

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Levosimendan Kabi, 2,5 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy 1 ml koncentratu zawiera 2,5 mg lewozymendanu (*Levosimendanum*).
Jedna fiolka 5 ml zawiera 12,5 mg lewozymendanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: etanol

Ten produkt leczniczy zawiera 785 mg/ml etanolu, tzn. 98% objętościowych etanolu (alkoholu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Koncentrat jest przejrzystym, żółtym do pomarańczowego roztworem do rozcieńczenia przed podaniem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Levosimendan Kabi jest wskazany do krótkotrwałego leczenia ostrej, zdekompensowanej, ciężkiej przewlekłej niewydolności serca (ADHF, ang. acutely decompensated severe chronic heart failure) w sytuacjach, gdy konwencjonalna terapia nie jest wystarczająca oraz w przypadkach, gdy za właściwe uważa się zastosowanie leków o działaniu inotropowym dodatnim (patrz punkt 5.1).

Levosimendan Kabi jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Levosimendan Kabi jest przeznaczony do stosowania wyłącznie w szpitalach. Produkt leczniczy należy podawać w warunkach szpitalnych, gdzie dostępny jest odpowiedni sprzęt monitorujący oraz specjalistyczna pomoc w zakresie stosowania leków o działaniu inotropowym.

Dawkowanie

Dawkę oraz czas trwania leczenia należy dostosować indywidualnie do stanu klinicznego pacjenta i odpowiedzi na leczenie.

Leczenie należy rozpocząć od infuzji dawki nasycającej 6-12 mikrogramów/kg mc. przez 10 minut, a następnie zastosować infuzję ciągłą 0,1 mikrograma/kg mc./min (patrz punkt 5.1). Mniejsza dawka nasycająca, wynosząca 6 mikrogramów/kg mc., zalecana jest u pacjentów stosujących jednocześnie dożylnie leki rozszerzające naczynia lub leki o działaniu inotropowym lub oba rodzaje leków na początku infuzji. Większa dawka nasycająca w tym zakresie wywoła silniejszą odpowiedź hemodynamiczną, ale może wiązać się z przejściową zwiększoną częstością występowania działań niepożądanych. Odpowiedź pacjenta należy ocenić, podając dawkę nasycającą lub w ciągu 30 do 60 minut od dostosowania dawki oraz zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Jeśli odpowiedź zostanie uznana za nadmierną (niedociśnienie tętnicze, tachykardia), szybkość infuzji można zmniejszyć do 0,05 mikrograma/kg mc./min lub przerwać infuzję (patrz punkt 4.4). Jeśli dawka

początkowa jest tolerowana i większe działanie hemodynamiczne jest pożądane, można zwiększyć szybkość infuzji do 0,2 mikrograma/kg mc./min.

Zalecany czas trwania infuzji u pacjentów z ostrą, zdekompensowaną, ciężką przewlekłą niewydolnością serca wynosi 24 godziny. Nie zaobserwowano oznak rozwinięcia tolerancji ani efektu odbicia po przerwaniu infuzji lewozymendanu. Działanie hemodynamiczne utrzymuje się co najmniej przez 24 godziny i może być obserwowane do 9 dni po przerwaniu 24-godzinnej infuzji (patrz punkt 4.4).

Doświadczenie w stosowaniu wielokrotnych dawek lewozymendanu jest ograniczone. Doświadczenie w jednoczesnym stosowaniu leków działających na naczynia, w tym leków o działaniu inotropowym (z wyjątkiem digoksyny), jest ograniczone. W programie REVIVE (Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy) mniejsza dawka nasycająca (6 mikrogramów/kg mc.) podawana była jednocześnie z podstawowymi lekami działającymi na naczynia (patrz punkt 4.4, 4.5 i 5.1).

Monitorowanie leczenia

Zgodnie z obowiązującą praktyką lekarską, podczas leczenia należy monitorować EKG, ciśnienie krwi oraz tętno, a także mierzyć ilość wydalanego moczu w jednostce czasu. Zaleca się monitorowanie tych parametrów przez przynajmniej 3 dni po zakończeniu infuzji lub do momentu, aż stan pacjenta będzie stabilny klinicznie (patrz punkt 4.4). U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby zaleca się kontrolę przez co najmniej 5 dni.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Levosimendan Kabi u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Produktu leczniczego Levosimendan Kabi nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) (patrz punkt 4.3, 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Levosimendan Kabi u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, chociaż nie jest konieczne dostosowanie dawki do potrzeb tych pacjentów.

Produktu leczniczego Levosimendan Kabi nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3, 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego Levosimendan Kabi nie należy podawać dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz pkt 4.4 i 5.2).

Sposób podawania

Levosimendan Kabi należy rozcieńczyć przed podaniem (patrz punkt 6.6).

Roztwór jest przeznaczony wyłącznie do infuzji dożyłnej i może być podawany obwodowo lub centralnie.

W tabeli 1. przedstawiono szczegółowo szybkość infuzji produktu leczniczego Levosimendan Kabi o stężeniu 0,05 mg/ml, zarówno dla dawki nasycającej, jak i podtrzymującej:

Tabela 1.

