

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Levosimendan EQL Pharma 2,5 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 780 mg etanolia (alkoholia) per ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Infuusiokonsentraatti on kirkas, keltainen tai oranssi liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Levosimendan EQL Pharma on tarkoitettu 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 EQL Pharma on tarkoitettu aikuisten hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Levosimendan EQL Pharma on tarkoitettu vain sairaalakäyttöön. Sitä tulee antaa sairaalaolosuhteissa, joissa on riittävät seurantamahdollisuudet sekä asiantuntemusta inotrooppisten lääkkeiden käytöstä.

Annostus

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

Hoito aloitetaan 6–12 mikrog/kg aloitusannoksella, joka annetaan 10 minuuttia kestäväenä infuusiona. Tämän jälkeen aloitetaan jatkuva infuusio nopeudella 0,1 mikrog/kg/min (ks. kohta 5.1). Pienemmän 6 mikrog/kg aloitusannoksen käyttöä suositellaan, mikäli potilas saa infuusion aloitusvaiheessa laskimoon myös vasodilatoijia, 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 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 voidaan lopettaa (ks. kohta 4.4). Jos potilas sietää aloitusannostuksen ja 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. Merkkejä toleranssin kehittymisestä tai rebound-ilmioistä levosimendani-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 annosta on vain vähän kokemusta. Kokemus vasoaktiivisten aineiden, mm. inotrooppisten lääkkeiden (paitsi digoksiinin), samanaikaisesta käytöstä 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, syketaajuutta ja diureesia on seurattava nykykäytäntöjen mukaisesti hoidon aikana. Näiden parametrien seuranta suositellaan ainakin 3 vuorokauden ajan infuusion lopettamisen jälkeen tai kunnes potilaan kliininen tila on vakaa (ks. kohta 4.4). Potilaita, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta tai lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, suositellaan seurattavan ainakin 5 vuorokauden ajan.

Pediatriset potilaat

Levosimendan EQL Pharmaa ei pidä käyttää lasten tai alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Iäkkäät

Annostelua ei tarvitse muuttaa ikääntyneille potilaille.

Munuaisten vajaatoiminta

Levosimendania on käytettävä varoen potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Levosimendania 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

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

Antotapa

Levosimendan EQL Pharma on laimennettava ennen antamista. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Infuusio-liuos on tarkoitettu annettavaksi vain laskimoon, ja se voidaan antaa perifeerisen tai sentraalisen laskimon kautta.

Seuraavassa taulukossa kuvataan yksityiskohtaisesti infuusionopeudet sekä aloitusannosta että ylläpitoinfuusiota varten käytettäessä **0,05 mg/ml** pitoisuuteen laimennettua Levosimendan EQL Pharma -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 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

Seuraavassa taulukossa kuvataan yksityiskohtaisesti infuusionopeudet sekä aloitusannosta että ylläpitoinfuusiota varten käytettäessä **0,025 mg/ml** pitoisuuteen laimennettua Levosimendan EQL Pharma -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 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).
- Kammiodien täyttymiseen tai ulosvirtaukseen vaikuttava merkittävä mekaaninen ahtauma.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min)
- Vaikea maksan vajaatoiminta.
- Aiemmin sairastettu kääntyvien kärkien takykardia (torsades de pointes).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Levosimendaanin ensimmäisiä hemodynaamisia vaikutuksia voi olla systolisen ja diastolisen verenpaineen lasku, joten levosimendaania 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 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 verenpaine on saavuttanut alimman tason ja on alkanut nousta uudelleen. Seuranta voidaan joutua jatkamaan pitempään kuin 5 vuorokauden ajan, jos merkkejä verenpaineen alenemisen jatkumisesta on havaittavissa, mutta seuranta-aika voi olla myös lyhyempi, jos potilaan kliininen tila on vakaa. Jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta tai lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, pitempkestoinen seuranta voi olla tarpeen.

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

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

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

Levosimendaania on käytettävä varoen potilaille, joilla on takykardia, eteisvärinää ja nopea kammiovaste tai mahdollisesti hengenvaarallisia rytmihäiriöitä.

