

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml koncentrata vsebuje 2,5 mg levosimendana.

Ena viala s 5 ml raztopine vsebuje 12,5 mg levosimendana.

Pomožna snov z znanim učinkom: brezvodni etanol

To zdravilo vsebuje 769,5 mg/ml, kar je enako približno 98-% volumenskemu deležu alkohola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje

Bistra, rumena ali oranžna raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1. Terapevtske indikacije

Zdravilo Levosimendan Tillomed je indicirano za kratkotrajno zdravljenje akutnega poslabšanja hudega kroničnega srčnega popuščanja (angl. acutely decompensated heart failure, ADHF), kadar konvencionalno zdravljenje ni zadostno in je inotropna podpora neprimerna (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Levosimendan Tillomed je indicirano pri odraslih.

4.2. Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Levosimendan Tillomed je namenjeno uporabi samo v bolnišnici. Uporabljati ga je treba v bolnišničnem okolju z ustreznimi prostori za spremljanje in znanjem glede uporabe inotropnih sredstev.

Zdravilo Levosimendan Tillomed je indicirano pri odraslih.

Odmerjanje

Odmerek in trajanje zdravljenja morata biti odvisna od kliničnega stanja ter odziva posameznega bolnika.

Zdravljenje je treba začeti z začetnim odmerkom 6–12 mikrogramov/kg, ki se infundira v 10 minutah, čemur sledi neprekinjeno infundiranje 0,1 mikrograma/kg/min (glejte poglavje 5.1). Najmanjši začetni odmerek 6 mikrogramov/kg se priporoča pri bolnikih, ki se na začetku infundiranja sočasno zdravijo z intravenskimi vazodilatatorji ali inotropnimi zdravili ali obema vrstama zdravil. Večji začetni odmerki v tem razponu bodo povzročili močnejši hemodinamski odziv, vendar so lahko povezani s prehodno povečano incidenco neželenih učinkov. Odziv bolnika je treba oceniti pri uporabi začetnega odmerka ali v 30 do 60 minutah

od prilagoditve odmerka in kot je klinično indicirano. Če se odziv zdi čezmeren (hipotenzija, tahikardija), se lahko hitrost infundiranja zmanjša na 0,05 mikrograma/kg/min ali infundiranje prekine (glejte poglavje 4.4). Če bolnik začetni odmerek prenaša in je potreben večji hemodinamski učinek, se lahko hitrost infundiranja poveča na 0,2 mikrograma/kg/min.

Priporočljivo trajanje infundiranja pri bolnikih z akutnim poslabšanjem hudega kroničnega srčnega popuščanja je 24 ur. Po prekinitvi infundiranja levosimendana niso opazili nobenih znakov razvoja tolerance ali nasprotnega odziva. Hemodinamski učinki trajajo najmanj 24 ur in se lahko opazijo do 9 dni po koncu 24-urnega infundiranja (glejte poglavje 4.4).

Izkušnje z večkratno uporabo levosimendana so omejene. Izkušnje s sočasno uporabo vazoaktivnih sredstev, vključno z inotropnimi sredstvi (z izjemo digoksina), so omejene. V programu REVIVE se je manjši začetni odmerek (6 mikrogramov/kg) uporabil ob izhodišču uporabe vazoaktivnih sredstev (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.1).

Spremljanje zdravljenja

V skladu s trenutno medicinsko prakso je treba med zdravljenjem spremljati EKG, krvni tlak in srčni utrip ter meriti količino izločenega urina. Te parametre je priporočljivo spremljati najmanj 3 dni po koncu infundiranja ali dokler ni bolnik klinično stabilen (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro ali blago do zmerno jetrno okvaro je spremljanje priporočljivo najmanj 5 dni.

Starejši

Prilagajanje odmerka pri starejših bolnikih ni potrebno.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro je treba levosimendan uporabljati previdno. Zdravilo Levosimendan Tillomed se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro je treba levosimendan uporabljati previdno, čeprav je videti, da pri teh bolnikih ni treba prilagajati odmerka. Zdravilo Levosimendan Tillomed se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

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

Način uporabe

Levosimendan je treba pred uporabo razredčiti (glejte poglavje 6.6).

Infundiranje je namenjeno samo intravenski uporabi in se lahko izvaja prek periferne ali centralne poti.

