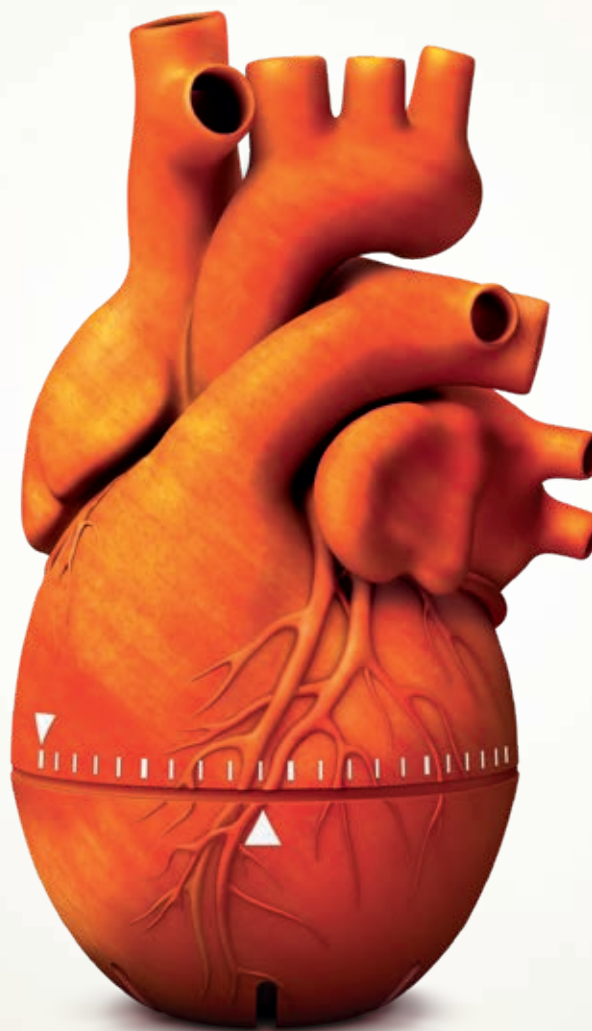


SIMDAX[®] – ZEITGEWINN, WENN'S DRAUF ANKOMMT



Basisinformation
für Klinikapotheken

 Manufactured in Finland

ORION
PHARMA

LEVOSIMENDAN – DER WIRKSTOFF VON SIMDAX®

Levosimendan ist ein Calcium-Sensitizer und Kaliumkanal-Aktivator.
Der Wirkstoff wurde für die Behandlung der akut dekompenzierten Herzinsuffizienz entwickelt.¹

SIMDAX® zeichnet sich durch ein multimodales Wirkprofil aus, im Vordergrund steht die positiv inotrope Wirkung.



Positive Inotropie

Als Calcium-Sensitizer erhöht Levosimendan die Empfindlichkeit der kontraktilen Elemente für Calcium und steigert auf diesem Weg die kardiale Kontraktionskraft, ohne den Sauerstoffverbrauch zu erhöhen.^{1,2,3}

Kardioprotektion

Über die Öffnung mitochondrialer Kaliumkanäle werden bei kritischen Zuständen wie Ischämie oder Reperfusion zellprotektive Signalwege aktiviert, die das Ausmaß potenzieller Zellschädigung eindämmen und die Myokardzellen schützen.^{2,4}

Vasodilatation

Levosimendan aktiviert ATP-sensitive Kaliumkanäle in der glatten Gefäßmuskulatur. Die dadurch induzierte Gefäßerweiterung führt zu einer Senkung der Vor- und Nachlast sowie verbesserter Organperfusion.^{1,2}

Klinische Effekte

- Verbesserung der Symptome der akuten Herzinsuffizienz^{2,5}
- Verbesserung der Hämodynamik ohne signifikante Erhöhung des O₂-Verbrauchs^{2,5}
- Nachhaltige Wirkung durch den aktiven Metaboliten^{2,5}
- Keine Wirkabschwächung bei Patienten unter β -Blockade^{2,5}
- Keine Beeinträchtigung der diastolischen Funktion^{2,5}

Hämodynamische Effekte²

Pulmonalkapillärer Verschlussdruck	↓↓↓
Cardiac Index	↑↑
Systemischer Gefäßwiderstand	↓↓
Pulmonaler Gefäßwiderstand	↓↓
↓ gesenkt ↑ erhöht	

WELCHE PATIENTEN KOMMEN FÜR DIE BEHANDLUNG MIT SIMDAX® IN BETRACHT?

