

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Levosimendan Carinopharm 12,5 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 12,5 mg levosimendaania.

Kun valmiste on saatettu käyttökuntoon 5 ml: lla injektioneisteisiin käytettävää vettä, yksi millilitra sisältää 2,5 mg levosimendaania.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

- 2,63 mmol (60,5 mg) natriumia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Levosimendan Carinopharm on keltainen jauhe. Käyttökuntoon saatettu liuos on kirkas ja kellertävä välikonsentraatti infuusionestettä varten, liuos, jonka pH on 5–7 ja osmolalisyys 450–550 mosmol/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Levosimendan Carinopharm -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 Carinopharm on tarkoitettu aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

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

Hoito aloitetaan 6–12 mikrog/kg aloitusannoksella, joka annetaan 10 minuuttia kestävässä infuusiona. Tämän jälkeen infuusiota jatketaan nopeudella 0,1 mikrog/kg/min (ks. kohta 5.1). Pienemmän 6 mikrog/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 haittavaikutusten esiintyminen voi ohimenevästi lisääntyä. 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 mikrog/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 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 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 (laskimoon annetun levosimendaanin tehon satunnaistettu monikeskusarviointi) käytettiin pienempää aloitusannosta (6 mikrog/kg), mikäli potilas sai lähtötilanteessa myös vasoaktiivisia aineita (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 5.1).

Hoidon seuranta

EKG:tä, syketaajuutta ja verenpainetta on seurattava ja virtsantuotanto mitattava nykykäytäntöjen mukaisesti hoidon aikana. Infuusion lopettamisen jälkeen suositellaan näiden parametrien seurantaan 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, tulisi seurata ainakin 5 vuorokauden ajan.

Iäkkäät

Annostelua ei tarvitse muuttaa ikääntyneille potilaille.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Levosimendan Carinopharm on saatettava käyttökuntoon ja laimennettava ennen lääkkeen antoa. Käyttökuntoon saatettu liuos on kirkas ja kellertävä infuusiokonsentraatti, liuosta varten. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

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 Carinopharm -liuosta:

Potilaan paino (kg)	Aloitusannos annetaan 10 minuuttia kestäväenä infuusiona alla mainitulla infuusionopeudella (ml/tunti)		Jatkuva infuusionopeus (ml/tunti)		
	Aloitusannos: 6 mikrog/kg	Aloitusannos: 12 mikrog/kg	0,05	0,1	0,2
				mikrog/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 Carinopharm -liuosta:

Potilaan paino (kg)	Aloitusannos annetaan 10 minuuttia kestäväenä infuusiona alla mainitulla infuusionopeudella (ml/tunti)		Jatkuva infuusionopeus (ml/tunti)		
	Aloitusannos: 6 mikrog/kg	Aloitusannos: 12 mikrog/kg	0,05	0,1	0,2
			mikrog/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 levosimendaanille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea hypotensio ja takykardia (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).
- Kammioiden täyttymisen, ulosvirtauksen tai molempien merkittävä mekaaninen ahtauma.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min).
- Vaikea maksan vajaatoiminta.
- Aiemmin sairastettu kääntyvien kärkien (torsades de pointes) takykardia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Levosimendaanin ensimmäisiä hemodynaamisia vaikutuksia voi olla systolisen ja diastolisen verenpaineen lasku, joten levosimendaania tulee antaa varoen potilaille, joilla on lähtötilanteessa matala systolinen tai diastolinen verenpaine tai hypotension kehittymisriski. 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-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 n. 48 tuntia infuusion lopettamisen jälkeen. Infuusion lopettamisen jälkeen suositellaan noninvasiivista seuranta ainakin 4–5 vuorokauden ajan. Seuranta on suositeltavaa jatkaa, kunnes verenpaineen aleneminen on saavuttanut alimman tason ja verenpaine on alkanut nousta uudelleen. Monitorointia voidaan joutua jatkamaan pitempään kuin 5 vuorokauden ajan, jos merkkejä verenpaineen jatkuvasta alenemisestä on havaittavissa, mutta seuranta-aika voi olla myös lyhyempi, jos potilaan tila on vakaa. Potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten

vajaatoiminta tai lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta, seuranta tulee tarvittaessa jatkaa pitempään.

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

Levosimendan Carinopharm -valmistetta 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).

Levosimendan Carinopharm -infuusio voi pienentää seerumin kaliumpitoisuutta. Tämän vuoksi alhainen seerumin kaliumpitoisuus on korjattava ennen Levosimendan Carinopharm -valmisteen antamista ja seurattava seerumin kaliumpitoisuutta hoidon aikana. Kuten muihin sydämen vajaatoiminnan hoitoon käytettäviin lääkkeisiin, myös Levosimendan Carinopharm -valmisteseen saattaa liittyä hemoglobiinin ja hematokriitin laskua. Erityistä varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on iskeeminen sydän- ja verisuonisairaus ja samanaikainen anemia.

