

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Simdax, 2,5 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml kontsentraati sisaldab 2,5 mg levosimendaani.

Üks 5 ml viaal sisaldab 12,5 mg levosimendaani.

INN. *Levosimendanum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: etanool.

See ravimpreparaat sisaldab 785 mg/ml etanooli (alkohol).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Kontsentraat on selge kollane kuni oranž lahus, mis tuleb enne manustamist lahjendada.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Raske kroonilise südamepuudulikkuse ägeda dekompensatsiooni lühiajaline ravi, kui konventsionaalne ravi on osutunud ebapiisavaks ning vajalik on inotropne toetus (vt lõik 5.1).

Ravim on näidustatud täiskasvanutele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Simdax on ette nähtud kasutamiseks ainult haiglas. Seda tohib manustada ainult haiglatingimustes, kus on olemas piisavad jälgimisvõimalused ja pädevus inotropsete ainete kasutamiseks.

Annustamine

Annus ja ravi kestus tuleb määrata individuaalselt vastavalt patsiendi kliinilisele seisundile ja ravivastusele.

Ravi alustatakse löökannusega 6...12 mikrogrammi/kg, mis infundeeritakse 10 minuti jooksul ja jätkatakse pidevinfusiooniga annuses 0,1 mikrogrammi/kg/min (vt lõik 5.1).

Patsientidel, kes infusiooni alustamise ajal saavad samaaegselt intravenoosselt vasodilataatoreid või inotropseid ravimeid või mõlemaid, on soovitatav kasutada väiksemat löökannust - 6 mikrogrammi/kg.

Sellesse vahemikku jäävad suuremad löökannused põhjustavad tugevamat hemodünaamilist ravivastust, kuid nendega võib kaasneda ka mööduv kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemine.

Patsiendi ravivastust hinnatakse löökannuse manustamise ajal või 30 kuni 60 minuti jooksul pärast annuse kohandamist ja vastavalt kliinilisele näidustusele.

Kui ravivastust peetakse liiga tugevaks (hüpotensioon, tahhükardia), siis võib infusioonikiirust vähendada kuni annuseni 0,05 mikrogrammi/kg/min või infusiooni lõpetada (vt lõik 4.4).

Kui algannus on patsiendile talutav ja vajatakse hemodünaamilise toime tugevdamist, siis võib infusioonikiirust suurendada kuni annuseni 0,2 mikrogrammi/kg/min.

Raske kroonilise südamepuudulikkuse ägeda decompensatsiooniga patsientidel on soovitatav infusiooni kestus 24 tundi.

Levosimendaani infusiooni lõpetamise järgselt ei ole esinenud mingeid nähtusid, mis viitaksid tolerantsuse arenemisele või tagasilöögifenomenile.

Hemodünaamiline toime püsib vähemalt 24 tundi ja seda võib täheldada veel kuni 9 päeva jooksul pärast 24-tunnise infusiooni lõpetamist (vt lõik 4.4).

Levosimendaani korduva manustamisega on vähe kogemusi. Vasoaktiivsete ainete, sh inotroopsete ainete (välja arvatud digoksiin) samaaegse kasutamise kogemus on piiratud. REVIVE (*Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy*, randomiseeritud mitmekeskuseline uuring intravenoosselt manustatava levosimendaani efektiivsuse hindamiseks) programmis manustati väiksem löökannus (6 mikrogrammi/kg), kui vasoaktiivsed ained olid juba eelnevalt kasutusel (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.1).

Ravi jälgimine

Vastavalt kehtivale kliinilisele tavale tuleb ravi ajal jälgida EKG, vererõhku ja südame löögisagedust ning mõõta erituvat uriini hulka. Neid parameetreid on soovitatav jälgida veel vähemalt 3 päeva pärast infusiooni lõpetamist või kuni patsiendi kliiniliselt stabiilse seisundi saavutamiseni (vt lõik 4.4). Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega või kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsiente on soovitatav jälgida vähemalt 5 päeva.

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel ei ole vaja annuseid kohandada.

Neerukahjustusega patsiendid

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel tuleb Simdax'i kasutada ettevaatusega. Simdax'i ei tohi kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustusega patsiendid

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel tuleb Simdax'i kasutada ettevaatusega, kuid annuse kohandamine ei ole nende patsientide puhul ilmselt vajalik. Simdax'i ei tohi kasutada raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Simdax'i ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole veel tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõigus 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Simdax'i tuleb enne manustamist lahjendada (vt lõik 6.6).

Infusioonilahus on ette nähtud ainult intravenoosseks manustamiseks perifeerse või tsentraalse veenitee kaudu.