V spodnji preglednici so podrobne informacije o hitrosti infundiranja pri začetnem in vzdrževalnem odmerku pripravka za infundiranje levosimendana 0,05 mg/ml:

Bolnikova telesna masa (kg)	Začetni odmerek se daje kot 10-minutno infundiranje s spodnjo hitrostjo infundiranja (ml/h)	Hitrost neprekinjenega infundiranja (ml/h)

	Začetni odmerek 6 mikro- gramov/kg	Začetni odmerek 12 mikro- gramov/kg	0,05 mikro- grama/kg/ minuto	0,1 mikro- grama/kg/ minuto	0,2 mikro- grama/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 so podrobne informacije o hitrosti infundiranja pri začetnem in vzdrževalnem odmerku pripravka za infundiranje levosimendana 0,025 mg/ml:

Bolnikova telesna masa (kg)	Začetni odmerek se daje kot 10-minutno infundiranje s spodnjo hitrostjo infundiranja (ml/h)		Hitrost neprekinjenega infundiranja (ml/h)		
	Začetni odmerek 6 mikro- gramov/kg	Začetni odmerek 12 mikro- gramov/kg	0,05 mikro- grama/kg/ minuto	0,1 mikro- grama/kg/ minuto	0,2 mikro- grama/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);
- pomembne mehanske obstrukcije, ki vplivajo na ventrikularno polnjenje ali odtekanje ali oboje;

- huda ledvična okvara (očistek kreatinina < 30 ml/min);
- huda jetrna okvara;
- anamneza tahikardije torsades de pointes.

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Prvotni hemodinamski učinek levosimendana je lahko znižanje sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka, zato je treba levosimendan previdno uporabljati pri bolnikih z nizkim izhodiščnim sistoličnim ali diastoličnim tlakom ali bolnikih s tveganjem hipotenzivne epizode. Pri teh bolnikih so priporočljivi konzervativnejši režimi odmerjanja. Zdravnik mora odmerek in trajanje zdravljenja prilagoditi stanju ter odzivu bolnika (glejte poglavja 4.2, 4.5 in 5.1).

Pred infundiranjem levosimendana je treba popraviti hudo hipovolemijo. Če se opazijo izjemne spremembe krvnega tlaka ali srčnega utripa, je treba zmanjšati hitrost infundiranja ali infundiranje prekiniti.

Trajanja vseh hemodinamskih učinkov niso natančno določili, vendar hemodinamski učinki običajno trajajo od 7 do 10 dni. To je delno posledica prisotnosti aktivnih presnovkov, ki dosežejo največje koncentracije v plazmi približno 48 ur po koncu infundiranja. Po koncu infundiranja je priporočljivo neinvazivno spremljanje, ki mora trajati vsaj 4–5 dni. Spremljanje je priporočljivo nadaljevati, dokler ne pride do maksimalnega znižanja krvnega tlaka in se krvni tlak znova ne začne dvigati, ter bo morda daljše od 5 dni, če so prisotni kakršni koli znaki nadaljnjega nižanja krvnega tlaka, ali pa krajše od 5 dni, če je bolnik klinično stabilen. Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro ali blago do zmerno jetrno okvaro bo morda potrebno podaljšano spremljanje.

Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro je treba levosimendan uporabljati previdno. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic so na voljo omejeni podatki o izločanju aktivnih presnovkov. Okvarjeno delovanje ledvic lahko povzroči povečane koncentracije aktivnih presnovkov, kar lahko privede do okrepljenega in daljšega hemodinamskega učinka (glejte poglavje 5.2).

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro je treba levosimendan uporabljati previdno. Okvarjeno delovanje jeter lahko povzroči podaljšano izpostavljenost aktivnemu presnovku, kar lahko privede do okrepljenega in daljšega hemodinamskega učinka (glejte poglavje 5.2). Infundiranje levosimendana lahko povzroči zmanjšanje koncentracije kalija v serumu. Zato je treba pred uporabo levosimendana popraviti majhne koncentracije kalija v serumu in spremljati raven kalija v serumu med zdravljenjem. Kot pri drugih zdravilih za zdravljenje srčnega popuščanja lahko infundiranje levosimendana spremlja znižanje ravni hemoglobina in hematokrita, zato je potrebna previdnost pri bolnikih z ishemično srčno-žilno boleznijo ter sočasno anemijo.

Infuzijo levosimendana je treba previdno uporabljati pri bolnikih s tahikardijo v obliki atrijske fibrilacije s hitrim ventrikularnim odzivom ali morebitno smrtno nevarnimi aritmijami.