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

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

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

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

Pediatriiset potilaat

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

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 60,5 mg natriumia per injektiopullo, joka vastaa 3 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Digoksiinia ja levosimendaani-infuusion saaneilla potilailla ei ole havaittu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia populaatioanalyseissä. Beetasalpaajia käyttäville potilaille Levosimendan Carinopharm -infuusio voidaan antaa ilman että sen teho heikkenee. Isosorbidimononitraatin ja

levosimendaanin samanaikainen anto terveille vapaaehtoisille on merkittävästi lisännyt ortostaattista hypotensiota.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja levosimendaanin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Tämän vuoksi Levosimendan Carinopharm -valmistetta 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.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

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:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$),
Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Yhteenveto haittatapahtumista

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

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Suosittelutermi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Hypokalemia
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Unettomuus
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Yleinen	Huimaus
Sydän	Hyvin yleinen	Kammiotakykardia

	Yleinen	Eteisvärinä Takykardia Kammioisälyönnit Sydämen vajaatoiminta Sydänlihasiskemia Lisälyönnit
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Hypotensio
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Pahoinvointi Ummetus Ripuli Oksentelu
Tutkimukset	Yleinen	Hemoglobiiniarvon lasku

Markkinoilletulon jälkeiset haittavaikutukset:

Markkinoilletulon jälkeen kammiovärinä on raportoitu levosimendaania saaneilla potilailla.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen:

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA.

4.9 Yliannostus

Levosimendan Carinopharm -valmisteen yliannostus voi aiheuttaa hypotensiota ja takykardiaa. Levosimendaanilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa hypotensiota on onnistuneesti hoidettu vasopressoreilla (esim. dopamiinilla, jos potilaalla on ollut kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, ja noradrenaliinilla sydänkirurgian jälkeen). Sydämen täyttöpaineiden liiallinen aleneminen voi heikentää Levosimendan Carinopharm -valmisteen tehoa ja on hoidettavissa parenteraalisella nesteytyksellä. Suuret annokset (0,4 mikrog/kg/min tai enemmän) ja yli 24 tuntia kestävä infuusio nopeuttavat sydämen syketaajuutta ja niihin on joskus liittynyt QTc-ajan pitenemistä. Levosimendan Carinopharm -valmisteen yliannostuksen yhteydessä on seurattava jatkuvasti EKG:tä, määritettävä toistuvasti seerumin elektrolyyttejä ja seurattava hemodynaamiikkaa invasiivisesti. Levosimendaanin 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: Muut inotrooppiset lääkeaineet (kalsiumherkistäjät), ATC-koodi: C01CX08; C01 SYDÄNLÄÄKKEET; C01CX Muut inotrooppiset lääkeaineet

Farmakodynaamiset vaikutukset

Levosimendaani lisää supistuvien proteiinien kalsiumherkyyttä 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 kliininen 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 riippuvan annoksesta, kun ensin annetaan aloitusannos (3–24 mikrog/kg) ja lääkkeenantoa jatketaan sen jälkeen jatkuvana infuusiona (0,05–0,2 mikrog/kg/min). Lumelääkkeeseen verrattuna levosimendaani suurensi sydämen minuuttitilavuutta, isku-tilavuutta, ejektiofraktiota ja syketaajuutta ja pienensi systolista verenpainetta, diastolista verenpainetta, keuhkopillaarien kiilapainetta, oikean eteisen painetta ja ääreisvastusta.

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

Kliiniset tutkimukset

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 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 aloitusannos levosimendaania 10 minuutin aikana, minkä jälkeen levosimendaaniannos titrattiin tutkimussuunnitelmassa spesifoidulla 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 harvemmissä 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 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 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 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 paljastaneet tilastollisesti merkitsevää eroa levosimendaanin ja dobutamiinin välillä 180 vuorokauden kohdalla todetun 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 minuuttitulavuutta ja isku-tilavuutta sekä alentavan keuhkokapillaarien kiilapainetta, keskiverenpainetta ja ääreisvastusta.

Kaksoissokkoutettuun monikeskustutkimukseen osallistui 203 potilasta, joilla oli vaikea sydämen "low output" vajaatoiminta (ejektiofraktio < 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 mikrog/kg 10 minuutin ajan ja tämän jälkeen jatkuvana infuusiona 0,1–0,2 mikrog/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 syketiheys yli 120/min. Ensisijainen päätetapahtuma oli sydämen minuuttitulavuuden nousu > 30 % ja samanaikainen keuhkokapillaarien kiilapaineen lasku \geq 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 levosimendaanin hoidon 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 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 kehittämisessä ei ollut merkitsevää eroa ryhmien välillä.

