

**Simdax<sup>®</sup>**

**Orion Pharma**

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 2,5 mg/ml  
(klar gul eller orange lösning)

Kalciumsensitiserare

**Aktiv substans:**

Levosimendan

**ATC-kod:**

C01CX08

Företaget omfattas av Läkemedelsförsäkringen

**M R EF**

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

*Texten är baserad på produktresumé: 2016-12-14.*

## **Indikationer**

Simdax är indicerat för korttidsbehandling av akut försämrad svår kronisk hjärtsvikt (ADHF) i situationer då konventionell behandling inte är tillräcklig och då inotrop stöd anses vara lämpligt (se avsnitt Farmakodynamik).

## **Kontraindikationer**

Överkänslighet mot levosimendan eller mot något av hjälpämnen.  
Svår hypotoni och takykardi (se avsnitt Varningar och försiktighet och 5.1). Uttalad mekanisk obstruktion som påverkar ventrikelfyllnad och/eller utflöde. Kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) eller kraftigt nedsatt leverfunktion. Tidigare förekomst av Torsades de Pointes.

## **Dosering**

Simdax är enbart avsett för användning inom slutenvård där möjlighet till noggrann övervakning och erfarenhet av behandling med inotropa medel finns.

*Administreringsätt*

Simdax ska spädas före administrering (se avsnitt Hantering, hållbarhet och förvaring).

Infusionen är endast för intravenös användning och kan ges via perifer eller central administrering.

### *Dosering*

Dosering och behandlingslängd bör titreras individuellt enligt patientens kliniska tillstånd och svar.

Behandlingen bör påbörjas med en laddningsdos på 6-12 mikrogram/kg under 10 minuter följt av en kontinuerlig infusion på 0,1 mikrogram/kg/min (se avsnitt Farmakodynamik). Den lägre laddningsdosen på 6 mikrogram/kg rekommenderas för patienter som samtidigt får intravenösa vasodilatorer eller inotroper eller båda vid infusionsstarten. Högre laddningsdoser inom detta intervall leder till ett kraftigare hemodynamiskt svar men kan vara associerat med en övergående ökning i biverkningsfrekvensen. Patientens reaktion bör bedömas med laddningsdosen eller inom 30-60 minuter efter dosjustering samt då det krävs kliniskt. Om reaktionen anses för kraftig (hypotoni, takykardi), kan infusionshastigheten sänkas till 0,05 mikrogram/kg/min eller avbrytas (se avsnitt Varningar och försiktighet). Om den initiala dosen tolereras och en ökad hemodynamisk effekt är nödvändig kan infusionshastigheten ökas till 0,2 mikrogram/kg/min.

Rekommenderad infusionstid hos patienter med akut försämring av svår kronisk hjärtsvikt är 24 timmar. Inga tecken till utveckling av tolerans eller reboundfenomen har observerats efter utsättande av Simdaxinfusion. Hemodynamiska effekter kvarstår i minst 24 timmar och kan ses i upp till 9 dagar efter avslutad 24-timmars infusion (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Erfarenhet vad gäller upprepad administrering av Simdax är begränsad. Erfarenhet av samtidig användning av vasoaktiva läkemedel inklusive inotropa substanser (digoxin undantaget) är begränsad. I REVIVE-programmet gavs en lägre laddningsdos (6 mikrogram/kg) vid baslinjen samtidigt med vasoaktiva läkemedel (se avsnitt Varningar och försiktighet, 4.5 och 5.1).

### *Behandlingskontroll*

I enlighet med gällande behandlingsstandard ska EKG, blodtryck och hjärtfrekvens monitoreras under behandling och urinproduktionen mätas.

Monitorering av dessa parametrar i minst 3 dagar efter avslutad infusion eller tills patienten är kliniskt stabil rekommenderas (se avsnitt Varningar och försiktighet). Hos patienter med mild till måttligt nedsatt njur- eller leverfunktion rekommenderas monitorering i minst 5 dagar.

### *Äldre*

Ingen dosjustering behövs hos äldre patienter.

### *Nedsatt njurfunktion*

Simdax ska användas med försiktighet hos patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion. Simdax ska inte användas hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) (se avsnitt Kontraindikationer, 4.4 och 5.2).

### *Nedsatt leverfunktion*

Simdax ska användas med försiktighet hos patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion även om ingen dosjustering verkar nödvändig för dessa patienter. Simdax ska inte användas hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt Kontraindikationer, 4.4 och 5.2).

### *Barn*

Simdax bör inte användas hos barn och ungdomar under 18 år (se avsnitt Varningar och försiktighet och 5.2).

Tabell 1.

Följande tabell ger detaljerade infusionshastigheter för både laddningsdos och kontinuerlig infusion av en **0,05 mg/ml** Simdax infusionslösning:

Patientens vikt (kg)	Laddningsdos ges som en infusion under 10 min med infusionshastigheten (ml/tim) nedan		Kontinuerlig infusionshastighet (ml/tim)		
	6 mikrogram/kg	12 mikrogram/kg	0,05 mikrogram/kg/min	0,1 mikrogram/kg/min	0,2 mikrogram/kg/min
40	29	58	2	5	10
50	36	72	3	6	12
60	43	86	4	7	14
70	50	101	4	8	17
80	58	115	5	10	19
90	65	130	5	11	22
100	72	144	6	12	24
110	79	158	7	13	26
120	86	173	7	14	29

Tabell 2.

