

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Levosimendan Fresenius Kabi 2,5 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra konsentraattia 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 eli 98 til-% etanolia (alkoholia).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Levosimendan Fresenius Kabi on tarkoitettu aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Levosimendan Fresenius Kabi 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 aloitusannoksella 6–12 mikrog/kg, joka annetaan 10 minuuttia kestäväenä infuusiona. Tämän jälkeen infuusiota jatketaan nopeudella 0,1 mikrog/kg/min (ks. kohta 5.1). Pienemmän aloitusannoksen 6 mikrog/kg 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 ilmaantuvuus voi ohimenevästi lisääntyä. Potilaan hoitovaste arvioidaan aloitusannoksen antamisen yhteydessä tai 30–60 minuutin kuluessa 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 aloitusannoksen 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 Levosimendan Fresenius Kabi -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 vähän kokemusta. Kokemus vasoaktiivisten aineiden, mm. inotrooppisten lääkkeiden (paitsi digoksiinin), samanaikaisesta annosta on vähäistä. REVIVE-tutkimusohjelmassa 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, verenpainetta ja syketaajuutta on seurattava ja virtsaneritys on mitattava nykykäytäntöjen mukaisesti hoidon aikana. Infuusion päättymisen jälkeen suositellaan näiden parametrien seurantaa 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, suositellaan seuraamaan vähintään 5 vuorokauden ajan.

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa ikäänntyneille potilaille.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

Levosimendan Fresenius Kabi -valmistetta ei pidä antaa lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Antotapa

Levosimendan Fresenius Kabi on laimennettava ennen antoa (ks. kohta 6.6).

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

Taulukossa 1 kuvataan yksityiskohtaisesti infuusionopeudet sekä aloitusannoksille että ylläpitoinfuusion annoksille käytettäessä 0,05 mg/ml pitoisuuteen laimennettua Levosimendan Fresenius Kabi -liuosta:

Taulukko 1

Potilaan paino (kg)	Aloitusannos annetaan 10 minuuttia kestävässä infuusiona alla mainitulla infuusionopeudella (ml/tunti)		Jatkuvan infuusion nopeus (ml/tunti)		
	Aloitusannos 6 mikrog/kg	Aloitusannos 12 mikrog/kg	0,05 mikrog/kg/min	0,1 mikrog/kg/min	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

Taulukossa 2 kuvataan yksityiskohtaisesti infuusionopeudet sekä aloitusannoksille että ylläpitoinfuusioannoksille käytettäessä 0,025 mg/ml pitoisuuteen laimennettua Levosimendan Fresenius Kabi -liuosta:

Taulukko 2

Potilaan paino (kg)	Aloitusannos annetaan 10 minuuttia kestäväenä infuusiona alla mainitulla infuusionopeudella (ml/tunti)		Jatkuvan infuusion nopeus (ml/tunti)		
	Aloitusannos 6 mikrog/kg	Aloitusannos 12 mikrog/kg	0,05 mikrog/kg/min	0,1 mikrog/kg/min	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 vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea hypotensio ja takykardia (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).
- Kammioiden täyttymisen tai ulosvirtauksen merkittävä ahtauma tai molemmat.
- 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 tätä valmistetta tulee antaa varoen potilaille, joilla on lähtötilanteessa matala systolinen tai diastolinen verenpaine tai hypotension kehittymisriski. Näille potilaille suositellaan varovaisempaa annostelua. Lääkäriin on räättälöitävä 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 tarkkaa 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 loppumisen jälkeen suositellaan noninvasiivista seurantaakin ainakin 4–5 vuorokauden

ajan. Seuranta on suositeltavaa jatkaa, kunnes verenpaineen aleneminen on saavuttanut alimman tason ja on alkanut nousta uudelleen. Seuranta voidaan joutua jatkamaan pitempään kuin 5 vuorokauden ajan, jos merkkejä verenpaineen alenemisesta on havaittavissa, mutta seuranta-aika voi olla myös lyhyempi kuin 5 vuorokautta, 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 Fresenius Kabi -valmistetta on käytettävä varoen potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Aktiivisten metaboliittien eliminaatiosta munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on vähän tietoa. Munuaisten vajaatoiminta voi lisätä aktiivisten metaboliittien pitoisuuksia plasmassa, mikä saattaa korostaa ja pitkittää hemodynaamista vaikutusta (ks. kohta 5.2).

