

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 millilitra infuusiokonsentraattia sisältää 2,5 mg levosimendaania.
Yksi 5 ml:n injektiopullo sisältää 12,5 mg levosimendaania.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: etanoli

Tämä lääkevalmiste sisältää 785 mg/ml etanolia (alkoholia).
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Infuusiokonsentraatti on kirkas, keltainen tai oranssi liuos, joka laimennetaan ennen annostelua.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Levosimendan Bioglan on tarkoitettu aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Levosimendan Bioglan 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 mikrogrammaa/kg aloitusannoksella, joka annetaan 10 minuuttia kestäväenä infuusiona.

Tämän jälkeen infuusiota jatketaan nopeudella 0,1 mikrogrammaa/kg/min (ks. kohta 5.1). Pienemmän 6 mikrogrammaa/kg aloitusannoksen käyttöä suositellaan, mikäli potilas saa infuusion aloitusvaiheessa laskimoon myös vasodilataattoreita, inotrooppisia lääkkeitä tai molempia. Tämän annosalueen yläpäähän asettuvilla aloitusannoksilla saavutetaan voimakkaampi hemodynaaminen vaste, mutta haittavaikutuksia voi esiintyä ohimenevästi. Potilaan hoitovaste arvioidaan aloitusannoksen 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 laskea nopeuteen 0,05 mikrogrammaa/kg/min tai infuusio keskeytetään (ks. kohta 4.4). Jos potilas sietää aloitusannostuksen ja jos tarvitaan

voimakkaampaa hemodynaamista vaikutusta, infuusionopeutta voidaan nostaa nopeuteen 0,2 mikrogrammaa/kg/min.

Suosittelava infuusion kesto on 24 tuntia potilaille, joilla on äkillisesti pahentunut vaikea krooninen sydämen vajaatoiminta. Toleranssin kehittymistä tai rebound-ilmiötä Levosimendan Bioglan -infuusion lopettamisen jälkeen ei ole havaittu. Hemodynaamiset vaikutukset kestävät vähintään 24 tuntia ja 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 aloitusannosta (6 mikrogrammaa/kg), mikäli potilas sai lähtötilanteessa myös vasoaktiivisia aineita (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 5.1).

Hoidon seuranta

EKG:tä, verenpainetta, syketaajuutta ja diureesia on seurattava nykykäytäntöjen mukaisesti hoidon aikana.

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 keskivaikea munuaisten vajaatoiminta tai lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, tulisi seurata ainakin 5 vuorokauden ajan.

Iäkkäät

Annostelua ei tarvitse muuttaa ikääntyneille potilaille.

Munuaisten vajaatoiminta

Levosimendan Bioglan -valmistetta on käytettävä varoen potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta.

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

Pediatriset potilaat

Levosimendan Bioglan -valmistetta ei pidä antaa lapsille tai alle 18-vuotiaille nuorille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Antotapa

Levosimendan Bioglan on laimennettava ennen antamista (ks. kohta 6.6).

Infuusioliuos on tarkoitettu vain laskimonsisäiseen käyttöön, ja se voidaan antaa perifeerisen tai sentraalisen laskimon kautta.

Seuraavassa taulukossa kuvataan yksityiskohtaisesti infuusionopeudet sekä aloitusannosta että jatkuvaa infuusiota varten käytettäessä 0,05 mg/ml pitoisuuteen laimennettua Levosimendan Bioglan -liuosta:

Taulukko 1

Potilaan paino (kg)	Aloitusannos annetaan 10 minuuttia kestävässä infuusionopeudella (ml/tunti)		Jatkuva infuusionopeus (ml/tunti)		
	Aloitusannos 6 µg/kg	Aloitusannos 12 µg/kg	0,05 µg/kg/min	0,1 µg/kg/min	0,2 µg/kg/min
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 kuvataan yksityiskohtaisesti infuusionopeudet sekä aloitusannosta että jatkuvaa infuusiota varten käytettäessä 0,025 mg/ml pitoisuuteen laimennettua Levosimendan Bioglan -liuosta:

Taulukko 2

Potilaan paino (kg)	Aloitusannos annetaan 10 minuuttia kestävässä infuusionopeudella (ml/tunti)		Jatkuva infuusionopeus (ml/tunti)		
	Aloitusannos 6 µg/kg	Aloitusannos 12 µg/kg	0,05 µg/kg/min	0,1 µg/kg/min	0,2 µg/kg/min
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 jollekin kohdassa 6.1 luetellulle apuaineele.
- Vaikea hypotensio ja takykardia (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

- Merkittäviä mekaanisia esteitä, jotka vaikuttavat kammioiden täyttymiseen tai ulosvirtaukseen tai molempiin.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma <30 ml/min)
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Aiemmin sairastettu kääntyvien kärkien takykardia (Torsades de Pointes).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Levosimendaanin ensimmäisiä hemodynaamisia vaikutuksia voi olla systolisen ja diastolisen verenpaineen lasku, joten tätä valmistetta tulee antaa varoen potilaille, joilla on lähtötilanteessa matala systolinen tai diastolinen verenpaine tai hypotension kehittymisriski. Näille potilaille suositellaan varovaisempaa annostelua. Lääkärin on säädettävä annos ja hoidon kesto potilaan tilaan ja hoitovasteeseen sopiviksi (ks. kohdat 4.2, 4.5 ja 5.1).

Vaikea hypovolemia on korjattava ennen levosimendaani-infuusion antamista. Jos verenpaineessa tai syketaajuudessa havaitaan liian suuria muutoksia, on infuusionopeutta laskettava 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 noin 48 tuntia infuusion lopettamisen jälkeen. Infuusion lopettamisen jälkeen suositellaan ei-invasiivista seuranta ainakin 4–5 vuorokauden ajan. Seuranta on suositeltavaa jatkaa, kunnes verenpaineen aleneminen on saavuttanut alimman tason ja alkanut nousta uudelleen. Monitorointia voidaan joutua jatkamaan pitempään kuin 5 vuorokauden ajan, jos merkkejä verenpaineen alenemisesta on havaittavissa, mutta seuranta-aika voi olla myös lyhyempi, jos potilaan tila on vakaa. Potilaiden, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta tai lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, seuranta tulee tarvittaessa jatkaa pitempään.