Masa ciała pacjenta (kg)	Dawka nasycająca podawana jest w infuzji dożylniej przez 10 minut, z szybkością (ml/h), jak poniżej		Szybkość infuzji ciągłej (ml/h)		
	Dawka nasycająca 6 mikrogramów/kg mc.	Dawka nasycająca 12 mikrogramów/kg mc.	0,05 mikrograma/kg mc./min	0,1 mikrograma/kg mc./min	0,2 mikrograma/kg mc./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

W tabeli 2. przedstawiono szczegółowo szybkość infuzji produktu leczniczego Levosimendan Kabi o stężeniu 0,025 mg/ml, zarówno dla dawki nasycającej, jak i podtrzymującej:

Tabela 2.

Masa ciała pacjenta (kg)	Dawka nasycająca podawana jest w infuzji dożylniej przez 10 minut, z szybkością (ml/h), jak poniżej		Szybkość infuzji ciągłej (ml/h)		
	Dawka nasycająca 6 mikrogramów/kg mc.	Dawka nasycająca 12 mikrogramów/kg mc.	0,05 mikrograma/kg mc./min	0,1 mikrograma/kg mc./min	0,2 mikrograma/kg mc./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 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężkie niedociśnienie tętnicze i tachykardia (patrz punkt 4.4 i 5.1).
- Znacząca niedrożność mechaniczna wpływająca na napełnianie i (lub) opróżnianie komór serca.
- Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min)
- Ciężka niewydolność wątroby.
- Arytmia typu *torsades de pointes* w wywiadzie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Początkowym działaniem hemodynamicznym stosowania lewozymendanu może być obniżenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, dlatego też lewozymendan należy stosować ostrożnie u pacjentów z niskim początkowym skurczowym lub rozkurczowym ciśnieniem krwi, lub u pacjentów z ryzykiem wystąpienia epizodu niedociśnienia. W przypadku tych pacjentów, zalecane jest stosowanie bardziej ostrożnych schematów dawkowania. Dawkę oraz czas trwania leczenia lekarz dostosowuje indywidualnie do stanu i odpowiedzi pacjenta na leczenie (patrz punkt 4.2, 4.5 i 5.1).

Przed infuzją lewozymendanu należy skorygować ciężką hipowolemię. W przypadku wystąpienia nadmiernych zmian ciśnienia krwi lub częstości akcji serca, należy zmniejszyć szybkość infuzji lub przerwać infuzję.

Nie określono dokładnego czasu trwania wszystkich działań hemodynamicznych, jednak trwają one zwykle przez 7-10 dni. Wynika to częściowo z obecności czynnych metabolitów, które osiągają maksymalne stężenia w osoczu około 48 godzin po zakończeniu infuzji. Zaleca się nieinwazyjne monitorowanie przez co najmniej 4-5 dni po zakończeniu infuzji. Zaleca się monitorowanie pacjenta do momentu, aż nastąpi maksymalny spadek ciśnienia i ciśnienie krwi zacznie z powrotem wzrastać. Może to być konieczne przez okres dłuży niż 5 dni, jeśli są jakiegokolwiek oznaki, że ciśnienie krwi będzie dalej spadać, lecz może trwać także krócej niż 5 dni, jeśli pacjent jest stabilny klinicznie. U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby może być konieczny wydłużony okres monitorowania.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Levosimendan Kabi u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Dostępne są ograniczone dane dotyczące eliminacji czynnych metabolitów produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Zaburzenia czynności nerek mogą prowadzić do zwiększenia stężenia czynnych metabolitów, co może przyczynić się do nasilenia i wydłużenia działania hemodynamicznego (patrz punkt 5.2).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Levosimendan Kabi u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Zaburzenia czynności wątroby mogą prowadzić do wydłużonej ekspozycji na czynne metabolity, co może przyczynić się do nasilenia i wydłużenia działania hemodynamicznego (patrz punkt 5.2). Infuzja dożylna lewozymendanu może powodować zmniejszenie stężenia potasu w surowicy krwi. Dlatego też, należy wyrównać niskie stężenie potasu w surowicy przed podaniem produktu leczniczego Levosimendan Kabi oraz kontrolować stężenie potasu w surowicy podczas leczenia. Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych stosowanych w leczeniu niewydolności serca, może wystąpić zmniejszenie stężenia hemoglobiny i obniżenie hematokrytu. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku pacjentów z chorobą niedokrwinną serca i współistniejącą niedokrwistością.

Levosimendan Kabi należy stosować ostrożnie u pacjentów z tachykardią, migotaniem przedsionków z szybką akcją komór lub arytmiami potencjalnie zagrażającymi życiu.

Doświadczenie w stosowaniu wielokrotnych dawek lewozymendanu jest ograniczone. Doświadczenie w jednoczesnym stosowaniu leków działających na naczynia, w tym leków o działaniu inotropowym (z wyjątkiem digoksyny), jest ograniczone. Korzyści i ryzyko należy oceniać dla każdego pacjenta oddzielnie.

Levosimendan Kabi należy stosować ostrożnie pod ścisłą kontrolą EKG u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca, długim odstępem QTc, niezależnie od etiologii, lub gdy podawany jest jednocześnie z produktami leczniczymi wydłużającymi odstęp QTc (patrz punkt 4.9).

Nie badano zastosowania lewozymendanu u pacjentów we wstrząsie kardiogenym. Brak dostępnych informacji dotyczących stosowania produktu leczniczego Levosimendan Kabi w leczeniu następujących schorzeń: kardiomiopatia restrykcyjna, kardiomiopatia przerostowa, ciężka

niedomykalność zastawki mitralnej, pęknięcie mięśnia sercowego, tamponada mięśnia sercowego oraz zawał prawej komory serca.

Nie należy podawać produktu leczniczego Levosimendan Kabi dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ doświadczenie w stosowaniu lewozymendanu w tej grupie pacjentów jest ograniczone (patrz punkt 5.2).

Doświadczenie w stosowaniu lewozymendanu u pacjentów z ciężką niewydolnością serca, oczekujących na przeszczep serca jest ograniczone.

Ten produkt leczniczy zawiera 3925 mg alkoholu (etanolu bezwodnego) w każdej fiołce 5 ml, co jest równoważne 98% obj. Ilość alkoholu w jednej fiołce 5 ml tego produktu leczniczego jest równoważna 99,2 ml piwa lub 41,3 ml wina.

Szkodliwe dla osób z chorobą alkoholową.

Zawartość alkoholu należy brać pod uwagę u kobiet w ciąży lub karmiących piersią, dzieci i pacjentów z grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci z chorobą wątroby lub padaczką. Alkohol zawarty w tym produkcie leczniczym może zmieniać działania innych produktów leczniczych. Ponieważ ten produkt leczniczy podaje się zwykle powoli przez 24 godziny, działanie alkoholu może być zmniejszone.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Zgodnie z obowiązującą praktyką lekarską, lewozymendan należy stosować ostrożnie, gdy jest podawany z innymi dożylnymi lekami działającymi na naczynia, ze względu na potencjalnie zwiększone ryzyko niedociśnienia (patrz punkt 4.4).

Nie zaobserwowano żadnych interakcji farmakokinetycznych w populacji pacjentów otrzymujących infuzję digoksyny i lewozymendanu. Levosimendan Kabi można stosować u pacjentów otrzymujących leki beta-adrenolityczne, bez utraty skuteczności. Jednoczesne stosowanie monoazotanu izosorbidu i lewozymendanu u zdrowych osób skutkowało znacznym nasileniem hipotonii ortostatycznej.

Badania w warunkach *in vitro* wykazały, że lewozymendan jest inhibitorem CYP2C8 i dlatego nie można wykluczyć, że może on zwiększać ekspozycję na podawane jednocześnie produkty lecznicze metabolizowane głównie przez CYP2C8. Dlatego, jeśli to możliwe, należy unikać jednoczesnego stosowania lewozymendanu z wrażliwymi substratami CYP2C8, takimi jak loperamid, pioglitazon, repaglinid i enzalutamid.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak doświadczeń dotyczących stosowania lewozymendanu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Z tego względu, lewozymendan należy stosować w okresie ciąży tylko w przypadku, gdy oczekiwane korzyści dla matki przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Karmienie piersią

Informacje uzyskane po wprowadzeniu do obrotu wykazują, iż u kobiet karmiących piersią otrzymujących lewozymendan, aktywne metabolity: lewozymendan OR-1896 i OR-1855 przenikają do mleka ludzkiego i są wykrywane w mleku przez co najmniej 14 dni po rozpoczęciu 24-godzinnej infuzji lewozymendanu. Kobiety otrzymujące lewozymendan nie powinny karmić piersią, aby uniknąć potencjalnych działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego u niemowląt.

Płodność

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, dotyczących ostrej, zdekompensowanej ciężkiej przewlekłej niewydolności serca [program REVIVE (Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy)], u 53% pacjentów wystąpiły działania niepożądane, z których najczęstsze to tachykardia komorowa, niedociśnienie tętnicze i ból głowy.

W badaniu klinicznym kontrolowanym dobutaminą, dotyczącym ADHF [badanie SURVIVE (Survival of Patients with Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support)], u 18% pacjentów wystąpiły działania niepożądane, z których najczęstsze to tachykardia komorowa, migotanie przedsionków, niedociśnienie tętnicze, dodatkowe skurcze komorowe, tachykardia i ból głowy.

Tabela 3. prezentuje działania niepożądane zaobserwowane u minimum 1% pacjentów podczas badań klinicznych REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO (Levosimendan Infusion versus Dobutamine), RUSSLAN (Randomized Study on Safety and Effectiveness of Levosimendan in Patients with Left Ventricular Failure after an Acute Myocardial Infarct), 300105 i 3001024. Jeśli częstość występowania któregoś z działań niepożądanych w pojedynczym badaniu była wyższa niż zaobserwowana w pozostałych badaniach, to w tabeli umieszczono wyższą częstość występowania.

Uwzględnione zdarzenia, o co najmniej możliwym związku ze stosowaniem lewozymendanu, przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania, stosując następującą konwencję:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Tabela 3. Podsumowanie działań niepożądanych badanie kliniczne SURVIVE, program REVIVE i połączone badania kliniczne LIDO/RUSSLAN/300105/3001024.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Zalecany termin
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hipokaliemia
Zaburzenia psychiczne	Często	Bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Zawroty głowy
Zaburzenia serca	Bardzo często	Tachykardia komorowa
	Często	Migotanie przedsionków Tachykardia Dodatkowe skurcze komorowe Niewydolność serca Choroba niedokrwienna serca Dodatkowe skurcze
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Niedociśnienie
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Nudności Zaparcia Biegunka Wymioty

Badania diagnostyczne	Często	Zmniejszone stężenie hemoglobiny
-----------------------	--------	----------------------------------

Działania niepożądane po wprowadzeniu do obrotu:

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano występowanie migotania komór u pacjentów otrzymujących lewozymendan.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie lewozymendanu może wywołać niedociśnienie i tachykardię. W badaniach klinicznych z zastosowaniem lewozymendanu, niedociśnienie było skutecznie leczone wazopresorami (np. dopaminą u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca i adrenaliną u pacjentów po operacji serca). Nadmierne obniżenie ciśnienia napełniania serca może osłabić odpowiedź na lewozymendan i może być leczone pozajelitowym podawaniem płynów. Stosowanie dużych dawek (0,4 mikrograma/kg mc./min lub większych) oraz infuzji dożylnych trwających przez 24 godziny, zwiększa częstość akcji serca i czasami wiąże się z wydłużeniem odstępu QTc. W przypadku przedawkowania lewozymendanu, należy rozpocząć ciągłe monitorowanie EKG, inwazyjne monitorowanie hemodynamiczne oraz powtarzać oznaczenia stężeń elektrolitów w surowicy krwi. Przedawkowanie lewozymendanu prowadzi do zwiększenia stężenia czynnych metabolitów w osoczu, co może prowadzić do nasilonego i długotrwałego wpływu na częstość akcji serca, wymagającego odpowiedniego wydłużenia okresu obserwacji.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki pobudzające układ sercowo-naczyniowy (leki uwrażliwiające komórki na działanie jonów wapnia), kod ATC: C01CX08.

Działanie farmakodynamiczne

Lewozymendan zwiększa wrażliwość białek kurczliwych na wapń, wiążąc się z troponiną C serca w sposób zależny od wapnia. Lewozymendan zwiększa siłę skurczu, lecz nie zaburza relaksacji komór serca. Ponadto, lewozymendan otwiera ATP-zależne kanały potasowe w mięśniach gładkich naczyń krwionośnych, wywołując w ten sposób rozszerzenie tętniczych naczyń oporowych i wieńcowych oraz żylnych naczyń objętościowych. W warunkach *in vitro* lewozymendan jest selektywnym inhibitorem fosfodiesterazy III. Znaczenie tego w stężeniach terapeutycznych jest niejasne.

U pacjentów z niewydolnością serca, dodatnie działanie inotropowe i rozszerzające naczynia krwionośne lewozymendanu skutkuje zwiększeniem siły skurczu oraz zmniejszeniem obciążenia wstępnego i następczego, nie wpływając negatywnie na rozkurczanie. Lewozymendan pobudza ogłuszony mięsień sercowy u pacjentów po przeszłój śródnaczyniowej angioplastyce wieńcowej (ang. percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA) lub leczeniu trombolitycznym.

Badania hemodynamiczne na zdrowych ochotnikach i na pacjentach ze stabilną i niestabilną niewydolnością serca wykazały, zależne od dawki, działanie lewozymendanu podawanego dożylnie w dawce nasycającej (od 3 mikrogramów/kg mc. do 24 mikrogramów/kg mc.) i w infuzji ciągłej (od 0,05 do 0,2 mikrograma/kg mc./min). W porównaniu do placebo, lewozymendan zwiększył pojemność minutową serca i objętość wyrzutową, frakcję wyrzutową oraz częstość akcji serca, a także zmniejszył skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi, ciśnienie zaklinowania płucnych naczyń włosowatych, ciśnienie w prawym przedsionku i obwodowy opór naczyniowy.

Infuzja lewozymendanu zwiększa przepływ wieńcowy krwi u pacjentów po operacji naczyń wieńcowych i poprawia perfuzję mięśnia sercowego u pacjentów z niewydolnością serca. Korzyści te osiąga się bez znacznego zwiększenia zużycia tlenu przez serce. Leczenie z zastosowaniem infuzji dożylniej lewozymendanu znacznie zmniejsza stężenie krążącej endoteliny-1 u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca. W zalecanych szybkościach infuzji nie powoduje zwiększenia stężenia amin katecholowych w osoczu.

Badania kliniczne stosowania lewozymendanu w ostrej niewydolności serca

W badaniach klinicznych lewozymendanu wzięło udział ponad 2800 pacjentów z niewydolnością serca. Skuteczność i bezpieczeństwo lewozymendanu w leczeniu ADHF oceniano w następujących randomizowanych, podwójnie zaślepionych, wielonarodowych badaniach klinicznych:

Program REVIVE

REVIVE I

W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu pilotażowym u 100 pacjentów z ADHF otrzymujących 24-godziną infuzję lewozymendanu zaobserwowano korzystną odpowiedź, ocenioną w klinicznym złożonym punkcie końcowym w porównaniu do placebo ze standardową opieką.

REVIVE II

Podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie kluczowe na 600 pacjentach, którym przez 10 minut podawano nasycającą dawkę 6-12 mikrogramów/kg mc., a następnie określone przez protokół stopniowe miareczkowanie lewozymendanu do 0,05-0,2 mikrograma/kg mc./min do 24 godzin, co zapewniło poprawę statusu klinicznego pacjentów z ADHF, którzy po dożylniej terapii diuretykami nadal odczuwali duszności.

Program kliniczny REVIVE został zaplanowany, by porównać skuteczność lewozymendanu ze standardową opieką do placebo ze standardową opieką w leczeniu ADHF.

Kryteria włączenia do badania obejmowały pacjentów hospitalizowanych z ADHF, frakcją wyrzutową lewej komory mniejszą lub równą 35% w ciągu ostatnich 12 miesięcy oraz dusznością spoczynkową. Wszystkie podstawowe metody leczenia były dozwolone, z wyjątkiem dożylnego podawania milrinonu. Kryteria wyłączenia z badania obejmowały: ciężkie zwężenie dróg odpływu z komór serca, wstrząs kardiogeny, ciśnienie skurczowe ≤ 90 mmHg lub częstość akcji serca ≥ 120 uderzeń na minutę (utrzymująca się przez przynajmniej 5 minut), lub konieczność mechanicznej wentylacji pacjenta.

Wyniki uzyskane w głównym punkcie końcowym wykazały, że u większego odsetka pacjentów uzyskano poprawę, a u mniejszego pogorszenie stanu ($p=0,015$), jak oceniono w klinicznym złożonym punkcie końcowym, uwzględniającym długotrwały korzystny wpływ na stan kliniczny w ciągu trzech punktów czasowych: 6 godzin, 24 godziny i 5 dni. Poziom natriuretycznego peptydu typu B został istotnie obniżony w porównaniu do placebo ze standardową opieką po 24 godzinach i w ciągu 5 dni ($p=0,001$).

Odsetek zgonów do 90. dnia był nieco wyższy, choć nieistotny statystycznie w grupie otrzymującej lewozymendan w porównaniu z grupą kontrolną (15% vs. 12%). Analiza *post hoc* wykazała, że ciśnienie skurczowe < 100 mmHg lub rozkurczowe < 60 mmHg w punkcie początkowym są czynnikami zwiększającymi ryzyko śmierci.

SURVIVE

W prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, podwójnie maskowanym, w grupach równoległych, wielośrodkowym badaniu porównującym lewozymendan i dobutaminę określono śmiertelność w ciągu 180 dni wśród 1327 pacjentów z ADHF, którzy wymagali dodatkowego leczenia po niedostatecznej odpowiedzi na dożylnie diuretyki lub leki rozszerzające naczynia krwionośne. Populacja pacjentów była ogólnie podobna do pacjentów uczestniczących w badaniu REVIVE II. Jednak, pacjenci bez niewydolności serca w wywiadzie zostali włączeni do badania (np. ostry zawał mięśnia sercowego), podobnie jak pacjenci wymagający mechanicznej wentylacji. Około 90% pacjentów wzięło udział w badaniu ze względu na duszność spoczynkową.

Wyniki badania SURVIVE nie wykazały statystycznie istotnych różnic między lewozymendanem a dobutaminą w przypadku zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w ciągu 180 dni {HR, ang. Hazard ratio, współczynnik ryzyka =0,91 (przedział ufności 95% [0,74; 1,13] p =0,401)}. Jednak, w dniu 5. lewozymendan miał przewagę liczbową pod względem śmiertelności (4% dla lewozymendanu do 6% dla dobutaminy). Przewaga utrzymywała się przez okres 31 dni (12% dla lewozymendanu do 14% dla dobutaminy) i była bardziej widoczna wśród osób otrzymujących podstawowe leczenie lekami beta-adrenolitycznymi. W obu leczonych grupach, wśród pacjentów z niskim ciśnieniem krwi w punkcie początkowym, zaobserwowano większy odsetek zgonów niż u pacjentów z wyższym początkowym ciśnieniem krwi.

LIDO

W badaniu wykazano, że lewozymendan prowadzi do zależnego od dawki zwiększenia pojemności minutowej serca i rzutu skurczowego serca, jak również do zależnego od dawki spadku ciśnienia zaklinowania płucnych naczyń włosowatych, średniego ciśnienia tętniczego i całkowitego oporu obwodowego.

