

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Simdax 2,5 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml του πυκνού διαλύματος περιέχει 2,5 mg levosimendan.

Ένα φιαλίδιο των 5 ml περιέχει 12,5 mg levosimendan.

Ένα φιαλίδιο των 10 ml περιέχει 25 mg levosimendan.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Το πυκνό διάλυμα είναι ένα διαυγές κίτρινο ή πορτοκαλί διάλυμα προς αραιώση πριν από τη χορήγηση.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Simdax ενδείκνυται για τη βραχεία θεραπεία της οξείας μη αντιρροπούμενης σοβαρής χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας (ADHF) σε καταστάσεις όπου η συμβατική θεραπεία δεν επαρκεί και σε περιπτώσεις όπου θεωρείται κατάλληλη η ινóτροπη υποστήριξη (βλέπε παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Simdax προορίζεται αποκλειστικά για νοσοκομειακή χρήση. Πρέπει να χορηγείται σε νοσοκομειακές μονάδες με επαρκή εξοπλισμό παρακολούθησης και εμπειρία στη χρήση ινóτροπων παραγόντων.

Μέθοδος χορήγησης

Το Simdax πρέπει να αραιώνεται πριν από τη χορήγηση (βλέπε παράγραφο 6.6).

Η έγχυση προορίζεται μόνο για ενδοφλέβια χρήση και μπορεί να γίνεται μέσω περιφερικής ή κεντρικής οδού.

Δοσολογία

Η δόση και η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να εξατομικεύονται σύμφωνα με την κλινική κατάσταση και την απόκριση του ασθενή.

Η αγωγή θα πρέπει να αρχίζει με δόση εφόδου 6-12 μικρογραμμάρια/kg με έγχυση διάρκειας πάνω από 10 λεπτά και να συνεχίζεται με συνεχή έγχυση 0,1 μικρογραμμάρια/kg/min (βλέπε παράγραφο 5.1). Η χαμηλότερη δόση εφόδου των 6 μικρογραμμάρια/kg συνιστάται σε ασθενείς υπό ταυτόχρονη ενδοφλέβια χορήγηση αγγειοδιασταλτικών ή ινóτροπων ή αμφοτέρων κατά την έναρξη της έγχυσης. Υψηλότερες δόσεις εφόδου εντός αυτού του εύρους θα επιτύχουν μεγαλύτερη αιμοδυναμική απόκριση αλλά ενδέχεται να συνοδεύονται από παροδικά αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών. Η ανταπόκριση του ασθενή πρέπει να εκτιμάται με τη δόση εφόδου ή εντός 30 έως 60 λεπτών από τη ρύθμιση της δόσης και ως ενδείκνυται κλινικά. Εφόσον η απόκριση

κρίνεται υπερβολική (υπόταση, ταχυκαρδία), ο ρυθμός της έγχυσης μπορεί να ελαττώνεται στα 0,05 μικρογραμμάρια/kg/min ή η έγχυση να διακόπτεται (βλέπε παράγραφο 4.4). Αν η αρχική δόση είναι ανεκτή και εάν απαιτείται ενίσχυση του αιμοδυναμικού αποτελέσματος, ο ρυθμός της έγχυσης μπορεί να αυξηθεί σε 0,2 μικρογραμμάρια/kg/min.

Η συνιστώμενη διάρκεια έγχυσης σε ασθενείς με οξεία μη αντιρροπούμενη σοβαρή χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια είναι 24 ώρες. Δεν έχουν παρατηρηθεί σημεία ανάπτυξης ανοχής ή φαινόμενα ενισχυμένης αντίδρασης (rebound) μετά από τη διακοπή της έγχυσης Simdax. Οι αιμοδυναμικές επιδράσεις διαρκούν επί τουλάχιστον 24 ώρες και μπορεί να είναι εμφανείς μέχρι και 9 ημέρες μετά τη διακοπή μίας 24ωρης έγχυσης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η εμπειρία από επαναλαμβανόμενη χορήγηση του Simdax είναι περιορισμένη. Η εμπειρία από παράλληλη χρήση άλλων αγγειοδραστικών παραγόντων συμπεριλαμβανομένων των ινóτροπων (εκτός της διγοξίνης) είναι περιορισμένη. Στο πρόγραμμα REVIVE χορηγήθηκε μικρότερη δόση εφόδου (6 μικρογραμμάρια/kg) με αρχική ταυτόχρονη χρήση αγγειοδραστικών παραγόντων (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.1).

Παρακολούθηση της θεραπείας

Σύμφωνα με την ισχύουσα ιατρική πρακτική, κατά τη διάρκεια της θεραπείας πρέπει να παρακολουθούνται το ΗΚΓ, η αρτηριακή πίεση και η καρδιακή συχνότητα και να εφαρμόζεται μέτρηση των αποβαλλομένων ούρων. Συνιστάται παρακολούθηση των παραμέτρων αυτών για τουλάχιστον 3 ημέρες μετά από το τέλος της έγχυσης ή μέχρι ο ασθενής να είναι κλινικά σταθερός (βλέπε παράγραφο 4.4). Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία συνιστάται παρακολούθηση για τουλάχιστον 5 ημέρες.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Νεφρική δυσλειτουργία

Το Simdax πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Το Simdax δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Simdax πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία αν και δε φαίνεται να είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης στους ασθενείς αυτούς. Το Simdax δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Παιδιά

