

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje 2,5 mg levosimendanu.

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

Pomocná látka se známým účinkem: ethanol.

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

Přípravek Levosimendan STADA je indikován k léčbě dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

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

Léčba má být zahájena úvodní dávkou 6–12 mikrogramů/kg podávanou infuzí po dobu 10 min, po níž má následovat kontinuální infuze 0,1 mikrogramu/kg/min (viz bod 5.1).

Úvodní dávka nižší než 6 mikrogramů/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 má být hodnocena s úvodní dávkou nebo během 30 až 60 min po úpravě dávky a dále podle klinických ukazatelů.

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

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

Po vysazení infuze přípravku Levosimendan STADA 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 vysazení 24hodinové infuze (viz bod 4.4).

Zkušenosti s opakovaným podáváním levosimendanu jsou omezené. Zkušenosti se současným podáváním vazoaktivních látek, včetně inotropních látek (s výjimkou digoxinu), jsou omezené. V rámci studie REVIVE (Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy) 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 lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater se doporučuje sledování po dobu minimálně 5 dnů.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná žádná úprava dávkování.

Porucha funkce ledvin

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

Přípravek Levosimendan STADA 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 STADA 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 STADA se nesmí podávat pacientům s těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Levosimendan STADA u dětí ve věku do 18 let nebyla stanovena (viz bod 4.4 a 5.2).

Způsob podání

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

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

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

Tabulka 1

Tělesná hmotnost pacienta (kg)	Úvodní dávka podaná v infuzi trvající minimálně 10 minut - níže jsou uvedeny rychlosti podání (ml/hod.)		Rychlost kontinuální infuze (ml/hod.)		
	Úvodní dávka 6 mikrogramů /kg	Úvodní dávka 12 mikrogramů/kg	0,05 mikrogramu/kg/min	0,1 mikrogramu/kg/min	0,2 mikrogramu/kg/min
40	29	58	2	5	10
50	36	72	3	6	12
60	43	86	4	7	14
70	50	101	4	8	17
80	58	115	5	10	19
90	65	130	5	11	22
100	72	144	6	12	24
110	79	158	7	13	26
120	86	173	7	14	29

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

Tabulka 2

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

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na 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)
- 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 hypovolémie.

Pokud jsou pozorovány nadměrné změny krevního tlaku nebo srdeční frekvence, je třeba snížit rychlost infuze nebo infuzi přerušit.

Přesná 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 sledování.

Levosimendan 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).

Levosimendan 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 levosimendanu může způsobit snížení koncentrace draslíku v séru. Nízké koncentrace draslíku v séru mají být upraveny před podáním levosimendanu a během léčby má být monitorováno sérové množství draslíku.

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

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

Zkušenosti s opakovaným podáváním levosimendanu jsou omezené.

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

Levosimendan má být používán s opatrností 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) (QTc interval = corrected QT interval).

Použití levosimendanu při kardiogenním šoku nebylo studováno.

Nejsou dostupné žádné informace o použití levosimendanu u následujících poruch: restriktivní kardiomyopatie, hypertrofická kardiomyopatie, těžká insuficience mitrální chlopně, ruptura myokardu, srdeční tamponáda a infarkt pravé komory.

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

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

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 3925 mg alkoholu (bezvodého ethanolu) v každé 5ml injekční lahvičce, což odpovídá cca 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.

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).

Současné podávání isosorbid-mononitrátu a levosimendanu zdravým dobrovolníkům vedlo k významné potenciaci ortostatické hypotenze.

V populační analýze pacientů užívajících digoxin a infuzi levosimendanu nebyly pozorovány žádné farmakokinetické interakce. Infuze levosimendanu se může používat u pacientů léčených betablokátory, aniž by došlo ke snížení účinku.

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

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 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 (Tabulka 3) 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 $< 1/10$)

Tabulka 3

Souhrn nežádoucích účinků

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

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

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Farmakodynamické účinky

Levosimendan zvyšuje citlivost 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 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 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 selháním prokázaly na dávce závislý efekt intravenózně podaného levosimendanu v úvodní dávce (3 mikrogramy/kg až 24 mikrogramů/kg) a v kontinuální infuzi (0,05 až 0,2 mikrogramu/kg/min).

Ve srovnání s placebem levosimendan 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, dvojité 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 kombinovaným cílem.

REVIVE II

Dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná stěžejní studie se 600 pacienty, kteří dostali 10minutovou úvodní dávku 6-12 mikrogramů/kg, po které následovala postupná protokolem přesně specifikovaná titrace levosimendanu v dávkách 0,05-0,2 mikrogramu/kg/min trvající až 24 hodin, prokázala zlepšení klinického stavu pacientů s ADHF, u kterých přetrvávala dušnost i po infuzní 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 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 kombinovaným cílem, kterým bylo přetrvávající zlepšení klinického stavu pacientů za tři časová období: 6 hodin, 24 hodin a 5 dní. V porovnání s placebem spolu s léčebnými standardy natriuretický peptid typu B významně poklesl v období 24 hodin a dále v průběhu 5 dnů (hodnota $p = 0,001$).

