

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Levosimendan Carinopharm 12,5 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 12,5 mg levosimendana.

Po rekonstituciji s 5 ml vode za injekcije en mililiter vsebuje 2,5 mg levosimendana.

Pomožna snov z znanim učinkom:

- 2,63 mmol (60,5 mg) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Zdravilo Levosimendan Carinopharm je rumen prašek. Rekonstituirana raztopina je bister rumenkast koncentrat za raztopino za infundiranje z vrednostjo pH od 5 do 7 in osmolarnostjo od 450 do 550 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Levosimendan Carinopharm je indicirano za kratkotrajno zdravljenje akutno dekompenziranega hudega kroničnega srčnega popuščanja (ADHF – *acutely decompensated heart failure*) v primerih, ko običajno zdravljenje ne zadostuje, in v primerih, ko se oceni, da bi bila primerna inotropna podpora (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Levosimendan Carinopharm je indicirano pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Levosimendan Carinopharm je namenjeno le za uporabo v bolnišnicah. Zdravilo je treba dati v bolnišnici, kjer sta na voljo ustrezna oprema za spremljanje ter osebje s strokovnim znanjem in izkušnjami z uporabo inotropnih učinkovin.

Odmerjanje

Odmerek in trajanje zdravljenja je treba prilagoditi kliničnemu stanju in odzivu posameznega bolnika.

Zdravljenje je treba začeti s polnilnim odmerkom 6 mikrogramov/kg–12 mikrogramov/kg, ki ga infundiramo v 10 minutah, čemur sledi neprekinjena infuzija s hitrostjo 0,1 mikrograma/kg/min (glejte poglavje 5.1). Za bolnike, ki ob začetku infuzije sočasno prejemajo intravenske vazodilatatorje ali inotropna zdravila ali oboje, je priporočljiv manjši polnilni odmerek 6 mikrogramov/kg. Večji polnilni odmerki znotraj navedenega razpona bodo povzročili močnejši hemodinamski odziv, vendar so lahko povezani s prehodno povečano incidenco neželenih učinkov. Odziv bolnika je treba oceniti pri dajanju polnilnega odmerka oziroma v 30 do 60 minutah po prilagoditvi odmerka ter takrat, ko je to klinično indicirano. Če ocenimo, da je odziv premočen (hipotenzija, tahikardija), lahko hitrost infuzije zmanjšamo na 0,05 mikrograma/kg/min ali infuzijo prekinemo (glejte poglavje 4.4). Če bolnik prenaša začetni odmerek in je potreben močnejši hemodinamski učinek, lahko hitrost infuzije povečamo na 0,2 mikrograma/kg/min.

Priporočeno trajanje infuzije pri bolnikih z akutno dekompenzacijo hudega kroničnega srčnega popuščanja je 24 ur. Po prekinitvi infuzije levosimendana niso opazili nobenih znakov razvoja tolerance ali povratnega učinka. Hemodinamski učinki trajajo najmanj 24 ur in so lahko prisotni do 9 dni po prekinitvi 24-urne infuzije (glejte poglavje 4.4).

Izkušnje z večkratnim dajanjem levosimendana so omejene. Izkušnje s sočasno uporabo vazoaktivnih učinkovin, vključno z inotropnimi učinkovinami (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 učinkovin ob izhodišču dajali manjši polnilni odmerek (6 mikrogramov/kg) (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.1).

Spremljanje zdravljenja

V skladu s trenutno zdravstveno prakso je treba med zdravljenjem spremljati EKG, srčni utrip in krvni tlak ter meriti količino izločenega urina. Te parametre je priporočljivo spremljati še najmanj 3 dni po koncu infuzije ali dokler bolnik ni klinično stabilen (glejte poglavje 4.4).

Bolnike z blago do zmerno okvaro ledvic ali jeter je priporočljivo spremljati najmanj 5 dni.

Starejši bolniki

Prilagajanje odmerka pri starejših bolnikih ni potrebno.