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

Levosimendaani on annettava varoen ja EKG:tä huolellisesti seuraten potilaille, joilla on samanaikainen koronaari-iskemia tai pitkä QTc-aika etiologiasta riippumatta tai joille annetaan samanaikaisesti QTc-aikaa pidentäviä lääkkeitä (ks. kohta 4.9).

Levosimendaanin käyttöä ei ole tutkittu potilailla, joilla on kardiogeeninen sokki. Levosimendaanin käytöstä seuraavissa häiriöissä ei ole tietoa: restriktiivinen kardiomyopatia, hypertrofinen kardiomyopatia, vaikea mitraaliläppävuoto, sydänlihastrepeämä, sydäntamponaatio ja oikean kammion infarkti.

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

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

Tämä lääkevalmiste sisältää enintään 3 883 mg alkoholia (etanolia) per 5 ml injektiopullo, joka vastaa 98,1 % v/v. Alkoholimäärä yhdessä 5 ml injektiopullossa tätä lääkevalmistetta vastaa 98,2 ml:aa olutta tai 39,3 ml:aa viiniä. Haitallista alkoholismista kärsiville. Otettava huomioon raskaana olevilla tai imettävillä äideillä, lapsilla ja suuren riskin potilailla (esim. maksasairaus- tai epilepsiapotilaat).

Tämän lääkkeen 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 tulee noudattaa varovaisuutta, mikäli potilas saa samanaikaisesti laskimoon muita vasoaktiivisia lääkeaineita, sillä hypotension riski saattaa suurentua (ks. kohta 4.4).

Digoksiinia ja levosimendaani-infuusiota saaneilla potilailla ei ole havaittu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia populaatioanalyseissä. Beetasalpaajia käyttäville potilailla levosimendaania voidaan antaa ilman, että sen teho heikkenee.

Isosorbidimononitraatin ja levosimendaanin samanaikainen anto on merkittävästi lisännyt ortostaattista hypotensiivistä vastetta terveillä tutkimushenkilöillä.

Levosimendaanin on osoitettu olevan CYP2C8:n estäjä *in vitro*, ja siten ei voi poissulkea, että levosimendaani voi nostaa samanaikaisesti annettavien pääasiassa CYP2C8:n välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden aiheuttamaa altistusta. Siksi levosimendaanin ja sensitiivisten CYP2C8:n substraattien, kuten loperamidi, pioglitatsoni, repaglinidi ja entsalutamidi, yhteiskäyttöä tulee välttää, mikäli 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 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 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 ravitseminen	Yleiset	Hypokalemia
Psykkiset häiriöt	Yleiset	Unettomuus
Hermosto	Hyvin yleiset	Päänsärky
	Yleiset	Huimaus
Sydän	Hyvin yleiset	Kammiotakykardia
	Yleiset	Eteisvärinä Takykardia Kammioisälyönnit Sydämen vajaatoiminta Sydänlihaskemia Lisälyönnit
Verisuonisto	Hyvin yleiset	Hypotensio
Ruoansulatuselimistö	Yleiset	Pahoinvointi Ummetus Ripuli Oksentelu
Tutkimukset	Yleiset	Hemoglobiiniarvon lasku

Markkinoilletulon jälkeiset haittavaikutukset:

Markkinoilletulon jälkeen kammiövärinää 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 seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Levosimendaaniyliannostus voi aiheuttaa hypotensiota ja takykardiaa. Kliinisissä levosimendaanitutkimuksissa hypotensiota on onnistuneesti hoidettu vasopressoreilla (esim. dopamiinilla, jos potilaalla on ollut kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, ja noradrenaliinilla sydänkirurgian jälkeen). Sydämen täyttöpaineiden liiallinen aleneminen voi heikentää vastetta levosimendaanille ja on hoidettavissa parenteraalisella nesteytyksellä. Suuret annokset (0,4 mikrog/kg/min tai enemmän) ja yli 24 tuntia kestävä infuusio nopeuttavat sydämen syketaajuutta ja niihin on joskus liittynyt QTc-ajan pitenemistä. Levosimendaaniyliannostuksen yhteydessä on

seurattava jatkuvasti EKG:tä, määritettävä toistuvasti seerumin elektrolyytit ja seurattava hemodynaamikkaa invasiivisesti. Levosimendaaniyliannostus lisää aktiivisen metaboliitin plasmapitoisuuksia, mikä saattaa korostaa ja pitkittää vaikutusta syketaajuuteen. Tällöin myös seuranta-aikaa on pidennettävä vastaavasti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