Izkušnje z večkratno uporabo levosimendana so omejene. Izkušnje s sočasno uporabo vazoaktivnih sredstev, vključno z inotropnimi sredstvi (z izjemo digoksina), so omejene. Koristi in tveganja je treba oceniti pri vsakem posameznem bolniku.

Levosimendan je treba previdno uporabljati pri bolnikih s trenutno koronarno ishemijo, dolгим intervalom QTc ne glede na etiologijo ali ob sočasnem jemanju zdravil, ki podaljšajo interval QTc, pri katerih je treba pozorno spremljati tudi EKG (glejte poglavje 4.9).

Uporabe levosimendana pri kardiogenem šoku niso preučevali.

Podatki o uporabi levosimendana pri naslednjih motnjah: restriktivna kardiomiopatija, hipertrofična kardiomiopatija, huda insuficienca mitralne zaklopke, ruptura miokardija, tamponada srca in infarkcija desnega prekata, niso na voljo.

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

Izkušnje z uporabo levosimendana pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem, ki čakajo na presaditev srca, so omejene.

To zdravilo vsebuje približno 98 % volumenskega deleža alkohola. To pomeni do 3848 mg na 5-ml vialo, kar je enako 98 ml piva oziroma 41 ml vina.

To je lahko škodljivo za alkoholike.

To je prav tako treba upoštevati pri nosečnicah ali doječih materah, otrocih in skupinah z velikim tveganjem, kot so bolniki z jetrno boleznijo ali epilepsijo. Količina alkohola v tem zdravilu lahko spremeni učinke drugih zdravil.

Ker se to zdravilo običajno daje počasi v 24 urah, so lahko učinki alkohola šibkejši.

4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V skladu s trenutno medicinsko prakso je treba levosimendan previdno uporabljati ob sočasni uporabi z drugimi intravenskimi vazoaktivnimi zdravili zaradi morebitno povečanega tveganja hipotenzije (glejte poglavje 4.4).

Pri analizi populacije bolnikov, ki so prejeli digoksin in infundiranje levosimendana, niso opazili nobenih farmakokinetičnih interakcij. Infundiranje levosimendana se lahko uporablja pri bolnikih, ki prejemajo beta-adrenergične agoniste, brez izgube učinka. Sočasna uporaba izosorbidmononitrata in levosimendana pri zdravih prostovoljcih je povzročila pomembno okrepitev ortostatskega hipotenzivnega odziva.

4.6. Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Izkušenj z uporabo levosimendana pri nosečnicah ni. Študije pri živalih so pokazale škodljive učinke na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Zato se sme levosimendan pri nosečnicah uporabljati samo, če so koristi za mater večje od morebitnih tveganj za plod.

Dojenje

Podatki na osnovi uporabe pri doječih materah v obdobju trženja kažejo, da se aktivna presnovka levosimendana OR-1896 in OR-1855 izločata v materino mleko, kjer sta bila zaznavna najmanj 14 dni po začetku 24-urnega infundiranja levosimendana. Ženske, ki prejmejo levosimendan, ne smejo dojiti, da se preprečijo morebitni neželeni srčno-žilni učinki na otroka.

4.7. Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Količina alkohola v tem zdravilu lahko vpliva na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev. Vpliva lahko na zmožnost presoje in hitrost bolnikovih reakcij.

4.8. Neželeni učinki

V kliničnih preskušanjih ADHF, nadzorovanih s placebom (program REVIVE), je pri 53 % bolnikov prišlo do neželenih učinkov, od katerih so bili najpogostejši ventrikularna tahikardija, hipotenzija in glavobol.

V kliničnem preskušanju ADHF, nadzorovanem z dobutaminom (program SURVIVE), je pri 18 % bolnikov prišlo do neželenih učinkov, od katerih so bili najpogostejši ventrikularna tahikardija, atrijska fibrilacija, hipotenzija, ventrikularne ekstrasistole in glavobol.

V spodnji preglednici so opisani neželeni učinki, opaženi pri 1 % bolnikov ali več v kliničnih preskušanjih REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO, RUSSLAN, 300105 in 3001024. Če je bila incidenca katerega koli specifičnega dogodka v posameznem preskušanju večja kot incidenca v drugih preskušanjih, je v preglednici poročana večja incidenca.

Dogodki, za katere so menili, da so vsaj morebitno povezani z levosimendanom, so prikazani glede na organski sistem in pogostnost, pri čemer se je uporabila naslednja navedba pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Povzetek neželenih učinkov, ki so bili ugotovljeni pri levosimendanu v kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja.