LIDO- ja RUSSLAN-tutkimusten retrospektiivisissä analyyseissä ei todettu epäedullisia vaikutuksia eloonjäämiseen 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 mikrog/kg/min 60 minuutin ajan, ja sen jälkeen 0,1 mikrog/kg/min 23 tunnin ajan) aloitettiin anestesian induktion yhteydessä potilaille, joilla leikkausta edeltävä vasemman kammion ejektiofraktio oli $\leq 35\%$. Tutkimuksessa ei saavutettu yhdistettyjä ensisijaisia päätetapahtumia. Neliosainen ensisijainen päätetapahtuma (kuolema 30 päivän aikana, munuaiskorvaushoidon tarve 30 päivän aikana, leikkaukseen liittyvä sydäninfarkti 5 päivän aikana, tai sydämen mekaanisen tuen tarve 5 päivän aikana) todettiin 24,5 %:lla potilaista levosimendaaniryhmässä ja 24,5 %:lla potilaista lumelääkeryhmässä (korjattu kerroinsuhde 1,00; 99 %:n CI 0,66–1,54). Kaksiosainen ensisijainen päätetapahtuma (kuolema 30 päivän aikana tai sydämen mekaanisen tuen tarve 5 päivän aikana) todettiin 13,1 %:lla potilaista levosimendaaniryhmässä ja 11,4 %:lla potilaista lumelääkeryhmässä (korjattu kerroinsuhde 1,18; 96 %:n CI 0,76–1,82). 90 päivän kohdalla kuolemia esiintyi 4,7 %:lla levosimendaaniryhmän potilaista ja 7,1 %:lla lumelääkeryhmän potilaista (korjaamaton riskisuhde 0,64; 95 %:n CI 0,37–1,13). Hypotensiota esiintyi 36 %:lla levosimendaaniryhmän potilaista ja 33 %:lla lumelääkeryhmän potilaista. Eteisvärinää esiintyi 38 %:lla levosimendaaniryhmän potilaista ja 33 %:lla lumelääkeryhmän potilaista.

LICORN

Kyseessä oli tutkijalähtöinen, satunnaistettu, lumelääkekontrolloitu, kaksoissokkoutettu kliininen monikeskustutkimus, johon osallistui 336 aikuispotilasta, joiden vasemman kammion ejektiofraktio oli $\leq 40\%$, ja joille oli tarkoitus tehdä sepelvaltimoiden ohitusleikkaus (ja osalle samanaikainen läppäleikkaus). Levosimendaania annosteltiin anestesian induktion jälkeen infuusionopeudella 0,1 mikrog/kg/min 24 tunnin ajan ilman aloitusannosta. Ensisijainen päätetapahtuma oli yhdistelmämuuttuja, joka koostui katekoliaamiini-infuusion tarpeesta yli 48 tunnin ajan, verenkierron mekaanisen tukihoidon tarpeesta leikkauksen jälkeen tai munuaiskorvaushoidon tarpeesta. Ensisijainen päätetapahtuma todettiin 52 %:lla levosimendaaniryhmän potilaista ja 61 %:lla lumelääkeryhmän potilaista (absoluuttisen riskin ero -7 %; 95 %:n CI, -17–3 %). Arvioitu 10 %:n riskin vähenemä liittyi lähinnä vähentyneeseen katekoliaamiini-infuusion tarpeeseen 48 tunnin jälkeen. 180 päivän kohdalla kuolleisuus oli 8 % levosimendaaniryhmän potilailla ja 10 % lumelääkeryhmän potilailla. Hypotensiota esiintyi 57 %:lla levosimendaaniryhmän potilaista ja 48 %:lla lumelääkeryhmän potilaista. Eteisvärinää esiintyi 50 %:lla levosimendaaniryhmän potilaista 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 %:sesti plasman proteiineihin, pääosin albumiiniin. OR-1855:n ja OR-1896:n proteiineihin sitoutumisaste oli keskimääräisesti 42 % ja 39 % potilaista riippuen.