Levosimendaani lisää supistuvien proteiinien kalsiumherkkyyttä sitoutumalla kalsiumista riippuvaisesti sydämen troponiini C:hen. Levosimendaani lisää sydämen supistusvoimaa, mutta ei heikennä kammiodien relaksaatiota. Lisäksi levosimendaani avaa ATP:lle herkkiä kaliumkanavia verisuonten sileässä lihaksessa, mikä johtaa systeemisten ja koronaarien resistenssisuonten sekä systeemisten kapasitanssilaskimoiden vasodilataatioon. Levosimendaani on selektiivinen fosfodiesteri III:n estäjä *in vitro*. Tämän vaikutuksen merkitys terapeuttisilla annoksilla on epäselvä. Sydämen vajaatoimintapotilailla levosimendaanin positiivinen inotrooppinen ja vasodilatoiva vaikutus johtaa lisääntyneeseen supistusvoimaan ja esitäytön (preload) sekä jälkikuorman (afterload) vähenemiseen ilman, että sydämen diastolinen toiminta heikkenee. Levosimendaani aktivoi herpaantunutta sydänlihasta 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 minuuttitulavuutta, isku-tilavuutta, ejektiofraktiota ja syketaajuutta ja pienensi systolista verenpainetta, diastolista verenpainetta, keuhkopillaarien kiilapainetta, oikean eteisen painetta ja ääreisverisuonten vastusta.

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 sydämen kongestiivista vajaatoimintaa sairastavien potilaiden veren endoteeliini-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 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 spesifioidulla tavalla vähitellen tasolle 0,05–0,2 mikrog/kg/min enintään 24 tunnin ajaksi. Tämä annostus kohensi niiden äkillisesti pahentunutta sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kliinistä tilaa, joilla esiintyi hengenahdistusta vielä laskimoon annetun diureettihoidon jälkeenkin.

Kliininen REVIVE-tutkimusohjelma suunniteltiin vertaamaan levosimendaanin ja standardihoidon yhdistelmän vaikuttavuutta 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 vaikea ahtauma, 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 useammissa tapauksissa kohentuneen ja harvemmissa tapauksissa huonontuneen (p-arvo 0,015), kun arvioinnin perustana käytettiin yhdistettyä kliinistä päätetapahtumaa, joka kuvasi kliinisen tilan pitkäkestoista kohenemista 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 verrokiryhmässä 90 vuorokauden kuluttua (15 % vs. 12 %). *Post hoc* -analyysissä kuolleisuusriskiä suurentaviksi tekijöiksi osoittautuivat systolinen verenpaine < 100 mmHg tai diastolinen verenpaine < 60 mmHg lähtötilanteessa.

SURVIVE

Tässä kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä tehdyssä kaksoislume- ja monikeskustutkimuksessa, jossa levosimendaania verrattiin dobutamiiniin, kuolleisuutta 180 vuorokauden kohdalla arvioitiin 1 327:lla äkillisesti pahentunutta sydämen vajaatoimintaa sairastavalla potilaalla, jotka olivat lisähoidon tarpeessa sen jälkeen, kun laskimoon annetuilla diureeteilla tai vasodilatoijilla ei ollut saavutettu riittävää hoitovastetta.

Potilaspopulaatio oli pääpiirteissään samankaltainen 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 (riskitiheysuhde = 0,91 [95 % luottamusväli 0,74–1,13, p-arvo 0,401]). Päivän 5 kohdalla levosimendaaniryhmässä todettiin kuitenkin kuolleisuuteen liittyvää numeerista etua (4 % levosimendaani vs. 6 % dobutamiini). Tämä etu säilyi koko 31 vuorokautta kestäneen arviointijakson ajan (12 % levosimendaani vs. 14 % dobutamiini) ja oli selkein niillä potilailla, joita hoidettiin lähtötilanteessa beetasalpaajilla. Molemmissa hoitoryhmissä kuolleisuus oli korkeampi potilailla, joiden verenpaine oli lähtötilanteessa matala, kuin potilailla, joiden verenpaine oli lähtötilanteessa korkeampi.