Organski sistem po MedDRA	Pogostnost	Neželeni dogodek
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, miokardna ishemija, ekstrasistole
Žilne bolezni	zelo pogosti	hipotenzija
Bolezni prebavil	pogosti	navzea, zaprtost, diareja, bruhanje
Preiskave	pogosti	znižana raven hemoglobina
Bolezni imunskega sistema	neznana	preobčutljivost

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 pri infundiranju levosimendana lahko povzroči hipotenzijo in tahikardijo. V kliničnih preskušanjih z levosimendanom se je hipotenzija uspešno zdravila z vazopresorji (npr. dopamin pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem in adrenalin pri bolnikih po srčnem kirurškem posegu). Čezmerno znižanje tlaka polnjenja srca lahko omeji odziv na levosimendan in se lahko zdravi s parenteralnimi tekočinami. Veliki odmerki (0,4 mikrograma/kg/min ali večji) in infundiranje v 24 urah lahko povečajo srčni utrip in so včasih povezani s podaljšanjem intervala QTc. Če pride do prevelikega odmerjanja levosimendana, je treba uvesti stalno spremljanje EKG, večkratno določanje elektrolitov v serumu in invazivno hemodinamsko spremljanje. Preveliko odmerjanje levosimendana povzroča povečane koncentracije aktivnega presnovka v plazmi, kar lahko privede do okrepljenega in podaljšanega učinka na srčni utrip, ki zahteva ustrezno podaljšanje obdobja opazovanja.

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 kontraktilnih proteinov za kalcij, tako da se veže na srčni troponin C na način, odvisen od kalcija. Levosimendan poveča moč kontrakcij, vendar ne poslabša ventrikularne relaksacije. Poleg tega levosimendan odpre kalcijeve kanalčke, občutljive za ATP, v vaskularnih gladkih mišicah, kar sproži vazodilatacijo sistemskih in koronarnih rezistenčnih arterij ter sistemskih kapacitativnih ven. *In vitro* je levosimendan selektivni zaviralec fosfodiesteraze III. Pomen tega učinka pri terapevtskih koncentracijah ni jasen. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem pozitivna inotropična in vazodilatacijska dejavnost levosimendana povzroči povečano kontraktilno moč ter zmanjšanje pred obremenitvijo in po njej, ne da bi ob tem negativno vplivala na diastolično funkcijo. Levosimendan aktivira postishemijski miokardij (angl. stunned myocardium) pri bolnikih po perkutani transluminalni angioplastiki (PTCA) ali trombolizi.

Hemodinamske študije pri zdravih prostovoljcih ter bolnikih s stabilnim in nestabilnim srčnim popuščanjem so pokazale od odmerka odvisen učinek levosimendana, ki se daje intravensko kot začetni odmerek (od 3 mikrogramov/kg do 24 mikrogramov/kg) in kot neprekinjeno infundiranje (od 0,05 do 0,2 mikrograma/kg na minuto). V primerjavi s placebom je levosimendan povečal minutni volumen srca, utripni volumen, iztisni delež in srčni utrip ter znižal sistolični krvni tlak, diastolični krvni tlak, pljučni zagozditveni tlak, tlak desnega preddvora in periferno vaskularno rezistenco.

Infundiranje levosimendana poveča koronarni krvni pretok pri bolnikih, ki okrevajo po koronarnem kirurškem posegu, in izboljša miokardno perfuzijo pri bolnikih s srčnim popuščanjem. Te koristi se dosežejo brez pomembnega povečanja porabe kisika v miokardiju. Zdravljenje z infundiranjem levosimendana pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem pomembno zmanjša ravni endotelina-1 v obtoku. Pri priporočni hitrosti infundiranja ne poviša ravni kateholamina v plazmi.

Klinična preskušanja pri akutnem srčnem popuščanju

Levosimendan so ocenili v kliničnih preskušanjih, ki so vključila več kot 2800 bolnikov 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 ključni študiji pri 100 bolnikih z ADHF, ki so prejeli 24-urno infundiranje levosimendana, so pri bolnikih, zdravljenih z levosimendanom, v primerjavi s placebom v kombinaciji s standardno oskrbo opazili koristni odziv, ki se je meril s kliničnim sestavljenim opazovanim dogodkom.