Järgnevas tabelis on esitatud Simdax **0,05 mg/ml infusioonilahuse** täpsed infusioonikiirused nii löökannuse kui ka säilitusannuse infundeerimisel:

Patsiendi kehakaal (kg)	Löökkannus manustatakse infusioonina 10 minuti jooksul infusioonikiirusega, mis on antud allpool (ml/h)		Pidevinfusiooni kiirus (ml/h)		
	Löökkannus 6 mikrogrammi/kg	Löökkannus 12 mikrogrammi/kg	0,05 mikrogrammi/kg minutis	0,1 mikrogrammi/kg minutis	0,2 mikrogrammi/kg minutis
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

Järgnevas tabelis on esitatud Simdax **0,025 mg/ml infusioonilahuse** täpsed infusioonikiirused nii löökannuse kui ka säilitusannuses infundeerimisel:

Patsiendi kehakaal (kg)	Löökkannus manustatakse infusioonina 10 minuti jooksul infusioonikiirusega, mis on antud allpool (ml/h)		Pidevinfusiooni kiirus (ml/h)		
	Löökkannus 6 mikrogrammi/kg	Löökkannus 12 mikrogrammi/kg	0,05 mikrogrammi/kg minutis	0,1 mikrogrammi/kg minutis	0,2 mikrogrammi/kg minutis
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 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Raske hüpotensioon ja tahhükardia (vt lõigud 4.4 ja 5.1).
- Oluline mehhaaniline obstruktsioon, mis mõjutab vatsakeste täitumist või väljavoolu või mõlemat.
- Raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens < 30 ml/min).
- Raske maksakahjustus.
- Anamneesis *Torsade des Pointes*.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Levosimendaani esmane hemodünaamiline toime võib avalduda süstoolse ja diastoolse vererõhu languses; levosimendaani tuleb seetõttu kasutada ettevaatusega, kui patsiendil on raviselgelt madal süstoolne või diastoolne vererõhk või kui esineb hüpotensiivse episoodi risk. Selliste patsientide puhul on soovitatav kasutada konservatiivsemaid annustamisskeeme. Arst peab ravi annused ja kestuse kohandama vastavalt patsiendi seisundile ja ravivastusele (vt lõigud 4.2, 4.5 ja 5.1).

Tugev hüповoleemia peab olema korrigeeritud enne levosimendaani infusiooni alustamist.

Kui patsiendil esineb suuri vererõhu või südame löögisageduse muutusi, tuleb infusiooni kiirust vähendada või infusioon lõpetada.

Kõigi hemodünaamiliste toimete kestust ei ole kindlaks tehtud, kuid üldjuhul püsivad hemodünaamilised toimed 7...10 päeva. See tuleneb osaliselt aktiivsete metaboliitide olemasolust, mis saavutavad maksimaalsed kontsentratsioonid plasmas ligikaudu 48 tundi pärast infusiooni lõpetamist. Soovitatav on patsiendi mitte-invasiivne monitoorimine vähemalt 4...5 päeva jooksul pärast infusiooni lõpetamist. Monitoorimist on soovitatav jätkata, kuni vererõhk on langenud minimaalse väärtuseni ja hakkab uuesti tõusma. Kui esineb nähtusid, mis viitavad vererõhu edasisele langusele, võib selleks kuluda ka rohkem kui 5 päeva, samas võib see aeg olla ka lühem kui 5 päeva, kui patsiendi kliiniline seisund on stabiliseerunud. Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega või kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientide jälgimiseks võib olla vajalik pikem ajavahemik.

Levosimendaani kasutamisel tuleb olla ettevaatlik, kui patsiendil on kerge kuni mõõdukas neerukahjustus. Aktiivsete metaboliitide eliminatsiooni kohta neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel on vähe andmeid. Neerufunktsiooni kahjustuse tõttu võib suurened aktiivsete metaboliitide kontsentratsioon, mis võib anda enam väljendunud ja prolungeeritud hemodünaamilisi toimeid (vt lõik 5.2).

Levosimendaani kasutamisel tuleb olla ettevaatlik, kui patsiendil on kerge kuni mõõdukas maksakahjustus. Maksafunktsiooni kahjustuse tõttu võib suurened ekspositsioon aktiivsetele metaboliitidele, mis võib anda enam väljendunud ja prolungeeritud hemodünaamilisi toimeid (vt lõik 5.2).

Levosimendaani infusioon võib põhjustada kaaliumi kontsentratsiooni langust seerumis. Seetõttu peab seerumi madal kaaliumisisaldus olema korrigeeritud enne levosimendaani manustamist ja ravi ajal tuleb jälgida kaaliumi taset seerumis.

Sarnaselt teiste südamepuudulikkuse ravimitega võib esineda hemoglobiini ja hematokriti langus. Eriline ettevaatus on nõutav patsientide puhul, kellel esineb isheemiline kardiovaskulaarne haigus koos samaaegse aneemiaga.

Levosimendaani infusiooni kasutamisel tuleb olla ettevaatlik, kui patsiendil on tahhükardia, kodade fibrillatsioon koos kiire ventrikulaarse vastusega või potentsiaalselt eluohtlik arütmia.

Levosimendaani korduva manustamisega on vähe kogemusi.

