

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Levosimendan Kabi 2,5 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje levosimendanum 2,5 mg.

Jedna injekční lahvička o objemu 5 ml obsahuje levosimendanum 12,5 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: ethanol

Tento léčivý přípravek obsahuje 785 mg/ml, tj. 98 % objemu ethanolu (alkoholu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Koncentrát je čirý žlutý nebo oranžový roztok určený k naředění před podáním.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Levosimendan Kabi je indikován ke krátkodobé léčbě akutního těžce dekompenzovaného chronického srdečního selhání, v situacích, kdy je konvenční terapie nedostatečná a v případech, kdy je vhodné použít inotropní podporu (viz bod 5.1).

Levosimendan Kabi je indikován u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Levosimendan Kabi je určený pouze k podání v nemocnici. Má se podávat pouze v nemocnicích s adekvátním monitorovacím přístrojovým vybavením a má být aplikován odborníkem se zkušenostmi s podáváním inotropních látek.

Dávkování

Dávka a doba léčby musí být individualizována dle klinického stavu a odpovědi pacienta.

Léčba má být zahájena úvodní dávkou 6–12 µg/kg podávanou infuzí po dobu 10 min, po níž následuje kontinuální infuze 0,1 µg/kg/min (viz bod 5.1). Úvodní dávka, nižší než 6 µg/kg se doporučuje při zahájení infuze u pacientů, kterým jsou současně intravenózně podávány vazodilatační nebo inotropní látky nebo obojí. Vyšší úvodní dávky v tomto rozmezí způsobí silnější hemodynamickou odpověď, ale mohou být spojeny s přechodným zvýšeným výskytem nežádoucích účinků. Odpověď pacienta by měla být hodnocena s úvodní dávkou nebo během 30 až 60 min po úpravě dávky a podle klinické indikace. Pokud je odpověď považována za nadměrnou (hypotenze, tachykardie), může být rychlost infuze snížena na 0,05 µg/kg/min nebo může být přerušena (viz bod 4.4). Pokud je počáteční dávka tolerována a je vyžadován zvýšený hemodynamický účinek, lze rychlost infuze zvýšit na 0,2 µg/kg/min.

Doporučená doba infuze u pacientů s akutní dekompenzací těžkého chronického srdečního selhání je 24 hodin. Po přerušení infuze přípravku Levosimendan Kabi nebyly pozorovány žádné známky rozvoje tolerance nebo rebound fenoménu. Hemodynamické účinky přetrvávají po dobu nejméně 24 hodin a mohou být pozorovány až 9 dnů po přerušení 24hodinové infuze (viz bod 4.4).

Zkušenosti s opakovaným podáváním levosimendanu jsou omezené. Zkušenosti se současným užíváním vazoaktivních látek, včetně inotropních látek (s výjimkou digoxinu), jsou omezené. V rámci studie REVIVE byla podávána nižší úvodní dávka (6 mikrogramů/kg) spolu se základní doprovodnou vazoaktivní medikací (viz body 4.4, 4.5 a 5.1).

Monitorování léčby

V souladu se současnou lékařskou praxí je nutné během léčby sledovat EKG, krevní tlak a srdeční frekvenci a diurézu. Doporučuje se sledování těchto parametrů po dobu nejméně 3 dnů po ukončení infuze nebo do doby, než bude pacient klinicky stabilní (viz bod 4.4). U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin nebo mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater se doporučuje sledování po dobu minimálně 5 dnů.

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná žádná úprava dávkování.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Přípravek Levosimendan Kabi musí být používán s opatrností u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin.

Přípravek Levosimendan Kabi nemá být podáván pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Pacienti s poruchou funkce jater

Přípravek Levosimendan Kabi musí být používán s opatrností u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater, ačkoli se u těchto pacientů nezdá být nutná úprava dávky. Přípravek Levosimendan Kabi nemá být podáván pacientům s těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Přípravek Levosimendan Kabi nemá být podáván dětem a dospívajícím ve věku do 18 let (viz bod 4.4 a 5.2).

Způsob podání

Přípravek Levosimendan Kabi se má před podáním naředit (viz bod 6.6).

Infuze je určena pouze k intravenóznímu podání a lze ji podávat periferní nebo centrální cestou.

