

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje 2,5 mg levosimendanu.

Pomocné látky se známým účinkem: ethanol.

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Levosimendan FMK je čirý, žlutý, oranžovožlutý až oranžový roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

Levosimendan FMK je indikován k léčbě dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Levosimendan FMK je určený pouze pro použití v nemocnici. Jeho podávání je možné pouze v nemocničním zařízení, kde je k dispozici adekvátní monitorovací přístrojové vybavení a zdravotničtí pracovníci s odbornými znalostmi v oblasti používání inotropních látek.

Dávkování

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

Léčba má být zahájena nasycovací dávkou 6-12 mikrogramů/kg podávanou infuzí po dobu 10 minut, po níž má následovat kontinuální infuze s dávkou 0,1 mikrogramu/kg/min (viz bod 5.1). Nižší nasycovací dávka 6 mikrogramů/kg se doporučuje při zahájení infuze u pacientů, kterým jsou současně intravenózně podávány vazodilatační nebo inotropní látky nebo obojí. Vyšší nasycovací dávky v tomto rozmezí způsobí silnější hemodynamickou odpověď, ale mohou být spojeny s přechodným zvýšeným výskytem nežádoucích účinků. Odpověď pacienta má být hodnocena s nasycovací dávkou nebo během 30 až 60 min po úpravě dávky a dále podle klinické indikace. Pokud je odpověď považována za nadměrnou (hypotenze, tachykardie), může být rychlost infuze snížena na 0,05 mikrogramů/kg/min nebo může být přerušena (viz bod 4.4). Pokud je nasycovací dávka

tolerována a je vyžadován zvýšený hemodynamický účinek, lze rychlost infuze zvýšit na 0,2 mikrogramu/kg/min.

Doporučená délka podávání infuze u pacientů s akutní dekompenzací těžkého chronického srdečního selhání je 24 hodin.

Po ukončení infuze přípravku Levosimendan FMK 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 ukončení 24hodinové infuze (viz bod 4.4). Zkušenosti s opakovaným podáváním přípravku Levosimendan FMK jsou omezené. Zkušenosti se současným podáváním vazodilatorních látek, včetně inotropních látek (s výjimkou digoxinu), jsou omezené. V rámci studie REVIVE byla podávána nižší nasycovací dávka (6 mikrogramů/kg) spolu se základní doprovodnou vazodilatorní medikací (viz body 4.4, 4.5 a 5.1).

Monitorování léčby

V souladu se současnou lékařskou praxí je nutné během léčby monitorovat 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 lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater se doporučuje sledování po dobu minimálně 5 dnů.

Starší osoby

U starších pacientů není nutná žádná úprava dávkování.

Porucha funkce ledvin

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

Přípravek Levosimendan FMK se nesmí podávat pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

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

Děti

Přípravek Levosimendan FMK se nesmí podávat dětem a dospívajícím mladším 18 let (viz body 4.4 a 5.2).

Způsob podání

Přípravek Levosimendan FMK 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 jsou uvedeny rychlosti infuze pro nasycovací i pro udržovací dávky při infuzním podávání přípravku Levosimendan FMK naředěného na koncentraci 0,05 mg/ml.

| Tělesná hmotnost pacienta (kg) | Nasycovací dávka se podává jako infuze po dobu 10 minut s rychlostí infuze (ml/h) uvedenou níže | | Rychlost kontinuální infuze (ml/h) | | |
|--------------------------------|---|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| | Nasycovací dávka 6 mikrogramů/kg | Nasycovací 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 jsou podrobně uvedeny rychlosti infuze pro nasycovací a pro udržovací dávky při infuzním podávání přípravku Levosimendan FMK naředěného na koncentraci 0,025 mg/ml.

| Tělesná hmotnost pacienta (kg) | Nasycovací dávka se podává jako infuze po dobu 10 minut s rychlostí infuze (ml/h) uvedenou níže | | Rychlost kontinuální infuze (ml/h) | | |
|--------------------------------|---|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| | Nasycovací dávka 6 mikrogramů/kg | Nasycovací 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 levosimendan 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 z komor nebo obojí. Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) a 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 dávkování a délku léčby podle stavu a odpovědi pacienta (viz body 4.2, 4.5 a 5.1).

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

Presná doba trvání všech hemodynamických účinků nebyla stanovena, 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. To také může trvat déle než 5 dní, pokud se objeví známky pokračujícího poklesu krevního tlaku. Monitorování však může být kratší než 5 dnů, pokud je pacient klinicky stabilní. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin nebo lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater může být zapotřebí delší doba monitoringu.