Kogemus samaaegse vasoaktiivsete ainete kasutamisega, sh inotroopsed ained (välja arvatud digoksiin) on piiratud. Iga patsiendi puhul tuleb hinnata individuaalset kasu-riski suhet.

Levosimendaani tuleb kasutada ettevaatusega ja hoolika EKG jälgimise all, kui patsiendil on käesolevalt südame isheemia, pikenenud QTc intervall sõltumata etioloogiast või kui samaaegselt manustatakse ravimeid, mis pikendavad QTc intervalli (vt lõik 4.9). (QTc intervall = korrigeeritud QT intervall).

Levosimendaani kasutamist kardiogeense šoki korral ei ole uuritud.

Puudub teave levosimendaani kasutamise kohta järgmiste seisundite korral: restriktiivne kardiomüopaatia, hüpertroofiline kardiomüopaatia, raske mitraalklapi puudulikkus, müokardi ruptuur, südame tamponaad ja infarkt südame paremas vatsakeses.

Levosimendaani ei tohi manustada lastele, sest selle ravimi kasutamise kogemus lastel ja alla 18-aastastel noorukitel on väga vähene (vt lõik 5.2).

Levosimendaani kasutamise kogemus südamepuudulikkusega patsientidel pärast kirurgilist operatsiooni ja raske südamepuudulikkusega, südamesiirdamist ootavatel patsientidel on piiratud.

Ravim sisaldab 98 mahu% etanooli (alkoholi), st kuni 3925 mg iga 5 ml viaali kohta, mis vastab 99,2 ml õllele või 41,3 ml veinile iga 5 ml viaali kohta.

Kahjulik alkoholismi probleemidega isikutele.

Sellega tuleb arvestada rasedate, rinnaga toitvate naiste, laste ja kõrge riskigrupiga patsientide puhul, nt maksahaigused või epilepsia. Ravimis sisalduva alkoholi kogus võib mõjutada teiste ravimite toimet.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Vastavalt kehtivale ravitavale tuleb levosimendaani kasutada ettevaatusega, kui seda kasutatakse koos teiste intravenoosselt manustatavate vasoaktiivsete ainetega, sest esineb võimalik suurenenud risk hüpotensiooni tekkeks (vt lõik 4.4).

Levosimendaani manustamine koos isosorbiidmononitraadiga tervetele vabatahtlikele põhjustas ortostaatilise hüpotensiooni vastuse olulist tugevnemist.

Populatsiooni analüüsis ei täheldatud farmakokineetilisi koostoimeid patsientidel, kes said digoksiini koos levosimendaani infusiooniga. Levosimendaani infusiooni tohib kasutada patsientidel, kes kasutavad beetablokaatoreid, ilma et ravimi efektiivsus väheneks.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puudub kogemus levosimendaani kasutamise kohta rasedatel naistel. Loomkatsetes on esinenud toksilisi toimeid reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Seetõttu tohib levosimendaani rasedatel naistel kasutada vaid juhul, kui kasulikud toimed emale kaaluvad üles võimalikud riskid lootele.

Imetamine

Ravimi turuletulekujärgsel kasutamisel imetavate naistelt saadud teave näitab, et levosimendaani aktiivsed metaboliidid OR-1896 ja OR-1855 erituvad rinnapiima ja on rinnapiimas tuvastatavad vähemalt 14 päeva pärast 24-tunnise levosimendaani infusiooni algust. Naised, kes saavad levosimendaani, ei tohi last rinnaga toita, et ära hoida võimalike kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete teket imikul.

Fertiilsus

Loomkatsetes on esinenud toksilisi toimeid reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ei ole asjakohane.

4.8 Kõrvaltoimed

Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes ägeda dekomenseeritud südamepuudulikkusega patsientidel (REVIVE programm [*Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy*], randomiseeritud mitmekeskuseline uuring intravenoosselt manustatava levosimendaani

efektiivsuse hindamiseks)) esines kõrvaltoimeid 53% patsientidest, kõige sagedamini esines ventrikulaarset tahhükardiat, hüpotensiooni ja peavalu.

Dobutamiini kontrolliga raske kroonilise südamepuudulikkuse ägeda dekompensatsiooni kliinilises uuringus (SURVIVE [*Survival of Patients with Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support*, elulemuse uuring ägeda südamepuudulikkusega, intravenooset inotroopset tuge vajavatel patsientidel]) esines kõrvaltoimeid 18% patsientidest ja kõige sagedamini oli tegemist ventrikulaarse tahhükardia, kodade fibrillatsiooni, hüpotensiooni, ventrikulaarsete ekstrasüstolite, tahhükardia ja peavaluga.