LIDO

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

Kaksoissokkoutettuun monikeskustutkimukseen osallistui 203 potilasta, joilla oli vaikea pienen minuuttitilavuuden (low output) sydämen 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 aikana 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 syketaajuus yli 120/min. Ensisijainen päätetapahtuma oli sydämen minuuttitilavuuden nousu ≥ 30 % ja samanaikainen keuhkokapillaarien kiilapaineen lasku ≥ 25 %, kun infuusio oli jatkunut 24 tuntia. Tämän saavutti 28 % levosimendaanilla hoidetuista potilaista ja 15 % dobutamiinilla hoidetuista potilaista ($p = 0,025$). Hengenahdistusta mittaava pisteytys parani 68 %:lla oirehtivista potilaista levosimendaanihoidon ja 59 %:lla dobutamiinihoidon jälkeen. Väsyneisyyttä mittaava pisteytys parani 63 %:lla levosimendaanin jälkeen ja 47 %:lla dobutamiinin jälkeen. Kaikista syistä johtuva kuolleisuus 31 vuorokauden kuluessa oli 7,8 % levosimendaanilla ja 17 % dobutamiinilla.

RUSSLAN

Myöhemmässä, ensisijaisesti turvallisuutta selvittäneessä kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa 504 potilasta, joilla oli akuutin sydäninfarktin jälkeinen kompensoitumaton sydämen vajaatoiminta ja jotka olivat inotrooppisen tuen tarpeessa, hoidettiin joko levosimendaanilla tai lumelääkkeellä 6 tunnin ajan. Hypotension tai iskemian ilmaantuvuudessa 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 ≤ 35 %. Levosimendaanilla ei kyetty osoittamaan eroa lumelääkkeeseen ensisijaisissa yhdistetyissä päätetapahtumissa, jotka olivat neli- ja kaksiosainen yhdistelmämuuttuja. Neliosainen 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 vetosuhte, 1,00; 99 % lv, 0,66–1,54). Kaksiosainen 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 vetosuhte, 1,18; 96 % lv, 0,76–1,82). 90 päivän kohdalla kuolleisuus oli levosimendaaniryhmässä 4,7 % ja lumelääkeryhmässä 7,1 % (korjaamaton riskitehyssuhde, 0,64; 95 % lv, 0,37–1,13). Hypotensiota esiintyi 36 %:lla levosimendaaniryhmän potilaista ja 33 %:lla lumelääkeryhmän potilaista. Eteisvärinä esiintyi 38 %:lla levosimendaaniryhmän potilaista ja 33 %:lla lumelääkeryhmän potilaista.

LICORN

Tämä oli tutkijalähtöinen, satunnaistettu, lumelääkekontrolloitu, kaksoissokkoutettu, kliininen monikeskustutkimus, johon osallistui 336 aikuispotilasta, joiden vasemman kammion ejektiofraktio oli ≤ 40 % ja joille tehtiin sepevaltimoiden 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-infuusion tarpeesta yli 48 tunnin ajan, verenkierron mekaanisen tukihoidon tarpeesta tai munuaiskorvaushoidon tarpeesta leikkauksen jälkeen.

Ensisijainen päätapahtuma esiintyi 52 %:lla levosimendaanipotilaista ja 61 %:lla lumelääkepotilaista (absoluuttinen riskiero, -7 %; 95 % lv, -17 % - 3 %). Arvioitu 10 %:n riskin vähenemä liittyi lähinnä vähentyneeseen katekoliamiini-infuusion tarpeeseen 48 tunnin jälkeen. 180 vrk:n kohdalla kuolleisuus oli 8 % levosimendaaniryhmän potilailla ja 10 % lumelääkeryhmän potilailla. Hypotensiota esiintyi 57 %:lla levosimendaaniryhmästä ja 48 %:lla lumelääkeryhmästä. Eteisvärinää esiintyi 50 %:lla levosimendaaniryhmästä ja 40 %:lla lumelääkeryhmästä.