Durch die schonende Inotropie ist SIMDAX® insbesondere für Risikopatienten mit niedriger LVEF ($\leq 35\%$) geeignet, wie zum Beispiel

- Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz.¹
- herzinsuffiziente Patienten im kardio-chirurgischen Setting (Bypass-Operation, Low-cardiac-output-Syndrom).^{6,7}
- Patienten mit fortgeschrittener chronischer Herzinsuffizienz (wiederholte Dekompensationen).⁸



Über den Einsatz von Levosimendan wurde darüber hinaus in weiteren klinischen Situationen berichtet:

- kardiogener Schock^{9,10}
- septischer Schock^{11,12,13}
- Rechtsherzinsuffizienz^{14,15}
- ECLS-Weaning^{16,17}
- Takotsubo-Kardiomyopathie^{18,19}
- Weaning vom Respirator^{20,21}
- herzinsuffiziente Patienten im nicht-kardiochirurgischen Setting^{22,23}

SIMDAX®: PHARMAKOKINETIK UND -DYNAMIK

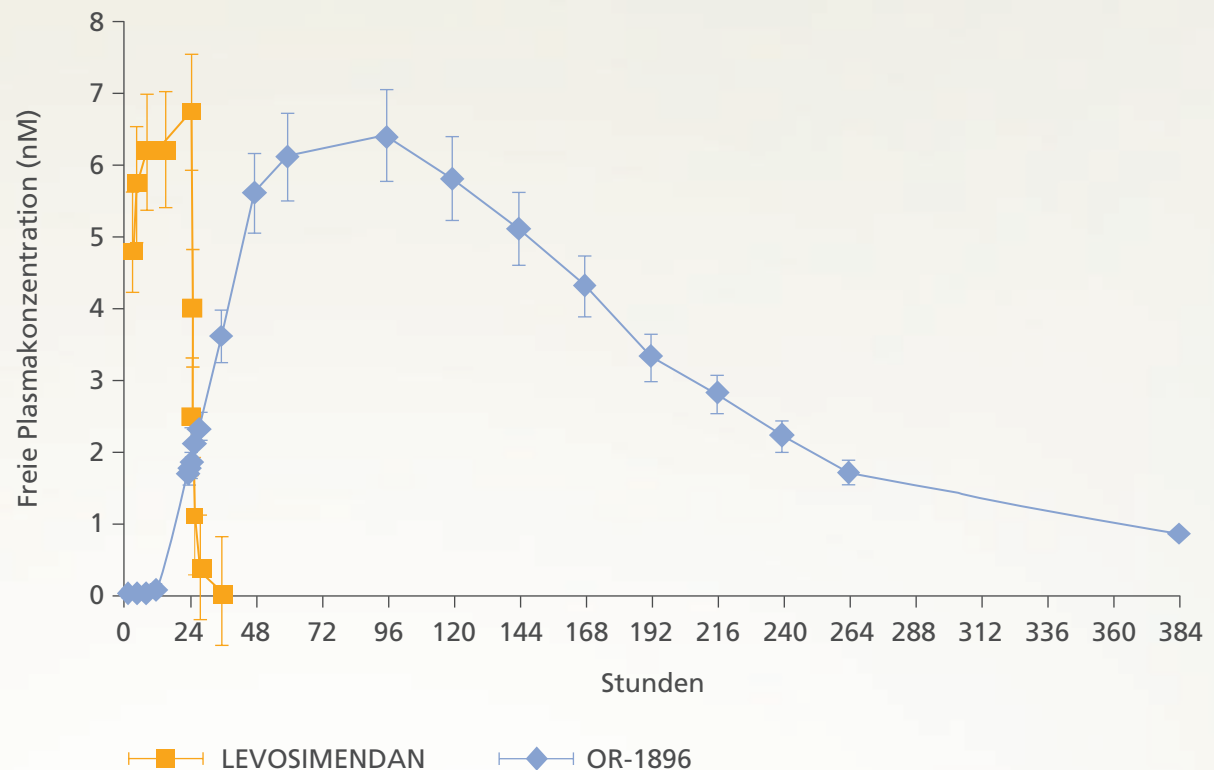
Merkmale der Verstoffwechselung von Levosimendan

Levosimendan wird vollständig metabolisiert. Der wesentliche Teil der Metaboliten entsteht Glutathion-abhängig. Nur geringe Mengen werden als unveränderte Ausgangssubstanz über Urin und Fäzes ausgeschieden. Rund 5 % des verabreichten Levosimendan werden im Darm erst zum Metaboliten OR-1855 und nach Reabsorption zum aktiven Metaboliten OR-1896 N-acetyliert.¹

Der Metabolit OR-1896 weist hämodynamische und pharmakologische Eigenschaften auf, die denen des Levosimendan sehr ähneln.^{2,3,4}

Während Levosimendan eine Halbwertszeit von etwa 1 Stunde besitzt, beträgt diese für die Metaboliten circa 80 Stunden. Levosimendan zeichnet sich durch eine hohe Plasmaeiweißbindung aus (97 %), die der Metaboliten beläuft sich auf ungefähr 40 %.¹

Freie Plasmakonzentrationen von Levosimendan und OR-1896 während und nach einer 24-Stunden-Infusion⁵



SIMDAX®: PHARMAKOKINETIK UND -DYNAMIK

Pharmakokinetische Parameter von Levosimendan und seinem aktiven Metaboliten OR-1896 bei herzinsuffizienten Patienten mit NYHA III–IV^{5,6,7}