Alljärgnevas tabelis on kirjeldatud kõrvaltoimeid, mida täheldati 1% või rohkematel patsientidel kliinilistes uuringutes REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO [*Levosimendan Infusion versus Dobutamine*, levosimendaani infusioon versus dobutamiin], RUSSLAN [*Randomized Study on Safety and Effectiveness of Levosimendan in Patients with Left Ventricular Failure after an Acute Myocardial Infarct*, randomiseeritud uuring levosimendaani ohutuse ja efektiivsuse hindamiseks patsientidel, kellel on vasaku vatsakese puudulikkus pärast akuutset müokardiinfarkti], 300105 ja 3001024. Juhul kui mõne konkreetse sündmuse esinemus konkreetses uuringus oli suurem kui kõigi teiste uuringute lõikes üldiselt, on tabelisse kantud suurem esinemissagedus.

Kõrvaltoimed, millel on eeldatavasti vähemalt võimalik seos levosimendaani kasutamisega, on esitatud organsüsteemi klasside ja esinemissageduste kaupa, lähtudes järgnevast konventsioonist:

Väga sage ($\geq 1/10$)

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

Tabel 3

Kõrvaltoimete kokkuvõte

SURVIVE kliiniline uuring, REVIVE programm ja LIDO/RUSSLAN/300105/3001024 kliiniliste uuringute koondandmed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Eelistermin
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Hüpokaleemia
Psühhiaatrilised häired	Sage	Unetus
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
	Sage	Pearinglus
Südame häired	Väga sage	Ventrikulaarne tahhükardia
	Sage	Kodade fibrillatsioon Tahhükardia Ventrikulaarsed ekstrasüstolid Südamepuudulikkus Müokardi isheemia Ekstrasüstolid
Vaskulaarsed häired	Väga sage	Hüpotensioon
Seedetrakti häired	Sage	Iiveldus Kõhukinnisus Kõhulahtisus Oksendamine

Uuringud	Sage	Hemoglobiini sisalduse vähenemine
----------	------	-----------------------------------

Turuletulekujärgselt esinenud kõrvaltoimed:

Turuletulekujärgselt on teatatud ventrikulaarsest fibrillatsioonist patsientidel, kellele manustati levosimendaani.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Levosimendaani üleannustamine võib põhjustada hüpotensiooni ja tahhükardiat. Levosimendaani kliinilistes uuringutes õnnestus hüpotensiooni edukalt ravida vasopressoritega (nt dopamiin südame paispuudulikkusega patsientidel ja adrenaliin südameoperatsiooni järgselt). Levosimendaani ravivastust võib piirata liigne südame täitumisrõhu langus, mida saab ravida parenteraalse vedelikumanustamisega. Suured annused (alates 0,4 mikrogrammi/kg/min) ja infusioonid kestusega üle 24 tunni suurendavad südame löögisagedust ja mõnikord on kaasnenud QTc intervalli pikenemine. Levosimendaani üleannustamise korral tuleb rakendada pidevat EKG monitooringut, seerumi elektrolüütide sisalduse korduvaid määramisi ja invasiivset hemodünaamika monitoorimist. Levosimendaani üleannus viib aktiivse metaboliidi kontsentratsioonide suurenemiseni plasmas, mis võib põhjustada enam väljendunud ja prolongeeritud toimeid südame löögisagedusele, mille tõttu on vajalik jälgimisperioodi piisavalt pikendada.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Teised südamegevust stimuleerivad ained, ATC-kood: C01CX08

Farmakodünaamilised toimed

Levosimendaan võimendab kontraktiilsete proteiinide tundlikkust kaltsiumi suhtes, seondudes südame troponiin C-ga kaltsiumisõltuval viisil. Levosimendaan suurendab kontraktsioonijõudu, kuid ei kahjusta vatsakeste lõõgastumist.

Lisaks sellele avab levosimendaan ATP-sensitiivsed kaaliumikanalid veresoonte silelihastes, indutseerides seeläbi vasodilatatsiooni resistentsetes süsteemsetes arteriaalsetes veresoontes ja koronaararterites ning süsteemsetes venoossetes kapatsitiivsetes veresoontes. Levosimendaan on selektiivne fosfodiesteras III inhibiitor *in vitro*. Selle tähendus terapeutiliste kontsentratsioonide juures on ebaselge. Levosimendaani positiivsed inotroopsed ja vasodilateerivad toimed annavad südamepuudulikkusega patsientidel tulemuseks suurenenud kontraktiilsusjõu ning vähendavad nii südame eel- kui järelkoormust, kahjustamata südame diastoolset funktsiooni. Levosimendaan aktiveerib taas mittetöötava südamelihase patsientidel pärast PTCA protseduuri (*percutaneous transluminal coronary angioplasty*, perkutaanne transluminaalne koronaarangioplastika) või trombolüüsi.

Hemodünaamika uuringud tervetel vabatahtlikel ja stabiilse ning ebastabiilse südamepuudulikkusega patsientidel on näidanud, et levosimendaani toime on annusest sõltuv nii intravenoosse löökannusena (3 mikrogrammi/kg kuni 24 mikrogrammi/kg) kui ka pidevinfusioonina (0,05 kuni 0,2 mikrogrammi/kg minutis) manustamisel.

Võrreldes platseeboga, suurendas levosimendaan südame minutimahtu, löögimahtu, väljutusfraktsiooni ja südame löögisagedust ning vähendas süstoolset vererõhku, diastoolset vererõhku, kiirõhku kopsukapillaarides, rõhku paremas kijas ja perifeerset vaskulaarset resistentsust.

Levosimendaani infusioon suurendab südame verevarustust pärgarterites südamekirurgiast taastuvatel patsientidel ja parandab müokardi perfusiooni südamepuudulikkusega patsientidel. Need kasulikud toimed saavutatakse ilma südamelihase hapnikutarbimise olulise suurendamiseta.

Südame paispuudulikkusega patsientidel langetab ravi levosimendaani infusiooniga märkimisväärselt endoteeliin-1 taset vereringes. Soovitatava infusioonikiiruse juures ei suurenda see katehoolamiini sisaldust plasmas.

Kliinilised uuringud

Levosimendaani hinnati kliinilistes uuringutes rohkem kui 2800 südamepuudulikkusega patsiendil. Levosimendaani ohutust ja efektiivsust raske kroonilise südamepuudulikkuse ägeda dekompensatsiooni ravis hinnati järgmistes randomiseeritud topeltpimedates mitmerahvuselistes kliinilistes uuringutes:

REVIVE programm

REVIVE I

Topeltpimedas platseebokontrolliga pilootuuringus 100 ADHF (*acutely decompensated severe heart failure*, raske kroonilise südamepuudulikkuse äge dekompensatsioon) patsiendil, kes said levosimendaani 24-tunnise infusioonina, täheldati levosimendaaniga ravitud patsientidel kasulikku ravivastust, mille mõõdikuks oli kliiniline liit-tulemusnäitaja võrdluses platseebo pluss standardraviga.

REVIVE II

Topeltpimedas platseebokontrolliga põhiuuringus 600 patsiendil, kellele manustati 10-minutiline löökannus 6...12 mg/kg ja seejärel protokollipõhiselt astmeliselt tiitritud levosimendaani annus 0,05...0,2 mikrogrammi/kg minutis kuni 24 tunni jooksul, näitas kasulikku mõju ADHF patsientide kliinilisele seisundile, kellel düspnoe püsis vaatamata intravenoossele diureetikumravile.

REVIVE kliinilise programmi ülesehitus võimaldas võrrelda levosimendaani pluss standardravi ning platseebo pluss standardravi efektiivsust ADHF ravis.

Uuringusse kaasamise kriteeriumiteks olid ADHF tõttu hospitaliseerimine, vasaku vatsakese väljutusfraktsioon viimase 12 kuu jooksul 35% või vähem ning düspnoe puhkeolekus. Lubatud oli jätkata eelnevat ravi, erandiks intravenoosne milriinon. Uuringust väljajätmise kriteeriumiteks olid tugev obstruktsioon vatsakeste väljavooluteedes, kardiogeenne šokk, süstoolne vererõhk ≤ 90 mmHg või südame löögisagedus ≥ 120 lööki minutis (püsiv vähemalt 5 minuti jooksul) või vajadus rakendada mehhaanilist ventileerimist.

Esmase tulemusnäitaja andmed tõestasid, et seisundi paranemine registreeriti suuremal osal patsientidest ning seisundi halvenemist täheldati väiksemal osal patsientidest (p-väärtus 0,015), mõõdetuna kliinilise liit-tulemusnäitajana, mis peegeldas püsivat kasu kliinilisele seisundile kolmel ajahetkel: kuus tundi, 24 tundi ja viis päeva. Võrreldes platseebo pluss standardraviga vähenes märkimisväärselt B-tüüpi natriureetilise peptiidi tase, mida mõõdeti ajahetkel 24 tundi ja viie päeva jooksul (p-väärtus=0,001).

Võrreldes kontrollrühmaga oli suremuse määr 90. päeval levosimendaani rühmas veidi suurem, kuigi mitte statistiliselt olulisel määral (12% kontrollrühmas vs. 15% levosimendaani rühmas). *Post hoc* analüüsil identifitseeriti suremuse riski suurendavate teguritena ravieelsed süstoolse vererõhu väärtused < 100 mmHg või diastoolse vererõhu väärtused < 60 mmHg.

SURVIVE

Topeltpimedas, *double-dummy* meetodil läbi viidud paralleelrühmadega mitmekeskuselises levosimendaani vs. dobutamiini võrdlevas uuringus hinnati 180. päeva suremust 1327 ADHF

patsiendil, kes vajasis täiendavat ravi pärast ebapiisavat ravivastust intravenoossetele diureetikumidele või vasodilataatoritele. Patsiendirühm oli üldjoontes sarnane REVIVE II uuringus osalenud patsientidele. Lisaks kaasati uuringusse ka patsiendid, kellel puudus varasem südamepuudulikkuse anamnees (nt äge müokardiinfarkt) ja patsiendid, kes vajasis mehhaanilist ventileerimist. Ligikaudu 90% patsientidest kaasati uuringusse puhkeoleku düspnoe tõttu.

SURVIVE uuringu tulemustes ei esinenud statistiliselt olulist erinevust levosimendaani ja dobutamiini vahel 180. päeva üldsuresuse näitaja osas {riskimäär = 0,91 (95% CI [0,74; 1,13] p-väärtus 0,401)}. Siiski esines arvuline paremus 5. päeva suremuse osas levosimendaani kasuks (levosimendaan 4% vs. dobutamiin 6%). See paremus püsis 31-päevase perioodi jooksul (levosimendaan 12% vs. dobutamiin 14%) ja oli enam väljendunud neil isikutel, kes said algselt raviks beetablokaatoreid. Mõlemas ravirühmas olid ravieelselt madala vererõhuga patsientide suremuse määrad suuremad võrreldes nendega, kelle ravieelne vererõhk oli kõrgem.

LIDO

On tõestatud, et levosimendaan põhjustab annusest sõltuvat südame minutimahu ja löögimahu suurenemist ning annusest sõltuvat kopsukapillaaride kiilrõhu, keskmise arteriaalse vererõhu ja totaalse perifeerse resistentsuse vähenemist.

Topeltpimedas mitmekeskuselises uuringus 203 patsiendil, kellel oli raske südamepuudulikkus koos väikese minutimahuga (väljutusfraktsioon $\leq 0,35$, südame indeks $< 2,5$ l/min/m², kopsukapillaaride kiilrõhk (PCWP, *pulmonary capillary wedge pressure*) > 15 mmHg) ja vajadus inotroopse toe järele, manustati uuritavatele levosimendaani (löökanuss 24 mikrogrammi/kg 10 minuti jooksul ja seejärel pidevinfusioon annuses 0,1...0,2 mikrogrammi/kg/min) või dobutamiini (5...10 mikrogrammi/kg/min) 24 tunni jooksul. Südamepuudulikkuse etioloogia oli 47% patsientidest isheemiline, 45% patsientidest oli aga idiopaatiline dilatatiivne kardiomiopaatia. 76% patsientidest esines puhkeolekus düspnoe. Peamised uuringust välja jätmise kriteeriumid olid süstoolne vererõhk alla 90 mmHg ja südame löögisagedus üle 120 löögi minutis. Peamine tulemusnäitaja oli südame minutimahu suurenemine $\geq 30\%$ võrra koos PCWP samaaegse vähenemisega $\geq 25\%$ võrra 24 tunni pärast. See saavutati 28% levosimendaaniga ravitud patsientidest võrreldes 15%-ga pärast ravi dobutamiiniga ($p=0,025$). Pärast ravi levosimendaaniga esines düspnoe skoori vähenemine kuuekümnelt kaheksal protsendil sümptomaatikaga patsientidest, võrreldes 59%-ga pärast ravi dobutamiiniga. Jõuetuse skoorid vähenesid levosimendaani ja dobutamiini ravi korral vastavalt 63% ja 47%. Üldise suremuse määr 31. päeval oli levosimendaaniga ravitud patsientide seas 7,8% ja dobutamiiniga ravi saanutel 17%.

RUSSLAN

Edasises topeltpimedas mitmekeskuselises uuringus hinnati peamiselt ohutust. Uuringus osales 504 ägeda müokardiinfarkti järgselt dekompenseeritud südamepuudulikkusega patsienti, kelle puhul peeti vajalikuks inotroopset tuge. Uuritavad said raviks levosimendaani või platseebot 6 tunni jooksul. Ravirühmade vahel ei leitud olulisi erinevusi hüpotensiooni ja isheemia esinemuses.

LIDO ja RUSSLAN uuringute retrospektiivsel analüüsil ei leitud kahjulikku toimet elulemusele kuni 6 kuu jooksul.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Jaotumine

Pärast i.v. manustamist saavutab algühend sobiva taseme veres ligikaudu 1 tunniga. Tasakaaluseisund saabub konstantse annusega pidevinfusiooni korral 5 h jooksul.

Levosimendaani jaotusmaht (V_{ss}) on ligikaudu 0,3 l/kg ja suureneb lineaarselt koos kehakaaluga. Kontsentratsioonid täisveres, punastes vererakkudes ja süljes on vastavalt 60%, 10% ja 20% plasmakontsentratsioonidest.

Plasmavalkudega, peamiselt albumiinidega seondub 97...98% levosimendaanist. OR-1855 ja OR-1896 (aktiivsed metaboliidid) keskmine seonduvus valkudega on patsientidel vastavalt 39% ja 42%.

Südamepuudulikkusega patsientidel on levosimendaani farmakokineetika lineaarne vahemikus 0,05 ja 0,2 µg/kg/min 24 tunni jooksul.

