dag 5) vond plaats in 13,1 % van de levosimendan groep en in 11,4 % van de placebo groep (aangepast OR 1,18; 96% BI 0,76 tot 1,82). Op dag 90 vond sterfte plaats in 4,7 % van de patiënten in de levosimendan groep en in 7,1% van de patiënten in de placebo groep (onaangepast risico ratio 0,64; 95% BI 0,37 tot 1,13). Hypotensie werd waargenomen bij 36% van de levosimendan groep en bij 33%

van de placebo groep. Atriale fibrillatie werd waargenomen bij 38% van de levosimendan groep en bij 33% van de placebo groep.

LICORN

Een onderzoeker-geïnitieerd, multicenter, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind klinisch onderzoek met 336 volwassen patiënten met linkerventrikel ejectiefractie $\leq 40\%$ gepland voor een coronaire bypass operatie (met of zonder klepoperatie). Levosimendan-infusie ($0,1 \mu\text{g/kg/min}$, zonder laaddosis) werd toegediend gedurende 24 uur volgend op inductie van anesthesie. Het primaire eindpunt was een samenstelling van het aanhouden van catecholamine-infusie na 48 uur, de nood aan mechanisch hulpmiddel voor ondersteuning van hartslag tijdens de postoperatieve periode, of de noodzaak van niervervangingstherapie. Het primaire eindpunt vond plaats in 52% van de levosimendan-patiënten en in 61% van de placebo-patiënten (verschil in absolute risico -7% ; 95% BI -17% tot 3%). De geschatte 10% risicoreductie was voornamelijk gerelateerd aan de nood voor catecholamine-infusie op 48 uur. De mortaliteit op 180 dagen was 8% in de levosimendan groep en 10% in de placebo groep. Hypotensie werd waargenomen bij 57% van de levosimendan-groep en bij 48% van de placebogroep. Atriale fibrillatie werd waargenomen bij 50% van de levosimendan groep en bij 40% van de placebo groep.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Na intraveneuze toediening bereikt het geneesmiddel de geschikte bloedwaarden na ongeveer 1 uur. De “*steady state*” wordt bereikt 5 uur na infusie van een constante dosis.

Het distributievolume van levosimendan (V_{ss}) bedraagt ongeveer $0,3 \text{ l/kg}$ en neemt lineair toe met het lichaamsgewicht. Bloedwaarden, aantal rode bloedcellen en speekselconcentraties bedragen respectievelijk 60%, 10% en 20% van de plasmaconcentraties.

Levosimendan is voor 97-98% gebonden aan plasma-eiwitten, voornamelijk aan albumine. Voor OR-1855 en OR-1896 (actieve metabolieten) waren de gemiddelde eiwitbindende waarden bij patiënten respectievelijk 39% en 42%. Bij patiënten met hartfalen is de farmacokinetiek van levosimendan lineair tussen $0,05$ en $0,2 \mu\text{g/kg/min}$ gedurende 24 uur.

Biotransformatie

Levosimendan wordt volledig gemetaboliseerd en te verwaarlozen hoeveelheden van onveranderd hoofdbestanddeel worden uitgescheiden in de urine en feces. Levosimendan wordt voornamelijk gemetaboliseerd door conjugatie tot cyclische of N-geacetylerde cysteinylglycine- en cysteine- conjugaten. Ongeveer 5% van de dosis wordt gemetaboliseerd in de darm door reductie tot aminophenylpyridazinone (OR-1855), dat na reabsorptie door N-acetyltransferase gemetaboliseerd wordt tot zijn actieve metaboliet OR-1896. Het acetyleringsniveau is genetisch bepaald. Bij snelle acetylators zijn de concentraties van de metaboliet OR-1896 iets hoger dan bij trage acetylerders. Dit heeft echter geen gevolgen voor het klinisch hemodynamisch effect bij de aanbevolen doseringen.

In de systemische circulatie zijn OR-1855 en OR-1896 de enige belangrijke aantoonbare metabolieten na toediening van levosimendan. Deze metabolieten bereiken *in vivo* een evenwicht als gevolg van de metabole acetylering- en desacetyleringsprocessen, die geregeld worden door N-acetyltransferase- 2, een polymorf enzym. Bij langzame acetylators overheerst de OR-1855 metaboliet, terwijl bij snelle acetylators de OR-1896 metaboliet overheerst. De som van de blootstellingen aan beide metabolieten is vergelijkbaar bij langzame en snelle acetylators, en er is geen verschil in hemodynamisch effect tussen de twee groepen. De verlengde hemodynamische effecten (die kunnen duren tot 7-9 dagen na het stopzetten van een 24 uur levosimendan-infuus) worden toegeschreven aan deze metabolieten.

