

心得適濃縮注射液
Simdax 2.5mg/mL Concentrate for Solution for Infusion

本藥限由醫師使用

衛署藥輸字第 025395 號

【成分與劑型】

Simdax 2.5 mg/mL 注射液每毫升含 2.5 毫克 Levosimendan。
Simdax 8 毫升小瓶裝含 12.5 毫克 Levosimendan(內含 5 毫升注射液)；
Simdax 10 毫升小瓶裝含 25 毫克 Levosimendan。
賦形劑：請參考賦形劑欄。

【性狀】

亮黃至橘色的點滴輸注用濃縮液，需於使用前稀釋。

【臨床特性】

適應症：

短期治療因傳統治療方式無效且適用強心劑治療之急性失代償性慢性心衰竭。

說明：

Simdax 僅可於醫院內使用。醫院內應有適當的監測設備及使用強心劑治療的經驗。

使用方法：

僅供周邊靜脈或中央靜脈點滴輸注用，使用前必須稀釋。

投與劑量：

應依病人的個別臨床狀況與反應來決定治療劑量與時間。
給藥時，應先給予起始劑量 6-12 微克 / 公斤靜脈輸注超過 10 分鐘，接續以 0.1 微克 / 公斤 / 分鐘的劑量連續輸注。本品不建議與血管擴張劑 (Vasodilator) 或強心劑 (Inotropes) 併用。若臨床判斷確有併用必要性時，開始輸注時即合併使用靜脈注射血管舒張劑或強心劑或兩者皆使用者，建議使用較低的起始劑量 6 微克 / 公斤 (參考特殊警語及注意事項)。劑量範圍內較高的起始劑量會產生較強的血液動力學反應，但也可能短暫的增加不良反應的發生率。給予起始劑量時或於劑量調整的 30-60 分鐘內，應評估病人的臨床反應，若病人產生過於強烈的反應 (如：低血壓、心跳過速)，可將輸注速率調降至 0.05 微克 / 公斤 / 分鐘，或停止輸注。若病人可耐受起始劑量，且需要增加其血液動力學作用，則可將輸注速率增加至 0.2 微克 / 公斤 / 分鐘。對於急性失代償性嚴重慢性心衰竭病人的建議輸注時間為 24 小時。在 Simdax 輸注停止後，並未觀察到產生耐受性或反彈現象的症狀。血液動力學作用在輸注 24 小時停藥後會持續至少 24 小時，且可能持續至 9 天。

Simdax 重複給藥的經驗有限。

合併使用包含強心劑 (毛地黃除外) 的血管治療藥物之經驗有限。僅於 REVIVE Programme 臨床試驗中，使用較低的起始劑量 (6 微克 / 公斤) 和基礎強心劑併用。

治療監測：

需與現行的治療程序相符，治療期間必須監測如：ECG、血壓、心跳、尿流量，監測需持續到停止輸注後至少 3 天或直到病人臨床表現穩定為止。輕度至中度腎或肝功能不全的病人建議至少監測 5 天。

老年病患：

對老年病患無需調整劑量。

腎功能不全：

對於輕度至中度腎功能不全病患必須小心使用。Simdax 不可使用於重度腎功能不全病人 (肌酸酐清除率小於 30 毫升 / 分鐘)。

肝功能不全：

對於輕度至中度肝功能不全病患，雖然無需調整使用劑量，仍須小心使用。Simdax 不可使用於重度肝功能不全病人。

兒童：

Simdax 不可使用於兒童和 18 歲以下青少年。
下表提供製備成 0.05 mg/mL Levosimendan 輸注液之詳細的起始劑量與維持劑量的輸注速率：

病人體重 (公斤)	以 10 分鐘以上的時間輸注之起始劑量輸注速率 (ml/h)		連續輸注速率 (ml/h)		
	6 微克 / 公斤	12 微克 / 公斤	0.05 微克 / 公斤 / 分鐘	1 微克 / 公斤 / 分鐘	2 微克 / 公斤 / 分鐘
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

下表提供製備成 0.025 mg/mL Levosimendan 輸注液之詳細的起始劑量與維持劑量的輸注速率：

病人體重 (公斤)	以 10 分鐘以上的時間輸注之起始劑量輸注速率 (ml/h)		連續輸注速率 (ml/h)		
	6 微克 / 公斤	12 微克 / 公斤	0.05 微克 / 公斤 / 分鐘	0.1 微克 / 公斤 / 分鐘	0.2 微克 / 公斤 / 分鐘
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

禁忌：

對Levosimendan或任何賦形劑過敏。

低血壓(SBP<100 mmHg或DBP<60 mmHg)和心跳過快。影響心室充填或外流或兩者皆有之明顯機械性阻塞。

重度腎功能不全(肌酸酐清除率小於30毫升/分鐘)和肝功能不全病人。

有Torsades de Pointes病史的人。

特殊警語和注意事項：

本品與靜脈血管擴張劑(vasodilator)或強心劑(inotrope)併用之經驗不多，由於vasodilator和dobutamine可能降低血壓，且本品之初始血液動力學作用也會降低心臟收縮壓和舒張壓，由此不建議本品與這些藥品併用。若臨床判斷確有併用之必要性時，要特別注意血壓及其他血行動力學參數之變化，並依病情適時調整劑量，若 SBP<100mmHg或DBP<60mmHg，則應停止使用本品，並給予必要之治療。

於Levosimendan輸注前必須先改善嚴重低血容量症。若發現血壓或心跳過速變化，需降低輸注速率或停止輸注。血液動力學確切的持續作用時間尚不清楚，但是其作用通常長達7-10天。部分導因於活性代謝物的存在，活性代謝物會在停止輸注約48小時

達到最高血中濃度。因此建議於停止輸注後，給予非侵入性的監測至少4至5天。建議持續監測至達到血壓最大降幅且血壓開始上升。若出現血壓持續下降，建議應監測多於5天，但是如果病人臨床病徵穩定，則可以監測少於5天。針對輕度至中度腎、或肝功能不全的病人，可能需延長監測時間。

使用於輕度至中度腎功能不全病人需特別注意。對於腎功能不全病人，排除Levosimendan活性代謝物的資料有限。腎功能不全，可能導致增加活性代謝物的濃度，因而使血液動力學的作用更明顯且延長作用時間，使用於輕度至中度肝功能不全病人需特別注意。肝功能不全，可能延長Levosimendan活性代謝物暴露時間，導致血液動力學作用更加明顯且延長作用時間。

Simdax輸注可能造成血清中鉀濃度降低。因此，應於使用前修正低血清鉀濃度的狀況，並在治療期間監測血清鉀濃度。如同其他治療心衰竭的藥品一樣，Simdax輸注可能會伴隨血紅素及血容積比降低。因此，應小心使用於同時患有缺血性心臟病及貧血的病人。

