

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SİMENDAN 12.5 mg/5 ml I.V. infüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantr
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Konsantr çözeltinin her ml'si 2,5 mg levosimendan içerir.
Her 5 ml'lik flakon 12,5 mg levosimendan içerir.

Yardımcı maddeler:

Etanol (susuz) 785,00 mg/ml

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantr

Konsantr çözelti, kullanmadan önce seyreltilmesi gereken berrak, sarı veya turuncu renkte bir çözeltidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

SİMENDAN:

- Kalsiyum duyarlaştırıcı ve potasyum kanal açıcı etkisi ile inotropik desteğin gerekli görüldüğü durumlarda akut dekompanse kronik kalp yetmezliğinde ve koroner bypass cerrahisi sonrası destek tedavisinde endikedir.
- Akut dekompanse kronik kalp yetmezliğinde ve bypass sonrası destek tedavisinde infüzyon şeklinde 24 saate kadar kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi

SİMENDAN, sadece klinik kullanıma mahsustur. Uygulama, inotropik ajanların kullanımı için yeterli izleme imkanları ve uzmanlığı olan hastanelerde yapılmalıdır.

Pozoloji

Tedavinin dozu ve süresi, her hastanın klinik durumuna ve verdiği cevaba göre ayarlanmalıdır.

Tedaviye 10 dakikalık bir süre içinde infüzyonla verilen 6-12 (mcg/kg yükleme dozu ile başlanmalı ve bunu 0,1 mcg/kg/dak dozdaki sürekli infüzyon takip etmelidir.

İnfüzyonun başlangıcında hastalara, 6 mcg/kg'lık düşük yükleme dozu ile birlikte konkomitan IV vazodilatör veya inotropikler ya da her ikisi ile birlikte uygulanması önerilir.

Bu sınırlar içerisindeki yüksek yükleme dozu daha güçlü bir hemodinamik etki oluşturur, ancak yanı sıra daha yüksek bir geçici yan etki insidansını da beraberinde getirebilir.

Hastanın yükleme dozuna veya 30-60 dakika içerisinde doz ayarlamasına verdiği cevap değerlendirilmelidir. Eğer cevap aşırı olursa (hipotansiyon, taşikardi) infüzyon hızı 0,05 mcg/kg/dak olarak azaltılabilir veya infüzyon kesilebilir. Eğer başlangıç dozu tolere edilirse ve daha fazla bir hemodinamik etki gerekli görülürse infüzyon hızı 0,2 mcg/kg/dak olacak şekilde artırılabilir.

Ciddi kronik kalp yetersizliğinin akut dekompanseasyonu durumunda tavsiye edilen infüzyon süresi 24 saattir. SİMENDAN infüzyonunun kesilmesinden sonra herhangi bir tolerans gelişmesi olayı veya rebound fenomeni işareti gözlenmemiştir. Hemodinamik etkiler en az 24 saat devam eder ve 24 saatlik bir infüzyon sonrası 9 güne kadar gözlenebilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Uygulama sıklığı ve süresi:

SİMENDAN'ın tekrarlanan uygulaması konusunda deneyimler sınırlıdır. Digoksin hariç inotropik ajanları içeren vazoaktif ajanlarla birlikte kullanımı ile ilgili deneyimler sınırlıdır. REVIVE programında, tedavi başlangıcındaki vazoaktif ajanlarla birlikte daha düşük yükleme dozu (6 mikrogram/kg) uygulanmıştır.

Uygulama şekli:

SİMENDAN uygulanmadan önce seyreltilmelidir (Bkz. Bölüm 6.6). Seyreltme işlemi %5 glikoz çözeltisi ile yapılır.

İnfüzyon sadece intravenöz kullanım içindir ve periferik veya merkezi yol uygulanabilir.

Tedavinin izlenmesi

En son tıbbi deneyimlere bağlı olarak; tedavi süresince EKG, kan basıncı ve kalp atım hızı izlenmeli ve idrar miktarı ölçülmelidir. İnfüzyonun bitimini müteakip en az 3 gün süreyle veya hastanın klinik olarak stabilize olmasına kadar bu parametrelerin izlenmesi tavsiye edilir.

Hafif veya orta şiddette böbrek veya karaciğer bozukluğu olan hastalarda bu izlemenin 5 gün boyunca sürdürülmesi tavsiye olunur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek / Karaciğer yetmezliği:

SİMENDAN hafif ile orta şiddette böbrek bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

SİMENDAN ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi <30 ml/dak) kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.2).

SİMENDAN hafif ile orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır, ancak bu hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. SİMENDAN ciddi karaciğer yetmezliğinde kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4, ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

SİMENDAN çocuklara ve 18 yaş altındaki gençlere uygulanmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar için doz ayarlaması gerekli değildir.

Aşağıdaki tablo, **0,05 mg/ml'lik** SİMENDAN infüzyon preparatı için yükleme ve idame infüzyon dozları için detaylı infüzyon hızlarını vermektedir.