In vitro studies hebben aangetoond dat levosimendan en zijn metabolieten OR-1855 en OR-1896 geen remmende werking hebben op CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 of CYP3A4 bij concentraties die bereikt worden bij de aanbevolen dosering. Bovendien inhibeert levosimendan CYP1A1 niet, en CYP2C8 of CYP2C9 wordt noch door OR-1855, noch door OR-1896

geïnhibeerd. Er werd aangetoond dat levosimendan een inhibitor is van CYP2C8 *in vitro* (zie rubriek 4.5). De resultaten van humane geneesmiddeleninteractiestudies met warfarine, felodipine en itraconazol bevestigen dat levosimendan CYP3A4 of CYP2C9 niet remt, en metabolisatie van levosimendan niet wordt beïnvloed door CYP3A-inhibitoren.

Eliminatie

De klaring van levosimendan is ongeveer 3,0 ml/min/kg en de halfwaardetijd ongeveer 1 uur. 54% van de levosimendan-dosis wordt uitgescheiden in de urine en 44% in de feces. Meer dan 95% van de dosis wordt uitgescheiden binnen een week. Verwaarloosbare hoeveelheden (<0,05% van de dosis) worden uitgescheiden in de urine als onveranderd levosimendan. De circulerende metabolieten OR-1855 en OR-1896 (ongeveer 5% van de levosimendan-dosis) worden gevormd en langzaam uitgescheiden. De piekplasmaconcentratie van de actieve metabolieten van levosimendan, OR-1855 en OR-1896, wordt bereikt ongeveer 2 dagen na beëindiging van een levosimendan infusie. De halveringstijd van de metabolieten is ongeveer 75-80 uur. OR-1855 en OR-1896 ondergaan conjugatie of renale filtratie, en worden voornamelijk uitgescheiden in de urine.

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van levosimendan is lineair bij therapeutische doses van 0,05-0,2 microgram/kg/min.

Speciale populaties

Kinderen en adolescenten:

Levosimendan mag niet worden toegediend aan kinderen en adolescenten (zie rubriek 4.4).

Beperkte gegevens tonen aan dat de farmacokinetiek van levosimendan na een enkele dosis bij kinderen (leeftijd van 3 maanden tot 6 jaar) vergelijkbaar is met die bij volwassenen. De farmacokinetiek van de actieve metaboliet is niet onderzocht bij kinderen.

Nierinsufficiëntie:

De farmacokinetiek van levosimendan is onderzocht bij patiënten met verschillende gradaties van nierinsufficiëntie en niet lijdend aan hartfalen. Blootstelling aan levosimendan was vergelijkbaar bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie en bij patiënten die hemodialyse ondergaan, terwijl de blootstelling aan levosimendan enigszins lager kan zijn bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

In vergelijking met gezonde proefpersonen, bleek de ongebonden fractie van levosimendan iets verhoogd en de oppervlakte onder de curve van de metabolieten (OR-1855 en de OR-1896) is tot 170% hoger bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie en bij patiënten die hemodialyse ondergaan. De effecten van milde en matige nierinsufficiëntie op de farmacokinetiek van OR-1855 en OR-1896 worden verwacht minder te zijn dan die van een ernstige nierinsufficiëntie.

Levosimendan is niet dialyseerbaar. Terwijl OR-1855 en OR-1896 dialyseerbaar zijn, zijn de dialyseklaringen laag (ongeveer 8-23 ml/min) en het netto-effect van een 4-uur durende dialysesessie op de totale blootstelling aan deze metabolieten is klein.

Leverinsufficiëntie:

Er zijn geen verschillen in de farmacokinetiek of eiwitbinding van levosimendan gevonden bij patiënten met milde of matige cirrose ten opzichte van gezonde proefpersonen. De farmacokinetiek van levosimendan, OR-1855 en OR-1896 is vergelijkbaar bij gezonde proefpersonen en bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse B), met de uitzondering dat de eliminatie-halfwaardetijd van OR-1855 en OR-1896 enigszins verlengd is bij patiënten met matige leverinsufficiëntie.