應小心使用於併有心室反應快速之心房纖維顫動或潛在致命性心律不整的病人。

Simdax重複輸注的經驗有限。併用包含強心劑(毛地黃除外)的其他血管治療藥物的經驗也是有限的，必須針對個案評估利益與危險性。

須小心使用於罹患進行中的冠狀動脈缺血、無論病因為何之長QT期間的病患或併用會延長QT期間的藥品之病患，並且應採取連續ECG監測。

尚無研究Levosimendan使用於心原性休克。Simdax尚無用於治療下列疾病的相關資訊：限制性心肌病變、肥大型心肌病變、嚴重性僧帽瓣閉鎖不全、心肌破損、心包填塞和右心室梗塞。

因為治療經驗有限，Simdax不建議使用於兒童或18歲以下青少年。

Simdax已有少數使用於手術後的心衰竭和正等待心臟移植的嚴重心衰竭病人的經驗。

藥品交互作用：

和現行治療一致，併用 Levosimendan 和其他靜脈注射心臟血管治療藥物時須小心使用，因為有增加低血壓的風險。

針對使用毛地黃和 Simdax 的病人進行族群分析，結果顯示未觀察 到產生藥物動力學的交互作用。Simdax 輸注於已使用 beta- 阻斷劑的病人，不會減少其效用。同時使用 isosorbide mononitrate 和 Levosimendan 於健康受試者，明顯增加直立性低血壓的症狀。

懷孕及哺乳：

孕婦：

無使用於孕婦的經驗。動物試驗已顯示具生殖毒性，因此，Levosimendan 應僅於對孕婦的利益超過對胎兒的潛在危險時，才能使用於孕婦。

授乳婦：

Levosimendan 是否會分泌至母乳中仍未知，大鼠實驗已顯示 Levosimendan 會分泌至乳汁中，因此，接受 Levosimendan 治療的婦女不應授乳。

駕車及機械操作：

不適用

非預期作用：

於安慰劑對照的急性失代償性心衰竭 (ADHF) 臨床試驗中 (REVIVE programme)，53% 病人發生不良反應。最常發生的是心室性心跳過速、低血壓和頭痛。

於 dobutamine 對照的急性失代償性心衰竭 (ADHF) 臨床試驗中 (SURVIVE)，18% 病人發生不良反應。最常發生的是心室性心跳過速、心房纖顫、低血壓、心室期外收縮、心跳過速和頭痛。

下表詳列在 REVIVE I、II、SURVIVE、LIDO、RUSSLAN、300105 和 3001024 等臨床試驗中大於等於 1% 的不良反應。如果在個別臨床試驗中的任一不良反應發生率大於其他試驗的不良反應，則以較高的發生率標示於下表中。

下表依系統器官分類及發生頻率表示與 Levosimendan 治療至少為可能相關的不良反應，發生頻率分為非常常見 (≥ 1/10)，常見 (≥ 1/100,<1/10) 表二

生理系統	發生頻率	不良反應
代謝和營養不良	常見	低血鉀
心理疾患	常見	失眠
神經系統疾患	非常常見	頭痛
	常見	暈眩
心臟疾病	非常常見	心室性心跳過速
	常見	心房纖顫、心跳過速、心室期外收縮、心衰竭、心肌局部缺血、心臟期外收縮
血管疾患	非常常見	低血壓
腸胃疾患	常見	噁心、便秘、腹瀉、嘔吐
生化檢查	常見	血紅素降低

上市後不良反應：

上市後經驗中，輸注 Simdax 中的病人有發生心室顫動的病例報告。

過量：

Levosimendan 過量使用可能會導致低血壓及心跳過速。於 Levosimendan 的臨床試驗中，使用升壓劑可以成功治療低血壓 (如使用 dopamine 於鬱血性心衰竭病人及使用 adrenaline 於心臟手術後的病人)。過度降低心臟充填壓可能會限制病人對 Levosimendan 的反應，但可以靜脈輸注液來治療。高劑量使用 (劑量高於或等於 0.4 微克 / 公斤 / 分鐘) 與輸注超過 24 小時，會使心跳增加，而且有時會與 QTc 間隔的延長有關。若發生 Levosimendan 過量，應採取連續 ECG 監測、重複血清電解質測定及侵入性的血液動力學監測。Levosimendan 過量會導致血漿中活性代謝物的濃度增加，可能導致對心跳作用更顯著的及延長作用時間，因而需要延長觀察期。

【藥理學特性】

藥理治療分類：其他心臟刺激劑 (鈣離子增敏劑) · ATC code: C01CX08。

藥物藥效作用

Levosimendan 藉由增加細胞內鈣離子與心肌的 troponin C 結合之敏感度而導致心臟收縮，因此，不會損害心室放鬆。此外，Levosimendan 打開位於血管平滑肌上對 ATP 敏感的鉀離子管道，藉此誘導全身、冠狀動脈及全身靜脈血管的擴張。體外試驗證實 Levosimendan 為具選擇性的 phosphodiesterase III 抑制劑，但並不清楚其在治療濃度下的相關性。對於患有心衰竭的患者，Levosimendan 之心收縮力增強及血管放鬆作用，可導致收縮力的增加，並且降低前負荷與後負荷，而不會對舒張期功能有不良的效應。

在 PTCA 或血栓溶解之後，Levosimendan 會活化患者之心肌。

Simdax 輸注可增加心臟手術後病人的冠狀動脈血流量和改善心衰竭病人的心肌灌注量，但不會增加心肌的氧氣消耗量。使用 Simdax 輸注治療，會明顯的降低鬱血性心衰竭病人循環系統中之 endothelin-1 濃度。在建議的輸注速率下，則不會增加血漿中 catecholamine 的濃度。

臨床試驗：

目前已有超過 2800 位心衰竭病人的臨床試驗資料，下列的隨機、雙盲、多國臨床試驗，提供 Simdax 治療 ADHF 病人的效用和安全性評估：

REVIVE計畫

REVIVE I

一項雙盲、安慰劑對照、先導性試驗，受試者為 100 位急性失代償性心衰竭 (ADHF) 病人，結果顯示 24 小時輸注 Simdax 之治療組的綜合評估結果較安慰劑加標準治療組的更佳。

REVIVE II

一項雙盲、安慰劑對照的樞紐性試驗，受試者為 600 位經靜脈注射利尿劑後仍呼吸困難的急性失代償性心衰竭 (ADHF) 病人，治療組給予 Levosimendan 起始劑量 6-12 微克 / 公斤輸注 10 分鐘後，依計畫書步驟調整至維持劑量 0.05-0.2 微克 / 公斤 / 分鐘，共連續輸注 24 小時。結果顯示治療組有較佳的臨床表現。REVIVE 臨床計畫設計係針對急性失代償性心衰竭病人，以標準治療分別加上 Levosimendan 和安慰劑來比較其效用。