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 srovnávala 180denní mortalitu mezi levosimendanem a dobutaminem u 1327 pacientů s ADHF, kteří vyžadovali doplňkovou léčbu při nedostatečné odpovědi na intravenózně podaná diuretika nebo vazodilatátory. 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 {Hazard Ratio = 0,91 (95% interval spolehlivosti [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 užívali 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 levosimendan (úvodní dávka

24 mikrogramy/kg po dobu minimálně 10 minut s následnou kontinuální infuzí 0,1-0,2 mikrogramu/kg/min) nebo dobutamin (5-10 mikrogramů/kg/min) po dobu 24 hodin. Etiologie srdečního selhání byla ischemická choroba u 47 % pacientů; u 45 % pacientů byla zjištěna dilatační idiopatická kardiomyopatie. 76 % pacientů mělo klidovou dušnost. Hlavním kritériem pro vyloučení ze studie byl systolický tlak nižší než 90 mmHg a tepová frekvence nad 120 tepů/min. Primárním cílovým parametrem bylo zvýšení srdečního výdeje o ≥ 30 % a současný pokles PCWP o ≥ 25 % za 24 hodin. Těchto hodnot bylo dosaženo u 28 % pacientů léčených levosimendanem ve srovnání s 15 % pacientů léčených dobutaminem ($p = 0,025$). Ke zlepšení dušnosti došlo u 68 % symptomatických pacientů léčených levosimendanem ve srovnání s 59 % pacientů léčených dobutaminem. Hodnocení subjektivního pocitu únavy se zlepšilo u 63 % pacientů léčených levosimendanem proti 47 % pacientů léčených dobutaminem. Celková mortalita do 31. dne byla 7,8 % po léčbě levosimendanem a 17 % pacientů po léčbě dobutaminem.

RUSSLAN

V další dvojitě 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 kardiologii

Dvě z největších placebem kontrolovaných studií jsou uvedeny níže.

LEVO-CTS

Ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii u 882 pacientů podstupujících operaci srdce, byla zahájena terapie levosimendanem (0,2 mikrogramu/kg/min po dobu 60 min, následně 0,1 mikrogramu/kg/min po dobu 23 hod) při úvodu do anestezie u pacientů s předoperační ejekční frakcí levé komory menší nebo rovnou 35 %. Studie nesplnila kombinované primární cílové parametry. Čtyřsložkový primární cílový parametr (smrt do 30. dne, renální substituční terapie do 30. dne, perioperační infarkt myokardu do 5. dne nebo použití mechanického zařízení na podporu srdeční činnosti do 5. dne) se vyskytl u 24,5 % ve skupině s levosimendanem a u 24,5 % ve skupině s placebem (upravené OR, 1,00; 99% CI, 0,66 až 1,54). Dvousložkový primární cílový parametr (smrt do 30. dne nebo použití mechanického zařízení na podporu srdce do 5. dne) se vyskytl u 13,1 % ve skupině s levosimendanem a u 11,4 % ve skupině s placebem (upravené OR, 1,18; 96% CI, 0,76 až 1,82). Po 90 dnech došlo k úmrtí u 4,7 % pacientů ve skupině s levosimendanem a u 7,1 % pacientů ve skupině s placebem (neupravený poměr rizik, 0,64; 95% CI, 0,37 až 1,13). Hypotenze byla pozorována u 36 % ve skupině s levosimendanem a u 33 % ve skupině s placebem. Fibrilace síní byla pozorována u 38 % ve skupině s levosimendanem a u 33 % ve skupině s placebem.

LICORN

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

Distribuční objem levosimendanu (V_{ss}) je cca 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-acetyltransferázou-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 lidí 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 hod. Aktivní metabolity levosimendanu OR-1855 a OR-1896 procházejí konjugací nebo renální filtrací a jsou vylučovány převážně v moči.

Linearita/nelinearita

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

Zvláštní skupiny pacientů

Děti a dospívající

Levosimendan se nemá podávat dětem a dospívajícím do 18 let (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 poruchy funkce ledvin, kteří netrpěli srdečním selháním. Expozice levosimendanu byla podobná u subjektů s lehkou až středně

těžkou poruchou funkce ledvin i u subjektů na hemodialýze, zatímco u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin může být expozice levosimendanu lehce nižší.

Ve srovnání se zdravými 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 (Child-Pugh třída B) podobná, s výjimkou eliminačních poločasů OR-1855 a OR-1896, jež jsou lehce prodloužené u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater.

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Ve studiích na zvířatech nebyl levosimendan teratogenní, 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 (E 1201)
Kyselina citronová (E 330)
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 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, pokud metoda otevření/ředění nevylučuje riziko mikrobiální kontaminace. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím jsou odpovědností uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

5 ml roztoku v čiré, bezbarvé, 8ml skleněné injekční lahvičce třídy I s šedým chlorbutylovým nebo brombutylovým pryžovým uzávěrem s fluoropolymerovým povlakem, aluminiovým víčkem a bílým PP odklápěcím (flip-off) víčkem.

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

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

Barva koncentrátu se může během skladování změnit na oranžovou, ale nedochází ke ztrátě účinnosti a přípravek může být používán až do uvedeného data použitelnosti, pokud byly dodrženy pokyny k uchovávání.

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

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

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

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

U přípravku Levosimendan STADA byla prokázána kompatibilita s 5% roztoky glukózy v různých skleněných, PVC, PE, PP a PE/PP kopolymerových nádobách po dobu 24 hodin při uchovávání v chladničce nebo pokojové teplotě. Byla rovněž prokázána kompatibilita s různými typy PVC a jinými než PVC infuzními vaky a hadičkami. Naředěný přípravek nepotřebuje ochranu proti světlu.

Následující léčivé přípravky mohou být v uvedených koncentracích podávány současně s přípravkem Levosimendan STADA 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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Reg. č.: 41/399/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. 2. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

6. 2. 2024