

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Levosimendan Kalceks 2,5 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml konsentraattia sisältää 2,5 mg levosimendaania.

Yksi injektioampulli, jossa on 5 ml liuosta, sisältää 12,5 mg levosimendaania.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 785 mg/ml etanolia (alkoholia).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Kirkas, keltainen tai oranssi liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Levosimendan Kalceks -valmistetta käytetään äkillisesti pahentuneen vaikean kroonisen sydämen vajaatoiminnan lyhytkestoiseen hoitoon silloin, kun tavanomainen hoito ei riitä, ja tapauksissa, joissa inotrooppinen tuki katsotaan tarpeelliseksi (ks. kohta 5.1).

Levosimendan Kalceks -valmiste on tarkoitettu aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Levosimendan Kalceks -valmiste on tarkoitettu vain sairaalakäyttöön. Sitä tulee antaa sairaalaolosuhteissa, joissa on riittävät seurantamahdollisuudet sekä asiantuntemus inotrooppisten lääkkeiden käytöstä.

Annostus

Annostus ja hoidon kesto on määritettävä yksilöllisesti potilaan kliinisen tilan ja hoitovasteen mukaan.

Hoito aloitetaan 6–12 mikrog/kg latausannoksella, joka annetaan 10 minuuttia kestävässä infuusiona. Tämän jälkeen infuusiota jatketaan nopeudella 0,1 mikrog/kg/min (ks. kohta 5.1). Pienemmän 6 mikrog/kg latausannoksen käyttöä suositellaan, mikäli potilas saa infuusion aloitusvaiheessa laskimoon myös vasodilataattoreita, inotrooppisia lääkkeitä tai molempia. Tämän annosalueen yläpäähän asettuvilla latausannoksilla saavutetaan voimakkaampi hemodynaaminen vaste, mutta haittavaikutusten ilmaantuvuus voi ohimenevästi lisääntyä.

Potilaan hoitovaste arvioidaan latausannoksen antamisen yhteydessä tai 30–60 minuutin kuluttua annoksen mukauttamisesta ja aina, kun se katsotaan kliinisesti tarpeelliseksi. Jos vaste arvioidaan liian voimakkaaksi (hypotensio, takykardia), infuusionopeutta voidaan hidastaa nopeuteen 0,05 mikrog/kg/min tai infuusio keskeyttää (ks. kohta 4.4). Jos potilas sietää aloitusannostuksen ja jos

tarvitaan voimakkaampaa hemodynaamista vaikutusta, infuusionopeutta voidaan lisätä nopeuteen 0,2 mikrog/kg/min.

Suosittelava infuusion kesto on 24 tuntia potilaille, joilla on äkillisesti pahentunut vaikea krooninen sydämen vajaatoiminta. Toleranssin kehittymistä tai rebound-ilmiotä levosimendaani-infuusion lopettamisen jälkeen ei ole havaittu. Hemodynaamiset vaikutukset kestävät vähintään 24 tuntia ja voivat olla havaittavissa jopa 9 vuorokautta 24 tuntia kestäneen infuusion lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4.).

Levosimendaanin toistuvasta annostelusta on vain vähän kokemusta. Kokemus vasoaktiivisten aineiden, mm. inotrooppisten lääkkeiden (paitsi digoksiinin) samanaikaisesta annostelusta on vähäistä. REVIVE-tutkimusohjelmassa käytettiin pienempää latausannosta (6 mikrog/kg), mikäli potilas sai lähtötilanteessa myös vasoaktiivisia aineita (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 5.1).

Hoidon seuranta

Nykyisen lääketieteellisen käytännön mukaisesti EKG:tä, verenpainetta, syketaajuutta ja diuresia on seurattava hoidon aikana ja virtsantuotantoa tarkkailtava. Infuusion lopettamisen jälkeen suositellaan näiden parametrien seuranta ainakin 3 vuorokauden ajan tai kunnes potilaan kliininen tila on vakaa (ks. kohta 4.4). Potilaita, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta tai lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta, on suositeltavaa seurata ainakin 5 vuorokauden ajan.

Erytisryhmät

Iäkkäät

Annostelua ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille.

Munuaisten vajaatoiminta

Levosimendan Kalceks -valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Levosimendan Kalceks -valmistetta ei pidä antaa potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle < 30 ml/min) (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Levosimendan Kalceks -valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta, vaikka annoksen muutos ei näytä olevan näille potilaille tarpeellista. Levosimendan Kalceks -valmistetta ei pidä antaa potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Levosimendan Kalceks ei saa antaa lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Antotapa

Laskimoon.

Levosimendan Kalceks on laimennettava ennen antoa (ks. kohta 6.6).

Infuusioneste on tarkoitettu vain laskimonsisäiseen käyttöön, ja se voidaan antaa perifeerisen tai keskuslaskimokatetrin kautta.

Seuraavassa taulukossa (taulukko 1) kuvataan yksityiskohtaisesti infuusionopeudet sekä latausannosta että jatkuvaa infuusiota varten käytettäessä 0,05 mg/ml:n pitoisuuteen laimennettua Levosimendan Kalceks -infuusionestettä.

Taulukko 1 Infuusionopeudet 0,05 mg/ml:n pitoisuuteen laimennetulle Levosimendan Kalceks -infuusionesteelle

Potilaan paino	Latausannos annetaan 10 minuuttia kestäväenä infuusiona seuraavalla	Jatkuva infuusionopeus (ml/tunti)
----------------	---------------------------------------------------------------------	-----------------------------------

(kg)	infuusionopeudella (ml/tunti)		0,05 mikrog/kg/ minuutti	0,1 mikrog/kg/ minuutti	0,2 mikrog/kg/ minuutti
	Latausannos 6 mikrog/kg	Latausannos 12 mikrog/kg			
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

Seuraavassa taulukossa (taulukko 2) kuvataan yksityiskohtaisesti infuusionopeudet sekä latausannosta että jatkuvaa infuusiota varten käytettäessä 0,025 mg/ml:n pitoisuuteen laimennettua Levosimendan Kalceks -infuusionestettä.

Taulukko 2 Infuusionopeudet 0,025 mg/ml:n pitoisuuteen laimennetulle Levosimendan Kalceks -infuusionesteelle

Potilaan paino (kg)	Latausannos annetaan 10 minuuttia kestävänä infuusiona seuraavalla infuusionopeudella (ml/tunti)		Jatkuva infuusionopeus (ml/tunti)		
	Latausannos 6 mikrog/kg	Latausannos 12 mikrog/kg	0,05 mikrog/kg/ minuutti	0,1 mikrog/kg/ minuutti	0,2 mikrog/kg/ minuutti
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 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea hypotensio ja takykardia (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).
- Kammioiden täyttymisen tai ulosvirtauksen tai molempien merkittävät mekaaniset esteet.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma <30 ml/min).
- Vaikea maksan vajaatoiminta.
- Aiemmin sairastettu kääntyvien kärkien takykardia (*Torsades de Pointes*).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset

Levosimendaanin ensimmäisenä hemodynaamisena vaikutuksena saattaa olla systolisen ja diastolisen verenpaineen lasku, joten tätä valmistetta tulee antaa varoen potilaille, joilla on lähtötilanteessa matala systolinen tai diastolinen verenpaine tai hypotension kehittymisen riski. Näille potilaille suositellaan varovaisempaa annostelua. Lääkärin on räätälöitävä annos ja hoidon kesto potilaan tilaan ja hoitovasteeseen sopiviksi (ks. kohdat 4.2, 4.5 ja 5.1).

Vaikea hypovolemia on korjattava ennen levosimendaani-infusion antamista. Jos verenpaineessa tai syketaajuudessa havaitaan liian suuria muutoksia, on infuusionopeutta vähennettävä tai infuusio lopetettava.

Kaikkien hemodynaamisten vaikutusten kestoa ei ole määritetty, mutta hemodynaamiset vaikutukset kestävät kuitenkin yleensä 7–10 vuorokautta. Osittain tämä johtuu aktiivisista metaboliiteista, joiden huippupitoisuus plasmassa saavutetaan n. 48 tuntia infuusion lopettamisen jälkeen. Infuusion lopettamisen jälkeen suositellaan noninvasiivista seuranta ainakin 4–5 vuorokauden ajan. Seuranta on suositeltavaa jatkaa, kunnes verenpaineen lasku on saavuttanut alimman tason ja on alkanut nousta uudelleen. Monitorointia voidaan joutua jatkamaan pitempään kuin 5 vuorokauden ajan, jos merkkejä jatkuvasta verenpaineen alenemisesta on havaittavissa, mutta seuranta-aika voi olla myös lyhyempi, jos potilaan tila on vakaa. Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa tai lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden seuranta-aikaa voidaan joutua pidentämään.

Levosimendaania on käytettävä varoen potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Aktiivisten metaboliittien eliminaatiosta munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on saatavissa vain vähän tietoa. Munuaisten vajaatoiminta voi lisätä aktiivisten metaboliittien pitoisuuksia, mikä saattaa korostaa ja pitkittää hemodynaamista vaikutusta (ks. kohta 5.2).

Levosimendaania on käytettävä varoen potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Maksan vajaatoiminta voi pitkittää altistumista aktiivisille metaboliiteille, mikä saattaa korostaa ja pitkittää hemodynaamista vaikutusta (ks. kohta 5.2).

Levosimendaani-infuusio voi vähentää seerumin kaliumpitoisuutta. Tämän vuoksi alhaiset seerumin kaliumpitoisuudet on korjattava ennen levosimendaanin antamista ja seerumin kaliumpitoisuutta seurattava hoidon aikana.

