

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Levosimendan Kalceks 2,5 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje 2,5 mg levosimendanu.

Jedna injekční lahvička s 5 ml roztoku obsahuje 12,5 mg levosimendanu.

Pomocná látka se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 785 mg/ml ethanolu (alkoholu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirý, žlutý nebo oranžový roztok, prakticky bez viditelných částic.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Levosimendan Kalceks je indikován ke krátkodobé terapii akutně dekompenzovaného těžkého chronického srdečního selhání (acutely decompensated heart failure, ADHF) v situacích, kdy je konvenční terapie nedostatečná a v případech, kdy je vhodné použít inotropní léčivo (viz bod 5.1).

Levosimendan Kalceks je indikován k léčbě dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Levosimendan Kalceks je určený pouze pro použití v nemocnici. Jeho podávání je možné pouze v nemocničním zařízení s adekvátním monitorovacím přístrojovým vybavením a má být aplikován odborníkem se zkušenostmi s použitím inotropních léků.

Dávkování

Dávka a délka léčby musí být individuální podle klinického stavu a odpovědi pacienta.

Terapie má být zahájena úvodní dávkou 6-12 mikrogramů/kg, která je podána infuzí trvající více než 10 minut a po ní následuje kontinuální infuze o rychlosti 0,1 mikrogramu/kg/min (viz bod 5.1). Úvodní dávka nižší než 6 mikrogramů/kg je doporučena pro pacienty, kterým jsou při započetí infuze současně intravenózně podávány vasodilatační látky nebo inotropika, případně obojí. Vyšší úvodní dávky v uvedeném rozmezí vyvolávají silnou hemodynamickou odpověď, která však může být provázena přechodným zvýšením výskytu nežádoucích účinků.

Odpověď pacienta má být vyhodnocena při podání úvodní dávky nebo v průběhu 30 až 60 minut podávání a dále dle klinických ukazatelů. Je-li odpověď považována za nadměrnou (hypotenze, tachykardie), lze rychlost infuze snížit na 0,05 mikrogramu/kg/min nebo infuzi přerušit (viz bod 4.4).

Pokud je úvodní dávka dobře snášena a je požadován zvýšený hemodynamický účinek, může být dávka v infuzi zvýšena na 0,2 mikrogramů/kg/min.

Doporučená délka podávání infuze u pacientů s akutní dekompenzací závažného chronického srdečního selhání je 24 hodin. Po vysazení infuze levosimendanu nebyly pozorovány žádné známky rozvoje tolerance na léčbu nebo rebound fenoménu. Hemodynamické účinky přetrvávají po dobu minimálně 24 hodin a mohou být pozorovány do 9 dnů po vysazení 24hodinové infuze (viz bod 4.4).

Zkušenosti s opakovaným podáním levosimendanu jsou omezené. Rovněž jsou omezené zkušenosti s použitím v kombinaci s jinými vasoaktivními látkami, včetně inotropních léků (s výjimkou digoxinu). V rámci programu REVIVE byly podávány nižší úvodní dávky (6 mikrogramů/kg) spolu se základní doprovodnou vasoaktivní medikací (viz body 4.4, 4.5 a 5.1).

Monitorování léčby

V souladu se současnou lékařskou praxí musí být během léčby monitorovány EKG, krevní tlak, tepová frekvence a diuréza. Monitorování těchto parametrů se doporučuje nejméně 3 dny po skončení infuze nebo dokud pacient není klinicky stabilizován (viz bod 4.4). U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin nebo u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater je doporučeno monitorování po dobu minimálně 5 dnů.

Speciální populace

Starší pacienti

U starších pacientů není zapotřebí úprava dávky.

Porucha funkce ledvin

Levosimendan Kalceks se musí používat s opatrností u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin. Pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) se Levosimendan Kalceks nesmí podávat (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Levosimendan Kalceks se musí používat s opatrností u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou jater, ačkoli se ukazuje, že u těchto pacientů není úprava dávkování nutná. Levosimendan Kalceks nesmí být používán u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Levosimendan Kalceks nemá být podáván dětem a dospívajícím mladším 18 let (viz body 4.4 a 5.2).

Způsob podání

Intravenózní podání.

Levosimendan Kalceks musí být před podáním naředěn (viz bod 6.6).

Infuze je určena pouze k intravenóznímu podání a lze ji podat do periferní nebo centrální žíly.

V následující tabulce (tabulka 1) jsou podrobně uvedeny rychlosti infuze pro úvodní a pro udržovací dávky při infuzním podání přípravku Levosimendan Kalceks naředěného na koncentraci 0,05 mg/ml.