REVIVE II

Dvojno slepa, s placebom nadzorovana ključna študija pri 600 bolnikih, ki so prejeli 10-minutni začetni odmerek 6–12 mikrogramov/kg, ki mu je sledila s protokolom opredeljena postopna titracija levosimendana do odmerka 0,05–0,2 mikrograma/kg/minuto, ki se daje do 24 ur, je pokazala korist pri kliničnem stanju bolnikov z ADHF, pri katerih je bila po zdravljenju z intravenskimi diuretiki prisotna dispneja.

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

Vključitvena merila so bila omejena na bolnike, hospitalizirane zaradi ADHF, z iztisnim deležem levega prekata, manjšim ali enakim kot 35 % v zadnjih 12 mesecih, in dispnejo ob mirovanju. Na izhodišču so bile dovoljene vse terapije z izjemo intravenskega milrinona. Izključitvena merila so vključevala hudo obstrukcijo ventrikularnih izhodnih traktov, kardiogeni šok, sistolični krvni tlak ≤ 90 mmHg ali srčni utrip ≥ 120 utripov na minuto (ki traja najmanj pet minut) ali potrebo po mehanski ventilaciji.

Rezultati za primarni opazovani dogodek so pokazali, da se je večji delež bolnikov razvrstil kot izboljšan, manjši delež bolnikov pa kot poslabšan (p-vrednost 0,015), kar se je merilo s kliničnim sestavljenim opazovanim dogodkom, ki je odražal trajne koristi za klinično stanje na treh časovnih točkah: šest ur, 24 ur in 5 dni. V primerjavi s placebom v kombinaciji s standardno oskrbo se je po 24 urah in po petih dneh pomembno zmanjšala koncentracija natriuretskega peptida tipa B (p-vrednost = 0,001).

V skupini z levosimendanom je bil delež smrti po 90 dneh rahlo večji v primerjavi s kontrolno skupino, vendar to ni bilo statistično pomembno (15 % v primerjavi z 12 %). Analize post hoc so pokazale, da sta izhodiščni sistolični krvni tlak < 100 mmHg ali izhodiščni diastolični krvni tlak < 60 mmHg dejavnika, ki povečata tveganje umrljivosti.

SURVIVE

Dvojno slepa, dvojno zakrita multicentrična študija z vzporednimi skupinami, ki je primerjala levosimendan in dobutamin, je ocenila 180-dnevno umrljivost pri 1327 bolnikih z ADHF, ki so zaradi nezadostnega odziva na intravenske diuretike ali vazodilatatorje potrebovali dodatno

zdravljenje. Populacija bolnikov je bila na splošno podobna bolnikom v študiji REVIVE II. Vključeni pa so bili bolniki brez predhodne anamneze srčnega popuščanja (npr. akutnega miokardnega infarkta) in bolniki, ki so potrebovali mehansko ventilacijo. Približno 90 % bolnikov je bilo v študijo vključenih zaradi dispneje v mirovanju.

Rezultati študije SURVIVE niso pokazali statistično pomembne razlike v umrljivosti zaradi vseh vzrokov med levosimendanom in dobutaminom po 180 dneh (razmerje ogroženosti = 0,91 (95-% IZ (0,74, 1,13) p-vrednost 0,401)). Pri levosimendanu pa je prišlo do številčne prednosti pri umrljivosti po 5 dneh (4 % levosimendan v primerjavi s 6 % dobutamin). Ta prednost je vztrajala v celotnem 31-dnevnem obdobju (12 % levosimendan v primerjavi s 14 % dobutamin) in je bila največja pri posameznikih, ki so ob izhodišču prejeli zdravljenja z beta-adrenergičnimi agonisti. V obeh skupinah zdravljenja je pri bolnikih z nizkim izhodiščnim krvnim tlakom prišlo do večjega deleža umrljivosti kot pri bolnikih z višjim izhodiščnim krvnim tlakom.

LIDO

Pokazali so, da levosimendan povzroča od odmerka odvisno povečanje minutnega volumna srca in utripnega volumna ter od odmerka odvisno znižanje pljučnega zagozditvenega tlaka, povprečnega arterijskega tlaka in skupne periferne rezistence.