Biotransformatsioon

Levosimendaan metaboliseerub täielikult, eritudes uriini ja väljaheitega muutumatul kujul vaid minimaalsetes annustes. Levosimendaani metabolism toimub peamiselt konjugeerimise kaudu inaktiivseks tsükliks või N-atsetüleeritud tsüsteinüülglytsiini ja tsüsteini konjugaatideks. Ligikaudu 5% levosimendaani annusest metaboliseerub soolestikus, redutseerudes aktiivseks metaboliidiks aminofenüülpüridasinooniks (OR-1855), mis pärast tagasiimendumist metaboliseerub N-atsetüültransferaasi vahendusel metaboliidiks OR-1896. Atsetüleerimise tase organismis on geneetiliselt määratud. Kiiretel atsetüleerijatel on metaboliit OR-1896 kontsentratsioonid veidi suuremad kui aeglastel atsetüleerijatel. See ei mõjuta aga kliinilisi hemodünaamilisi toimeid, kui kasutatakse soovitatavaid annuseid.

Ainsad olulised määratavad metaboliidi süsteemis vereringes pärast levosimendaani manustamist on OR-1855 ja OR-1896. Need metaboliidid saavutavad *in vivo* tasakaalu atsetüleerimise ja de-atsetüleerimise metaboolsete radade läbimisel, mis toimub N-atsetüültransferaas-2, polümorfse ensüümi kontrolli all. Aeglaste atsetüleerijate organismis domineerib metaboliit OR-1855, samas kui kiirete atsetüleerijate organismis on ülekaalus metaboliit OR-1896. Kokkuvõttes on nende kahe metaboliidi ekspositsioonide summa ühesugune nii aeglastel kui kiiretel atsetüleerijatel ning hemodünaamiliste toimete erinevusi nende kahe rühma vahel ei ole. Ravimi prolongeeritud hemodünaamilise toime (mis kestab 7...9 päeva pärast 24-tunnise levosimendaani infusiooni lõpetamist) tagavad just need kaks metaboliiti.

In vitro uuringud on näidanud, et levosimendaan ja selle metaboliidid OR-1855 ja OR-1896 ei inhibeeri CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ja CYP3A4 isoensüüme kontsentratsioonidel, mis saavad soovitatava annustamise korral. Lisaks sellele ei inhibeeri levosimendaan isoensüümi CYP1A1 ning OR-1855 ja OR-1896 ei inhibeeri kumbki isoensüümi CYP2C9. Ravimite koostoimete uuringud inimestel varfariini, felodipiini ja itrakonooliga kinnitasid, et levosimendaan ei inhibeeri isoensüüme CYP3A4 ja CYP2C9 ning CYP3A inhibiitorid ei mõjuta levosimendaani metabolismi.

Eritumine

Levosimendaani kliirens on ligikaudu 3,0 ml/min/kg ja poolväärtusaeg on ligikaudu 1 tund. 54% levosimendaani annusest eritub uriiniga ja 44% väljaheitega, peaaegu täielikult inaktiivsete konjugaatidena. Rohkem kui 95% annusest eritub ühe nädala jooksul. Minimaalsed kogused (< 0,05% annusest) erituvad uriiniga muutumatu levosimendaani kujul. Vähesel määral moodustuvad metaboliidid OR-1855 ja OR-1896 (ligikaudu 5% levosimendaani annusest), mis erituvad aeglaselt vereringest. Levosimendaani aktiivsete metaboliitide OR-1855 ja OR-1896 maksimaalsed kontsentratsioonid plasmas saavad ligikaudu 2 päeva pärast levosimendaani infusiooni lõpetamist. Metaboliitide poolväärtusajad on ligikaudu 75...80 tundi. OR-1855 ja OR-1896 alluvad konjugeerimisele või neerufiltratsioonile ja erituvad peamiselt uriiniga.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Levosimendaani farmakokineetika on lineaarne terapeutilises annusevahemikus 0,05...0,2 mikrogrammi/kg/min.

Patsientide erirühmad

Lapsed ja noorukid:

Levosimendaani ei tohi manustada lastele ja noorukitele (vt lõik 4.4).

Piiratud andmetest selgub, et ühekordse annuse manustamisel lastele (vanuses 3 kuud kuni 6 eluaastat) on levosimendaani farmakokineetika samasugune nagu täiskasvanutel. Aktiivse metaboliidi farmakokineetikat ei ole lastel uuritud.

Neerukahjustus:

Levosimendaani farmakokineetikat uuriti erineva raskusastme neerukahjustusega patsientidel, kellel ei olnud südamepuudulikkust. Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega uuritavatel ja hemodialüüsipatsientidel oli ekspositsioon levosimendaanile sarnane, kuid raske neerukahjustusega uuritavatel oli ekspositsioon levosimendaanile veidi väiksem.

Võrreldes tervete uuritavatega oli levosimendaani seondumata fraktsioon ilmselt veidi suurenenud ja metaboliitide (OR-1855 ja OR-1896) AUC-d kuni 170% suuremad raske neerukahjustusega uuritavatel ja hemodialüüsipatsientidel. Kerge ja mõõduka neerukahjustuse mõju OR-1855 ja OR-1896 farmakokineetikale on eeldatavasti väiksem kui raske neerukahjustuse korral.