Το Simdax δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ο πίνακας που ακολουθεί παρέχει λεπτομερώς τους ρυθμούς έγχυσης διαλύματος προς έγχυση Simdax 0,05 mg/ml τόσο για τις δόσεις εφόδου όσο και για τις δόσεις συντήρησης:

Πίνακας 1:

Βάρος ασθενή (kg)	Η δόση εφόδου χορηγήθηκε σε έγχυση άνω των 10 λεπτών σύμφωνα με τον κατωτέρω ρυθμό έγχυσης (ml/h)		Ρυθμός συνεχούς έγχυσης (ml/h)		
	Δόση εφόδου 6 μικρογραμμάρια/kg	Δόση εφόδου 12 μικρογραμμάρια/kg	0,05 μικρογραμμάρια/kg/λεπτό	0,1 μικρογραμμάρια/kg/λεπτό	0,2 μικρογραμμάρια/kg/λεπτό
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

Ο πίνακας που ακολουθεί παρέχει λεπτομερώς τους ρυθμούς έγχυσης διαλύματος έγχυσης Simdax 0,025 mg/ml τόσο για τις δόσεις εφόδου όσο και για τις δόσεις συντήρησης:

Πίνακας 2:

Βάρος ασθενή (kg)	Η δόση εφόδου χορηγήθηκε σε έγχυση άνω των 10 λεπτών σύμφωνα με τον κατωτέρω ρυθμό έγχυσης (ml/h)		Ρυθμός συνεχούς έγχυσης (ml/h)		
	Δόση εφόδου 6 μικρογραμμάρια/kg	Δόση εφόδου 12 μικρογραμμάρια/kg	0,05 μικρογραμμάρια/kg/λεπτό	0,1 μικρογραμμάρια/kg/λεπτό	0,2 μικρογραμμάρια/kg/λεπτό
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 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Σοβαρή υπόταση και ταχυκαρδία (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1). Σημαντικές μηχανικές αποφράξεις που επηρεάζουν την πλήρωση ή την παροχή των κοιλιών ή αμφοτέρα. Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Ιστορικό κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (Torsades de Pointes).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μία αρχική αιμοδυναμική επίδραση του levosimendan μπορεί να είναι μια μείωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης, ως εκ τούτου, το levosimendan πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με αρχική χαμηλή συστολική ή διαστολική αρτηριακή πίεση ή με κίνδυνο για υποτασικά επεισόδια. Σε αυτούς τους ασθενείς συνιστώνται συντηρητικότερα δοσολογικά σχήματα. Οι ιατροί πρέπει να εξατομικεύουν τη δοσολογία και τη διάρκεια της θεραπείας σύμφωνα με την κατάσταση και την ανταπόκριση του ασθενή (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.5 και 5.1).

Πριν από την έγχυση του levosimendan θα πρέπει να διορθώνεται σοβαρή υπογκαϊμία. Εάν παρατηρηθούν υπερβολικές μεταβολές στην αρτηριακή πίεση ή τον καρδιακό ρυθμό, θα πρέπει να μειωθεί ο ρυθμός έγχυσης ή να διακοπεί η έγχυση.

Η ακριβής διάρκεια όλων των αιμοδυναμικών επιδράσεων δεν έχει καθορισθεί, ωστόσο, οι αιμοδυναμικές δράσεις γενικά διαρκούν επί 7-10 ημέρες. Αυτό, εν μέρει οφείλεται στην παρουσία δραστικών μεταβολιτών, των οποίων η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνεται περίπου 48 ώρες μετά τη διακοπή της έγχυσης. Συνιστάται μη επεμβατική παρακολούθηση για τουλάχιστον 4-5 ημέρες μετά το τέλος της έγχυσης. Συνιστάται η συνέχιση της παρακολούθησης μέχρι την επίτευξη της μέγιστης μείωσης της αρτηριακής πίεσης και της επανεμφάνισης της αύξησης της αρτηριακής πίεσης και ενδέχεται να χρειάζεται παρακολούθηση μεγαλύτερη των 5 ημερών εφόσον υπάρχουν σημεία συνεχιζόμενης μείωσης της αρτηριακής πίεσης αλλά μπορεί να είναι μικρότερη των 5 ημερών εφόσον ο ασθενής είναι κλινικά σταθερός. Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία ενδέχεται να απαιτείται μία παρατεταμένη περίοδος παρακολούθησης.

Το Simdax θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία είναι διαθέσιμα περιορισμένα στοιχεία σχετικά με την απέκκριση των δραστικών μεταβολιτών. Η μειωμένη νεφρική λειτουργία ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις των μεταβολιτών, με ενδεχόμενο αποτέλεσμα μια περισσότερο ενισχυμένη και παρατεταμένη αιμοδυναμική επίδραση (βλέπε παράγραφο 5.2).

Το Simdax θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η μειωμένη ηπατική λειτουργία ενδέχεται να οδηγήσει σε παρατεταμένη έκθεση στους δραστικούς μεταβολίτες, με ενδεχόμενο αποτέλεσμα μια περισσότερο ενισχυμένη και παρατεταμένη αιμοδυναμική επίδραση (βλέπε παράγραφο 5.2).

Η έγχυση του Simdax ενδέχεται να προκαλέσει μείωση της συγκέντρωσης του καλίου στον ορό. Ως εκ τούτου, χαμηλές συγκεντρώσεις καλίου στον ορό θα πρέπει να διορθώνονται πριν από τη χορήγηση του Simdax, και το κάλιο του ορού να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Όπως συμβαίνει και με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για την καρδιακή ανεπάρκεια, η έγχυση του Simdax μπορεί να συνοδεύεται από ελάττωση της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη και απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο και συνυπάρχουσα αναιμία.