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/m², pljučni zagozditveni tlak (PCWP) > 15 mmHg) in potrebo po inotropni podpori prejeli levosimendan (začetni odmerek 24 mikrogramov/kg v 10 minutah, čemur je sledilo neprekinjeno infundiranje 0,1–0,2 mikrograma/kg/min) ali dobutamin (5–10 mikrogramov/kg/min) v 24 urah. Etiologija srčnega popuščanja je vključevala ishemični izvor pri 47 % bolnikov in idiopatsko dilatativno kardiomiopatijo pri 45 % bolnikov. 76 % bolnikov je imelo dispnejo v mirovanju. Glavni izključitveni merili sta bili sistolični krvni tlak pod 90 mmHg in srčni utrip pod 120 udarci na minuto. Primarna opazovana dogodka sta bila povečanje minutne prostornine srca za ≥ 30 % in sočasno zmanjšanje PCWP za ≥ 25 % po 24 urah. To je doseglo 28 % bolnikov, zdravljenih z levosimendanom, v primerjavi s 15 % bolnikov, zdravljenih z dobutaminom ($p = 0,025$). Po zdravljenju z levosimendanom je pri 68 % simptomatičnih bolnikov prišlo do izboljšanja ocene dispneje v primerjavi z 59 % po zdravljenju z dobutaminom. Izboljšanje ocene utrujenosti pri zdravljenju z levosimendanom je bilo 63 % v primerjavi s 47 % pri zdravljenju z dobutaminom. Umrljivost zaradi vseh vzrokov v 31 dneh je bila pri levosimendanu 7,8 %, pri dobutaminu pa 17 %.

RUSSLAN

V nadaljnjem dvojno slepem, multicentričnem preskušanju, ki se je primarno izvedlo za oceno varnosti, so 504 bolnike z dekompenziranim srčnim popuščanjem po akutnem miokardnem infarktu, ki so skladno z oceno potrebovali inotropno podporo, 6 ur zdravili z levosimendanom ali placebom. V incidenzi hipotenzije in ishemije med skupinama zdravljenja ni bilo pomembnih razlik.

V retrospektivni analizi preskušanj LIDO in RUSSLAN v obdobju do 6 mesecev niso opazili nobenega neželenega učinka na preživetje.

Klinična preskušanja pri srčnih kirurških posegih

Spodaj sta predstavljeni največji, s placebom nadzorovani študiji:

LEVO-CTS

V dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri 882 bolnikih, predvidenih za srčni kirurški poseg, se je levosimendan (0,2 µg/kg/min v 60 min, čemur je sledilo 0,1 µg/kg/min v 23 h) ob

uvedbi anestezije uporabil pri bolnikih z iztisnim deležem levega prekata pred kirurškim posegom, manjšim ali enakim kot 35 %. Študija ni dosegla sestavljenih primernih opazovanih dogodkov. Štiridelni primarni opazovani dogodek (smrt v 30 dneh, ledvično nadomestno zdravljenje v 30 dneh, miokardni infarkt po kirurškem posegu v 5 dneh ali uporaba mehanske srčne podpore v 5 dneh) je bil dosežen pri 24,5 % bolnikov v skupini z levosimendanom in 24,5 % bolnikov v skupini s placebom (prilagojeni OR, 1,00; 99-% IZ, 0,66 do 1,54). Dvodelni primarni opazovani dogodek (smrt v 30 dneh ali uporaba mehanske srčne podpore v 5 dneh) je bil dosežen pri 13,1 % bolnikov v skupini z levosimendanom in 11,4 % bolnikov v skupini s placebom (prilagojeno razmerje verjetnosti, 1,18; 96-% IZ, 0,76 do 1,82). V 90 dneh je do smrti prišlo pri 4,7 % bolnikov v skupini z levosimendanom in 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 in 33 % bolnikov v skupini s placebom. Atrijsko fibrilacijo so opazili pri 38 % bolnikov v skupini z levosimendanom in 33 % bolnikov v skupini s placebom.