Hasta ağırlığı (kg)	Yükleme dozu, 10 dakikalık infüzyon hızı üzerinden aşağıda verilmiştir (ml/saat)		Sürekli infüzyon hızı (ml/saat)		
	6 mcg/kg'lık yükleme dozu	12 mcg/kg'lık yükleme dozu	0,05 mcg/kg/dak	0,1 mcg/kg/dak	0,2 mcg/kg/dak
40	29	59	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

Aşağıdaki tablo, **0,025 mg/ml'lik** SİMENDAN infüzyon preparatı için yükleme ve idame infüzyon dozları için detaylı infüzyon hızlarını vermektedir.

Hasta ağırlığı (kg)	Yükleme dozu, 10 dakikalık infüzyon hızı üzerinden aşağıda verilmiştir (ml/saat)		Sürekli infüzyon hızı (ml/saat)		
	6 mcg/kg'lık yükleme dozu	12 mcg/kg'lık yükleme dozu	0,05 mcg/kg/dak	0,1 mcg/kg/dak	0,2 mcg/kg/dak
40	58	115	5	10	19
50	72	144	6	12	24
60	86	173	7	14	29
70	101	202	8	17	35
80	58115	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 Kontrendikasyonlar

- Etkin madde ya da yardımcı maddelerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Ventriküle kan dolumunu veya çıkışını ya da her ikisini de etkileyen belirgin mekanik engellerde,
- Ciddi böbrek yetmezliğinde (kreatinin klerensi <30 ml/dak),
- Ciddi karaciğer yetmezliğinde,
- Ciddi hipotansiyon ve taşikardide (Bkz. Bölüm 5.1),
- Torsade de pointes geçmişi olanlarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Levosimendan'ın başlangıçtaki hemodinamik etkisi, sistolik ve diyastolik kan basıncında azalmaya sebep olabilir. Bu nedenle; levosimendan ile tedavi öncesinde düşük sistolik veya diyastolik basıncı olan hastalarda ya da hipotansiyon açısından risk taşıyan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Bu tür hastalar için daha tedbirli bir doz rejimi önerilir. Hekimler, duruma ve hastanın cevabına göre tedavi süresini ve dozu ayarlamalıdır.

Ciddi hipovoleminin, levosimendan infüzyonundan önce düzeltilmesi gerekmektedir. Eğer kan basıncı veya kalp hızında aşın değişme gözlenirse, infüzyon hızı azaltılmalı veya kesilmelidir. Kardiyak output ve pulmoner kapiller uç basınç üzerinde olumlu hemodinamik etkiler, 24 saatlik infüzyonun tamamlanmasından en az 24 saat sonrasına kadar sürer. Bütün hemodinamik etkilerin tam olarak devam etme süresi belirlenmemiştir. Bununla birlikte, kan basıncı üzerindeki etkiler genellikle 3-4 gün süreyle ve kalp hızı üzerindeki etkisi ise 7-9 gün süreyle devam eder. Bu durum kısmen, maksimum plazma konsantrasyonuna infüzyonun durdurulmasından yaklaşık 48 saat sonra ulaşan bir aktif metabolitin varlığına bağlıdır. İnfüzyonun bitimini müteakip en az 3 gün süreyle veya hastanın klinik olarak stabilize olmasına kadar non-invaziv izleme tavsiye edilir. Hafif veya orta şiddette böbrek veya karaciğer yetersizliği olan hastalarda bu izlemenin en azından 5 gün sürdürülmesi tavsiye olunur.

SİMENDAN hafif ve orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda aktif metabolitin eliminasyonu hakkında sınırlı sayıda veri mevcuttur. Bozuk renal fonksiyon, aktif metabolit konsantrasyonunun artmasına sebep olabilir, bu da hemodinamik parametreler üzerinde daha belirgin ve daha uzamış bir etki ile sonuçlanabilir (Bkz. Bölüm 5.2).

SİMENDAN, hafif veya orta şiddette karaciğer bozukluğu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Karaciğer fonksiyonları bozuk olan hastalarda aktif metabolitin eliminasyonu araştırılmıştır.

Bozuk karaciğer fonksiyonları, aktif metabolitlere maruziyet süresinin uzamasına yol açar ki, bu da hemodinamik parametreler üzerinde daha belirgin ve uzamış bir etki ile sonuçlanır (Bkz. Bölüm 5.2)

SİMENDAN infüzyon serum potasyum konsantrasyonunda azalmaya neden olabilir. Dolayısıyla, düşük serum potasyum konsantrasyonları SİMENDAN uygulamasından önce düzeltilmeli ve tedavi boyunca serum potasyumu izlenmelidir. Diğer kalp yetersizliği ilaçlarında da olduğu gibi, SİMENDAN infüzyonu sonrası hemoglobin ve hematokrit seviyelerinde düşme ortaya çıkabilir, bu nedenle iskemik kardiyovasküler hastalığı ve beraberinde anemisi olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

SİMENDAN infüzyonu taşikardi, çabuk ventriküler cevap veren atriyal fibrilasyon sorunu olan veya potansiyel olarak yaşamı tehdit eden aritmisi olan hastalarda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. SİMENDAN'ın tekrarlanan uygulamaları ile deneyim sınırlıdır. Diğer inotropik ajanları (digoksin hariç) içeren vazoaktif ajanların, levosimendan ile birlikte konkomitan kullanımları konusunda sınırlı bir deneyim vardır. Yarar ve risk durumu hasta bazında değerlendirilmelidir.