Η έγχυση του Simdax πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς με ταχυκαρδία, κολπική μαρμαρυγή με ταχεία κοιλιακή ανταπόκριση ή ενδεχομένως απειλητικές για τη ζωή αρρυθμίες.

Η εμπειρία από επαναλαμβανόμενη χορήγηση του Simdax είναι περιορισμένη. Η εμπειρία από παράλληλη χρήση άλλων αγγειοδραστικών παραγόντων συμπεριλαμβανομένων των ινóτροπων (εκτός της διγοξίνης) είναι περιορισμένη. Το όφελος και ο κίνδυνος θα πρέπει να αξιολογούνται για κάθε ασθενή ξεχωριστά.

Το Simdax πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και κάτω από στενή παρακολούθηση του ΗΚΓ σε ασθενείς με εξελισσόμενη στεφανιαία ισχαιμία, παράταση του διαστήματος QTc ανεξαρτήτως αιτιολογίας, ή όταν χορηγείται παράλληλα με φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QTc (βλέπε παράγραφο 4.9).

Η χρήση του levosimendan στη καρδιογενή καταπληξία δεν έχει μελετηθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Simdax στις ακόλουθες διαταραχές: περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια, υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, βαριά ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας, ρήξη μυοκαρδίου, καρδιακός επιπωματισμός και έμφραγμα δεξιάς κοιλίας.

Το Simdax δε θα πρέπει να χορηγείται σε παιδιά καθώς υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από τη χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών (βλέπε παράγραφο 5.2).

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από τη χρήση του Simdax σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια μετά από χειρουργική επέμβαση και σε βαριά καρδιακή ανεπάρκεια σε ασθενείς που αναμένουν μεταμόσχευση καρδιάς.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Σύμφωνα με την ισχύουσα ιατρική πρακτική, το levosimendan πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή όταν συγχωρηγείται με άλλα ενδοφλέβια αγγειοδραστικά φαρμακευτικά προϊόντα λόγω του ενδεχόμενου αυξημένου κινδύνου για υπόταση (βλέπε παράγραφο 4.4)

Σε ανάλυση πληθυσμού ασθενών που ελάμβαναν διγοξίνη και υποβάλλονταν σε έγχυση Simdax δεν παρατηρήθηκαν φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις. Η έγχυση Simdax μπορεί να εφαρμοσθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν βήτα-αποκλειστές χωρίς μείωση της αποτελεσματικότητας. Συγχωρήγηση μονονιτρικής ισοσορβιδής και levosimendan σε υγιείς εθελοντές επέφερε σημαντική ενίσχυση της ορθοστατικής υποτασικής ανταπόκρισης.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση levosimendan σε εγκύους γυναίκες. Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν τοξικές δράσεις στην αναπαραγωγή (βλέπε παράγραφο 5.3). Ως εκ τούτου, το levosimendan πρέπει να χρησιμοποιείται σε εγκύους γυναίκες μόνο αν τα οφέλη για τη μητέρα αντισταθμίζουν τους ενδεχόμενους κινδύνους για το έμβρυο.

Γαλουχία

Δεν είναι γνωστό εάν το levosimendan απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε αρουραίους έδειξαν απέκκριση του levosimendan στο γάλα, ως εκ τούτου γυναίκες που λαμβάνουν levosimendan δεν πρέπει να θηλάζουν.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν εφαρμόζεται.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες για την οξεία μη αντιρροπούμενη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (ADHF) (πρόγραμμα REVIVE), 53% των ασθενών εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες, οι συχνότερες των οποίων ήταν κοιλιακή ταχυκαρδία, υπόταση και κεφαλαλγία.

Σε μία ελεγχόμενη με δοβουταμίνη κλινική μελέτη (SURVIVE) για την οξεία μη αντιρροπούμενη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (ADHF), 18% των ασθενών εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες, οι συχνότερες των οποίων ήταν κοιλιακή ταχυκαρδία, κολπική μαρμαρυγή, υπόταση, κοιλιακές έκτακτες συστολές, ταχυκαρδία και κεφαλαλγία.

Ο κατωτέρω πίνακας περιγράφει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε ποσοστό ασθενών 1% ή μεγαλύτερο κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO, RUSSLAN, 300105 και 3001024. Εάν η συχνότητα εμφάνισης κάποιου

συγκεκριμένου περιστατικού σε μία μελέτη είναι μεγαλύτερη από ότι παρατηρήθηκε στις άλλες μελέτες, τότε αναφέρεται η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης στον πίνακα.