Parameter	LEVOSIMENDAN	Metabolit OR-1896
$t_{1/2el}$ (h)	1,1–1,4	77,4–81,3
CL_{tot} (l/h/kg)	0,18–0,22	na
V_c (l/kg)	0,33–0,39	na
Eiweißbindung (%)	97	42

$t_{1/2el}$ = Terminale Eliminationshalbwertszeit

CL_{tot} = Gesamt-Clearance

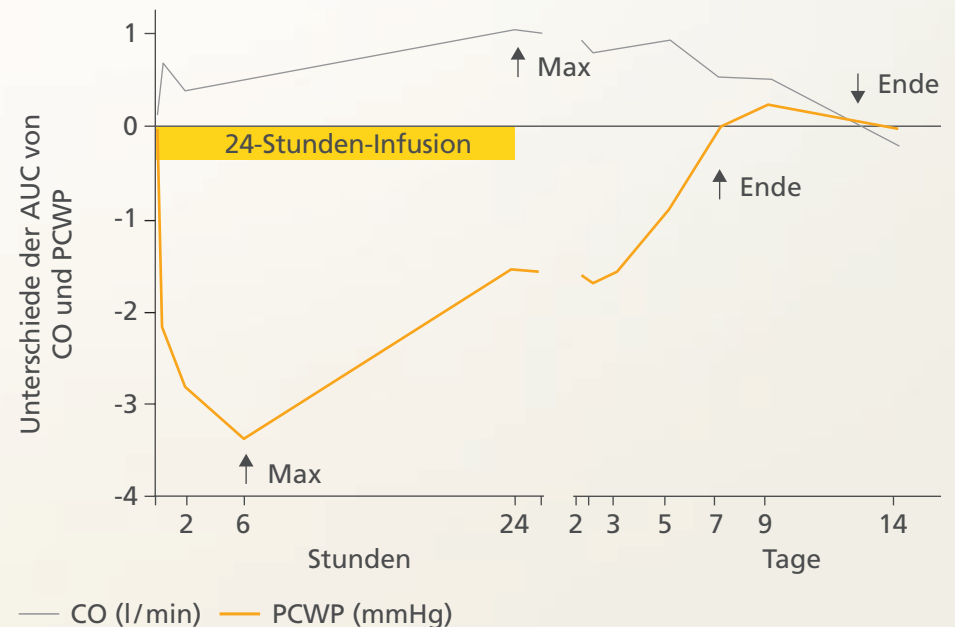
V_c = Verteilungsvolumen, basierend auf der Area Under the Curve (AUC)

na = not assessed

Lang anhaltende hämodynamische Effekte

Diese pharmakokinetischen Besonderheiten sind ein wesentlicher Grund dafür, dass die hämodynamische Wirkung bis zu 7 Tage (und teilweise länger) nach Beendigung der 24-Stunden-SIMDAX®-Infusion anhält.⁸

Verlauf von Cardiac Output und Wedge-Druck⁸



CO = Herzminutenvolumen (Cardiac Output)

PCWP = pulmonalkapillärer Verschlussdruck (Pulmonary Capillary Wedge Pressure)