Kuten muihin sydämen vajaatoiminnan hoitoon käytettäviin lääkkeisiin, myös levosimendaani-infuusioihin saattaa liittyä hemoglobiinin ja hematokriitin laskua. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on iskeeminen sydän- ja verisuonisairaus ja samanaikainen anemia.

Levosimendaani-infusiota on käytettävä varoen potilailla, joilla on takykardia, eteisvärinää ja nopea kammiovaste, tai mahdollisesti hengenvaarallisia rytmihäiriöitä.

Levosimendaanin toistuvasta annostelusta on vain vähän kokemusta.

Kokemus vasaaktiivisten aineiden, mm. inotropisten lääkkeiden (paitsi digoksiinin) samanaikaisesta annostelusta on vähäistä. Hyödyt ja haitat on arvioitava potilaskohtaisesti.

Levosimendaania on käytettävä varoen ja tarkassa EKG-seurannassa potilaille, joilla on samanaikainen sydänlihaskemia, pitkä QTc-aika etiologiasta riippumatta tai joille annetaan samanaikaisesti QTc-aikaa pidentäviä lääkkeitä (ks. kohta 4.9).

Levosimendaanin käyttöä ei ole tutkittu potilailla, joilla on kardiogeeninen sokki. Levosimendaanin käytöstä seuraavien sairauksien hoitoon ei ole saatavissa tietoja: restriktiivinen kardiomyopatia, hypertrofinen kardiomyopatia, vaikea mitraaliläppävuoto, sydänlihastrepeämä, sydäntamponaatio ja oikean kammion infarkti.

Levosimendaania ei tule antaa lapsille, koska sen käytöstä lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille on hyvin vähän kokemusta (ks. kohta 5.2).

Levosimendaanin käytöstä sydämensiirtoa odottavien potilaiden vaikeassa sydämen vajaatoiminnassa on vain vähän kokemusta.

Apuaineet

Yksi annos 20,86 mg (8,3 ml) tätä lääkevalmistetta annettuna 70 kg painavalle aikuiselle aiheuttaa etanolialtistuksen 93 mg/kg, joka saattaa nostaa veren alkoholipitoisuuden noin tasolle 15,5 mg/100 ml.

Koska tämä lääkevalmiste annetaan tavallisesti hitaasti 24 tunnin ajan, alkoholin vaikutukset saattavat olla vähäisempiä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Nykyisen lääketieteellisen käytännön mukaisesti levosimendaanin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, mikäli potilas saa samanaikaisesti laskimoon muita vasoaktiivisia lääkkeitä, sillä hypotension riski saattaa suurentua (ks. kohta 4.4).

Isosorbidimononitraatin ja levosimendaanin samanaikainen anto terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille aiheutti merkittävää ortostaattisen hypotension voimistumista.

Digoksiinia ja levosimendaania infuusiona saaneilla potilailla tehdyssä farmakokineettisessä populaatioanalyysissä ei todettu lääkkeiden välisiä yhteisvaikutuksia. Levosimendaania voidaan antaa beetasalpaajia käyttäville potilaille ilman, että sen teho heikkenee.

Levosimendaanin on osoitettu estävän CYP2C8:aa *in vitro*, ja siksi ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että levosimendaani voi lisätä altistumista samanaikaisesti annetuille lääkkeille, jotka metaboloituvat ensisijaisesti CYP2C8:n kautta. Siksi levosimendaanin antamista samanaikaisesti herkkien CYP2C8-substraattien, kuten loperamidin, pioglitatsonin, repaglinidin ja entsalutamidin, kanssa tulee välttää, jos mahdollista.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Levosimendaanin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole kokemusta. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Sen vuoksi levosimendaania tulee käyttää raskaana oleville naisille vain, jos hyöty äidille on suurempi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva riski.

Imetys

Markkinoille tulon jälkeisten tietojen mukaan levosimendaanin aktiiviset metaboliitit, OR-1896 ja OR-1855, erittyvät rintamaitoon ja niitä voidaan havaita ainakin 14 vuorokauden ajan 24 tunnin levosimendaani-infuusion aloittamisen jälkeen. Levosimendaania saavien naisten ei pidä imettää mahdollisten lapselle aiheutuvien kardiovaskulaaristen haittavaikutusten välttämiseksi.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Äkillisesti pahentunutta sydämen vajaatoimintaa koskeneissa lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa (REVIVE-tutkimusohjelma) haittavaikutuksia esiintyi 53 %:lla potilaista. Yleisimpiä haittavaikutuksia olivat kammiotakykardia, hypotensio ja päänsärky.

Äkillisesti pahentunutta sydämen vajaatoimintaa koskeneessa tutkimuksessa (SURVIVE), jossa vertailuvalmisteena käytettiin dobutamiinia, haittavaikutuksia esiintyi 18 %:lla potilaista. Yleisimpiä haittavaikutuksia olivat kammiotakykardia, eteisvärinä, hypotensio, kammiolisälyöntisyys, takykardia ja päänsärky.

Seuraavassa taulukossa (taulukko 3) on kuvattu haittavaikutukset, joita esiintyi kliinisissä REVIVE I-, REVIVE II-, SURVIVE-, LIDO-, RUSSLAN-, 300105- ja 3001024-tutkimuksissa vähintään 1 %:lla potilaista. Mikäli jonkin tietyn haittatapahtuman ilmaantuvuus oli jossakin tutkimuksessa suurempi kuin muissa, on haittatapahtuma on ilmoitettu taulukossa tämän suuremman ilmaantuvuuden mukaisesti.

Tapahtumat, joiden katsotaan ainakin mahdollisesti liittyvän levosimendaanihoitoon, on luokiteltu elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$).

Taulukko 3 Yhteenveto haittavaikutuksista

Kliininen SURVIVE-tutkimus, REVIVE-tutkimusohjelma ja kliiniset LIDO/RUSSLAN/300105/3001024-tutkimukset yhdessä

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	(MedDRA:n suositteleva termi)
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Yleinen	Hypokalemia
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Unettomuus
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Yleinen	Heitehuimaus
Sydän	Hyvin yleinen	Kammiotakykardia
	Yleinen	Eteisvärinä Takykardia Kammioisälyöntisyys Sydämen vajaatoiminta Sydänlihasiskemia Sydämen lisälyöntisyys
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Hypotension
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Pahoinvointi Ummetus Ripuli Oksentelu
Tutkimukset	Yleinen	Hemoglobiiniarvon lasku

Markkinoille tulon jälkeisiä haittavaikutuksia

Kammiovärinää on ilmoitettu levosimendaania saaneilla potilailla markkinoille tulon jälkeen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Levosimendaanin yliannostus voi aiheuttaa hypotensiota ja takykardiaa. Kliinisissä tutkimuksissa hypotensiota on onnistuneesti hoidettu vasopressoreilla (esim. dopamiinilla kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja noradrenaliinilla sydänkirurgian jälkeen). Sydämen täyttöpaineiden liiallinen aleneminen voi heikentää vastetta levosimendaanille ja on hoidettavissa parenteraalisella nesteytyksellä. Suuret annokset (0,4 mikrog/kg/min tai sitä suuremmat) ja yli 24 tuntia kestävä infuusio nopeuttavat sydämen syketaajuutta ja niihin on joskus liittynyt QTc-ajan pitenemistä. Levosimendaanin yliannostus vaatii jatkuvaa EKG-seurantaa, toistuvia seerumin elektrolyyttimäärityksiä ja hemodynamiikan invasiivista seurantaa. Levosimendaanin yliannostus johtaa aktiivisen metaboliitin pitoisuuksien lisääntymiseen plasmassa, mikä saattaa korostaa ja pitkittää syketaajuuteen kohdistuvaa vaikutusta, jolloin myös seuranta-aikaa on vastaavasti pidennettävä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sydänlääkkeet, muut inotrooppiset lääkeaineet, ATC-koodi C01CX08

Farmakodynaamiset vaikutukset

Levosimendaani lisää supistuvien proteiinien kalsiumherkkyttä sitoutumalla kalsiumista riippuvaisesti sydämen troponiini C:hen. Levosimendaani lisää sydämen supistusvoimaa, mutta ei heikennä kammiodien relaksaatiota. Lisäksi levosimendaani avaa ATP:stä riippuvaisia kaliumkanavia verisuonten sileässä lihaksessa, mikä johtaa systeemisten ja koronaarien resistenssisuonten sekä systeemisten kapasitanssilaskimoiden vasodilataatioon. Levosimendaani on selektiivinen fosfodiesteraasi III:n estäjä *in vitro*. Tämän vaikutuksen merkitys terapeuttisilla pitoisuuksilla on epäselvä. Sydämen vajaatoimintapotilailla levosimendaanin positiivinen inotrooppinen ja vasodilatoiva vaikutus johtaa lisääntyneeseen supistusvoimaan ja esitäytön (preload) sekä jälkikuorman (afterload) vähenemiseen ilman että sydämen diastolinen toiminta heikkenee. Levosimendaani aktivoi herpaantunutta sydänlihasta sepelvaltimoiden pallolaajennuksen tai liuotushoidon jälkeen.

Terveillä vapaaehtoisilla sekä stabiilia ja epästabiilia sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyissä hemodynaamisissa tutkimuksissa laskimoon annettavan levosimendaanin vaikutuksen on todettu olevan annosriippuvainen, kun ensin annetaan latausannos (3–24 mikrog/kg) ja lääkkeenantoa jatketaan sen jälkeen jatkuvana infuusiona (0,05–0,2 mikrog/kg/min). Lumelääkkeeseen verrattuna levosimendaani suurensi sydämen minuuttitilavuutta, iskutilavuutta, ejektiofraktiota ja syketaajuutta ja pienensi systolista verenpainetta, diastolista verenpainetta, keuhkokapillaarien kiilapainetta, oikean eteisen painetta ja verisuonten ääreisvastusta.