Τα περιστατικά που θεωρούνται τουλάχιστον πιθανώς συσχετιζόμενα με το levosimendan παρουσιάζονται κατά κατηγορία οργάνου συστήματος και ανάλογα με τη συχνότητα σύμφωνα με την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Πίνακας 3

Περίληψη των Ανεπιθύμητων Ενεργειών

Κλινική Μελέτη SURVIVE, Πρόγραμμα REVIVE και

Κλινικές Μελέτες LIDO/RUSSLAN/300105/3001024, συνδυασμένες

Όργανο συστήματος	Συχνότητα	Προτιμώμενος όρος
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές	Υποκαλιαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές Συχνές	Κεφαλαλγία Ζάλη
Καρδιακές διαταραχές	Πολύ συχνές Συχνές	Κοιλιακή Ταχυκαρδία Κολπική Μαρμαρυγή Ταχυκαρδία Κοιλιακές Έκτακτες Συστολές Καρδιακή Ανεπάρκεια Ισχαιμία Μυοκαρδίου Έκτακτες Συστολές
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές	Υπόταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Συχνές	Ναυτία Δυσκοιλιότητα Διάρροια Έμετος
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Μειωμένη Αιμοσφαιρίνη

Ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία:

Μετά την κυκλοφορία πολύ σπάνια αναφέρθηκε κοιλιακή μαρμαρυγή σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το Simdax.

4.9 Υπερδοσολογία

Υπέρβαση της δοσολογίας του Simdax μπορεί να προκαλέσει υπόταση και ταχυκαρδία. Σε κλινικές μελέτες με Simdax, η υπόταση αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με αγγειοσυσπαστικά (π.χ. ντοπαμίνη σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και αδρεναλίνη σε ασθενείς μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση). Υπερβολικές μειώσεις στις καρδιακές πιέσεις πλήρωσης ενδέχεται να περιορίσουν την ανταπόκριση στο Simdax και μπορεί να αντιμετωπισθούν με παρεντερική χορήγηση υγρών. Υψηλές δόσεις (0,4 μικρογραμμάρια/kg/min και άνω) και εγχύσεις πέραν των 24 ωρών αυξάνουν την καρδιακή συχνότητα και σχετίζονται μερικές φορές με παράταση του διαστήματος QTc. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας του Simdax, θα πρέπει να εφαρμόζονται συνεχής παρακολούθηση του ΗΚΓ, επανειλημμένες μετρήσεις ηλεκτρολυτών ορού και επεμβατική αιμοδυναμική παρακολούθηση. Υπερδοσολογία με Simdax οδηγεί σε αύξηση των συγκεντρώσεων του δραστικού μεταβολίτη στο πλάσμα, οι οποίες μπορεί να επιφέρουν πλέον έκδηλη και παρατεταμένη επίδραση στην καρδιακή συχνότητα, που απαιτεί αντίστοιχη παράταση του χρόνου παρακολούθησης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλοι καρδιακοί διεγέρτες (ευαισθητοποιητές ασβεστίου), κωδικός ATC: C01CX08.

Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Το levosimendan ενισχύει την ευαισθησία των συσταλτικών πρωτεϊνών στο ασβέστιο δεσμεύοντας την καρδιακή τροπονίνη C κατά ασβέστιο-εξαρτώμενο τρόπο. Το levosimendan αυξάνει την συσταλτική ισχύ αλλά δε διαταράσσει την κοιλιακή χάλαση. Επιπρόσθετα, το levosimendan ανοίγει διαύλους καλίου ευαίσθητους στο ATP στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων, προάγοντας έτσι την αγγειοδιαστολή των συστηματικών και στεφανιαίων αρτηριακών αντιστάσεων καθώς και των συστηματικών φλεβικών δεξαμενών. Το levosimendan είναι εκλεκτικός αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης III *in vitro*. Σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις η σημασία αυτού του μηχανισμού είναι ασαφής. Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, οι θετικές ινότροπες και αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες του levosimendan επιφέρουν αύξηση της συσταλτικής ισχύος και μείωση τόσο του προφορτίου όσο και του μεταφορτίου, χωρίς να επιδρούν αρνητικά στη διαστολική λειτουργία. Το levosimendan ενεργοποιεί το απενεργοποιημένο μυοκάρδιο σε ασθενείς μετά από αγγειοπλαστική στεφανιαίων αρτηριών (PTCA) ή θρομβόλυση.

Αιμοδυναμικές μελέτες σε υγιείς εθελοντές και σε ασθενείς με σταθερή και ασταθή καρδιακή ανεπάρκεια έδειξαν μία δόσοεξαρτώμενη δράση του levosimendan όταν χορηγείται ενδοφλεβίως ως δόση εφόδου (3 micrograms/kg έως 24 micrograms/kg) και ως συνεχής έγχυση (0,05 έως 0,2 micrograms/kg ανά λεπτό). Συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, το levosimendan αύξησε την καρδιακή παροχή, τον όγκο παλμού, το κλάσμα εξώθησης και το καρδιακό ρυθμό και ελάττωσε τη συστολική αρτηριακή πίεση, τη διαστολική αρτηριακή πίεση, την πίεση ενσφίνωσης πνευμονικών τριχοειδών, την πίεση του δεξιού κόλπου και την αγγειακή περιφερική αντίσταση.

Η έγχυση Simdax αυξάνει την ροή αίματος στα στεφανιαία αγγεία ασθενών που ανανήπτουν από χειρουργείο στεφανιαίων και βελτιώνει την αιμάτωση του μυοκαρδίου σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Τα οφέλη αυτά επιτυγχάνονται χωρίς σημαντική αύξηση της κατανάλωσης οξυγόνου από το μυοκάρδιο. Η θεραπεία με έγχυση Simdax ελαττώνει σημαντικά τα κυκλοφορούντα επίπεδα ενδοθηλίνης-1 σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Στους συνιστώμενους ρυθμούς έγχυσης δεν αυξάνει τα επίπεδα κατεχολαμινών στο πλάσμα.