Följande tabell ger detaljerade infusionshastigheter för både laddningsdos och kontinuerlig infusion av en **0,025 mg/ml** Simdax infusionslösning:

Patientens vikt (kg)	Laddningsdos ges som en infusion under 10 min med infusionshastigheten (ml/tim) nedan		Kontinuerlig infusionshastighet (ml/tim)		
	6 mikrogram/kg	12 mikrogram/kg	0,05 mikrogram/kg/min	0,1 mikrogram/kg/min	0,2 mikrogram/kg/min
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

**Varningar och försiktighet**

En initial hemodynamisk effekt av levosimendan kan vara sänkning av det systoliska och diastoliska blodtrycket, därför bör levosimendan användas med försiktighet hos patienter med lågt systoliskt eller diastoliskt blodtryck i utgångsläget, eller de som riskerar blodtrycksfall. Mer konservativa dosgränser rekommenderas för dessa patienter. Läkare bör skraddarsy dos och behandlingstid beroende på patientens tillstånd och svar (se avsnitt Dosering, 4.5 och 5.1).

Svår hypovolemi bör korrigeras före infusion av levosimendan. Om kraftiga förändringar i blodtryck eller puls observeras, bör infusionshastigheten sänkas eller infusionen avbrytas.

Den exakta durationen av samtliga hemodynamiska effekter har inte fastställts, dock varar de hemodynamiska effekterna i allmänhet i 7-10 dagar. Detta beror delvis på närvaro av aktiva metaboliter för vilken maximal plasmakoncentration uppnås ca 48 timmar efter avslutad infusion. Icke-invasiv monitorering i minst 4-5 dagar efter avslutad infusion rekommenderas. Övervakning rekommenderas tills blodtrycket har nått sin lägsta punkt och blodtrycket åter börjat öka. Övervakning kan behöva pågå längre tid än 5 dagar om det finns några tecken på fortsatt fallande blodtryck men kortare tid om patienten är kliniskt stabil. Hos patienter med mildt till måttligt nedsatt njur- eller leverfunktion kan en förlängd period av övervakning behövas.

Simdax bör användas med försiktighet hos patienter med mildt till måttligt nedsatt njurfunktion. Begränsad information finns tillgänglig vad gäller elimination av de aktiva metaboliterna för patienter med försämrad njurfunktion. Försämrad njurfunktion kan leda till ökade koncentrationer av de aktiva metaboliterna, vilket kan resultera i en mer uttalad och förlängd hemodynamisk effekt (se avsnitt Farmakokinetik).

Simdax bör användas med försiktighet hos patienter med mildt till måttligt nedsatt leverfunktion. Försämrad leverfunktion kan leda till förlängd exponering för de aktiva metaboliterna, vilket kan resultera i en mer uttalad och förlängd hemodynamisk effekt (se avsnitt Farmakokinetik).

Simdaxinfusion kan leda till en sänkning i serum-kaliumkoncentrationen. Följaktligen bör låga serum-kaliumkoncentrationer korrigeras före administrering av Simdax och även följas under behandlingen. I likhet med andra hjärtsviktspreparat kan infusion av Simdax leda till minskning av hemoglobin- och hematokrithalter och försiktighet är motiverad hos patienter med ischemisk kardiovaskulär sjukdom och samtidig anemi.

Simdaxinfusion bör användas med försiktighet hos patienter med takykardi, förmaksflimmer med snabb kammarfrekvens eller potentiellt livshotande arytmier.

Erfarenhet av upprepade administrering av Simdax är begränsad. Erfarenhet med samtidig användning av vasoaktiva läkemedel inklusive andra inotropa substanser (digoxin undantaget) är begränsad. Fördelar och risker bör utvärderas individuellt för varje patient.

Simdax bör användas med försiktighet och under noggrann EKG-övervakning hos patienter med pågående koronariskemi, långt QTc-intervall oavsett orsak eller då det ges samtidigt med läkemedel som förlänger QTc-intervallet (se avsnitt Överdoser).

Användning av levosimendan vid kardiogen chock har inte studerats.

Information saknas vad gäller användning av Simdax vid följande sjukdomstillstånd: restriktiv kardiomyopati, hypertrofisk kardiomyopati, svår mitralklaffinsufficiens, myokardruptur, hjärtsäckstamonad, och infarkt i höger kammare.

Simdax ska inte ges till barn då det finns väldigt begränsad erfarenhet av användning hos barn och ungdomar under 18 år (se avsnitt Farmakokinetik).

Erfarenhet av Simdax-användning hos patienter med hjärtsvikt efter kirurgi och vid svår hjärtsvikt i väntan på hjärttransplantation är begränsad.

## **Interaktioner**

I enlighet med gällande medicinsk praxis ska levosimendan användas med försiktighet samtidigt med andra intravenösa vasoaktiva läkemedel på grund av en potentiellt ökad risk för hypotoni (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Inga farmakokinetiska interaktioner har observerats i en populationsanalys av patienter som erhållit digoxin och Simdaxinfusion. Simdaxinfusion kan ges till patienter som får betablockerare utan att effekten minskar. Samtidig administrering av isosorbidmononitrat och levosimendan till friska frivilliga ledde till kraftigt förstärkt ortostatisk hypotoni.