Tabulka 1 Rychlost infuze při infuzním podání přípravku Levosimendan Kalceks naředěného na koncentraci 0,05 mg/ml

Tělesná hmotnost pacienta (kg)	Úvodní dávka podaná v infuzi trvající minimálně 10 minut s níže uvedenou rychlostí podání (ml/hod)		Rychlost kontinuální infuze (ml/hod)		
	Úvodní dávka 6 mikrogramů/kg	Úvodní dávka 12 mikrogramů/kg	0,05 mikrogramu/kg/min	0,1 mikrogramu/kg/min	0,2 mikrogramu/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

V následující tabulce (tabulka 2) jsou podrobně uvedeny rychlosti infuze pro úvodní a pro udržovací dávky při infuzním podání přípravku Levosimendan Kalceks naředěného na koncentraci 0,025 mg/ml.

Tabulka 2 Rychlost infuze při infuzním podání přípravku Levosimendan Kalceks naředěného na koncentraci 0,025 mg/ml

Tělesná hmotnost pacienta (kg)	Úvodní dávka podaná v infuzi trvající minimálně 10 minut s níže uvedenou rychlostí podání (ml/hod)		Rychlost kontinuální infuze (ml/hod)		
	Úvodní dávka 6 mikrogramů/kg	Úvodní dávka 12 mikrogramů/kg	0,05 mikrogramu/kg/min	0,1 mikrogramu/kg/min	0,2 mikrogramu/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 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Závažná hypotenze a tachykardie (viz body 4.4 a 5.1).
- Významné mechanické překážky postihující plnění nebo výtok z komor, případně obojí.
- Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min).
- Těžká porucha funkce jater.
- *Torsades de Pointes* v anamnéze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Úvodním hemodynamickým účinkem levosimendanu může být pokles v systolickém a diastolickém krevním tlaku, z tohoto důvodu má být levosimendan užíván s opatrností u pacientů s nízkým výchozím systolickým nebo diastolickým tlakem nebo u těch, u kterých riziko hypotenze epizody hrozí. U těchto pacientů jsou doporučeny konzervativnější dávkovací režimy. Lékaři mají dávkování a délku léčby přizpůsobit klinickému stavu a odpovědi pacienta (viz body 4.2, 4.5 a 5.1).

Před infuzí levosimendanu je nutno upravit závažnou hypovolémií. Jestliže se vyskytnou excesivní změny v krevním tlaku nebo tepové frekvenci, musí být snížena rychlost infuze nebo má být infuze přerušena.

Přesná doba trvání všech hemodynamických účinků nebyla stanovena, avšak hemodynamické účinky obvykle přetrvávají 7-10 dní. Je to částečně způsobeno přítomností aktivních metabolitů, jejichž maximálních plazmatických koncentrací je dosaženo asi za 48 hodin po ukončení infuze. Doporučuje se neinvazivní monitorování pacienta nejméně 4-5 dní po skončení infuze. V monitorování se doporučuje pokračovat, dokud snížení krevního tlaku nedosáhne svého maxima a krevní tlak nezačne

opět stoupat. To také může trvat déle než 5 dní, pokud se vyskytnou známky pokračujícího poklesu krevního tlaku, avšak může být kratší než 5 dní, je-li pacient klinicky stabilní. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater může být zapotřebí prodloužená doba monitorování.

Levosimendan má být podáván s opatrností u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin. Jsou dostupné pouze omezené údaje o eliminaci aktivních metabolitů u pacientů s poruchou funkce ledvin. Porucha funkce ledvin může vést ke zvýšeným koncentracím aktivních metabolitů, což může vyústit ve zvýraznění a prodloužení hemodynamických účinků (viz bod 5.2).

Levosimendan má být užíván s opatrností u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater. Porucha funkce jater může vést k prodloužené expozici aktivním metabolitům, což může mít za následek výraznější a přetrvávající hemodynamický účinek (viz bod 5.2).

Infuze levosimendanu může způsobit pokles koncentrace sérového draslíku. Nízké sérové koncentrace draslíku proto musí být před podáním levosimendanu upraveny a během léčby monitorovány.

Tak jako i u jiných léčivých přípravků určených k léčbě srdečního selhání mohou infuze levosimendanu vést k poklesu hladiny hemoglobinu a snížení hematokritu. U pacientů s ischemickou chorobou srdeční a současnou anémií se musí levosimendan podávat s opatrností.

Infuze levosimendanu se používá s opatrností u pacientů s tachykardií, fibrilací síní s rychlou odpovědí komor nebo s potenciálně život ohrožujícími arytmiemi.

Zkušenosti s opakovaným podáním levosimendanu jsou omezené.

Se současným užitím vasoaktivních látek, včetně inotropních léků (s výjimkou digoxinu) jsou jen omezené zkušenosti. U každého pacienta je třeba individuálně zvážit poměr přínosu a rizika.