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

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

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

Levosimendan Fresenius Kabi -valmistetta on annettava varoen ja EKG:tä jatkuvasti seuraten potilaille, joilla on koronaaritaudista johtuva samanaikainen sydänlihaskemia, pitkä QTc-aika etiologiasta riippumatta tai joille annetaan samanaikaisesti QTc-aikaa pidentäviä lääkkeitä (ks. kohta 4.9).

Levosimendaanin käyttöä ei ole tutkittu potilailla, joilla on kardiogeeninen sokki. Levosimendan Fresenius Kabi -valmisteen käytöstä ei ole kokemusta seuraavissa tautitiloissa: restriktiivinen kardiomyopatia, hypertrofinen kardiomyopatia, vaikea mitraaliläppävuoto, sydänlihastrepeämä, sydäntamponaatio ja oikean kammion infarkti.

Levosimendan Fresenius Kabi -valmistetta ei pidä käyttää lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille, koska tästä ikäryhmästä on hyvin vähän kokemusta (ks. kohta 5.2).

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

Tämä lääkevalmiste sisältää 3925 mg alkoholia (etanolia) per 5 ml:n injektiopullo, joka vastaa n. 98 til-%. Alkoholimäärä yhdessä 5 ml:n injektiopullossa tätä lääkevalmistetta vastaa 99,2 ml:aa olutta tai 41,3 ml:aa viiniä.

Haitallista alkoholismissa.

Otettava huomioon raskaana olevilla tai imettävillä äideillä, lapsilla ja potilailla, joilla on maksasairaus tai epilepsia. Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholimäärä saattaa muuttaa muiden lääkkeiden vaikutusta.

Koska tätä lääkevalmistetta annetaan tavallisesti hitaasti 24 tunnin ajan, alkoholin vaikutukset saattavat olla vähäisempiä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Digoksiinia ja Levosimendan Fresenius Kabi -infuusion saaneilla potilailla ei ole havaittu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia populaatioanalyseissä. Beetasalpaajia käyttäville potilaille Levosimendan Fresenius Kabi -valmistetta voidaan antaa ilman, että sen teho heikkenee. Isosorbidimononitraatin ja levosimendaanin samanaikainen anto terveille vapaaehtoisille on merkittävästi lisännyt ortostaattista hypotensiota.

Levosimendaanin on osoitettu olevan CYP2C8:n estäjä *in vitro*, minkä vuoksi ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että levosimendaani voi lisätä altistusta pääasiassa CYP2C8:n välityksellä metaboloituville lääkkeille. Levosimendaanin ja herkkien CYP2C8:n substraattien, kuten loperamidin, pioglitatsonin, repaglinidin ja entsalutamidin, samanaikaista käyttöä pitää välttää, jos mahdollista.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Levosimendaanin käytöstä raskauden aikana ei ole kokemusta. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Tämän vuoksi levosimendaania voidaan käyttää raskauden aikana vain, jos sen hyöty äidille on merkittävämpi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva riski.

Imetys

Markkinoille tulon jälkeisten tietojen mukaan levosimendaanin aktiiviset metaboliitit OR-1896 ja OR-1855 erittyvät rintamaitoon ja niitä voidaan havaita rintamaidossa 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 todettu lisääntymistoksisia vaikutuksia (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.

Taulukossa 3 luetellaan haittavaikutukset, joita esiintyi kliinisissä REVIVE I-, REVIVE II-, SURVIVE-, LIDO-, RUSSLAN-, 300105- ja 3001024-tutkimuksissa vähintään 1 %:lla potilaista. Mikäli jonkin tietyn tapahtuman ilmaantuvuus oli jossakin tutkimuksessa suurempi kuin muissa, tapahtuma on merkitty taulukkoon suuremman ilmaantuvuuden mukaisesti.