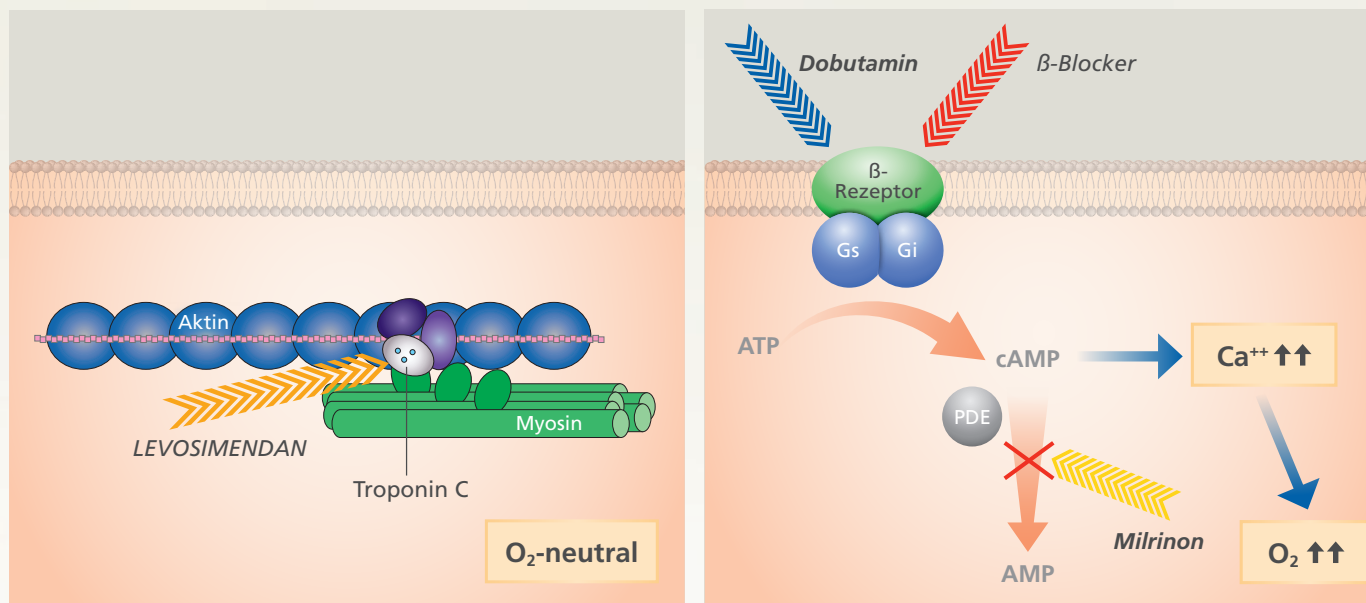
SIMDAX®: DER INOTROPE WIRKMECHANISMUS

Worin unterscheidet sich SIMDAX® von anderen Inotropika?

Im Gegensatz zu Katecholaminen und PDE-III-Inhibitoren entfaltet Levosimendan seine positiv-inotrope Wirkung direkt, d. h. ohne Vermittlung eines „second messengers“ wie cAMP, durch Sensibilisierung des kardiospezifischen Troponin C für Calcium. Levosimendan stabilisiert die aktive Konformation des Troponin-Tropomyosin-Komplexes, was die Aktin-Myosin-Querbrückenbildung verbessert und damit zu einer höheren Kraftentwicklung der kontraktilen Elemente der Herzmuskelzelle führt. Dieser Vorgang ist von der intrazellulären Calciumkonzentration abhängig und findet daher nur in der Systole statt. Da die Amplitude des Calciumgradienten durch Levosimendan nicht verändert wird, kommt es zu keiner negativen Einflussnahme auf die diastolische Funktion.^{1,2,3} Im Vergleich zu allen anderen positiv inotropen Medikamenten erfolgt kein Mehrverbrauch von Sauerstoff.^{4,5}

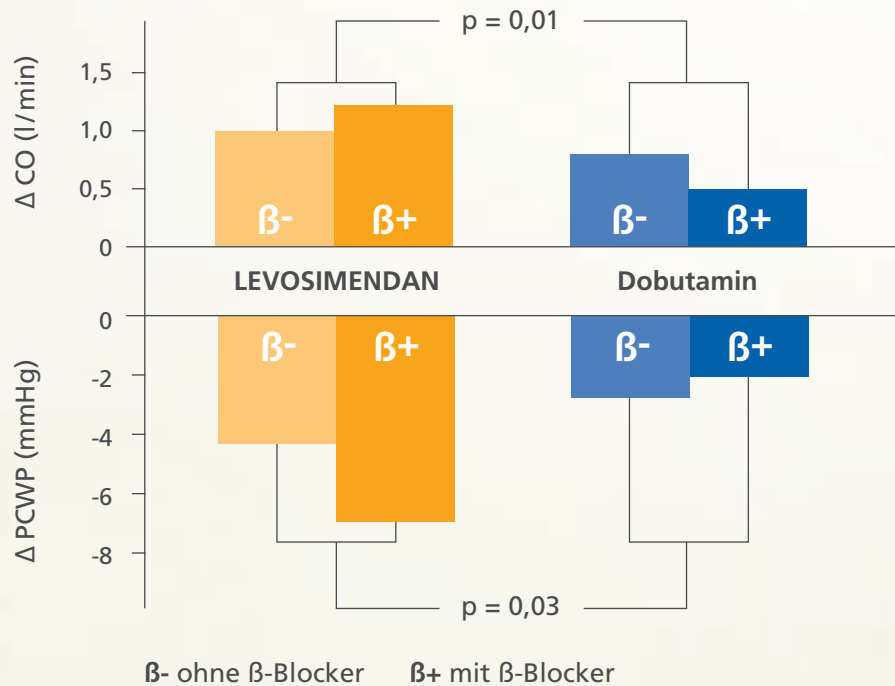
Katecholamine (z. B. Dobutamin) und PDE-III-Hemmer hingegen führen zu einer Erhöhung des cAMP und konsekutiv zu einer Erhöhung des intrazellulären Calciums. Dies ist mit einem gesteigerten Energie- und Sauerstoffverbrauch der Herzmuskelzelle verbunden.³ Risiken wie Verschlechterung einer Myokardischämie, Neigung zu Tachykardien/Arrhythmien und Induktion von Myokardnekrosen sind beschrieben.^{6,7,8} Im Gegensatz zu Katecholaminen kommt es unter Levosimendan zu keiner Interaktion mit β -Blockern.⁹