## **Graviditet**

Kategori B:3.

### *Graviditet*

Erfarenhet saknas av användning av levosimendan till gravida kvinnor. I djurstudier har toxiska effekter på reproduktion observerats (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Därför bör användning av levosimendan till gravida kvinnor begränsas till fall där fördelarna för modern överväger de eventuella riskerna för fostret.

### *Amning*

Information saknas om huruvida levosimendan utsöndras i bröstmjolk hos människa. Studier på råttor har visat utsöndring av levosimendan i bröstmjolk. Därför bör inte kvinnor som behandlas med levosimendan amma.

## **Amning**

Grupp IVa.

Information saknas om huruvida levosimendan utsöndras i bröstmjolk hos människa. Studier på råttor har visat utsöndring av levosimendan i bröstmjolk. Därför bör inte kvinnor som behandlas med levosimendan amma.

## **Trafik**

Ej relevant.

## **Biverkningar**

I placebokontrollerade kliniska studier för DHF (REVIVE programmet) fick 53% av patienterna biverkningar, de vanligaste var ventrikulär takykardi, hypotoni och huvudvärk.

I en dobutaminkontrollerad klinisk studie för DHF (SURVIVE) fick 18% av patienterna biverkningar, de vanligaste var ventrikulär takykardi, förmaksflimmer, hypotoni, ventrikulära extrasystolier, takykardi och huvudvärk.

Följande tabell beskriver biverkningar som observerades hos 1% eller fler av patienterna under de kliniska studierna REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO, RUSSLAN, 300105, och 3001024. Om förekomsten av någon särskild händelse i en individuell studie var högre än den som sågs i andra studier, så har den högre frekvensen rapporterats i tabellen.

De händelser som ansågs åtminstone möjligt relaterade till levosimendan redovisas nedan uppdelade efter organklass och frekvens, följande uppdelning används: mycket vanlig (>1/10, vanlig (> 1/100, < 1/10).

Tabell 3

Summering av biverkningar  
SURVIVE klinisk prövning, REVIVE-programmet och  
LIDO/RUSLAN/300105/3001024 kombinerade kliniska studier

Organklass	Frekvens	Biverkan
Metabolism och nutrition	Vanlig	Hypokalemi
Psykiska störningar	Vanlig	Sömlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanlig	Huvudvärk
	Vanlig	Yrsel
Hjärtat	Mycket vanlig	Ventrikulär takykardi
	Vanlig	Förmaksflimmer
		Takykardi
		Ventrikulära extrasystolier
		Hjärtsvikt
		Myokardischemi
		Extrasystolier
Blodkärl	Mycket vanlig	Hypotoni
Mag-tarmkanalen	Vanlig	Illamående
		Förstoppning
		Diarré
		Kräkning
Undersökningar	Vanlig	Sänkning av hemoglobinvärdet

*Biverkningar rapporterade efter marknadsintroduktion:*

Efter marknadsintroduktion har ventrikelflimmer hos patienter som erhållit Simdax rapporterats.

## Överdoser

Överdoser av Simdax kan förväntas leda till hypotoni och takykardi. I kliniska studier med Simdax har hypotoni framgångsrikt behandlats med vasopressorer (t.ex. dopamin till patienter med kronisk hjärtsvikt och adrenalin till patienter efter hjärtkirurgi). Alltför stor minskning av hjärtats fyllnadstryck kan begränsa effekten av Simdax och kan åtgärdas med parenteral vätska. Höga doser (0,4 mikrogram/kg/min eller högre) och infusioner som pågår längre än 24 timmar ökar hjärtfrekvensen och är ibland förknippat med förlängning av QTc-intervallet. I händelse av överdoser av Simdax bör kontinuerlig EKG-övervakning, upprepade serumelektrolytbestämningar och invasiv hemodynamisk övervakning utföras. Överdoser av Simdax leder till ökade plasmakoncentrationer av den aktiva metaboliten, vilket kan resultera i en mer uttalad och förlängd effekt på hjärtfrekvensen vilket kräver motsvarande förlängning av observationstiden.

## Farmakodynamik

*Farmakodynamiska effekter*

Levosimendan förstärker de kontraktila proteinernas kalciumkänslighet genom en kalciumberoende bindning till kardiellt troponin C. Levosimendan ökar kontraktionskraften men minskar inte ventrikulär relaxationstid. Dessutom öppnar levosimendan ATP-känsliga kaliumkanaler i vaskulär glatt muskulatur, vilket medför en vasodilatation av systemiska och koronara resistenskärl och systemiska venösa kapacitanskärl. Levosimendan hämmar selektivt fosfodiesteras III *in vitro*. Relevansen av detta är oklar vid terapeutiska koncentrationer.

Hos patienter med hjärtsvikt resulterar de positivt inotropa och käravidgande effekterna av levosimendan i ökad kontraktionskraft och en minskning av både fyllnadstryck (preload) och tömningsmotstånd (afterload) utan att den diastoliska funktionen påverkas negativt. Levosimendan aktiverar s.k. "stunned" myokardium (dvs. myokardium med ofullständig återhämtning från tidigare ischemiperioder) hos patienter efter PTCA eller trombolys.