Levosimendaani-infuusio lisää koronaarivirtausta sydänkirurgiasta toipuvilla potilailla ja parantaa sydänlihaksen perfuusiota sydämen vajaatoimintapotilailla. Nämä hyödyt saavutetaan ilman, että sydänlihaksen hapenkulutus merkitsevästi lisääntyy. Hoito levosimendaani-infuusiolla pienentää merkitsevästi sydämen vajaatoimintapotilaiden plasman endoteliini-1-pitoisuuksia. Plasman katekoliamiinipitoisuudet eivät nouse suositelluilla annostasoilla.

Kliiniset tutkimukset akuuttia sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla

Levosimendaania on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa yli 2 800 sydämen vajaatoimintapotilaalla. Levosimendaanin tehoa ja turvallisuutta äkillisesti pahentuneen sydämen vajaatoiminnan hoidossa on arvioitu seuraavissa satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa, monikansallisissa kliinisissä tutkimuksissa:

REVIVE-ohjelma

REVIVE I

Tässä kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa pilottitutkimuksessa sadalle äkillisesti pahentunutta sydämen vajaatoimintaa sairastavalle potilaalle annettiin levosimendaania 24 tuntia kestävästä infuusiona. Kliinisen yhdistetyn päätetapahtuman suhteen levosimendaanihoitoa saaneiden potilaiden vaste oli lumelääkkeen ja standardihoidon yhdistelmää saaneiden potilaiden vastetta parempi.

REVIVE II

Tässä kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa avaintutkimuksessa 600 potilaalle annettiin ensin 6–12 mikrog/kg latausannos levosimendaania 10 minuutin aikana, minkä jälkeen levosimendaaniannos titrattiin tutkimussuunnitelmassa spesifioidulla tavalla vähitellen tasolle 0,05–0,2 mikrog/kg/min enintään 24 tunnin ajaksi. Tämä annostus paransi niiden äkillisesti pahentunutta sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kliinistä tilaa, joilla esiintyi hengenahdistusta vielä laskimonsisäisten diureettien antamisen jälkeenkin.

Kliininen REVIVE-tutkimusohjelma suunniteltiin vertaamaan levosimendaanin ja standardihoidon yhdistelmän tehoa lumelääkkeen ja standardihoidon yhdistelmään äkillisesti pahentuneen sydämen vajaatoiminnan hoidossa.

Potilaiden oli täytettävä seuraavat kriteerit voidakseen osallistua tutkimukseen: potilas oli joutunut sairaalahoitoon äkillisesti pahentuneen sydämen vajaatoiminnan takia, potilaan vasemman kammion ejektiofraktio oli ollut $\leq 35\%$ edeltävien 12 kuukauden aikana, ja potilaalla esiintyi hengenahdistusta levossa. Laskimonsisäistä milrinonia lukuun ottamatta kaikki hoidot olivat lähtötilanteessa sallittuja. Poissulkukriteerejä olivat kammiodien ulosvirtauskanavien vaikeat ahtaumat, kardiogeeninen sokki, systolinen verenpaine ≤ 90 mmHg tai syketaajuus ≥ 120 /min (vähintään viiden minuutin ajan) ja mekaanisen ventilaation tarve.

Ensisijaista päätetapahtumaa koskevat tulokset osoittivat, että potilaan tilan katsottiin useimmissa tapauksissa parantuneen ja harvemmissa tapauksissa huonontuneen (p-arvo 0,015), kun arvioinnin perustana käytettiin yhdistettyä kliinistä päätetapahtumaa, joka kuvasi kliinisen tilan pitkäkestoista paranemista kolmena eri ajankohtana: 6 tunnin, 24 tunnin ja 5 vuorokauden kohdalla. 24 tunnin kuluttua B-tyypin natriureettisen peptidin pitoisuus oli laskenut merkitsevästi lumelääkkeen ja standardihoidon yhdistelmään verrattuna, ja tämä vaikutus säilyi viiteen vuorokauteen asti (p-arvo = 0,001).

Kuolleisuus oli hieman (joskaan ei tilastollisesti merkitsevästi) korkeampi levosimendaaniryhmässä kuin verrokiryhmässä 90 vuorokauden kuluttua (15 % vs. 12 %). *Post hoc* -analyysissä kuolleisuusriskiä suurentaviksi tekijöiksi osoittautuivat systolinen verenpaine < 100 mmHg tai diastolinen verenpaine < 60 mmHg lähtötilanteessa.

SURVIVE

Tässä kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä tehdyssä kaksoislume- ja monikeskustutkimuksessa, jossa levosimendaania verrattiin dobutamiiniin, kuolleisuutta 180 vuorokauden kohdalla arvioitiin 1 327:lla äkillisesti pahentunutta sydämen vajaatoimintaa sairastavalla potilaalla, jotka olivat lisähoidon tarpeessa sen jälkeen, kun laskimonsisäisillä diureeteilla tai vasodilataattoreilla ei ollut saavutettu tyydyttävää hoitovastetta. Potilaspopulaatio oli pääpiirteissään sama kuin REVIVE II -tutkimuksessa. Tähän tutkimukseen otettiin kuitenkin myös potilaita, joilla ei ollut anamneesissa sydämen vajaatoimintaa (esim. akuutti sydäninfarkti), ja potilaita, joiden hengitystä oli avustettava mekaanisesti. Noin 90 % potilaista osallistui tutkimukseen, koska heillä esiintyi hengenahdistusta levossa.

SURVIVE-tutkimuksen tulokset eivät osoittaneet tilastollisesti merkitsevää eroa levosimendaanin ja dobutamiinin välillä 180 vuorokauden kohdalla todetun, mistä tahansa syystä johtuvan kuolleisuuden suhteen {hazard ratio = 0,91 (95 % luottamusväli [0,74; 1,13] p-arvo 0,401)}. Päivän 5 kohdalla levosimendaaniryhmässä todettiin kuitenkin kuolleisuuteen liittyvää numeerista etua (4 % levosimendaani vs. 6 % dobutamiini). Tämä etu säilyi koko 31 vuorokautta kestäneen arviointijakson ajan (12 % levosimendaani vs. 14 % dobutamiini) ja oli selkein niillä potilailla, joita hoidettiin lähtötilanteessa beetasalpaajilla. Molemmissa hoitoryhmissä kuolleisuus oli korkeampi potilailla, joiden verenpaine oli lähtötilanteessa matala, kuin potilailla, joiden verenpaine oli lähtötilanteessa korkeampi.

LIDO

Levosimendaanin on osoitettu annosriippuvaisesti lisäävän sydämen minuuttitulavuutta ja iskutilavuutta sekä vähentävän keuhkokapillaarien kiilapainetta, keskiverenpainetta ja kokonaisääreivastusta.

Kaksoissokkoutettuun monikeskustutkimukseen osallistui 203 potilasta, joilla oli vaikea sydämen "low output"-vajaatoiminta (ejektiofraktio $\leq 0,35$, sydämindeksi $< 2,5$ l/min/m², keuhkokapillaarien kiilapaine > 15 mmHg) ja jotka olivat inotrooppisen tuen tarpeessa. Potilaat saivat joko levosimendaania (latausannos 24 mikrog/kg 10 minuutin ajan ja tämän jälkeen jatkuvana infuusiona 0,1–0,2 mikrog/kg/min) tai dobutamiinia (5–10 mikrog/kg/min) 24 tunnin ajan. Vajaatoiminnan etiologia oli iskeeminen 47 %:lla potilaista, ja 45 %:lla potilaista oli idiopaattinen dilatoiva kardiomyopatia. Potilaista 76 %:lla oli hengenahdistusta levossa. Tärkeimpiä poissulkukriteereitä olivat systolinen verenpaine alle 90 mmHg ja syketaajuus yli 120/min. Ensisijainen päätetapahtuma oli sydämen minuuttitulavuuden nousu $\geq 30\%$:lla ja samanaikainen Keuhkokapillaarien kiilapaineen lasku $\geq 25\%$:lla, kun infuusio oli jatkunut 24 tuntia. Tämän saavutti 28 % levosimendaanilla hoidetuista potilaista ja 15 % dobutamiinilla hoidetuista potilaista (p=0.025). Hengenahdistusta

mittaava pisteytys parani 68 %:lla oirehtivista potilaista levosimendaanin hoidon jälkeen ja 59 %:lla potilaalla dobutamiinihoidon jälkeen. Väsyneisyyttä mittaava pisteytys parani 63 %:lla potilaista levosimendaanin jälkeen ja 47 %:lla potilaista dobutamiinin jälkeen. Kaikista syistä johtuva kuolleisuus 31 vuorokauden kuluessa oli 7,8 % levosimendaanilla ja 17 % dobutamiinilla hoidetuilla potilailla.

RUSSLAN

Myöhemmässä, ensisijaisesti turvallisuutta selvittävässä kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa 504 potilasta, joilla oli akuutin sydäninfarktin jälkeen kehittynyt sydämen vajaatoiminta ja jotka olivat inotrooppisen tuen tarpeessa, hoidettiin joko levosimendaanilla tai lumelääkkeellä 6 tunnin ajan. Hypotension ja iskemian ilmaantuvuudessa ei ollut merkitsevää eroa ryhmien välillä.

LIDO- ja RUSSLAN-tutkimusten retrospektiivisessä analyysissä ei todettu epäedullisia vaikutuksia elonjäämiseen 6 kuukauden seuranta-aikana.

Kliiniset tutkimukset sydänkirurgiapotilailla

Suurimmista lumekontrolloiduista tutkimuksista kaksi on esitelty seuraavassa.