納入條件包含住院的急性失代償性心衰竭 (ADHF) 病人，於過去 12 個月內其左心室射出率小於或等於 35% 和靜止時呼吸困難。允許靜脈注射 milrinone 除外的所有基本治療。排除條件包括嚴重左心室出口通道阻塞，心因性休克，收縮壓 <90 毫米汞柱或心跳≥ 120 次 / 分鐘 (至少持續 5 分鐘) 或依賴呼吸器的病人。

主要試驗指標為測量治療後 6 小時、24 小時、5 天等共 3 個時間點的臨床表現，結果顯示大部分的病人分級為”改善”，而少部分的病人被分級到”惡化”(p 值 0.015)，此結果反映出治療組有持續效益。測量 B 型腦排鈉利尿肽 (B-type natriuretic peptide, BNP) 結果顯示，於第 24 小時及第 5 天 (p 值 0.001) 時，治療組的 BNP 值降低幅度明顯大於安慰劑組。

Simdax 於第 90 天死亡率略高於安慰劑組 (15% v.s. 12%)，然而並沒有統計學上的意義。以事後檢定 (Post hoc) 分析證明基礎值的收縮壓 <100 毫米汞柱或舒張壓 <60 毫米汞柱是增加致死風險的因子之一。

SURVIVE

一項雙盲、雙虛擬、平行設計的多中心臨床試驗，受試者為 1327 位以靜脈注射利尿劑或血管擴張劑治療效果不佳而需要額外治療的 ADHF 病人，分別以 Levosimendan 和 dobutamine 治療，比較於第 180 天的死亡率。病人族群和 REVIVE II 大致相近，主要差別在於本試驗納入需使用呼吸器但沒有心衰竭病史 (例如：急性心肌梗塞) 的病人。大約 90% 的病人加入本臨床試驗之原因為靜止時呼吸困難。

SURVIVE 試驗結果顯示，兩組於第 180 天的所有原因死亡率並沒有明顯統計學差異 (Hazard ration=0.91(95%CI [0.74, 1.13] p-value 0.401)) 。然而，Levosimendan 組於第 5 天死亡率上有數值上優勢 (4% Levosimendan vs. 6% dobutamine)，此優勢持續到第 31 天死亡率 (12% Levosimendan vs. 14% dobutamine)，且對於基礎值即接受 β- 阻斷劑治療的受試者而言最為顯著。於兩個治療組中皆發現，基礎血壓值低的病人其死亡率較基礎血壓值高的病人高。

LIDO

Levosimendan 已被證實對於心輸出量及心動容量 (stroke volume) 呈現劑量正相關，對於肺微血管楔壓 (pulmonary capillary wedge pressure)、平均動脈血壓及總周邊血管阻力呈現劑量負相關。

一項雙盲、多中心臨床試驗，受試者為 203 位需要接受強心劑治療的嚴重低心輸出量心衰竭病人 (射出率≤ 0.35，心臟指數 <2.5 L/min/m² ; 肺微血管楔壓 (PCWP)>15mmHg) 分別接受 Levosimendan(起始劑量 24 毫克 / 公斤輸注 10 分鐘後，接續以連續靜脈輸注 0.1-0.2 毫克 / 公斤 / 分鐘) 或 dobutamine(5-10 毫克 / 公斤 / 分鐘) 治療 24 小時。47% 的病人心衰竭導因於心臟局部缺血；45% 來自偶發性擴張性心肌病變。76% 病人有靜止時呼吸困難。主要排除條件為收縮壓低於 90 毫米汞柱和心跳大於 120 次 / 分鐘。主要試驗指標是於第 24 小時增加 30% 以上的心輸出量同時降低≥ 25%PCWP。結果顯示 Levosimendan 治療組有 28% 達到此治療效果，而 dobutamine 治療組則只有 15%(p=0.025)。有呼吸困難症狀的病人中接受 Levosimendan 治療後有 68% 的病人症狀獲得改善，而 dobutamine 組則只有 59%。疲勞指數於 Levosimendan 組及 dobutamine 組治療後分別有 63% 及 47% 的改善。Levosimendan 組的第 31 天總死亡率為 7.8%，而 dobutamine 組則為 17%。

RUSSLAN

一項雙盲、多中心臨床試驗，受試者為 504 位急性心肌梗塞後需使用強心劑治療的失代償性心衰竭病人，主旨在於評估使用 Levosimendan 或安慰劑治療 6 小時的安全性。結果顯示兩組治療組之間低血壓及心臟缺血的發生率並無顯著差異。針對 LIDO 和 RUSSLAN 臨床試驗進行的回溯性分析觀察到，對於 6 個月存活率並無不良效果。

藥物動力學特性

通則

Levosimendan 的藥物動力學於治療劑量 0.05-0.2 毫克 / 公斤 / 分鐘之間呈線性關係。

分佈

Levosimendan 之分佈體積約為 0.2 l/kg。蛋白質結合率為 97-98%，主要的結合蛋白為白蛋白。活性代謝物 OR-1855 和 OR-1896 的蛋白質結合率分別為 39% 和 42%。

代謝

Levosimendan 會被完全代謝，以原型藥的型式被排泄到尿液與糞便的量很低。Levosimendan 主要代謝方式為與 Cyclic 或 N-acetylated cysteinylglycine 及 Cyteine conjugate 結合。大約 5% 的劑量於腸道被還原成 aminophenylpyridazinone (OR-1855)，接著經由再吸收作用後被 N-acetyltransferase 代謝為活性代謝物 OR-1896。乙醞化的程度由基因決定。使用 Levosimendan 後，全身循環中可以測得的代謝物僅有 OR-1855 和 OR-1896。這兩個代謝物於體內受到一個多型性酵素 N-acetyltransferase-2 所控制。此二代謝物使藥物作用時間持續至停止連續輸注 Simdax24 小時後的 7 至 9 天。

體外試驗顯示，於建議劑量中的濃度，Levosimendan、OR-1855 及 OR-1896 不會抑制 CYP1A2、CYP2A6、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 或 CYP3A4。此外，Levosimendan 不會抑制 CYP1A1，而 OR-1855 及 OR-1896 也不會抑制 CYP2C9。於人體所進行的與 warfarin、felodipine 和 itraconazole 之藥品交互作用試驗證實，Levosimendan 不會抑制 CYP3A4 或 CYP2C9，且 Levosimendan 的代謝不會受 CYP3A 抑制劑影響。