Hemodynamiska studier hos friska frivilliga och hos patienter med stabil och instabil hjärtsvikt har visat en dosberoende effekt av levosimendan som getts intravenöst som laddningsdos (3 mikrogram/kg till 24 mikrogram/kg) och som kontinuerlig infusion (0,05 till 0,2 mikrogram/kg per minut). Jämfört med placebo ökade levosimendan cardiac output, slagvolymen, ejektions-fraktionen, pulsen och minskade det systoliska blodtrycket, diastoliskt blodtryck, lungkapillärt kil-tryck, höger förmakstryck och perifert vaskulärt motstånd.

Infusion med Simdax ökar koronart blodflöde hos patienter som genomgått hjärtkirurgi och förbättrar myokardperfusion hos patienter med hjärtsvikt. Detta uppnås utan signifikant ökning av myokardiets syreförbrukning. Behandling med Simdaxinfusion minskar signifikant plasmanivån av endotelin-1 hos patienter med kronisk hjärtsvikt. Plasmanivåerna av katekolaminer ökar inte vid behandling med rekommenderade infusionshastigheter.

#### *Kliniska prövningar*

Simdax har utvärderats i kliniska studier som inkluderar över 2800 hjärtsviktspatienter. Effekt och säkerhet av Simdax vid DHF-behandling utvärderades enligt följande randomiserade, dubbelblinda, multinationella kliniska studier:

#### **REVIVE-programmet**

##### *REVIVE I*

I en dubbel-blind, placebo-kontrollerad pilot-studie på 100 patienter med ADHF som fick en 24-timmars infusion med Simdax observerades ett gynnsamt svar mätt med kliniskt sammansatt *endpoint* hos de Simdax-behandlade patienterna jämfört med placebo plus standardbehandling.

##### *REVIVE II*

En dubbel-blind, placebo-kontrollerad pivotal studie med 600 patienter, som gavs en 10-minuters laddningsdos med 6-12 mikrogram/kg följt av en protokollspecificerad stegvis titrering av levosimendan till 0,05-0,2 mikrogram/kg/minut i upp till 24 timmar, som innebar en förbättring i klinisk status hos patienter med DHF, som fortfarande hade dyspné efter intravenös diuretikabehandling.

Det kliniska programmet REVIVE var utformat för att jämföra effektiviteten av levosimendan plus standardbehandling jämfört med placebo plus standardbehandling i behandlingen av ADHF.

Inklusionskriterierna innefattade sjukhusinlagda patienter med ADHF, vänster ventrikulär ejektions-fraktion mindre än eller lika med 35% inom de 12 senaste månaderna och dyspné vid vila. Alla behandlingar var

tillåtna vid baslinjen, förutom intravenöst milrinon. Exklusions-kriterier innefattade allvarlig förträngning av de ventrikulära utflödestrakterna, kardiogen chock, systoliskt blodtryck  $\leq 90$  mmHg eller en hjärtfrekvens  $\geq 120$  slag per minut (kvarstående under minst fem minuter), eller behov av mekanisk ventilation.

Resultaten vid primär *endpoint* visade att en större andel av patienterna klassades som förbättrade med en mindre andel patienter klassades som försämrade (p-värde 0,015), mätt med en kliniskt sammansatt *endpoint* som reflekterade bibehållen förbättrad klinisk status över tre tidpunkter: sex timmar, 24 timmar och fem dagar. B-typ natriuretisk peptid var signifikant sänkt jämfört med placebo och standardbehandling vid 24 timmar och över fem dagar (p-värde = 0,001).

Simdax-gruppen hade en något högre dödsfallsfrekvens, dock ej statistiskt signifikant, jämfört med kontrollgruppen vid 90 dagar (15% jämfört med 12%). *Post hoc* analyser identifierade systoliskt blodtryck  $< 100$  mmHg eller diastoliskt blodtryck  $< 60$  mmHg som riskfaktor för ökad mortalitetsrisk.

## SURVIVE

En dubbel-blind, dubbel-dummy, parallell-grupp, multicenter studie som jämförde levosimendan med dobutamin utvärderade mortalitet under 180 dagar hos 1327 patienter med ADHF som krävde ytterligare behandling efter att inte ha svarat tillräckligt på intravenösa diuretika eller vasodilatorer. Patientpopulationen var generellt sett lik patienterna i REVIVE II-studien. Dock inkluderades patienter utan tidigare anamnes av hjärtsvikt (t.ex. akut hjärtinfarkt), liksom patienter som behövde mekanisk ventilation. Ungefär 90% av patienterna som gick in i studien gjorde det p.g.a. dyspné vid vila.

Resultaten av SURVIVE visade ingen statistiskt signifikant skillnad mellan levosimendan och dobutamin i dödsfall av alla orsaker under 180 dagar {Hazard Ratio = 0,91 (95% CI [0,74; 1,13] p-värde 0,401)}. Det fanns dock en numerisk fördel i dödlighet vid Dag 5 (4% levosimendan jämfört med 6% dobutamin) för levosimendan. Denna fördel kvarstod genom hela 31-dagars perioden (12% levosimendan jämfört med 14% dobutamin) och var mest framträdande hos de individer som fick baslinje-behandling med betablockerare. I bägge behandlingsgrupperna sågs högre dödsfall hos patienter med lågt blodtryck vid baslinjen jämfört med dem med ett högre blodtryck vid baslinjen.