Přípravek Levosimendan FMK 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 FMK 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 FMK může způsobit snížení koncentrace draslíku v séru. Nízké koncentrace draslíku v séru mají být upraveny před podáním přípravku Levosimendan FMK a během léčby mají být sérové koncentrace draslíku monitorovány. Tak jako i u jiných léčivých přípravků určených k léčbě srdečního selhání mohou infuze přípravku Levosimendan FMK vést k poklesu hladiny hemoglobinu a snížení hematokritu a u pacientů s ischemickou chorobou srdeční a současnou anémií se musí levosimendan podávat s opatrností. Infuze přípravku Levosimendan FMK má být používána opatrně u pacientů s tachykardií, fibrilací síní s rychlou odpovědí komor nebo potenciálně život ohrožujícími arytmiemi.

Zkušenosti s opakovaným podáváním přípravku Levosimendan FMK jsou omezené.

Zkušenosti se současným používáním vazoaktivních látek, včetně inotropních léků (kromě digoxinu), jsou omezené. Přínos a riziko mají být posouzeny u každého pacienta individuálně.

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

Použití levosimendanu při kardiogenním šoku nebylo hodnoceno. Nejsou dostupné žádné informace o použití přípravku Levosimendan FMK u následujících poruch: restriktivní kardiomyopatie, hypertrofická kardiomyopatie, těžká insuficience mitrální chlopně, ruptura myokardu, srdeční tamponáda a infarkt pravé komory. Přípravek Levosimendan FMK se nemá podávat dětem, protože s použitím u dětí a dospívajících do 18 let jsou velmi omezené zkušenosti (viz bod 5.2).

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

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

Přípravek je škodlivý pro alkoholiky.

Obsah alkoholu je 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 je tento léčivý přípravek obvykle podáván pomalu v průběhu 24 hodin, mohou být účinky alkoholu sníženy.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

V souladu se současnou medicínskou praxí má být levosimendan používán s opatrností, pokud se používá s jinými intravenózními vazoaktivními léčivými přípravky, a to z důvodu možného zvýšeného rizika hypotenze (viz bod 4.4).

V populační analýze pacientů léčených digoxinem a infuzí přípravku Levosimendan FMK nebyly pozorovány žádné farmakokinetické interakce. Infuze přípravku Levosimendan FMK se může používat u pacientů léčených betablokatory, aniž by došlo ke snížení účinku. Současné podávání isosorbid-mononitrátu a levosimendanu zdravým dobrovolníkům vedlo k významné potenciaci ortostatické hypotenze.

U levosimendanu byla *in vitro* prokázána inhibice CYP2C8, a proto nelze vyloučit možné zvýšení expozice souběžně podanému léčivu primárně metabolizovanému CYP2C8. Proto, pokud je to možné, nemá docházet k souběžnému podávání levosimendanu s citlivými substráty CYP2C8, jako je 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 má být levosimendan podáván těhotným ženám pouze tehdy, pokud přínosy pro matku převáží možná rizika pro plod.

Kojení

Není známo, zda se levosimendan vylučuje do lidského mateřského mléka. Studie na potkaních prokázaly vylučování levosimendanu do mateřského mléka.

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 léčené levosimendanem nemají kojit, aby se předešlo potenciálním kardiovaskulárním nežádoucím účinkům u 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) [*Survival of Patients with Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support*] se u 18 % pacientů vyskytly nežádoucí účinky, z nichž nejčastější byly komorové tachykardie, fibrilace síní, hypotenze, komorové 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.

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 $< 1/10$)

Souhrn nežádoucích účinků

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

| Třídy orgánových systémů | Frekvence | Nežádoucí účinky |
|------------------------------|-------------|---|
| Poruchy metabolismu a výživy | Časté | Hypokalemie |
| 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 Ischemie 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 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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Předávkování přípravkem Levosimendan FMK může vyvolat hypotenzi a tachykardii. V klinických studiích s přípravkem Levosimendan FMK byla hypotenze úspěšně léčena vasopresorickými látkami (např. dopaminem u pacientů s městnavým srdečním selháním a norepinefrinem u pacientů po kardiochirurgickém výkonu). Excesivní pokles srdečního plnicího tlaku může omezit odpověď na přípravek Levosimendan FMK 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 přípravkem Levosimendan FMK musí být zajištěno nepřetržité monitorování EKG, opakované vyšetření sérových hladin elektrolytů a invazivní hemodynamické monitorování. Předávkování přípravkem Levosimendan FMK 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: Kardiotonika, kromě srdečních glykosidů, jiná kardiotonika, ATC kód: C01CX08