5.2 Farmakokineetiikka

Jakautuminen

Levosimendaanin jakautumistilavuus (V_{ss}) on noin 0,2 l/kg.

Levosimendaani sitoutuu 97–98-prosenttisesti plasman proteiineihin, pääosin albumiiniin. OR-1855:n proteiineihin sitoutumisasteen keskiarvo oli potilailla 39 % ja OR-1896:n 42 %.

Biotransformaatio

Levosimendaani metaboloituu täydellisesti, ja merkityksettömän vähäisiä määriä muuttumatonta kanta-ainetta erittyy virtsaan ja ulosteisiin. Levosimendaani metaboloituu pääosin konjugoitumalla syklisteen tai N-asetyloitua kysteiiniglysiiniin tai kysteiiniin. Noin 5 % levosimendaaniannoksesta metaboloituu suolistossa pelkistymällä aminofenyylipyridatsoniksi (OR-1855), joka reabsorption jälkeen metaboloituu N-asetyyli transferaasientsyymien 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 systeemivierenkierrosta havaittavat merkitykselliset metaboliitit levosimendaanin annon jälkeen ovat OR-1855 ja OR-1896. *In vivo* nämä metaboliitit saavuttavat tasapainotilan polymorfisen entsyymien, N-asetyyli-transferaasi-2:n, hallitsemien asetylaatio- ja deasetylaatiometaboliareittien kautta. Hitailla asetyloijilla OR-1855-metaboliitti on vallitseva, kun taas nopeilla asetyloijilla OR-1896-metaboliitti on hallitseva. Näiden kahden metaboliitin yhteenlaskettu altistus 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-infuusion 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, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 tai CYP3A4 toimintaa pitoisuuksilla, jotka saavutetaan suositelluilla annoksilla. Levosimendaani ei myöskään estä entsyymien 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). Kliiniset yhteisvaikutustutkimukset varfariinin, felodipiinin ja itrakonatsolin kanssa 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 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 virtsaan. Verenkierrossa esiintyvät metaboliitit OR-1855 ja OR-1896 muodostuvat ja eliminoituvat hitaasti. Huippupitoisuudet plasmassa todetaan noin 2 vrk levosimendaani-infuusion lopettamisen jälkeen. Metaboliittien eliminaation puoliintumisaikat ovat n. 75–80 tuntia. Levosimendaanin aktiiviset metaboliitit, OR-1855 ja OR-1896, konjugoituvat tai filtroituvat munuaisissa ja erittyvät pääasiallisesti virtsaan.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

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

Erityisryhmät

Lapset ja nuoret:

Levosimendaania ei pidä antaa lapsille eikä nuorille (ks. kohdat 4.4 ja 4.2).

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

Munuaisten vajaatoiminta:

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

Verrattaessa terveisiin tutkimushenkilöihin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkimushenkilöillä ja hemodialyysia saavilla potilailla sitoutumattoman levosimendaanin osuus näytti hieman kohonneen ja metaboliittien (OR-1855 ja OR-1896) AUC:t olivat jopa 170 % suuremmat. Lievän ja keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan vaikutuksen OR-1855:n ja OR-1896:n farmakokinetiikkaan odotetaan olevan pienempi kuin vaikean munuaisten vajaatoiminnan.

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

Maksan vajaatoiminta:

Levosimendaanin farmakokinetiikassa tai proteiinien sitoutumisessa ei löydetty eroa verrattaessa lievää tai keskivaikeaa kirroosia sairastavia tutkimushenkilöitä terveisiin tutkimushenkilöihin. Levosimendaanin, OR-1855:n ja OR-1896:n farmakokinetiikka on samanlainen terveillä ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka B) sairastavilla tutkimushenkilöillä. Poikkeuksena OR-1855:n ja OR-1896:n eliminaation puoliintumisaika on hieman pidentynyt keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkimushenkilöillä.