## LIDO

Levosimendan har visats medföra en dosberoende ökning av hjärtminutvolym och slagvolym samt en dosberoende minskning i lungornas kapillära inkilningstryck, medelartärtryck och total perifer resistens.

I en dubbelblind multicenterstudie erhöles 203 patienter med allvarlig hjärtsvikt med låg minutvolym (ejektionsfraktion  $\leq 0,35$ , cardiac index  $< 2,5$  l/min/m<sup>2</sup>, lungornas kapillära inkilningstryck [PCWP]  $> 15$  mmHg) och behov av inotrop stöd antingen levosimendan (laddningsdos 24 mikrogram/kg under 10 minuter följt av kontinuerlig infusion på 0,1-0,2 mikrogram/kg/min) eller dobutamin (5-10 mikrogram/kg/min) i 24 timmar. Hjärtsvikt med ischemisk etiologi förekom hos 47% av patienterna; 45% hade idiopatiskt dilatativ kardiomyopati; 76% av patienterna hade vilodyspné. Viktiga exklusionskriterier inkluderade systoliskt blodtryck under 90 mmHg och hjärtfrekvens över 120 slag/min. Primär endpoint var en ökning av hjärtminutvolymen med  $\geq 30\%$  och samtidig sänkning av PCWP med  $\geq 25\%$  vid 24 timmar. Detta uppnåddes hos 28% av patienter behandlade med levosimendan jämfört med 15% efter behandling med dobutamin (p=0,025). Hos 68% av patienter med symtom sågs en förbättring i dyspné-skalan efter behandling med levosimendan jämfört med 59% efter behandling med dobutamin. Förbättring i graden av trötthet var 63% och 47% efter behandling med levosimendan respektive dobutamin. Dödsfall av alla orsaker vid 31 dagar var 7,8% hos patienter behandlade med levosimendan och 17% hos patienter behandlade med dobutamin.



## RUSSLAN

I ytterligare en dubbel-blind multicenterstudie primärt för utvärdering av säkerhet behandlades 504 patienter med inkomprimerad hjärtsvikt efter akut hjärtinfarkt som bedömdes vara i behov av inotrop stöd med levosimendan eller placebo i 6 timmar. Det förelåg ingen signifikant skillnad i förekomst av hypotoni och ischemi mellan behandlingsgrupperna.

Ingen negativ effekt på överlevnad påvisades upp till 6 månader vid retrospektiv analys av LIDO- och RUSSLAN-studierna.

## Farmakokinetik

### *Allmänt*

Farmakokinetiken för levosimendan är linjär i det terapeutiska dosintervallet 0,05-0,2 mikrogram/kg/min.

### *Distribution*

Distributionsvolymen ( $V_{ss}$ ) för levosimendan är cirka 0,2 l/kg. Levosimendan binds till 97-98 % till plasmaproteiner, huvudsakligen till albumin. För OR-1855 och OR-1896 är medelproteinbindningen i patienter 39% respektive 42%.

### *Metabolism*

Levosimendan metaboliseras fullständigt och försumbara mängder oförändrad moderssubstans utsöndras i urin och faeces. Levosimendan metaboliseras huvudsakligen genom konjugering varvid cykliska eller N-acetylerade cysteinylglycin- och cysteinkonjugat bildas. Cirka 5 % av dosen metaboliseras i tarmen via reduktion till aminofenylpyridazinon (OR-1855) som sedan den åter absorberats metaboliseras av N-acetyltransferas till den aktiva metaboliten OR-1896. Acetyleringsgraden är genetiskt beroende. Hos patienter som är snabba acetylerare är koncentrationen av metaboliten OR-1896 något högre än hos långsamma acetylerare. Detta har dock ingen betydelse för den kliniska hemodynamiska effekten vid rekommenderade doser.

De enda metaboliter som i signifikant utsträckning kan hittas i systemcirkulationen efter injektion av levosimendan är OR-1855 och OR-1896. Dessa metaboliter når jämvikt in vivo, genom acetylering och deacetylering, vilket styrs av N-acetyltransferas- 2, ett polymorfiskt enzym. Hos långsamma acetylerare dominerar metaboliten OR-1855, medan OR-1896 metaboliten dominerar hos snabba acetylerare. Summan av exponering för de två metaboliterna är liknande för både långsamma och snabba acetylerare och det är ingen skillnad på de hemodynamiska effekterna mellan dessa två grupper. De förlängda hemodynamiska effekterna (som kvarstår upp till 7-9 dagar efter avslutad 24-timmars Simdaxinfusion) tillräknas dessa metaboliter.

*In vitro*-studier har visat att levosimendan, OR-1855 och OR-1896 inte hämmar CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4 vid koncentrationer uppnådda vid rekommenderad dosering. Levosimendan hämmar inte heller CYP1A1 och varken OR-1855 eller OR-1896 hämmar CYP2C9. Resultat från läkemedelsinteraktionsstudier på människa med warfarin, felodipin och itrakonazol bekräftar att levosimendan inte hämmar CYP3A4 eller CYP2C9, och levosimendans metabolism påverkas inte av CYP3A-hämmare.