Okvara ledvic

Zdravilo Levosimendan Carinopharm je treba previdno uporabljati pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic. Zdravilo Levosimendan Carinopharm 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 Carinopharm je treba previdno uporabljati pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter, vendar kaže, da prilagajanje odmerka pri teh bolnikih ni potrebno. Zdravilo Levosimendan Carinopharm se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Zdravilo Levosimendan Carinopharm se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Način uporabe

Zdravilo Levosimendan Carinopharm je treba pred dajanjem rekonstituirati in razredčiti. Rekonstituirana raztopina je bister rumenkast koncentrat za raztopino za infundiranje. Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

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

V spodnji preglednici so podrobno opredeljene hitrosti infuzije za polnilne in vzdrževalne infuzijske odmerke za infuzijo **0,05 mg/ml pripravljene raztopine** zdravila Levosimendan Carinopharm:

Telesna masa bolnika (kg)	Polnilni odmerek se daje v obliki 10-minutne infuzije s hitrostjo (ml/h), navedeno spodaj		Hitrost neprekinjene infuzije (ml/h)		
	Polnilni odmerek: 6 mikrogramov/kg	Polnilni odmerek: 12 mikrogramov/kg	0,05	0,1	0,2
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 so podrobno opredeljene hitrosti infuzije za polnilne in vzdrževalne infuzijske odmerke za infuzijo **0,025 mg/ml pripravljene raztopine** zdravila Levosimendan Carinopharm:

Telesna masa bolnika (kg)	Polnilni odmerek se daje v obliki 10-minutne infuzije s hitrostjo (ml/h), navedeno spodaj		Hitrost neprekinjene infuzije (ml/h)		
	Polnilni odmerek: 6 mikrogramov/kg	Polnilni odmerek: 12 mikrogramov/kg	0,05	0,1	0,2
			mikrogram/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 levosimendan ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Huda hipotenzija in tahikardija (glejte poglavji 4.4 in 5.1).
- Večje mehanske ovire, ki vplivajo na polnjenje prekatov ali iztok krvi iz njih 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 hemodinamski učinek levosimendana je lahko znižanje sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka, zato je treba levosimendan previdno uporabljati pri bolnikih z nizkim izhodišnim sistoličnim ali diastoličnim krvnim tlakom ali bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za epizodno hipotenzijo. Pri teh bolnikih je priporočljivo previdnejše odmerjanje zdravila. Zdravniki morajo odmerek in trajanje zdravljenja prilagoditi stanju in odzivu bolnika (glejte poglavja 4.2, 4.5 in 5.1).

Pred infuzijo levosimendana je treba odpraviti hudo hipovolemijo. V primeru opaženih prekomernih sprememb krvnega tlaka ali srčnega utripa je treba zmanjšati hitrost infuzije ali infuzijo prekiniti.

Točen čas trajanja vseh hemodinamskih učinkov ni bil ugotovljen, vendar hemodinamski učinki običajno trajajo 7–10 dni. To je deloma posledica prisotnosti aktivnih presnovkov, ki najvišje koncentracije v plazmi dosežejo približno 48 ur po končani infuziji. Priporočljivo je neinvazivno spremljanje še najmanj 4–5 dni po koncu infuzije. Spremljanje je priporočljivo, dokler ne pride do največjega znižanja krvnega tlaka in se krvni tlak začne ponovno zviševati, kar pomeni, da je lahko daljše od 5 dni, če so prisotni kakršni koli znaki nadaljnjega zniževanja krvnega tlaka, lahko pa tudi krajše od 5 dni, če je bolnik klinično stabilen. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro levic ali blago do zmerno okvaro jeter je lahko potreben daljši čas spremljanja.

Zdravilo Levosimendan Carinopharm je treba previdno uporabljati pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic. Na voljo so omejeni podatki o izločanju aktivnih presnovkov pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic. Okvarjeno delovanje ledvic lahko privede do zvišanih koncentracij aktivnih presnovkov, kar lahko povzroči močnejši in dolgotrajnejši hemodinamski učinek (glejte poglavje 5.2).

Zdravilo Levosimendan Carinopharm je treba previdno uporabljati pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter. Okvarjeno delovanje jeter lahko privede do dolgotrajnejše izpostavljenosti aktivnim presnovkom, kar lahko povzroči močnejši in dolgotrajnejši hemodinamski učinek (glejte poglavje 5.2).

Infuzija zdravila Levosimendan Carinopharm lahko povzroči znižanje serumskih koncentracij kalija. Zato je treba pred dajanjem zdravila Levosimendan Carinopharm odpraviti nizke serumske koncentracije kalija in med zdravljenjem spremljati vrednosti kalija v serumu. Tako kot pri drugih zdravilih za zdravljenje srčnega popuščanja obstaja možnost znižanja vrednosti hemoglobina in hematokrita. Pri bolnikih z ishemično srčno-žilno boleznijo in sočasno anemijo je potrebna posebna previdnost.