Kardiyak fonksiyonları ciddi şekilde bozulmuş hastalarda SİMENDAN uygulaması sırasında kardiyak output ve dolum basınçlarının sürekli olarak izlenmesi gerekmektedir.

SİMENDAN süregelen koroner iskemisi, veya etiyojisi ne olursa olsun QTc aralığı uzun olan hastalarda kullanılırken, veya QTc aralığını uzatan ilaçlarla birlikte uygulandığında dikkatli bir şekilde ve sıkı EKG gözlemi altında kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.9).

Levosimendanın kardiyojenik şokta kullanımı çalışılmamıştır. SİMENDAN'ın şu hastalıklarda kullanımı konusunda herhangi bir bilgi mevcut değildir: Restriktif kardiyomiyopati, hipertrofik kardiyomiyopati, ciddi mitral kapak yetersizliği, miyokard yırtılması, kardiyak tamponat, sağ ventrikül enfarktüsü.

Çocuklarda ve 18 yaş altı gençlerde SİMENDAN kullanımı hakkında çok az deneyim olması nedeniyle çocuklarda kullanılmamalıdır.

Cerrahi müdahale sonrası kalp yetersizliği olan hastalarda ve kalp transplantasyonu bekleyen hastalardaki ciddi kalp yetersizliğinde, SİMENDAN kullanımı ile sınırlı sayıda deneyim mevcuttur.

Bu tıbbi üründe hacmin 99,2% si kadar etanol (alkol) vardır; alkol bağımlılığı olanlar için zararlı olabilir. (???)

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

En son tıbbi deneyimlere bağlı olarak; levosimendan kullanımında hipotansiyondaki potansiyel artma riskine bağlı olarak diğer IV vazoaaktif tıbbi ürünlerle kullanılırken özel dikkat gösterilmelidir.

Aktif metabolitin eliminasyonu sağlıklı gönüllülerde değerlendirilmiştir. Bu gönüllülerde, levosimendanın aktif metaboliti, konjugasyona veya renal filtrasyona uğramıştır ve öncelikle idrar ile atılmaktadır. Bu metabolitin eliminasyonunu yavaşlatan her hangi bir ekstrinsik veya intrinsik faktör, hemodinamik parametreler üzerinde daha belirgin ve daha uzamış bir etki ile sonuçlanabilir.

Digoksin: Digoksin ve levosimendan infüzyonu uygulanan hastaların popülasyon analizinde farmakokinetik bir etkileşim gözlenmemiştir.

Beta blokerler: SİMENDAN infüzyonu, beta-bloker alan hastalarda herhangi bir etki kaybı olmadan kullanılabilir.

İsosorbid mononitrat: İsosorbid mononitrat ve levosimendanın sağlıklı gönüllülerde birlikte kullanımı ortostatik hipotansif cevabın belirgin şekilde potansiyalize olması sonucunu doğurmuştur.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonel/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Levosimendanın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Bu sebeple levosimendan, hamilelerde yalnızca anne için yararları fetus için potansiyel risklerden daha ağır basıyorsa kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Levosimendan'ın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Ancak ratlardaki çalışmalarda anne sütü ile levosimendan atıldığı gösterilmiştir. Bu nedenle levosimendan alanlar emizirmemelidir.

Üreme yeteneği (Fertilite)

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Klinik kullanıma mahsus bir ilaç olduğu için geçerli değildir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Plasebo kontrollü klinik çalışmalarda, advers reaksiyon görülen hastaların %53'ünde, en sık rastlanan yan etkiler ventriküler taşikardi, hipotansiyon ve baş ağrısıdır.

Dobutamin kontrollü klinik çalışmalarda, levosimendan ile advers reaksiyon görülen hastaların %18'inde, en sık rastlanan yan etkiler ventriküler taşikardi, atriyal fibrilasyon, hipotansiyon, ventriküler ekstrasistoller, taşikardi ve baş ağrısıdır.

Aşağıdaki sınıflandırma tüm klinik çalışmalar esnasında hastaların %1 veya daha fazlasında gözlenen yan etkileri göstermektedir.