排除與排泄

清除率約為 3.0mL/min/kg，半衰期約為 1 小時。54% 的劑量經由尿液排泄，44% 的劑量經由糞便排泄。超過 95% 的劑量在一星期內被排除。只有很少量 (<0.05% 的劑量) 以 Levosimendan 的原型被排泄到尿液。循環系統中的代謝物 OR-1855 及 OR-1896 形成及排除緩慢。在停止 Levosimendan 輸注後約 2 天會達到尖峰血漿濃度，代謝物的半衰期約為 75-80 小時。活性代謝物 OR-1855 和 OR-1896，經由結合作用或腎臟過濾，主要經由尿液排泄。

本品於台灣地區執行藥物動力學試驗，受試者為 14 位健康台灣人。所得之數據與原開發廠進行之 8 位高加索人種的數據進行比較，相關數據如下表：

	台灣人 (n=14)	高加索人 (n=8)
最高血漿濃度 Cmax (ng/mL)	256.1 ± 37.8	142.1 ± 17.5 ***
血中濃度曲線下面積 AUCt (hr•ng/mL)	206.6 ± 35.0	114.0 ± 18.0***
血中濃度曲線下面積 AUC ∞ (hr•ng/mL)	207.5 ± 35.2	117.0 ± 17.0 ***
清除率 CL (L/hr)	9.9 ± 1.8	17.4 ± 2.7***
體重標準化的清除率 CL (L/hr/kg)	0.149 ± 0.025	0.246 ± 0.028 ***
排除半衰期 T _{1/2} (hr)	1.18 ± 0.18	0.76 ± 0.10 ***

*: p < 0.05; **: p < 0.01; ***: p < 0.005

由上表數據得知，台灣人的 Cmax, AUCt, and AUC ∞顯著高於高加索人；不論是否將清除率體重標準化，台灣人的清除率皆低於高加索人。另外，台灣人的排除半衰期顯著高於高加索人，導致台灣人體內的 Levosimendan 暴露量高於高加索人。然而，比較心跳、左室收縮末期內徑 (Left ventricular end-systolic diameter, LVESD)、收縮壓、舒張壓、心射出率、及心輸出量等藥效學參數發現，高暴露量

並不顯著影響藥效學作用，僅發現台灣人種的左心室舒張末期內徑 (Left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD) 明顯低於高加索人種 (p < 0.05)。

於試驗治療期間，有 3 件不良反應發生於 2 位受試者。此 3 件不良事件的嚴重性是中等且和研究治療沒有關係。於整個治療期間，身體檢查、脈搏、心電圖及實驗室測量皆無明顯變化。

特殊族群

兒童：

Levosimendan 不可使用於兒童。

有限的資料顯示，接受單一劑量的兒童 (年齡 3 個月到 6 歲)，其藥物動力學性質與成人相似。活性代謝物的藥物動力學尚未在兒童身上研究。

腎功能不全病患：

以各種程度腎功能不全的非心衰竭病人為對象的藥物動力學研究顯示，輕度至中度腎功能不全和血液透析病人其 Levosimendan 暴露量相似，而嚴重腎功能不全的病人，其 Levosimendan 暴露量則略低。

與健康受試者相比，重度腎功能不全和洗腎病人其 Levosimendan 非結合率略為增加，且活性代謝物 (OR-1855 和 OR-1896) 的 AUCs 高達 170%。輕度至中度腎功能不全患者對 OR-1855 和 OR-1896 藥物動力學的影響預期將低於重度腎功能不全者。

Levosimendan 是不可被透析的。雖然 OR-1855 和 OR-1896 可以被透析，但是透析清除率低 (約 8-23ml/min)，經過 4 小時透析療程，透析出的代謝物量少。

肝功能不全病患：

和健康受試者相比，輕度至中度肝硬化病人的 Levosimendan 藥物動力學或蛋白質結合沒有差異。和健康受試者相比，中度肝功能不全病人 (Child-Pugh Class B) 的 Levosimendan、OR-1855 和 OR-1896 藥物動力學相似，但中度肝功能不全病人的 OR-1855 和 OR-1896 排除半衰期略為延長。

群體動力學分析顯示，年齡、種族或性別對於 Levosimemdan 之藥物動力學沒有影響。然而，同樣的分析顯示分佈體積及全身清除率與體重具相關性。

臨床前安全資料

根據一般毒性及基因毒性試驗，顯示短期使用對人類無特殊危害。動物試驗結果顯示 Levosimendan 並無致畸胎性，但會造成大鼠及兔子胚胎成骨作用程度降低。在懷孕前或初期時給藥，Levosimendan 會降低繁殖力 (減少黃體和著床數目)、及發育毒性 (減少每一胎所產出之幼仔的數目，和增加雌鼠早期流產與植入後的喪失)。這些作用有在臨床使用的情況下見過。在動物試驗中，Levosimemdan 會分泌到母體之乳汁中。

【藥品特性】

賦形劑：

Povidone

無水檸檬酸 (Citric acid, anhydrous)

無水酒精 (Ethanol, anhydrous)

不相容性：

本藥品除了在”劑量與用法”中所提及者之外，不得與其他藥品或稀釋劑混合。

儲架期：

三年 (儲存溫度 2-8℃)

包裝：

● 8 或 10 毫升玻璃小瓶 (Type I)。

● 以 fluoropolymer 包覆之 chlorobutyl 橡皮塞。

● 1、4、10 小瓶 (8 毫升瓶) 裝，每瓶 5 毫升，或 1、4、10 小瓶 (10 毫升瓶) 裝，每瓶 10 毫升，非所有包裝都上市

劑量與用法：

Simdax2.5mg/ml 輸注用濃縮液僅供單獨使用。

給藥方法：

Levosimendan 使用前應稀釋。

使用前，應由視覺檢查溶液是否有微粒物質及變色。輸注應經由周邊或中央靜脈給藥。

要配製 0.025 mg/mL 輸注液，可將 5 mL 之 Levosimendan 輸注用 2.5mg/mL 濃縮液與 500mL 之 5% 葡萄糖溶液混合。

要配製 0.05 mg/mL 輸注液，可將 10 mL 之 Levosimendan 輸注用 2.5mg/mL 濃縮液與 500mL 之 5% 葡萄糖溶液混合。

下列藥品可以和 Levosimendan 經由同一靜脈輸注管線給藥：

Furosemide 10 mg/mL

Digoxin 0.25 mg/mL

Glyceryl trinitrate 0.1 mg/mL

稀釋後：

稀釋後的藥品，其化學及物理安定性於 25℃ 下可維持 24 小時。然而，從微生物觀點考量，本藥品應立即使用。若未能立即使用，則其儲存時間及儲存狀態為使用者之責任，但通常應於 2-8℃ 下 24 小時內須使用完畢，除非稀釋過程為嚴密控制且具確效的無菌狀態下執行。