Farmakodynamické účinky

Levosimendan zvyšuje senzitivitu kontraktilních proteinů na kalcium vazbou na srdeční troponin C kalcium-dependentním způsobem. Levosimendan zvyšuje kontrakční sílu, ale nezhoršuje relaxaci komor. Kromě toho levosimendan otevírá ATP-senzitivní draslíkové kanály v hladké svalovině 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 preloadu i afterloadu, aniž by nepříznivě ovlivnily diastolickou funkci. Levosimendan aktivuje ochromený myokard u pacientů po PTCA (perkutánní transluminální koronární angioplastika) 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 nasycovací 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 zvýšil srdeční výdej, tepový objem, ejekční frakci a srdeční frekvenci a snížil 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

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

Program REVIVE

REVIVE I

Ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované pilotní studii se 100 pacienty s ADHF, kteří dostávali 24hodinovou infuzi levosimendanu, byla, v porovnání s pacienty léčenými standardními postupy a placebem, zaznamenána pozitivní odpověď na léčbu, která byla definována klinickým kombinovaným cílovým parametrem.

REVIVE II

Dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná pilotní studie se 600 pacienty, kteří dostali 10minutovou nasycovací 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 ADHF, u kterých přetrvávala dušnost i 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 ADHF.

Kritéria pro zařazení zahrnovala pacienty hospitalizované s ADHF, 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 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 klinickým kombinovaným cílovým parametrem, 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 $p = 0,001$).

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 studie paralelních skupin srovnávala 180denní mortalitu mezi levosimendanem a dobutaminem u 1327 pacientů s ADHF, kteří vyžadovali doplňkovou léčbu při nedostatečné odpovědi na intravenózně podaná diuretika nebo vazodilatancia. 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 SURVIVE neprokázaly statisticky významný rozdíl mezi levosimendanem a dobutaminem v mortalitě ze všech příčin po 180 dnech {poměr rizik = 0,91 (95% CI [0,74; 1,13] hodnota $p = 0,401$)}. 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 betablokátory. 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 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 levosimendanem (nasyčovací dávka 24 mikrogramy/kg po dobu 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.

RUSLAN

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 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 h) při úvodu do anestezie u pacientů s předoperační ejekční frakcí levé komory menší nebo rovnou 35 %. Studie nesplnila kombinované primární cílové parametry. Čtyřsložkový primární cílový parametr (úmrtí 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 parametr (úmrtí 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; 95% 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, dvojitě zaslepená klinická studie iniciovaná zkoušejícím, která zahrnovala 336 dospělých pacientů s LVEF ≤ 40 %, u nichž bylo plánováno provedení bypassu koronární artérie (s nebo bez operace chlopně). Infuze levosimendanu v dávce 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 parametr se vyskytl u 52 % pacientů léčených levosimendanem a 61 % pacientů léčených 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 u 50 % ve skupině s levosimendanem a u 40 % ve skupině s placebem.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecné

Farmakokinetika levosimendanu je lineární při terapeutickém rozmezí dávek 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, především na albumin. Pro OR-1855 a OR-1896 (aktivní metabolity) jsou průměrné hodnoty vazby na proteiny u pacientů 39 %, respektive 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, 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 CYP2C9. Výsledky studií lékových interakcí u člověka s warfarinem, felodipinem a itrakonazolem 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 h. Aktivní metabolity levosimendanu OR-1855 a OR-1896 procházejí konjugací nebo renální filtrací a jsou vylučovány převážně v moči.

Zvláštní populace

Děti a dospívající:

Levosimendan se nemá podávat dětem a dospívajícím (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 hodnocena u subjektů s různým stupněm poruchy funkce ledvin, kteří neměli srdeční selhání. 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 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 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:

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 nebo OR-1896 je u zdravých subjektů a subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B dle Childa a Pugh) 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, 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 v jednom vrhu 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 citronová
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

2 roky

Po naředění

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při 25 ° C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě, pokud způsob otevření/ředění nevyvolává riziko mikrobiologické kontaminace. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

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

6.5 Druh obalu a obsah balení <a zvláštní vybavení pro použití, podání nebo implantaci>

Čirá 6ml skleněná injekční lahvička třídy I (s plnicím objemem roztoku 5 ml) s šedou brombutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s plastovým víčkem. Balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Levosimendan FMK 2,5 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok je určen pouze k jednorázovému podání.

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

K přípravě infuze o koncentraci 0,025 mg/ml smíchejte 5 ml přípravku Levosimendan FMK 2,5 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok s 500 ml 5% roztoku glukózy.

K přípravě infuze o koncentraci 0,05 mg/ml smíchejte 10 ml přípravku Levosimendan FMK 2,5 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok s 500 ml 5% roztoku glukózy.

Následující léčivé přípravky mohou být podávány současně s přípravkem Levosimendan FMK 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

Farmak International Sp. z o.o.
ul. Koszykowa 65
00-667 Warszawa
Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

41/457/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

20. 3. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

5. 4. 2025