Levosimendan je nutno podávat s opatrností a za pečlivého monitorování EKG u pacientů s probíhající koronární ischemií, prodlouženým QTc intervalem bez ohledu na jeho etiologii nebo při současném podávání s léčivými přípravky prodlužujícími interval QTc (viz bod 4.9).

Použití levosimendanu u kardiogenního šoku nebylo studováno. Nejsou k dispozici informace o použití levosimendanu u následujících onemocnění: restriktivní kardiomyopatie, hypertrofická kardiomyopatie, těžká mitrální insuficience, ruptura myokardu, srdeční tamponáda a infarkt pravé komory.

Levosimendan nemá být podáván dětem vzhledem k tomu, že zkušenosti s jeho použitím u dětí a dospívajících do 18 let věku jsou velmi omezené (viz bod 5.2).

Existují pouze omezené zkušenosti s používáním levosimendanu u pacientů se závažným srdečním selháním, kteří čekají na transplantaci srdce.

Pomocné látky

Dávka 20,86 mg (8,3 ml) tohoto léčivého přípravku podaná dospělému s tělesnou hmotností 70 kg vede k expozici 93 mg/kg ethanolu, což může způsobit zvýšení koncentrace alkoholu v krvi přibližně o 15,5 mg/100 ml.

Protože je tento léčivý přípravek obvykle podáván pomalu déle než 24 hodin, mohou být účinky alkoholu sníženy.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Z důvodu možného zvýšení rizika vzniku hypotenze je v souladu se současnou lékařskou praxí nutno levosimendan užívat s opatrností, je-li užíván společně s jinými intravenózně podanými vasoaktivními látkami (viz bod 4.4).

Při současném podání isosorbid-mononitrátu a levosimendanu zdravým dobrovolníkům byla zjištěna významná potenciace ortostatické hypotenze.

Při populační analýze pacientů užívajících digoxin a infuze levosimendanu nebyly pozorovány žádné farmakokinetické interakce. Infuze levosimendanu lze bez snížení účinnosti používat u pacientů, kteří jsou léčeni betablokatory.

Ukázalo se, že levosimendan je inhibítozem CYP2C8 *in vitro*, a proto nelze vyloučit, že může zvýšit expozici současně podávaných přípravků, které jsou primárně metabolizovány CYP2C8. Proto je třeba se současnému podávání levosimendanu s citlivými substráty CYP2C8, jako je loperamid, pioglitazon, repaglinid a enzalutamid, pokud možno vyhnout.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

S používáním levosimendanu u těhotných žen neexistují žádné zkušenosti. Studie na zvířatech prokázaly toxický účinek na reprodukci (viz bod 5.3). Z tohoto důvodu smí být levosimendan používán u těhotných žen, pouze pokud prospěch pro matku převyší možná rizika na plod.

Kojení

Data o používání přípravku u kojících žen po jeho uvedení na trh ukazují, že aktivní metabolity levosimendanu OR-1896 a OR-1855 jsou vylučovány do mateřského mléka a byly detekovány v mléce nejméně 14 dnů po zahájení 24hodinové infuze levosimendanu. Ženy léčené levosimendanem nemají kojít, aby se předešlo možným kardiovaskulárním nežádoucím účinkům na kojení.

Fertilita

Studie na zvířatech prokázaly toxický účinek na reprodukci (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

V placebem kontrolovaných klinických studiích zaměřených na akutně dekompenzované chronické srdeční selhání (program REVIVE) byly u 53 % pacientů pozorovány nežádoucí účinky, z nichž nejčastější byly komorové tachykardie, hypotenze a bolest hlavy.

V dobutaminem kontrolované klinické studii zaměřené na akutně dekompenzované chronické srdeční selhání (SURVIVE) byly u 18 % pacientů pozorovány nežádoucí účinky, z nichž nejčastější byly komorová tachykardie, fibrilace síní, hypotenze, komorové extrasystoly, tachykardie a bolest hlavy.

Následující tabulka (tabulka 3) ukazuje nežádoucí účinky pozorované u 1 a více % pacientů v průběhu klinických studií REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO, RUSSLAN a klinických studií 300105 a 3001024. Jestliže incidence určitého nežádoucího účinku byla v některé ze studií vyšší, než jak se jevila napříč ostatními studiemi, pak je v tabulce uvedena tato vyšší incidence.

Nežádoucí účinky, které jsou považovány přinejmenším v příčinném vztahu s užitím levosimendanu, jsou rozděleny podle tříd orgánových systémů a frekvence výskytu s užitím následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$).