儲存注意事項：

請儲存於 2-8℃ 之冰箱中。請勿冷凍。

在儲存期間濃縮液的顏色可能會變成橘色，但不會減低藥效。若依照指示儲存，本品可使用至所指示之有效期限。

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

仿單更新時間：2010年6月11日

PRINT & PACKAGE



TEL: +358 (0)207 917 800
FAX: +358 (0)207 917 849
E-MAIL: repra.jt@jt.fi
WWW.JT.FI

JAKKOO-TAARA OY
RUUSALUHTI 4
20200 TURKU
FINLAND

JT Job No.: 210088

Item No.: 133281-2

Drawn up/OS: Jonna Vapaavuori

Date: 14/04/2011

Client: Orion Oyj

Font / Font size / Spacing:
Myriad Pro 8 pt

Colors: 1/1
Black

Folding:
Dimensions (mm): 148x600
Folded (W x L mm): 148x300

Colours are referential.
Please add changes
as clearly as possible.
JT is not responsible of
mistakes in approved proof.

NOTE: We will charge changes
that are against manuscript.

☐ New proof
required

☐ Proof
approved

Approved for printing / Date

SUMMARY OF THE PRODUCT CHARACTERISTICS

1 NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Simdax 2.5 mg/ml concentrate for solution for infusion.

2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each ml of concentrate contains 2.5 mg of levosimendan.
One 5 ml vial contains 12.5 mg of levosimendan.
One 10 ml vial contains 25 mg of levosimendan.
For a full list of excipients, see section 6.1.

3 PHARMACEUTICAL FORM

Concentrate for solution for infusion.
The concentrate is a clear yellow or orange solution for dilution prior to administration.

4 CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Simdax is indicated for the short-term treatment of acutely decompensated severe chronic heart failure (ADHF) in situations where conventional therapy is not sufficient, and in cases where inotropic support is considered appropriate (see section 5.1.).

4.2 Posology and method of administration

Simdax is for in-hospital use only. It should be administered in a hospital setting where adequate monitoring facilities and expertise with the use of inotropic agents are available.

Method of administration

Simdax is to be diluted prior to administration (see section 6.6).

The infusion is for intravenous use only and can be administered by the peripheral or central route.

Posology

The dose and duration of treatment should be individualised according to the patient's clinical condition and response.

The treatment should be initiated with a loading dose of 6-12 microgram/kg infused over 10 minutes followed by a continuous infusion of 0.1 microgram/kg/min (see section 5.1). The lower loading dose of 6 microgram/kg is recommended for patients on concomitant intravenous vasodilators or inotropes or both at the start of the infusion. Higher loading doses within this range will produce a stronger haemodynamic response but may be associated with a transient increased incidence of adverse reactions. The response of the patient should be assessed with the loading dose or within 30 to 60 minutes of dose adjustment and as clinically indicated. If the response is deemed excessive (hypotension, tachycardia), the rate of the infusion may be decreased to 0.05 microgram/kg/min or discontinued (see section 4.4). If the initial dose is tolerated and an increased haemodynamic effect is required, the rate of the infusion can be increased to 0.2 microgram/kg/min.

The recommended duration of infusion in patients with acute decompensation of severe chronic heart failure is 24 hours. No signs of development of tolerance or rebound phenomena have been observed following discontinuation of Simdax infusion. Haemodynamic effects persist for at least 24 hours and may be seen up to 9 days after discontinuation of a 24-hour infusion (see section 4.4).

Experience of repeated administration of Simdax is limited. Experience with concomitant use of vasoactive agents, including inotropic agents (except digoxin) is limited. In the REVIVE programme, a lower loading dose (6 micrograms/kg) was administered with baseline concomitant vasoactive agents (see sections 4.4, 4.5 and 5.1).

Monitoring of treatment

Consistent with current medical practice, ECG, blood pressure and heart rate must be monitored during treatment and the urine output measured. Monitoring of these parameters for at least 3 days after the end of infusion or until the patient is clinically stable is recommended (see section 4.4). In patients with mild to moderate renal or mild to moderate hepatic impairment monitoring is recommended for at least 5 days.

Elderly

No dose adjustment is required for elderly patients.

Renal impairment

Simdax must be used with caution in patients with mild to moderate renal impairment. Simdax should not be used in patients with severe renal impairment (creatinine clearance <30 ml/min) (see sections 4.3, 4.4 and 5.2).

Hepatic impairment

Simdax must be used with caution in patients with mild to moderate hepatic impairment although no dose adjustment appears necessary for these patients. Simdax should not be used in patients with severe hepatic impairment (see section 4.3, 4.4 and 5.2).

Children

Simdax should not be administered to children and adolescents under 18 years of age (see sections 4.4 and 5.2).

The following table provides detailed infusion rates for both the loading and maintenance infusion doses of a 0.05 mg/ml preparation of Simdax infusion:

Patient's weight (kg)	Loading dose is given as an infusion over 10 minutes with the infusion rate (ml/h) below		Continuous infusion rate (ml/h)		
	Loading dose 6 microgram/kg	Loading dose 12 microgram/kg	0.05 microgram/kg/minute	0.1 microgram/kg/minute	0.2 microgram/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

The following table provides detailed infusion rates for both the loading and maintenance infusion doses for a 0.025 mg/ml preparation of Simdax infusion:

Patient's weight (kg)	Loading dose is given as an infusion over 10 min with the infusion rate (ml/h) below		Continuous infusion rate (ml/h)		
	Loading dose 6 microgram/kg	Loading dose 12 microgram/kg	0.05 microgram/kg/minute	0.1 microgram/kg/minute	0.2 microgram/kg/minute
40	58	115	5	10	19
50	72	144	6	12	24
60	86	173	7	14	29
70	101	202	8	17	34
80	115	230	10	19	38
90	130	259	11	22	43
100	144	288	12	24	48
110	158	317	13	26	53
120	173	346	14	29	58

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to levosimendan or to any of the excipients.
Severe hypotension and tachycardia (see sections 4.4 and 5.1). Significant mechanical obstructions affecting ventricular filling or outflow or both. Severe renal impairment (creatinine clearance <30 ml/min) and severe hepatic impairment. History of Torsades de Pointes.

4.4 Special warnings and special precautions for use

An initial haemodynamic effect of levosimendan may be a decrease in systolic and diastolic blood pressure, therefore, levosimendan should be used with caution in patients with low baseline systolic or diastolic blood pressure or those at risk for a hypotensive episode. More conservative dosing regimens are recommended for these patients. Physicians should tailor the dose and duration of therapy to the condition and response of the patient (see sections 4.2, 4.5 and 5.1).