Levosimendan Bioglan -valmistetta on käytettävä varoen potilailla, joilla on lievä tai keskivaikeamunuaisten vajaatoiminta.

Aktiivisten metaboliittien eliminaatiosta on vähän tietoa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Munuaisten vajaatoiminta voi lisätä aktiivisten metaboliittien plasmapitoisuuksia, mikä saattaa korostaa ja pitkittää hemodynaamista vaikutusta (ks. kohta 5.2).

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

Levosimendan Bioglan -infuusio voi aiheuttaa hypokalemiaa. Tämän vuoksi hypokalemia on korjattava ennen Levosimendan Bioglan -valmisteen antamista ja seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava hoidon aikana. Kuten muihin sydämen vajaatoiminnan hoitoon käytettäviin lääkkeisiin, myös Levosimendan Bioglan -infuusion saattaa liittyä hemoglobiinin ja hematokriitin laskua. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on iskeeminen sydän- ja verisuonisairaudesta ja samanaikainen anemia.

Levosimendan Bioglan -infuusio on annettava varoen potilaille, joilla on takykardia, eteisvärinä ja nopea kammiovaste tai mahdollisesti hengenvaarallisia rytmihäiriöitä.

Levosimendaanin toistuvasta annostelusta on vain vähän kokemusta. Kokemus vasoaktiivisten aineiden, muun muassa inotrooppisten lääkkeiden (paitsi digoksiinin) samanaikaisesta annostelusta on vähäistä. Hyödyt ja haitat on arvioitava tapauskohtaisesti.

Levosimendan Bioglan -valmistetta on annettava varoen ja EKG:tä jatkuvasti seuraten potilaille, joilla on koronaaritaudista johtuva samanaikainen sydänlihaskeskittymä, 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. Levosimendan Bioglan -valmisteen käytöstä ei ole kokemusta seuraavissa tautitiloissa: restriktiivinen kardiomyopatia, hypertrofinen kardiomyopatia, vaikea mitraaliläppävuoto, sydänlihaskeskittymä, sydäntamponaatio ja oikean kammion infarkti.

Levosimendan Bioglan -valmistetta ei tule käyttää lapsilla, koska Levosimendan Bioglan -valmisteen käytöstä lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla on hyvin vähän kokemusta (ks. kohta 5.2).

Levosimendan Bioglan -valmisteen käytöstä sydämensiirtoa odottavien potilaiden vaikeassa sydämen vajaatoiminnassa on vain vähän kokemusta.

Tämä lääkevalmiste sisältää 3925 mg alkoholia (etanolia, vedetön) per 5 ml:n injektio-pullo, mikä vastaa noin 98 vol%. Alkoholimäärä yhdessä 5 ml injektio-pullossa on vastaava kuin 99,2 millilitrassa olutta tai 41,3 millilitrassa viiniä.

Haitallista alkoholismista kärsiville.

Otettava huomioon raskaana olevilla tai imettävillä äideillä, lapsilla ja riskiryhmillä kuten potilailla, jotka kärsivät maksasairaudesta tai epilepsiasta.

Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholimäärä saattaa muuttaa muiden lääkkeiden vaikutusta. Koska tätä lääkevalmistettä annetaan tavallisesti hitaasti 24 tunnin ajan, alkoholin vaikutukset saattavat olla vähäisempiä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Digoksiinia ja levosimendaania saaneilla potilailla ei ole havaittu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia populaatioanalyysissä. Beetasalpaajia käyttäville potilailla Levosimendan Bioglan-valmistetta voidaan antaa ilman, että sen teho heikkenee. Isosorbidimononitraatin ja levosimendaanin samanaikainen anto terveille tutkimushenkilöille on merkittävästi lisännyt ortostaattista hypotensiota.

Levosimendaanin on osoitettu olevan CYP2C8:n estäjä *in vitro*, eikä siten voida poissulkea, että levosimendaani voi nostaa samanaikaisesti annettavien pääasiassa CYP2C8:n välityksellä metaboloituvien lääkkeiden pitoisuutta plasmassa. Siksi levosimendaanin ja sensitiivisten CYP2C8-substraattien, kuten loperamidin, pioglitasonin, repaglinidin ja entsalutamidin, yhteiskäyttöä tulee välttää, mikäli mahdollista.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Levosimendaanin käytöstä raskauden aikana ei ole kokemusta. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksikologisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Tämän vuoksi levosimendaania on käytettävä raskauden aikana vain, jos sen hyöty äidille on merkittävämpi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva haitta.

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.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ei oleellinen.

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, jossa vertailuvalmisteena käytettiin dobutamiinia (SURVIVE), haittavaikutuksia esiintyi 18 %:lla potilaista. Yleisimpiä haittavaikutuksia olivat kammiotakykardia, eteisvärinä, hypotensio, kammiolisälyönnit, takykardia ja päänsärky.

Seuraavassa taulukossa luetellaan 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 merkitty taulukkoon tämän suuremman ilmaantuvuuden mukaisesti.

Tapahtumat, joiden katsotaan ainakin mahdollisesti liittyvän levosimendaanihoitoon, on luokiteltu elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden perusteella seuraavasti: erittäin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Taulukko 3

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

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt	Yleiset	Hypokalemia
Psyykkiset häiriöt	Yleiset	Unettomuus
Hermoston häiriöt	Erittäin yleiset	Päänsärky
	Yleiset	Huimaus
Sydänhäiriöt	Erittäin yleiset	Kammiotakykardia
	Yleiset	Eteisvärinä Takykardia Kammiolisälyönnit Sydämen vajaatoiminta Sydänlihasiskemia Lisälyönnit
Verisuonistohäiriöt	Erittäin yleiset	Hypotensio

Ruoansulatuskanavan häiriöt	Yleiset	Pahoinvointi Ummetus Ripuli Oksentelu
Tutkimukset	Yleiset	Hemoglobiiniarvon lasku

Markkinoilletulon jälkeiset haittavaikutukset:

Markkinoilletulon jälkeen kammiovärinä on raportoitu levosimendaania saaneilla potilailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Levosimendan Bioglan -valmisteen yliannostus voi aiheuttaa hypotensiota ja takykardiaa. Kliinisissä tutkimuksissa hypotensiota on onnistuneesti hoidettu vasopressoreilla (esim. dopamiinilla, jos potilaalla on ollut krooninen sydämen vajaatoiminta, ja noradrenaliinilla sydänkirurgian jälkeen). Sydämen täyttöpaineiden liiallinen aleneminen voi heikentää Levosimendan Bioglan -valmisteen tehoa ja on hoidettavissa parenteraalisella nesteytyksellä. Suuret annokset (0,4 mikrogrammaa/kg/min tai enemmän) ja yli 24 tuntia kestävät infuusiot nopeuttavat sydämen syketaajuutta ja niihin on joskus liittynyt QTc-ajan pitenemistä. Levosimendan Bioglan -valmisteen yliannostuksen yhteydessä on seurattava jatkuvasti EKG:tä, määritettävä toistetusti seerumin elektrolyyttejä ja seurattava hemodynamiikkaa invasiivisesti. Levosimendan Bioglan -valmisteen yliannostus lisää aktiivisen metaboliitin plasmapitoisuuksia, mikä saattaa korostaa ja pitkittää vaikutusta syketaajuuteen. Tällöin myös seuranta-aikaa on pidennettävä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

Levosimendaani lisää supistuvien proteiinien kalsiumherkkyyttä sitoutumalla kalsiumista riippuvaisesti sydämen troponiini C:hen. Levosimendaani lisää sydämen supistusvoimaa, mutta ei heikennä kammioiden relaksaatiota. Lisäksi levosimendaani avaa ATP:stä riippuvaisia kaliumkanavia verisuonten sileässä lihaksessa, mikä johtaa systeemisten ja koronaarien resistenssisuonten sekä systeemisten kapasitanssilaskimoiden vasodilataatioon. Levosimendaani on selektiivinen fosfodiesteri III-estäjä *in vitro*. Tämän vaikutuksen merkitys terapeuttisilla annoksilla 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 että epästabiilia sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyissä hemodynaamisissa tutkimuksissa laskimoon annettavan levosimendaanin vaikutuksen on todettu riippuvan annoksesta, kun ensin annetaan aloitusannos (3–24 mikrogrammaa/kg) ja antoa jatketaan sen jälkeen jatkuvana infuusiona (0,05–0,2 mikrogrammaa/kg/min). Lumelääkkeeseen verrattuna levosimendaani suurensi sydämen minuuttitilavuutta, iskutilavuutta, ejektiofraktiota ja syketaajuutta sekä pienensi systolista verenpainetta, diastolista verenpainetta, keuhkokapillaarien kiilapainetta, oikean eteisen painetta ja ääreisvastusta.

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

Kliiniset tutkimukset akuutissa sydämen vajaatoiminnassa

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-tutkimusohjelma

REVIVE I

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

REVIVE II

Tässä kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa avaintutkimuksessa 600 potilaalle annettiin ensin 6–12 mikrogramman/kg aloitusannos levosimendaania 10 minuutin aikana, minkä jälkeen levosimendaaniannos titrattiin tutkimussuunnitelmassa spesifoidulla tavalla vähitellen tasolle 0,05–0,2 mikrogrammaa/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 miltinonia lukuun ottamatta kaikki hoidot olivat lähtötilanteessa sallittuja. Poissulkukriteerejä olivat kammioiden ulosvirtauskana vien 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 natriureettinen peptidi oli laskenut merkittävästi lumelääkkeen ja standardihoidon yhdistelmään verrattuna, ja tämä vaikutus säilyi viiteen vuorokauteen asti (p-arvo = 0,001).

Kuolleisuus oli hieman (joskaan ei tilastollisesti merkittävästi) korkeampi levosimendaaniryhmässä kuin verrokkiryhmässä 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 monikeskus tutkimuksessa, jossa levosimendaania verrattiin dobutamiiniin, kuolleisuutta 180 vuorokauden kohdalla arvioitiin 1327:llä 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. Noim 90 % potilaista osallistui tutkimukseen, koska heillä esiintyi hengenahdistusta levossa.

SURVIVE-tutkimuksen tulokset eivät paljastaneet tilastollisesti merkittävää 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 annosvasteisesti lisäävän sydämen minuuttitilavuutta ja iskutilavuutta sekä alentavan keuhkokapillaarien kiilapainetta, keskiverenpainetta ja ääreisvastusta.

Kaksoissokkoutettuun monikeskustutkimukseen osallistui 203 potilasta, joilla oli vaikea sydämen "low output" vajaatoiminta (ejektiofraktio $\leq 0,35$, cardiac index $< 2,5$ l/min/m², keuhkokapillaarien kiilapaine > 15 mmHg) ja jotka olivat inotrooppisen tuen tarpeessa. Potilaat saivat joko levosimendaania (aloitusannos 24 mikrogrammaa/kg 10 minuutin ajan ja tämän jälkeen jatkuvana infuusiona 0,1-0,2 mikrogrammaa/kg/min) tai dobutamiinia (5-10 mikrogrammaa/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 minuuttitilavuuden nousu ≥ 30 % ja samanaikainen keuhkokapillaarien kiilapaineen lasku ≥ 25 %, 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 levosimendaanihoidon ja

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

RUSSLAN

Myöhemmässä, ensisijaisesti turvallisuutta selvittävässä kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa 504:ää 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 kehittymisessä ei ollut merkitsevää eroa ryhmien välillä.

LIDO- ja RUSSLAN-tutkimusten retrospektiivisissä analyyseissä ei todettu epäedullisia vaikutuksia elonjäämiseen 6 kuukauden seuranta-aikana.

Kliiniset tutkimukset sydänkirurgisilla potilailla

Kaksi laajinta lumelääkekontrolloitua tutkimusta on esitelty alla.

LEVO-CTS

Kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa 882 sydänkirurgisella potilaalla, levosimendaani (0,2 mikrogrammaa/kg/min 60 minuutin ajan, ja sen jälkeen 0,1 mikrogrammaa/kg/min 23 tunnin ajan) aloitettiin anestesian induktion yhteydessä potilaille, joilla leikkausta edeltävä vasemman kammion ejektiofraktio oli ≤ 35 %. Levosimendaanilla ei kyetty osoittamaan eroa lumelääkkeeseen ensisijaisissa päätetapahtumissa, jotka olivat neli- ja kaksiosainen yhdistelmämuuttuja. Neliosainen päätetapahtuma (kuolema 30 päivän aikana, munuaiskorvaushoidon tarve 30 päivän aikana, leikkaukseen liittyvä sydäninfarkti 5 päivän aikana, tai sydämen mekaanisen tuen tarve 5 päivän aikana) esiintyi 24,5 % potilaista levosimendaaniryhmässä ja 24,5 % potilaista lumelääkeryhmässä (korjattu OR, 1,00; 99 % CI, 0,66–1,54). Kaksiosainen päätetapahtuma (kuolema 30 päivän aikana tai sydämen mekaanisen tuen tarve 5 päivän aikana) esiintyi 13,1 % potilaista levosimendaaniryhmässä ja 11,4 % potilaista lumelääkeryhmässä (korjattu kerroinsuhde, 1,18; 96 % CI, 0,76–1,82). 90 päivän kohdalla kuolemia esiintyi 4,7 % levosimendaaniryhmän potilaista ja 7,1 % lumelääkeryhmän potilaista (korjaamaton riskisuhde, 0,64; 95 % CI, 0,37–1,13). Hypotensiota esiintyi 36 % levosimendaaniryhmän potilailla ja 33 % lumelääkeryhmässä. Eteisvärinää esiintyi 38 % levosimendaaniryhmän potilailla ja 33 % lumelääkeryhmässä.

LICORN

Tämä oli tutkijalähtöinen, satunnaistettu, lumelääkekontrolloitu, kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus, johon osallistui 336 aikuispotilasta, joiden vasemman kammion ejektiofraktio oli ≤ 40 %, ja joille tehtiin sepelvaltimoiden ohitusleikkaus (ja osalle samanaikainen läppäleikkaus). Levosimendaani annosteltiin infuusionopeudella 0,1 mikrogrammaa/kg/min 24 tunnin ajan ilman aloitusannosta ja se aloitettiin anestesian induktion jälkeen. Ensisijainen päätetapahtuma oli yhdistelmämuuttuja, joka koostui katekoliaamiinitarpeesta yli 48 tunnin ajan, verenkierron mekaanisen tukihoidon tarpeesta tai munuaiskorvaushoidon tarpeesta leikkauksen jälkeen. Ensisijainen päätetapahtuma esiintyi 52 % levosimendaanipotilaista ja 61 % lumelääkepotilaista (absoluuttinen riskiero, -7 %; 95 % CI, -17 %–3 %). Havaittu noin 10 % riskin vähenemä liittyi lähinnä vähentyneeseen katekoliaamiinitarpeeseen 48 tunnin jälkeen.

180 vrk kohdalla kuolleisuus oli 8 % levosimendaaniryhmän potilailla ja 10 % lumelääkeryhmän potilailla. Hypotensiota esiintyi 57 % levosimendaaniryhmässä ja 48 % lumelääkeryhmässä. Eteisvärinää esiintyi 50 % levosimendaaniryhmässä ja 40 % lumelääkeryhmässä.

5.2 Farmakokinetiikka

Yleistä

Levosimendaanin farmakokinetiikka on lineaarista terapeuttisella annosalueella 0,05-0,2 mikrogrammaa/kg/min.

Jakautuminen

Levosimendaanin jakaantumistilavuus (V_{ss}) on noin 0,2 l/kg. Levosimendaani sitoutuu 97–98 prosenttisesti plasman proteiineihin, pääosin albumiiniin. OR-1855:n ja OR-1896:n proteiineihin sitoutumisaste oli keskimääräisesti 39 % ja 42 % potilaasta riippuen.

Biotransformaatio

Levosimendaani metaboloituu täydellisesti, ja merkityksettömän vähäisiä määriä muuttumatonta lääkettä erittyy virtsaan ja ulosteisiin. Levosimendaani metaboloituu pääosin konjugoitumalla sykliseen tai N-asetyloituun kysteiiniglysiiniin tai kysteiniin. Noin 5 % kokonaisannoksesta metaboloituu suolistossa pelkistymällä aminofenyylipyridatsoni (OR-1855), joka reabsorption jälkeen metaboloituu N-asetyylitransferaasientsyymin avulla aktiiviseksi metaboliitiksi OR-1896. Asetylaationopeus 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 systeemivieronkierron huomattavat metaboliitit levosimendaanin annostelun jälkeen ovat OR-1855 ja OR-1896. *In vivo* nämä metaboliitit saavuttavat tasapainotilan polymorfisen entsyymin N-asetyylitransferaasi-2:n hallitsemana asetylaation ja de-asetylaation seuraksena. 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 hemodynaamisessa vaikutuksessa. Pitkittyneet hemodynaamiset vaikutukset (kesto jopa 7–9 vuorokautta 24 tuntia kestäneen Levosimendan Bioglan -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 CYP2C8 tai CYP2C9 entsyymin toimintaa. Levosimendaanin on osoitettu olevan CYP2C8:n estäjä *in vitro* (ks. kohta 4.5.). Kliiniset kokeet samanaikaisesti annetun varfariinin, felodipiinin ja itrakonatsolin kanssa ovat vahvistaneet, että levosimendaani ei estä entsyymien CYP3A4 tai CYP2C9 toimintaa ja etteivät CYP3A inhibiittorit vaikuta levosimendaanin metaboliaan.

Eliminaatio

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

Erityisryhmät

Lapset:

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

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

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

Verrattaessa terveisiin tutkimushenkilöihin, vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkimushenkilöillä ja hemodialyysissä olevilla potilailla sitoutumattoman levosimendaanin osuus näytti hieman kohonneen ja metaboliittien (OR-1855 ja OR-1896) AUC:t olivat jopa 170 % suuremmat. Vaikutus OR-1855:n ja OR-1896:n farmakokinetiikkaan lievässä ja keskivaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa on odotettu olevan pienempi kuin vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa.

Levosimendaani ei dialysoitu. Vaikka OR-1855 ja OR-1896 ovat dialysoituvia, dialyysipuhdistuma on alhainen (keskimääräisesti 8–23 ml/min) ja 4 tunnin dialyysin vaikutus kokonaisaltistuksesta näille metaboliiteille on pieni.

Maksan vajaatoiminta: Levosimendaanin farmakokinetiikassa eikä proteiinien sitoutumisessa löydetty eroa verrattaessa lievää tai keskivaikeaa kirroosia sairastavia tutkimushenkilöitä terveisiin tutkimushenkilöihin. Levosimendaanin farmakokinetiikka, OR-1855 ja OR-1896 ovat samanlaisia terveiden ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien tutkimushenkilöiden välillä (Child-Pugh Luokka B). Poikkeuksena OR-1855:n ja OR-1896:n eliminaation puoliintumisaika on hieman pidentynyt maksan keskivaikeaa vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Populaatioanalyysit ovat osoittaneet, ette iällä, sukupuolella tai etnisellä taustalla oole vaikutusta levosimendaanin farmakokinetiikkaan. Samat analyysit kuitenkin osoittavat, että potilaan paino vaikuttaa jakaantumistilavuuteen ja kokonaispuhdistumaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tavanomaiset yleis- ja geenitoksisuustutkimukset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ihmisellä lyhytkestoisessa hoidossa käytettäessä.

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että levosimendaani ei ole teratogeeninen, mutta se on aiheuttanut yleistä luutumisen hidastumista rottien ja kaniin sikiöissä ja supraokkipitaaliluun kehityshäiriön kaneilla. Kun levosimendaania on annettu naarasrotille ennen paritusta ja tiineyden alkuvaiheessa, se on alentanut hedelmällisyyttä (vähentänyt keltarauhasien ja implantaatioiden määrää) sekä on osoittanut kehitystoksisuutta (vähentynyt syntyneiden poikasten/pesue määrää ja lisännyt varhaisten resorptioiden määrää sekä alkiokuolleisuutta). Näitä vaikutuksia on havaittu kliinisillä altistustasoilla. Eläinkokeissa levosimendaanin on todettu erittyvän rintamaitoon.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Povidoni
Sitruunahappo (pH:n säätöön)
Etanoli, vedetön

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Injektiopullot, joissa klooributyylimuuttoluola: 2 vuotta.

Laimennuksen jälkeen

Laimennosten on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti 24 tuntia lämpötilassa 25 °C.

Mikrobiologisista syistä laimennokset tulisi käyttää välittömästi. Jos laimennosta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, ja ne eivät normaalisti saa ylittää 24 tuntia lämpötilassa 2–8 °C, jollei laimennusta ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa. Säilytys- ja antoaika laimentamisen jälkeen ei koskaan saa ylittää 24 tuntia.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.

Valmisteen väri voi muuttua oranssiksi säilytyksen aikana, mutta sen teho ei heikkene. Valmistetta voidaan käyttää viimeiseen käyttöpäivämäärään saakka, jos säilytysohjeita on noudatettu. Laimennettun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

8 ml injektiopullo tyyppi I lasia.

Fluoropolymeeripinnoitettu klooributyylimuuttoluola ja alumiininen korkki ja tiiviste.

Pakkauskoost

1, 4 tai 10 injektiopulloa á 5 ml

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Levosimendan Bioglan 2,5 mg/ml infuusiokonsentraatti on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

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

Kuten kaikkia parenteraalisesti annosteltavia lääkkeitä annettaessa, laimennettu infuusioliuos on tarkastettava ennen antoa hiukkasten ja värjäytymien varalta.

0,025 mg/ml laimennosta varten 5 millilitraa Levosimendan Bioglan 2,5 mg/ml infuusiokonsentraattia lisätään 500 millilitraan 5 % glukoosiliuosta.

0,05 mg/ml laimennosta varten 10 millilitraa Levosimendan Bioglan 2,5 mg/ml infuusiokonsentraattia lisätään 500 millilitraan 5 % glukoosiliuosta.

Seuraavia lääkkeitä voidaan antaa saman nesteensiirtoletkuston kautta:

- Furosemiidi 10 mg/ml
- Digoksiini 0,25 mg/ml

- Glyseryylitrinitraatti 0,1 mg/ml

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bioglan AB
PB 50310
SE-202 13 Malmö
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

40990

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ
07.06.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml koncentrat innehåller 2,5 mg levosimendan.
En 5 ml injektionsflaska innehåller 12,5 mg levosimendan.

Hjälpämne med känd effekt: Etanol

Detta läkemedel innehåller 785 mg/ml etanol (alkohol).
För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.
Koncentratet är en klar gul eller orange lösning för spädning före administrering.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Levosimendan Bioglan är indicerat till vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Levosimendan Bioglan är enbart avsett för användning inom slutenvård där möjlighet till noggrann övervakning och erfarenhet av behandling med inotropa medel finns.

Dosering

Dosering och behandlingstid bör titreras individuellt enligt patientens kliniska tillstånd och behandlingssvar.

Behandlingen bör påbörjas med en laddningsdos på 6–12 mikrogram/kg 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 tillfällig ökning av biverkningar. Patientens reaktion bör bedömas vid laddningsdosen eller inom 30–60 minuter efter dosjustering samt då det krävs kliniskt. Om reaktionen anses för kraftig (hypotoni, takykardi), kan infusionshastigheten sänkas till 0,05 mikrogram/kg/min eller avbrytas (se 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 på utveckling av tolerans eller reboundfenomen har observerats efter utsättande av Levosimendan Bioglan infusion. Hemodynamiska effekter kvarstår i minst 24 timmar och kan 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 (digoxin undantaget) är begränsad. I REVIVE-programmet (Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy) 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 monitoreras under behandling och urinproduktionen mätas.

Monitorering av dessa parametrar i minst 3 dagar efter avslutad infusion eller tills patienten är kliniskt stabil rekommenderas (se avsnitt 4.4). Hos patienter med mild till måttligt nedsatt njur- eller leverfunktion rekommenderas monitorering i minst 5 dagar.

Äldre

Ingen dosjustering behövs hos äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

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

Pediatrik population

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

Administreringssätt

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

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

Tabell 1

Följande tabell ger detaljerade infusionshastigheter för både laddningsdos och underhållsdos av en 0,05 mg/ml Levosimendan Bioglan infusionslösning:					
Patientens vikt (kg)	Laddningsdos ges som en infusion under 10 minuter med infusionshastigheten (ml/tim) nedan		Kontinuerlig infusionshastighet (ml/tim)		
	Laddningsdos 6	Laddningsdos 12	0,05 mikrogram/kg/m inut	0,1 mikrogram/kg/m inut	0,2 mikrogram/kg/m inut

	mikrogram/ kg	mikrogram/ 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

Tabell 2

Följande tabell ger detaljerade infusionshastigheter för både laddningsdos och kontinuerlig infusion av en 0,025 mg/ml Levosimendan Bioglan infusionslösning:					
Patientens vikt (kg)	Laddningsdos ges som en infusion under 10 minuter med infusionshastigheten (ml/tim) nedan		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 av hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1.
- Allvarlig hypotoni och takykardi (se avsnitt 4.4 och 5.1).
- Betydande mekaniska hinder som påverkar ventrikulär fyllning eller utflöde eller båda.
- Kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min)
- Kraftigt nedsatt leverfunktion
- Tidigare förekomst av Torsades de Pointes.

4.4 Varningar och försiktighet

En initial hemodynamisk effekt av levosimendan kan vara sänkning av det systoliska och diastoliska blodtrycket, därför bör levosimendan användas med försiktighet hos patienter med lågt systoliskt eller diastoliskt blodtryck i utgångsläget, eller de som riskerar blodtrycksfall. Mer konservativa dosgränser rekommenderas för dessa patienter. Läkare bör skraddarsy dos och behandlingens längd beroende på patientens tillstånd och behandlingssvar (se avsnitt 4.2, 4.5 och 5.1).

Svår hypovolemi bör korrigeras före infusion av levosimendan. Om kraftiga förändringar i blodtryck eller puls observeras, bör 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 vilken maximal plasmakoncentration uppnås ca 48 timmar efter avslutad infusion. Icke-invasiv monitorering i minst 4–5 dagar efter avslutad infusion rekommenderas. Övervakning rekommenderas tills blodtrycket har nått sin lägsta punkt och blodtrycket åter börjat öka. Övervakning kan behöva pågå längre tid än 5 dagar om det finns tecken på fortsatt fallande blodtryck, men kortare tid om patienten är kliniskt stabil. Hos patienter med milt till måttligt nedsatt njur- eller leverfunktion kan en förlängd period av övervakning behövas.

Levosimendan Bioglan bör användas med försiktighet hos patienter med milt till måttligt nedsatt njurfunktion. Begränsad information finns tillgänglig vad gäller elimination av de aktiva metaboliterna hos patienter med försämrad njurfunktion. Försämrad 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 Bioglan bör användas med försiktighet hos patienter med milt till måttligt nedsatt leverfunktion. Försämrad 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).

Levosimendan Bioglan infusion kan leda till en sänkning av koncentrationen serumkalium. Följaktligen bör låga koncentrationer serumkalium korrigeras före administrering av Levosimendan Bioglan och även följas under behandlingen. I likhet med andra hjärtsviktspreparat kan infusion av Levosimendan Bioglan leda till minskning av hemoglobin- och hematokrithalter och försiktighet är motiverad hos patienter med ischemisk kardiovaskulär sjukdom och samtidig anemi.

Levosimendan Bioglan infusion bör användas med försiktighet hos patienter med takykardi, förmaksflimmer med snabb kammarrespons eller potentiellt livshotande arytmier.

Erfarenhet av upprepad administrering av levosimendan är begränsad. Erfarenhet med samtidig användning av vasoaktiva läkemedel inklusive andra inotropa substanser (digoxin undantaget) är begränsad. Fördelar och risker bör utvärderas individuellt för varje patient.

Levosimendan Bioglan bör användas med försiktighet och under noggrann EKG-övervakning hos patienter med pågående koronarischemi, långt QTc-intervall oavsett orsak 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 Bioglan vid följande sjukdomstillstånd: restriktiv kardiomyopati, hypertrofisk kardiomyopati, svår mitralklaffinsufficiens, myokardruptur, hjärtsäckstamponad och infarkt i höger kammare.

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

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

Detta läkemedel innehåller 3 925 mg alkohol (vattenfri etanol) per 5 ml injektionsflaska motsvarande ca 98 volym %. Mängden i en 5 ml injektionsflaska av detta läkemedel motsvarar 99,2 ml öl eller 41,3 ml vin. Skadligt för patienter som lider av alkoholism. Att ta hänsyn till hos gravida eller ammande kvinnor, barn och högriskgrupper som patienter med leversjukdom eller epilepsi. Mängden alkohol i detta läkemedel kan påverka effekten av andra läkemedel.

Effekterna av alkohol kan vara reducerade eftersom läkemedlet vanligtvis ges långsamt under 24 timmar.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Inga farmakokinetiska interaktioner har observerats i en populationsanalys av patienter som erhållit digoxin och levosimendan infusion. Levosimendan Bioglan infusion kan ges till patienter som får betablockerare utan att effekten minskar. Samtidig administrering av isosorbidmononitrat och levosimendan till friska frivilliga ledde till kraftigt förstärkt ortostatisk hypotoni.

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. I djurstudier har toxiska effekter på reproduktion observerats (se avsnitt 5.3). Därför bör användning av levosimendan till gravida kvinnor 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.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

I placebokontrollerade kliniska studier för ADHF (REVIVE-programmet) fick 53 % av patienterna biverkningar, de vanligaste var ventrikulär takykardi, hypotoni och huvudvärk.

I en dobutaminkontrollerad klinisk studie för ADHF (SURVIVE) fick 18 % av patienterna biverkningar, de vanligaste var ventrikulär takykardi, förmaksflimmer, hypotoni, ventrikulära extrasystolier, takykardi och huvudvärk.

Följande tabell beskriver biverkningar som observerades hos 1 % eller fler av patienterna under de kliniska studierna 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 möjligt relaterade till levosimendan redovisas nedan uppdelade efter organklass och frekvens, följande uppdelning används: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Tabell 3 Summering av biverkningar SURVIVE klinisk prövning, REVIVE-programmet och LIDO/RUSSLAN/300105/3001024 kombinerade kliniska studier

Organklass	Frekvens	Biverkan
Metabolism och nutrition	Vanliga	Hypokalemi
Psykiska störningar	Vanliga	Sömlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Yrsel
Hjärtat	Mycket vanliga	Ventrikulär takykardi
	Vanliga	Förmaksflimmer
		Takykardi
		Ventrikulära extrasystolier
		Hjärtsvikt
		Myokardischemi
Extrasystolier		
Blodkärl	Mycket vanliga	Hypotoni
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående Förstoppning Diarré Kräkning

Undersökningar	Vanliga	Sänkning av hemoglobinvärdet
----------------	---------	------------------------------