Tapahtumat, joiden katsotaan ainakin mahdollisesti liittyvän levosimendaanihoitoon, on luokiteltu elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden perusteella seuraavasti:

hyvin 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 ravitsemus	Yleiset	Hypokalemia
Psyykkiset häiriöt	Yleiset	Unettomuus
Hermosto	Hyvin yleiset	Päänsärky
	Yleiset	Huimaus
Sydän	Hyvin yleiset	Kammiotakykardia
	Yleiset	Eteisvärinä Takykardia Kammolisälyönnit Sydämen vajaatoiminta Sydänlihasiskemia Lisälyönnit
Verisuonisto	Hyvin yleiset	Hypotensio
Ruoansulatuselimistö	Yleiset	Pahoinvointi Ummetus Ripuli Oksentelu
Tutkimukset	Yleiset	Hemoglobiiniarvon lasku

Markkinoilletulon jälkeiset haittavaikutukset:

Markkinoilletulon jälkeen kammiovärinää on raportoitu levosimendaania saaneilla potilailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Levosimendan Fresenius Kabi -valmisteen yliannostus voi aiheuttaa hypotensiota ja takykardiaa. Kliinisissä tutkimuksissa hypotensiota on hoidettu onnistuneesti vasopressoreilla (esim. dopamiinilla, jos potilaalla on ollut kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, ja adrenaliinilla sydänkirurgian jälkeen). Sydämen täyttöpaineiden liiallinen aleneminen voi heikentää vastetta Levosimendan Fresenius Kabi -valmisteseen 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 Fresenius Kabi -valmisteen yliannostuksen yhteydessä on seurattava jatkuvasti EKG:tä, määritettävä toistuvasti seerumin elektrolyytit ja seurattava hemodynamiikkaa invasiivisesti. Levosimendan Fresenius Kabi -valmisteen yliannostus lisää aktiivisen metaboliitin pitoisuuksia plasmassa, mikä saattaa korostaa ja pitkittää vaikutusta syketaajuuteen. Tällöin myös seuranta-aikaa on pidennettävä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut inotrooppiset lääkeaineet, ATC-koodi: C01CX08

Farmakodynaamiset vaikutukset

Levosimendaani lisää supistuvien proteiinien kalsiumherkkyttä sitoutumalla kalsiumista riippuvaisesti sydämen troponiini C:hen. Levosimendaani lisää sydämen supistusvoimaa, mutta ei heikennä kammioiden relaksaatiota. Lisäksi levosimendaani avaa ATP:lle herkkiä kaliumkanavia verisuonten sileälihaksessa, mikä johtaa systeemisten ja koronaarien vastussuonten sekä systeemisten kapasitanssisuonten vasodilataatioon. Levosimendaani on selektiivinen fosfodiesteriäsi III:n estäjä *in vitro*. Tämän vaikutuksen merkitys terapeuttisilla pitoisuuksilla on epäselvä. Sydämen vajaatoimintapotilailla levosimendaanin positiivinen inotrooppinen ja vasodilatoiva vaikutus johtaa lisääntyneeseen supistusvoimaan ja esikuormituksen (preload) sekä jälkikuorman (afterload) vähenemiseen ilman että sydämen diastolinen toiminta heikkenee. Levosimendaani aktivoi herpaantunutta sydänlihasta sepevaltimoiden 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, iskuilavuutta, ejektiofraktiota ja syketaajuutta ja alensi systolista verenpainetta, diastolista verenpainetta, keuhkokapillaarien 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 merkitsevästi lisääntyy. Hoito levosimendaani-infusiolla pienentää merkitsevästi kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden verenkierrossa olevia endoteliini-1-pitoisuuksia. Plasman katekoliamiinipitoisuudet eivät nouse suositelluilla infuusionopeuksilla.