LEVO-CTS

Kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, 882 sydänkirurgiapotilasta käsittävässä tutkimuksessa levosimendaanihoito (0,2 mikrog/kg/min 60 minuutin ajan, minkä jälkeen 0,1 mikrog/kg/min 23 tunnin ajan) aloitettiin anestesian aloituksen yhteydessä potilaille, joiden leikkausta edeltävä vasemman kammion ejektiofraktio oli enintään 35 %. Tutkimuksessa ei saavutettu yhdistettyjä ensisijaisia päätetapahtumia. Nelikomponenttinen ensisijainen päätetapahtuma (kuolema päivän 30 loppuun mennessä, munuaisten korvaushoito päivän 30 loppuun mennessä, perioperatiivinen sydäninfarkti päivän 5 loppuun mennessä tai mekaanisen sydämen apupumpun käyttö päivän 5 loppuun mennessä) saavutettiin 24,5 %:lla levosimendaaniryhmän ja 24,5 %:lla lumelääkeryhmän potilaista (korjattu ristitulosuhde 1,00; 99 %:n luottamusväli 0,66–1,54). Kaksikomponenttinen ensisijainen päätetapahtuma (kuolema päivän 30 loppuun mennessä tai mekaanisen sydämen apupumpun käyttö päivän 5 loppuun mennessä) saavutettiin 13,1 %:lla levosimendaaniryhmän ja 11,4 %:lla lumelääkeryhmän potilaista (korjattu ristitulosuhde 1,18; 96 %:n luottamusväli 0,76–1,82). Päivän 90 kohdalla 4,7 % levosimendaaniryhmän potilaista ja 7,1 % lumelääkeryhmän potilaista oli kuollut (korjaamaton riskiteheyksien suhde 0,64; 95 %:n luottamusväli 0,37–1,13). Hypotensiota havaittiin 36 %:lla levosimendaaniryhmän ja 33 %:lla lumelääkeryhmän potilaista. Eteisvärinää havaittiin 38 %:lla levosimendaaniryhmän ja 33 %:lla lumelääkeryhmän potilaista.

LICORN

Tutkijalähtöinen, satunnaistettu, lumekontrolloitu, kaksoissokkoutettu kliininen monikeskustutkimus, joka käsitti 336 aikuispotilasta, joiden vasemman kammion ejektiofraktio oli enintään 40 % ja jotka olivat menossa sepelvaltimo-ohitusleikkaukseen (johon liittyi osalla läppäleikkaus). Potilaille annettiin levosimendaania 0,1 mikrog/kg/min 24 tunnin ajan ilman latausannosta anestesian aloituksen jälkeen. Yhdistetty ensisijainen päätetapahtuma oli katekoliamiini-infuusion jatkuminen yli 48 tunnin ajan, mekaanisen sydämen apupumpun tarve leikkauksen jälkeen tai munuaisten korvaushoidon tarve. Yhdistetty ensisijainen päätetapahtuma saavutettiin 52 %:lla levosimendaaniryhmän ja 61 %:n lumelääkeryhmän potilaista (absoluuttinen riskiero -7 %; 95 %:n luottamusväli -17 % – 3 %). Arvioitu 10 %:n riskin vähenemä liittyi pääasiassa katekoliamiini-infuusion tarpeeseen 48 tunnin kohdalla. Kuolleisuus 180 päivän kohdalla oli 8 % levosimendaaniryhmässä ja 10 % lumelääkeryhmässä. Hypotensiota havaittiin 57 %:lla levosimendaaniryhmän ja 48 %:lla lumelääkeryhmän potilaista. Eteisvärinää havaittiin 50 %:lla levosimendaaniryhmän ja 40 %:lla lumelääkeryhmän potilaista.

5.2 Farmakokinetiikka

Yleistä

Levosimendaanin farmakokinetiikka on lineaarista terapeuttisella annosalueella 0,05–0,2 mikrog/kg/min.

Jakautuminen

Levosimendaanin jakautumistilavuus (V_{ss}) on noin 0,2 l/kg. Levosimendaani sitoutuu 97-98-prosenttisesti plasman proteiineihin, pääosin albumiiniin. OR-1855- ja OR-1896-metaboliittien proteiineihin sitoutumisaste potilailla oli keskimäärin 39 % (OR-1855) ja 42 % (OR-1896).

Biotransformaatio

Levosimendaani metaboloituu täydellisesti, ja merkityksettömän vähäisiä määriä muuttumatonta lääkeainetta erittyy virtsaan ja ulosteisiin. Levosimendaani metaboloituu pääosin konjugoitumalla sykliseen tai N-asetyloituu kysteiiniglysiiniin ja kysteiiniin. Noin 5 % annoksesta metaboloituu suolistossa pelkistymällä aminofenyylipyridatsoniksi (OR-1855), joka reabsorption jälkeen metaboloituu N-asetyylitransferaasientsyymin avulla aktiiviseksi metaboliitiksi OR-1896. Asetyylaatiotaso määräytyy geneettisesti. Nopeilla asetyloijilla OR-1896-metaboliitin pitoisuudet ovat hieman korkeammat kuin hitailla asetyloijilla. Tällä ei kuitenkaan ole vaikutusta kliiniseen hemodynaamiseen vasteeseen suositelluilla annoksilla.

Ainoat systeemissä verenkierrassa havaittavat metaboliitit levosimendaanin annon jälkeen ovat OR-1855 ja OR-1896. *In vivo* nämä metaboliitit saavuttavat tasapainotilan polymorfisen entsyymin N-asetyylitransferaasi-2:n hallitsemana asetylaation ja de-asetyloinnin seurauksena. Hitailla asetyloijilla OR-1855 metaboliitti on vallitseva, kun taas nopeilla asetyloijilla OR-1896 metaboliitti on hallitseva. Altistus näille kahdelle metaboliitille on samanlainen molemmilla, sekä hitailla että nopeilla asetyloijilla eikä näiden kahden ryhmän välillä ole eroa hemodynaamisissa vaikutuksissa. Pitkittyneiden hemodynaamisten vaikutusten (jotka kestävät jopa 7–9 vuorokautta 24 tuntia kestäneen levosimendaani-infuusion lopettamisen jälkeen) katsotaan liittyvän näihin metaboliitteihin.

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että levosimendaani, OR-1855 ja OR-1896 eivät estä entsyymien CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 tai CYP3A4 toimintaa pitoisuuksilla, jotka saavutetaan suositelluilla annoksilla. Levosimendaani ei myöskään estä entsyymin CYP1A1 toimintaa, eivätkä OR-1855 ja OR-1896 estä entsyymin CYP2C8 tai CYP2C9 toimintaa. Levosimendaanin on osoitettu estävän CYP2C8:aa *in vitro* (ks. kohta 4.5). Ihmisillä tehdyt kliiniset yhteisvaikutuskokeet varfariinin, felodipiinin ja itrakonatsolin kanssa ovat vahvistaneet, ettei levosimendaani estä entsyymien CYP3A4 tai CYP2C9 toimintaa ja etteivät CYP3A:n estäjät vaikuta levosimendaanin metaboliaan.

Eliminaatio

Levosimendaanin puhdistuma on noin 3,0 ml/min/kg ja eliminaation puoliintumisaika n. 1 tunti. Annoksesta 54 % erittyy virtsaan ja 44 % ulosteeseen. Yli 95 % annoksesta erittyy viikon kuluessa. Vähäiset määrät (< 0,05 % annoksesta) erittyvät muuttumattomana levosimendaanina virtsaan. Verenkierrassa esiintyvät metaboliitit OR-1855 ja OR-1896 muodostuvat ja eliminoituvat hitaasti. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 2 vrk levosimendaani-infuusion lopettamisen jälkeen. Metaboliittien eliminaation puoliintumisajat ovat n. 75–80 tuntia. Levosimendaanin aktiiviset metaboliitit, OR-1855 ja OR-1896 konjugoituvat tai filtoituvat munuaisissa ja erittyvät pääasiallisesti virtsaan.

Eriyisryhmät

Lapset ja nuoret

Levosimendaania ei pidä antaa lapsille ja nuorille (ks. kohta 4.4).

Vähäiset tutkimustiedot osoittavat, että levosimendaanin farmakokinetiikka kerta-annoksen jälkeen on lapsilla (3 kk–6 v) samankaltainen kuin aikuisilla. Aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaa lapsilla ei ole tutkittu.

Munuaisten vajaatoiminta

Levosimendaanin farmakokinetiikkaa on tutkittu henkilöillä, joilla on eriasteista munuaisten vajaatoimintaa, mutta joilla ei ole sydämen vajaatoimintaa. Altistus levosimendaanille oli samanlainen lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla sekä hemodialyysissä olevilla tutkimushenkilöillä, kun taas vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkimushenkilöillä altistus levosimendaanille saattaa olla hieman alhaisempi.

Terveisiin tutkimushenkilöihin verrattuna, vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkimushenkilöillä ja hemodialyysissa olevilla potilailla sitoutumattoman levosimendaanin osuus näytti hieman kohonneen ja metaboliittien (OR-1855 ja OR-1896) AUC:t olivat jopa 170 % suuremmat. Vaikutusten OR-1855:n ja OR-1896:n farmakokinetiikkaan lievässä ja keskivaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa odotetaan olevan vähäisempiä kuin vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa.

Levosimendaani ei dialysoitu. Vaikka OR-1855 ja OR-1896 ovat dialysoituvia, dialyysipuhdistumat ovat alhaisia (keskimäärin 8–23 ml/min) ja 4 tunnin dialyysin vaikutus kokonaisaltistukseen näille metaboliiteille on pieni.

Maksan vajaatoiminta

Levosimendaanin farmakokinetiikassa ja proteiineihin sitoutumisessa ei todettu eroja verrattaessa lievää tai kohtalaista kirroosia sairastavia tutkimushenkilöitä terveisiin tutkimushenkilöihin.