LICORN

Multicentrično, randomizirano, s placebom nadzorovano, dvojno slepo klinično preskušanje na pobudo raziskovalca, ki je vključevalo 336 odraslih bolnikov z LVEF ≤ 40 %, pri katerih je bila načrtovana presaditev za obvod koronarne arterije (s kirurškim posegom na zaklopki ali brez njega). Po uvedbi anestezije se je 24 ur infundiral levosimendan v odmerku 0,1 $\mu\text{g/kg/min}$ brez začetnega odmerka. Primarni izid je vključeval infundiranje kateholamina po 48 urah, potrebo po mehanskih pripomočkih za podporo cirkulacije v obdobju po kirurškem posegu ali potrebo po ledvičnem nadomestnem zdravljenju. Primarni opazovani dogodek je doseglo 52 % bolnikov z levosimendanom in 61 % bolnikov s placebom (razlika v absolutnem tveganju, -7 %; 95-% IZ, -17 % do 3 %). Ocenjeno 10-% zmanjšanje tveganja je bilo večinoma povezano s potrebo po infundiranju kateholamina po 48 urah. Umrljivost v 180 dneh so opazili pri 8 % bolnikov v skupini z levosimendanom in 10 % bolnikov v skupini s placebom. Hipotenzijo so opazili pri 57 % bolnikov v skupini z levosimendanom in 48 % bolnikov v skupini s placebom. Atrijsko fibrilacijo so opazili pri 50 % bolnikov v skupini z levosimendanom in 40 % bolnikov v skupini s placebom.

5.2. Farmakokinetične lastnosti

Splošne

Farmakokinetika levosimendana je linearna znotraj razpona terapevtskega odmerka 0,05–0,2 mikrograma/kg/min.

Porazdelitev

Prostornina porazdelitve levosimendana (V_{ss}) je približno 0,2 l/kg. 97–98 % levosimendana se veže na beljakovine v plazmi, primarno na albumin. Povprečna vrednost vezave OR-1855 na beljakovine je bila 39 %, pri OR-1896 pa 42 %.

Biotransformacija

Levosimendan se popolnoma presnovi, zato se v urinu in blatu izloči zanemarljiva količina nespremenjenega zdravila. Levosimendan se primarno presnavlja s konjugacijo na ciklični ali N-acetiliran cisteinilglicin in konjugate cisteina. Približno 5 % odmerka se presnovi v črevesu z redukcijo na aminofenilpiridazinon (OR-1855), ki se po ponovni absorpciji z N-acetiltransferazo presnovi na aktivni presnovek OR-1896. Stopnja acetilacije je genetsko pogojena. Pri bolnikih s hitro acetilacijo so koncentracije presnovka OR-1896 nekoliko večje kot pri bolnikih s počasno acetilacijo. Vendar to pri priporočenih odmerkih nima nobenega vpliva na klinični hemodinamski učinek.

Edina pomembno zaznavna presnovka v sistemski cirkulaciji po uporabi levosimendana sta OR-1855 in OR-1896. *In vivo* ta presnovka dosežeta ravnovesje, ki je posledica presnovnih poti acetilacije in deacetilacije, ki jih nadzoruje N-acetiltransferaza-2, polimorfni encim. Pri bolnikih s počasno acetilacijo prevladuje presnovek OR-1855, medtem ko pri bolnikih s hitro acetilacijo prevladuje presnovek OR-1896. Skupna izpostavljenost obeh presnovkov je podobna pri bolnikih s počasno in hitro acetilacijo, med njimi pa ni nobene razlike v hemodinamskih učinkih. Podaljšani hemodinamski učinki (ki trajajo do 7–9 dni po koncu 24 urnega infundiranja levosimendana) so posledica teh presnovkov.

Študije *in vitro* so pokazale, da levosimendan, OR-1855 in OR-1896 pri koncentracijah, doseženih s priporočenim odmerjanjem, 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 interakcij med zdravili pri ljudeh z varfarinom, felodipinom in itrakonazolom so potrdile, da levosimendan ne zavira CYP3A4 ali CYP2C9 in da zaviralci CYP3A ne vplivajo na presnovo levosimendana.

Izločanje

Izločanje je približno 3,0 ml/min/kg, razpolovni čas pa približno 1 ura. 54 % odmerka se izloči z urinom, 44 % pa z blatom. Več kot 95 % odmerka se izloči v enem tednu. Zanimarljiva količina (< 0,05 % odmerka) se izloči v urinu v obliki nespremenjenega levosimendana. Presnovka OR-1855 in OR-1896 v cirkulaciji se ustvarita in izločita počasi. Največja koncentracija v plazmi se doseže v približno 2 dneh po koncu infundiranja levosimendana. Razpolovni čas presnovkov je približno 75 do 80 ur. Aktivna presnovka levosimendana, OR-1855 in OR-1896, sta izpostavljena konjugaciji in ledvični filtraciji ter se večinoma izločata z urinom.

Posebne skupine bolnikov

Otroci:

Levosimendan se ne sme uporabljati pri otrocih (glejte poglavje 4.4).