### *Eliminering och utsöndring*

Clearance är ca 3,0 ml/min/kg och halveringstiden ca 1 timme. Utsöndringar sker både i urin (54 %) och i faeces (44 %). Mer än 95 % av dosen utsöndras inom en vecka. Försumbara mängder (< 0,05 % av dosen) utsöndras oförändrat som levosimendan i urinen.

De cirkulerande metaboliterna OR-1855 och OR-1896 bildas och elimineras långsamt. Maximal plasmakoncentration uppnås ca 2 dagar efter avslutad levosimendaninfusion. Halveringstiden för metaboliterna är ca 75-80 timmar. Aktiva metaboliter av levosimendan, OR-1855 och OR-1896, konjugeras eller filtreras renalt och utsöndras övervägande i urinen.

### *Speciella patientgrupper*

**Barn:** Levosimendan bör inte ges till barn (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Begränsade data talar för att levosimendans farmakokinetik hos barn (3 månader - 6 års ålder) efter en enkeldos är liknande den hos vuxna. Farmakokinetiken av den aktiva metaboliten har inte studerats hos barn.

**Nedsatt njurfunktion:** Levosimendans farmakokinetik har studerats i patienter med varierande grader av nedsatt njurfunktion och utan hjärtinsufficiens. Exponeringen för levosimendan var jämförbar i patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion och för patienter som genomgick hemodialys, medan exponering för levosimendan kan vara lite lägre i patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion. Jämfört med friska patienter, tycktes den obundna fraktionen av levosimendan vara lätt förhöjd, och AUC för metaboliterna (OR-1855 och OR-1896) var upp till 170% högre hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion och de som gavs hemodialys. Effekterna av lätt till måttligt nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken för OR-1855 och OR-1896 förväntas vara mindre än för de med kraftigt nedsatt njurfunktion. Levosimendan är inte dialyserbar. Medan OR-1855 och OR-1896 är dialyserbara, är dialysclearance lågt (ungefär 8-23 ml/min) och effekten av en 4-timmars dialys på den totala exponeringen för dessa metaboliter är liten.

**Nedsatt leverfunktion:** Inga skillnader i farmakokinetiken eller proteinbindningen för levosimendan upptäcktes hos patienter med lätt eller måttlig cirros jämfört med friska personer. Farmakokinetiken för levosimendan, OR-1855 och OR-1896 är jämförbar mellan friska personer och patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh Class B), med undantaget att eliminationshalveringstiden för OR-1855 och OR-1896 är något förlängd hos patienter med måttlig nedsatt leverfunktion.

Populationsanalyser har visat att ålder, etniskt ursprung och kön inte har några effekter på levosimendans farmakokinetik. Samma analyser visade dock att distributionsvolym och totalclearance är beroende av vikt.

## **Prekliniska uppgifter**

Gångse studier avseende allmäntoxicitet och genotoxicitet visade inte några särskilda risker för människa vid korttidsanvändning.

I djurstudier var levosimendan inte teratogent, men gav upphov till en allmän sänkning av ossifikationsgraden hos rått- och kaninfoster med onormal utveckling av supraoccipitalt ben hos kanin. Levosimendan givet till honråttor före och i början av dräktighet minskade fertiliteten (minskade antalet gulkroppar och implantationer) och gav upphov till utvecklingstoxicitet (minskat antal ungar per kull samt ökade antalet tidiga resorptioner och postimplantationsavstötningar). Effekterna sågs vid klinisk exponeringsnivå.

I djurstudier utsöndrades levosimendan i modersmjölk.

## **Innehåll**

### **Kvalitativ och kvantitativ sammansättning**

1 ml koncentrat innehåller 2,5 mg levosimendan.

En 5 ml injektionsflaska innehåller 12,5 mg levosimendan.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt Innehåll.

## Förteckning över hjälpämnen

Povidon

Citronsyra, vattenfri

Etanol, vattenfri

## Blandbarhet

Levosimendan får inte blandas med andra läkemedel eller infusionsvätskor än de som upptas i avsnitt Hantering, hållbarhet och förvaring.

## Miljöpåverkan

### *Levosimendan*

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av levosimendan kan inte uteslutas då ekotoxikologiska data saknas.

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att levosimendan är persistent, då data saknas.

Bioackumulering: Levosimendan har låg potential att bioackumuleras.

## Detaljerad miljöinformation

### PEC(Predicted Environmental Concentration)

The PEC is obtained by using the following formula, and is based on the total sales of API in Sweden (kg/year):

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = [A \times 10^9 \times (100-R)] (365 \times P \times V \times D \times 100)$$

Where:

A (kg/year) = total actual API sales (active moiety) in Sweden for the most recent year and/or predicted sales for the 5 years following marketing authorisation

R (%) = removal rate (due to loss by metabolism, adsorption to sludge particles, volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0 if no data is available

365 = days/year (default)

P = number of inhabitants in Sweden =  $9 \times 10^6$  (default)

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default, ref 1)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default, ref 1)

When all the default values have been added, the formula is as follows:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = 1.5 \times 10^{-6} \times A \times (100-R)$$

Levosimendan (SIMDAX®) is a calcium sensitizer developed for intravenous short-term treatment of acutely decompensated severe chronic heart failure (ADHF) in situations where conventional therapy is not sufficient, and where inotropic support is considered appropriate (SmPC for Simdax, ref 2). Due to the nature of this indication, levosimendan is intended for in-hospital use only and administration is limited to a maximum of 24 hours' intravenous infusion. The finished product SIMDAX is formulated as a concentrate for solution for infusion containing 2.5 mg/mL of levosimendan dissolved in ethanol. The only vial size of this drug product marketed in Sweden is a vial containing 5 mL concentrate. The concentrate is diluted with glucose 5% shortly prior to use and is administered as a slow infusion.

