

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Alkohol.

Dieses Arzneimittel enthält 785 mg/ml, entsprechend 98 Vol.-% Alkohol.

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 nicht ausreichend ist und in Fällen, wo die Verabreichung von Inotropika als geeignet betrachtet wird (siehe Abschnitt 5.1).

Simdax ist für die Behandlung von Erwachsenen bestimmt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Simdax dient nur zur Anwendung im Krankenhaus. Es sollte nur in Krankenhäusern verwendet werden, die über adäquate Überwachungsmöglichkeiten verfügen und auch Erfahrung im Umgang mit inotropen Substanzen haben.

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 ein stärkeres hämodynamisches Ansprechen 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, so wie klinisch indiziert, beurteilt werden. Bei überschießender Wirkung (Hypotonie, Tachykardie) kann die Infusionsrate auf 0,05 Mikro-

gramm/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 (Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy)-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.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung notwendig.

Patienten mit beeinträchtigter 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 < 30 ml/min) verwendet werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Patienten mit beeinträchtigter 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 und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Simdax bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

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. Die folgende Tabelle zeigt detaillierte Infusionsraten für die Initial- und die Erhaltungsdosis einer **0,05 mg/ml** Zubereitung der Simdax-Infusion:

Siehe Tabelle 1 auf Seite 2

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

Siehe Tabelle 2 auf Seite 2

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten 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 < 30 ml/min).
- 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 anhaltenden 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.

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

Tabelle 1 Infusionsraten für die Initial- und die Erhaltungsdosis einer **0,05 mg/ml** Zubereitung der Simdax-Infusion

| Patienten- gewicht (kg) | Initialdosis wird mittels Infusion über 10 min mit der folgenden Infusionsrate (ml/h) verabreicht | | Kontinuierliche Infusionsrate (ml/h) | | |
|-------------------------------|---|---------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| | Initialdosis 6 Mikro- gramm/kg | Initialdosis 12 Mikro- gramm/kg | 0,05 Mikro- gramm/kg/ Minute | 0,1 Mikro- gramm/kg/ Minute | 0,2 Mikro- gramm/kg/ Minute |
| 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 |

Tabelle 2 Infusionsraten für die Initial- und die Erhaltungsdosis einer **0,025 mg/ml** Zubereitung der Simdax-Infusion

| Patienten- gewicht (kg) | Initialdosis wird mittels Infusion über 10 min mit der folgenden Infusionsrate (ml/h) verabreicht | | Kontinuierliche Infusionsrate (ml/h) | | |
|-------------------------------|---|---------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| | Initialdosis 6 Mikro- gramm/kg | Initialdosis 12 Mikro- gramm/kg | 0,05 Mikro- gramm/kg/ Minute | 0,1 Mikro- gramm/kg/ Minute | 0,2 Mikro- gramm/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 |

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 bei anderen Arzneimitteln zur Behandlung der Herzinsuffizienz kann eine Verringerung von Hämoglobin und Hämatokrit auftreten. Besondere Vorsicht gilt für Patienten mit ischämischer Herzkrankheit und begleitender Anämie.

Eine Simdax-Infusion soll bei Patienten mit Tachykardie, 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). (QTc-Intervall: korrigiertes QT-Intervall)

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.

Dieses Arzneimittel enthält 98 Vol.-% Alkohol. Das sind bis zu 3.925 mg pro 5 ml Durchstechflasche, entsprechend 99,2 ml Bier oder 41,3 ml Wein. Ein gesundheitliches Risiko besteht u.a. bei Leberkranken, Alkoholkranke, Epileptikern, Patienten mit organischen Erkrankungen des Gehirns, Schwangeren, Stillenden und Kindern. Die Wirkung anderer Arzneimittel kann durch den Alkohol in diesem Arzneimittel verändert werden.

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).

Die gleichzeitige Gabe von Isosorbid-Mononitrat und Levosimendan bei gesunden Probanden ergab eine signifikante Verstärkung der orthostatischen hypotensiven Wirkung.

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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über den Einsatz von Levosimendan während der Schwangerschaft vor. Studien in Tieren haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Simdax während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmethode anwenden, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Levosimendan oder seine Metaboliten in die Muttermilch übertreten. Verfügbare pharmakodynamische/toxikologische Daten aus Tierstudien zeigten einen Übertritt von Levosimendan in die Milch (für Einzelheiten siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Simdax sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Studien in Tieren haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

In plazebo-kontrollierten klinischen Studien für die akut dekompensierte Herzinsuffizienz (REVIVE [Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy] 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 [Survival of Patients with Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support]) 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 [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 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 ($\geq 1/10$),
häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$),
gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$),
selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$),
sehr selten ($< 1/10.000$),
nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 3

Unerwünschte Wirkungen nach Markteinführung:

Nach der Markteinführung wurde über das Auftreten von Kammerflimmern bei Patienten nach Simdax-Verabreichung berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

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 | Kopfschmerzen |
| | häufig | 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 |

4.9 Überdosierung

Überdosierung von Simdax kann zu Hypotonie und Tachykardie führen. In klinischen Studien mit Levosimendan wurde Hypotonie erfolgreich mit Vasopressoren behandelt (z.B. Dopamin bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz und Adrenalin bei Patienten nach Herzoperation). Eine exzessive Abnahme der Füllungsdrücke des Herzens kann die Wirkung von Simdax limitieren und kann mit Infusionslösungen behandelt werden. Hohe Dosierungen ($\geq 0,4$ 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 Beobachtungszeitraums erfordert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Kardiostimulanzien, ATC-Code: C01CX08.