W podwójnie zaślepionym, wielośrodkowym badaniu, 203 pacjentów z ciężką niewydolnością serca z małą pojemnością minutową serca (frakcja wyrzutowa $\leq 0,35$; wskaźnik sercowy $< 2,5$ l/min/m²; ciśnieniem zaklinowania w płucnych naczyniach włosowatych (PCWP, ang. pulmonary capillary wedge pressure,) > 15 mmHg) i wymagających wsparcia inotropowego, otrzymywało lewozymendan (dawka nasycająca 24 mikrogramy/kg mc. przez 10 minut, a następnie infuzję ciągłą w dawce 0,1-0,2 mikrograma/kg mc./min) lub dobutaminę (5-10 mikrogramów/kg mc./min) przez 24 godziny. U 47% pacjentów występowała niewydolność serca o etiologii niedokrwiennej, a 45% pacjentów miało idiopatyczną kardiomiopatię rozstrzeniową. 76% pacjentów miało duszność spoczynkową. Do głównych kryteriów wyłączenia zaliczano: ciśnienie skurczowe poniżej 90 mmHg i częstość akcji serca przekraczającą 120 uderzeń na minutę. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił wzrost pojemności minutowej serca o $\geq 30\%$ oraz równoczesne obniżenie ciśnienia zaklinowania o $\geq 25\%$ po 24 godzinach. Parametry te osiągnięto u 28% pacjentów leczonych lewozymendanem, w porównaniu do 15% pacjentów leczonych dobutaminą (p =0,025). U 68% pacjentów z dolegliwościami zaobserwowano zmniejszenie duszności po leczeniu lewozymendanem, w porównaniu do 59% po leczeniu dobutaminą. Zmniejszenie zmęczenia po leczeniu lewozymendanem i dobutaminą zaobserwowano u odpowiednio 63% i 47% pacjentów. Odsetek zgonów z jakiegokolwiek przyczyny do 31. dnia wynosił 7,8% dla pacjentów leczonych lewozymendanem i 17% dla pacjentów leczonych dobutaminą.

RUSSLAN

W kolejnym podwójnie zaślepionym, wielośrodkowym badaniu, przeprowadzonym głównie w celu oceny bezpieczeństwa, 504 pacjentów z niewyrównaną niewydolnością serca po ostrym zawał mięśnia sercowego, którzy według oceny wymagali wsparcia inotropowego, otrzymywało lewozymendan lub placebo przez 6 godzin. Nie zaobserwowano istotnych różnic w częstości występowania niedociśnienia i niedokrwienia pomiędzy grupami.

W analizie retrospektywnej badań LIDO i RUSSLAN nie zaobserwowano żadnego niekorzystnego wpływu na przeżywalność do 6 miesięcy.

Badania kliniczne zastosowania lewozymendanu w kardiochirurgii

Poniżej przedstawiono dwa z największych badań kontrolowanych placebo.

LEVO-CTS

W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu z udziałem 882 pacjentów poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym, podawanie lewozymendanu (0,2 mikrograma/kg mc./min przez 60 min, a następnie 0,1 mikrograma/kg mc./min przez 23 godziny) rozpoczęto podczas indukcji znieczulenia u pacjentów z przedoperacyjną frakcją wyrzutową lewej komory mniejszą lub równą 35%. Badanie nie spełniło złożonych pierwszorzędowych punktów końcowych. Czteroskładnikowy pierwszorzędowy punkt końcowy (zgon do 30. dnia, nerkozastępcza terapia do 30. dnia, okołooperacyjny zawał mięśnia sercowego do 5. dnia lub zastosowanie mechanicznego urządzenia wspomagającego pracę serca do 5. dnia) wystąpił u 24,5% w grupie otrzymującej lewozymendan oraz u 24,5% w grupie placebo (skorygowany OR, 1,00; 99% CI, 0,66 do 1,54). Dwuskładnikowy pierwszorzędowy punkt końcowy (zgon do 30. dnia lub użycie mechanicznego urządzenia wspomagającego pracę serca do 5. dnia) wystąpił u 13,1% w grupie lewozymendanu i u 11,4% w grupie placebo (skorygowany iloraz szans 1,18; 96% CI 0,76 do 1,82). Po 90 dniach, zgon wystąpił u 4,7% pacjentów w grupie lewozymendanu i 7,1% w grupie placebo (nieskorygowany współczynnik ryzyka, 0,64; 95% CI, 0,37 do 1,13). Niedociśnienie zaobserwowano u 36% w grupie lewozymendanu i u 33% w grupie placebo. Migotanie przedsionków zaobserwowano u 38% w grupie lewozymendanu i 33% w grupie placebo.

LICORN

W zainicjowanym przez badacza, wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, uczestniczyło 336 dorosłych pacjentów z LVEF \leq 40% zakwalifikowanych do zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego (z operacją zastawki lub bez). Infuzję lewozymendanu 0,1 mikrograma/kg mc./min, bez dawki nasycającej, podawano przez 24 godziny po indukcji znieczulenia. Pierwszorzędowym punktem końcowym było połączenie infuzji amin katecholowych trwającej dłużej niż 48 godzin, konieczności stosowania mechanicznych urządzeń wspomagających krążenie w okresie pooperacyjnym lub konieczność leczenia nerkozastępczego. Pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 52% pacjentów otrzymujących lewozymendan i 61% pacjentów otrzymujących placebo (bezwzględna różnica ryzyka, -7%; 95% CI, -17% do 3%). Szacowane 10% zmniejszenie ryzyka było głównie związane z koniecznością infuzji amin katecholowych po 48 godzinach.