Infuzijo zdravila Levosimendan Carinopharm je treba previdno uporabljati pri bolnikih s tahikardijo, atrijsko fibrilacijo s hitrim odzivom prekatov ali aritmijami, ki so lahko življenjsko ogrožajoče.

Izkušnje z večkratnim dajanjem levosimendana so omejene. Izkušnje s sočasno uporabo vazoaktivnih učinkovin, vključno z inotropnimi učinkovinami (razen digoksina), so omejene. Pri vsakem bolniku je treba oceniti koristi in tveganja.

Zdravilo Levosimendan Carinopharm je treba uporabljati previdno in ob skrbnem spremljanju z EKG pri bolnikih z obstoječo koronarno ishemijo ali dolgim intervalom QTc ne glede na etiologijo ali pri sočasni uporabi z zdravili, ki podaljšajo interval QTc (glejte poglavje 4.9).

Uporabe levosimendana pri kardiogenem šoku niso preučevali. Na voljo ni nobenih podatkov o uporabi zdravila Levosimendan Carinopharm pri naslednjih stanjih: restriktivni kardiomiopatiji, hipertrofični kardiomiopatiji, hudi insuficienci mitralne zaklopke, rupturi miokarda, tamponadi srca in infarktu desnega prekata.

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

Pediatrična populacija

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

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje 60,5 mg natrija na vialo, kar je enako 3 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V skladu s trenutno zdravstveno prakso je treba levosimendan uporabljati previdno, kadar se uporablja sočasno z drugimi intravenskimi vazoaktivnimi zdravili, saj obstaja možnost povečanega tveganja za hipotenzijo (glejte poglavje 4.4).

Pri populacijski analizi bolnikov, ki so prejeli infuzijo digoksina in levosimendana, niso opazili nobenih farmakokinetičnih interakcij. Infuzija zdravila Levosimendan Carinopharm se lahko uporablja pri bolnikih, ki prejemajo antagoniste adrenergičnih receptorjev beta, brez zmanjšanja učinkovitosti. Sočasno dajanje izosorbidmononitrata in levosimendana zdravim prostovoljcem je povzročilo znatno okrepitev ortostatskega hipotenzivnega odziva.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi levosimendana pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zdravilo Levosimendan Carinopharm se zato pri nosečnicah lahko uporablja le, če pričakovana korist za mater odtehta morebitna tveganja za plod.

Dojenje

Podatki o uporabi zdravila pri doječih materah v obdobju trženja kažejo, da se aktivna presnovka levosimendana OR-1896 in OR-1855 izločata v materino mleko in da so ju v mleku zaznavali še najmanj 14 dni po začetku 24-urne infuzije levosimendana. Ženske, ki prejemajo levosimendan, ne smejo dojiti, da se preprečijo morebitni srčno-žilni neželeni učinki pri dojenčku.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Navedba smiselno ni potrebna.

4.8 Neželeni učinki

V kliničnih preskušanjih, nadzorovanih s placebom, pri bolnikih z ADHF (program REVIVE) so se neželeni učinki pojavili pri 53 % bolnikov, pri čemer so bili najpogostejši ventrikularna tahikardija, hipotenzija in glavobol.

V kliničnem preskušanju, nadzorovanem z dobutaminom, pri bolnikih z ADHF (SURVIVE) so se neželeni učinki pojavili pri 18 % bolnikov, pri čemer so bili najpogostejši ventrikularna tahikardija, atrijska fibrilacija, hipotenzija, ventrikularne ekstrasistole, tahikardija in glavobol.

V spodnji preglednici so opisani neželeni učinki, ki so jih opazili pri najmanj 1 % bolnikov med kliničnimi preskušnji REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO, RUSSLAN, 300105 in 3001024. Če je bila incidenca katerega koli dogodka v posameznem preskušanju večja od tiste, ki so jo zabeležili v drugih preskušanjih, je v preglednici navedena večja incidenca.