Levosimendaanin, OR-1855:n ja OR-1896:n farmakokinetiikka on samanlaista terveillä tutkimushenkilöillä ja kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkimushenkilöillä (Child-Pugh Luokka B), sillä poikkeuksella, että OR-1855:n ja OR-1896:n eliminaation puoliintumisaikat kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla ovat hieman pidentyneet.

Populaatioanalyysi on osoittanut, ettei iällä, sukupuolella tai etnisellä taustalla ole vaikutusta levosimendaanin farmakokinetiikkaan. Sama analyysi kuitenkin osoitti, että jakautumistilavuus ja kokonaispuhdistuma ovat riippuvaisia potilaan painosta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yleistä toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen riskiin ihmiselle lyhytkestoisessa käytössä.

Eläinkokeissa levosimendaanilla ei havaittu olevan teratogeenistä vaikutusta, mutta se aiheutti yleistä luutumisen hidastumista rottien ja kaniin sikiöissä ja supraokkipitaaliluun kehityshäiriön kaneilla. Kun levosimendaania annettiin naarasrotille ennen tiineyttä ja tiineyden alkuvaiheessa, se alensi hedelmällisyyttä (vähensi keltarauhasien ja implantaatioiden määrää) ja osoitti kehitystoksisuutta (vähentynyt syntyneiden poikasten määrää per pesue ja lisääntynyt varhaisten resorptioiden määrä sekä alkiokuolleisuus). Näitä vaikutuksia havaittiin kliinisillä altistustasoilla. Eläinkokeissa levosimendaanin todettiin erittyvän eläinten rintamaitoon.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Povidoni K 12
Sitruunahappo
Etanoli vedetön

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden ja laimennusaineiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

18 kuukautta.

Kesto aika laimentamisen jälkeen

Valmisteen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tunnin ajan 2–8 °C:n ja 25 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologisista syistä valmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Konsentraatin väri voi muuttua oranssiksi säilytyksen aikana, mutta sen teho ei heikkene. Valmistetta voidaan käyttää viimeiseen käyttöpäivämäärään saakka, jos säilytysohjeita on noudatettu.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

5 ml liuosta värittömästä lasista valmistetussa injektiopullossa, jossa on bromobutyylikumitulppa, muovinen flip-off-korkki ja alumiininen sinetti. Injektiopullot on ulkopakkauksen sisällä.

Pakkauskoot: 1 tai 4 injektiopulloa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain kertakäyttöön.

Lääkevalmiste on tarkastettava silmämääräisesti ennen antoa. Liuosta saa käyttää vain, jos se on kirkasta eikä siinä näy hiukkasia.

Avaamisen jälkeen lääkevalmiste on käytettävä heti. Jäljelle jäävä sisältö on hävitettävä.

Levosimendan Kalceks 2,5 mg/ml infuusiokonsentraattia ei tule laimentaa vahvemmakei konsentraatioksi kuin 0,05 mg/ml, kuten alla on ohjeistettu, koska muutoin voi esiintyä samentumista ja saostumista.

0,025 mg/ml:n infuusioneste valmistetaan lisäämällä 5 millilitraa Levosimendan Kalceks 2,5 mg/ml infuusiokonsentraattia 500 millilitraan 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusioliuosta tai 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioliuosta.

0,05 mg/ml:n infuusioneste valmistetaan lisäämällä 10 millilitraa Levosimendan Kalceks 2,5 mg/ml infuusiokonsentraattia 500 millilitraan 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusioliuosta tai 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioliuosta.

Kuten kaikki parenteraalisesti annosteltavat lääkkeet, laimennettu infuusioneste on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa.

Seuraavia lääkevalmisteita voidaan antaa samanaikaisesti levosimendaanin kanssa saman laskimolinjan kautta:

- furosemiidi 10 mg/ml
- digoksiini 0,25 mg/ml
- glyseryyliitrinitraatti 0,1 mg/ml.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYNTILUVAN HALTIJA

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Latvia
Puh: +371 67083320
Sähköposti: kalceks@kalceks.lv

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

38732

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.02.2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

09.05.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Levosimendan Kalceks 2,5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml koncentrat innehåller 2,5 mg levosimendan.

Varje injektionsflaska, med 5 ml lösning, innehåller 12,5 mg levosimendan.

Hjälpämne med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 785 mg/ml etanol (alkohol).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Klar, gul eller orange lösning, fri från synliga partiklar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Levosimendan Kalceks är avsett för korttidsbehandling av akut dekompenserad svår kronisk hjärtsvikt (ADHF) i situationer då konventionell behandling inte är tillräcklig och då inotrop stöd anses vara lämpligt (se avsnitt 5.1).

Levosimendan Kalceks är avsett för vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Levosimendan Kalceks är endast avsett för användning inom slutenvård. Läkemedlet ska administreras i en sjukhusmiljö där möjlighet till noggrann övervakning och erfarenhet av behandling med inotropa medel finns.

Dosering

Dos och behandlingstid ska anpassas individuellt enligt patientens kliniska tillstånd och svar.

Behandlingen ska inledas med en laddningsdos på 6-12 mikrogram/kg infunderad under 10 minuter följt av en kontinuerlig infusion på 0,1 mikrogram/kg/min (se avsnitt 5.1).

Den lägre laddningsdosen på 6 mikrogram/kg rekommenderas för patienter som samtidigt får intravenösa vasodilatorer eller inotroper eller båda vid infusionsstarten.

Högre laddningsdoser inom detta intervall leder till ett kraftigare hemodynamiskt svar men kan vara associerat med en övergående ökning i biverkningsfrekvensen.

Patientens reaktion ska bedömas med laddningsdosen eller inom 30-60 minuter efter dosjustering samt då det är kliniskt motiverat. Om reaktionen anses för kraftig (hypotoni, takykardi), kan infusionshastigheten sänkas till 0,05 mikrogram/kg/min eller sättas ut (avsnitt 4.4). Om den initiala dosen tolereras och en ökad hemodynamisk effekt är nödvändig kan infusionshastigheten ökas till 0,2 mikrogram/kg/min.

Rekommenderad infusionstid hos patienter med akut försämring av svår kronisk hjärtsvikt är 24 timmar. Inga tecken till utveckling av tolerans eller reboundfenomen har observerats efter utsättande av levosimendan-infusion. Hemodynamiska effekter kvarstår i minst 24 timmar ses i upp till 9 dagar efter avslutad 24-timmars infusion (se avsnitt 4.4).

Erfarenhet vad gäller upprepad administrering av levosimendan är begränsad. Erfarenhet av samtidig användning av vasoaktiva läkemedel inklusive inotropa substanser (utom digoxin) är begränsad. I programmet REVIVE gavs en lägre laddningsdos (6 mikrogram/kg) vid baslinjen samtidigt med vasoaktiva läkemedel (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1).

Behandlingskontroll

I enlighet med gällande behandlingsstandard ska EKG, blodtryck och hjärtfrekvens övervakas under behandling och urinproduktionen mätas. Övervakning av dessa parametrar i minst 3 dagar efter avslutad infusion eller tills patienten är kliniskt stabil rekommenderas (se avsnitt 4.4). Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njur- eller leverfunktion rekommenderas övervakning i minst 5 dagar.

Särskilda populationer

Äldre personer

Ingen dosjustering behövs hos äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Levosimendan Kalceks ska användas med försiktighet hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Levosimendan Kalceks ska inte användas hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Levosimendan Kalceks ska användas med försiktighet hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion även om ingen dosjustering verkar nödvändig för dessa patienter. Levosimendan Kalceks ska inte användas hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

Levosimendan Kalceks ska inte ges till barn och ungdomar under 18 år (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Administreringsätt

För intravenös användning.

Levosimendan Kalceks ska spädas före administrering (se avsnitt 6.6).

Infusionen är endast avsedd för intravenös användning och kan ges via perifer eller central ven.

I följande tabell (tabell 1) ges detaljerade infusionshastigheter för både laddningsdos och kontinuerlig infusion av en 0,05 mg/ml Levosimendan Kalceks infusionslösning.

Tabell 1 Infusionshastigheter för 0,05 mg/ml beredning av Levosimendan Kalceks infusionslösning

Patientens vikt (kg)	Laddningsdosen ges som en 10-minutersinfusion med nedanstående infusionshastighet (ml/tim)		Kontinuerlig infusionshastighet (ml/tim)		
	Laddningsdos 6 mikrogram/kg	Laddningsdos 12 mikrogram/kg	0,05 mikrogram/kg/ minut	0,1 mikrogram/kg/ minut	0,2 mikrogram/kg/ minut
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

I följande tabell (tabell 2) ges detaljerade infusionshastigheter för både laddningsdos och kontinuerlig infusion av en 0,025 mg/ml Levosimendan Kalceks infusionslösning.

Tabell 2 Infusions hastigheter för 0,025 mg/ml be redning av Levosimendan Kalceks infusionslösning

Patientens vikt (kg)	Laddningsdosen ges som en 10-minutersinfusion med nedanstående infusionshastighet (ml/tim)		Kontinuerlig infusionshastighet (ml/tim)		
	Laddningsdos 6 mikrogram/kg	Laddningsdos 12 mikrogram/kg	0,05 mikrogram/kg/ minut	0,1 mikrogram/kg/ minut	0,2 mikrogram/kg/ minut
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 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Svår hypotoni och takykardi (se avsnitt 4.4 och 5.1).
- Uttalad mekanisk obstruktion som påverkar ventrikelfyllnad och/eller utflöde.
- Kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min).
- Kraftigt nedsatt leverfunktion.
- *Torsades de Pointes* i anamnesen.