Levosimendan ile ilgili olması muhtemel olan olaylar; çok yaygın (>1/10), yaygın (>1/100, <1/10) şeklinde sınıflandırılarak organ sistemleri ve sıklık olarak aşağıda belirtilmiştir.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın: Hipokalemi

Psikiyatrik hastalıkları:

Yaygın: Uykusuzluk

Sinir sistemi hastalıkları:

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Baş dönmesi

Kardiyak hastalıkları:

Çok yaygın: Ventriküler taşikardi

Yaygın: Atriyal fibrilasyon, taşikardi, ventriküler ekstrasistoller, kardiyak yetmezlik, miyokard iskemisi, ekstrasistoller

Vasküler hastalıkları:

Çok yaygın: Hipotansiyon

Gastrointestinal hastalıkları:

Yaygın: Bulantı, kabızlık, diyare, kusma

Araştırmalar:

Yaygın: Azalan hemoglobin

Pazarlama sonrası yan etkiler:

Pazarlama sonrası deneyimlerde, SİMENDAN uygulanan hastalarda çok seyrek ventriküler fibrilasyon rapor edilmiştir.

şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensupları herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)' ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Levosimendanın doz aşımı hipotansiyon ve taşikardi ortaya çıkarır. Levosimendan ile yürütölen klinik çalışmalarda, hipotansiyon vazopressör ajanlarla (örn. konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda dopamin ve kalp ameliyatı geçiren hastalarda adrenalin) başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir. Kalp dolun basıncındaki aşırı düşme levosimendana olan cevabı sınırlayabilir ve parenteral sıvılarla tedavi edilebilir. Yüksek dozlar (0,4 mikrogram/kg/dak. veya üzeri) ve 24 saati aşan infüzyonlar kalp atım hızını artırır ve bazı durumlarda QTc aralığının uzamasına yol açar. Bir SİMENDAN doz-aşımı durumunda, sürekli EKG takibi, serum elektrolitlerinin sıklıkla ölçümü ve invaziv hemodinamik takip göz önüne alınmalıdır. SİMENDAN doz-aşımı aktif metabolitin plazma konsantrasyonunda da artışa yol açar ki bu durum kalp atım hızı üzerinde daha belirgin ve uzamış bir etkiye neden olabilir, bu ise gözlem süresinin uygun bir süre daha uzatılmasını gerekli kılar.

5.FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Kardiyak stimulan (kalp glikozitleri hariç)

ATC kodu: C01CX08

Levosimendan, kardiyak troponin C'ye kalsiyum-bağımlı bir şekilde bağlanmak suretiyle, kontraktıl proteinlerin kalsiyuma olan hassasiyetini artırır. Levosimendan kontraksiyon gücünü artırırken ventriküler gevşemeyi bozmaz. İlaveten, levosimendan vasküler düz kaslardaki ATP-duyarlı potasyum kanallarını açar ve bu da sistemik ve koroner arteriyel rezistans damarlar ile sistemik venöz kapasitans damarlarda vazodilatasyon oluşturur. Levosimendan, *in-vitro* olarak, seçici bir fosfodiesteraz III inhibitörüdür. Bunun terapötik konsantrasyonlar ile ilişkisi ise belirsizdir. Kalp yetersizliği olan hastalarda levosimendan'ın pozitif inotropik ve vazodilatör etkileri, diastolik fonksiyon üzerinde ters bir etki yaratmaksızın, kasılma gücünde bir artış ve hem

preload ve hem de afterload'da azalma ortaya çıkar. Levosimendan, PTCA veya tromboliz sonrası hastalarda duyarsızlaşan miyokardı aktive eder.

Sağlıklı gönüllüler ile stabil ve stabil olmayan kalp yetmezliği olan hastalarda yapılan hemodinamik çalışmalar, yükleme dozu olarak intravenöz yoldan (3 mikrogram/kg ile 24 mikrogram/kg) ve sürekli infüzyon yoluyla (0,05–0,2 mikrogram/kg/dakika) verilen levosimendanın doza bağlı bir etkisi olduğunu göstermiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında levosimendan, kardiyak debiyi, atım hacmini, ejeksiyon fraksiyonunu ve kalp hızını arttırmış, sistolik kan basıncını, diyastolik kan basıncını, pulmoner kapiler kan basıncını, sağ atriyal basıncı ve periferel vasküler direnci düşürmüştür

Levosimendan uygulamasından sonra sistemik dolaşımda tespit edilebilen metabolitler OR-1855 ve OR-1896'dır. Bu metabolitler in-vivo olarak polimorfik bir enzim olan N-asetil transferaz-2 ile asetilasyon ve deasetilasyonu metabolik yolları sonucu dengeye ulaşırlar. Yavaş asetilleyicilerde OR-1855 metaboliti baskındır, hızlı asetilleyicilerde ise OR-1896 metaboliti baskındır. Bu iki metabolite olan maruziyetin toplamı, hızlı ve yavaş asetilatörler için benzerdir. Bu iki grup arasında hemodinamik etki olarak fark mevcut değildir. Uzamış hemodinamik etki (24 saatlik levosimendan infüzyonunun kesilmesinden sonra 7-9 gün süren etki), bu iki metabolite bağlanmaktadır.