Severe hypovolaemia should be corrected prior to levosimendan infusion. If excessive changes in blood pressure or heart rate are observed, the rate of infusion should be reduced or the infusion discontinued.

The exact duration of all haemodynamic effects has not been determined, however, the haemodynamic effects, generally last for 7-10 days. This is partly due to the presence of active metabolites, which reach their maximum plasma concentrations about 48 hours after the infusion has been stopped. Non-invasive monitoring for at least 4-5 days after the end of infusion is recommended. Monitoring is recommended to continue until the blood pressure reduction has reached its maximum and the blood pressure starts to increase again, and may need to be longer than 5 days if there are any signs of continuing blood pressure decrease, but can be shorter than 5 days if the patient is clinically stable. In patients with mild to moderate renal or mild to moderate hepatic impairment an extended period of monitoring maybe needed.

Simdax should be used cautiously in patients with mild to moderate renal impairment. Limited data on the elimination of the active metabolites are available in patients with impaired renal function. Impaired renal function may lead to increased concentrations of the active metabolites, which may result in a more pronounced and prolonged haemodynamic effect (see section 5.2).

Simdax should be used cautiously in patients with mild to moderate hepatic impairment. Impaired hepatic function may lead to prolonged exposure to the active metabolites, which may result in a more pronounced and prolonged haemodynamic effect (see section 5.2).

Simdax infusion may cause a decrease in serum potassium concentration. Thus, low serum potassium concentrations should be corrected prior to the administration of Simdax and serum potassium should be monitored during treatment. As with other medicinal products for heart failure, infusions of Simdax may be accompanied by decreases in haemoglobin and haematocrit and caution should be exercised in patients with ischaemic cardiovascular disease and concurrent anaemia.

Simdax infusion should be used cautiously in patients with tachycardia atrial fibrillation with rapid ventricular response or potentially life-threatening arrhythmias.

Experience with repeated administration of Simdax is limited. Experience with concomitant use of vasoactive agents, including inotropic agents (except digoxin), is limited. Benefit and risk should be assessed for the individual patient.

Simdax should be used cautiously and under close ECG monitoring in patients with ongoing coronary ischaemia, long QTc interval regardless of aetiology, or when given concomitantly with medicinal products that prolong the QTc interval (see section 4.9).

The use of levosimendan in cardiogenic shock has not been studied. No information is available on the use of Simdax in the following disorders: restrictive cardiomyopathy, hypertrophic cardiomyopathy, severe mitral valve insufficiency, myocardial rupture, cardiac tamponade, and right ventricular infarction

Simdax should not be administered to children as there is very limited experience of use in children and adolescent under 18 years of age (see section 5.2).

Limited experience is available on the use of Simdax in patients with heart failure after surgery, and in severe heart failure in patients awaiting heart transplantation.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Consistent with current medical practice, levosimendan should be used with caution when used with other intravenous vasoactive medicinal products due to a potentially increased risk of hypotension (see section 4.4).

No pharmacokinetic interactions have been observed in a population analysis of patients receiving digoxin and Simdax infusion. Simdax infusion can be used in patients receiving beta-blocking agents without loss of efficacy. Co-administration of isosorbide mononitrate and levosimendan in healthy volunteers resulted in significant potentiation of the orthostatic hypotensive response.

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy

There is no experience of using levosimendan in pregnant women. Animal studies have shown toxic effects on reproduction (see section 5.3). Therefore, levosimendan should be used in pregnant women only if the benefits for the mother outweigh the possible risks to the foetus.

Lactation

It is not known whether levosimendan is excreted in human milk. Studies in rats have shown excretion of levosimendan in breast milk, therefore women receiving levosimendan should not breastfeed.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Not applicable

4.8 Undesirable effects

In placebo-controlled clinical trials for ADHF (REVIVE programme), 53% of patients experienced adverse reactions, the most frequent of which were ventricular tachycardia, hypotension, and headache.

In a dobutamine-controlled clinical trial for ADHF (SURVIVE), 18% of patients experienced adverse reactions, the most frequent of which were ventricular tachycardia, atrial fibrillation, hypotension, ventricular extrasystoles, tachycardia, and headache.

The following table describes the adverse reactions observed in 1% or greater of patients during REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO, RUSSLAN, 300105, and 3001024 clinical trials. If the incidence of any particular event in an individual trial was greater than that seen across the other trials, then the higher incidence is reported in the table.

The events considered at least possibly related to levosimendan are displayed by system organ class and frequency, using the following convention: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100, < 1/10).

Table 3 Summary of Adverse Reactions SURVIVE Clinical Study, REVIVE Programme, and LIDO/RUSSLAN/300105/3001024 Clinical Studies combined		
Body System	Frequency	Preferred Term
Metabolism and nutrition disorders	Common	Hypokalaemia
Psychiatric disorders	Common	Insomnia
Nervous system disorders	Very Common	Headache
	Common	Dizziness
Cardiac disorders	Very Common	Ventricular Tachycardia
	Common	Atrial Fibrillation
		Tachycardia
		Ventricular Extrasystoles
		Cardiac Failure
		Myocardial Ischaemia
		Extrasystoles
Vascular disorders	Very Common	Hypotension
Gastrointestinal disorders	Common	Nausea
		Constipation
		Diarrhoea
		Vomiting
Investigations	Common	Haemoglobin Decreased

Post-marketing adverse reactions:

In post-marketing experience, ventricular fibrillation has been reported in patients being administered Simdax.

4.9 Overdose

Overdose of Simdax may induce hypotension and tachycardia. In clinical trials with Simdax, hypotension has been successfully treated with vasopressors (e.g. dopamine in patients with congestive heart failure and adrenaline in patients following cardiac surgery). Excessive decreases in cardiac filling pressures may limit the response to Simdax and can be treated with parenteral fluids. High doses (at or above 0.4 microgram/kg/min) and infusions over 24 hours increase the heart rate and are sometimes associated with prolongation of the QTc interval. In the event of an overdose of Simdax, continuous ECG monitoring, repeated determinations of serum electrolytes and invasive haemodynamic monitoring should be undertaken. Simdax overdose leads to increased plasma concentrations of the active metabolite, which may lead to a more pronounced and prolonged effect on heart rate requiring a corresponding extension of the observation period.