Dogodki, za katere je bilo ocenjeno, da obstaja vsaj možna povezava z levosimendanom, so razvrščeni po organskem sistemu in pogostnosti, ki je opredeljena po naslednjem dogovoru:

zelo pogosti ($\geq 1/10$)

pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Povzetek neželenih učinkov

Klinični študiji SURVIVE in REVIVE ter

združene klinične študije LIDO/RUSSLAN/300105/3001024

Organski sistem	Pogostnost	Priporočeni izraz
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	hipokaliemija
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 ishemija miokarda ekstrasistole
Žilne bolezni	zelo pogosti	hipotenzija
Bolezni prebavil	pogosti	navzea zaprtje diareja bruhanje
Preiskave	pogosti	znižane vrednosti hemoglobina

Neželeni učinki v obdobju trženja:

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

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

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje zdravila Levosimendan Carinopharm 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). Prekomerna znižanja polnitvenega tlaka srca lahko omejijo odziv na zdravilo Levosimendan Carinopharm in jih je mogoče zdraviti s parenteralnimi tekočinami. Veliki odmerki ($\geq 0,4$ mikrograma/kg/min) in infuzije, daljše od 24 ur, zvišajo srčni utrip in so včasih povezani s podaljšanjem intervala QTc. V primeru prevelikega odmerjanja zdravila Levosimendan Carinopharm je potrebno neprekinjeno spremljanje z EKG, večkratno preverjanje ravni serumskih elektrolitov in invazivno hemodinamsko spremljanje. Preveliko odmerjanje levosimendana povzroči zvišanje plazemskih koncentracij aktivnega presnovka, kar lahko privede do močnejšega in dolgotrajnejšega učinka na srčni utrip, zaradi česar je treba ustrezno podaljšati čas opazovanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: drugi spodbujevalci srčne funkcije (zdravila, ki povečajo občutljivost za kalcij), oznaka ATC: C01CX08; C01 ZDRAVILA ZA BOLEZNI SRCA; C01CX drugi spodbujevalci srčne funkcije

Farmakodinamični učinki

Levosimendan poveča občutljivost kontrakcijskih beljakovin za kalcij, tako da se veže na srčni troponin C v odvisnosti od kalcija. Levosimendan poveča moč kontrakcije, vendar nima negativnega vpliva na relaksacijo prekatov. Poleg tega levosimendan odpre od ATP odvisne kalijeve kanalčke v gladkih mišicah žil, s čimer povzroči vazodilatacijo sistemskih in venčnih uporovnih arterij ter sistemskih kapacitivnih ven. Levosimendan je *in vitro* selektivni zaviralec fosfodiesteraze tipa III. Klinični pomen tega pri terapevtskih koncentracijah ni jasen. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem pozitivni inotropni in vazodilatatorni učinki levosimendana povzročijo večjo moč kontrakcije ter zmanjšanje predobremenitve in sistoličnega bremena brez negativnega vpliva na diastolično funkcijo. Levosimendan aktivira otrpli (ang. *stunned*) miokard pri bolnikih po perkutani transluminalni angioplastiki koronarne arterije (PTCA) ali trombolizi.

Hemodinamske študije pri zdravih prostovoljcih in pri bolnikih s stabilnim in nestabilnim srčnim popuščanjem so pokazale, da ima levosimendan, dan intravensko v obliki polnilnega odmerka (od 3 mikrograme/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 povečal minutni volumen srca, utripni volumen in iztisni delež, zvišal srčni utrip in znižal sistolični krvni tlak, diastolični krvni tlak, pljučni zagozditveni kapilarni tlak, tlak v desnem preddvoru in periferni žilni upor.

Infuzija levosimendana poveča pretok krvi skozi koronarne arterije pri bolnikih, ki okrevajo po operaciji srca, in izboljša perfuzijo miokarda pri bolnikih s srčnim popuščanjem. Te koristi se dosežejo brez pomembnega povečanja porabe kisika v miokardu. Zdravljenje z infuzijo levosimendana pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem pomembno zniža ravni endotelina-1 v obtoku. Pri priporočenih hitrostih infuzije levosimendan ne zviša plazemskih koncentracij kateholamina.

Klinična preskušanja

Levosimendan so ocenjevali v kliničnih preskušanjih, v katerih je sodelovalo več kot 2 800 bolnikov s srčnim popuščanjem. Učinkovitost in varnost levosimendana pri zdravljenju ADHF so ocenili v naslednjih randomiziranih, dvojno slepih, večnacionalnih kliničnih preskušanjih:

Program REVIVE

REVIVE I

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

REVIVE II

Dvojno slepa, s placebom nadzorovana pilotna 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 placeba v kombinaciji s standardno oskrbo pri zdravljenju ADHF.