Následující tabulka uvádí podrobné rychlosti infuze pro úvodní i pro udržovací infuzní dávku infuze 0,05 mg/ml přípravku Levosimendan Kabi:

Tělesná hmotnost pacienta (kg)	Úvodní dávka podaná v infuzi trvající min. 10 min - níže jsou uvedeny rychlosti podání (ml/hod)		Rychlost kontinuální infuze (ml/hod)		
	Úvodní dávka 6 µg/kg	Úvodní dávka 12 µg/kg	0,05 µg/kg/min	0,1 µg/kg/min	0,2 µg/kg/min
40	29	58	2	5	10
50	36	72	3	6	12
60	43	86	4	7	14
70	50	101	4	8	17
80	58	115	5	10	19
90	65	130	5	11	22

100	72	144	6	12	24
110	79	158	7	13	26
120	86	173	7	14	29

Následující tabulka uvádí podrobné rychlosti infuze pro úvodní i udržovací infuzní dávku pro infuzi 0,025 mg/ml přípravku Levosimendan Kabi:

Tělesná hmotnost pacienta (kg)	Úvodní dávka podaná v infuzi trvající min. 10 min - níže jsou uvedeny rychlosti podání (ml/hod)		Rychlost kontinuální infuze (ml/hod)		
	Úvodní dávka 6 µg/kg	Úvodní dávka 12 µg/kg	0,05 µg/kg/min	0,1 µg/kg/min	0,2 µg/kg/min
40	58	115	5	10	19
50	72	144	6	12	24
60	86	173	7	14	29
70	101	202	8	17	34
80	115	230	10	19	38
90	130	259	11	22	43
100	144	288	12	24	48
110	158	317	13	26	53
120	173	346	14	29	58

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těžká hypotenze a tachykardie (viz body 4.4 a 5.1).
- Významné mechanické překážky ovlivňující plnění nebo odtok komor nebo 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

Počátečním hemodynamickým účinkem levosimendanu může být snížení systolického a diastolického krevního tlaku; proto má být levosimendan používán s opatrností u pacientů s nízkým výchozím systolickým nebo diastolickým krevním tlakem nebo u pacientů s rizikem hypotenzní epizody. U těchto pacientů se doporučují konzervativnější dávkovací režimy. Lékaři mají upravit dávku a dobu léčby podle stavu a odpovědi pacienta (viz body 4.2, 4.5 a 5.1).

Před infuzí levosimendanu má být korigována těžká hypovolémie. Pokud jsou pozorovány nadměrné změny krevního tlaku nebo srdeční frekvence, je třeba snížit rychlost infuze nebo infuzi přerušit.

Přesné trvání všech hemodynamických účinků nebylo stanoveno, avšak hemodynamické účinky obvykle trvají 7–10 dní. To je částečně způsobeno přítomností aktivních metabolitů, které dosahují svých maximálních plazmatických koncentrací asi 48 hodin po ukončení infuze. Doporučuje se neinvazivní monitorování po dobu alespoň 4–5 dnů po ukončení infuze. Doporučuje se pokračovat ve sledování, dokud snížení krevního tlaku nedosáhne svého maxima a krevní tlak se nezačne znovu zvyšovat, a může být potřeba déle než 5 dní, pokud se objeví známky pokračujícího poklesu krevního tlaku, ale může být kratší než 5 dnů pokud je pacient klinicky stabilní. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin nebo mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater může být zapotřebí delší doba sledování.

Přípravek Levosimendan Kabi má být používán s opatrností u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin. U pacientů s poruchou funkce ledvin jsou k dispozici omezené údaje o eliminaci aktivních metabolitů. Porucha funkce ledvin může vést ke zvýšeným koncentracím aktivních metabolitů, což může vést k výraznějšímu a prodlouženému hemodynamickému účinku (viz bod 5.2).

Přípravek Levosimendan Kabi má být používán s opatrností u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater. Porucha funkce jater může vést k prodloužené expozici aktivním metabolitům, což může vést k výraznějšímu a prodlouženému hemodynamickému účinku (viz bod 5.2). Infuze přípravku Levosimendan Kabi může způsobit snížení koncentrace draslíku v séru. Nízké koncentrace draslíku v séru by proto měly být upraveny před podáním přípravku Levosimendan Kabi a během léčby by mělo být monitorováno sérové množství draslíku. Stejně jako u jiných léčivých přípravků na srdeční selhání mohou být infuze přípravku Levosimendan Kabi doprovázeny poklesem hemoglobinu a hematokritu a je třeba dbát opatrnosti u pacientů s ischemickým kardiovaskulárním onemocněním a souběžnou anémií.

Infuze přípravku Levosimendan Kabi má být používána opatrně u pacientů s tachykardií, fibrilací síní s rychlou ventrikulární odpovědí nebo potenciálně život ohrožujícími arytmiemi.

Zkušenosti s opakovaným podáváním levosimendanu jsou omezené. Zkušenosti se současným užíváním vazoaktivních látek, včetně inotropních látek (kromě digoxinu), jsou omezené. Přínos a riziko mají být posouzeny u jednotlivého pacienta.

Přípravek Levosimendan Kabi má být používán opatrně a za pečlivého sledování EKG u pacientů s probíhající koronární ischemií, dlouhým QTc intervalem bez ohledu na etiologii nebo při současném podávání s léčivými přípravky, které prodlužují QTc interval (viz bod 4.9).

Použití levosimendanu při kardiogenním šoku nebylo studováno. Nejsou dostupné žádné informace o použití přípravku Levosimendan Kabi u následujících poruch: restriktivní kardiomyopatie, hypertrofická kardiomyopatie, těžká insuficience mitrální chlopně, ruptura myokardu, srdeční tamponáda a infarkt pravé komory.

Přípravek Levosimendan Kabi se nemá podávat dětem a dospívajícím do 18 let, protože s použitím v této věkové skupině jsou velmi omezené zkušenosti (viz bod 5.2).

S použitím přípravku Levosimendan Kabi u těžkého srdečního selhání u pacientů čekajících na transplantaci srdce jsou k dispozici omezené zkušenosti.

Tento léčivý přípravek obsahuje 3925 mg alkoholu (bezvodého ethanolu) v každé 5ml injekční lahvičce, což odpovídá cca 98 obj. %. Množství v jedné 5ml injekční lahvičce tohoto léku odpovídá 99,2 ml piva, 41,3 ml vína.

Je škodlivý pro osoby trpící alkoholismem.

Je to třeba vzít v úvahu u těhotných nebo kojících žen, dětí a vysoce rizikových skupin, jako jsou pacienti s onemocněním jater nebo epilepsií. Množství alkoholu v tomto léčivém přípravku může změnit účinky jiných léků.

Protože se tento lék obvykle podává pomalu během 24 hodin, mohou být účinky alkoholu redukovány.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

V souladu se současnou medicínskou praxí má být levosimendan používán s opatrností při použití s jinými intravenózně podávanými vazoaktivními léčivými přípravky kvůli potenciálně zvýšenému riziku hypotenze (viz bod 4.4).

V populační analýze pacientů užívajících digoxin a infuzi přípravku Levosimendan Kabi nebyly pozorovány žádné farmakokinetické interakce. Infuze přípravku Levosimendan Kabi se může používat u pacientů léčených betablokatory, aniž by došlo ke snížení účinku. Současné podávání isosorbid-mononitrátu a levosimendanu zdravým dobrovolníkům vedlo k významnému zesílení ortostatické hypotenze odpovědi.

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

S použitím levosimendanu u těhotných žen nejsou žádné zkušenosti. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Proto by měl být levosimendan podáván těhotným ženám pouze tehdy, pokud přínosy pro matku převáží možná rizika pro plod.

Kojení

Informace z postmarketingového podávání u kojících žen naznačují, že aktivní metabolity levosimendanu OR-1896 a OR-1855 jsou vylučovány do mateřského mléka a byly detekovány v mléce po dobu nejméně 14 dnů po zahájení 24hodinové infuze levosimendanu. Ženy užívající levosimendan nemají kojít, aby se předešlo potenciálním kardiovaskulárním nežádoucím účinkům na kojení.

Fertilita

Studie na zvířatech prokázaly toxické účinky 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 ADHF (program REVIVE) se u 53 % pacientů vyskytly nežádoucí účinky, z nichž nejčastější byly ventrikulární tachykardie, hypotenze a bolest hlavy.

V dobutaminem kontrolované klinické studii ADHF (SURVIVE) se u 18 % pacientů vyskytly nežádoucí účinky, z nichž nejčastější byly ventrikulární tachykardie, fibrilace síní, hypotenze, ventrikulární extrasystoly, tachykardie a bolest hlavy.

Následující tabulka popisuje nežádoucí účinky pozorované u 1 % nebo více pacientů během klinických studií REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO, RUSSLAN, 300105 a 3001024. Pokud byla incidence jakékoli konkrétní příhody v jednotlivé studii vyšší než v ostatních studiích, pak je v tabulce uvedena vyšší incidence.

Příhody považované za přinejmenším možná související s levosimendanem jsou zobrazeny podle tříd orgánových systémů a frekvence s použitím následující konvence:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Tabulka 3

Souhrn nežádoucích účinků

SURVIVE Clinical Study, REVIVE Programme, a LIDO/RUSSLAN/300105/3001024 Klinické studie kombinované

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Hypokalémie
Psychiatrické poruchy	Časté	Insomnie
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy

	Časté	Závratě
Srdeční poruchy	Velmi časté	Ventrikulární tachykardie
	Časté	Fibrilace síní, Tachykardie, Ventrikulární 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 po uvedení na trh:

Po uvedení přípravku na trh byla u pacientů, kterým byl podáván levosimendan, hlášena komorová fibrilace.

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 přípravkem Levosimendan Kabi může vyvolat hypotenzi a tachykardii. V klinických studiích s levosimendanem byla hypotenze úspěšně léčena vazopresory (např. dopaminem u pacientů s městnavým srdečním selháním a adrenalinem u pacientů po operaci srdce). Nadměrné snížení plnicího tlaku srdce může omezit odpověď na přípravek Levosimendan Kabi a lze jej léčit podáním tekutin parenterálně. Vysoké dávky (0,4 µg/kg/min nebo vyšší) a infuze po dobu 24 hodin zvyšují srdeční frekvenci a jsou někdy spojeny s prodloužením QTc intervalu. V případě předávkování přípravkem Levosimendan Kabi je třeba provádět nepřetržité monitorování EKG, opakované stanovení sérových elektrolytů a invazivní hemodynamické monitorování. Předávkování přípravkem Levosimendan Kabi vede ke zvýšeným plazmatickým koncentracím aktivního metabolitu, což může vést k výraznějšímu a prodlouženému účinku na srdeční frekvenci vyžadující odpovídající prodloužení doby pozorování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Kardiotonika, kromě srdečních glykosidů, jiná kardiotonika, ATC kód: C01CX08

Farmakodynamické účinky

Levosimendan zvyšuje citlivost kontraktilních proteinů na vápník vazbou na srdeční troponin C kalcium-dependentním způsobem. Levosimendan zvyšuje kontrakční sílu, ale nezhoršuje ventrikulární relaxaci. Kromě toho levosimendan otevírá ATP-senzitivní draslíkové kanály v hladkém svalstvu cév, čímž indukuje vazodilataci systémových a koronárních arteriálních odporových cév a systémových

žilních kapacitních cév. Levosimendan je selektivní inhibitor fosfodiesterázy III in vitro. Význam tohoto při terapeutických koncentracích není jasný. U pacientů se srdečním selháním mají pozitivní inotropní a vazodilatační účinky levosimendanu za následek zvýšenou kontrakční sílu a snížení předtížení i následného zatížení, aniž by nepříznivě ovlivnily diastolickou funkci. Levosimendan aktivuje ochromený myokard u pacientů po PTCA (perkutánní transluminální koronární angioplastika) nebo trombolýze.

Hemodynamické studie u zdravých dobrovolníků a pacientů se stabilním a nestabilním srdečním selháním prokázaly na dávce závislý účinek levosimendanu podávaného intravenózně jako nasycovací dávka (3 µg/kg až 24 µg/kg) a kontinuální infuze (0,05 až 0,2 µg/kg/min). Ve srovnání s placebem levosimendan zvýšil srdeční výdej, tepový objem, ejekční frakci a srdeční frekvenci a snížil systolický krevní tlak, diastolický krevní tlak, tlak v zaklínění plicních kapilár, tlak v pravé síni a periferní vaskulární odpor.

Infuze levosimendanu zvyšuje koronární průtok krve u pacientů v rekonvalescenci po koronární operaci a zlepšuje perfuzi myokardu u pacientů se srdečním selháním. Těchto výhod je dosaženo bez výrazného zvýšení spotřeby kyslíku myokardem. Léčba infuzí levosimendanu významně snižuje cirkulující hladiny endotelinu-1 u pacientů s městnavým srdečním selháním. Při doporučených rychlostech infuze nezvyšuje plazmatické hladiny katecholaminů.

Klinické studie u akutního srdečního selhání

Levosimendan byl hodnocen v klinických studiích zahrnujících více než 2800 pacientů se srdečním selháním. Účinnost a bezpečnost levosimendanu při léčbě akutního de byla hodnocena v následujících randomizovaných, dvojitě zaslepených, mezinárodních klinických studiích:

Program REVIVE

REVIVE I

Ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované pilotní studii se 100 pacienty s akutní dekompenzací chronického srdečního selhání, kteří dostávali 24hodinovou infuzi levosimendanu, byla, v porovnání s pacienty léčenými standardními postupy a placebem, zaznamenána pozitivní odpověď na léčbu, která byla definována kombinovaným cílem.

REVIVE II

Dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná pivotní studie se 600 pacienty, kterým byla podávána 10minutová nasycovací dávka 6–12 µg/kg, po níž následovala protokolem specifikovaná stupňovitá titrace levosimendanu na 0,05–0,2 µg/kg/min do 24 hodin, což přineslo přínos v klinickém stavu u pacientů s akutním dekompenzovaným srdečním selháním, kteří zůstali dušní po intravenózní diuretické léčbě.

Klinický program REVIVE byl navržen tak, aby porovnal účinnost levosimendanu ve spojení se léčebnými standardy proti placebo ve spojení s léčebnými standardy.

Kritéria pro zařazení zahrnovala pacienty hospitalizované s akutním dekompenzovaným srdečním selháním, ejekční frakcí levé komory menší nebo rovnou 35 % během předchozích 12 měsíců a klidovou dyspnoe. Všechny základní terapie byly povoleny, s výjimkou intravenózního milrinonu. Kritéria pro vyloučení ze studie zahrnovala těžkou obstrukci výtokového traktu komor, kardiogenní šok, systolický krevní tlak ≤ 90 mmHg nebo srdeční frekvenci ≥ 120 tepů za minutu (přetrvávající alespoň pět minut) nebo požadavek na mechanickou ventilaci.

Výsledky primárního cílového ukazatele ukázaly, že větší část pacientů byla kategorizována jako zlepšená a menší část pacientů byla kategorizována jako zhoršená (hodnota p 0,015), jak bylo měřeno klinickým složeným cílovým parametrem odrážejícím trvalé přínosy pro klinický stav ve třech časových bodech: šest hodin, 24 hodin a pět dní. Natriuretický peptid typu B byl významně snížen oproti placebo a standardní péči po 24 hodinách a po pěti dnech (hodnota p = 0,001).

Skupina s levosimendanem měla po 90 dnech mírně vyšší, i když ne statisticky významnou, úmrtnost ve srovnání s kontrolní skupinou (15 % vs. 12 %). Post hoc analýzy identifikovaly systolický krevní tlak < 100 mmHg nebo diastolický krevní tlak < 60 mmHg na začátku studie jako faktory zvyšující riziko úmrtnosti.

SURVIVE

Dvojitě zaslepená, multicentrická, double-dummy paralelní studie srovnávající levosimendan s dobutaminem hodnotila 180denní mortalitu u 1327 pacientů s akutní dekompenzací srdečního selhání, kteří vyžadovali další léčbu po nedostatečné odpovědi na intravenózní diuretika nebo vazodilatancia. Populace pacientů byla obecně podobná pacientům ve studii REVIVE II. Byli však zahrnuti pacienti bez předchozí anamnézy srdečního selhání (např. akutní infarkt myokardu), stejně jako pacienti vyžadující mechanickou ventilaci. Přibližně 90 % pacientů vstoupilo do studie kvůli klidové dušnosti.