Biotransformaatio

Levosimendaani metaboloituu täydellisesti, ja merkityksettömän vähäisiä määriä muuttumatonta lääkettä erityy virtsaan ja ulosteisiin. Levosimendaani metaboloituu pääosin konjugoitumalla

inaktiiviseen sykliin tai N-asetyloituun kysteinyyliglysiiniin ja kysteiniin. Noin 5 % levosimendaaniannoksesta metaboloituu suolistossa pelkistymällä aminofenyylipyridatsoniksi (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 systeemiverenkierrosta huomattavat metaboliitit levosimendaanin annostelun jälkeen ovat OR-1855 ja OR-1896. *In vivo* nämä metaboliitit saavuttavat tasapainotilan polymorfisen entsyymin N-asetyylitransferaasi-2:n hallitseman asetylaation ja de-asetylaation seurauksena. Hitailla asetyloijilla OR-1855-metaboliitti on vallitseva, kun taas nopeilla asetyloijilla OR-1896 metaboliitti on hallitseva. Altistus näille kahdelle metaboliitille on samanlainen sekä hitailla että nopeilla asetyloijilla, eikä näiden kahden ryhmän välillä ole eroa hemodynaamisessa vaikutuksessa. Pitkittyneiden hemodynaamisten vaikutusten (kesto jopa 7–9 vuorokautta 24 tuntia kestäneen levosimendaani-infusion lopettamisen jälkeen) katsotaan liittyvän näihin metaboliitteihin.

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että levosimendaani ja sen metaboliitit OR-1855 ja OR-1896 eivät estä entsyymien CYP1A2, CYP2A6, 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 CYP2C9 toimintaa. Ihmisillä tehdyt yhteisvaikutustutkimukset varfariinin, felodipiinin ja itrakonatsolin kanssa ovat vahvistaneet, että levosimendaani ei 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. Hyvin pieni osa (<0,05 % annoksesta) erittyy muuttumattomana levosimendaanina virtsaan. Verenkierrossa esiintyvät metaboliitit OR-1855 ja OR-1896 (noin 5 % levosimendaaniannoksesta) muodostuvat ja eliminoituvat hitaasti verenkierrosta. Levosimendaanin aktiivisten metaboliittien OR-1855:n ja OR-1896:n huippupitoisuudet plasmassa todetaan noin 2 vrk levosimendaani-infusion lopettamisen jälkeen. Metaboliittien eliminaation puoliintumisajat ovat n. 75–80 tuntia. Levosimendaanin aktiiviset metaboliitit, OR-1855 ja OR-1896, konjugoituvat tai filtroituvat munuaisissa ja erittyvät pääasiallisesti virtsaan.

Erytysryhmät

Lapset ja nuoret:

Levosimendaania ei pidä antaa lapsille ja nuorille (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 kohtalaista 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. Vaikutuksen 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 kokonaisaltistukseen näille metaboliiteille on pieni.

Maksan vajaatoiminta:

Levosimendaanin farmakokinetiikassa ja proteiinien sitoutumisessa ei löydetty eroa verrattaessa lievää tai kohtalaista kirroosia sairastavia tutkimushenkilöitä terveisiin tutkimushenkilöihin.

Levosimendaanin, OR-1855:n ja OR-1896:n farmakokinetiikka on samanlaista terveiden ja kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien tutkimushenkilöiden välillä (Child-Pugh-luokka B). Poikkeuksena OR-1855:n ja OR-1896:n eliminaation puoliintumisaika on hieman pidentynyt maksan kohtalaista vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Populaatioanalyysit ovat osoittaneet, että iällä, etnisellä taustalla tai sukupuolella ei ole vaikutusta levosimendaanin farmakokinetiikkaan. Samat analyysit kuitenkin osoittavat, että potilaan paino vaikuttaa jakautumistilavuuteen ja kokonaispuhdistumaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yleistä toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille lyhytkestoisessa käytössä.

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 tiineyttä ja tiineyden alkuvaiheessa, se on alentanut hedelmällisyyttä (vähentänyt keltarauhasen ja implantaatioiden määrää) sekä osoittanut kehitystoksisuutta (vähentänyt 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

Sulfobutyrylibeetadeksinatrium
Natriumhydroksidi, pH:n säätöön

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen

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

Mikrobiologisesti kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä

normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei käyttökuntoon saattamista ja laimennusta ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa. Säilytys- ja antoaika laimentamisen ja käyttökuntoon saattamisen jälkeen ei koskaan saa ylittää 24 tuntia.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

Injektionpullot on valmistettu värittömästä lasista (tyyppi I, Ph.Eur.) ja niissä on bromobutyylikumitulppa ja irti napsautettava alumiinisetikorkki, jossa on keltainen polypropyleenilevy. Levosimendan Carinopharm on saatavana 1 injektionpullon pakkauksissa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Levosimendan Carinopharm on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Kuten kaikkia parenteraalisesti annosteltavia lääkkeitä annettaessa, käyttökuntoon saatettu ja laimennettu liuos on tarkastettava ennen antoa hiukkasten ja värjäytymien varalta. Käyttökuntoon saatettu liuos on kirkas ja kellertävä infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

0,025 mg/ml infuusiota varten **yhden injektionpullon** sisältö saatetaan käyttökuntoon 5 ml:lla injektioneesteisiin käytettävää vettä, ja näin saatava konsentraatti lisätään 500 ml:aan 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta tai Ringerin liuosta.