4.4 Varningar och försiktighet

En initial hemodynamisk effekt av levosimendan kan vara en sänkning av det systoliska och diastoliska blodtrycket. Levosimendan ska därför användas med försiktighet till patienter med lågt systoliskt eller diastoliskt blodtryck vid baslinjen, och till patienter som löper risk för blodtrycksfall. Mer konservativa doseringsregimer rekommenderas till dessa patienter. Läkare ska specialanpassa dos och behandlingstid beroende på patientens tillstånd och svar (se avsnitt 4.2, 4.5 och 5.1).

Svår hypovolemi ska korrigeras före infusion av levosimendan. Om kraftiga förändringar i blodtryck eller hjärtfrekvens observeras, ska infusionshastigheten sänkas eller infusionen avbrytas.

Den exakta durationen av samtliga hemodynamiska effekter har inte fastställts. Dock varar de hemodynamiska effekterna i allmänhet i 7-10 dagar. Detta beror delvis på närvaro av aktiva metaboliter för vilka maximala plasmakoncentrationer uppnås cirka 48 timmar efter avslutad infusion. Icke-invasiv övervakning i minst 4-5 dagar efter avslutad infusion rekommenderas. Övervakning rekommenderas fortsätta tills blodtryckssänkningen nått sin lägsta punkt och blodtrycket åter börjat

öka. Övervakning kan behöva pågå i mer än 5 dagar vid tecken på fortsatt blodtrycksfall, men tiden kan vara kortare om patienten är kliniskt stabil. Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njur- eller leverfunktion kan en förlängd övervakningsperiod behövas.

Levosimendan ska användas med försiktighet hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Begränsade data om eliminering av de aktiva metaboliterna finns tillgängliga för patienter med nedsatt njurfunktion. Nedsatt njurfunktion kan leda till ökade koncentrationer av de aktiva metaboliterna, vilket kan resultera i en mer uttalad och förlängd hemodynamisk effekt (se avsnitt 5.2).

Levosimendan ska användas med försiktighet hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Nedsatt leverfunktion kan leda till förlängd exponering för de aktiva metaboliterna, vilket kan resultera i en mer uttalad och förlängd hemodynamisk effekt (se avsnitt 5.2).

Levomesimendan-infusion kan leda till en sänkning i serum-kaliumkoncentrationen. Följaktligen ska låga serum-kaliumkoncentrationer korrigeras före administrering av levosimendan och serumkalium kontrolleras under behandlingen.

Liksom med andra läkemedel mot hjärtsvikt kan infusion av levosimendan leda till minskning av hemoglobin- och hematokrithalter och försiktighet ska iaktas hos patienter med ischemisk kardiovaskulär sjukdom och samtidig anemi.

Infusion med levosimendan ska användas med försiktighet hos patienter med takykardi, förmaksflimmer, med snabb kammarfrekvens eller potentiellt livshotande arytmier.

Erfarenhet vad gäller upprepad administrering av levosimendan är begränsad.

Erfarenhet av samtidig användning av vasoaktiva läkemedel inklusive inotropa substanser (utom digoxin) är begränsad. Fördelar och risker bör utvärderas individuellt för varje patient.

Levosimendan ska användas med försiktighet och under noggrann EKG-övervakning hos patienter med pågående koronariskemi, långt QTc-intervall oavsett etiologi eller då det ges samtidigt med läkemedel som förlänger QTc-intervallet (se avsnitt 4.9).

Användning av levosimendan vid kardiogen chock har inte studerats. Information saknas vad gäller användning av levosimendan följande sjukdomstillstånd: restriktiv kardiomyopati, hypertrofisk kardiomyopati, svår mitralklaffinsufficiens, myokardruptur, hjärtsäckstamponad och infarkt i höger kammare.

Levosimendan ska inte ges till barn eftersom det endast finns mycket begränsad erfarenhet av användning hos barn och ungdomar under 18 år (se avsnitt 5.2).

Erfarenhet av användning av Levosimendan hos patienter med svår hjärtsvikt i väntan på hjärttransplantation är begränsad.

Hjälpämnen

En dos av 20,86 mg (8,3 ml) av detta läkemedel som ges till vuxen som väger 70 kg ger en exponering av 93 mg/kg etanol vilket kan orsaka förhöjd alkoholkoncentration i blodet motsvarande ungefär 15,5 mg/100 ml.

Eftersom detta läkemedel vanligtvis ges långsamt under 24 timmar, kan effekten av alkohol vara lägre.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

I enlighet med gällande medicinsk praxis ska levosimendan användas med försiktighet tillsammans med andra intravenösa vasoaktiva läkemedel på grund av en potentiellt ökad risk för hypotoni (se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering av isosorbidmononitrat och levosimendan till friska frivilliga ledde till kraftigt förstärkt ortostatisk hypotoni.

Inga farmakokinetiska interaktioner har observerats i en populationsanalys av patienter som erhållit digoxin och levosimendaninfusion. Infusion av levosimendan kan användas till patienter som får betablockerare utan att effekten minskar.

Levosimendan har visat sig vara en CYP2C8-hämmare *in vitro*, och därför kan det inte uteslutas att levosimendan kan öka exponeringen av samtidigt administrerade läkemedel som primärt metaboliseras av CYP2C8. Därför bör samtidig administrering av levosimendan med känsliga CYP2C8-substrat, såsom loperamid, pioglitazon, repaglinid och enzalutamid, undvikas när det är möjligt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Erfarenhet saknas av användning av levosimendan till gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Användning av levosimendan till gravida kvinnor ska därför begränsas till fall där fördelarna för modern överväger de eventuella riskerna för fostret.

Amning

Information från användning efter godkännande för försäljning hos ammande kvinnor tyder på att de aktiva metaboliterna av levosimendan OR-1896 och OR-1855 utsöndras i bröstmjölk och påvisades i mjölk under minst 14 dagar efter påbörjad behandling med en 24-timmars infusion av levosimendan. Kvinnor som behandlas med levosimendan bör inte amma för att undvika potentiella kardiovaskulära biverkningar hos barnet.

Fertilitet

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

I placebokontrollerade kliniska prövningar av ADHF (programmet REVIVE), upplevde 53 % av patienter biverkningar, där de vanligaste var ventrikulär takykardi, hypotoni och huvudvärk.

I en dobutaminkontrollerad kliniskt prövning av ADHF (SURVIVE) upplevde 18 % av patienter biverkningar, där de vanligaste var ventrikulär takykardi, förmaksflimmer, hypotoni, ventrikulära extrasystolier, takykardi och huvudvärk.

I följande tabell (tabell 3) beskrivs biverkningarna som observerades hos 1 % eller mer av patienter under de kliniska prövningarna REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO, RUSSLAN, 300105 och 3001024. Om förekomsten av någon särskild händelse i en individuell studie var högre än den som sågs i andra studier, så har den högre frekvensen rapporterats i tabellen.

De händelser som ansågs åtminstone möjligen relaterade till levosimendan presenteras enligt organklass och frekvens enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Tabell 3 Sammanfattning av biverkningar

Den kliniska studien SURVIVE, programmet REVIVE och
De kliniska studierna LIDO/RUSSLAN/300105/3001024 kombinerade

Organklass	Frekvens	Föredragen term
Metabolism och nutrition	Vanliga	Hypokalemi
Psykiska störningar	Vanliga	Insomni
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk

	Vanliga	Yrsel
Hjärtat	Mycket vanliga	Ventrikulär takykardi
	Vanliga	Förmaksflimmer Takykardi Ventrikulära extrasystolier Hjärtsvikt Hjärtischemi Extrasystolier
Blodkärl	Mycket vanliga	Hypotoni
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående Förstoppning Diarré Kräkningar
Undersökningar	Vanliga	Minskat hemoglobinvärde

Biverkningar efter marknadsföring

Efter marknadsintroduktion har ventrikelflimmer rapporterats hos patienter som fått behandling med levosimendan.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Överdoser av levosimendan kan framkalla hypotoni och takykardi. I kliniska studier med levosimendan har hypotoni med framgång behandlas med vasopressorer (t.ex. dopamin till patienter med kronisk hjärtsvikt och noradrenalin till patienter efter hjärtkirurgi). Alltför stor minskning av hjärtats fyllnadstryck kan begränsa effekten av levosimendan och kan åtgärdas med parenteral vätska. Höga doser (0,4 mikrogram/kg/min eller högre) och infusioner som pågår längre än 24 timmar ökar hjärtfrekvensen och är ibland förknippat med förlängning av QTc-intervallet. I händelse av överdosering av levosimendan ska kontinuerlig EKG-övervakning, upprepade serumelektrolytbestämningar och invasiv hemodynamisk övervakning utföras. Överdoser av levosimendan leder till ökade koncentrationer av den aktiva metaboliten, vilket i sin tur kan resultera i en mer uttalad och förlängd effekt på hjärtfrekvensen vilket kräver motsvarande förlängning av observationstiden.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid hjärtsjukdomar, övriga hjärtstimulerande medel, ATC-kod: C01CX08

Farmakodynamiska effekter

Levosimendan förstärker de kontraktila proteinernas kalciumkänslighet genom en kalciumberoende bindning till kardiellt troponin C. Levosimendan ökar kontraktionskraften men minskar inte ventrikulär relaxationstid. Dessutom öppnar levosimendan ATP-känsliga kaliumkanaler i vaskulär glatt muskulatur, vilket medför en vasodilatation av systemiska och koronara resistenskärl och

systemiska venösa kapacitanskärl. Levosimendan är en selektivt fosfodiesteras III-hämmare *in vitro*. Relevansen av detta vid terapeutiska koncentrationer är oklar. Hos patienter med hjärtsvikt resulterar de positivt inotropa och kärllvidgande effekterna av levosimendan i ökad kontraktionskraft och en minskning av både fyllnadstryck (preload) och tömningsmotstånd (afterload) utan att den diastoliska funktionen påverkas negativt. Levosimendan aktiverar myokardhibernation (*stunned myocardium*) hos patienter efter PTCA (perkutan transluminal koronarangioplastik) eller trombolys.