Výsledky SURVIVE neprokázaly statisticky významný rozdíl mezi levosimendanem a dobutaminem v mortalitě ze všech příčin po 180 dnech {Hazard Ratio = 0,91 (95% CI [0,74, 1,13] p-hodnota 0,401)}. U levosimendanu však byla numerická výhoda v mortalitě 5. den (4 % levosimendan vs. 6 % dobutamin). Tato výhoda přetrvávala po dobu 31 dnů (12 % levosimendan vs. 14 % dobutamin) a byla nejvýraznější u těch jedinců, kteří dostávali základní léčbu betablokatory. V obou léčebných skupinách pacienti s nízkým výchozím krevním tlakem zaznamenali vyšší míru úmrtnosti než pacienti s vyšším výchozím krevním tlakem.

LIDO

Bylo prokázáno, že levosimendan vede k na dávce závislému zvýšení srdečního výdeje a tepového objemu a také k na dávce závislému snížení tlaku v zaklínění plicních kapilár, středního arteriálního tlaku a celkového periferního odporu.

Ve dvojitě zaslepené multicentrické studii bylo 203 pacientů s těžkým srdečním selháním s nízkým výdejem (ejekční frakce $\leq 0,35$, srdeční index $< 2,5$ l/min/m², tlak v zaklínění plicnice (PCWP) > 15 mmHg) a potřebují inotropní podporu dostávala levosimendan (nasycovací dávka 24 mikrogramů/kg/min po dobu 10 minut s následnou kontinuální infuzí 0,1–0,2 µg/kg/min) nebo dobutamin (5–10 µg/kg/min) po dobu 24 hodin. Etiologie srdečního selhání byla ischemická u 47 % pacientů; 45 % mělo idiopatickou dilatační kardiomyopatii. 76 % pacientů mělo klidovou dušnost. Hlavní vylučovací kritéria zahrnovala systolický krevní tlak pod 90 mmHg a srdeční frekvenci nad 120 tepů za minutu. Primárním cílovým parametrem bylo zvýšení srdečního výdeje o ≥ 30 % a současné snížení PCWP o ≥ 25 % za 24 hodin. Toho bylo dosaženo u 28 % pacientů léčených levosimendanem ve srovnání s 15 % po léčbě dobutaminem (p=0,025). U 68 % symptomatických pacientů došlo po léčbě levosimendanem ke zlepšení skóre dušnosti ve srovnání s 59 % po léčbě dobutaminem. Zlepšení skóre únavy bylo 63 % po léčbě levosimendanem a 47 % po léčbě dobutaminem. 31denní mortalita ze všech příčin byla 7,8 % u levosimendanu a 17 % u pacientů léčených dobutaminem.

RUSSLAN

V další dvojitě zaslepené multicentrické studii prováděné především za účelem vyhodnocení bezpečnosti bylo 504 pacientů s dekompenzovaným srdečním selháním po akutním infarktu myokardu, u kterých bylo zjištěno, že vyžadují inotropní podporu, léčeno levosimendanem nebo placebem po dobu 6 hodin. Mezi léčebnými skupinami nebyly žádné významné rozdíly ve výskytu hypotenze a ischemie.

Při retrospektivní analýze studií LIDO a RUSSLAN nebyl pozorován žádný nepříznivý účinek na přežití do 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 kardiochirurgický výkon byl při navození anestezie pacientům zahájena infuze levosimendanu (0,2 µg/kg/min po dobu 60 minut, poté 0,1 µg/kg/min po dobu 23 hodin) s předoperační ejekční frakcí levé komory menší nebo rovnou 35 %. Studie nesplnila složené primární cílové parametry. 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 ve 24,5 % ve skupině s placebem (upravený OR, 1,00; 99% CI, 0,66 až 1,54). Dvousložkový primární cílový bod (smrt do 30. dne nebo použití mechanického zařízení na podporu srdeční činnosti do 5. dne) se vyskytl u 13,1 % ve skupině s levosimendanem a u 11,4 % ve skupině s placebem (upravený poměr šancí, 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 iniciovaná zkoušejícím zahrnujícím 336 dospělých pacientů s $LVEF \leq 40$ % plánovanou na podstoupení bypassu koronární arterie (s nebo bez operace chlopně). Infuze levosimendanu 0,1 µg/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 pomocných zařízení pro oběh v pooperačním období nebo potřeba terapie náhrady ledvin. Primární cílový bod se vyskytl u 52 % pacientů s levosimendanem a 61 % pacientů s placebem (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

Obecně

Farmakokinetika levosimendanu je lineární při dávkovacím rozmezí 0,05–0,2 µg/kg/min.

Distribuce

Distribuční objem levosimendanu (V_{ss}) je cca 0,2 l/kg. Levosimendan se z 97–98 % váže na plazmatické proteiny, především na albumin. Pro OR-1855 a OR-1896 jsou průměrné hodnoty vazby na proteiny u pacientů 39 %, respektive 42 %.

Biotransformace

Levosimendan je kompletně metabolizován a zanedbatelné množství nezměněného původního léčiva je vylučováno močí a stolicí. Levosimendan je primárně metabolizován konjugací na neaktivní cyklický nebo N-acetylovaný cysteinylglycin a konjugáty cysteinu. Přibližně 5 % dávky levosimendanu je metabolizováno ve střevě redukcí na aminofenylpyridazinon (OR-1855), který je po reabsorpci metabolizován N-acetyltransferázou na aktivní metabolit OR-1896. Úroveň acetylace je dána geneticky. U rychlých acetylátorů jsou koncentrace metabolitu OR-1896 mírně vyšší než u pomalých acetylátorů. To však nemá žádný vliv na klinický hemodynamický účinek při doporučených dávkách.

V systémové cirkulaci jsou jedinými významnými detekovatelnými metabolity po podání levosimendanu OR-1855 a OR-1896. Tyto metabolity in vivo dosáhnou rovnováhy jako výsledek acetylačních a deacetylačních metabolických drah, které jsou řízeny N-acetyltransferázou-2, polymorfním enzymem. U pomalých acetylátorů převažuje metabolit OR-1855, zatímco u rychlých acetylátorů převažuje metabolit OR-1896. Součet expozic pro dva metabolity je podobný mezi pomalými a rychlými acetylátory a mezi těmito dvěma skupinami není žádný rozdíl v hemodynamických účincích. Těmto metabolitům se připisují prodloužené hemodynamické účinky (trvající až 7–9 dní po přerušení 24hodinové infuze levosimendanu).

Studie *in vitro* ukázaly, že levosimendan, OR-1855 a OR-1896 neinhibují CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 nebo CYP3A4 v koncentracích dosažených při doporučeném dávkování. Kromě toho levosimendan neinhibuje CYP1A1 a OR-1855 ani OR-1896 neinhibují

CYP2C8 nebo CYP2C9. Levosimendan se ukázal jako inhibitor CYP2C8 in vitro (viz bod 4.5.). Výsledky studií lékových interakcí u lidí s warfarinem, felodipinem a itakonazolem potvrdily, že levosimendan neinhibuje CYP3A4 ani CYP2C9 a metabolismus levosimendanu není ovlivněn inhibitory CYP3A.

Eliminace

Clearance levosimendanu je okolo 3,0 ml/min/kg a poločas je asi 1 hodina. 54 % dávky je eliminováno močí a 44 % stolicí. Více než 95 % dávky se vyloučí během jednoho týdne. Zanedbatelné množství (< 0,05 % dávky) se vylučuje jako nezměněný levosimendan močí. Cirkulující metabolity OR-1855 a OR-1896 se tvoří a eliminují pomalu. Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo asi 2 dny po ukončení infuze levosimendanu. Poločasy metabolitů jsou asi 75–80 hod. OR-1855 a OR-1896 podléhají konjugaci nebo renální filtraci a jsou vylučovány převážně močí.

Zvláštní populace

Pediatrická populace:

Levosimendan nemá být podáván pediatrickým pacientům (viz bod 4.4).

Omezená data naznačují, že farmakokinetika levosimendanu po jedné dávce u dětí (ve věku 3 měsíců až 6 let) je podobná jako u dospělých. Farmakokinetika aktivního metabolitu nebyla u dětí studována.