Tabulka 3 Souhrn nežádoucích účinků

Klinická studie SURVIVE, program REVIVE a kombinace klinických studií LIDO/RUSSLAN/300105/3001024

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy metabolismu a výživy	časté	hypokalemie
Psychiatrické poruchy	časté	insomnie
Poruchy nervového systému	velmi časté	bolest hlavy

	časté	závrat
Srdeční poruchy	velmi časté	komorová tachykardie
	časté	fibrilace síní tachykardie komorové extrasystoly srdeční selhání ischémie myokardu extrasystoly
Cévní poruchy	velmi časté	hypotenze
Gastrointestinální poruchy	časté	nauzea zácpa průjem zvracení
Vyšetření	časté	pokles hladiny hemoglobinu

Nežádoucí účinky v postmarketingové praxi

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů, kterým byl levosimendan podán, hlášeny fibrilace komor.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Předávkování levosimendanem může vyvolat hypotenzi a tachykardii. V klinických studiích s levosimendanem byla hypotenze úspěšně léčena vasopresorickými látkami (např. dopaminem u pacientů s měštnavým srdečním selháním a norepinefrinem u pacientů po kardiokirurgickém výkonu). Excesivní pokles srdečního plnicího tlaku může omezit odpověď na levosimendan a lze ho řešit parenterálním podáním tekutin. Vysoké dávky přípravku (0,4 mikrogramu/kg/min a více) a infuze trvající déle než 24 hodin zvyšují srdeční frekvenci a někdy jsou spojeny s prodloužením intervalu QTc. V případě předávkování levosimendanem musí být zajištěno nepřetržité monitorování EKG, opakované vyšetření sérových hladin elektrolytů a invazivní hemodynamické monitorování. Předávkování levosimendanem vede ke zvýšeným plazmatickým koncentracím aktivního metabolitu, které mohou vést k výraznějšímu a protrahovanému účinku na srdeční frekvenci vyžadujícímu odpovídající prodloužení období sledování pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: kardiaka, jiná kardiotonika, ATC kód: C01CX08

Farmakodynamické účinky

Vazbou na srdeční troponin C kalcium-dependentním způsobem zvyšuje levosimendan citlivost kontraktilních bílkovin na kalcium. Levosimendan zvyšuje kontrakční sílu, avšak nezhoršuje relaxaci komor. Kromě toho levosimendan otvírá ATP-senzitivní draslíkové kanály v hladké svalovině cév, a tím navozuje vasodilataci systémových odporových cév a koronárních artérií a systémových kapacitních žil. Levosimendan je *in vitro* selektivní inhibitor fosfodiesterázy III. Význam tohoto jevu v terapeutických koncentracích je nejasný. U pacientů se srdečním selháním vedou pozitivně inotropní a vasodilatační účinky levosimendanu ke zvýšení kontrakční síly a ke snížení preloadu i afterloadu, aniž by ovlivnily opačným způsobem diastolickou funkci. Levosimendan aktivuje ochromený

myokard u pacientů po perkutánní transluminální koronární angioplastice (percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA) nebo trombolýze.

Studie hemodynamiky u zdravých dobrovolníků a u pacientů se stabilním i nestabilním srdečním selháváním prokázaly na dávce závislý efekt intravenózně podaného levosimendanu v úvodní dávce (3 mikrogramy/kg až 24 mikrogramů/kg) a v kontinuální infuzi (0,05 až 0,2 mikrogramu/kg/min). Ve srovnání s placebem levosimendan zvyšuje srdeční výdej, tepový objem, ejekční frakci a tepovou frekvenci a snižuje systolický krevní tlak, diastolický krevní tlak, plicní kapilární tlak v zaklínění, tlak v pravé síni a periferní cévní rezistenci.

Infuze levosimendanu zvyšuje průtok krve v koronárním řečišti u pacientů po chirurgickém výkonu na koronárních tepnách a zlepšuje perfuzi myokardu u pacientů se srdečním selháním. Tyto příznivé účinky jsou dosaženy bez signifikantního vzestupu spotřeby kyslíku v myokardu. Léčba infuzí levosimendanu u pacientů s městnavým srdečním selháním signifikantně snižuje cirkulující hladiny endotelinu-1. Při podávání v doporučených rychlostech infuze nezvyšuje plazmatické hladiny katecholaminů.

Klinické studie u akutního srdečního selhání

Levosimendan byl hodnocen v klinických studiích zahrnujících přes 2800 pacientů se srdečním selháním. Bezpečnost a účinnost levosimendanu v léčbě akutní dekompenzace chronického srdečního selhání byly zhodnoceny v následujících randomizovaných, dvojitě zaslepených mezinárodních klinických studiích:

REVIVE program

REVIVE I

V dvojitě zaslepené, placebem kontrolované pilotní studii se 100 pacienty s akutní dekompenzací chronického srdečního selhání, kteří dostali 24hodinovou infuzi levosimendanu, byla pozitivní odpověď na léčbu definována klinickým kombinovaným cílem vyšší u pacientů, kterým byl podán levosimendan, v porovnání s těmi, kteří dostali placebo a standardní péči.