SİMENDAN infüzyonu, koroner cerrahi sonrası hastalarda koroner kan akımını artırır ve kalp yetmezliği olan hastalarda miyokard perfüzyonunu düzeltir. Bu olumlu etkilerini, miyokardın oksijen tüketiminde belirgin bir artışa yol açmadan gösterir. SİMENDAN infüzyonu ile tedavi gören konjestif kalp yetmezliği hastalarında sirküle eden endotelin-1 düzeyinde belirgin bir düşme olmaktadır. Önerilen infüzyon hızlarında SİMENDAN plazma katekolamin düzeyini yükseltmez.

Klinik çalışmalar

Levosimendan, 2800'ün üzerinde kalp yetmezliği hastasının katıldığı klinik deneylerde değerlendirilmiştir. Aşağıdaki randomize, çift körlü, çok uluslu klinik deneylerde levosimendanın ADHF tedavisindeki etkililiği ve güvenilirliği değerlendirilmiştir:

REVIVE Programı

Klinik REVIVE programı iki klinik çalışmadan oluşmaktadır: Pivot çalışma olan REVIVE II çalışması ve bu pivot çalışma açısından gerekli hasta sayısını belirlemek için 24 saatlik Levosimendan infüzyonunun etkililiği ve güvenilirliğinin değerlendirilmesini amaçlayan REVIVE I adlı pilot çalışma.

REVIVE I

24 saatlik levosimendan infüzyonu alan 100 ADHF hastası üzerinde yürütülen çift körlü, plasebo kontrollü bir pilot çalışmada levosimendan ile tedavi edilen hastalarda klinik kompozit son nokta ile ölçüldüğü haliyle, plasebo ve beraberindeki standart bakımdan daha olumlu bir cevap gözlenmiştir.

Ölçülen klinik kompozit son nokta, hastanede kalınan beş gün boyunca kurtarma tedavisinin kullanımının, detaylı hasta değerlendirmesinin ve ölüm durumunun değerlendirilmesi yoluyla klinik durumdaki düzenli iyileşme veya kötüleşmenin sürekli olduğunu göstermiştir.

REVIVE II

İntravenöz diüretik tedavisinden sonra dispneik kalan ADFH hastalarının klinik durumunda yarar sağlayan, 10 dakika boyunca 6-12 mikrogram/kg'lık yükleme dozunun ardından protokol ile belirlendiği şekilde 24 saat'e kadar 0,05-0,2 mikrogram/kg/dak'lık kademeli levosimendan titrasyonunun uygulandığı 600 hasta üzerinde gerçekleştirilmiş çift körlü, plasebo kontrollü bir pivot çalışma.

Klinik REVIVE programı, ADHF tedavisinde levosimendanla birlikte standart bakım ile plaseboyla birlikte standart bakımı karşılaştırmak üzere tasarlanmıştır.

Kabul edilme kriterleri, son 12 ay içinde ADHF ile hastanede tedavi edilen, sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu %35'ten düşük veya bu orana eşit olan ve dinlenirken dispnesi olan hastaları içermektedir. İntravenöz milrinon haricindeki tüm başlangıç tedavilerine izin verilmiştir.

Hariç tutma kriterleri arasında ventrikül çıkım yolunda büyük orandaki tıkanıklık, kardiyojenik şok, < 90 mmHg düzeydeki sistolik kan basıncı ve > 120 atış/dak (en az beş dakika süreyle sürekli) kalp hızı veya bir mekanik ventilasyon gereksinimi yer almaktadır. Randomizasyondan önce hastalar aşağıdaki özelliklere göre nitelendirilmiştir: ortalama 116 mmHg'lık sistolik kan basıncı, yaklaşık %24'lük ortalama ejeksiyon fraksiyonu, 900 pikogram/ml'den büyük ortalama B tipi natriüretik peptid değerleri ve kalp yetmezliği tıbbi geçmişi.

Altı saat, 24 saat ve beş gün olmak üzere üç zaman noktası üzerinden klinik durumda uzun süreli yararları yansıtan klinik kompozit son nokta ile ölçüldüğü haliyle birincil son nokta sonuçları, hastaların büyük bir çoğunluğunun iyileşmiş olarak, az bir kısmının ise kötüleşmiş (p değeri 0,015) olarak kategorize edildiğini göstermiştir. B tipi natriüretik peptid, plaseboyla birlikte standart bakıma nazaran 24 saatte ve beş günde belirgin bir düşüş göstermiştir (p değeri=0,001).

Levosimendan grubunda, 90 günlük kontrol grubu ile karşılaştırıldığında biraz daha yüksek ancak istatistiksel olarak belirgin olmayan bir ölüm oranı ortaya çıkmıştır (%12'ye %15). Bu nedenle, bu gözlemlerle ilişkilendirilebilecek çoklu başlangıç ve randomizasyon faktörlerini değerlendirmek üzere analizler gerçekleştirilmiştir. ADHF hastalarında gerçekleştirilen önceki çalışmalar, başlangıç kan basıncı düşük olan hastalarda ölüm riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Posthoc analizlerinde <100 mmHg düzeyindeki sistolik kan basıncı ve <60 mmHg düzeyindeki diyastolik kan basıncı ölüm riskleri için sınır oluşturmaktadır.