0,05 mg/ml infuusiota varten **kahden injektionpullon** sisältö saatetaan käyttökuntoon kumpikin 5 ml:lla injektioneesteisiin käytettävää vettä, ja näin saatava konsentraatti lisätään 500 ml:aan 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta tai Ringerin liuosta.

Seuraavia lääkevalmisteita voidaan antaa samanaikaisesti Levosimendan Carinopharm -valmisteen kanssa 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

Carinopharm GmbH
Unter den Tannen 6
31036 Eime
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

39047

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 03 joulukuu 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

04.08.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Levosimendan Carinopharm 12,5 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 12,5 mg levosimendan.

Efter beredning med 5 ml vatten för injektionsvätskor innehåller 1 ml lösning 2,5 mg levosimendan.

Hjälpämne med känd effekt

- 2,63 mmol (60,5 mg) natrium

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Levosimendan Carinopharm är ett gult pulver. Den färdiga lösningen är ett klart och gulaktigt koncentrat till infusionsvätska, lösning, med ett pH på 5–7 och en osmolalitet på 450–550 mosmol/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Levosimendan Carinopharm är avsett 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 Carinopharm är avsett för vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Dosering och behandlingslängd bör titreras individuellt enligt patientens kliniska tillstånd och svar.

Behandlingen bör påbörjas med en laddningsdos på 6–12 mikrogram/kg under 10 minuter följt av en kontinuerlig infusion på 0,1 µg/kg/min (se avsnitt 5.1). Den lägre laddningsdosen på 6 µg/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 bör bedömas med 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 µg/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 µg/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 levosimendaninfusion. 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 µg/kg) samtidigt med en baslinjenivå av vasoaktiva medel (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1).

Behandlingskontroll

I enlighet med gällande behandlingspraxis ska EKG, blodtryck och hjärtfrekvens monitoreras under behandlingen 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 lätt till måttligt nedsatt njur- eller leverfunktion rekommenderas monitorering i minst 5 dagar.

Äldre patienter

Ingen dosjustering behövs hos äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

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

Pediatrisk population

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

Administreringsätt

Levosimendan Carinopharm ska rekonstitueras och spädas före administrering. Den färdiga lösningen är ett klart och gulaktigt koncentrat till infusionsvätska, lösning. Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Infusionen är endast för intravenöst bruk och kan ges via perifer eller central administreringsväg.

Följande tabell anger detaljerade infusionshastigheter för både laddningsdos och kontinuerlig infusion av en **0,05 mg/ml** Levosimendan Carinopharm infusionslösning:

Patientens vikt (kg)	Laddningsdos ges som en infusion under 10 minuter med infusionshastigheten (ml/h) nedan		Kontinuerlig infusionshastighet (ml/h)		
	Laddningsdos: 6 µg/kg	Laddningsdos: 12 µg/kg	0,05	0,1	0,2
			µg/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

Följande tabell anger detaljerade infusionshastigheter för både laddningsdos och kontinuerlig infusion av en **0,025 mg/ml** Levosimendan Carinopharm infusionslösning:

Patientens vikt (kg)	Laddningsdos ges som en infusion under 10 minuter med infusionshastigheten (ml/h) nedan		Kontinuerlig infusionshastighet (ml/h)		
	Laddningsdos: 6 µg/kg	Laddningsdos: 12 µg/kg	0,05	0,1	0,2
			µg/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 levosimendan 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.
- Tidigare förekomst av torsade 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. En mer konservativ dosering rekommenderas för dessa patienter. Läkare bör skraddarsy dos och behandlingstid beroende på patientens tillstånd och svar (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 vilka maximal plasmakoncentration uppnås cirka 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 några tecken på fortsatt fallande blodtryck men kortare tid om patienten är kliniskt stabil. Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njur- eller leverfunktion kan en förlängd period av övervakning behövas.

Levosimendan Carinopharm bör användas med försiktighet hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Begränsad information finns tillgänglig vad gäller elimination av de aktiva metaboliterna för 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 Carinopharm bör användas med försiktighet till patienter med lätt 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).