Omejeni podatki kažejo, da je farmakokinetika levosimendana po enkratnem odmerku pri otrocih (starih od 3 mesecev do 6 let) podobna kot pri odraslih. Farmakokinetike aktivnih presnovkov pri otrocih niso preučevali.

Okvarjeno delovanje ledvic:

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

V primerjavi z zdravimi osebami je bila pri bolnikih s hudo ledvično okvaro in bolnikih na dializi nevezana frakcija levosimendana videti rahlo povečana, vrednosti AUC za presnovek (OR-1855 in OR-1896) pa so bile za do 170 % večje. Pričakovati je, da bodo učinki blage in zmerne ledvične okvare na farmakokinetiko presnovkov OR-1855 in OR-1896 manjši kot učinki hude ledvične okvare.

Dializa ne vpliva na levosimendan. Medtem ko dializa vpliva na presnovka OR-1855 in OR-1896, je očistek pri dializi majhen (približno 8–23 ml/min), neto učinek 4-urne dialize na skupno izpostavljenost tem presnovkom pa je majhen.

Okvarjeno delovanje jeter:

Pri bolnikih z blago do zmerno cirozo in zdravimi osebami niso opazili nobenih razlik v farmakokinetiki ali vezavi levosimendana na beljakovine. Farmakokinetika levosimendana, OR-1855 in OR-1896 je podobna pri zdravih osebah in bolnikih z zmerno jetrno okvaro (razred B po Child-Pughu), z izjemo razpolovnega časa izločanja pri presnovkih OR-1855 in OR-1896, ki je nekoliko podaljšan pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro.

Analiza populacije ni pokazala nobenih učinkov starosti, etničnega izvora ali spola na farmakokinetiko levosimendana. Vendar je ista analiza pokazala, da sta volumen porazdelitve in skupni 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 podganjih in kunčjih plodih ter nepravilen razvoj supraokcipitalne kosti pri kuncih. Kadar se je levosimendan uporabljal pred in med zgodnjo brejostjo, je zmanjšal plodnost (zmanjšano število rumenih telesc in implantacij) in povzročil razvojno toksičnost (zmanjšano število potomcev na leglo ter povečano število zgodnjih resorpcij in izgub po implantaciji) pri podganjih samicah. Učinke so opazili pri kliničnih stopnjah izpostavljenosti.

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1. Seznam pomožnih snovi

povidon K-12 (E1201)
citronska kislina (E 330)
brezvodni etanol (E 1510)

6.2. Inkompatibilnosti

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

6.3. Rok uporabnosti

2 leti pri neodprtem zdravilu.

Po redčenju

Kemično in fizikalno stabilnost so potrdili po 48 urah pri temperaturi 25 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če metoda odpiranja/rekonstitucije/redčenja izključuje tveganje mikrobne kontaminacije.

Če se ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja med uporabo odgovoren uporabnik.

6.4. Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

6.5. Vrsta ovojnine in vsebina

- 5-ml brezbarvna steklena viala, zaprta z zamaškom iz klorobutilne gume in zaporko.

- Velikost pakiranja: 1 viala in 4 viala

6.6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Levosimendan Tillomed koncentrat za raztopino za infundiranje je namenjen samo enkratni uporabi. Kot pri vseh parenteralnih zdravilih je treba razredčeno raztopino pred uporabo pregledati glede oborine in spremembe barve.

Zdravilo Levosimendan Tillomed 2,5 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje se ne sme razredčiti v koncentracijo, večjo od 0,05 mg/ml, kot je opisano spodaj, sicer lahko pride do opalescence in oborine.

Za pripravo raztopine za infundiranje 0,025 mg/ml zmešajte 5 ml zdravila Levosimendan Tillomed koncentrat za raztopino za infundiranje s 500 ml 5-% raztopine glukoze.

Za pripravo raztopine za infundiranje 0,05 mg/ml zmešajte 10 ml zdravila Levosimendan Tillomed koncentrat za raztopino za infundiranje s 500 ml 5-% raztopine glukoze.

V povezanih intravenskih sistemih se lahko sočasno z zdravilom Levosimendan Tillomed dajejo naslednja zdravila:

- furosemid 10 mg/ml
- digoksin 0,25 mg/ml
- gliceroltrinitrat 0,1 mg/ml

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Tillomed Pharma GmbH
Mittelstraße 5/5a
12529 Schönefeld
Nemčija

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

H/22/02938/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21.9.2022

Datum zadnjega podaljšanja: 27. 8. 2026

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

3. 9. 2026