SURVIVE

Levosimendan ile dobutaminin karşılaştırıldığı çift körlü, çift plasebolu, paralel gruplu, çok merkezli bu çalışmada intravenöz diüretiklere veya vazodilatörlere yeterli cevap verilmemesinin ardından ek bir tedaviye ihtiyaç duyan 1327 ADHF hastasında 180 günlük ölüm oranı

değerlendirilmiştir. Hasta popülasyonu genel olarak REVIVE II çalışmasındaki hasta popülasyonuna benzerdir. Ancak, önceden kalp yetmezliği geçmişi (örn: akut miyokard enfarktüsü) olmayan hastalar ve mekanik ventilasyon gerektiren hastalar dahil edilmiştir.

Hastaların yaklaşık %90'ı dinlenirken görülen dispneye bağlı olarak deneye girmiştir. SURVIVE çalışmasının sonuçları, 180 gündeki (nedeni ne olursa olsun) ölümler itibariyle levosimendan ve dobutamin arasında istatistiksel olarak belirgin bir fark göstermemiştir (HR - 0,91 (%95 CI [0,74, 1,13] p değeri 0,401)). Ancak levosimendan için 5. günde ölüm oranı itibariyle sayısal bir avantaj bulunmaktadır (%4 levosimendan - %6 dobutamin). Bu avantaj 31. güne kadar devam etmiş olup (%12 levosimendan - %14 dobutamin) kalp yetmezliği geçmişi olan hastalarda daha da yükselirken başlangıç beta bloker tedavisi gören hastalarda en belirgin düzeye çıkmıştır. Her iki tedavi grubunda da, düşük başlangıç kan basıncına sahip hastalarda yüksek başlangıç kan basıncına sahip olanlara göre daha yüksek ölüm oranı görülmüştür.

LIDO

Levosimendan'ın doz-bağımlı olarak, kardiyak output ve stroke volümde artışa, ve yine dozbağımlı olarak pulmoner kapiler uç basınçta, ortalama arteriyel basınçta ve toplam periferik rezistansta azalmaya yol açtığı gösterilmiştir.

Bir çift-kör, çok merkezli çalışmada, ciddi derecede düşük verim gösteren (ejeksiyon fraksiyonu < 0,35, kardiyak indeks < 2,5 l/dak/m², pulmoner kapiler uç basınç-PCWP>15 mm Hg) ve inotropik desteğe gereksinimi olan 203 kalp yetmezliği hastasına 24 saat süreyle levosimendan (10 dakika içinde 24 mikrogram/kg yükleme dozu ve arkasından 0,1-0,2 mikrogram/kg/dak. sürekli infüzyon) veya dobutamin (5-10 mikrogram/kg/dak.) uygulanmıştır. Hastaların %47'sinde kalp yetmezliğinin etiyojisi iskemik idi; %45 hastada idiyopatik dilatif kardiyomiyopati mevcuttu. Hastaların %76'sı istirahat halinde nefes darlığı çekiyordu. Çalışmaya almama kriterlerinin en önemlileri, 90 mm Hg altındaki sistolik kan basıncı ve dakikada 120 atışın üzerindeki kalp hızı idi. Çalışmadaki temel hedef nokta (endpoint), 24 saatte kardiyak verimde >%30 oranında bir artışa ve aynı zamanda PCWP'de >%25 civarında bir azalmaya ulaşmak olmuştur. Bu sonuca levosimendan tedavisi alan hastalardan %28'inde ve dobutamin verilenlerin %15'inde (p=0,025) ulaşılmıştır. Levosimendan tedavisinden sonra semptomatik hastaların %68'inde nefes darlığı skorlarında iyileşme gözlenmiştir, bu oran mukayese edildiğinde dobutamin tedavisi gören hastalarda %59 olmuştur. Yorgunluk skorunda, levosimendan ve dobutamin tedavisinden sonra, sırasıyla %63 ve %47 iyileşme görülmüştür. Tüm sebeplere bağlı 31 gün içindeki mortalite levosimendan tedavisi alan hastalar için %7,8 ve dobutamin için %17 olmuştur.

RUSLAN

Bir diğer çift-kör çok merkezli çalışma ile temel olarak güvenlilik (safety) değerlendirmeleri yapılmış olup bu çalışmada, akut miyokard enfarktüsü sonrası dekompanse kalp yetersizliği olan ve inotropik desteğe gerek gösterdiği kabul edilen 504 hastaya 6 saat süreyle levosimendan veya plasebo uygulanmıştır. Bu çalışmalarda tedavi grupları arasında, hipotansiyon ve iskemi

insidansları açısından belirgin bir fark gözlenmemiştir. LIDO ve RUSSLAN çalışmalarının retrospektif bir analizinde, 6 aya kadar olan bir süreç içinde hayatta kalma (survival) üzerinde herhangi bir ters etki gözlenmemiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Dağılım

Levosimendan'ın dağılım hacmi (Vss) yaklaşık 0,21/kg'dır. Levosimendan, başta albümin olmak üzere, %97-98 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Aktif metabolitler OR-1855 ve OR-1896 için hastalardaki plazma proteinlerine bağlanma oranı %39 ve %42'dir.