5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Other cardiac stimulants (calcium sensitisers), ATC code: C01CX08

Pharmacodynamic effects

Levosimendan enhances the calcium sensitivity of contractile proteins by binding to cardiac troponin C in a calcium-dependent manner. Levosimendan increases the contraction force but does not impair ventricular relaxation. In addition, levosimendan opens ATP-sensitive potassium channels in vascular smooth muscle, thus inducing vasodilatation of systemic and coronary arterial resistance vessels and systemic venous capacitance vessels. Levosimendan is a selective phosphodiesterase III inhibitor in vitro. The relevance of this at therapeutic concentrations is unclear. In patients with heart failure, the positive inotropic and vasodilatory actions of levosimendan result in an increased contractile force, and a reduction in both preload and afterload, without adversely affecting diastolic function. Levosimendan activates stunned myocardium in patients after PTCA or thrombolysis.

Haemodynamic studies in healthy volunteers and in patients with stable and unstable heart failure have shown a dose-dependent effect of levosimendan given intravenously as loading dose (3 micrograms/kg to 24 micrograms/kg) and continuous infusion (0.05 to 0.2 micrograms/kg per minute). Compared with placebo, levosimendan increased cardiac output, stroke volume, ejection fraction, and heart rate and reduced systolic blood pressure, diastolic blood pressure, pulmonary capillary wedge pressure, right atrial pressure, and peripheral vascular resistance.

Simdax infusion increases coronary blood flow in patients recovering from coronary surgery and improves myocardial perfusion in patients with heart failure. These benefits are achieved without a significant increase in myocardial oxygen consumption. Treatment with Simdax infusion significantly decreases circulating levels of endothelin-1 in patients with congestive heart failure. It does not increase plasma catecholamine levels at recommended infusion rates.

Clinical Trials

Simdax has been evaluated in clinical trials involving over 2800 heart failure patients. The efficacy and safety of Simdax for the treatment of ADHF were assessed in the following randomised, double-blind, multi-national clinical trials:

REVIVE Programme

REVIVE I

In a double-blind, placebo-controlled pilot study in 100 patients with ADHF who received a 24 hour infusion of Simdax, a beneficial response as measured by the clinical composite endpoint over placebo plus standard of care was observed in the Simdax-treated patients.

REVIVE II

A double-blind, placebo-controlled pivotal study in 600 patients who were administered a 10 minute loading dose of 6-12 microgram/kg followed by a protocol-specified stepped titration of levosimendan to 0.05-0.2 microgram/kg/minute for up to 24 hours that provided a benefit in clinical status in patients with ADHF who remained dyspnoeic after intravenous diuretic therapy.

The REVIVE clinical programme was designed to compare the effectiveness of levosimendan plus standard-of-care to placebo plus standard-of-care in the treatment of ADHF.

Inclusion criteria included patients hospitalised with ADHF, left ventricular ejection fraction less than or equal to 35% within the previous 12 months, and dyspnoea at rest. All baseline therapies were allowed, with the exception of intravenous milrinone. Exclusion criteria included severe obstruction of ventricular outflow tracts, cardiogenic shock, a systolic blood pressure of $\leq$ 90 mmHg or a heart rate $\geq$ 120 beats per minute (persistent for at least five minutes), or a requirement for mechanical ventilation.

The results of the primary endpoint demonstrated that a greater proportion of patients were categorised as improved with a smaller proportion of patients categorised as worsened (p-value 0.015) as measured by a clinical composite endpoint reflecting sustained benefits to clinical status over three time points: six hours, 24 hours and five days. B-type natriuretic peptide was significantly reduced vs. placebo and standard of care at 24 hours and through five days (p-value=0.001).

The Simdax group had a slightly higher, although not statistically significant, death rate compared with the control group at 90 days (15% vs. 12%). Post hoc analyses identified systolic blood pressure < 100 mmHg or diastolic blood pressure < 60 mmHg at baseline as factors increasing the mortality risk.

SURVIVE

A double-blind, double-dummy, parallel group, multicentre study comparing levosimendan vs. dobutamine evaluated 180 day mortality in 1327 patients with ADHF who required additional therapy after an inadequate response to intravenous diuretics or vasodilators. The patient population was generally similar to the patients in the REVIVE II study. However, patients without a previous history of heart failure were included (e.g., acute myocardial infarction), as were patients requiring mechanical ventilation. Approximately 90% of patients entered the trial due to dyspnoea at rest.

The results of SURVIVE did not demonstrate a statistically significant difference between levosimendan and dobutamine in all-cause mortality at 180 days (Hazard Ratio = 0.91 (95% CI [0.74, 1.13] p-value 0.401)). However, there was a numerical advantage in mortality at Day 5 (4% levosimendan vs. 6% dobutamine) for levosimendan. This advantage persisted through the 31-day period (12% levosimendan vs. 14% dobutamine) and was most prominent in those individuals who received baseline beta-blocker therapy. In both treatment groups, patients with low baseline blood pressure experienced higher rates of mortality than did those with higher baseline blood pressure.

LIDO

Levosimendan has been shown to lead to dose-dependent increases in cardiac output and stroke volume as well as dose-dependent decrease in pulmonary capillary wedge pressure, mean arterial pressure and total peripheral resistance.

In a double-blind multicentre trial, 203 patients with severe low output heart failure (ejection fraction $\leq$ 0.35, cardiac index <2.5 l/min/m², pulmonary capillary wedge pressure (PCWP)>15 mmHg) and in need of inotropic support received levosimendan (loading dose 24 microgram/kg over 10 minutes followed by a continuous infusion of 0.1-0.2 microgram/kg/min) or dobutamine (5-10 microgram/kg/min) for 24 hours. The aetiology of heart failure was ischaemic in 47% of the patients; 45% had idiopathic dilative cardiomyopathy. 76 % of the patients had dyspnoea at rest. Major exclusion criteria included systolic blood pressure below 90 mmHg and heart rate above 120 beats per minute. The primary endpoint was an increase in cardiac output by $\geq$ 30% and a simultaneous decrease of PCWP by $\geq$ 25% at 24 hours. This was reached in 28% of levosimendan treated patients compared with 15% after dobutamine treatment (p= 0.025). Sixty-eight percent of symptomatic patients had an improvement in their dyspnoea scores after levosimendan treatment, compared with 59% after dobutamine treatment. Improvement in fatigue scores were 63% and 47% after levosimendan and dobutamine treatment, respectively. All-cause 31-day mortality was 7.8% for levosimendan and 17% for dobutamine treated patients.

RUSSLAN

In a further double-blind multicentre trial carried out primarily to evaluate safety, 504 patients with decompensated heart failure after acute myocardial infarction who were assessed to require inotropic support were treated with levosimendan or placebo for 6 hours. There were no significant differences in the incidence of hypotension and ischaemia between the treatment groups.

No adverse effect on survival up to 6 months was observed in a retrospective analysis of the LIDO and RUSSLAN trials.

5.2 Pharmacokinetic properties

General

The pharmacokinetics of levosimendan are linear in the therapeutic dose range 0.05-0.2 microgram/kg/min.