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 kestävästä infuusiona. Kliinisen yhdistetyn päätetapahtuman suhteen levosimendaania 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 spesifioidulla tavalla vähitellen tasolle 0,05–0,2 mikrog/kg/min enintään 24 tunnin ajaksi. Tämä annostus paransi niiden äkillisesti pahentunutta sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kliinistä tilaa, joilla esiintyi hengenahdistusta vielä diureettien laskimoon 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. Laskimoon annettavaa milrinonia lukuun ottamatta kaikki hoidot olivat lähtötilanteessa sallittuja. Poissulkukriteerejä olivat kammioiden ulosvirtauskanavien vaikeat ahtaumat, kardiogeeninen sokki, systolinen verenpaine ≤ 90 mmHg tai syketaajuus ≥ 120 lyöntiä/min (vähintään viiden minuutin ajan) tai 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 riittävää 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, 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 $\leq 0,35$, sydämen minuutti-indeksi $< 2,5$ 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 infusiona 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 syketaajuus yli 120/min. Ensisijainen päätetapahtuma oli sydämen minuuttitilavuuden nousu $\geq 30\%$ 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 pisteitys parani 68 %:lla oireisista potilaista levosimendaanin ja 59 %:lla dobutamiinihoidon jälkeen. Väsyneisyyttä mittaava pisteitys 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 dekompensoitunut 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 retrospektiivisessä analyysissä 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 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 $\leq 35\%$. Tutkimuksen ensisijaiset yhdistelmäpätetapahtumat eivät täytyneet. Neliosainen ensisijainen päätetapahtuma (kuolema 30 päivän aikana, munuaiskorvaushoidon tarve 30 päivän aikana, perioperatiivinen sydäninfarkti 5 päivän aikana tai sydämen mekaanisen tuen tarve 5 päivän aikana) esiintyi 24,5 %:lla potilaista levosimendaaniryhmässä ja 24,5 %:lla potilaista lumelääkeryhmässä (korjattu OR 1,00; 99 % CI, 0,66; 1,54). Kaksiosainen ensisijainen päätetapahtuma (kuolema 30 päivän aikana tai sydämen mekaanisen tuen tarve 5 päivän aikana) esiintyi 13,1 %:lla potilaista levosimendaaniryhmässä ja 11,4 %:lla potilaista lumelääkeryhmässä (korjattu kerroinsuhde 1,18; 96 % 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 % CI, 0,37; 1,13). Hypotensiota esiintyi 36 %:lla levosimendaaniryhmän potilaista ja 33 %:lla lumelääkeryhmässä. Eteisvärinää esiintyi 38 %:lla levosimendaaniryhmän potilaista ja 33 %:lla lumelääkeryhmässä.

LICORN

Tämä oli tutkijalähtöinen, satunnaistettu, lumelääkekontrolloitu, kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus, johon osallistui 336 aikuispotilasta, joiden vasemman kammion ejektiofraktio oli $\leq 40\%$ ja joille tehtiin sepelvaltimoiden ohitusleikkaus (ja osalle samanaikainen läppäleikkaus). Levosimendaani annosteltiin infuusionopeudella 0,1 mikrog/kg/min 24 tunnin ajan ilman aloitusannosta ja se aloitettiin anestesian induktion jälkeen. Ensisijainen päätetapahtuma oli yhdistelmämuuttuja, joka koostui katekoliamiini-infuusioista yli 48 tunnin ajan, verenkierron mekaanisen tukihoidon tarpeesta leikkauksen jälkeen tai munuaiskorvaushoidon tarpeesta. Ensisijainen päätetapahtuma esiintyi 52 %:lla levosimendaanipotilaista ja 61 %:lla lumelääkepotilaista (absoluuttisen riskin ero, -7 %; 95 % CI, -17 %; 3 %). Arvioitu 10 %:n riskin vähenemä liittyi lähinnä katekoliamiini-infuusion tarpeeseen 48 tunnin jälkeen. 180 vrk:n kohdalla kuolleisuus oli 8 % levosimendaaniryhmän potilailla ja 10 % lumelääkeryhmän potilailla. Hypotensiota esiintyi 57 %:lla levosimendaaniryhmässä ja 48 %:lla lumelääkeryhmässä. Eteisvärinää esiintyi 50 %:lla levosimendaaniryhmässä ja 40 %:lla lumelääkeryhmässä.

5.2 Farmakokinetiikka

Yleistä

Levosimendaanin farmakokinetiikka on lineaarista terapeuttisella annosalueella 0,05–0,2 mikrog/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 potilailla keskimääräisesti 39 % (OR-1855) ja 42 % (OR-1896).

Biotransformaatio

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

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

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että levosimendaani, OR-1855 ja OR-1896 eivät estä entsyymien CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 tai CYP3A4 toimintaa pitoisuuksilla, jotka saavutetaan suositelluilla annoksilla. Levosimendaani ei myöskään estä entsyymin CYP1A1 toimintaa, eivätkä OR-1855 ja OR-1896 estä CYP2C8- tai CYP2C9-entsyymien toimintaa. Levosimendaanin on osoitettu olevan CYP2C8:n estäjä *in vitro* (ks. kohta 4.5). Varfariinilla, felodipiinilla ja itrakonatsolilla tehdyt lääkkeiden yhteisvaikutustutkimukset ovat vahvistaneet, että levosimendaani ei estä entsyymien CYP3A4 tai CYP2C9 toimintaa ja etteivät CYP3A:n inhibiittorit vaikuta levosimendaanin metaboliaan.