Biyotransformasyon

Levosimendan tamamen metabolize olur, göz ardı edilebilir miktardaki değişmemiş ilaç idrar ve feçesle atılır. Levosimendan büyük oranda konjugasyon yoluyla metabolize olarak siklik veya N-asetil sisteinilglisin ve sistein konjugatları oluşturur. Dozun yaklaşık %5'i barsaklarda indirgenerek aminofenilpiridazinon'a (OR-1855) çevrilir ki bu da reabsorbsiyon sonrası Nasetiltransferaz tarafından aktif metabolit OR-1896'ya metabolize edilir. Asetilasyon düzeyi genetik olarak belirlenir. Hızlı asetilleycilerde OR-1896 metabolitinin konsantrasyonu, yavaş asetilleycilere göre, hafif şekilde daha yüksektir. Ancak bunun, önerilen dozlarda klinik hemodinamik etki açısından bir sonuç doğurması söz konusu değildir.

In-vitro çalışmalar, levosimendan, OR-1855 ve OR-1896'nın önerilen dozlarda ulaşılan konsantrasyonlarda CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 veya CYP3A4 üzerinde inhibitör etkisinin olmadığını göstermektedir. Ayrıca, levosimendan CYP1A1'i, OR-1855 ile OR-1896 da CYP2C9' u inhibe etmemektedir. İnsanlarda varfarin, felodipin ve itrakonazol ile yapılan ilaç etkileşmeleri çalışmaları, levosimendanın CYP3A4 veya CYP2C9'u inhibe etmediğini ve levosimendan metabolizmasının CYP3A inhibitörleri tarafından etkilenmediğini göstermiştir.

Eliminasyon ve atılım:

Klerens, 3,0 ml/dak/kg dolaylarında ve yarı-ömür 1 saat civarındadır. Dozun %54'ü idrarla ve %44'ü feçesle atılır. Dozun %95'ten fazlası bir hafta içinde atılır. Gözardı edilebilecek miktar ise (dozun < %0,05'i) değişmemiş levosimendan olarak idrarla atılır. Dolaşımda olan OR-1855 ve OR-1896 metabolitleri yavaş bir şekilde oluşur, konjugasyon veya renal filtrasyona uğrar ve çoğunlukla idrar ile atılırlar. Plazma pik konsantrasyonlarına, levosimendan infüzyonunun bitmesinden sonraki 2 gün içinde ulaşılır. Metabolitlerin yarı-ömrü 75-80 saat dolaylarındadır.

Doğrusallık:

Levosimendan, 0,05-0,2 mikrogram/kg/dk terapötik doz aralığında lineer bir farmakokinetik göstermektedir.

Hastalardaki Karakteristik Özellikler

Pedivatrik Hastalar: Konjestif kalp yetmezliği olan iki grup pediatrik hastaya (Grup 1: 3-6 aylık yaşlar (N=5), Grup 2: 6 ay-6,5 yıl yaşlar (N=7)) 10 dakikalık intravenöz infüzyon yoluyla levosimendan uygulaması yapılmıştır (12 mikro gram/kg). İki grup arasındaki levosimendanın farmakokinetiği, benzer bulunmuştur. Pediatrik hastalardaki vücut ağırlığına normalize edilmiş klerensi ve dağılım hacmi %30' dur ve konjestif kalp yetmezliği olan hastalara göre 2 kat daha fazladır. Levosimendanın aktif metabolitleri olan OR-1855 ve OR- 1896 ölçülmemiştir. Levosimendan çocuklara uygulanmamalıdır.

Böbrek yetmezliği:

Levosimendan farmakokinetiği, çeşitli derecelerde böbrek yetmezliği olan, ama kalp yetmezliği olmayan gönüllülerde değerlendirilmiştir. Levosimendanın etkisi, hafif ve orta şiddette böbrek yetmezliği olan gönüllüler ve hemodiyaliz uygulanan gönüllülerde benzer olmuştur, ancak ağır böbrek yetmezliği olan gönüllülerde etkisi biraz daha az olabilir.

Sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında, levosimendanın bağlanmamış fraksiyonu hafif artmıştır ve metabolitlerin (OR-1855 ve OR-1896) AUC değerleri, ağır böbrek yetmezliği olan gönüllüler ve hemodiyaliz uygulanan gönüllülerde %170' e kadar daha yüksek bulunmuştur.