Κλινικές μελέτες

Το Simdax εκτιμήθηκε σε κλινικές μελέτες στις οποίες εντάχθηκαν πάνω από 2.800 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Simdax για τη θεραπεία της οξείας μη αντιρροπούμενης χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας (ADHF) αξιολογήθηκαν στις ακόλουθες τυχαιοποιημένες, διπλές-τυφλές, διεθνείς κλινικές μελέτες:

Πρόγραμμα REVIVE

REVIVE I

Σε μία διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο πιλοτική μελέτη σε 100 ασθενείς με οξεία μη αντιρροπούμενη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (ADHF) που έλαβαν μια 24ωρη έγχυση Simdax, παρατηρήθηκε ευεργετική ανταπόκριση στους ασθενείς που έλαβαν Simdax όπως αυτή μετρήθηκε βάσει του σύνθετου κλινικού καταληκτικού σημείου συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν το εικονικό φάρμακο συν θεραπεία αναφοράς.

REVIVE II

Μία διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κύρια μελέτη σε 600 ασθενείς που έλαβαν για 10 λεπτά μία δόση εφόδου 6-12 microgram/kg που συνεχίστηκε με σταδιακή τιτλοποίηση του levosimendan όπως προέβλεπε το πρωτόκολλο σε 0,05-0,2 microgram/kg/λεπτό για έως και 24 ώρες κατέδειξε όφελος στην κλινική κατάσταση των ασθενών με ADHF που παρέμεναν δυσπνοιικοί μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση διουρητικής αγωγής.

Το κλινικό πρόγραμμα REVIVE σχεδιάστηκε για να συγκρίνει την αποτελεσματικότητα του levosimendan συν θεραπεία αναφοράς και του εικονικού φαρμάκου συν θεραπεία αναφοράς στην αντιμετώπιση της ADHF.

Τα κριτήρια εισαγωγής περιελάμβαναν ενδονοσοκομειακούς ασθενείς με ADHF, κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας μικρότερο ή ίσο του 35% τους τελευταίους 12 μήνες και δύσπνοια σε φάση ηρεμίας. Με εξαίρεση την ενδοφλέβια μιλιρινόνη, κάθε θεραπεία κατά την έναρξη της μελέτης ήταν επιτρεπτή. Τα κριτήρια αποκλεισμού περιελάμβαναν σοβαρού βαθμού απόφραξη του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας, καρδιογενή καταπληξία, συστολική αρτηριακή πίεση ≤ 90 mmHg ή καρδιακό ρυθμό ≥ 120 παλμούς ανά λεπτό (που επιμένουν για τουλάχιστον πέντε λεπτά) ή απαίτηση για μηχανική αναπνοή.

Τα αποτελέσματα του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου έδειξαν ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών κατηγοριοποιήθηκαν ως βελτιωμένοι με ένα μικρό ποσοστό ασθενών να κατηγοριοποιούνται ως επιδεινούμενοι (p-value 0,015) όπως μετρήθηκαν βάσει ενός σύνθετου κλινικού καταληκτικού σημείου που αντικατοπτρίζει το συνεχές όφελος στην κλινική κατάσταση στις εξής τρεις χρονικές φάσεις: έξι ώρες, 24 ώρες και πέντε ημέρες. Το νατριουρητικό πεπτιδίο τύπου-B (BNP) μειώθηκε σημαντικά έναντι του εικονικού φαρμάκου και της θεραπείας αναφοράς στις 24 ώρες και μέχρι τις πέντε ημέρες (p-value=0,001).

Η ομάδα Simdax είχε ένα ελαφρώς αυξημένο, εν τούτοις μη στατιστικά σημαντικό, ποσοστό θανάτων συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου στις 90 ημέρες (15% έναντι 12%). Οι εκ των υστέρων αναλύσεις κατέδειξαν τη συστολική αρτηριακή πίεση < 100 mmHg ή τη διαστολική αρτηριακή πίεση < 60 mmHg πριν από την έναρξη της θεραπείας ως παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο θνησιμότητας.

SURVIVE

Μία διπλή-τυφλή, με διπλό-εικονικό φάρμακο (double-dummy), παράλληλων ομάδων, πολυκεντρική μελέτη που συγκρίνει το levosimendan έναντι της δοβουταμίνης αξιολόγησε τη θνησιμότητα σε 180 ημέρες σε 1327 ασθενείς με ADHF που είχαν ανάγκη επιπλέον θεραπείας μετά από μη επαρκή απόκριση σε ενδοφλέβια διουρητικά ή αγγειοδιασταλτικά. Ο πληθυσμός των ασθενών ήταν γενικά παρόμοιος με αυτόν της μελέτης REVIVE II. Ωστόσο εντάχθηκαν ασθενείς χωρίς προηγούμενο ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας (π.χ. οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου), καθώς ήταν ασθενείς που χρειαζόνταν καρδιακή υποστήριξη. Περίπου 90% των ασθενών συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη λόγω δύσπνοιας σε φάση ηρεμίας.