Eliminaatio

Levosimendaanin puhdistuma on noin 3,0 ml/min/kg ja puoliintumisaika on noin 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 muodostuvat ja eliminoituvat hitaasti. Huippupitoisuudet plasmassa todetaan noin 2 vrk levosimendaani-infuusion lopettamisen jälkeen. Metaboliittien puoliintumisaikat ovat noin 75–80 tuntia. OR-1855 ja OR-1896 konjugoituvat tai filtroituvat munuaisissa ja erittyvät pääasiallisesti virtsaan.

Eriyisryhmät

Pediatriset potilaat:

Levosimendaania ei pidä antaa pediatrisille potilaille (ks. kohta 4.4).

Vähäiset tutkimustiedot osoittavat, että levosimendaanin farmakokinetiikka kerta-annoksen jälkeen on lapsilla (3 kk – 6 v) samankaltainen kuin aikuisilla. Aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaa lapsilla ei ole 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 hemodialyysihoitoa saavilla henkilöillä, kun taas vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkimushenkilöillä altistus levosimendaanille saattaa olla hieman alhaisempi.

Terveisiin tutkimushenkilöihin verrattaessa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkimushenkilöillä ja hemodialyysihoitoa saavilla 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 oletettavasti pienempi kuin vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa.

Levosimendaani ei dialysoidu. Vaikka OR-1855 ja OR-1896 ovat dialysoituvia, dialyysipuhdistuma on vähäinen (keskimäärin 8–23 ml/min) ja 4 tunnin dialyysin nettovaikutus kokonaisaltistukseen näille metaboliiteille on pieni.

Maksan vajaatoiminta:

Levosimendaanin farmakokinetiikassa eikä proteiineihin sitoutumisessa löydetty eroa verrattaessa lievää tai kohtalaista kirroosia sairastavia tutkimushenkilöitä terveisiin tutkimushenkilöihin. Levosimendaanin, OR-1855:n ja OR-1896:n farmakokinetiikka on samanlainen 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 kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Populaatioanalyysit ovat osoittaneet, että iällä, sukupuolella tai etnisellä taustalla 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 hoidossa käytettäessä.

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että levosimendaani ei ole teratogeeninen, mutta se on aiheuttanut yleistä luutumisen hidastumista rottien ja kaniinien sikiöissä ja supraoksipitaalisen luun kehityshäiriön kaniineilla. Kun levosimendaania on annettu naarasrotille ennen tiineyttä ja tiineyden alkuvaiheessa, se on heikentänyt hedelmällisyyttä (vähentänyt keltarauhasten ja implantaatioiden määrää) sekä aiheuttanut kehitystoksisuutta (vähentynyt syntyneiden poikasten määrää per poikue ja lisännyt varhaisten resorptioiden määrää sekä alkiokuolleisuutta). Näitä vaikutuksia on havaittu kliinisillä altistustasoilla.

Eläinkokeissa levosimendaanin on todettu erittyvän maitoon.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Povidoni
Sitruunahappo
Etanoli, vedetön

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

30 kuukautta.

Laimennuksen jälkeen

Käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu 24 tuntia 25 °C:ssa ja 24 tuntia 2–8 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste pitää käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 24:ää tuntia lämpötilassa 2–8 °C, jollei laimennusta ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa. Säilytys- ja antoaika laimentamisen jälkeen ei saa koskaan ylittää 24:ää tuntia.

6.4 Säilytys

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

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

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

- Injektiopullo tyyppin I lasia.
- Klooributyylikumitulppa, jossa fluoripolymeeripäällyste, sekä irti napsautettava (flip-off) korkki.

Pakkauskoot

- 1, 4 tai 10 x 5 ml:n injektiopullo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain kertakäyttöön.

Levosimendan Fresenius Kabi 2,5 mg/ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, ei pidä laimentaa vahvemmassi pitoisuudeksi kuin 0,05 mg/ml, kuten jäljempänä on ohjeistettu, koska muutoin voi esiintyä samentumista ja saostumista.

Kuten kaikkia parenteraalisesti annosteltavia lääkevalmisteita annettaessa, laimennettu liuos on tarkistettava ennen antoa silmämääräisesti hiukkasten ja värjäytymien varalta.

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

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

Seuraavia lääkaineita voidaan antaa saman nesteensiirtoletkuston kautta Levosimendan Fresenius Kabi -valmisteen kanssa:

- furosemidi 10 mg/ml
- digoksiini 0,25 mg/ml
- glyseryyliitrinitraatti 0,1 mg/ml

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi AB
751 74 Uppsala

Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

38323

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.01.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Levosimendan Fresenius Kabi 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, motsvarande 98 volym % etanol (alkohol).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Levosimendan Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi är indicerad för vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Levosimendan Fresenius Kabi 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 svar.

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 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 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 till utveckling av tolerans eller reboundfenomen har observerats efter utsättande av infusion med Levosimendan Fresenius Kabi. 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 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 Fresenius Kabi ska användas med försiktighet hos patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion.

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

Pediatrik population

Levosimendan Fresenius Kabi ska inte användas hos barn och ungdomar under 18 år (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Administreringssätt

Levosimendan Fresenius Kabi 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 ger detaljerade infusionshastigheter för både laddningsdos och kontinuerlig infusion av en 0,05 mg/ml infusionslösning av Levosimendan Fresenius Kabi:

Tabell 1

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	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 ger detaljerade infusionshastigheter för både laddningsdos och kontinuerlig infusion av en 0,025 mg/ml infusionslösning av Levosimendan Fresenius Kabi:

Tabell 2

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 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 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 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 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 några tecken på fortsatt fallande blodtryck men kortare tid om patienten är kliniskt stabil. Hos patienter med mildt till måttligt nedsatt njur- eller leverfunktion kan en förlängd period av övervakning behövas.

Levosimendan Fresenius Kabi bör användas med försiktighet hos patienter med mildt 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 Fresenius Kabi 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).

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

Infusion med Levosimendan Fresenius Kabi bör användas med försiktighet hos patienter med takykardi, förmaksflimmer med snabb kammarfrekvens 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 Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi vid följande sjukdomstillstånd: restriktiv kardiomyopati, hypertrofisk kardiomyopati, svår mitralklaffinsufficiens, myokardruptur, hjärtsäckstamponad, och infarkt i höger kammare.

Levosimendan Fresenius Kabi ska inte ges till barn och ungdomar under 18 år då det finns väldigt begränsad erfarenhet av användning i denna åldersgrupp (se avsnitt 5.2).

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

Detta läkemedel innehåller 3925 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 detta läkemedel 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 infusion med Levosimendan Fresenius Kabi. Infusion med Levosimendan Fresenius Kabi 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.

Fertilitet

I djurstudier har toxiska effekter på reproduktion observerats (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

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

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

Tabell 3 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 (>1/10)

vanliga (>1/100, <1/10)

Tabell 3

Summering av biverkningar

SURVIVE klinisk prövning, REVIVE-programmet och

LIDO/RUSSLAN/300105/3001024 kombinerade kliniska studier

Organklass	Frekvens	Biverkning
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, Ventrikulär 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 godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

4.9 Överdoser

Överdoser av Levosimendan Fresenius Kabi kan förväntas leda till hypotoni och takykardi. I kliniska studier med levosimendan har hypotoni framgångsrikt behandlats med vasopressorer (t.ex. dopamin till patienter med kronisk hjärtsvikt och adrenalin till patienter efter hjärtkirurgi). Alltför stor minskning av hjärtats fyllnadstryck kan begränsa effekten av Levosimendan Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi bör kontinuerlig EKG-övervakning, upprepade serumelektrolytbestämningar och invasiv hemodynamisk övervakning utföras. Överdoser av Levosimendan Fresenius Kabi 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 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 kärllvidgande effekterna av levosimendan i ökad kontraktionskraft och en minskning av både fyllnadstryck (preload) och tömningsmotstånd (afterload) utan att den diastoliska funktionen påverkas negativt. Levosimendan aktiverar s.k. ”stunned” myokardium (dvs. myokardium med ofullständig återhämtning från tidigare ischেমiperioder) hos patienter efter PTCA (perkutan transluminal koronarangioplastik) eller trombolys.