Populaatioanalyysit ovat osoittaneet, että iällä, sukupuolella tai etnisellä taustalla ei ole vaikutusta levosimendaanin farmakokinetiikkaan. Samat analyysit kuitenkin osoittavat, että jakaantumistilavuus ja kokonaispuhdistuma ovat riippuvaisia painosta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yleistä toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmiselle lyhytkestoisessa hoidossa käytettäessä.

Eläinkokeissa levosimendaani ei ollut teratogeeninen mutta aiheutti yleistä luutumisen hidastumista rottien ja kaniin sikiöissä ja supraokspitaaliluun poikkeavaa kehitystä kaneilla.

Kun levosimendaania on annettu naarasrotille ennen tiineyttä ja tiineyden alkuvaiheessa, se on alentanut hedelmällisyyttä (vähentänyt keltarauhasten ja implantaatioiden määrää) sekä osoittanut kehitystoksisuutta (vähentänyt syntyneiden poikasten määrää pesuetta kohden ja lisännyt varhaisten resorptioiden määrää sekä alkiokuolleisuutta). Näitä vaikutuksia on havaittu kliinisillä altistustasoilla.

Eläinkokeissa levosimendaanin on todettu erittyvän rintamaitoon.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Povidoni
Sitruunahappo
Etanoli, vedetön

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Laimennuksen jälkeen

Laimennosten on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiileina 24 tuntia lämpötilassa 25 °C ja 24 tuntia lämpötilassa 2 °C – 8 °C.

Mikrobiologisista syistä laimennokset tulisi käyttää välittömästi. Jos laimennosta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

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

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 pakkaus koko

Väritön lasinen injektiopullo, jossa butylikumitulppa ja irti napsautettava alumiinisinetti.

Pakkauskoost

1 injektiopullo à 5 ml.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain yhtä käyttökertaa varten.

Lääkevalmiste on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Vain kirkasta liuosta, jossa ei näy hiukkasia, saa käyttää.

Avaamisen jälkeen lääkevalmiste on käytettävä välittömästi. Jäljelle jäänyt sisältö on hävitettävä.

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

0,025 mg/ml:n vahvuisen infuusion valmistamiseksi 5 millilitraa Levosimendan EQL Pharma 2,5 mg/ml infuusiokonsentraattia sekoitetaan 500 millilitraan 5 % glukoosiliuosta.

0,05 mg/ml:n vahvuisen infuusion valmistamiseksi 10 millilitraa Levosimendan EQL Pharma 2,5 mg/ml infuusiokonsentraattia sekoitetaan 500 millilitraan 5 % glukoosiliuosta.

Kuten kaikkien parenteraalisesti annettavien lääkevalmisteiden kohdalla, laimennettu liuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen antoa hiukkasten ja värimuutosten varalta.

Levosimendan EQL Pharman on osoitettu olevan yhteensopiva seuraavien lääkeainepitoisuuksien kanssa annettaessa saman nesteensiirtoletkuston kautta:

- furosemiidi 1 mg/ml ja 10 mg/ml
- digoksiini 0,25 mg/ml
- glyseryyliitrinitraatti 0,1 mg/ml
- dopamiini 2 mg/ml
- dobutamiini 5 mg/ml
- milrinoni 0,4 mg/ml.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

EQL Pharma AB
Stortorget 1
222 23 Lund
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

39609

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.12.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Levosimendan EQL Pharma 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:

Detta läkemedel innehåller 780 mg/ml 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, fri från synliga partiklar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Levosimendan EQL Pharma 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 EQL Pharma är avsett för vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Dosering och behandlingstid ska titreras individuellt enligt patientens kliniska tillstånd och svar.

Behandlingen ska 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 ska 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 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 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.