Biverkningar rapporterade efter marknadsintroduktion:

Efter marknadsintroduktion har kammarflimmer rapporterats hos patienter som fått levosimendan.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. 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 Bioglan kan förväntas leda till hypotoni och takykardi. I kliniska studier med levosimendan har hypotoni framgångsrikt behandlats med vasopressorer (t.ex. dopamin till patienter med kongestiv hjärtsvikt och noradrenalin till patienter efter hjärtkirurgi). Alltför stor minskning av hjärtats fyllnadstryck kan begränsa effekten av Levosimendan Bioglan 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 Bioglan bör kontinuerlig EKG-övervakning, upprepade serumelektrolytbestämningar och invasiv hemodynamisk övervakning utföras. Överdoser av Levosimendan Bioglan leder till ökade plasmakoncentrationer av den aktiva metaboliten, vilket 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: Övriga hjärtstimulerande medel (kalciumsensitiserare), ATC-kod: C01CX08

Farmakodynamiska effekter

Levosimendan förstärker de kontraktila proteinernas kalciumkänslighet genom en kalciumberoende bindning till hjärttroponin C. Levosimendan ökar kontraktionskraften men minskar inte ventrikulär relaxation. Dessutom öppnar levosimendan ATP-känsliga kaliumkanaler i vaskulär glatt muskulatur, vilket medför en vasodilatation av systemiska och koronara resistenskärl och systemiska venösa kapacitanskärl. Levosimendan hämmar selektivt fosfodiesteras III *in vitro*. Relevansen av detta är oklar vid terapeutiska koncentrationer. Hos patienter med hjärtsvikt resulterar de positivt inotropa och kärllidgande 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 s.k. ”stunned” myokardium (dvs. myokardium med ofullständig återhämtning från tidigare ischemiperioder) hos patienter efter PTCA 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 och puls, och minskade systoliskt blodtryck, diastoliskt blodtryck, inkilningstryck i pulmonalartär, 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 levosimendan infusion minskar signifikant plasmanivån av endotelin-1 hos patienter med kronisk hjärtsvikt. Plasmanivåerna av katekolaminer ökar inte vid behandling med rekommenderade infusionshastigheter.

Kliniska prövningar vid akut hjärtsvikt

Levosimendan har utvärderats i kliniska studier som inkluderar över 2 800 hjärtsviktspatienter. Effekt och säkerhet av levosimendan vid ADHF-behandling utvärderades enligt följande randomiserade, dubbelblinda, multinationella kliniska studier:

REVIVE-programmet

REVIVE I

I en dubbelblind, placebokontrollerad pilotstudie på 100 patienter med ADHF, som fick en 24-timmars infusion med levosimendan, observerades ett gynnsamt svar, mätt med kliniskt sammansatt endpoint hos de levosimendan-behandlade patienterna jämfört med placebo plus standardbehandling.

REVIVE II

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

Det kliniska programmet REVIVE var utformat för att jämföra effektiviteten av levosimendan plus standardbehandling jämfört med placebo plus standardbehandling i behandlingen av ADHF.

Inklusionskriterierna innefattade sjukhusinlagda patienter med ADHF, en ejektionsfraktion för vänster kammare på mindre än eller lika med 35 % inom de 12 senaste månaderna och dyspné vid vila. Alla behandlingar vid baslinjen var tillåtna, förutom intravenöst milrinon. Exklusionskriterier innefattade allvarlig förträngning av de ventrikulära utflödestrakterna, kardiogen chock, systoliskt blodtryck ≤ 90 mmHg eller en hjärtfrekvens ≥ 120 slag per minut (kvarstående under minst 5 minuter), eller behov av mekanisk ventilation.

Resultaten för primär endpoint visade att en större andel av patienterna klassades som förbättrade med en mindre andel patienter klassades som försämrade (p-värde 0,015), mätt med en kliniskt sammansatt endpoint 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).

Levosimendan-gruppen hade en något högre dödsfallsfrekvens, dock ej statistiskt signifikant, jämfört med kontrollgruppen vid 90 dagar (15 % jämfört med 12 %). *Post hoc*-analyser identifierade systoliskt blodtryck < 100 mmHg eller diastoliskt blodtryck < 60 mmHg som riskfaktor för ökad mortalitetsrisk.

SURVIVE

En dubbelblind, dubbeldummy, parallellgrupp, multicenter studie som jämförde levosimendan med dobutamin utvärderade mortalitet under 180 dagar hos 1 327 patienter med ADHF som krävde ytterligare behandling efter att inte ha svarat tillräckligt på intravenösa diuretika eller vasodilatorer. Patientpopulationen var generellt sett lik patienterna i REVIVE II-studien. Dock inkluderades patienter utan tidigare anamnes av hjärtsvikt (t.ex. akut hjärtinfarkt), liksom patienter som behövde mekanisk ventilation. Ungefär 90 % av patienterna deltog i studien på grund av dyspné vid vila.

Resultaten av SURVIVE visade ingen statistiskt signifikant skillnad mellan levosimendan och dobutamin i dödsfall av alla orsaker under 180 dagar {Hazard Ratio = 0,91 (95 % CI [0,74; 1,13] p-värde 0,401)}. Det fanns dock en numerisk fördel i dödlighet vid Dag 5 (4 % levosimendan jämfört med 6 % dobutamin) för levosimendan. Denna fördel kvarstod genom hela 31-dagars perioden (12 % levosimendan jämfört med 14 % dobutamin) och var mest framträdande hos de individer som fick baslinjebehandling med betablockerare. 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 lungornas kapillära inkilningstryck, medelartärtryck och total perifer resistens.

I en dubbelblind multicenterstudie erhöll 203 patienter med allvarlig hjärtsvikt med låg minutvolym (ejektionsfraktion $\leq 0,35$, cardiac index $< 2,5$ l/min/m², lungornas kapillära inkilningstryck [PCWP] > 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 dilaterad kardiomyopati; 76 % av patienterna hade dyspné vid vila. Viktiga exklusionskriterier inkluderade systoliskt blodtryck under 90 mmHg och hjärtfrekvens över 120 slag/min. Primär endpoint var en ökning av hjärtminutvolymen med ≥ 30 % och samtidig sänkning av PCWP med ≥ 25 % vid 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 symtom sågs en förbättring av dyspnépoäng 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 vid 31 dagar var 7,8 % hos patienter behandlade med levosimendan och 17 % hos patienter behandlade med dobutamin.