Τα αποτελέσματα της SURVIVE δεν έδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των levosimendan και δοβουταμίνης σε θνησιμότητα κάθε αιτιολογίας σε 180 ημέρες {HR = 0,91 (95% CI [0,74, 1,13] p-value 0,401)}. Ωστόσο υπήρξε αριθμητικό πλεονέκτημα στη θνησιμότητα την Ημέρα 5 (4% levosimendan έναντι 6% δοβουταμίνης) για το levosimendan. Το πλεονέκτημα αυτό διατηρήθηκε για 31 ημέρες (12% levosimendan έναντι 14% δοβουταμίνη) και ήταν περισσότερο έκδηλο στα άτομα που έλαβαν αγωγή με β- αποκλειστές κατά την έναρξη της μελέτης. Σε αμφότερες τις ομάδες θεραπείας, οι ασθενείς με χαμηλή αρτηριακή πίεση κατά την έναρξη της μελέτης εμφάνισαν υψηλότερη συχνότητα θνησιμότητας συγκριτικά με εκείνους με υψηλότερη αρτηριακή πίεση κατά την έναρξη της μελέτης.

LIDO

Το levosimendan έχει δείχθει ότι προκαλεί δόσοεξαρτώμενη αύξηση της καρδιακής παροχής και του όγκου παλμού καθώς και δόσοεξαρτώμενη ελάττωση της πίεσης ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών, της μέσης αρτηριακής πίεσης και των ολικών περιφερικών αντιστάσεων.

Σε μία διπλή-τυφλή πολυκεντρική μελέτη, 203 ασθενείς με βαριά καρδιακή ανεπάρκεια με χαμηλή παροχή (κλάσμα εξώθησης $\leq 0,35$, καρδιακός δείκτης $< 2,5$ l/min/m², πίεση ενσφήνωσης πνευμονικών τριχοειδών (PCWP) > 15 mm Hg), που χρειαζόνταν ινóτροπη υποστήριξη έλαβαν levosimendan (δόση εφόδου 24 μικρογραμμάρια/kg μέσα σε 10 λεπτά και στη συνέχεια συνεχή έγχυση των 0,1-0,2 μικρογραμμάρια/kg/min) ή δοβουταμίνη (5-10 μικρογραμμάρια/kg/min) επί 24 ώρες. Η καρδιακή ανεπάρκεια ήταν ισχαιμικής αιτιολογίας στο 47% των ασθενών. 45 % των ασθενών είχαν ιδιοπαθή διατακτική μυοκαρδιοπάθεια. 76 % των ασθενών είχαν δύσπνοια σε κατάσταση ηρεμίας. Τα κυριότερα

κριτήρια αποκλεισμού συμπεριλάμβαναν συστολική αρτηριακή πίεση κάτω των 90 mm Hg και καρδιακή συχνότητα άνω των 120 παλμών ανά λεπτό. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η αύξηση της καρδιακής παροχής κατά $\geq 30\%$ και η ταυτόχρονη μείωση του PCWP κατά $\geq 25\%$ στις 24 ώρες. Αυτό επιτεύχθηκε στο 28 % των ασθενών που έλαβαν αγωγή με levosimendan συγκριτικά με το 15 % που έλαβαν δοβουταμίνη ($p=0,025$). Εξήντα οκτώ τοις εκατό των συμπτωματικών ασθενών παρουσίασαν βελτίωση της κλίμακας δύσπνοιας μετά από αγωγή με levosimendan, συγκριτικά με 59 % μετά από αγωγή με δοβουταμίνη. Η βελτίωση της κλίμακας κόπωσης ήταν 63 % και 47 % μετά από αγωγή με levosimendan και δοβουταμίνη, αντίστοιχα. Η θνησιμότητα από όλα τα αίτια μέσα σε 31 ημέρες ήταν 7,8 % για τους ασθενείς υπό levosimendan και 17 % για τους ασθενείς υπό δοβουταμίνη.

RUSSLAN

Σε μία άλλη διπλή-τυφλή πολυκεντρική μελέτη που διεξήχθη κυρίως για την εκτίμηση της ασφάλειας, 504 ασθενείς με μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου που κατ' εκτίμηση είχαν ανάγκη ινότροπης υποστήριξης αντιμετωπίστηκαν με levosimendan ή εικονικό φάρμακο επί 6 ώρες. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στην επίπτωση της υπότασης και της ισχαιμίας μεταξύ των ομάδων θεραπείας.

Σε αναδρομική ανάλυση των μελετών LIDO και RUSSLAN δεν παρατηρήθηκε ανεπιθύμητη επίδραση στην επιβίωση μέχρι 6 μήνες.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Γενικά

Η φαρμακοκινητική του levosimendan είναι γραμμική εντός του εύρους των θεραπευτικών δόσεων 0,05-0,2 μικρογραμμάρια/kg/min.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής του levosimendan (V_{ss}) είναι κατά προσέγγιση 0,2 l/kg. Το levosimendan συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος κατά 97-98 %, κυρίως με τη λευκωματίνη. Για τους OR-1855 και OR-1896, οι μέσες τιμές πρωτεϊνικής σύνδεσης στους ασθενείς ήταν 39% και 42% αντίστοιχα.

Μεταβολισμός

Το levosimendan μεταβολίζεται πλήρως και αμελητέες ποσότητες αναλλοίωτου μητρικού φαρμάκου απεκκρίνονται στα ούρα και τα κόπρανα. Το levosimendan μεταβολίζεται βασικά μέσω σύνδεσης με συζεύγματα κυκλικής ή N-ακετυλιωμένης κυστεινυλγλυκίνης και κυστεΐνης. Το 5% περίπου της δόσης μεταβολίζεται στο λεπτό έντερο μέσω αναγωγής σε αμινοφαινυλπυριδαζιμόνη (OR-1855), η οποία, μετά από επαναπορρόφηση μεταβολίζεται μέσω N-ακετυλτρανσφοράσης στο δραστικό μεταβολίτη OR-1896. Ο βαθμός ακετυλίωσης είναι καθορισμένος γενετικά. Στους ταχέως ακετυλιούντες, οι συγκεντρώσεις του μεταβολίτη OR-1896 είναι κατά τι υψηλότερες από όσο στους βραδέως ακετυλιούντες. Ωστόσο, στις συνιστώμενες δόσεις αυτό δεν έχει επίπτωση στο κλινικό αιμοδυναμικό αποτέλεσμα.