The intravenous formulation of SIMDAX was granted its first Marketing Authorization in Sweden in September 2000. The total number of 5 mL vials of a 2.5 mg/mL solution of SIMDAX sold in Sweden during the year 2015 was 5741 vials (data retrieved from IMS Health database), resulting in a total amount of the API levosimendan of about 72 g. This amount has therefore been used in the calculation of the PEC value. Thus, the PEC value for levosimendan has been calculated as follows:

$$\text{PEC} = 1.5 \times 10^{-6} \times 0.072 \times (100-0) \mu\text{g/L}$$

= approximately 0.00001 µg/L

### **PNEC (Predicted No Effect Concentration)**

The PEC value for levosimendan is far below the action limit of 0.01 µg/L, above which level studies for environmental risk assessment must be performed. There are therefore no ecotoxicity data available for this compound. Thus as a result, no PNEC value can be calculated for this compound.

### **Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)**

As no PNEC value is available, the PEC/PNEC ratio cannot be calculated for levosimendan.

The relevant environmental text in English is therefore:

*"Environmental risk: Risk of environmental impact of levosimendan cannot be excluded, since no ecotoxicity data are available.*

*According to the European Medicines Agency guideline on environmental risk assessment of medicinal products (EMA/CHMP/SWP/4447/00), use of levosimendan is unlikely to represent a risk for the environment, because the predicted environmental concentration (PEC) is below the action limit 0.01 µg/L."* (Ref 2)

And in Swedish –

*"Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av levosimendan kan inte uteslutas då ekotoxikologiska data saknas. Enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s riktlinjer för miljöriskbedömning av läkemedelssubstanser (EMA/CHMP/SWP/4447/00), bedöms det vara osannolikt att användningen av levosimendan medför en miljörisk då den förväntade koncentrationen i miljön (PEC) är mindre än tröskelvärdet 0,01 µg/L."*

### **Degradation**

No studies to investigate the ready biodegradability (OECD 301) of levosimendan in the environment have been performed, and no other information on biodegradation is available. The chemical stability of the drug substance (levosimendan) has been shown to be at least 5 years (with negligible degradation) when stored at 25°C/60%RH (CTD module 3.2.S.7.3). That of the concentrated drug product (2.5 µg/mL in ethanol: SIMDAX concentrate for solution for infusion) has also been shown to be good, with low degradation of the drug substance when the drug product is stored at +8 to +15°C over 16 months or at 25°C/60%RH over 6 months (CTD module 3.2.P.8.3). The stability data also confirm that both drug substance and concentrated drug product show excellent photostability (CTD module 3.2.P.8.3). Very little or nothing is known as to the decomposition of the various related substances (degradation products) or metabolites of levosimendan. The chemical stability of a dilute levosimendan solution (similar to the very low concentrations that may be present in the environment) will probably be lower, but the stability of diluted solutions has not been documented over more than 24 hours (CTD module 3.2.P.8.3). No degradation was noted at ambient room temperature over this time period. A prepared solution for intravenous infusion should not be used for more than 24 hours due to the risk of microbiological growth, and therefore longer investigation of the diluted drug product is not required.

It can thus be concluded that levosimendan is a very stable molecule. In addition it has a very low solubility in an aqueous environment (CTD module 3.2.S.1.3). Thus, the potential for persistence of this molecule in the environment cannot be excluded. However, it should be kept in mind that the total amount of levosimendan administered to patients each year is, in itself, very small, and that in addition the main part of each dose given will be excreted as pharmacologically inactive human metabolites. Thus the amount of unchanged API or active metabolites that will be released into the environment each year will be extremely small.

The relevant environmental text in English is therefore :

*"Degradation: The potential for persistence of levosimendan cannot be excluded, due to lack of data."*

And in Swedish :

*"Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att levosimendan är persistent, då data saknas."*

## Bioaccumulation

The most widely accepted measure of bioaccumulation potential is the bioconcentration factor (BCF), in for example fish. In the absence of a measured BCF the bioaccumulation potential can instead be evaluated from the log Kow (also called log P) value, which describes partitioning of the neutral form of the molecule between octanol/water. For complex molecules and ionisable compounds it is more relevant to instead use the log Dow value at pH 7. If this value is <4, a compound is considered to have a low potential for bioaccumulation.

There is no measured BCF for levosimendan, and thus the log P/log Dow value must be used to assess bioaccumulation potential. Measurement in an n-octanol/0.1 M HCl system gave a log P value of 1.7 to 2.2 for levosimendan. Similarly, measurement in an n-octanol/67 mM phosphate buffer system at pH 7.4 gave a log D value of 0.7 to 1.1 (CTD module 3.2.S.1.3). As these values are <4 the bioaccumulation potential for levosimendan can be classed as low.