Wirkmechanismen von SIMDAX®, Dobutamin und PDE-III-Hemmern



SIMDAX®: GUT KOMBINIERBAR MIT β -BLOCKERN

SIMDAX® kann – anders als Dobutamin – ohne Wirksamkeitsverlust bei Patienten mit β -Blockern eingesetzt werden⁹



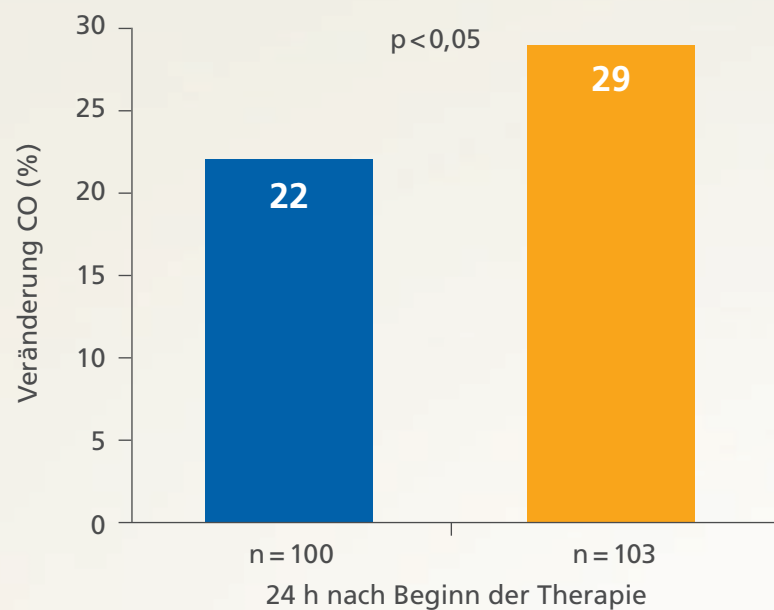
Effekte der Anwendung von β -Blockern auf das Herzminutenvolumen und den pulmonalkapillären Verschlussdruck nach einer 24-Stunden-Infusion von Levosimendan oder Dobutamin (LIDO-Studie).
 CO = Herzminutenvolumen (Cardiac Output)
 PCWP = pulmonalkapillärer Verschlussdruck (Pulmonary Capillary Wedge Pressure)

Differenzierung intravenös applizierter Inotropika^{10,11,12}

	Calcium-Sensitizer (Levosimendan)	β -Adrenozeptor-Agonist (Dobutamin)	Phosphodiesterase-Hemmer (Milrinon)
Anstieg des intrazellulären Ca^{++}	nein	ja	ja
Erhöhter O_2 -Verbrauch	nein	ja	ja
Wirkabschwächung durch β -Blocker	nein	ja	nein
Tachyphylaxie	nein	ja	nein
Unerwünschte Effekte	Hypotonie, Kopfschmerz	Tachykardie, Arrhythmie	Hypotonie, Arrhythmie
Arterielle Vasodilatation	↑ ↑	↑	↑ ↑ ↑
Pulmonale Vasodilatation	↑ ↑	↑/0	↑ ↑
Glomeruläre Filtrationsrate	↑	0	keine Daten

SIMDAX®: KLINISCHER EINSATZ

Steigerung des Herzzeitvolumens im Vergleich zu Dobutamin¹



LEVOSIMENDAN Dobutamin

LIDO-Studie: 203 Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz.

LVEF<35 %, CI<2,5 l/min/m², PCWP>15 mmHg.

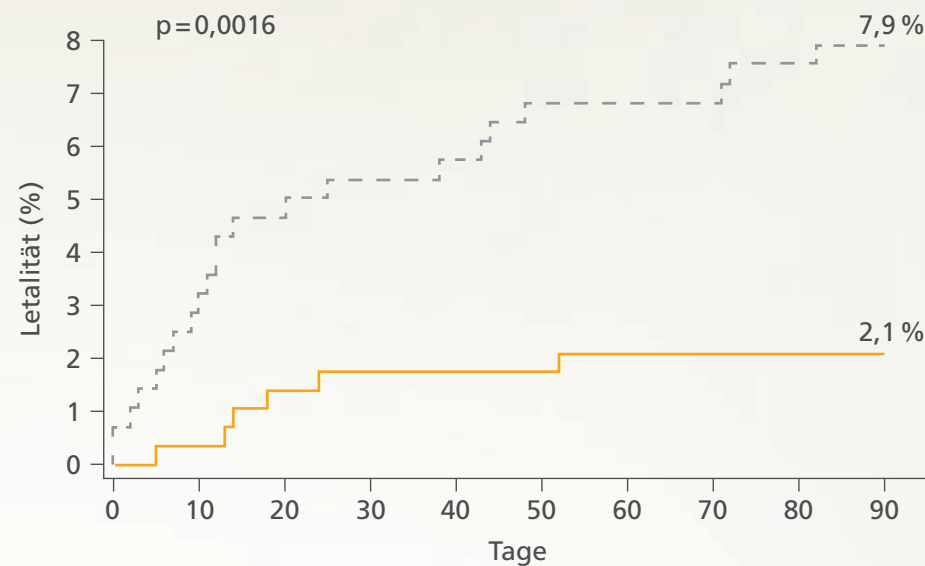
CO = Cardiac Output

LVEF = Left Ventricular Ejection Fraction

CI = Cardiac Index

PCWP = Pulmonary Capillary Wedge Pressure

Verminderte Letalität von CABG-Patienten^{2,3}



LEVOSIMENDAN [6/284] Placebo [22/279]

LEVO-CTS-Studie: Beginn der Levosimendan-Therapie mit Einleitung der Anästhesie. Letalität über 90 Tage in der Subgruppe der Patienten (n=563) mit isolierter Bypass-Operation (CABG).

SIMDAX®: KODIERUNG UND VERGÜTUNG

Häufigste DRGs mit Einsatz von Levosimendan (OPS-Code Levosimendan: 6-004.d)*

Alle Erlöse berechnet mit dem Bundesbasisfallwert 2019 (BBFW: 3.544,97 €)

DRG	Beschreibung	Fälle in der BRD (Deutschland insgesamt)	Davon: Fälle mit Kodierung Levosimendan	BWR	Erlös (BBFW x BWR)	mVD
F36C	Intensivmedizinische Komplexbehandlung bei Krankheiten und Störungen des Kreislaufsystems mit komplizierenden Faktoren, > - / - / 552 Aufwandspunkte ohne bestimmte OR-Prozedur, ohne bestimmten Aortenstent oder bestimmter mehrzeitiger komplexer Eingriff	4.388	354	10,785	38.232,50 €	24,8
F43B	Beatmung > 24 Stunden bei Krankheiten und Störungen des Kreislaufsystems ohne IntK > 392 / 552 / 552 Punkte, Alter > 5 Jahre und Alter < 16 Jahre oder mit komplizierender Konstellation oder bestimmter OR-Prozedur oder IntK > - / 368 / - Punkte	9.964	329	6,020	21.340,72 €	17,6
F36B	Intensivmedizinische Komplexbeh. bei Krankh. und Störungen des Kreislaufsystems mit kompliz. Faktoren, > 588 / 828 / - P. od. > - / - / 1104 P. mit best. OR-Proz. oder > - / - / 552 P. mit best. Aortenstent oder minimalinv. Eingr. an mehreren Herzklappen	2.716	325	13,981	49.562,23 €	25,4
F49E	Invasive kardiologische Diagnostik außer bei akutem Myokardinfarkt, ohne IntK > 196 / 184 / 368 Aufwandspunkte, Alter > 14 Jahre, ohne kardiales Mapping, ohne schwere CC oder ein Belegungstag, mit komplexer Diagnose	44.712	301	1,220	4.324,86 €	4,6
F62C	Herzinsuffizienz und Schock ohne äußerst schwere CC oder ohne Dialyse, ohne komplizierende Diagnose, ohne komplizierende Konstellation, ohne best. hochaufw. Beh., mehr als ein Belegungstag, ohne best. akutes Nierenversagen oder ohne äußerst schwere CC	329.494	286	0,853	3.023,86 €	8,1
A13B	Beatmung > 95 Stunden mit sehr komplexem Eingriff oder mit komplexer OR-Prozedur und komplizierender Konstellation oder mit best. OR-Proz. und kompliz. Konst., Alter < 16 Jahre od. mit intensivmed. Komplexbeh. > - / 1104 / 1104 Punkte und kompliz. Konst.	4.335	248	11,228	39.802,92 €	20,8
A13A	Beatmung > 95 Std. mit hochkompl. Eingr. od. mit kompl. OR-Proz. u. int. Komplexbeh. > 1176 / 1380 / 1656 P. od. mit kompl. OR-Proz. u. int. Komplexbeh. > - / 1104 / 1104 P. od. b. Lymphom und Leukämie, m. kompliz. Konst. u. best. OR-Proz., Alter < 16 J.	4.348	234	16,422	58.215,50 €	31,8
A11A	Beatmung > 249 Stunden oder > 95 Stunden mit intensivmedizinischer Komplexbehandlung > 1764 / 1656 / 1932 Aufwandspunkte mit kompliz. Konstellation und best. OR-Prozedur, Alter < 16 Jahre	2.999	209	25,153	89.166,63 €	44,7
A09A	Beatmung > 499 Stunden oder > 249 Stunden mit IntK > 2352 / 1932 / 2208 P., mit hochkomplexem Eingriff oder kompl. OR-Proz. und Alter < 16 Jahre, mit IntK > 1764 / 1932 / - P. oder mit sehr kompl. Eingr. und IntK > - / 2208 / - P.	1.791	193	32,493	119.678,19 €	58,5
A09B	Beatmung > 499 Stunden oder > 249 Stunden mit int. Komplexbeh. > 2352 / 1932 / 2208 P., mit angeb. Fehlbild. od. Tumorerkr., Alter < 3 J. oder mit hochkompl. Eingr. oder mit kompl. OR-Proz. oder int. Komplexbeh. > 1764 / 1932 / - P. und Alter < 16 Jahre	4.255	169	21,880	77.563,94 €	39,3
A13D	Beatmung > 95 Stunden mit komplexer OR-Prozedur, ohne hochkompl. od. sehr kompl. Eingriff, ohne intensivmed. Komplexbeh. > 1176 / 1104 / 1104 Punkte, ohne kompliz. Konst., ohne Eingr. bei angeb. Fehlbild. od. mit intensivmed. Komplexbeh. > - / 828 / - P.	7.533	154	8,131	28.824,15 €	18,6
F06E	Koronare Bypass-Operation ohne mehrzeitige komplexe OR-Prozeduren, ohne komplizierende Konstellation, ohne IntK > 392 / 368 / - Aufwandspunkte, ohne Karotiseingriff, ohne invasiv. kardiolog. Diagnostik, ohne intraoperative Ablation, ohne schwerste CC	22.244	152	4,160	14.747,08 €	10,9
F03E	Herzklappeneingriff mit Herz-Lungen-Maschine, ohne kompliz. Konstellation, ohne Eingriff in tiefer Hypothermie, ohne IntK > 392 / 368 / - P., Alter > 15 J., mit Zweifacheingr. od. kompl. Eingriff od. bei Endokarditis od. bei angeb. Herzfehler	11.972	140	5,280	18.717,44 €	13,7

* InEK GmbH, G-DRG-Browser 2018_2019

BBFW = Bundesbasisfallwert, BWR = Bewertungsrelation, mVD = mittlere Verweildauer

8/9

SIMDAX®: FACHINFORMATION KOMPAKT

Anwendungsgebiet

SIMDAX®: zur Kurzzeit-Behandlung Erwachsener bei akut dekompensierter schwerer chronischer Herzinsuffizienz, wenn eine konventionelle Therapie nicht ausreichend ist und in Fällen, in denen die Verabreichung von Inotropika als geeignet betrachtet wird.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Levosimendan oder einen der sonstigen Bestandteile
- Schwere Hypotonie und Tachykardie
- Signifikante mechanische Behinderungen, die die ventrikuläre Füllung, den ventrikulären Ausstrom oder beides beeinflussen
- Schwer beeinträchtigte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min)
- Schwer beeinträchtigte Leberfunktion
- Torsades de Pointes in der Anamnese

Nebenwirkungen

Die häufigsten in klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen waren: Hypotonie, ventrikuläre Tachykardie und Kopfschmerzen.

Wechselwirkungen

Levosimendan nur mit Vorsicht in Kombination mit anderen intravenös zu verabreichenden vasoaktiven Substanzen einsetzen, da das Hypotonie-Risiko erhöht ist. Levosimendan kann bei Patienten, die mit β -Blockern behandelt werden, ohne Wirkungsverlust eingesetzt werden.

Besondere Patientengruppen

- **Ältere Patienten**
Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig.
- **Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion**
Vorsicht bei leicht bis mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion. Nicht anwenden bei Patienten mit schwer beeinträchtigter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min).
- **Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion**
Vorsicht bei leicht bis mäßig beeinträchtigter Leberfunktion. Nicht anwenden bei Patienten mit schwer beeinträchtigter Leberfunktion.
- **Kinder und Jugendliche**
Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Levosimendan darf daher bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden.
- **Schwangerschaft und Stillzeit**
Die Anwendung während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmethode anwenden, wird nicht empfohlen. Frauen, die Levosimendan erhalten, sollten nicht stillen.

Weitere Angaben: siehe Fachinformation¹

SIMDAX®: DOSIERUNG UND MONITORING

Zur Herstellung einer Infusionslösung von **0,025 mg/ml** werden 5 ml SIMDAX® 2,5 mg/ml Konzentrat mit **500 ml** einer 5%igen Glucoselösung gemischt.¹

Patientengewicht (kg)	Kontinuierliche Infusionsrate (ml/h)		
	0,05 µg/kg/min	0,1 µg/kg/min	0,2 µg/kg/min
40	5	10	19
50	6	12	24
60	7	14	29
70	8	17	34
80	10	19	38
90	11	22	43
100	12	24	48
110	13	26	53
120	14	29	58

Zur Herstellung einer Infusionslösung von **0,05 mg/ml** werden 5 ml SIMDAX® 2,5 mg/ml Konzentrat mit **250 ml** einer 5%igen Glucoselösung gemischt.¹

Patientengewicht (kg)	Kontinuierliche Infusionsrate (ml/h)		
	0,05 µg/kg/min	0,1 µg/kg/min	0,2 µg/kg/min
40	2	5	10
50	3	6	12
60	4	7	14
70	4	8	17
80	5	10	19
90	5	11	22
100	6	12	24
110	7	13	26
120	7	14	29

Bei einer Infusionslösung mit einer Konzentration höher als 0,05 mg/ml können Ausfällungen und Opaleszenz auftreten.

Wie wird SIMDAX® angewendet?^{1,2,3,4}

- Die SIMDAX®-Infusion sollte in einer Dosierung von 0,05–0,1 µg/kg/min begonnen werden.
- Die Infusionsrate kann auf 0,2 µg/kg/min erhöht werden, wenn eine stärkere hämodynamische Wirkung erforderlich ist. Bei Auftreten unerwünschter Effekte (Hypotonie etc.) die Infusionsrate reduzieren.
- Die empfohlene Infusionsdauer beträgt 24 Stunden.
- Bolusgabe nur im Ausnahmefall (wenn sofortiger Wirkeintritt unbedingt nötig und der systolische Blutdruck > 120 mmHg ist).

Monitoring^{1,2,3,4}

- Hypovolämie und Hypotonie sollten vor Beginn und während der SIMDAX®-Infusion korrigiert werden – durch Volumenersatz und/oder Vasopressoren (z. B. Noradrenalin).
- Intensivmedizinisches Monitoring empfohlen. Zumindest EKG-Überwachung und Kontrolle von Herzfrequenz, Blutdruck (möglichst invasiv-arteriell) sowie Urinausscheidung durchführen.
- Engmaschige Blutdrucküberwachung, vor allem in den ersten Stunden.
- Die Gabe intravenöser Diuretika sollte vorübergehend ausgesetzt oder ihre Dosis reduziert werden.
- Eine vorbestehende β-Blocker-Therapie sollte, wenn möglich, fortgesetzt werden.
- Kaliumspiegel regelmäßig kontrollieren. Falls erforderlich, sollte eine Supplementierung erfolgen. Das Serumkalium sollte >4,0 mmol/l betragen.

SIMDAX® – ZEITGEWINN, WENN'S DRAUF ANKOMMT

Denn SIMDAX®

- sorgt für eine schonende hämodynamische Stabilisierung, ohne den O₂-Verbrauch zu erhöhen^{1,2}
- verbessert die Symptomatik^{1,2}
- erzielt lang anhaltende Effekte^{1,2}



Bestelladresse für SIMDAX®:

Bestellungen können telefonisch, per Fax oder Mail übermittelt werden:

Orion Pharma GmbH
Jürgen-Töpfer-Straße 46, 22763 Hamburg

Kontakt:

Telefon: +49 (0) 40 89 96 89-31

Fax: +49 (0) 40 89 96 89-96

Mail: info.hamburg@orionpharma.com

Sofern Ihre Bestellung bis 14:00 Uhr eingeht, erfolgt der Versand der Ware noch am selben Tag (ausgenommen Wochenend- und/oder Feiertagsregelung).

OPS-Kodierung von Levosimendan:

Wichtig für eine transparente Abbildung im Abrechnungssystem

- Kodierung über OPS-Ziffer 6-004.d
- Bezeichnung: „Levosimendan, parenteral“

1. Pollesello P et al. Int J Cardiol. 2016;203:543-548, 2. Fachinformation Simdax 2,5 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2018

SIMDAX 2,5 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. **Wirkstoff:** Levosimendan. **Zusammensetzung:** Jeder ml des Konzentrats enthält 2,5 mg Levosimendan. Sonstige Bestandteile: Povidon K12 pyrogenfrei, Citronensäure, Ethanol. **Anwendungsgebiet:** Kurzzeit-Behandlung bei akut dekompensierter schwerer chronischer Herzinsuffizienz (ADHF), wenn eine konventionelle Therapie nicht ausreichend ist und in Fällen, wo die Verabreichung von Inotropika als geeignet betrachtet wird. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Schwere Hypotonie und Tachykardie. Signifikante mechanische Behinderungen, die die ventrikuläre Füllung, den ventrikulären Ausstrom oder beides beeinflussen. Schwer beeinträchtigte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min). Schwer beeinträchtigte Leberfunktion. Torsades de Pointes in der Anamnese. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Kopfschmerzen, Hypotonie, ventrikuläre Tachykardie. Häufig: Hypokaliämie, Schlaflosigkeit, Schwindel, Vorhofflimmern, Tachykardie, ventrikuläre Extrasystolen, Herzversagen, Myokardischämie, Extrasystolen, Übelkeit, Verstopfung, Diarrhoe, Erbrechen, erniedrigte Hämoglobinwerte. Über das Auftreten von Kammerflimmern wurde berichtet. **Warnhinweis:** Enthält 98 Vol.-% Alkohol. Packungsbeilage beachten! **Verschreibungspflichtig.** **Zulassungsinhaber:** Orion Corporation, Orionintie 1, FI-02200 Espoo, Finnland. **Stand der Information:** Mai 2018

KONTAKT

Deutschland: Orion Pharma GmbH, Jürgen-Töpfer-Straße 46, D-22763 Hamburg, simdax.de