REVIVE II

Dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná stěžejní studie se 600 pacienty, kteří dostali 10minutovou úvodní dávku 6-12 mikrogramů/kg, po které následovala postupná protokolem přesně specifikovaná titrace levosimendanu v dávkách 0,05-0,2 mikrogramu/kg/min trvající až 24 hodin, prokázala zlepšení klinického stavu pacientů s akutní dekompenzací chronického srdečního selhání, u kterých přetrvávala dušnost i po infuzní diuretické léčbě.

Klinický program REVIVE byl navržen tak, aby při léčbě akutní dekompenzace chronického srdečního selhání srovnával efektivitu užití levosimendanu ve spojení s léčebnými standardy proti placebo ve spojení s léčebnými standardy.

Vstupní kritéria zahrnovala pacienty hospitalizované s akutní dekompenzací chronického srdečního selhání, ejekční frakci levé komory nižší nebo rovnou 35 % v období předchozích 12 měsíců a klidovou dušností. Veškerá původní léčba byla povolena, s výjimkou intravenózního milrinonu. Kritéria pro vyloučení ze studie zahrnovala těžkou obstrukci výtokového traktu komor, kardiogenní šok, systolický krevní tlak ≤ 90 mmHg nebo tepovou frekvenci ≥ 120 tepů/minutu (přetrvávající alespoň pět minut) či nutnost mechanické ventilace.

Výsledky zhodnocení primárního cílového parametru prokázaly, že u větší části pacientů došlo ke zlepšení a u menší části pacientů ke zhoršení (hodnota $p = 0,015$), měřeno kombinovaným cílem, kterým bylo přetrvávající zlepšení klinického stavu pacientů za tři časová období: 6 hodin, 24 hodin a 5 dní. V porovnání s placebem spolu s léčebnými standardy natriuretický peptid typu B významně poklesl v období 24 hodin a dále v průběhu 5 dnů (hodnota $p = 0,001$).

Ve skupině léčené levosimendanem byla lehce vyšší, ačkoliv statisticky nevýznamná, úmrtnost ve srovnání s kontrolní skupinou v období 90 dnů (15 % versus 12 %). V následných (post hoc)

analýzách byly jakožto faktory zvyšující riziko úmrtí identifikovány systolický krevní tlak < 100 mmHg nebo diastolický krevní tlak < 60 mmHg.

SURVIVE

Dvojitě zaslepená, multicentrická, double-dummy paralelní studie srovnávala mortalitu mezi levosimendanem a dobutaminem u 1327 pacientů s akutní dekompenzací chronického srdečního selhání v období 180 dnů, kteří vyžadovali doplňkovou léčbu při nedostatečné odpovědi na intravenózně podaná diuretika nebo vasodilátory. Populace pacientů byla přibližně stejná jako populace ve studii REVIVE II. Nicméně byli zde zahrnuti pacienti bez předchozí anamnézy srdečního selhání (např. akutní infarkt myokardu) i pacienti vyžadující mechanickou ventilaci. Přibližně 90 % pacientů bylo do studie zařazeno v důsledku klidové dušnosti.

Výsledky studie SURVIVE neprokázaly statisticky signifikantní rozdíl mezi levosimendanem a dobutaminem v celkové úmrtnosti z jakýchkoliv příčin v období 180 dnů {Hazard Ratio = 0,91 (95% interval spolehlivosti [0,74; 1,13], hodnota $p = 0,401$)}. Pátého dne se však vyskytla početní výhoda v celkové úmrtnosti ve prospěch levosimendanu (4 % u levosimendanu proti 6 % u dobutaminu). Tato výhoda přetrvávala po dobu 31 dnů (12 % u levosimendanu proti 14 % u dobutaminu) a nejvíce byla vyjádřena u těch pacientů, kteří užívali beta blokátory. U obou léčených skupin byla úmrtnost u pacientů s nízkým výchozím krevním tlakem větší, než u pacientů s vyšším výchozím krevním tlakem.

LIDO

Bylo prokázáno, že podání levosimendanu vede v závislosti na dávce ke vzestupu srdečního výdeje a tepového objemu a k poklesu plicního kapilárního tlaku v zaklínění, průměrného arteriálního tlaku a celkové periferní rezistence.