The relevant environmental text in English is therefore -

*"Bioaccumulation: Levosimendan has low potential for bioaccumulation."*

And in Swedish -

*"Bioackumulering: Levosimendan har låg potential att bioackumuleras."*

## Excretion (metabolism)

Levosimendan is extensively and rapidly metabolised by the liver following intravenous administration, primarily via glutathione conjugation, and only trace amounts of unchanged levosimendan are found in urine and faeces (Orion Pharma studies, refs 3-5). The only significant detectable metabolites in the systemic circulation are OR-1855 and OR-1896. Both these metabolites undergo conjugation or renal filtration, and are excreted predominantly in the urine (Orion Pharma studies, refs 5-6). OR-1855 has only weak pharmacodynamic activity in vitro while that of OR-1896 is very similar to that of levosimendan (Orion Pharma studies, refs 7-9). Only a small percentage (about 4 to 7%) of the given dose of levosimendan is converted to OR-1896, although the exposure to this metabolite is significantly greater than to that of the parent drug, due to its long terminal half-life (approximately 70-80 hours). The elimination of OR-1896 has been characterised, and the biotransformation products can be considered as very minor, causing no safety concerns.

This results in a very small amount of the active parent compound and/or active metabolite that will be released into the environment. However, as the amount of API used/year is already so low, the parameter R in the calculation of the PEC has been set to 0 for the sake of simplicity.

## PBT/vPvB assessment

If a compound is flagged as potentially persistent (P), bioaccumulative (B) and toxic (T) or very persistent and very bioaccumulative (vPvB), then a PBT/vPvB assessment must be performed. All 3 properties (P + B + T) are required in order to classify a compound as "PVT", and therefore a PBT/vPvB assessment is not relevant for levosimendan.

## References

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. [http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance\\_document/information\\_requirements\\_en.htm](http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm)

2. Simdax® Produktresumé (SPC), fass.se.  
<http://www.fass.se/LIF/product?7&userType=2&nplld=20000922000137&docType=6>
3. Metabolite profiles of intravenous <sup>14</sup>C – levosimendan in urine and faeces. Internal report: Orion Pharma; April 2000, Report No. PRE991032.
4. Pharmacokinetics of 24-hour Levosimendan I.V. Infusion in Healthy Volunteers. Internal report: Orion Pharma; April 2000, Report No. 3001053.
5. Excretion balance and pharmacokinetics of radiocarbon after a single intravenous infusion of <sup>14</sup>C-labelled levosimendan in healthy subjects (An overview of the excretion and metabolism of <sup>14</sup>C-labelled levosimendan including pharmacokinetics and metabolites OR-1855 and OR-1896). Internal report: Orion Pharma; May 2000, Report No. 3001054.
6. Excretion balance and pharmacokinetics of radiocarbon after a single intravenous dose of <sup>14</sup>C-labelled OR-1896, a metabolite of levosimendan, in healthy subjects. Overview of excretion balance, metabolism and pharmacokinetics. Internal report: Orion Pharma; February 2003, Report No. 3001070.
7. Szilagyi et al. The effects of levosimendan and OR-1896 on isolated hearts, myocyte-sized preparations and phosphodiesterase enzymes of the guinea pig. *Eur J Pharmacol*, 2004;486(1):67-74.
8. Inhibition of guinea pig left ventricular phosphodiesterase isoenzymes by OR-1539 and OR-1855. Internal report: Orion Pharma; December 1994, Report No. F94011200526.
9. Inhibition of guinea pig left ventricular phosphodiesterase isoenzymes by OR-1896, (R)-OR-1420 and OR-1746. Internal report: Orion Pharma; May 1995, Report No. F95011200594.

## Hållbarhet, förvaring och hantering

### Hållbarhet

Flaskor med klorbutylgummi-propp: 3 år

Flaskor med brombutylgummi-propp: 2 år

### *Efter spädning*

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för 24 timmar vid 25°C.

Från mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiderna och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar och ska normalt inte vara mer än 24 timmar vid 2°C - 8°C, förutsatt att spädning har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Förvarings- och användningstid efter spädning ska aldrig överstiga 24 timmar.

### Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Får ej frysas.

Koncentratets färg kan övergå till orange utan att detta påverkar läkemedlets egenskaper och produkten kan användas fram till angivet sista förbrukningsdatum om förvaringsanvisningarna har följts. För förvaringsanvisningar för utspädd produkt, se avsnitt 6.3.

### Särskilda anvisningar för destruktion

Simdax 2,5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, är avsett endast för engångsbruk. Före administrering ska, som för alla parenterala läkemedel, en visuell granskning göras av den spädda lösningen för att upptäcka partiklar och missfärgning.

För beredning av koncentrationen 0,025 mg/ml tillsätts 5 ml Simdax 2,5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, till 500 ml glukoslösning 50 mg/ml (5%).

För beredning av koncentrationen 0,05 mg/ml tillsätts 10 ml Simdax 2,5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, till 500 ml glukoslösning 50 mg/ml (5%).

Följande läkemedel kan ges samtidigt med Simdax i flervägskopplade intravenösa kanaler:

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

### **Förpackningsinformation**

*Koncentrat till infusionsvätska, lösning 2,5 mg/ml (klar gul eller orange lösning)*

5 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), EF

4 x 5 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), EF