Śmiertelność po 180 dniach wyniosła 8% w grupie lewozymendanu i 10% w grupie placebo. Niedociśnienie zaobserwowano u 57% w grupie lewozymendanu i u 48% w grupie placebo. Migotanie przedsionków obserwowano u 50% w grupie lewozymendanu i 40% w grupie placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólne

Farmakokinetyka lewozymendanu jest liniowa w zakresie dawek terapeutycznych 0,05-0,2 mikrograma/kg mc./min.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji lewozymendanu (V_{ss}) wynosi ok. 0,2 l/kg mc.. Lewozymendan w 97-98% wiąże się z białkami osocza, głównie z albuminą. Dla OR-1855 i OR-1896 (czynnych metabolitów) wskaźnik wiązania się z białkami wynosi odpowiednio 39% i 42%.

Metabolizm

Lewozymendan jest całkowicie metabolizowany i pomijalnie małe ilości macierzystego produktu leczniczego w niezmienionej postaci są wydalane z moczem i kałem. Lewozymendan metabolizowany jest głównie przez sprzężenie z nieaktywną cykliczną lub N-acetylowaną cysteinyloglicyną i koniugatami cysteiny. Około 5% lewozymendanu metabolizowane jest w jelicie przez redukcję do czynnych metabolitów, aminofenylopirydazyonu (OR-1855), który po ponownej absorpcji jest metabolizowany przez N-acetylotransferazę do OR-1896. Stopień acetylacji uwarunkowany jest genetycznie. U osób zdolnych do szybkiej acetylacji stężenie metabolitu OR-1896 jest nieco wyższe,

niż u osób acetylujących wolniej. Jednak nie wpływa to na działanie hemodynamiczne produktu leczniczego w zalecanych dawkach.

Po podaniu lewozymendanu jedynymi istotnymi wykrywanymi w krążeniu dużym metabolitami są OR-1855 i OR-1896. W warunkach *in vivo* metabolity te osiągają równowagę w wyniku metabolicznych szlaków acetylacji i deacetylacji, które są kontrolowane przez enzym polimorficzny N-acetylotransferazę 2. U osób acetylujących wolno dominuje metabolit OR-1855, natomiast u osób acetylujących szybko – OR-1896. Ogólna ekspozycja na obydwa metabolity jest podobna u osób wolno i szybko acetylujących i nie ma również różnicy w działaniu hemodynamicznym pomiędzy tymi grupami. Wydłużone działanie hemodynamiczne (trwające do 7-9 dni po przerwaniu 24-godzinnej infuzji lewozymendanu) przypisywane jest tym metabolitom.

Badania w warunkach *in vitro* wykazały, że ani lewozymendan, ani jego metabolity OR-1855 i OR-1896, przy stężeniach uzyskiwanych podczas zalecanego dawkowania nie hamują aktywności enzymów CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ani CYP3A4. Ponadto, lewozymendan nie hamuje aktywności CYP1A1, natomiast OR-1855 i OR-1896 nie hamują CYP2C8 i CYP2C9. Badania w warunkach *in vitro* wykazały, że lewozymendan jest inhibitorem CYP2C8 (patrz punkt 4.5). Badania interakcji między produktami leczniczymi przeprowadzone na ludziach, z zastosowaniem warfaryny, felodypiny i itrakonazolu potwierdziły, że lewozymendan nie hamuje aktywności CYP3A4 i CYP2C9 oraz że inhibitory CYP3A nie wpływają na metabolizm lewozymendanu.

Eliminacja

Klirens lewozymendanu wynosi około 3,0 ml/min/kg mc., a okres półtrwania ok. 1 godziny. 54% dawki lewozymendanu wydalane jest z moczem, a 44% z kałem. Ponad 95% dawki wydalane jest w ciągu jednego tygodnia. Pomijalnie małe ilości lewozymendanu (<0,05% dawki) wydalane są w postaci niezmienionej z moczem. Niewielkie ilości metabolitów OR-1855 i OR-1896 tworzą się i są eliminowane z krwioobiegu powoli. Oba metabolity osiągają maksymalne stężenie w osoczu ok. 2 dni po zakończeniu infuzji lewozymendanu. Okres półtrwania tych metabolitów wynosi ok. 75-80 godzin. OR-1855 i OR-1896 ulegają sprzężeniu lub filtracji w nerkach i wydalane są głównie z moczem.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Lewozymendanu nie należy podawać dzieciom i młodzieży (patrz punkt 4.4).

Ograniczone dane dotyczące farmakokinetyki lewozymendanu po zastosowaniu pojedynczej dawki u dzieci (w wieku od 3 miesięcy do 6 lat) są podobne do danych uzyskanych u dorosłych pacjentów. Nie badano farmakokinetyki czynnych metabolitów u dzieci.