Infusion med Levosimendan Carinopharm kan leda till en sänkning i serum-kaliumkoncentrationen. Följaktligen bör låga serum-kaliumkoncentrationer korrigeras före administrering av Levosimendan Carinopharm och även följas under behandlingen. I likhet med andra hjärtsviktspreparat kan infusion av Levosimendan Carinopharm leda till minskning av hemoglobin- och hematokrithalter och försiktighet är motiverad hos patienter med ischemisk kardiovaskulär sjukdom och samtidig anemi.

Infusion med Levosimendan Carinopharm 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 av samtidig användning av vasoaktiva läkemedel inklusive inotropa medel (digoxin undantaget) är begränsad. Fördelar och risker bör utvärderas individuellt för varje patient.

Levosimendan Carinopharm bör användas med försiktighet och under noggrann EKG-övervakning hos patienter med pågående koronariskemi, 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 Carinopharm vid följande sjukdomstillstånd: restriktiv kardiomyopati, hypertrofisk kardiomyopati, svår mitralklaffinsufficiens, myokardruptur, hjärtsäckstamponad och infarkt i höger kammare.

Erfarenheten av levosimendan-användning vid svår hjärtsvikt hos patienter som väntar på hjärttransplantation, är begränsad.

Pediatrik population

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

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 60,5 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 3 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

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 levosimendaninfusion. Infusion med Levosimendan Carinopharm 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.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användningen av levosimendan hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3) Därför ska Levosimendan Carinopharm endast användas hos gravida kvinnor om den förväntade nyttan för mamman är större än den potentiella risken 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 bröstmjolk 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 toxikologiska effekter på reproduktionen (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

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

I en dobutaminkontrollerad klinisk studie av 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 vara åtminstone möjligt relaterade till levosimendan redovisas efter organklass och frekvens enligt följande uppdelning:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$)

Sammanställning av biverkningar
Studierna SURVIVE, REVIVE och
studierna LIDO/RUSSLAN/300105/3001024 i kombination

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 ventrikelflimmer hos patienter som erhållit levosimendan rapporterats.

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 Carinopharm kan förväntas leda till hypotoni och takykardi. I kliniska studier av levosimendan har hypotoni framgångsrikt behandlats 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 Carinopharm och kan åtgärdas med parenteral vätska. Höga doser ($\geq 0,4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) 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 Carinopharm bör kontinuerlig EKG-övervakning, upprepade serumelektrolytbestämningar och invasiv hemodynamisk övervakning utföras. Överdoser av levosimendan 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), ACT-kod: C01CX08; C01 MEDEL VID HJÄRTSJUKDOMAR; C01CX Övriga hjärtstimulerande medel

Farmakodynamisk effekt

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 hämmar selektivt fosfodiesteras III *in vitro*. Relevansen av detta är oklar vid terapeutiska koncentrationer. Hos patienter med hjärtsvikt resulterar de positivt inotropa och kärlvidgande 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 knockad hjärtmuskel hos patienter efter PTCA eller trombolys.

Hemodynamikstudier hos friska frivilliga och hos patienter med stabil och instabil hjärtsvikt har visat en dosberoende effekt av levosimendan som getts intravenöst som laddningsdos (3–24 $\mu\text{g}/\text{kg}$) och som kontinuerlig infusion (0,05–0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per minut). Jämfört med placebo ökade levosimendan hjärtminutvolymen, slagvolymen, ejectionsfraktionen och pulsen, och minskade det systoliska blodtrycket, diastoliskt blodtryck, lungkapillärt inkilningstryck, höger förmakstryck och perifert vaskulärt 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 nivån av endotelin-1 i blodet hos patienter med kronisk hjärtsvikt. Plasmanivåerna av katekolaminer ökar inte vid behandling med rekommenderade infusionshastigheter.

Kliniska prövningar

Levosimendan har utvärderats i kliniska studier som inkluderar över 2 800 hjärtsviktpatienter. 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 sammansatt kliniskt effektmått hos de levosimendanbehandlade patienterna jämfört med placebo plus standardbehandling.

REVIVE II

En dubbelblind, placebokontrollerad pivotal studie med 600 patienter, som gavs en 10-minuters laddningsdos på 6–12 µg/kg följt av en protokollspecificerad stegvis titrering av levosimendan till 0,05–0,2 µg/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 med den av placebo plus standardbehandling i behandlingen av ADHF.

Inklusionskriterierna innefattade sjukhusinlagda patienter med ADHF, 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. Exklusionskriterierna innefattade allvarlig förträngning av kammarutloppen, kardiogen chock, systoliskt blodtryck ≤ 90 mmHg eller hjärtfrekvens ≥ 120 slag per minut (kvarstående under minst fem minuter), eller behov av mekanisk ventilation.