Ve dvojitě zaslepené multicentrické klinické studii dostávalo 203 pacientů se srdečním selháním se závažně nízkým srdečním výdejem (ejekční frakce $\leq 0,35$; srdeční index $< 2,5$ l/min/m², plicní kapilární tlak v zaklínění [PCWP] > 15 mmHg) a potřebou inotropní podpory levosimendan (úvodní dávka 24 mikrogramy/kg po dobu minimálně 10 minut s následnou kontinuální infuzí 0,1-0,2 mikrogramu/kg/min) nebo dobutamin (5-10 mikrogramů/kg/min) po dobu 24 hodin. Etiologie srdečního selhání byla ischemická choroba u 47 % pacientů; u 45 % pacientů byla zjištěna dilatační idiopatická kardiomyopatie. 76 % pacientů mělo klidovou dušnost. Hlavním kritériem pro vyloučení ze studie byl systolický tlak nižší než 90 mmHg a tepová frekvence nad 120 tepů/min. Primárním cílovým parametrem bylo zvýšení srdečního výdeje o ≥ 30 % a současný pokles PCWP o ≥ 25 % za 24 hodin. Těchto hodnot bylo dosaženo u 28 % pacientů léčených levosimendanem ve srovnání s 15 % pacientů léčených dobutaminem ($p = 0,025$). Ke zlepšení dušnosti došlo u 68 % symptomatických pacientů léčených levosimendanem ve srovnání s 59 % pacientů léčených dobutaminem. Hodnocení subjektivního pocitu únavy se zlepšilo u 63 % pacientů léčených levosimendanem proti 47 % pacientů léčených dobutaminem. Celková mortalita do 31. dne byla 7,8 % po léčbě levosimendanem a 17 % pacientů po léčbě dobutaminem.

RUSSLAN

V další dvojitě slepé multicentrické klinické studii primárně zaměřené na vyhodnocení bezpečnosti léčby, bylo 504 pacientů s dekompenzovaným srdečním selháním po akutním infarktu myokardu, kteří vyžadovali inotropní podporu, léčeno levosimendanem nebo placebem po dobu 6 hodin. Mezi terapeutickými skupinami nebyly zjištěny signifikantní rozdíly ve výskytu hypotenze a ischemie.

Při retrospektivní analýze studií LIDO a RUSSLAN nebyly pozorovány žádné negativní výsledky z hlediska přežívání po dobu až 6 měsíců.

Klinické studie v kardiochirurgii

Dvě z největších placebem kontrolovaných studií jsou uvedeny níže.

LEVO-CTS

Ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii u 882 pacientů podstupujících operaci srdce, byla zahájena terapie levosimendanem (0,2 mikrogramu/kg/min po dobu 60 min, následně 0,1 mikrogramu/kg/min po dobu 23 hod) při úvodu do anestezie u pacientů s předoperační ejekční

frakcí levé komory menší nebo rovnou 35 %. Studie nesplnila kombinované primární cílové body. Čtyřsložkový primární cílový bod (smrt do 30. dne, renální substituční terapie do 30. dne, perioperační infarkt myokardu do 5. dne nebo použití mechanického zařízení na podporu srdeční činnosti do 5. dne) se vyskytl u 24,5 % ve skupině s levosimendanem a u 24,5 % ve skupině s placebem (upravené OR, 1,00; 99% CI, 0,66 až 1,54). Dvousložkový primární cílový bod (smrt do 30. dne nebo použití mechanického zařízení na podporu srdce do 5. dne) se vyskytl u 13,1 % ve skupině s levosimendanem a u 11,4 % ve skupině s placebem (upravené OR, 1,18; 96% CI, 0,76 až 1,82). Po 90 dnech došlo k úmrtí u 4,7 % pacientů ve skupině s levosimendanem a u 7,1 % pacientů ve skupině s placebem (neupravený poměr rizik, 0,64; 95% CI, 0,37 až 1,13). Hypotenze byla pozorována u 36 % ve skupině s levosimendanem a u 33 % ve skupině s placebem. Fibrilace síní byla pozorována u 38 % ve skupině s levosimendanem a u 33 % ve skupině s placebem.

LICORN

Multicentrická, randomizovaná, placebem kontrolovaná, dvojité zaslepená klinická studie zahájená zkoušejícím, která zahrnovala 336 dospělých pacientů s LVEF $\leq$ 40 %, u nichž bylo plánováno provedení bypassu koronární artérie (s nebo bez operace chlopně). Infuze levosimendanu 0,1 mikrogramu/kg/min bez nasycovací dávky byla podávána po dobu 24 hodin po úvodu do anestezie. Primárním výsledkem byla kombinace infuze katecholaminů přetrvávající déle než 48 hodin, potřeba mechanických zařízení pro podporu oběhu v pooperačním období nebo potřeba renální substituční terapie. Primární cílový bod se vyskytl u 52 % pacientů užívajících levosimendan a 61 % pacientů užívajících placebo (rozdíl v absolutním riziku -7 %; 95% CI, -17 % až 3 %). Odhadované 10% snížení rizika souviselo hlavně s potřebou infuze katecholaminů po 48 hodinách. Mortalita po 180 dnech byla 8 % ve skupině s levosimendanem a 10 % ve skupině s placebem. Hypotenze byla pozorována u 57 % ve skupině s levosimendanem a u 48 % ve skupině s placebem. Fibrilace síní byla pozorována v 50 % ve skupině s levosimendanem a ve 40 % ve skupině s placebem.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecně

Farmakokinetika levosimendanu je lineární při dávkovacím schématu 0,05-0,2 mikrogramu/kg/min.

Distribuce

Distribuční objem levosimendanu (V_{ss}) je přibližně 0,2 l/kg. Levosimendan se z 97-98 % váže na plazmatické bílkoviny, zejména na albumin. Síla vazby na proteiny činí u metabolitu OR-1855 v průměru 39 % a u OR-1896 průměrně 42 %.

Biotransformace

Levosimendan se zcela metabolizuje a do moči a stolice se vylučuje pouze zanedbatelné množství nezměněné mateřské látky. Levosimendan se primárně metabolizuje konjugací na cyklický nebo N-acetylovaný cysteinylglycin a konjugáty cysteinu. Přibližně 5 % dávky se metabolizuje ve střevě redukcí na aminofenylpyridazon (OR-1855), který je po reabsorpci metabolizován N-acetyltransferázou na aktivní metabolit (OR-1896). Stupeň acetylace je geneticky podmíněn. U rychlých acetylátorů je koncentrace metabolitu OR-1896 mírně vyšší než u pomalých acetylátorů. Tento jev však nemá žádný dopad na klinický hemodynamický účinek při podání doporučených dávek.

Jedinými v systémové cirkulaci významněji detekovatelnými metabolity, které vznikají po užití levosimendanu, jsou OR-1855 a OR-1896. *In vivo* dosahují tyto metabolity rovnováhy v důsledku acetylačních a deacetylačních metabolických pochodů, jež jsou řízeny polymorfním enzymem N-acetyl transferázou-2. U pomalých acetylátorů převažuje metabolit OR-1855, kdežto u rychlých acetylátorů převažuje metabolit OR-1896. Souhrn expozic těchto dvou metabolitů je u pomalých a rychlých acetylátorů podobný, mezi těmito dvěma skupinami rovněž neexistuje žádný významný rozdíl v hemodynamických účincích. Prodloužené hemodynamické účinky (trvající až 7-9 dní po ukončení 24hodinové infuze levosimendanu, jsou přisuzovány těmto metabolitům.

Studie *in vitro* prokázaly, že levosimendan, OR-1855 a OR-1896 neinhibují CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 nebo CYP3A4 v koncentracích, kterých je dosaženo při

podávání doporučených dávek. Kromě toho, levosimendan neinhibuje CYP1A1 a OR-1855 ani OR-1896 neinhibují CYP2C8 nebo CYP2C9. Ukázalo se, že levosimendan je inhibitorem CYP2C8 *in vitro* (viz bod 4.5). Výsledky studií lékových interakcí u lidí s warfarinem, felodipinem a itakonazolem potvrdily, že levosimendan neinhibuje CYP3A4 či CYP2C9 a že metabolismus levosimendanu není ovlivněn inhibitory CYP3A.

Eliminace

Clearance levosimendanu je asi 3,0 ml/min/kg a biologický poločas asi 1 hodina. Do moče se vylučuje 54 % a do stolice 44 % dávky. Více než 95 % dávky se vyloučí během jednoho týdne. Zanedbatelné množství (< 0,05 % dávky) se vyloučí jako nezměněný levosimendan do moče. Cirkulující metabolity OR-1855 a OR-1896 se tvoří a vylučují pomalu. Vrcholové plazmatické koncentrace je dosaženo asi za 2 dny po ukončení infuze s levosimendanem. Biologické poločasy metabolitů činí asi 75-80 hod. Aktivní metabolity levosimendanu OR-1855 a OR-1896 procházejí konjugací nebo renální filtrací a jsou vylučovány převážně v moči.

Zvláštní skupiny pacientů

Děti a dospívající

Levosimendan nemá být kvůli velmi omezeným zkušenostem podáván dětem a dospívajícím (viz bod 4.4).

Omezené údaje naznačují, že farmakokinetika levosimendanu po jedné dávce je u dětí (věk 3 měsíce až 6 let) obdobná jako u dospělých. Farmakokinetika aktivních metabolitů nebyla u dětí studována.