Pediatrik population

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

Äldre

Ingen dosjustering behövs hos äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

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

Administreringssätt

Levosimendan EQL Pharma ska spädas före administrering. Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

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

Följande tabell ger detaljerade infusionshastigheter för både laddningsdos och kontinuerlig infusion av en **0,05 mg/ml** Levosimendan EQL Pharma-infusionslösning:

Patientens vikt (kg)	Laddningsdos ges som en infusion under 10 minuter med infusionshastigheten (ml/tim) nedan		Kontinuerlig infusionshastighet (ml/tim)		
	Laddningsdos 6 mikrogram/kg	Laddningsdos 12 mikrogram/kg	0,05 mikrogram/kg/minut	0,1 mikrogram/kg/minut	0,2 mikrogram/kg/minut
40	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 ger detaljerade infusionshastigheter för både laddningsdos och kontinuerlig infusion av en **0,025 mg/ml** Levosimendan EQL Pharma-infusionslösning:

Patientens vikt (kg)	Laddningsdos ges som en infusion under 10minuter med infusions-hastigheten (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 ska 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 ska skraddarsy dos och behandlingens längd beroende på patientens tillstånd och svar (se avsnitt 4.2, 4.5 och 5.1).

Svår hypovolemi ska korrigeras före infusion av levosimendan.

Om kraftiga förändringar i blodtryck eller puls observeras, ska infusionshastigheten sänkas eller infusionen avbrytas.

Den exakta durationen av samtliga hemodynamiska effekter har inte fastställts, dock varar de hemodynamiska effekterna i allmänhet i 7-10 dagar. Detta beror delvis på närvaro av aktiva metaboliter för vilken maximal plasmakoncentration uppnås ca 48 timmar efter avslutad infusion.

Icke-invasiv monitorering i minst 4-5 dagar efter avslutad infusion rekommenderas. Övervakning rekommenderas tills blodtrycket har nått sin lägsta punkt och blodtrycket åter börjat öka. Övervakning kan behöva pågå längre tid än 5 dagar om det finns några tecken på fortsatt fallande blodtryck men kortare tid om patienten är kliniskt stabil. Hos patienter med milt till måttligt nedsatt njur- eller leverfunktion kan en förlängd period av övervakning behövas.

Levosimendan ska användas med försiktighet hos patienter med milt 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 ska 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).

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

Levosimendaninfusion ska 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 ska utvärderas individuellt för varje patient.

Levosimendan ska 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 vid följande sjukdomstillstånd: restriktiv kardiomyopati, hypertrofisk kardiomyopati, svår mitralklaffinsufficiens, myokardruptur, hjärtsäckstamponad, och infarkt i höger kammare.

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

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

Detta läkemedel innehåller upp till 3883 mg alkohol (etanol) per 5 ml injektionsflaska motsvarande 98,1 volym %. Mängden i varje injektionsflaska av detta läkemedel motsvarar 98,2 ml öl eller 39,3 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. Alkoholen 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 levosimendaninfusion. Levosimendaninfusion 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 ska 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 ska 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 ska 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 ADHF (REVIVE programmet) fick 53 % av patienterna biverkningar, de vanligaste var ventrikulär takykardi, hypotoni och huvudvärk.

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

Följande tabell beskriver biverkningar som observerades hos 1 % eller fler av patienterna under de kliniska studierna REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO, RUSSLAN, 300105, och 3001024. Om förekomsten av någon särskild händelse i en individuell studie var högre än den som sågs i andra studier, så har den högre frekvensen rapporterats i tabellen.

De händelser som ansågs åtminstone möjligt relaterade till levosimendan redovisas nedan uppdelade efter organklass och frekvens, följande uppdelning används:

Mycket vanliga (>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	Biverkan
Metabolism och nutrition	Vanliga	Hypokalemi
Psykiatriska störningar	Vanliga	Sömnlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Yrsel
Hjärta	Mycket vanliga	Ventrikulär takykardi
	Vanliga	Förmaksflimmer Takykardi Ventrikulära extrasystolier Hjärtsvikt Myokardis kemi Extrasystolier
Blodkärl	Mycket vanliga	Hypotoni
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående Förstoppning Diarré Kräkning
Undersökningar	Vanliga	Sänkning av hemoglobinvärdet

Biverkningar rapporterade efter godkännande för försäljning:

Efter godkännande för försäljning 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 till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Överdoser av levosimendan 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 noradrenalin till patienter efter hjärtkirurgi). Alltför stor minskning av hjärtats fyllnadstryck kan begränsa effekten av levosimendan och kan åtgärdas med parenteral vätska. Höga doser (0,4 mikrogram/kg/min eller högre) och infusioner som pågår längre än 24 timmar ökar hjärtfrekvensen och är ibland förknippat med förlängning av QTc-intervallet. I händelse av överdosering av levosimendan ska kontinuerlig EKG-övervakning, upprepade serumelektrolytbestämningar och invasiv hemodynamisk övervakning utföras. Överdoser av levosimendan leder till ökade 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, ATC-kod: C01CX08

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 s.k. ”stunned” myokardium (dvs. myokardium med ofullständig återhämtning från tidigare ischämiperioder) hos patienter efter PTCA (perkutan transluminal koronaangioplastik) 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 de levosimendan-behandlade patienterna 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).