Hemodynamiska studier hos friska frivilliga och hos patienter med stabil och instabil hjärtsvikt har visat en dosberoende effekt av levosimendan som getts intravenöst som laddningsdos (3 mikrogram/kg till 24 mikrogram/kg) och som kontinuerlig infusion (0,05 till 0,2 mikrogram/kg per minut). Jämfört med placebo ökade levosimendan hjärtminutvolym, slagvolym, ejektionsfraktion, hjärtfrekvens och minskade systoliskt blodtryck, diastoliskt blodtryck, lungkapillärt inkilningstryck, höger förmakstryck och perifert vasculärt motstånd.

Infusion med levosimendan ökar koronart blodflöde hos patienter som genomgått hjärtkirurgi och förbättrar myokardperfusion hos patienter med hjärtsvikt. Detta uppnås utan signifikant ökning av myokardiets syreförbrukning. Behandling med levosimendaninfusion minskar signifikant plasmanivån av endotelin-1 hos patienter med kronisk hjärtsvikt. Plasmanivåerna av katekolaminer ökar inte vid behandling med rekommenderade infusionshastigheter.

Kliniska prövningar om hjärtsvikt

Levosimendan har utvärderats i kliniska studier som inkluderar över 2 800 hjärtsviktpatienter. Effekt och säkerhet för levosimendan för behandling av akut dekompenenserad hjärtsvikt utvärderades enligt följande randomiserade, dubbelblinda, multinationella kliniska prövningar:

REVIVE-programmet

REVIVE I

I en dubbelblind, placebokontrollerad pilotstudie på 100 patienter med akut dekompenenserad hjärtsvikt som fick en 24-timmarsinfusion med levosimendan observerades ett gynnsamt svar mätt med kliniskt sammansatt effektmått hos de levosimendanbehandlade patienterna jämfört med placebo plus standardbehandling.

REVIVE II

I en dubbelblind, placebokontrollerad pivotal studie med 600 patienter, som gavs en 10-minuters laddningsdos med 6-12 mikrogram/kg följt av en protokollspecifierad stegvis titrering av levosimendan till 0,05-0,2 mikrogram/kg/minut i upp till 24 timmar, sågs en förbättring i klinisk status hos patienter med akut dekompenenserad hjärtsvikt som fortfarande hade dyspné efter intravenös diuretikabehandling.

Det kliniska programmet REVIVE var utformat för att jämföra effekten av levosimendan plus standardbehandling jämfört med placebo plus standardbehandling som behandling av akut dekompenenserad hjärtsvikt.

Inklusionskriterier omfattade sjukhusinlagda patienter med akut dekompenenserad hjärtsvikt, vänster ventrikulär ejektionsfraktion mindre än eller lika med 35 % inom de 12 senaste månaderna och dyspné vid vila. Alla behandlingar var tillåtna vid baslinjen, förutom intravenöst milrinon. Exklusionskriterier omfattade allvarlig förträngning av de ventrikulära utflödestrakterna, kardiogen chock, systoliskt blodtryck ≤ 90 mmHg eller en hjärtfrekvens ≥ 120 slag per minut (kvarstående under minst fem minuter), eller behov av respiratorbehandling.

Resultaten vid det primära effektmåttet visade att en större andel av patienterna klassades som förbättrade och en mindre andel patienter klassades som försämrade (p-värde 0,015), mätt med ett kliniskt sammansatt resultatmått som reflekterade bibehållen förbättrad klinisk status över tre tidpunkter: 6 timmar, 24 timmar och 5 dagar. B-typ natriuretisk peptid var signifikant sänkt jämfört med placebo och standardbehandling vid 24 timmar och över 5 dagar (p-värde = 0,001).

Levosimendangruppen hade en något högre dödsfrekvens, dock ej statistiskt signifikant, jämfört med kontrollgruppen efter 90 dagar (15 % jämfört med 12 %). I *Post hoc*-analyser identifierades systoliskt blodtryck < 100 mmHg eller diastoliskt blodtryck < 60 mmHg vid baslinjen som riskfaktorer för ökad mortalitet.

SURVIVE

I en dubbelblind, dubbeldummy, multicenterstudie i parallella grupper i vilken levosimendan jämfördes med dobutamin utvärderades mortalitet under 180 dagar hos 1 327 patienter med akut dekompenenserad hjärtsvikt som krävde ytterligare behandling efter otillräckligt svar på intravenösa diuretika eller vasodilatorer. Patientpopulationen liknade generellt sett den för REVIVE II-studien. Dock inkluderades patienter utan hjärtsvikt i anamnesen (t.ex. akut hjärtinfarkt), liksom patienter som behövde respiratorbehandling. Ungefär 90 % av patienterna som gick in i studien gjorde det på grund av dyspné vid vila.

Resultaten från SURVIVE visade ingen statistiskt signifikant skillnad mellan levosimendan och dobutamin i dödsfall av alla orsaker under 180 dagar [hazardkvot = 0,91 (95 % KI [0,74, 1,13] p-värde 0,401)]. Det fanns dock en numerisk fördel vad gäller dödlighet dag 5 (4 % levosimendan jämfört med 6 % dobutamin) för levosimendan. Denna fördel kvarstod genom hela 31-dagarsperioden (12 % levosimendan jämfört med 14 % dobutamin) och var mest framträdande hos de individer som fick behandling med betablockerare vid baslinjen. I bägge behandlingsgrupperna sågs högre dödstal hos patienter med lågt blodtryck vid baslinjen jämfört med dem med ett högre blodtryck vid baslinjen.

LIDO

Levosimendan har visats medföra en dosberoende ökning av hjärtminutvolym och slagvolym samt en dosberoende minskning i lungkapillärt inkilningstryck, medelartärtryck och total perifer resistens. I en dubbelblind multicenterprövning fick 203 patienter med allvarlig hjärtsvikt med låg minutvolym (ejektionsfraktion $\leq 0,35$, cardiac index $< 2,5$ l/min/m², lungkapillärt inkilningstryck [PCWP, *capillary wedge pressure*] > 15 mmHg) och behov av inotrop stöd antingen levosimendan (laddningsdos 24 mikrogram/kg under 10 minuter följt av kontinuerlig infusion på 0,1-0,2 mikrogram/kg/min) eller dobutamin (5-10 mikrogram/kg/min) i 24 timmar. Hjärtsvikt med ischemisk etiologi förekom hos 47 % av patienterna; 45 % hade idiopatiskt dilatativ kardiomyopati och 76 % av patienterna hade vilodyspné. Viktiga exklusionskriterier inkluderade systoliskt blodtryck under 90 mmHg och hjärtfrekvens över 120 slag/min. Primärt resultatmått var en ökning av hjärtminutvolymen med ≥ 30 % och samtidig sänkning av PCWP med ≥ 25 % efter 24 timmar. Detta uppnåddes hos 28 % av patienter behandlade med levosimendan jämfört med 15 % efter behandling med dobutamin ($p = 0,025$). Hos 68 % av patienter med symptom sågs en förbättring i dyspné-skalan efter behandling med levosimendan jämfört med 59 % efter behandling med dobutamin. Förbättring i graden av trötthet var 63 % och 47 % efter behandling med levosimendan respektive dobutamin. Dödsfall av alla orsaker efter 31 dagar var 7,8 % hos patienter behandlade med levosimendan och 17 % hos patienter behandlade med dobutamin.

RUSSLAN

I ytterligare en dubbelblind multicenterprövning främst genomförd för att utvärdera säkerhet, behandlades 504 patienter med dekompenenserad hjärtsvikt efter akut hjärtinfarkt som bedömdes vara i behov av inotrop stöd med levosimendan eller placebo i 6 timmar. Det förelåg ingen signifikant skillnad i förekomst av hypotoni och ischemi mellan behandlingsgrupperna.

Ingen negativ effekt på överlevnad påvisades upp till 6 månader i en retrospektiv analys av prövningarna LIDO och RUSSLAN.

Kliniska prövningar om hjärtkirurgi

Två av de största placebokontrollerade studierna presenteras nedan.

LEVO-CTS

I en dubbelblind, placebokontrollerad studie av 882 patienter som genomgick hjärtkirurgi inleddes behandling med levosimendan (0,2 μ g/kg/minut i 60 minuter, följt av 0,1 μ g/kg/min i 23 timmar) med anestesinduktion till patienter med preoperativ vänster ventrikulär ejektionsfraktion mindre än eller

lika med 35 %. Studien uppfyllde inte de sammansatta primära effektmåten. Det primära effektmåttet i fyra delar (död fram till dag 30, njurersättningsterapi fram till dag 30, perioperativ hjärtinfarkt fram till dag 5 eller användning av en mekaniskt hjärt pump fram till dag 5) förekom hos 24,5 % i levosimendangruppen och hos 24,5 % i placebogrupper (justerad OR, 1,00; 99 % KI, 0,66 till 1,54). Det primära effektmåttet i två delar (död fram till dag 30 eller användning av en mekaniskt hjärt pump fram till dag 5) förekom hos 13,1 % i levosimendangruppen och hos 11,4 % i placebogrupper (justerad OR, 1,18; 96 % KI, 0,76 till 1,82). Vid dag 90 hade död inträffat hos 4,7 % av patienterna i levosimendangruppen och hos 7,1 % i placebogrupper (ej justerad hazardkvot, 0,64; 95 % KI, 0,37 till 1,13). Hypotoni sågs hos 36 % i levosimendangruppen och hos 33 % i placebogrupper. Förmaksflimmer sågs hos 38 % i levosimendangruppen och hos 33 % i placebogrupper.