Distribution

The volume of distribution of levosimendan (V_{ss}) is approximately 0.2 l/kg. Levosimendan is 97-98% bound to plasma proteins, primarily to albumin. For OR-1855 and OR-1896, the mean protein binding values were 39% and 42%, respectively in patients.

Metabolism

Levosimendan is completely metabolised and negligible amounts of unchanged parent drug are excreted in urine and faeces. Levosimendan is primarily metabolised by conjugation to cyclic or N-acetylated cysteinylglycine and cysteine conjugates. Approximately 5 % of the dose is metabolised in the intestine by reduction to aminophenylpyridazinone (OR-1855), which after re-absorption is metabolised by N-acetyltransferase to the active metabolite OR-1896. The acetylation level is genetically determined. In rapid acetylators, the concentrations of the metabolite OR-1896 are slightly higher than in slow acetylators. However, this has no implication for the clinical haemodynamic effect at recommended doses.

In systemic circulation the only significant detectable metabolites following levosimendan administration are OR-1855 and OR-1896. These metabolites in vivo reach equilibrium as a result of acetylation and de-acetylation metabolic pathways, which are governed by N-acetyl transferase-2, a polymorphic enzyme. In slow acetylators, the OR-1855 metabolite predominates, while in rapid acetylators the OR-1896 metabolite predominates. The sum of exposures for the two metabolites is similar among slow and rapid acetylators, and there is no difference in the haemodynamic effects between the two groups. The prolonged haemodynamic effects (lasting up to 7-9 days after discontinuation of a 24 hour Simdax infusion) are attributed to these metabolites.

In vitro studies have shown that levosimendan, OR-1855 and OR-1896 do not inhibit CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, or CYP3A4 at concentrations achieved by the recommended dosing. In addition levosimendan does not inhibit CYP1A1 and neither OR-1855 nor OR-1896 inhibit CYP2C9. The results of drug interaction studies in humans with warfarin, felodipine, and itraconazole confirmed that levosimendan does not inhibit CYP3A4 or CYP2C9, and metabolism of levosimendan is not affected by CYP3A inhibitors.

Elimination and excretion

Clearance is about 3.0 ml/min/kg and the half-life about 1 hour. 54 % of the dose is excreted in urine and 44 % in faeces. More than 95 % of the dose is excreted within one week. Negligible amounts (<0.05 % of the dose) are excreted as unchanged levosimendan in the urine. The circulating metabolites OR-1855 and OR-1896 are formed and eliminated slowly. Peak plasma concentration is reached about 2 days after termination of a levosimendan infusion. The half-lives of the metabolites are about 75-80 hours. Active metabolites of levosimendan, OR-1855 and OR-1896, undergo conjugation or renal filtration, and are excreted predominantly in urine.

Special populations

Children:

Levosimendan should not be administered to children (see section 4.4).

Limited data indicate that the pharmacokinetics of levosimendan after a single dose in children (age 3 month to 6 years) are similar to those in adults. The pharmacokinetics of the active metabolite have not been investigated in children.

Renal impairment: The pharmacokinetics of levosimendan have been studied in subjects with varying degrees of renal impairment who did not have heart failure. Exposure to levosimendan was similar in subjects with mild to moderate renal impairment and in subjects undergoing haemodialysis, while the exposure to levosimendan may be slightly lower in subjects with severe renal impairment.

Compared to healthy subjects, the unbound fraction of levosimendan appeared to be slightly increased, and AUCs of the metabolites (OR-1855 and OR-1896) were up to 170% higher in subjects with severe renal impairment and patients undergoing haemodialysis. The effects of mild and moderate renal impairment on the pharmacokinetics of OR-1855 and OR-1896 are expected to be less than those of severe renal impairment.

Levosimendan is not dialysable. While OR-1855 and OR-1896 are dialysable, the dialysis clearances are low (approximately 8-23 ml/min) and the net effect of a 4-hour dialysis session on the overall exposure to these metabolites is small.

Hepatic impairment: No differences in the pharmacokinetics or protein binding of levosimendan were found in subjects with mild or moderate cirrhosis versus healthy subjects. The pharmacokinetics of levosimendan, OR-1855 and OR-1896 are similar between healthy subjects and subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B), with the exception that elimination half-lives of OR-1855 and OR-1896 are slightly prolonged in subjects with moderate hepatic impairment.

Population analysis has shown no effects of age, ethnic origin or gender on the pharmacokinetics of levosimendan. However, the same analysis revealed that volume of distribution and total clearance are dependent on weight.

5.3 Preclinical safety data

Conventional studies on general toxicity and genotoxicity revealed no special hazard for humans in short term use.

In animal studies, levosimendan was not teratogenic, but it caused a generalised reduction in the degree of ossification in rat and rabbit foetuses with anomalous development of the supraoccipital bone in the rabbit. When administered before and during early pregnancy, levosimendan reduced fertility (decreased the number of corpora lutea and implantations) and exhibited developmental toxicity (decreased pups per litter and increased the number of early resorptions and post-implantation losses) in the female rat. The effects were seen at clinical exposure levels.

In animal studies, levosimendan was excreted into maternal milk.

6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Povidone
Citric Acid, anhydrous
Ethanol, anhydrous

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products or diluents except those stated in section 6.6.

6.3 Shelf life

3 years

After dilution

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 24 hours at 25°C.

From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2 to 8°C, unless dilution has taken place in controlled and validated aseptic conditions. Storage and in-use time after dilution should never exceed 24 hours.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C-8°C) Do not freeze.

The colour of the concentrate may turn to orange during storage, but there is no loss of potency and the product may be used until the indicated expiry date if storage instructions have been followed.

For storage conditions of the diluted medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and content of container

- 8 or 10 ml Type I glass vials
- Chlorobutyl or bromobutyl rubber closure with fluoropolymer coating

Pack sizes

- 1, 4, 10 vials of 5 ml
- 1, 4, 10 vials of 10 ml

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Simdax 2.5 mg/ml concentrate for solution for infusion is intended for single use only.

As for all parenteral medicinal products, inspect the diluted solution visually for particulate matter and discoloration prior to administration.

To prepare the 0.025 mg/ml infusion, mix 5 ml of Simdax 2.5 mg/ml concentrate for solution for infusion with 500 ml of 5 % glucose solution.

To prepare the 0.05 mg/ml infusion, mix 10 ml of Simdax 2.5 mg/ml concentrate for solution for infusion with 500 ml of 5% glucose solution.

The following medicinal products can be given simultaneously with Simdax in connected intravenous lines:

- Furosemide 10 mg/ml
- Digoxin 0.25 mg/ml
- Glyceryl trinitrate 0.1 mg/ml

7 DATE OF REVISION OF THE TEXT

11 June, 2010

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