Levosimendaan ei ole dialüüsitav. Kuigi OR-1855 ja OR-1896 on dialüüsitavad, on nende dialüüsi kliirens aeglane (ligikaudu 8...23 ml/min) ja 4-tunnise dialüüsiseansi netomõju nende metaboliitide üldisele ekspositsioonile on väike.

Maksakahjustus:

Kerge või mõõduka maksatsirroosiga isikutel ei leitud tervete isikutega võrreldes mingeid erinevusi levosimendaani farmakokineetikas ega valkudega seondumises. Levosimendaani, OR-1855 ja OR-1896 farmakokineetika tervetel isikutel oli sarnane mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh klass B) uuritavatele, erandiks OR-1855 ja OR-1896 eliminatsiooni poolväärtusajad, mis olid mõõduka maksakahjustusega uuritavatel veidi pikenenud.

Populatsiooni analüüsil ei leitud vanuse, etnilise päritolu või soo mõju levosimendaani farmakokineetikale. Sama analüüs tõestas aga, et levosimendaani jaotusmaht ja kogukliirens sõltuvad patsiendi kehakaalust.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Üldise ohutuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele ravimi lühiajalisel kasutamisel.

Loomkatsetes ei olnud levosimendaan teratogeenne, kuid põhjustas rottide ja küülikute loodete luustumistaseme üldist vähenemist ja küülikutel supra-okstipitaalseid luudefekte. Levosimendaani manustamine emastele rottidele enne tiinust ja tiinuse algul vähendas loomade viljakust (vähenes kollaskehade ja implantatsioonide arv) ja põhjustas arengutoksilisust (vähendas pesakondade arvukust ja suurendas varajaste resorbeerumiste arvu ning implantatsioonijärgset kadu). Need toimed esinesid kliinilise ekspositsioonitaseme juures.

Loomkatsetes leiti, et levosimendaan eritub emaslooma piima.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Povidoon (kollidoon PF12)

Veevaba sidrunhape

Veevaba etanool

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Klorobutüülkummist korgiga suletud viaalid: 3 aastat.

Bromobutüülkummist korgiga suletud viaalid: 2 aastat.

Pärast lahjendamist

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 25°C ja 24 tunni jooksul temperatuuril 2°C kuni 8°C.

Kui pakendi avamise/preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise/lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Kontsentraadi värvus võib säilitamise ajal muutuda oranžiks, kuid see ei näita ravimi toime kadumist ja preparaati võib kasutada kuni näidatud kõlblikkusaja lõpuni, kui ravimit on säilitatud nõuetekohaselt.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

5 ml I tüüpi klaasist viaalid

Fluoropolümeerkattega klorobutüül- või bromobutüülkummist kork.

Pakendi suurused

- 1, 4, 10 viaali mahuga 5 ml, suletud klorobutüülkummist korgiga.
- 1, 4, 10 viaali mahuga 5 ml, suletud bromobutüülkummist korgiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Simdax 2,5 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks. Simdax 2,5 mg/ml infusioonilahuse kontsentraati peab lahjendama kontsentratsioonini, mis ei ületa 0,05 mg/ml, nagu on juhendatud allpool. Vastasel korral võib lahus muutuda läbipaistmatuks ja tekkida sade.

Nagu teisi parenteraalselt manustatavaid ravimeid, kontrollige lahust visuaalselt enne ravimi manustamist, et selles ei esineks tahkeid osakesi ega värvuse muutust.

0,025 mg/ml infusiooni ettevalmistamiseks segage 5 ml Simdax 2,5 mg/ml infusioonilahuse kontsentraati 500 ml 5% glükoosilahusega.

0,05 mg/ml infusiooni ettevalmistamiseks segage 10 ml Simdax 2,5 mg/ml infusioonilahuse kontsentraati 500 ml 5% glükoosilahusega.

On näidatud, et Simdax sobib kokku 5% glükoosilahustega erinevatest klaasidest, PVC, PE, PP ja PE/PP kopolümeeridest konteinerites hoituna 24-tunnise perioodi jooksul kas külmkapis või ümbritseva ruumi temperatuuridel. Tõestatud on ka sobivus erinevate PVC ja mitte-PVC i.v. kottide ja torustikega. Lahjendatud ravimpreparaat ei vaja kaitset valguse eest.

On näidatud, et Simdax sobib kokku järgmiste ravimitega järgmistes kontsentratsioonides, kui neid manustatakse samaaegselt ühendatud intravenoossete liinide kaudu:

- Furosemiid 1 mg/ml ja 10 mg/ml
- Digoksiin 0,25 mg/ml
- Glütserüültrinitraat 0,1 mg/ml
- Dopamiin 2 mg/ml
- Dobutamiin 5 mg/ml
- Milriinon 0,4 mg/ml

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Soome

8. MÜÜGILOA NUMBER

873515

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 08.06.2015
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 04.11.2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

september 2020