Vključitvena merila so vključevala bolnike, hospitalizirane zaradi ADHF, iztisni delež levega prekata 35 % ali manj v zadnjih 12 mesecih in dispnejo v mirovanju. Ob izhodišču so bila dovoljena vsa zdravljenja, razen intravenskega milrinona. Izključitvena merila so vključevala hudo obstrukcijo iztočnih traktov prekatov, kardiogeni šok, sistolični krvni tlak ≤ 90 mmHg ali srčni utrip ≥ 120 utripov na minuto (ki je trajal najmanj 5 minut) ali potrebo po mehanskem predihavanju.

Rezultati primarnega opazovanega dogodka so pokazali, da so pri večjem deležu bolnikov stanje opredelili kot izboljšano, pri manjšem deležu bolnikov pa kot poslabšano (p-vrednost = 0,015), kar so izmerili na podlagi sestavljenega kliničnega opazovanega dogodka, ki je odražal koristne učinke na klinično stanje, ki so se ohranili ob treh časovnih točkah: po 6 urah, 24 urah in 5 dneh. Raven natriuretičnega peptida tipa B je bila po 24 urah in v obdobju 5 dni pomembno nižja v primerjavi s tisto pri kombinaciji placeba in standardne oskrbe (p-vrednost = 0,001).

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

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 v obdobju 180 dni pri 1 327 bolnikih z ADHF, ki so potrebovali

dodatno zdravljenje, potem ko so se nezadostno odzvali na intravenske diuretike ali vazodilatatorje. Populacija bolnikov je bila na splošno podobna populaciji bolnikov v študiji REVIVE II. Vendar pa so bili vključeni bolniki brez predhodne anamneze srčnega popuščanja (npr. akutnega miokardnega infarkta) in tudi bolniki, ki so potrebovali mehansko predihavanje. Približno 90 % bolnikov so v preskušanje vključili zaradi dispneje v mirovanju.

Rezultati študije SURVIVE niso pokazali statistično pomembne razlike med levosimendanom in dobutaminom pri umrljivosti po 180 dneh {razmerje ogroženosti = 0,91 (95-% IZ [0,74; 1,13] p-vrednost = 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 najizrazitejši pri tistih posameznikih, ki so prejeli osnovno zdravljenje z antagonistami 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

Dokazali so, da levosimendan povzroči od odmerka odvisno povečanje minutnega volumna srca in utripnega volumna ter prav tako od odmerka odvisno znižanje pljučnega zagozditvenega kapilarnega tlaka in srednjega arterijskega tlaka ter zmanjšanje skupnega perifernega žilnega upora.

V dvojno slepem multicentričnem preskušanju so 203 bolniki, ki so imeli hudo srčno popuščanje z majhnim minutnim volumnom (iztisni delež $\leq 0,35$, srčni indeks $< 2,5$ l/min/m², pljučni zagozditveni kapilarni tlak (PCWP – *pulmonary capillary wedge pressure*) > 15 mmHg) in so potrebovali inotropno podporo, 24 ur prejeli levosimendan (polnilni odmerek 24 mikrogramov/kg v 10 minutah, ki mu je sledila neprekinjena infuzija 0,1 mikrograma/kg/min–0,2 mikrograma/kg/min) ali dobutamin (5 mikrogramov/kg/min–10 mikrogramov/kg/min). Vzrok za srčno popuščanje je bila pri 47 % bolnikov ishemija; 45 % jih je imelo idiopatsko dilatativno kardiomiopatijo. Šestinsedemdeset odstotkov bolnikov je imelo dispnejo v mirovanju. Glavna izključitvena merila so vključevala sistolični krvni tlak manj kot 90 mmHg in srčni utrip več kot 120 utripov na minuto. Primarni opazovani dogodek je bil povečanje minutnega volumna srca za ≥ 30 % in sočasno znižanje PCWP za ≥ 25 % po 24 urah. To so zabeležili pri 28 % bolnikov, zdravljenih z levosimendanom, v primerjavi s 15 % po zdravljenju z dobutaminom (p = 0,025). Do izboljšanja ocen dispneje je po zdravljenju z levosimendanom prišlo pri 68 % simptomatskih bolnikov, po zdravljenju z dobutaminom pa pri 59 % bolnikov. Ocene utrujenosti so se po zdravljenju z levosimendanom izboljšale za 63 %, po zdravljenju z dobutaminom pa za 47 %. 31-dnevna umrljivost zaradi vseh vzrokov 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, ki sta prejeli zdravljenje, ni bilo pomembnih razlik v incidenci hipotenzije in ishemije.