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetyka lewozymendanu badana była u pacjentów z różnym stopniem zaburzeń czynności nerek, bez niewydolności serca. Ekspozycja na lewozymendan była podobna u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek oraz u pacjentów poddawanych hemodializie, natomiast u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ekspozycja może być nieco mniejsza.

W porównaniu do osób zdrowych, u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz u pacjentów poddawanych hemodializie niezwiązana frakcja lewozymendanu okazała się nieco zwiększona, a pole pod krzywą stężeń metabolitów (OR-1855 i OR-1896) było większe nawet do 170%. Można sądzić, że wpływ łagodnych i umiarkowanych zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę OR-1855 i OR-1896 będzie mniejszy, niż w przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek.

Lewozymendan nie ulega dializie. Natomiast OR-1855 i OR-1896 ulegają dializie, lecz wartości klirensu dializy są niskie (ok. 8-23 ml/min), a sumaryczny wpływ 4-godzinnej dializy na ogólną ekspozycję na te metabolity jest niewielki.

Zaburzenia czynności wątroby

W porównaniu do osób zdrowych, u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie zaobserwowano różnic w farmakokinetyce lewozymendanu, ani w wiązaniu się z białkami.

Farmakokinetyka lewozymendanu, OR-1855 i OR-1896 jest podobna u osób zdrowych i u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Child-Pugh), z tym wyjątkiem, że okresy półtrwania w fazie eliminacji OR-1855 i OR-1896 były nieco wydłużone u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

Analiza populacji wykazała brak wpływu wieku, pochodzenia etnicznego czy płci na farmakokinetykę lewozymendanu. Jednak, ta sama analiza wykazała, że objętość dystrybucji i całkowity klirens zależą od masy ciała.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane z konwencjonalnych badań dotyczących ogólnej toksyczności i genotoksyczności nie wykazały żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka podczas krótkotrwałego stosowania lewozymendanu.

W badaniach na zwierzętach, lewozymendan nie wykazywał działania teratogennego, jednak wywołał uogólnione zmniejszenie stopnia kostnienia u płodów szczurów i królików, z nieprawidłowym rozwojem kości nadpotylicznej u królików. Lewozymendan podawany przed ciążą i na jej wczesnym etapie obniżał płodność (zmniejszona liczba ciałek żółtych i zagnieżdżonych zarodków) i wykazał toksyczność rozwojową (zmniejszona liczba młodych w miocie, zwiększona liczba wczesnych resorpcji zarodka i poronień poimplantacyjnych) u samic szczurów. Skutki te były widoczne na poziomach ekspozycji klinicznej.

W badaniach na zwierzętach lewozymendan przenikał do mleka matki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Powidon

Kwas cytrynowy

Etanol bezwodny

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi lub rozpuszczalnikami, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

Po rozcieńczeniu

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną w trakcie stosowania przygotowanego roztworu przez 24 godziny w temperaturze 25°C i przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt leczniczy nie zostanie zużyty natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik i zwykle czas ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C, chyba że rozcieńczenie przeprowadzono w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych. Czas przechowywania i użytkowania po rozcieńczeniu nie powinien być dłuższy niż 24 godziny.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze 2°C - 8°C (w lodówce). Nie zamrażać.

Podczas przechowywania, produkt leczniczy może zmienić barwę na pomarańczową, jednak nie traci siły działania i może być nadal stosowany do wskazanego terminu ważności, pod warunkiem, że przestrzegano zasad przechowywania.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

- Fiolka z bezbarwnego szkła (Typ I).
- Korek z gumy chlorobutyłowej pokrytej fluoropolimerem, z wieczkiem typu flip-off.

Wielkości opakowań

- 1, 4, 10 fiolek o objętości 5 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wyłącznie do jednorazowego użycia.

Produktu leczniczego Levosimendan Kabi nie należy rozcieńczać do stężenia powyżej 0,05 mg/ml, zgodnie z poniższą instrukcją, w przeciwnym razie może wystąpić opalescencja i wytrącenie.

Tak jak w przypadku wszystkich produktów leczniczych do podawania pozajelitowego, przed użyciem należy obejrzeć rozcieńczony roztwór w celu wykrycia obecności cząstek stałych i przebarwień.

Aby przygotować roztwór do infuzji o stężeniu 0,025 mg/ml, należy zmieszać 5 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji Levosimendan Kabi 2,5 mg/ml z 500 ml roztworu glukozy o stężeniu 5%.

Aby przygotować roztwór do infuzji o stężeniu 0,05 mg/ml, należy zmieszać 10 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji Levosimendan Kabi 2,5 mg/ml z 500 ml roztworu glukozy o stężeniu 5%.

Wykazano, że Levosimendan Kabi jest zgodny z następującymi stężeniami produktów leczniczych, stosowanych przez ten sam dostęp dożylny:

- furosemid 10 mg/ml,
- digoksyna 0,25 mg/ml,
- glicerolu triazotan 0,1 mg/ml.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 134
02-305 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 27118

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 czerwca 2022 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

10.06.2022 r.