Hafif ve orta şiddette böbrek yetmezliğinin OR-1855 ve OR-1896' m farmakokinetiği üzerindeki etkisinin, ağır böbrek yetmezliğine göre daha az olması beklenmektedir. Levosimendan diyaliz ile uzaklaştırılmaz. OR-1855 ve OR-1896 diyaliz ile uzaklaştırılabilmektedir. Diyaliz klerensi düşüktür (yakl. 8-23 ml/dak.) ve 4 saatlik bir diyaliz seansının bu metabolitler üzerindeki etkisi düşüktür.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ve orta şiddette sirozu olan gönüllülerde levosimendanın farmakokinetiği veya protein bağlanması, sağlıklı gönüllülere göre farklı değerdir. Levosimendan, OR-1855 veya OR-1896'nın farmakokinetiği, orta karaciğer yetmezliği (Child-Pugh, B Sınıfı) olan gönüllülerde OR- 1855 ve OR-1876'nın yarı ömrünün hafif uzaması dışında benzerdir.

Popölasyon analizi yaş, ırk ve cinsin levosimendan farmakokinetiği üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığını göstermiştir. Bu arada aynı analiz, dağılım hacmi ve toplam klerensin vücut ağırlığına bağlı olduğunu ortaya koymuştur.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Genel toksisite ve genoloksisite konusunda yürütölen konvansiyonel çalışmalar, kısa süreli kullanımda insanlar için özel bir tehlike yaratmadığını ortaya koymuştur.

Hayvan çalışmalarında levosimendan teratojenik bulunmamıştır, fakat sıçan ve tavşan fetüslerinde kemikleşme derecesinde genel bir azalma ve tavşanlarda supraoksipital kemiğin gelişmesinde anomaliye sebep olmuştur. Gebelikten önce ve gebeliğin erken döneminde uygulandığında levosimendan dişi sıçanda doğurganlığı azaltmış (corpora lutea sayısını ve implantasyonları

azaltmış) ve toksisitede gelişme göstermiştir (bir batında doğan yavru sayısını azaltmış ve erken rezorbsiyon sayısını ve post-implantasyon kayıplarını artırmıştır). Etkiler klinik uygulama düzeylerinde görülmüştür. Hayvan deneylerinde levosimendan anne sütü ile atılmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Povidon

Sitrik asit (susuz)

Etanol (susuz)

6.2 Geçimsizlikler

Bu ilaç ürünü diğer ilaçlarla ve Bölüm 6.6'da belirtilenler dışındaki seyrelticilerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

Seyreltme sonrası

Kullanım sırasındaki fiziksel ve kimyasal stabilite 25 °C'de 24 saat için gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik bakış açısından ürün hemen kullanılmalıdır. Eğer hemen kullanılmaz ise, hazırlanmış ürünün kullanım öncesindeki muhafaza süresi ve şartları kullanıcının sorumluluğundadır. Dilüsyon kontrollü ve valide edilmiş aseptik şartlarda yapılmadıkça, bu şartlar normal olarak 2-8°C'de 24 saatten fazla olmamalıdır. Seyreltme sonrası saklama ve uygulamada geçen toplam süre asla 24 saati aşmamalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C- 8°C arasında (buzdolabında) saklayınız. Dondurmayınız.

Saklama sırasında konsantr çözeltilinin rengi turuncuya dönebilir, ancak saklama uyanlarına uygun şekilde depolanırsa potens kaybı olmaz ve ürün son kullanma tarihine kadar kullanılabilir.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

- Tip I cam flakon
- 20 mm teflon kaplı bromobutil tıpa ve şeffaf flip-off kapak
- Karton dış ambalaj ve kullanma talimatı

Kutu içeriği

5ml konsantr çözeltili içeren 1 flakon

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği“ ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

SİMENDAN sadece tek kullanım için hazırlanmıştır. Kullanmadan önce seyreltilmelidir.

Tüm parenteral ilaç ürünleri için yapıldığı gibi, kullanmadan önce seyreltilmiş çözelti partiküler madde ve renk kaybı açısından gözle kontrol edilmelidir.

0,025 mg/ml infüzyon hazırlamak için, 5 ml SİMENDAN 500 ml %5 glikoz çözeltisi ile karıştırılır.

0,05 mg/ml infüzyon hazırlamak için 10 ml SİMENDAN 500 ml %5 glikoz çözeltisi ile karıştırılır.

Aşağıdaki ilaçlar, bağlantılı intravenöz hatlar vasıtasıyla SİMENDAN ile aynı zamanda verilebilir.

- Furosemid 10 mg/ml
- Digoksin 0,25 mg/ml
- Gliseril trinitrat 0,1 mg/ml

7- RUHSAT SAHİBİ

POLİFARMA İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.

Vakıflar OSB Mahallesi,

Sanayi Caddesi, No:22/1

Ergene/TEKİRDAĞ

Tel : 0282 675 14 04

Faks : 0282 675 14 05

8- RUHSAT NUMARASI

2021/210

9- İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:16.07.2021

Ruhsat yenileme tarihi:

10- KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