Οι μόνοι σημαντικοί μεταβολίτες που ανιχνεύονται στη συστηματική κυκλοφορία μετά από χορήγηση levosimendan είναι οι OR-1855 και OR-1896. *In vivo*, οι μεταβολίτες αυτοί φθάνουν σε ισορροπία ως αποτέλεσμα των μεταβολικών οδών ακετυλίωσης και απο-ακετυλίωσης, που καθοδηγούνται από τη N-ακετυλοτρανσφοράση-2, ένα πολυμορφικό ένζυμο. Στους βραδέως ακετυλιούντες, υπερσχύει ο μεταβολίτης OR-1855 ενώ στους ταχέως ακετυλιούντες, υπερσχύει ο μεταβολίτης OR-1896. Το άθροισμα των εκθέσεων για τους δύο μεταβολίτες είναι παρόμοιο σε βραδέως και ταχέως ακετυλιούντες και δεν υπάρχει διαφορά στα αιμοδυναμικά αποτελέσματα μεταξύ των δύο ομάδων. Τα παρατεταμένα αιμοδυναμικά αποτελέσματα (που διαρκούν μέχρι 7-9 ημέρες μετά τη διακοπή μίας 24ωρης έγχυσης Simdax) οφείλονται στους μεταβολίτες αυτούς.

Μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι το levosimendan, ο OR-1855 και ο OR-1896 δεν αναστέλλουν τα CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ή CYP3A4 σε συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται

με τη συνιστώμενη δοσολογία. Επιπλέον, το levosimendan δεν αναστέλλει το CYP1A1 και αμφότεροι οι OR-1855 και OR-1896 δεν αναστέλλουν το CYP2C9. Τα αποτελέσματα μελετών φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης σε ανθρώπους με βαρφαρίνη, φελοδιπίνη και ιτρακοναζόλη επιβεβαίωσαν ότι το levosimendan δεν αναστέλλει το CYP3A4 ή CYP2C9 και ο μεταβολισμός του levosimendan δεν επηρεάζεται από αναστολείς του CYP3A.

Αποβολή και απέκκριση

Η κάθαρση είναι περίπου 3,0 ml/min/kg και ο χρόνος ημιζωής περίπου 1 ώρα. Το 54 % της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα και το 44 % στα κόπρανα. Περισσότερο από το 95 % της δόσης απεκκρίνεται εντός μίας εβδομάδας. Αμελητέες ποσότητες (<0,05 % της δόσης) απεκκρίνονται στα ούρα ως αναλλοίωτο levosimendan. Οι κυκλοφορούντες μεταβολίτες OR-1855 και OR-1896 σχηματίζονται και αποβάλλονται βραδέως. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνεται περίπου 2 ημέρες μετά τη διακοπή έγχυσης levosimendan. Ο χρόνος ημιζωής των μεταβολιτών είναι περίπου 75-80 ώρες. Οι δραστικοί μεταβολίτες του levosimendan OR-1855 και OR-1896 υφίστανται σύζευξη ή νεφρική διύλιση και απεκκρίνονται κυρίως στα ούρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιά:

Το levosimendan δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά (βλέπε παράγραφο 4.4).

Περιορισμένα στοιχεία δείχνουν ότι η φαρμακοκινητική του levosimendan μετά από εφάπαξ δόση σε παιδιά (ηλικίας 3 μηνών έως 6 ετών) είναι παρόμοια με εκείνη των ενηλίκων. Η φαρμακοκινητική του δραστικού μεταβολίτη δεν έχει διερευνηθεί σε παιδιά.

Νεφρική δυσλειτουργία: Η φαρμακοκινητική του levosimendan μελετήθηκε σε άτομα με διαφορετικούς βαθμούς νεφρικής δυσλειτουργίας που δεν είχαν καρδιακή δυσλειτουργία. Η έκθεση στο levosimendan ήταν παρόμοια σε άτομα με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και άτομα που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, ενώ η έκθεση στο levosimendan ενδέχεται να είναι ελαφρώς χαμηλότερη σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Συγκριτικά με υγιείς εθελοντές, το μη δεσμευμένο κλάσμα του levosimendan ήταν ελαφρώς αυξημένο και οι AUCs των μεταβολιτών (OR-1855 και OR-1896) ήταν έως και 170% υψηλότερες σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση. Οι επιδράσεις της ήπιας και μέτριας νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική των OR-1855 και OR-1896 αναμένονται να είναι λιγότερες συγκριτικά με εκείνες της σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας.

Το levosimendan δεν αποβάλλεται με αιμοκάθαρση. Ενώ οι μεταβολίτες OR-1855 και OR-1896 αποβάλλονται με αιμοκάθαρση, ο βαθμός διύλισης είναι χαμηλός (περίπου 8-23 ml/min) και το καθαρό αποτέλεσμα μίας 4ωρης αιμοκάθαρσης στη συνολική έκθεση στους μεταβολίτες αυτούς είναι μικρό.