Resultaten av 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 sammansatt kliniskt effektmått som reflekterade bibehållen förbättrad klinisk status över tre tidpunkter: sex timmar, 24 timmar och fem dagar. Natriuretisk peptid av B-typ var signifikant sänkt jämfört med placebo och standardbehandling vid 24 timmar och över fem dagar (p-värde = 0,001).

Levosimendangruppen 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 faktorer för ökad mortalitetsrisk.

SURVIVE

En dubbelblind parallellgruppsstudie med flera center och dubbel-dummy 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 på hjärtsvikt (t.ex. akut hjärtinfarkt), liksom patienter som behövde mekanisk ventilation. Ungefär 90 % av patienterna som gick med i studien gjorde det p.g.a. dyspné vid vila.

Resultaten av SURVIVE visade ingen statistiskt signifikant skillnad mellan levosimendan och dobutamin vad gäller dödlighet vid 180 dagar {hasardkvot = 0,91 (95 % CI [0,74, 1,13] p-värde = 0,401)}. Det fanns dock en numerisk fördel vad gäller dödlighet vid 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 baslinjebehandling med betablockerare. I bägge behandlingsgrupperna sågs högre dödstal bland patienter med lågt blodtryck vid baslinjen jämfört med dem med ett högre blodtryck vid baslinjen.

LIDO

Levosimendan har visats medföra dosberoende öknningar av hjärtminutvolym och slagvolym samt en dosberoende minskning av lungornas kapillära inkilningstryck, medelartärtryck och total perifer resistens.

I en dubbelblind multicenterstudie erhöll 203 patienter med allvarlig hjärtsvikt med låg hjärtminutvolym (ejektionsfraktion $\leq 0,35$, hjärtindex $< 2,5$ l/min/m², lungornas kapillära inkilningstryck (PCWP) > 15 mmHg) och behov av inotrop stöd antingen levosimendan (laddningsdos på 24 µg/kg under 10 minuter följt av kontinuerlig infusion på 0,1–0,2 µg/kg/min) eller dobutamin (5–10 µg/kg/min) i 24 timmar. Hjärtsvikt med ischemisk etiologi förekom hos 47 % av patienterna; 45 % hade idiopatisk dilaterad kardiomyopati. Sjuttiosex procent av patienterna hade vilodyspné. Viktiga exklusionskriterier inkluderade systoliskt blodtryck under 90 mmHg och hjärtfrekvens över 120 slag/min. Primärt effektmått var en ökning av hjärtminutvolymen med ≥ 30 % och samtidig sänkning av PCWP med ≥ 25 % vid 24 timmar. Detta uppnåddes hos 28 % av patienterna behandlade med levosimendan jämfört med 15 % av de som behandlades med dobutamin ($p = 0,025$). Hos 68 % av patienterna med symtom sågs en förbättring på dyspnéskalan efter behandling med levosimendan jämfört med 59 % av patienterna efter behandling med dobutamin. Förbättring av 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 µg/kg/min under 60 min, följt av 0,1 µg/kg/min under 23 timmar) vid anestesiiinduktion hos patienter med preoperativ vänster ventrikulär ejektions-fraktion mindre än eller lika med 35 %. Studien lyckades inte uppnå sammansatt primär endpoint. Fyr-komponent primär endpoint (död till och med dag 30, dialysbehandling 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 placebogruppen (justerad OR, 1,00; 99 % CI, 0,66 till 1,54). Två-komponent primär endpoint (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 placebogruppen (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 placebogruppen (ojusterat Hazard Ratio, 0,64; 95 % CI, 0,37 till 1,13). Hypotoni sågs hos 36 % i levosimendangruppen och hos 33 % i placebogruppen. Förmaksflimmer sågs hos 38 % i levosimendangruppen och 33 % i placebogruppen.

LICORN

En prövarinitierad, multicenter, randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind klinisk studie som inkluderade 336 vuxna patienter med LVEF ≤ 40 % som var planerade att genomgå koronarartär bypass-transplantation (med eller utan klaffoperation). Levosimendan-infusion 0,1 µg/kg/min, utan laddningsdos, gavs i 24 timmar efter anestesiiinduktion. Det primära utfallet var en sammansättning av katekolamininfusion som varade längre än 48 timmar, behovet av mekaniska hjälpmedel för cirkulation under den postoperativa perioden eller behovet av dialysbehandling. Primär endpoint uppnåddes hos 52 % av levosimendanpatienterna och hos 61 % av placebo patienterna (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 placebogruppen. Hypotoni sågs hos 57 % i levosimendangruppen och 48 % i placebogruppen. Förmaksflimmer sågs hos 50 % i levosimendangruppen och hos 40 % i placebogruppen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Allmänt

Farmakokinetiken för levosimendan är linjär i det terapeutiska dosintervallet 0,05–0,2 µg/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 42 % respektive 39 %.