Porucha funkce ledvin:

Farmakokinetika levosimendanu byla studována u subjektů s různým stupněm poškození ledvin, u kterých nedošlo k srdečnímu selhání. Expozice levosimendanu byla podobná u subjektů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin a u subjektů podstupujících hemodialýzu, zatímco expozice levosimendanu může být mírně nižší u subjektů s těžkým poškozením ledvin.

Ve srovnání se zdravými jedinci se nevázaná frakce levosimendanu zdála být mírně zvýšená a AUC metabolitů (OR-1855 a OR-1896) byly až o 170 % vyšší u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin a pacientů podstupujících hemodialýzu. Předpokládá se, že účinky lehké a středně těžké poruchy ledvin na farmakokinetiku OR-1855 a OR-1896 budou menší než účinky těžké poruchy funkce ledvin.

Levosimendan není dialyzovatelný. Zatímco OR-1855 a OR-1896 jsou dialyzovatelné, dialyzační clearance jsou nízké (přibližně 8-23 ml/min) a čistý účinek 4hodinové dialýzy na celkovou expozici těmto metabolitům je malý.

Porucha funkce jater:

Nebyly zjištěny žádné rozdíly ve farmakokinetice nebo vazbě levosimendanu na proteiny u subjektů s lehkou nebo středně těžkou cirhózou oproti zdravým subjektům.

Farmakokinetika levosimendanu, OR-1855 a OR-1896 je podobná u zdravých jedinců a jedinců se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída B), s tou výjimkou, že poločasy eliminace OR-1855 a OR-1896 jsou mírně prodlouženy u jedinců 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 hmotnosti.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Konvenční studie obecné toxicity a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka při krátkodobém používání.

Ve studiích na zvířatech nebyl levosimendan teratogenní, ale způsobil celkové snížení stupně osifikace u plodů potkanů a králíků s anomálním vývojem supraokcipitální kosti u králíka. Při podávání před a během časně březosti levosimendan snižoval fertilitu (snižoval počet žlutých tělísek a implantací) a vykazoval vývojovou toxicitu (snížil počet mláďat na vrh a zvýšil počet časných resorpcí a postimplantačních ztrát) u samic potkana. Účinky byly pozorovány při hladinách klinické expozice. Ve studiích na zvířatech byl levosimendan vylučován do mateřského mléka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Povidon
Kyselina citrónová
Bezvodý ethanol

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců

Po naředění

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

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím jsou odpovědností uživatele a normálně tato doba nemá být delší než 24 hodin při 2 °C – 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. Doba skladování a použití po naředění nemá nikdy přesáhnout 24 hodin.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Barva koncentrátu se může během skladování změnit na oranžovou, ale nedochází ke ztrátě účinnosti a produkt lze používat až do uvedeného data expirace, pokud byly dodrženy pokyny pro skladování.

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

- Skleněná injekční lahvička třídy I
- Chlorbutylový pryžový uzávěr s fluoropolymerovým povlakem a odklápěcím víčkem „flip-off“.

Velikosti balení

- 1, 4, 10 injekčních lahviček po 5 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pouze k jednorázovému podání.

Levosimendan Kabi se nesmí ředit na vyšší koncentrace než je 0,05 mg/ml, jak je uvedeno níže, jinak může dojít k opalescenci a precipitaci.

Stejně jako u všech parenterálních léčivých přípravků před podáním naředěný roztok vizuálně zkontrolujte, zda neobsahuje částice a zda-li nezměnil barvu.

K přípravě infuze 0,025 mg/ml smíchejte 5 ml Levosimendan Kabi s 500 ml 5% roztoku glukózy.

K přípravě infuze 0,05 mg/ml smíchejte 10 ml Levosimendan Kabi s 500 ml 5% roztoku glukózy.

Následující léčivé přípravky mohou být podávány současně přípravkem Levosimendan Kabi jednou intravenózní linkou:

- Furosemid 10 mg/ml
- Digoxin 0,25 mg/ml
- Glyceryltrinitrát 0,1 mg/ml

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fresenius Kabi s.r.o., Na Strži 1702/65, Nusle, 14000 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

41/309/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. 2. 2022

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

9. 2. 2023