Een populatie-analyse heeft aangetoond dat leeftijd, etnische afkomst of geslacht geen invloed heeft op de farmacokinetiek van levosimendan. Uit dezelfde analyse bleek echter dat het distributievolume en de totale klaring afhankelijk zijn van het gewicht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Conventioneel onderzoek op het gebied van algemene toxiciteit en genotoxiciteit toonde geen specifiek risico aan voor mensen bij een kortdurende behandeling.

Bij studies met proefdieren werd levosimendan niet teratogeen bevonden, maar het leidde tot algemene vermindering van de ossificatiegraad bij foetussen van de rat en het konijn, met een abnormale ontwikkeling van het supra-occipitaal bot bij het konijn. Wanneer het werd toegediend voor en in het begin van de zwangerschap, verminderde levosimendan de fertiliteit (verminderd aantal corpora lutea en implantaties) en toonde het een ontwikkelingstoxiciteit aan bij de vrouwelijke rat (minder pups per worp en toename van het aantal vroege resorpties en postimplantatieverliezen). Deze effecten werden waargenomen bij klinische blootstellingsniveaus.

Bij dierstudies werd levosimendan in de moedermelk uitgescheiden.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Povidon (Kollidon PF12)

Citroenzuur

Watervrij ethanol,

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan diegene die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Injectieflacons met chlorobutylrubberen stop : 3 jaar

Injectieflacons met broombutylrubberen stop: 2 jaar

Na verdunning

Chemische en fysische stabiliteit in gebruik werd aangetoond voor 24 uur bij 25 ° C en voor 24 uur bij 2°C tot 8°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij door de manier van opening/restitutie/verdunning het risico op microbiologische besmetting wordt vermeden. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en condities onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

De kleur van het concentraat kan bij bewaring veranderen tot oranje, maar er is geen verlies van de werkzaamheid en het product kan worden gebruikt tot de aangegeven vervaldatum als de bewaarinstructies goed werden opgevolgd.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

- Type I glazen injectieflacon van 5 ml.
- Chlorobutylrubberen of broombutylrubberen stop met een fluoropolymeren coating.

Verpakkingsgrootten

- 1, 4, 10 injectieflacons van 5 ml met chlorobutylrubberen stop
- 1, 4, 10 injectieflacons van 5 ml met broombutylrubberen stop

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Simdax 2,5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik.

Simdax 2,5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie mag niet worden verdund tot een hogere concentratie dan 0,05 mg/ml zoals hieronder beschreven, anders kunnen opalescentie en precipitatie optreden.

Zoals voor alle parenterale geneesmiddelen dient de verdunde oplossing vóór toediening visueel op onzuiverheden en kleurveranderingen gecontroleerd te worden.

- Om een infusie van 0,025 mg/ml te bereiden, meng 5 ml Simdax 2,5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie met 500 ml glucose-oplossing van 5%.
- Om een infusie van 0,05 mg/ml te bereiden, meng 10 ml Simdax 2,5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie met 500 ml glucose-oplossing van 5%.

Er werd aangetoond dat Simdax verenigbaar is met glucose-oplossingen van 5% in verschillende houders van glas, PVC, PE, PP en PE/PP-copolymeer over een periode van 24 uur zowel bij vries- als bij kamertemperatuur. De verenigbaarheid met verschillende types PVC en niet-PVC infuuszakjes en -buisjes werd eveneens aangetoond. Het verdunde product dient niet tegen licht beschermd te worden.

Er werd aangetoond dat Simdax verenigbaar is met de onderstaande concentraties van geneesmiddelen wanneer deze gelijktijdig worden toegediend in rechtstreekse intraveneuze lijnen:

- Furosemide 1 mg/ml en 10 mg/ml
- Digoxine 0,25 mg/ml
- Nitroglycerine (glyceryltrinitraat) 0,1 mg/ml
- Dopamine 2 mg/ml
- Dobutamine 5 mg/ml
- Milrinone 0,4 mg/ml

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo
Finland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

5 ml: BE472631 (chlorobutylrubberen stop)
BE497324 (broombutylrubberen stop)

9. DATUM EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 maart 2015

Datum van laatste verlenging: 08 oktober 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Deze SKP is voor het laatst herzien in : 11/2021

Deze SKP is voor het laatst goedgekeurd in : 02/2022