Metabolism

Levosimendan metaboliseras fullständigt och försumbara mängder oförändrad modersubstans utsöndras i urin och faeces. Levosimendan metaboliseras huvudsakligen genom konjugering varvid inaktiv cykliska eller N-acetylerade cysteinylglycin- och cysteinkonjugat bildas. Cirka 5 % av dosen metaboliseras i tarmen via reduktion till aminofenylpyridazinon (OR-1855), som sedan den återabsorberats 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 cirkulationen efter administrering 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 polymorft enzym. Hos långsamma acetylerare dominerar metaboliten OR-1855, medan metaboliten OR-1896 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 levosimendaninfusion) tillräknas dessa metaboliter.

In vitro-studier har visat att levosimendan, och dess metaboliter OR-1855 och OR-1896 inte hämmar CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4 vid koncentrationer uppnådda vid rekommenderad dosering. Levosimendan hämmar inte heller CYP1A1 och varken OR-1855 eller OR-1896 hämmar CYP2C9. Resultat från läkemedelsinteraktionsstudier på människa med warfarin, felodipin och itrakonazol 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. 54 % av levosimendandosen utsöndras i urin och 44 % i faeces. Mer än 95 % av dosen utsöndras inom en vecka. Försumbara mängder (< 0,05 % av dosen) utsöndras oförändrat som levosimendan i urinen. De mindre metaboliterna OR-1855 och OR-1896 (cirka 5 % av levosimendandosen) bildas och elimineras långsamt från cirkulationen. Maximal plasmakoncentration av de aktiva metaboliterna OR-1855 och OR-1896 uppnås ungefär 2 dagar efter avslutad levosimendaninfusion. Metaboliternas halveringstid är cirka 75–80 timmar. OR-1855 och OR-1896 konjugeras eller filtreras renalt och utsöndras övervägande i urinen.

Särskilda populationer

Barn och ungdomar

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

Begränsade data talar för att levosimendans farmakokinetik hos barn (3 månaders till 6 års ålder) efter en enkeldos är liknande den hos vuxna. Farmakokinetiken hos 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 i patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion och patienter som genomgick hemodialys, medan exponering för levosimendan kan vara lite lägre i 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 gavs hemodialys. Effekterna av lätt och måttligt nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken hos OR-1855 och OR-1896 förväntas vara mindre än effekterna av kraftigt nedsatt njurfunktion.

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

Populationsanalys har visat att ålder, etniskt ursprung och kön inte har några effekter på levosimendans farmakokinetik. Samma analys visade dock att distributionsvolym och totalclearance är beroende av vikt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet och gentoxicitet 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 ökat antal tidiga resorptioner och postimplantationsavstötningar). Effekterna sågs vid kliniska exponeringsnivåer.

I djurstudier utsöndrades levosimendan i modersmjölk.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

sulfobutylbetadexnatrium
natriumhydroxid för pH-justering

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel och lösningsmedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år

Efter beredning och spädning

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

Ur mikrobiologisk synpunkt ska läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsvillkor före administrering användarens ansvar och ska normalt inte vara mer än 24 timmar vid 2–8 °C, såvida inte beredning och 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 vid högst 25 °C.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.6 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaskorna är tillverkade av ofärgat glas (typ I, Ph.Eur.) och är förslutna med aluminiumförsiglade bromobutylgummiproppar och lättöppnade kapsyler med gula polypropensivkor. Levosimendan Carinopharm är förpackade i kartonger innehållande 1 injektionsflaska vardera.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Levosimendan Carinopharm 12,5 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning är endast avsett för engångsbruk.

Före administrering ska, som för alla parenterala läkemedel, en visuell granskning göras av den färdigberedda och spädda lösningen för att upptäcka partiklar och missfärgning. Den färdiga lösningen är ett klart och gulaktigt koncentrat till infusionsvätska, lösning.

För att bereda en infusionslösning med koncentrationen **0,025 mg/ml** rekonstitueras innehållet i **en injektionsflaska** med 5 ml vatten för injektionsvätskor och det resulterande koncentratet överförs till 500 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning eller Ringers lösning.

För att bereda en infusionslösning med koncentrationen **0,05 mg/ml** rekonstitueras innehållet i **två injektionsflaskor** med 5 ml vatten för injektionsvätskor vardera och det resulterande koncentratet överförs till 500 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning eller Ringers lösning.

Följande läkemedel kan ges samtidigt med Levosimendan Carinopharm 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

Carinopharm GmbH
Unter den Tannen 6
31036 Eime
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

39047

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 03 december 2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

04.08.2022