Hemodynamiska studier hos friska frivilliga och hos patienter med stabil och instabil hjärtsvikt har visat en dosberoende effekt av levosimendan som getts intravenöst som laddningsdos (3 mikrogram/kg till 24 mikrogram/kg) och som kontinuerlig infusion (0,05 till 0,2 mikrogram/kg per minut). Jämfört med placebo ökade levosimendan cardiac output, slagvolymen, ejektions-fraktionen, pulsen och minskade det systoliska blodtrycket, diastoliskt blodtryck, lungkapillärt kil-tryck, 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 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 hjärtsviktpatienter. Effekt och säkerhet av levosimendan vid ADHF-behandling utvärderades enligt följande randomiserade, dubbelblinda, multinationella kliniska studier:

REVIVE-programmet

REVIVE I

I en dubbel-blind, placebo-kontrollerad pilot-studie på 100 patienter med ADHF som fick en 24-timmars infusion med levosimendan observerades ett gynnsamt svar mätt med kliniskt sammansatt *endpoint* hos patienter behandlade med levosimendan jämfört med placebo plus standardbehandling.

REVIVE II

En dubbel-blind, placebo-kontrollerad 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, 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. Exklusions-kriterier innefattade allvarlig förträngning av de ventrikulära utflödestrakterna, kardiogen chock, systoliskt blodtryck ≤ 90 mmHg eller en hjärtfrekvens ≥ 120 slag per minut (kvarstående under minst fem minuter), eller behov av mekanisk ventilation.

Resultaten vid 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: sex timmar, 24 timmar och fem dagar. B-typ natriuretisk peptid var signifikant sänkt jämfört med placebo och standardbehandling vid 24 timmar och över fem 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 dubbel-blind, dubbel-dummy, parallell-grupp, multicenterstudie 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 som gick in i studien gjorde det p.g.a. 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 % KI [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 baslinje-behandling 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 dilatativ kardiomyopati; 76 % av patienterna hade vilodyspné. 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 i dyspné-skalan efter behandling med levosimendan jämfört med 59 % efter behandling med dobutamin. Förbättring i graden av trötthet var 63 % och 47 % efter behandling med levosimendan respektive dobutamin. Dödsfall av alla orsaker vid 31 dagar var 7,8 % hos patienter behandlade med levosimendan och 17 % hos patienter behandlade med dobutamin.

RUSSLAN

I ytterligare en dubbel-blind multicenterstudie primärt för utvärdering av säkerhet behandlades 504 patienter med inkomenserad 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, 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 placebogruppen (justerad OR, 1,00; 99 % KI, 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 % KI, 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 % KI, 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 njurersättningsterapi. Primär *endpoint* uppnåddes hos 52 % av levosimendanpatienterna och hos 61 % av placebopatienterna (absolut riskdifferens, -7 %; 95 % KI, -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 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 moderssubstans utsöndras i urin och faeces. Levosimendan metaboliseras huvudsakligen genom konjugering varvid inaktiva cykliska eller N-acetylerade cysteinylglycin- och cysteinkonjugat bildas. Cirka 5 % av levosimendandosen 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 systemcirkulationen efter administration 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-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 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 av levosimendan är ca 3,0 ml/min/kg och halveringstiden ca 1 timme. Utsöndringar sker både i urin (54 %) och i 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. OR-1855 och OR-1896, konjugeras eller filtreras renalt och utsöndras övervägande i urinen.

Speciella patientgrupper

Pediatrik population:

Levosimendan ska inte ges till pediatrika patienter (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 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 för 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 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. 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 för levosimendan, OR-1855 och OR-1896 är jämförbar mellan friska personer och patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh Class 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 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 honråtta 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
Etanol, vattenfri

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

30 månader

Efter spädning

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

Från mikrobiologisk synpunkt 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°C-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°C-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. För förvaringsanvisningar efter spädning, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

- Injektionsflaska av glas typ I
- tillslutning av klorbutylgummi med beläggning av fluorpolymer och avtagbart lock

Förpackningsstorlekar

- 1, 4, 10 injektionsflaskor á 5 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast avsedd för engångsbruk.

Levosimendan Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi 2,5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska till 500 ml glukoslösning 50 mg/ml (5 %).

För beredning av koncentrationen 0,05 mg/ml tillsätts 10 ml Levosimendan Fresenius Kabi 2,5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska till 500 ml glukoslösning 50 mg/ml (5 %).

Följande läkemedel kan ges samtidigt med Levosimendan Fresenius Kabi 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

Fresenius Kabi AB
751 74 Uppsala
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

38323

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: {DD månad ÅÅÅÅ}

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

25.01.2022