RUSSLAN

I ytterligare en dubbelblind multicenterstudie primärt för utvärdering av 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 vid retrospektiv analys av LIDO- och RUSSLAN-studierna.

Kliniska prövningar vid hjärtkirurgi

Två av de största placebokontrollerade studierna presenteras nedan.

LEVO-CTS

I en dubbelblind, placebokontrollerad studie på 882 patienter som genomgick hjärtkirurgi, påbörjades behandling med levosimendan (0,2 $\mu\text{g/kg/min}$ under 60 min, följt av 0,1 $\mu\text{g/kg/min}$ under 23 timmar) vid anesthesiinduktion hos patienter med preoperativ ejektionsfraktion för vänster kammare på mindre än eller lika med 35 %. Studien lyckades inte uppnå sammansatt primär

endpoint. Primär endpoint bestående av fyra delar (död till och med dag 30, njurersättningsterapi till och med dag 30, perioperativ hjärtinfarkt till och med dag 5 eller användning av ett mekaniskt hjälphjärta till och med dag 5) uppnåddes hos 24,5 % i levosimendangruppen och hos 24,5 % i placebogrupper (justerad OR, 1,00; 99 % CI, 0,66 till 1,54). Primär endpoint bestående av två delar (död till och med dag 30 eller användning av ett mekaniskt hjälphjärta till och med dag 5) uppnåddes hos 13,1 % i levosimendangruppen och hos 11,4 % i placebogrupper (justerad oddskvot, 1,18; 96 % CI, 0,76 till 1,82). Vid 90 dagar hade 4,7 % dödsfall inträffat i levosimendangruppen och 7,1 % i placebogrupper (ojusterat Hazard Ratio, 0,64; 95 % CI, 0,37 till 1,13). Hypotoni sågs hos 36 % i levosimendangruppen och hos 33 % i placebogrupper. Förmaksflimmer sågs hos 38 % i levosimendangruppen och 33 % i placebogrupper.

LICORN

En prövarinitierad, multicenter, randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind klinisk studie som inkluderade 336 vuxna patienter med LVEF \leq 40 % som var planerade att genomgå koronar bypassoperation (med eller utan klaffoperation). Levosimendaninfusion 0,1 μ g/kg/min, utan laddningsdos, gavs i 24 timmar efter anesthesiinduktion. Det primära utfallet var en sammansättning av katekolamininfusion som varade längre än 48 timmar, behov av mekaniska hjälpmedel för cirkulation under den postoperativa perioden eller behov av njurersättningsterapi. Primär endpoint uppnåddes hos 52 % av levosimendanpatienterna och hos 61 % av placebopatientserna (absolut riskdifferens, -7 %; 95 % CI, -17 % till 3 %). Den uppskattade riskminskningen på 10 % var främst relaterad till behovet av katekolamininfusion efter 48 timmar. Vid 180 dagar hade 8 % dödsfall inträffat i levosimendangruppen och 10 % i placebogrupper. Hypotoni sågs hos 57 % i levosimendangruppen och 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 är medelproteinbindningen i patienter 39 % respektive 42 %.

Metabolism

Levosimendan metaboliseras fullständigt och försumbara mängder oförändrad modersubstans utsöndras i urin och faeces. 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 efter reabsorption 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 Levosimendan Bioglan infusion) 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 interaktionsstudier 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 ca 3,0 ml/min/kg och halveringstiden ca 1 timme. Utsöndring sker både via urin (54 %) och faeces (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 ca 2 dagar efter avslutad levosimendaninfusion. Halveringstiden för metaboliterna är ca 75–80 timmar. Aktiva metaboliter av levosimendan, OR-1855 och OR-1896, konjugeras eller filtreras renalt och utsöndras övervägande i urinen.

Speciella patientgrupper

Barn:

Levosimendan bör inte ges till barn (se avsnitt 4.4).

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

Nedsatt njurfunktion:

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

Jämfört med friska patienter var den obundna fraktionen av levosimendan lätt förhöjd, och AUC för metaboliterna (OR-1855 och OR-1896) var upp till 170 % högre hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion och patienter på 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 dialyserbar. OR-1855 och OR-1896 är dialyserbara, men dialysclearance är lågt (ungefär 8–23 ml/min) och effekten av en 4-timmars dialys 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 personer. 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 totalclearance 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 generell 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
Citronsyra (till pH-justering)
Etanol, vattenfri

6.2 Inkompatibiliteter

Levosimendan får inte blandas med andra läkemedel eller infusionsvätskor än de som upptas i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Flaskor med gummipropp av klorbutyl: 2 år

Efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för 24 timmar vid 25°C.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiderna och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar och ska normalt inte vara mer än 24 timmar vid 2–8°C, förutsatt att spädning har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Förvarings- och användningstid efter spädning ska aldrig överstiga 24 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2–8°C). Får ej frysas.

Koncentratets färg kan övergå till orange utan att detta påverkar läkemedlets egenskaper och produkten kan användas fram till angivet sista förbrukningsdatum om förvaringsanvisningarna har följts. Förvaringsanvisningar för utspädd produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

- 8 ml injektionsflaskor av glas
- Gummipropp av klorbutyl med ytbeläggning av fluorpolymer och aluminiumlock och tätning.

Förpackningsstorlekar

- 1, 4, 10 injektionsflaskor á 5 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Levosimendan Bioglan 2,5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, är avsett endast för engångsbruk.

Levosimendan Bioglan 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.

Före administrering ska, som för alla parenterala läkemedel, en visuell granskning göras av den spädda lösningen för att upptäcka partiklar och missfärgning.

För beredning av koncentrationen 0,025 mg/ml tillsätts 5 ml Levosimendan Bioglan 2,5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska till 500 ml glukoslösning (5 %).

För beredning av koncentrationen 0,05 mg/ml tillsätts 10 ml Levosimendan Bioglan 2,5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska till 500 ml glukoslösning (5 %).

Följande läkemedel kan ges samtidigt med Levosimendan Bioglan i flervägskopplade intravenösa kanaler:

- 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

Bioglan AB
Box 50310
SE-202 13 Malmö
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

40990

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

07.06.2023