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 riskfaktor för ökad mortalitetsrisk.

SURVIVE

En dubbel-blind, dubbel-dummy, parallell-grupp, multicenter studie som jämförde levosimendan med dobutamin utvärderade mortalitet under 180 dagar hos 1 327 patienter med ADHF som krävde ytterligare behandling efter att inte ha svarat tillräckligt på intravenösa diuretika eller vasodilatorer. Patientpopulationen var generellt sett lik patienterna i REVIVE II-studien. Dock inkluderades patienter utan tidigare anamnes av hjärtsvikt (t.ex. akut hjärtinfarkt), liksom patienter som behövde mekanisk ventilation. Ungefär 90 % av patienterna 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 % CI [0,74; 1,13] p-värde 0,401)}. Det fanns dock en numerisk fördel i dödlighet vid Dag 5 (4 % levosimendan jämfört med 6 % dobutamin) för levosimendan. Denna fördel kvarstod genom hela 31-dagars perioden (12 % levosimendan jämfört med 14 % dobutamin) och var mest framträdande hos de individer som fick 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 inkompenenserad 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 mikrog/kg/min under 60 min, följt av 0,1 mikrog/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 \leq 40 % som var planerade att genomgå koronarartär bypass-transplantation (med eller utan klaffoperation). Levosimendan-infusion 0,1 μ g/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 placebopatienterna (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

Distribution

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

Metabolism

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

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

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

grupper. De förlängda hemodynamiska effekterna (som kvarstår upp till 7-9 dagar efter avslutad 24-timmars levosimendaninfusion) 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 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. Aktiva metaboliter av levosimendan, OR-1855 och OR-1896, konjugeras eller filtreras renalt och utsöndras övervägande i urinen.

Linjäritet/icke-linjäritet

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

Speciella patientgrupper

Barn och ungdomar:

Levosimendan ska inte ges till barn och ungdomar (se avsnitt 4.4 och 4.2).

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 genotoxicitet visade inte några särskilda risker för människa vid korttidsanvändning.

I djurstudier var levosimendan inte teratogent, men gav upphov till en allmän sänkning av ossifikationsgraden hos rått- och kaninfoster med onormal utveckling av supraoccipitalt ben hos kanin.

När levosimendan gavs till honrätta 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 förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

2 år

Efter spädning

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

Från mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiderna och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar.

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.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Färglösa injektionsflaskor i glas med butylgummipropp och avtagbar aluminiumförsegling.

Förpackningsstorlekar

1 injektionsflaska á 5 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast avsett för engångsbruk.

Läkemedlet ska inspekteras visuellt före användning. Endast klara lösningar fria från partiklar ska användas. När läkemedlet öppnats ska det användas omedelbart. Eventuellt kvarvarande innehåll ska kasseras.

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

För beredning av koncentrationen 0,025 mg/ml tillsätts 5 ml Levosimendan EQL Pharma 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 EQL Pharma 2,5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska till 500 ml glukoslösning 50 mg/ml (5 %).

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

Levosimendan EQL Pharma har visat sig vara kompatibel med följande koncentrationer av läkemedel vid samtidig administrering i anslutna intravenösa ledningar:

- furosemid 1 mg/ml och 10 mg/ml
- digoxin 0,25 mg/ml
- glyceryltrinitrat 0,1 mg/ml
- dopamin 2 mg/ml
- dobutamin 5 mg/ml
- milrinon 0,4 mg/ml

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EQL Pharma AB
Stortorget 1
222 23 Lund
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

39609

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

19.12.2022