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika levosimendanu byla studována u subjektů s různým stupněm poruchy funkce ledvin, kteří netrpěli srdečním selháním. Expozice levosimendanu byla podobná u subjektů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin i u subjektů na hemodialýze, zatímco u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin může být expozice levosimendanu lehce nižší.

Ve srovnání se zdravými subjekty se u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů na hemodialýze se nevázaná frakce levosimendanu jevila jako lehce zvýšená a AUC metabolitů (OR-1855 a OR-1896) byly vyšší, dosahovaly až 170 %. Předpokládá se, že vliv lehké a středně těžké poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku OR-1855 a OR-1896 je nižší, než jak je tomu u těžké poruchy funkce ledvin.

Levosimendan není možné odstranit dialýzou. Ačkoliv jsou OR-1855 a OR-1896 dialyzovatelné, jejich dialyzační clearance jsou nízké (přibližně 8-23 ml/min) a samotný efekt 4hodinové dialyzační procedury na celkovou expozici těchto metabolitů je malý.

Porucha funkce jater

Mezi zdravými subjekty a subjekty s lehkým nebo středně těžkým stupněm cirhózy jater nebyly nalezeny žádné rozdíly ve farmakokinetice levosimendanu nebo v jeho vazbě na proteiny.

Farmakokinetika levosimendanu, OR-1855 nebo OR-1896 je u zdravých subjektů a subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída B) podobná, s výjimkou eliminačních poločasů OR-1855 a OR-1896, jež jsou lehce prodloužené u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater.

Populační analýza neprokázala žádný vliv věku, etnického původu nebo pohlaví na farmakokinetiku levosimendanu. Stejná analýza však odhalila, že distribuční objem a celková clearance závisí na tělesné hmotnosti.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Obvyklé studie sledující všeobecnou toxicitu a genotoxicitu neodhalily při krátkodobém podávání žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studiích na zvířatech nebyl levosimendan teratogenní, způsoboval však celkové snížení stupně osifikace u plodů potkanů a králíků s vývojem anomálií supraokcipitální kosti u králíků. Při podání před těhotenstvím a v časném těhotenství, snižoval levosimendan plodnost (snížení počtu žlutých tělísek a nidací) a vykazoval vývojovou toxicitu (snížení počtu mláďat ve vrhu a zvyšoval počet časných potratů a postnidačních potratů) u samic potkanů. Tyto účinky byly pozorovány při vystavení zvířat klinickým hladinám.

Ve studiích na zvířatech se levosimendan vylučoval do mateřského mléka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Povidon K12
Kyselina citronová
Bezvodý ethanol

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky nebo rozpouštědly s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců

Doba použitelnosti po naředění

Chemická a fyzikální stabilita po naředění před použitím byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 2-8 °C a 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být naředěný přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání naředěného přípravku před použitím jsou v zodpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Barva koncentrátu se může během uchovávání měnit na oranžovou. Pokud jsou dodrženy podmínky pro uchovávání, nedochází ke ztrátě účinnosti a přípravek lze použít až do uvedené doby použitelnosti.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

5 ml roztoku v injekční lahvičce z čirého skla s brombutolyvou pryžovou zátkou, plastovým odklápěcím uzávěrem a hliníkovým víčkem. Injekční lahvičky jsou baleny v krabičkách.

Velikosti balení: 1 nebo 4 injekční lahvičky

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pouze k jednorázovému použití.

Léčivý přípravek má být před použitím vizuálně zkontrolován. Lze použít pouze čiré roztoky bez viditelných částic.

Po otevření musí být léčivý přípravek ihned použit. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek musí být zlikvidován.

Levosimendan Kalceks 2,5 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok nesmí být ředěn na koncentraci vyšší než 0,05 mg/ml, jak je popsáno níže, z důvodu možné opalescence a precipitace.

K přípravě infuze o koncentraci 0,025 mg/ml smíchejte 5 ml přípravku Levosimendan Kalceks 2,5 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok s 500 ml 5% infuzního roztoku glukózy nebo 0,9% infuzního roztoku chloridu sodného.

K přípravě infuze o koncentraci 0,05 mg/ml smíchejte 10 ml přípravku Levosimendan Kalceks 2,5 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok s 500 ml 5% infuzního roztoku glukózy nebo 0,9% infuzního roztoku chloridu sodného.

Jako u všech přípravků používaných parenterálně je nutno před použitím vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje částice a nezměnil barvu.

Následující léčivé přípravky mohou být podávány současně s levosimendanem jednou intravenózní linkou:

- furosemid 10 mg/ml
- digoxin 0,25 mg/ml
- glycerol-trinitrát 0,1 mg/ml

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AS KALCEKS

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

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

41/533/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. 5. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

25. 8. 2022