Pharmakodynamische Effekte

Levosimendan erhöht die Calciumsensitivität der kontraktilen Proteine durch die calciumabhängige Bindung an das kardiale Troponin C. Levosimendan erhöht die Kontraktionskraft, aber beeinträchtigt nicht die ventrikuläre Entspannung. Zusätzlich öffnet Levosimendan ATP-sensitive Kaliumkanäle in der glatten Gefäßmuskulatur, was zu einer Vasodilatation der systemischen und koronaren arteriellen Widerstandsgefäße und der systemischen venösen Kapazitätsgefäße 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 vasodilatatorischen 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 (perkutane transluminale koronare Angioplastie) 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, Auswurfaktion und Herzfrequenz und reduzierte den systolischen Blutdruck, den diastolischen Blutdruck, den pulmonalkapillären Verschlussdruck, den rechtsatriellen 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

Levosimendan wurde in klinischen Studien bei mehr als 2.800 Patienten mit Herzinsuffizienz bewertet. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Levosimendan wurde in der

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



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 Levosimendan-Infusion erhielten. Gemessen wurde dies mittels eines zusammengesetzten klinischen Endpunktes.

REVIVE II

Eine doppelblinde, plazebokontrollierte Pivotalstudie an 600 Patienten, die eine 10-minütige Initialdosis von 6–12 Mikrogramm/kg gefolgt von einer im Protokoll definierten schrittweisen Titration der Levosimendandosis zu 0,05–0,2 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 Placebo plus Standardtherapie in der Behandlung der ADHF konzipiert.

Gemäß den Einschlusskriterien wurden Patienten mit ADHF, einer linksventrikulären Auswurfleistung 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 Placebo und Standardtherapie nach 24 Stunden und 5 Tage hindurch signifikant reduziert (p-Wert = 0,001).

Die Levosimendan-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

1.327 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 (Auswurfleistung $\leq 0,35$, Cardiac Index $< 2,5$ l/min/m², 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 Hauptausschlusskriterien 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 Placebo 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

Verteilung

Bei intravenöser Verabreichung stellen sich innerhalb einer Stunde angemessene Blutspiegel des Wirkstoffs ein. Der Steady State wird bei konstanter Infusionsrate innerhalb von fünf Stunden erreicht.

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 (aktive Metaboliten) bei Patienten waren 39 % und 42 %.

Biotransformation

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 inaktivem zyklischem oder N-acetyliertem Cysteinylglycin und Cystein-konjugaten metabolisiert. Ungefähr 5 % der Levosimendan-Dosis werden im Darm durch Reduktion zu aktiven Metaboliten metabolisiert: Aminophenylpyridazinon (OR-1855), das nach Reabsorption durch N-Acetyltransferase zu 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, einem polymorphen Enzym, geregelt 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 Be-

endigung der 24-Stunden-Levosimendan-Infusion andauern) sind auf diese Metaboliten zurückzuführen.

In vitro Studien haben gezeigt, dass Levosimendan sowie seine Metaboliten 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, Felo-dipin 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

Die Clearance von Levosimendan beträgt etwa 3,0 ml/min/kg und die Halbwertszeit etwa 1 Stunde. 54 % der Levosimendan-Dosis werden über den Urin und 44 % über die Fäzes nahezu vollständig in Form inaktiver Konjugate 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 nachrangigen Metaboliten OR-1855 und OR-1896 (ca. 5 % der Levosimendan-Dosis) werden langsam gebildet und aus dem Kreislauf ausgeschieden. Die maximale Plasmakonzentration der aktiven Metaboliten von Levosimendan, OR-1855 und OR-1896, wird etwa 2 Tage nach Beendigung der Levosimendan-Infusion erreicht. Die Halbwertszeiten der Metaboliten betragen ungefähr 75 bis 80 Stunden. OR-1855 und OR-1896 sind einer Konjugation oder renalen Filtration ausgesetzt und werden vorwiegend im Urin ausgeschieden.

Linearität/Nicht-Linearität

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Levosimendan sind im Bereich therapeutischer Dosierungen zwischen 0,05 und 0,2 Mikrogramm/kg/min linear.

Spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche:

Levosimendan darf bei Kindern und Jugendlichen 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 Gesamtklearance 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 K 12, pyrogenfrei
Citronensäure
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 °C bis 8 °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.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

- 5 ml oder 10 ml Durchstechflasche aus Glas Typ I
- Chlorbutyl- oder Brombutyl-Gummverschluss mit Fluorpolymer-Überzug

Packungsgrößen:

- 1 Durchstechflasche zu 5 ml mit Chlorbutyl- oder Brombutyl-Gummverschluss.

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 Glukose-lösung 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 Glukose-lösung gemischt.

Die folgenden Arzneimittel können gleichzeitig mit Simdax in miteinander verbundene

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

nen intravenösen Systemen gegeben werden:

- Furosemid 10 mg/ml
- Digoxin 0,25 mg/ml
- Glycerintrinitrat 0,1 mg/ml

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo
Finnland

8. ZULASSUNGSNUMMER

88995.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

14.11.2013

10. STAND DER INFORMATION

April 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt