

# POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

## 1. IME ZDRAVILA

Levosimendan Kalceks 2,5 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml koncentrata vsebuje 2,5 mg levosimendana.  
Ena viala s 5 ml koncentrata vsebuje 12,5 mg levosimendana.

### Pomožna snov z znanim učinkom

Zdravilo vsebuje 785 mg/ml etanola (alkohola).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)  
Bistra rumena ali oranžna raztopina, praktično brez vidnih delcev.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Levosimendan Kalceks je indicirano za kratkotrajno zdravljenje hudega akutnega poslabšanja srčnega popuščanja (ADHF – *acutely decompensated severe chronic heart failure*) v primerih, ko običajno zdravljenje ne zadošča, in v primerih, ko se oceni, da bi bila inotropna podpora primerna (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Levosimendan Kalceks je indicirano pri odraslih.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Levosimendan Kalceks je namenjeno samo za uporabo v bolnišnici. Treba ga je dajati v bolnišničnem okolju, kjer sta na voljo ustrezna oprema za spremljanje ter osebje s strokovnim znanjem in izkušnjami z uporabo inotropnih zdravil.

### Odmerjanje

Odmerek in trajanje zdravljenja je treba individualno prilagoditi glede na bolnikovo klinično stanje in odziv.

Zdravljenje je treba začeti s polnilnim odmerkom 6 mikrogramov/kg -12 mikrogramov/kg, ki se infundira v času 10 minut, sledi pa mu kontinuirana infuzija s hitrostjo 0,1 mikrograma/kg/min (glejte poglavje 5.1). Pri bolnikih, ko so sočasno prejeli intravenske vazodilatatorje ali inotropnima zdraviloma ali oboje, se priporoča manjši polnilni odmerek 6 mikrogramov/kg na začetku infundiranja. Večji polnilni odmerki znotraj navedenega razpona imajo močnejši hemodinamični učinek, vendar so lahko povezani s prehodno zvečano incidenco neželenih učinkov.

Odziv bolnika je treba oceniti po polnilnem odmerku ali 30-60 minut po prilagoditvi odmerka ter skladno s kliničnimi indikacijami. Če se oceni, da je odziv premočan (hipotenzija, tahikardija), se lahko hitrost infundiranja zmanjša na 0,05 mikrogramov/kg/min ali pa se infundiranje prekine (glejte

poglavje 4.4). Če bolnik prenaša začetni odmerek in je potreben večji hemodinamični učinek, se lahko hitrost infundiranja zveča na 0,2 mikrograma/kg/min.

Priporočeni trajanje infuzije pri bolnikih z akutnim poslabšanjem hudega kroničnega srčnega popuščanja je 24 ur. Po prekinitvi infuzije levosimendana niso opazili znakov razvoja tolerance ali povratnega učinka. Hemodinamični učinki se ohranijo vsaj 24 ur in jih je v nekaterih primerih mogoče opaziti do 9 dni po ukinitvi 24-urne infuzije (glejte poglavje 4.4).

Izkušnje s ponavljajočim se dajanjem levosimendana so omejene. Izkušnje s sočasno uporabo vazoaktivnih zdravil, vključno z inotropnimi zdravili (razen digoksina), so omejene. V programu randomiziranega multicentričnega ocenjevanja učinkovitosti intravenskega levosimendana (REVIVE – *Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy*) so ob sočasni uporabi vazoaktivnih zdravil ob izhodišču dajali manjši polnilni odmerek (6 mikrogramov/kg) (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.1).

### Spremljanje zdravljenja

V skladu s sedanjo medicinsko prakso je treba med zdravljenjem spremljati EKG, krvni tlak in srčni utrip ter meriti izločanje urina. Priporočena spremljanja teh parametrov še vsaj 3 dni po koncu infuzije ali dokler ni bolnik klinično stabilen (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ali blago do zmerno okvaro jeter se priporočata spremljanja vsaj 5 dni.

### Posebne populacije

#### *Starejši bolniki*

Prilagoditev odmerka pri starejših bolnikih ni potrebna.

#### *Okvara ledvic*

Zdravilo Levosimendan Kalceks se mora uporabljati previdno pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic. Zdravilo Levosimendan Kalceks se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

#### *Okvara jeter*

Zdravilo Levosimendan Kalceks se mora uporabljati previdno pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter, čeprav se ne zdi, da je pri teh bolnikih potrebna prilagoditev odmerka. Zdravilo Levosimendan Kalceks se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

#### *Pediatrična populacija*

Zdravilo Levosimendan Kalceks se ne sme dajati otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

### Način uporabe

Za intravensko uporabo.

Zdravilo Levosimendan Kalceks je treba pred dajanjem razredčiti (glejte poglavje 6.6).

Infuzija je samo za intravensko uporabo in se lahko daje po periferni ali centralni poti.

V spodnji preglednici (preglednica 1) so podrobne informacije o hitrosti infundiranja za polnilne in vzdrževalne odmerke 0,05 mg/ml pripravljene raztopine zdravila Levosimendan Kalceks za infundiranje.

### **Preglednica 1      Hitrosti infundiranja 0,05 mg/ml pripravljene raztopine zdravila Levosimendan Kalceks za infundiranje**

Bolnikova telesna masa (kg)	Polnilni odmerek se daje kot 10-minutna infuzija s hitrostjo infundiranja (ml/h), navedeno spodaj		Hitrost kontinuirane infuzije (ml/h)		
	Polnilni odmerek 6 mikrogramov/kg	Polnilni odmerek 12 mikrogramov/kg	0,05 mikrograma/kg/minuto	0,1 mikrograma/kg/minuto	0,2 mikrograma/kg/minuto
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

V spodnji preglednici (preglednica 2) so podrobne informacije o hitrosti infundiranja za polnilne in vzdrževalne odmerke 0,025 mg/ml pripravljene raztopine zdravila Levosimendan Kalceks za infundiranje.

**Preglednica 2 Hitrosti infundiranja za 0,025 mg/ml pripravljene raztopine zdravila Levosimendan Kalceks za infundiranje**

Bolnikova telesna masa (kg)	Polnilni odmerek se daje kot 10-minutna infuzija s hitrostjo infundiranja (ml/h), navedeno spodaj		Hitrost kontinuirane infuzije (ml/h)		
	Polnilni odmerek 6 mikrogramov/kg	Polnilni odmerek 12 mikrogramov/kg	0,05 mikrograma/kg/minuto	0,1 mikrograma/kg/minuto	0,2 mikrograma/kg/minuto
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 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Huda hipotenzija in tahikardija (glejte poglavji 4.4 in 5.1).
- Znatne mehanske obstrukcije, ki vplivajo na polnjenje ali praznjenje prekatov ali oboje.
- Huda okvara ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min).
- Huda okvara jeter.
- *Torsades de Pointes* v anamnezi.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Začetni hemodinamični učinek levosimendana je lahko znižanje sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka, zaradi česar je treba levosimendan uporabljati previdno pri bolnikih z nizkim izhodišnim sistoličnim ali diastoličnim krvnim tlakom ali bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za hipotenzivno

epizodo. Pri teh bolnikih se priporočajo konzervativnejše sheme odmerjanja. Zdravniki morajo prilagoditi odmere in trajanje zdravljenja stanju in odzivu bolnika (glejte poglavja 4.2, 4.5 in 5.1).

Pred infuzijo levosimendana je treba odpraviti hudo hipovolemijo. Če se pojavijo prevelike spremembe krvnega tlaka ali srčnega utripa, je treba hitrost infundiranja zmanjšati ali infuzijo prekiniti.

Točen čas trajanje vseh hemodinamičnih učinkov ni bil ugotovljen, vendar pa hemodinamični učinki običajno trajajo 7-10 dni. To je delno zaradi prisotnosti aktivnih presnovkov, ki dosežejo največje plazemske koncentracije približno 48 ur po koncu infuzije. Priporoča se neinvazivno spremljanje še vsaj 4-5 dni po koncu infuzije. Priporoča se, da se s spremljanjem nadaljuje, dokler ne pride do največjega znižanja krvnega tlaka in se krvni tlak začne ponovno zviševati, kar lahko traja dlje kot 5 dni, če so prisotni kakršni koli znaki nadaljnjega zniževanja krvnega tlaka, ali manj kot 5 dni, če je bolnik klinično stabilen. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ali blago do zmerno okvaro jeter je lahko potreben daljši čas spremljanja.

Levosimendan je treba uporabljati previdno pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic. Podatki o izločanju aktivnih presnovkov pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic so omejeni. Okvarjeno delovanje ledvic lahko povzroči zvečane koncentracije aktivnih presnovkov, kar lahko povzroči izrazitejši in podaljšan hemodinamični učinek (glejte poglavje 5.2).

Levosimendan je treba uporabljati previdno pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter. Okvarjeno delovanje jeter lahko povzroči podaljšano izpostavljenost aktivnim presnovkom, kar lahko povzroči izrazitejši in podaljšan hemodinamični učinek (glejte poglavje 5.2).

Infundiranje levosimendana lahko povzroči zmanjšanje serumskih koncentracij kalija. Zato je treba nizke koncentracije kalija v serumu odpraviti pred dajanjem levosimendana in med zdravljenjem spremljati serumske koncentracije kalija.

Tako kot pri drugih zdravilih za srčno popuščanje lahko tudi infuzije levosimendana spremljajo zmanjšanja hemoglobina in hematokrita; potrebna je previdnost pri bolnikih z ishemično srčno-žilno boleznijo in sočasno anemijo.

Infuzija levosimendana se mora uporabljati previdno pri bolnikih s tahikardijo, atrijsko fibrilacijo z rapidnim ventrikularnim odzivom ali s smrtno nevarnimi aritmijami.

Izkušnje s ponavljajočim se dajanjem levosimendana so omejene.

Izkušnje s sočasno uporabo vazoaktivnih zdravil, vključno z inotropnimi zdravili (razen digoksina), so omejene. Koristi in tveganje je treba oceniti individualno pri vsakem bolniku.

Levosimendan je treba uporabljati previdno in ob natančnem spremljanju z EKG pri bolnikih z obstoječo koronarno ishemično boleznijo, dolgimi intervali QTc neglede na vzrok ali pri sočasnem dajanju z zdravili, ki podaljšujejo interval QTc (glejte poglavje 4.9).

Uporabe levosimendana pri kardiogenem šoku niso proučili. Informacij o uporabi levosimendana pri naslednjih boleznih: restriktivna kardiomiopatija, hipertrofična kardiomiopatija, huda nezadostnost mitralne zaklopke, predrtje miokarda, tamponada srca in infarkt desnega prekata ni na voljo.

Levosimendan se ne sme dajati otrokom, saj so izkušnje z uporabo pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, zelo omejene (glejte poglavje 5.2).

Omejene so tudi izkušnje z uporabo levosimendana pri hudem srčnem popuščanju pri bolnikih, ki čakajo na presaditev srca.

#### *Pomožne snovi*

Pri odmerku 20,86 mg (8,3 ml) tega zdravila, ki ga prejme odrasla oseba s telesno maso 70 kg, bo izpostavljenost etanolu 93 mg/kg, kar lahko povzroči dvig koncentracije alkohola v krvi na približno 15,5 mg/100 ml.

Ker se to zdravilo običajno daje počasi v trajanju 24 ur, bodo učinki etanola verjetno manj izraziti.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

V skladu s sedanjo medicinsko prakso je treba levosimendan uporabljati previdno, kadar se uporablja z drugimi intravenskimi vazoaktivnimi zdravili, zaradi morebitnega zvišanega tveganja za hipotenzijo (glejte poglavje 4.4).

Sočasno dajanje izosorbida mononitrata in levosimendana pri zdravih prostovoljcih je povzročila znatno okrepitev ortostatskega hipotenzivnega odziva.

V populacijski analizi bolnikov, ki so dobivali infuzijo digoksina in levosimendana, niso opazili farmakokinetičnih interakcij. Infuzija levosimendana se lahko brez zmanjšanja učinkovitosti uporablja pri bolnikih, ki dobivajo antagonist adrenergičnih receptorjev beta.

Izkazalo se je, da je levosimendan *in vitro* zaviralec CYP2C8, zato ni mogoče izključiti, da lahko levosimendan poveča izpostavljenost sočasno uporabljenim zdravilom, ki se primarno presnavljajo s CYP2C8. Zato se je treba izogibati sočasni uporabi levosimendana z občutljivimi substrati CYP2C8, kot so loperamid, pioglitazon, repaglinid in enzalutamid, kadar je to mogoče.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Izkušenj z uporabo levosimendana pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zato se sme levosimendan uporabljati pri nosečnicah le, če koristi za mater odtehtajo možna tveganja za plod.

##### Dojenje

Podatki o uporabi po prihodu zdravila na trg pri doječih ženskah kažejo, da se aktivna presnovka levosimendana OR-1896 in OR-1855 izločata v materino mleko in so ju odkrili v mleku vsaj še 14 dni po začetku 24-urne infuzije levosimendana. Ženske, ki prejemajo levosimendan, ne smejo dojiti, da bi se preprečili morebitni neželeni učinki na srčno-žilni sistem pri otroku.

##### Plodnost

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Podatek ni potreben.

#### **4.8 Neželeni učinki**

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih z ADHF (program REVIVE), nadzorovanih s placebom, je 53 % bolnikov imelo neželene učinke, med katerimi so bili najpogostejši ventrikularna tahikardija, hipotenzija in glavobol.

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih z ADHF (SURVIVE), nadzorovanih z dobutaminom, je 18 % bolnikov imelo neželene učinke, med katerimi so bili najpogostejši ventrikularna tahikardija, atrijska fibrilacija, hipotenzija, ventrikularne ekstrasistole, tahikardija in glavobol.

V spodnji preglednici (preglednica 3) so opisani neželeni učinki, ki so jih opazili pri najmanj 1 % bolnikov v kliničnih preskušanjih REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO, RUSSLAN, 300105 in 3001024. Če so v posameznem kliničnem preskušanju zaznali večjo incidenco katerega koli dogodka kot pri drugih preskušanjih, je v preglednici navedena večja incidenca.

Dogodki, za katere je bilo ocenjeno, da obstaja vsaj možna povezava z levosimendanom, so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ).

### Preglednica 3 Povzetek neželenih učinkov

Združene klinična študija SURVIVE, program REVIVE in klinične študije LIDO/RUSSLAN/300105/3001024

Organski sistem	Pogostnost	Prednostni izraz
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	hipokalemija
Psihiatrične motnje	pogosti	nespečnost
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol
	pogosti	omotica
Srčne bolezni	zelo pogosti	ventrikularna tahikardija
	pogosti	atrijska fibrilacija tahikardija ventrikularne ekstrasistole srčno popuščanje miokardna ishemija ekstrasistole
Žilne bolezni	zelo pogosti	hipotenzija
Bolezni prebavil	pogosti	navzea zaprtje driska bruhanje
Preiskave	pogosti	Zmanjšane vrednosti hemoglobin

#### Neželeni učinki v obdobju trženja

V obdobju trženja so poročali o ventrikularni fibrilaciji pri bolnikih, ki so dobili levosimendan.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje levosimendana lahko povzroči hipotenzijo in tahikardijo. V kliničnih preskušanjih z levosimendanom so hipotenzijo uspešno zdravili z vazopresorji (npr. dopaminom pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem in noradrenalinom pri bolnikih po operaciji srca). Prevelika zmanjšanja polnitvenega tlaka srca lahko zmanjšajo odziv na levosimendan in jih je mogoče zdraviti s parenteralnimi tekočinami. Veliki odmerki (0,4 mikrogramov/kg/min ali več) in infuzije daljše od 24 ur zvečajo hitrost srčnega utripa in so včasih povezani s podaljšanjem intervala QTc. V primeru prevelikega odmerjanja levosimendana je treba uvesti stalno spremljanje EKG, večkratno preverjanje serumskih elektrolitov ter invazivno hemodinamsko spremljanje. Preveliko odmerjanje levosimendana lahko povzroči zvišane plazemske koncentracije aktivnega presnovka, kar lahko

povzroči bolj poudarjen in podaljšan učinek na hitrost srčnega utripa, zaradi česar je treba obdobje opazovanja ustrezno podaljšati.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za bolezni srca, drugi spodbujevalci srčne funkcije, oznaka ATC: C01CX08

#### Farmakodinamični učinki

Levosimendan poveča občutljivost kontrakcijskih beljakovin za kalcij, tako da se veže na srčni troponin C na način, odvisen od kalcija. Levosimendan zveča moč krčenja, pri čemer nima negativnega vpliva na sproščanje prekata. Poleg tega levosimendan odpira kalijeve kanalčke v gladkem mišičju žil, občutljive na ATP, s čimer spodbuja vazodilatacijo sistemskih in venčnih uporovnih arterij ter sistemskih kapacitetnih ven. Levosimendan je *in vitro* selektivni zaviralec fosfodiesteraze III. Pomen tega pri terapevtskih koncentracijah ni znan. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem lahko pozitivno inotropno in vazodilacijsko delovanje levosimendana povzroči večjo moč kontrakcije in zmanjšanje predobremenitve in poobremenitve, brez negativnega vpliva na diastolično funkcijo. Levosimendan aktivira otrpli miokard pri bolnikih po perkutani transluminalni koronarni angioplastiki (PTCA – *percutaneous transluminal coronary angioplasty*) ali trombozi.

Študije hemodinamike pri zdravih prostovoljcih in bolnikih s stabilnim in nestabilnim srčnim popuščanjem so pokazale, da ima levosimendan, dan intravensko v obliki polnilnega odmerka (od 3 mikrogramov/kg do 24 mikrogramov/kg) in neprekinjene infuzije (od 0,05 mikrograma/kg do 0,2 mikrograma/kg na minuto), od odmerka odvisen učinek. V primerjavi s placebom je levosimendan zvečal minutni volumen, utripni volumen, iztisni delež in hitrost srčnega utripa ter zmanjšal sistolični krvni tlak, diastolični krvni tlak, pljučni kapilarni zagozditveni tlak, desni atrialni tlak in periferni žilni upor.

Infundiranje levosimendana zveča pretok krvi skozi koronarne arterije pri bolnikih, ki okrevajo po operaciji srca, ter izboljša perfuzijo miokarda pri bolnikih s srčnim popuščanjem. Te koristi se dosežejo brez znatnega zvečanja porabe kisika v miokardu. Zdravljenje z infuzijo levosimendana znatno zmanjša koncentracije endotelina-1 v obtoku pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem. Pri priporočenih hitrostih infundiranja ne zvečuje plazemskih koncentracij kateholamina.

#### Klinična preskušanja pri akutnem srčnem popuščanju

Levosimendan so ocenjevali v kliničnih preskušanjih z več kot 2.800 bolniki s srčnim popuščanjem. Učinkovitost in varnost levosimendana pri zdravljenju ADHF so ocenili v naslednjih randomiziranih, dvojno slepih, multinacionalnih kliničnih preskušanjih:

#### Program REVIVE

##### REVIVE I

V dvojno slepi, s placebom nadzorovani pilotni študiji pri 100 bolnikih z ADHF, ki so dobili 24-urno infuzijo levosimendana, so pri bolnikih, zdravljenih z levosimendanom, opazili koristen klinični odziv, ki so ga izmerili na podlagi sestavljenega kliničnega opazovanega dogodka, v primerjavi s kombinacijo placeba in standardnega zdravljenja.

##### REVIVE II

Dvojno slepa, s placebom nadzorovana ključna študija pri 600 bolnikih, ki so prejeli 10 minutno infuzijo polnilnega odmerka 6 mikrogramov/kg–12 mikrogramov/kg, ki ji je sledila postopna titracija levosimendana v skladu s protokolom do 0,05 mikrograma/kg/minuto–0,2 mikrograma/kg/minuto v obdobju do 24 ur, ki je imela koristen učinek na klinično stanje bolnikov z ADHF, pri katerih je bila po zdravljenju z intravenskim diuretikom še vedno prisotna dispneja.

Klinični program REVIVE je bil zasnovan za primerjavo učinkovitosti levosimendana v kombinaciji s standardno oskrbo in placebo v kombinaciji s standardno oskrbo pri zdravljenju ADHF.

Merila za vključitev so zajemala bolnike, hospitalizirane zaradi ADHF, z iztisnim deležem levega prekata, enakim ali manjšim od 35 % v zadnjih 12 mesecih, ter dispnejo v mirovanju. Dovoljena so bila vse zdravljenja ob izhodišču, z izjemo intravenskega milrinona. Merila za izključitev so zajemala hudo obstrukcijo ventrikularnih izhodnih poti, kardiogeni šok, sistolični krvni tlak  $\leq 90$  mmHg ali hitrost srčnega utripa  $\geq 120$  utripov na minuto (ki je vztrajala vsaj pet minut) ali potrebo po mehanski ventilaciji.

Rezultati primarnega opazovanega dogodka so pokazali, da je bil delež bolnikov, pri katerih so ugotovili izboljšanje, večji in da je bil delež bolnikov, pri katerih so ugotovili poslabšanje, manjši (vrednost  $p = 0,015$ ), kar so izmerili na podlagi sestavljenega kliničnega opazovanega dogodka ki je odražal koristne učinke na klinično stanje v treh časovnih točkah: šest ur, 24 ur in pet dni. Raven natriuretičnega peptida tipa B je bila po 24 urah in v obdobju 5 dni v pomembno zmanjšana primerjavi s placebom in standardno oskrbo (vrednost  $p = 0,001$ ).

V skupini z levosimendanom je bila umrljivost po 90 dneh rahlo večja kot v kontrolni skupini, vendar razlika ni bila statistično pomembna (15 % v primerjavi z 12 %). Analize *post hoc* so pokazale, da sta sistolični krvni tlak  $< 100$  mmHg ali diastolični krvni tlak  $< 60$  mmHg ob izhodišču dejavnika, ki zvečata tveganje umrljivosti.

## SURVIVE

V dvojno slepi, multicentrični študiji z vzporednima skupinama, v kateri so vsi bolniki izmenično prejeli placebo in zdravilo (ang. double dummy), in v kateri so primerjali levosimendan in dobutamin, so ocenjevali umrljivost bolnikov po 180 dneh pri 1.327 bolnikih z ADHF, ki so potrebovali dodatno zdravljenje po nezadostnem odzivu na intravenske diuretike ali vazodilatatorje. Populacija bolnikov je bila na splošno podobna populaciji bolnikov v študiji REVIVE II. Vendar pa so bili vanjo vključeni bolniki brez predhodne anamneze srčnega popuščenja (npr. akutnim miokardnim infarkt) ter bolniki, ki so potrebovali mehansko ventilacijo. Približno 90 % bolnikov je vstopilo v študijo zaradi dispneje med mirovanjem.

Rezultati študije SURVIVE niso pokazali statistično pomembne razlike med levosimendanom in dobutaminom pri umrljivosti iz vseh razlogov po 180 dneh {razmerje ogroženosti = 0,91 (95-% IZ [0,74; 1,13] vrednost  $p 0,401$ )}. Vendar pa so pri levosimendanu zabeležili številčno boljši rezultat pri umrljivosti po 5 dneh (4 % pri levosimendanu v primerjavi s 6 % pri dobutaminu). Boljši rezultat se je ohranil v obdobju 31 dni (12 % pri levosimendanu v primerjavi s 14 % pri dobutaminu) in je bil najizrazitejša pri tistih posameznikih, ki so prejeli osnovno zdravljenje z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta. V obeh skupinah, ki sta prejeli zdravljenje, je bila umrljivost pri bolnikih z nizkim izhodiščnim krvnim tlakom večja kot pri tistih z višjim izhodiščnim krvnim tlakom.

## LIDO

Za levosimendan so dokazali, da povzroči od odmerka odvisna zvečanje minutnega in utripnega volumna ter od odmerka odvisno znižanje pljučnega kapilarnega zagozditvenega tlaka, srednjega arterijskega tlaka ter zmanjšanje skupnega perifernega žilnega upora.

V dvojno slepem multicentričnem preskušanju so 203 bolniki s hudim srčnim popuščanjem z majhnim minutnim volumnom (iztisni delež  $\leq 0,35$ , srčni indeks  $< 2,5$  l/min/m<sup>2</sup>, pljučni kapilarni zagozditveni tlak (PCWP – *pulmonary capillary wedge pressure*)  $> 15$  mmHg) in so potrebovali inotropno podporo, dobili levosimendan (polnilni odmerek 24 mikrogramov/kg v času 10 minut, ki mu sledi kontinuirana infuzija 0,1 mikrograma/kg/min -0,2 mikrograma/kg/min) ali dobutamin (5 mikrogramov/kg/min -10 mikrogramov/kg/min) v času 24 ur. Vzrok za srčno popuščenje je bila pri 47 % bolnikov ishemija; 45 % bolnikov je imelo idiopatsko dilatativno kardiomiopatijo.

76 % bolnikov je imelo dispnejo v mirovanju. Glavna merila za izključitev so zajemala sistolični krvni tlak pod 90 mmHg ter hitrost srčnega utripa nad 120 utripov/minuto. Primarni opazovani dogodek je bilo zvečanje minutnega volumna za  $\geq 30$  % ter sočasno zmanjšanje PCWP za  $\geq 25$  % pri 24 urah. To je bilo doseženo pri 28 % bolnikov, zdravljenih z levosimendanom, v primerjavi s 15 % bolnikov, zdravljenih z dobutaminom ( $p = 0,025$ ). Oseminšestdeset odstotkov simptomatičnih bolnikov je imelo

izboljšanje ocene dispneje po zdravljenju z levosimendanom, v primerjavi z 59 % bolnikov, zdravljenih z dobutaminom. Ocene utrujenosti so se izboljšale za 63 % oziroma 47 % po zdravljenju z levosimendanom oziroma dobutaminom. Umrljivost na 31. dan iz vseh razlogov je bila 7,8 % pri bolnikih, zdravljenih z levosimendanom, in 17 % pri bolnikih, zdravljenih z dobutaminom.

## RUSSLAN

V dodatnem dvojno slepem multicentričnem preskušanju, ki so ga izvedli zlasti za oceno varnosti, so 504 bolnike z dekompenziranim srčnim popuščanjem po akutnem miokardnem infarktu, za katere so ocenili, da potrebujejo inotropno podporo, 6 ur zdravili z levosimendanom ali placebom. Med skupinama zdravljenja ni bilo značilnih razlik v incidenci hipotenzije in ishemije.

V retrospektivni analizi preskušanj LIDO in RUSSLAN niso negativnega vpliva na preživetje do 6 mesecev.

### Klinična preskušanja pri operacijah srca

V nadaljevanju sta predstavljene dve od največjih študij, nadzorovanih s placebom.

## LEVO-CTS

V dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri 882 bolnikih, ki so imeli operacijo srca, so pri bolnikih, ki so imeli iztisni delež levega prekata pred operacijo 35 % ali manj, ob uvedbi anestezije začeli dajati levosimendan (0,2 µg/kg/min v času 60 minut, čemur je sledilo 0,1 µg/kg/min v času 23 ur). Študija ni dosegla sestavljenih primarnih opazovanih dogodkov. Štirikomponentni sestavljeni primarni opazovani dogodek (smrt do 30. dne, nadomestno zdravljenje ledvične odpovedi do 30. dne, perioperativni miokardni infarkt do 5. dne ali uporaba pripomočka za mehansko podporo srca do 5. dne) je nastopil pri 24,5 % bolnikov v skupini z levosimendanom in pri 24,5 % bolnikov v skupini s placebom (prilagojeno razmerje obojev, 1,00; 99-% IZ, 0,66 do 1,54). Dvokomponentni sestavljeni primarni opazovani dogodek (smrt do 30. dne ali uporaba pripomočka za mehansko podporo srca do 5. dne) je nastopil pri 13,1 % bolnikov v skupini z levosimendanom in pri 11,4% bolnikov v skupini s placebom (prilagojeno razmerje obojev 1,18; 96-% IZ, 0,76 do 1,82). Do 90. dne je smrt nastopila pri 4,7 % bolnikov v skupini z levosimendanom in pri 7,1 % bolnikov v skupini s placebom (neprilagojeno razmerje ogroženosti, 0,64; 95-% IZ, 0,37 do 1,13). Hipotenzijo so opazili pri 36 % bolnikov v skupini z levosimendanom ter pri 33 % bolnikov v skupini s placebom. Atrijsko fibrilacijo so opazili pri 38 % bolnikov v skupini z levosimendanom ter pri 33 % bolnikov v skupini s placebom.

## LICORN

Multicentrično randomizirano, s placebom nadzorovano dvojno slepo klinično preskušanje na pobudo raziskovalca je zajelo 336 odraslih bolnikov z iztisnim deležem levega prekata (LVEF – *left ventricular ejection fraction*)  $\leq 40$  %, ki so bili naročeni na operacijo vstavitve presadka obkora koronarne arterije (z operacijo zaklopk ali brez nje). Infundiranje levosimendana 0,1 µg/kg/min brez polnilnega odmerka je potekalo 24 ur po uvedbi anestezije. Primarni izid je bil sestavljen iz infundiranja kateholamina več kot 48 ur, potrebe po pripomočkih za mehansko podporo srca v pooperativnem obdobju ali potrebe po nadomestnem zdravljenju ledvične odpovedi. Primarni opazovani dogodek je nastopil pri 52 % bolnikov, zdravljenih z levosimendanom, in 61 % bolnikov, zdravljenih s placebom (absolutna razlika v tveganju, -7 %; 95-% IZ, -17 % do 3 %). Ocenjeno 10-% zmanjšanje tveganja je bilo v glavnem povezano s potrebo po infundiranju kateholamina po 48 urah. Umrljivost na 180. dan je bila 8-% v skupini z levosimendanom in 10-% v skupini s placebom. Hipotenzijo so opazili pri 57 % bolnikov v skupini z levosimendanom ter pri 48 % bolnikov v skupini s placebom. Atrijsko fibrilacijo so opazili pri 50 % bolnikov v skupini z levosimendanom ter pri 40 % bolnikov v skupini s placebom.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Splošno

Farmakokinetika levosimendana je linearna v razponu terapevtskih odmerkov 0,05 mikrograma/kg/min - 0,2 mikrogramov/kg/min.

### Porazdelitev

Volumen porazdelitve levosimendana (V<sub>ss</sub>) je približno 0,2 l/kg. Levosimendan se v 97-98 % veže na beljakovine v plazmi, zlasti na albumin. Pri presnovku OR-1855 oziroma OR-1896 je bila pri bolnikih povprečna stopnja vezave na beljakovine 39 % oziroma 42 %.

### Biotransformacija

Levosimendan se v celoti presnovi, z urinom in blatom pa se izločijo le zanemarljive količine nespremenjenega osnovnega zdravila. Levosimendan se v glavnem presnavlja s konjugacijo v ciklične ali N-acetilirane cisteinglicinske in cisteinske konjugate. Približno 5 % odmerka se presnovi v črevesju, in sicer z redukcijo v aminofenilpiridazinon (OR-1855), ki se po ponovni absorpciji presnovi z N-acetiltransferazo v aktivni presnovek OR-1896. Stopnja acetilacije je genetsko določena. Pri hitrih acetilatorjih so koncentracije presnovka OR-1896 rahlo višje kot pri počasnih acetilatorjih. Vendar pa to nima pomena za klinični hemodinamični učinek pri priporočenih odmerkih.

V sistemskem obtoku sta edina pomembna zaznavna presnovka po dajanju levosimendana OR-1855 in OR-1896. Ta presnovka *in vivo* dosežeta ravnovesje prek presnovnih poti acetilacije in de-acetilacije, ki ju nadzoruje polimorfni encim N-acetiltransferaza-2. Pri počasnih acetilatorjih prednjači presnovek OR-1855, pri hitrih acetilatorjih pa presnovek OR-1896. Skupna izpostavljenost obema presnovkoma je med hitrimi in počasnimi acetilatorji podobna, med obema skupinama pa ni razlik v hemodinamičnem učinku. Tema presnovkoma se pripisujejo podaljšani hemodinamični učinki (ki vztrajajo do 7-9 dni po koncu 24-urnega infundiranja levosimendana).

Študije *in vitro* so pokazale, da levosimendan, OR-1855 in OR-1896 ne zavirajo CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ali CYP3A4 v koncentracijah, doseženih s priporočenim odmerjanjem. Poleg tega levosimendan ne zavira CYP1A1, presnovka OR-1855 in OR-1896 pa ne zavirata CYP2C8 ali CYP2C9. Izkazalo se je, da je levosimendan *in vitro* zaviralec CYP2C8 (glejte poglavje 4.5). Rezultati študij medsebojnega delovanja zdravil pri ljudeh z varfarinom, felodipinom in itrakonazolom so potrdili, da levosimendan ne zavira CYP3A4 ali CYP2C9 in da na presnovo levosimendana ne vplivajo zaviralci CYP3A.

### Izločanje

Očistek je približno 3,0 ml/min/kg, razpolovni čas pa približno 1 uro. 54 % odmerka se izloči v urin in 44 % v blato. Več kot 95 % odmerka se izloči v enem tednu. Zanemarljive količine (< 0,05 % odmerka) se izločijo kot nespremenjen levosimendan v urin. Presnovka v obtoku OR-1855 in OR-1896 se tvori in izločata počasi. Največja plazemska koncentracija nastopi približno 2 dni po koncu infundiranja levosimendana. Razpolovni čas presnovkov je približno 75-80 ur. Aktivna presnovka levosimendana OR-1855 in OR-1896 sta podvržena konjugaciji ali ledvični filtraciji ter se večinoma izločita v urin.

### Posebne populacije

#### *Otroci in mladostniki*

Levosimendan se ne sme dajati otrokom in mladostnikom (glejte poglavje 4.4).

Omejeni podatki kažejo, da je farmakokinetika levosimendana po enkratnem odmerku pri otrocih (starih od 3 mesece do 6 let) podobna kot pri odraslih. Farmakokinetike aktivnega presnovka pri otrocih niso proučili.

#### *Okvara ledvic*

Farmakokinetiko levosimendana so preučevali pri osebah z različnimi stopnjami okvare ledvic, ki niso imele srčnega popuščanja. Izpostavljenost levosimendanu je bila pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ter pri bolnikih na hemodializi podobna, medtem ko je lahko izpostavljenost levosimendanu rahlo manjša pri bolnikih s hudo okvaro ledvic.

V primerjavi z zdravimi bolniki se je nevezana frakcija levosimendana zdela nekoliko zvečana, vrednosti AUC presnovkov (OR-1855 in OR-1896) so bile do 170 % večje pri bolnikih s hudo okvaro

ledvic in bolnikih na hemodializi. Za učinke blage in zmerne okvare ledvic na farmakokinetiko OR-1855 in OR-1896 se pričakuje, da so manjši kot pri hudi okvari ledvic.

Levosimendan se ne dializira. Čeprav se presnovka OR-1855 in OR-1896 dializirata, so dializni očistki majhni (približno 8-23 ml/min) in neto učinek 4-urne dialize na celokupno izpostavljenost tem presnovkom je majhen.

#### *Okvara jeter*

Pri osebah z blago do zmerno cirozo jeter niso odkrili razlik v farmakokinetiki levosimendana ali vezavi na beljakovine v primerjavi z zdravimi prostovoljci.

Farmakokinetika levosimendana, OR-1855 in OR-1896 je pri zdravih osebah in bolnikih z zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughu) podobna, z izjemo razpolovnih časov izločanja presnovkov OR-1855 in OR-1896, ki sta pri osebah z zmerno okvaro jeter rahlo podaljšana.

Populacijska analiza ni pokazala učinkov starost, etničnega porekla ali spola na farmakokinetiko levosimendana. Vendar pa je ista analiza pokazala, da sta volumen porazdelitve in celokupni očistek odvisna od telesne mase.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Običajne študije splošne toksičnosti in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka pri kratkotrajni uporabi.

V študijah na živalih levosimendan ni bil teratogen, vendar je povzročil generalizirano zmanjšanje stopnje osifikacije pri plodovih podgani in kuncev, z nenormalnim razvojem supraokcipitalne kosti pri kuncih. Pri dajanju pred brejostjo in med zgodnjo brejostjo je levosimendan zmanjšal plodnost (zmanjšano število rumenih telesc in implantacij) ter izkazal toksičnost za razvoj (zmanjšano število mladičev v leglu ter zvečano število zgodnjih resorpcij in izgub po implantaciji) pri podganjih samicah. Ti učinki so nastopili pri kliničnih ravneh izpostavljenosti.

V študijah na živalih se je levosimendan izločal v mleko samic.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

povidon K 12  
citronska kislina  
brezvodni etanol

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili ali vehikli, razen s tistimi, ki so omenjeni v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

18 mesecev

#### Rok trajanja po redčenju

Kemična in fizična stabilnost med uporabo je bila dokazana za 24 ur pri temperaturi 2-8 °C in 25 °C. Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik, običajno pa shranjevanje ne sme biti daljše od 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Barva koncentrata se lahko med shranjevanjem spremeni v oranžno, vendar pri tem ne pride do izgube jakosti in zdravilo se lahko uporabi do navedenega datuma izteka roka uporabnosti, če je bilo shranjeno skladno z navodili.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

5 ml raztopine v brezbarvni stekleni viali, zaprti z zamaškom iz brombutilne gume, s plastično snemljivo zaporko »flip-off« in aluminijastim tesnilom. Viale so pakirane v zunanje škatle.

Velikosti pakiranja: 1 viala ali 4 viale

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Samo za enkratno uporabo.

Zdravilo je treba pred uporabo vizualno pregledati. Uporabiti se sme samo bistre raztopine brez vidnih delcev.

Po odprtju je treba zdravilo takoj uporabiti. Vse morebitne preostanke je treba zavreči.

Zdravilo Levosimendan Kalceks 2,5 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje se ne sme razredčiti do večje koncentracije od 0,05 mg/ml, kot je opisano spodaj, v nasprotnem primeru lahko pride do pojava opalescence in precipitacije.

Za pripravo infuzije 0,025 mg/ml zmešajte 5 ml zdravila Levosimendan Kalceks 2,5 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje s 500 ml 50 mg/ml (5 %) raztopine glukoze ali 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za infundiranje.

Za pripravo infuzije 0,05 mg/ml zmešajte 10 ml zdravila Levosimendan Kalceks 2,5 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje s 500 ml 50 mg/ml (5 %) raztopine glukoze ali 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za infundiranje.

Tako kot pri vseh parenteralnih zdravilih je treba razredčeno raztopino pred dajanjem pregledati glede prisotnosti delcev in razbarvanja.

Naslednja zdravila se lahko dajejo sočasno z levosimendanom v povezanih intravenskih linijah:

- furosemid 10 mg/ml,
- digoksin 0,25 mg/ml,
- gliceril trinitrat 0,1 mg/ml.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Latvija

Tel.: +371 67083320

E-pošta: kalceks@kalceks.lv

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/22/02899/001-002

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 20. 4. 2022

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

25.8.2022