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

Klinična preskušanja pri operacijah srca

V nadaljevanju sta predstavljeni 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 μ g/kg/min v času 60 minut, čemur je sledilo 0,1 μ g/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 obetov, 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 obetov 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*) ≤ 40 %, ki so bili naročeni na operacijo vstavitve presadka obkoda koronarne arterije (z operacijo zaklopk ali brez nje). Infundiranje levosimendana 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 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

Farmakokinetične lastnosti levosimendana so pri terapevtskih odmerkih v razponu 0,05 mikrograma/kg/min–0,2 mikrograma/kg/min linearne.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve levosimendana (V_{ss}) je približno 0,2 l/kg. Levosimendan se v 97–98 % veže na plazemske beljakovine, zlasti na albumin. Pri OR-1855 povprečna stopnja vezave na beljakovine pri bolnikih znaša 42 %, pri OR-1896 pa 39 %.

Biotransformacija

Levosimendan se v celoti presnovi, zanemarljive količine izhodne učinkovine v nespremenjeni obliki pa se izločijo z urinom in blatom. Levosimendan se v glavnem presnavlja s konjugacijo v neaktivne ciklične ali N-acetilirane konjugate cisteinilglicina in cisteina. Približno 5 % odmerka levosimendana se presnovi v črevesju z redukcijo v aminofenilpiridazinon (OR-1855), ki se po ponovni absorpciji z N-acetiltransferazo presnovi v aktivni presnovek OR-1896. Hitrost acetilacije je genetsko pogojena. Pri osebah s hitro acetilacijo so koncentracije presnovka OR-1896 nekoliko višje kot pri osebah s počasno acetilacijo. Vendar pa to nima nobenega vpliva na klinični hemodinamski učinek pri priporočenih odmerkih.

V sistemskem obtoku sta edina zaznavna presnovka po uporabi levosimendana OR-1855 in OR-1896. Ta presnovka *in vivo* dosežeta ravnovesje, ki je posledica presnovnih poti, po katerih potekata acetilacija in deacetilacija, pri katerih ima glavno vlogo polimorfni encim N-acetiltransferaza-2. Pri osebah s počasno acetilacijo prevladuje presnovek OR-1855, pri osebah s hitro acetilacijo pa presnovek OR-1896. Skupna izpostavljenost obema presnovkoma je pri osebah s počasno acetilacijo in osebah s hitro acetilacijo podobna in med tema dvema skupinama ni nobene razlike v hemodinamskih učinkih. Dolgotrajni hemodinamski učinki (ki trajajo 7–9 dni po končani 24-urni infuziji levosimendana) so posledica teh dveh presnovkov.

Študije *in vitro* so pokazale, da levosimendan in njegova presnovka OR-1855 in OR-1896 pri koncentracijah, ki se dosežejo pri priporočenem odmerjanju, ne zavirajo CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ali CYP3A4. Poleg tega levosimendan ne zavira CYP1A1, presnovka OR-1855 in OR-1896 pa ne zavirata CYP2C9. Rezultati študij medsebojnega delovanja zdravih pri ljudeh, ki so jih izvedli z varfarinom, felodipinom in itakonazolom, so potrdili, da levosimendan ne zavira CYP3A4 ali CYP2C9 in da zaviralci CYP3A ne vplivajo na presnovo levosimendana.

Izločanje

Očistek levosimendana je približno 3,0 ml/min/kg, razpolovni čas pa približno 1 ura. 54 % odmerka levosimendana se izloči z urinom, 44 % pa z blatom. Več kot 95 % odmerka se izloči v enem tednu. Zanimarjive količine (< 0,05 % odmerka) se izločijo z urinom v obliki nespremenjenega levosimendana. Tvorita se glavna presnovka OR-1855 in OR-1896 (približno 5 % odmerka levosimendana) in se počasi izločata iz obtoka. Najvišje plazemske koncentracije aktivnih presnovkov levosimendana OR-1855 in OR-1896 se dosežejo po približno 2 dneh po končani infuziji levosimendana. Razpolovni čas presnovkov je približno 75–80 ur. OR-1855 in OR-1896 se konjugirata ali filtrirata v ledvicah in se v glavnem izločita z urinom.

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 aktivnih presnovkov pri otrocih niso raziskali.