Ηπατική δυσλειτουργία: Δε βρέθηκαν διαφορές στη φαρμακοκινητική ή στην πρωτεϊνική σύνδεση του levosimendan σε άτομα με ήπια έως μέτρια κίρρωση συγκριτικά με τα υγιή άτομα. Η φαρμακοκινητική του levosimendan, του OR-1855 και του OR-1896 είναι παρόμοια μεταξύ υγιών ατόμων και ατόμων με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh τάξη B) με την εξαίρεση ότι οι χρόνοι ημιζωής απέκκρισης των OR-1855 και του OR-1896 είναι ελαφρώς παρατεταμένες σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Πληθυσμιακή ανάλυση έδειξε ότι η φαρμακοκινητική του levosimendan δεν επηρεάζεται από την ηλικία, την εθνικότητα, ή το φύλο. Ωστόσο, η ίδια ανάλυση ανέδειξε ότι ο όγκος κατανομής και η ολική κάθαρση εξαρτώνται από το σωματικό βάρος.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Συμβατικές μελέτες γενικής τοξικότητας και γονοτοξικότητας δεν έδειξαν ειδικό κίνδυνο για τον άνθρωπο κατά τη βραχείας διάρκειας χρήση.

Σε μελέτες σε πειραματόζωα, το levosimendan δεν ήταν τερατογόνο, αλλά προκάλεσε γενικευμένη μείωση του βαθμού οστεοποίησης σε έμβρυα αρουραίου και κονίκλου και ανώμαλη ανάπτυξη του υπερνιακού οστού στον κόνικλο. Όταν χορηγήθηκε πριν και κατά τη διάρκεια πρώιμου σταδίου κύησης, το levosimendan μείωσε τη γονιμότητα (ελάττωσε τον αριθμό των ωχρών σωματίων και των εμφυτεύσεων) και έδειξε τοξικότητα στην ανάπτυξη (μείωσε τον αριθμό των νεογνών ανά τοκετό και αύξησε τον αριθμό των πρώιμων απορροφήσεων και των απωλειών μετά από εμφύτευση) στο θηλυκό αρουραίο. Τα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε επίπεδα κλινικής έκθεσης.

Σε μελέτες σε πειραματόζωα, το levosimendan απεκκρίθηκε στο μητρικό γάλα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Povidone
Citric Acid, anhydrous
Ethanol, anhydrous

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ή διαλύτες εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Μετά την αραιώση

Χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί για 24 ώρες στους 25°C.

Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Αν δε χρησιμοποιηθεί άμεσα, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και, κανονικά, δεν πρέπει να παρατείνονται πέραν των 24 ωρών στους 2^o - 8^oC, εκτός αν η αραιώση έχει λάβει χώρα σε ελεγχόμενες και εγγυημένα άσηπτες συνθήκες. Η φύλαξη και ο χρόνος χρήσης μετά την αραιώση δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να υπερβαίνει τις 24 ώρες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο(2^o - 8^oC). Μην καταψύχετε.

Το χρώμα του πυκνού διαλύματος μπορεί κατά τη διάρκεια της φύλαξης να μεταβληθεί σε πορτοκαλί, αλλά δεν υπάρχει απώλεια ισχύος και το προϊόν μπορεί να χρησιμοποιηθεί μέχρι την αναγραφόμενη ημερομηνία λήξης εφόσον έχουν τηρηθεί οι οδηγίες φύλαξης.

Για τις συνθήκες διατήρησης του αραιωμένου φαρμακευτικού προϊόντος βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

³⁵/₁₇ Γυάλινα (τύπου 1) φιαλίδια των 8 ή 10 ml.

³⁵/₁₇ Ελαστικό πόμα από χλωροβουτύλιο με επικάλυψη από φθοροπολυμερές.

Μεγέθη συσκευασίας

³⁵/₁₇ 1, 4, 10 φιαλίδια των 5 ml

³⁵/₁₇ 1, 4, 10 φιαλίδια των 10 ml

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση Simdax 2,5 mg/ml προορίζεται για μία χρήση μόνο.

Όπως ισχύει για όλα τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα, το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να ελέγχεται οπτικά για μικροσωματίδια και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση.

Για να προετοιμάσετε την έγχυση των 0,025 mg/ml, αναμίξτε 5 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση Simdax 2,5 mg/ml με 500 ml διαλύματος γλυκόζης 5 %.

Για να προετοιμάσετε την έγχυση των 0,05 mg/ml, αναμίξτε 10 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση Simdax 2,5 mg/ml με 500 ml διαλύματος γλυκόζης 5 %.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που ακολουθούν μπορούν να χορηγούνται ταυτόχρονα με Simdax σε συνδεδεμένες ενδοφλεβίως γραμμές:

$^{35}_{17}$ Φουροσεμίδη 10 mg/ml

$^{35}_{17}$ Διγοξίνη 0,25 mg/ml

$^{35}_{17}$ Τρινιτρική γλυκερίνη 0,1 mg/ml

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Orion Corporation
Orionintie 1,
FI-02200 Espoo
Φινλανδία

Τοπικός αντιπρόσωπος του Κατόχου Αδείας Κυκλοφορίας στην Ελλάδα:

Orion Pharma Hellas M.E.Π.Ε.
Λεωφόρος Ποσειδώνος 17,
17456 Άλιμος

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

67237

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

15/06/2001/31/10/2006

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