LICORN

En prövarinitierad, randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind klinisk multicenterprövning i vilken 336 vuxna patienter med LVEF \leq 40 % och inbokad kranskärlsoperation (med eller utan klaffkirurgi) ingick. Levosimendan infusionsvätska 0,1 μ g/kg/minut, utan en laddningsdos, gavs i 24 timmar efter anestesiinduktion. Det primära resultatet var en sammansättning av katekolamininfusion som pågick i över 48 timmar, behov av mekanisk hjärt pump under den postoperativa perioden eller behov av njurersättningsterapi. Det primära effektmåttet förekom hos 52 % av levosimendanpatienter och hos 61 % av placebo patienter (absolut riskskillnad, -7 %; 95 % KI, -17 % till 3 %). Den uppskattade 10 %-iga riskreduktionen var främst relaterad till behovet av katekolamininfusion efter 48 timmar. Dödlighet efter 180 dagar var 8 % i levosimendangruppen och 10 % i placebogrupper. Hypotoni sågs hos 57 % i levosimendangruppen och hos 48 % i placebogrupper. Förmaksflimmer sågs hos 50 % i levosimendangruppen och hos 40 % i placebogrupper.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Allmänt

Farmakokinetiken för levosimendan är linjär i det terapeutiska dosintervallet 0,05-0,2 mikrogram/kg/min.

Distribution

Distributionsvolymen (V_{ss}) för levosimendan är cirka 0,2 l/kg. Levosimendan binds till 97-98 % till plasmaproteiner, huvudsakligen till albumin. För OR-1855 och OR-1896 var genomsnittlig proteinbindning hos patienter 39 % respektive 42 %.

Metabolism

Levosimendan metaboliseras fullständigt och försumbara mängder oförändrad moderssubstans utsöndras i urin och avföring. Levosimendan metaboliseras huvudsakligen genom konjugering varvid cykliska eller N-acetylerade cysteinylglycin- och cysteinkonjugat bildas. Cirka 5 % av dosen metaboliseras i tarmen via reduktion till aminofenylpyridazinon (OR-1855), som sedan den åter absorberats metaboliseras av N-acetyltransferas till den aktiva metaboliten OR-1896.

Acetyleringsgraden är genetiskt beroende. Hos patienter som är snabba acetylerare är koncentrationen av metaboliten OR-1896 något högre än hos långsamma acetylerare. Detta har dock ingen betydelse för den kliniska hemodynamiska effekten vid rekommenderade doser.

De enda metaboliter som i signifikant utsträckning kan hittas i systemcirkulationen efter injektion av levosimendan är OR-1855 och OR-1896. Dessa metaboliter når jämvikt *in vivo*, genom acetylering och deacetylering, vilket styrs av N-acetyltransferas-2, ett polymorfiskt enzym. Hos långsamma acetylerare dominerar metaboliten OR-1855, medan OR-1896 metaboliten dominerar hos snabba acetylerare. Summan av exponering för de två metaboliterna är liknande för både långsamma och snabba acetylerare och det är ingen skillnad på de hemodynamiska effekterna mellan dessa två grupper. De förlängda hemodynamiska effekterna (som kvarstår upp till 7-9 dagar efter avslutad 24-timmars infusion av levosimendan) tillräknas dessa metaboliter.

In vitro-studier har visat att levosimendan, OR-1855 och OR-1896 inte hämmar CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4 vid koncentrationer uppnådda vid

rekommenderad dosering. Levosimendan hämmar inte heller CYP1A1 och varken OR-1855 eller OR-1896 hämmar CYP2C8 eller CYP2C9. Levosimendan har visat sig vara en CYP2C8-hämmare *in vitro* (se avsnitt 4.5). Resultat från läkemedelsinteraktionsstudier på människa med warfarin, felodipin och itakonazol bekräftar att levosimendan inte hämmar CYP3A4 eller CYP2C9, och levosimendans metabolism påverkas inte av CYP3A-hämmare.

Eliminering

Clearance är cirka 3,0 ml/min/kg och halveringstiden cirka 1 timme. Utsöndringar sker både i urin (54 %) och i avföring (44 %). Mer än 95 % av dosen utsöndras inom en vecka. Försumbara mängder (< 0,05 % av dosen) utsöndras oförändrat som levosimendan i urinen. De cirkulerande metaboliterna OR-1855 och OR-1896 bildas och elimineras långsamt. Maximal plasmakoncentration uppnås cirka 2 dagar efter avslutad levosimendaninfusion. Halveringstiden för metaboliterna är cirka 75-80 timmar. Aktiva metaboliter av levosimendan, OR-1855 och OR-1896, konjugeras eller filtreras renalt och utsöndras övervägande i urinen.

Särskilda patientgrupper

Barn och ungdomar

Levosimendan ska inte ges till barn och ungdomar (se avsnitt 4.4).

Begränsade data talar för att levosimendans farmakokinetik hos barn (3 månader - 6 år) efter en enkeldos är liknande den hos vuxna. Farmakokinetiken av den aktiva metaboliten har inte studerats hos barn.

Nedsatt njurfunktion

Levosimendans farmakokinetik har studerats i patienter med varierande grader av nedsatt njurfunktion och utan hjärtinsufficiens. Exponeringen för levosimendan var jämförbar hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion och för patienter som genomgick hemodialys, medan exponering för levosimendan kan vara något lägre hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion.

Jämfört med friska patienter, tycktes den obundna fraktionen av levosimendan vara lätt förhöjd, och AUC för metaboliterna (OR-1855 och OR-1896) var upp till 170 % högre hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion och de som fick behandling med hemodialys. Effekterna av lätt till måttligt nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken för OR-1855 och OR-1896 förväntas vara mindre än för de med kraftigt nedsatt njurfunktion.

Levosimendan är inte dialyserbart. Medan OR-1855 och OR-1896 är dialyserbara, är dialysclearance lågt (ungefär 8-23 ml/min) och effekten av en 4-timmarsdialys på den totala exponeringen för dessa metaboliter är liten.

Nedsatt leverfunktion

Inga skillnader i farmakokinetiken eller proteinbindningen för levosimendan upptäcktes hos patienter med lätt eller måttlig cirros jämfört med friska försökspersoner.

Farmakokinetiken för levosimendan, OR-1855 och OR-1896 är jämförbar mellan friska personer och patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B), med undantaget att eliminationshalveringstiden för OR-1855 och OR-1896 är något förlängd hos patienter med måttlig nedsatt leverfunktion.

Populationsanalyser har visat att ålder, etniskt ursprung och kön inte har några effekter på levosimendans farmakokinetik. Samma analyser visade dock att distributionsvolym och total clearance är beroende av vikt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet och genotoxicitet visade inte några särskilda risker för människa vid korttidsanvändning.

I djurstudier var levosimendan inte teratogent, men gav upphov till en allmän sänkning av ossifikationsgraden hos rått- och kaninfoster med onormal utveckling av supraoccipitalt ben hos kanin. Levosimendan givet till honråttor före och i början av dräktighet minskade fertiliteten (minskade antalet gulkroppar och implantationer) och gav upphov till utvecklingstoxicitet (minskat antal ungar per kull samt ökade antalet tidiga resorptioner och postimplantationsavstötningar). Effekterna sågs vid klinisk exponeringsnivå.

I djurstudier utsöndrades levosimendan i modersmjölk.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Povidon K 12
Citronsyra
Vattenfri etanol

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel eller spädningsvätskor förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

18 månader.

Hållbarhet efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats i 24 timmar vid 2-8 °C och vid 25 °C.

Ur mikrobiologiskt perspektiv ska läkemedlet användas direkt. Om inte används direkt är förvaringstider och förhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2-8 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).

Färgen på koncentratet kan bli orange under förvaring, men läkemedlets styrka avtar inte och läkemedlet kan användas fram till utgångsdatumet om förvaringsanvisningarna har efterföljts.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 ml lösning i färglös injektionsflaska av glas försluten med en propp av bromobutylgummi, en flip-off-kapsyl och en aluminiumförsegling. Injektionsflaskor är förpackade i ytterkartonger.

Förpackningsstorlekar: 1 eller 4 injektionsflaskor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk.

Läkemedlet ska inspekteras visuellt före användning. Endast klara lösningar fria från partiklar ska användas.

Efter öppnande ska läkemedlet användas omedelbart. All kvarvarande lösning ska kasseras.

Levosimendan Kalceks 2,5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, ska inte spädas till en högre koncentration än 0,05 mg/ml enligt instruktion nedan, då opalescens och utfällning kan uppstå.

För beredning av koncentrationen 0,025 mg/ml tillsätts 5 ml Levosimendan Kalceks 2,5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning till 500 ml glukoslösning 50 mg/ml (5 %) eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning.

För beredning av koncentrationen 0,05 mg/ml tillsätts 10 ml Levosimendan Kalceks 2,5 mg/ml koncentrat till 500 ml glukoslösning 50 mg/ml (5 %) eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning.

Liksom alla parenterala läkemedel ska den utspädda lösningen okulärbesiktigas före administrering för att upptäcka eventuella partiklar och missfärgningar.

Följande läkemedel kan ges samtidigt med levosimendan via sammankopplade intravenösa slangar:

- Furosemid 10 mg/ml
- Digoxin 0,25 mg/ml
- Glyceryltrinitrat 0,1 mg/ml

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AS KALCEKS

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

Tfn.: +371 67083320

E-post: kalceks@kalceks.lv

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

38732

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25.02.2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

09.05.2022