Okvara ledvic:

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

Kot kaže, je bila pri preskušancih s hudo okvaro ledvic in bolnikih na hemodializi nevezana frakcija levosimendana nekoliko večja kot pri zdravih preskušancih, vrednosti AUC presnovkov (OR-1855 in OR-1896) pa so bile do 170 % višje. Pričakovati je, da bo vpliv blage in zmerne okvare ledvic na farmakokinetiko OR-1855 in OR-1896 manjši kot vpliv hude okvare ledvic.

Levosimendan ni dializabilen. Čeprav sta presnovka OR-1855 in OR-1896 dializabilna, sta dializna očistka majhna (približno 8–23 ml/min), končni učinek 4-urne dialize na skupno izpostavljenost tema presnovkoma pa je majhen.

Okvara jeter:

Pri preskušancih z blago ali zmerno cirozo niso opazili nobenih razlik v farmakokinetiki ali vezavi levosimendana na beljakovine v primerjavi z zdravimi preskušanci. Farmakokinetika levosimendana, OR-1855 in OR-1896 pri zdravih preskušancih in preskušancih z zmerno okvaro jeter (razred B po lestvici Child-Pugh) je bila podobna, le razpolovna časa presnovkov OR-1855 in OR-1896 sta bila nekoliko daljša pri preskušancih z zmerno okvaro jeter.

Populacijska analiza je pokazala, da starost, etnično poreklo ali spol nimajo vpliva na farmakokinetiko levosimendana. Po drugi strani je ta analiza razkrila, da sta volumen porazdelitve in skupni očistek odvisna od telesne mase.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Običajne študije splošne toksičnosti in genotoksičnosti niso razkrile posebnega tveganja za ljudi pri kratkotrajni uporabi.

V študijah na živalih levosimendan ni bil teratogen, je pa povzročil splošno zmanjšanje osifikacije pri plodih podgan in kuncev z nepravilnim razvojem supraokcipitalne kosti pri kuncih. Kadar so ga dajali pred brejostjo in med zgodnjim obdobjem brejosti, je levosimendan zmanjšal plodnost (zmanjšal število rumenih telesc in vgnezditev) ter vplival na sposobnost razvoja (zmanjšal število mladičkov na leglo in povečal število zgodnjih resorpcij in izgub ploda po vgnezditvi) pri samicah podgan. Te učinke so opažali pri stopnjah klinične izpostavljenosti.

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev sulfobutilbetadeksat
natrijev hidroksid za uravnavanje pH

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po rekonstituciji in redčenju

Kemijsko in fizikalno stabilnost so dokazali za 24 ur pri temperaturi 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se 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, razen če sta rekonstitucija in redčenje potekala v nadzorovanih in potrjenih aseptičnih pogojih. Čas shranjevanja in čas do uporabe po redčenju in rekonstituciji ne smeta biti nikoli daljša od 24 ur.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viale so iz brezbarvnega stekla (tipa I, Ph.Eur.) ter zaprte z zamaški iz bromobutilne gume in zatesnjene z aluminijastimi snemnimi zaporkami z rumenimi obročki iz polipropilena. Zdravilo Levosimendan Carinopharm je pakirano v škatlah, ki vsebujejo po 1 vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Levosimendan Carinopharm je namenjeno le za enkratno uporabo.

Tako kot pri vseh parenteralnih zdravilih rekonstituirano in razredčeno raztopino pred dajanjem vizualno preglejte in se prepričajte, da v njej ni delcev in da se ni razbarvala. Rekonstituirana raztopina je bister rumenkast koncentrat za raztopino za infundiranje.

Za pripravo infuzije **0,025 mg/ml** vsebino **ene vial** rekonstituirajte s 5 ml vode za injekcije in nastali koncentrat prenesite v 500 ml 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida ali Ringerjeve raztopine.

Za pripravo infuzije **0,05 mg/ml** rekonstituirajte vsebino **dveh vial**, in sicer vsako s 5 ml vode za injekcije in nastali koncentrat prenesite v 500 ml 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida ali Ringerjeve raztopine.

Sočasno z zdravilom Levosimendan Carinopharm se po povezanih intravenskih linijah lahko dajejo naslednja zdravila:

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

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Carinopharm GmbH
Unter den Tannen 6
31036 Eime
Nemčija

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

H/22/02889/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. 2. 2022
Datum zadnjega podaljšanja: 12.02.2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18. 01. 2024