

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Levosimendan Kalceks, 2,5 mg/mL, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mL koncentratu zawiera 2,5 mg lewozymendanu.

Każda fiolka z 5 mL roztworu zawiera 12,5 mg lewozymendanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Produkt leczniczy zawiera 785 mg/mL etanolu (alkoholu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przezroczysty roztwór, żółty lub pomarańczowy, praktycznie wolny od widocznych cząstek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Produkt leczniczy Levosimendan Kalceks jest wskazany do stosowania u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Levosimendan Kalceks jest przeznaczony do użytku wyłącznie w szpitalach. Lek 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 przyjmujących jednocześnie dożylnie leki rozszerzające naczynia lub leki o działaniu inotropowym na początku infuzji. Większa dawka nasycająca w tym zakresie wywoła silniejszą odpowiedź hemodynamiczną, lecz 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 dostosowywania 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 jest wymagane większe działanie hemodynamiczne, można zwiększyć szybkość infuzji do 0,2 mikrograma/kg mc./min.

Zalecany czas trwania infuzji u pacjentów z ostrymi stanami niewyrównania ciężkiej przewlekłej niewydolności serca wynosi 24 godziny. Nie zaobserwowano oznak rozwinięcia tolerancji ani zjawiska nasilania się objawu po zaprzestaniu leczenia 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.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności modyfikowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

Należy zachować ostrożność, stosując produkt leczniczy Levosimendan Kalceks u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Produktu leczniczego Levosimendan Kalceks nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 mL/min) (patrz punkt 4.3, 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Należy zachować ostrożność, stosując produkt leczniczy Levosimendan Kalceks u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanym zaburzeniami czynności wątroby, chociaż nie jest konieczne dostosowanie dawki do potrzeb tych pacjentów. Produktu leczniczego Levosimendan Kalceks 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 Kalceks nie należy podawać dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz pkt 4.4 i 5.2).

Sposób podawania

Do podawania dożylnego.

Produkt leczniczy Levosimendan Kalceks należy rozcieńczyć przed podaniem (patrz punkt 6.6). Roztwór jest przeznaczony wyłącznie do infuzji dożylnych i może być podawany obwodowo lub centralnie.

W poniższej tabeli (Tabela 1) przedstawiono szczegółowo szybkość infuzji produktu leczniczego Levosimendan Kalceks o stężeniu 0,05 mg/mL zarówno dla dawki nasycającej, jak i podtrzymującej.

Tabela 1 Szybkość infuzji dla preparatu Levosimendan Kalceks o stężeniu 0,05 mg/mL

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

W poniższej tabeli (Tabela 2) przedstawiono szczegółowo szybkość infuzji produktu leczniczego Levosimendan Kalceks o stężeniu 0,025 mg/mL zarówno dla dawki nasycającej, jak i podtrzymującej.

Tabela 2 Szybkość infuzji dla preparatu Levosimendan Kalceks o stężeniu 0,025 mg/mL

Masa ciała pacjenta (kg)	Dawka nasycająca podawana jest w postaci infuzji dożylną przez 10 minut, z szybkością (mL/h) jak poniżej		Szybkość infuzji ciągłej (mL/h)		
	Dawka nasycająca 6 mikrogramów/kg	Dawka nasycająca 12 mikrogramów/kg	0,05 mikrograma/kg/minutę	0,1 mikrograma/kg/minutę	0,2 mikrograma/kg/minutę
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 spadek 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).

Ciężką hipowolemię należy skorygować przed infuzją lewozymendanu. 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 dłuższy, 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 łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek lub wątroby może być konieczny wydłużony okres monitorowania.

Należy zachować ostrożność, stosując lewozymendan u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Dostępne są ograniczone dane dotyczące eliminacji czynnych metabolitów leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Zaburzenia czynności nerek mogą prowadzić do wzrostu stężenia czynnych metabolitów, co może przyczynić się do nasilenia i wydłużenia działania hemodynamicznego (patrz punkt 5.2).

Należy zachować ostrożność, stosując lewozymendan 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 lewozymendanu oraz monitorować stężenie potasu w surowicy podczas leczenia.

Podobnie jak w przypadku innych leków stosowanych w leczeniu niewydolności serca, może wystąpić zmniejszenie stężenia hemoglobiny i obniżenie hematokrytu. Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z chorobą niedokrwinną serca i współistniejącą niedokrwistością.

Infuzję dożylną lewozymendanu 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 zagrożenia należy oceniać dla każdego pacjenta oddzielnie.

Lewozymendan 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 kardiogennym. Brak dostępnych informacji dotyczących stosowania lewozymendanu 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 lewozymendanu dzieciom, ponieważ doświadczenie w stosowaniu produktu leczniczego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat jest ograniczone (patrz punkt 5.2).

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

Substancje pomocnicze

Dawka 20,86 mg (8,3 mL) tego produktu leczniczego podana dorosłemu o masie ciała 70 kg spowoduje narażenie na etanol wynoszące 93 mg/kg mc., co może spowodować zwiększenie stężenia alkoholu we krwi (ang. *blood alcohol concentration*, BAC) o około 15,5 mg/100 mL. Ponieważ ten produkt leczniczy podaje się zwykle powoli przez ponad 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).

Jednoczesne stosowanie monoazotanu izosorbidu i lewozymendanu u zdrowych osób skutkowało znacznym nasileniem hipotonii ortostatycznej.

Nie zaobserwowano żadnych interakcji farmakokinetycznych w populacji pacjentów otrzymujących wlew digoksyny i lewozymendanu. Infuzję dożylną lewozymendanu można stosować u pacjentów otrzymujących leki beta-adrenolityczne, bez utraty skuteczności.

Wykazano, że lewozymendan jest inhibitorem CYP2C8 *in vitro*, i dlatego nie można wykluczyć, że lewozymendan może zwiększać ekspozycję na jednocześnie podawane leki metabolizowane głównie przez CYP2C8. W związku z tym, jeśli to możliwe, należy unikać jednoczesnego podawania 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 u kobiet karmiących piersią wskazują, że czynne metabolity lewozymendanu OR-1896 i OR-1855 przenikają do mleka matki 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 możliwego niekorzystnego wpływu na układ krążenia u niemowlęcia.

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 niewyrównanej niewydolności serca (ADHF ang. *acute decompensated heart failure*) (program REVIVE), 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), u 18% pacjentów wystąpiły działania niepożądane, z których najczęstsze to tachykardia komorowa, migotanie przedsionków, niedociśnienie tętnicze, dodatkowe skurcze komorowe, tachykardia i ból głowy.

Poniższa tabela (Tabela 3) przedstawia działania niepożądane zaobserwowane u minimum 1% pacjentów podczas badań klinicznych REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO, RUSSLAN, 300105 i 3001024. Jeśli częstość występowania któregoś ze zdarzeń 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 zidentyfikowanych w trakcie badań klinicznych oraz pochodzących z danych zebranych po wprowadzeniu lewozymendanu do obrotu

Układ	Częstość	Zalecany termin
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana	Nadwrażliwość
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 w okresie po wprowadzeniu do obrotu

Po wprowadzeniu produktu 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 (w dawce 0,4 mikrograma/kg mc./min lub większych) oraz infuzji dożylnych, trwających przez 24 godziny, zwiększa częstość akcji serca i czasami związane jest z wydłużeniem odstępu QTc. W przypadku przedawkowania lewozymendanu należy rozpocząć ciągłe monitorowanie EKG, inwazyjne monitorowanie hemodynamiczne oraz powtarzać oznaczenia stężenia elektrolitów w surowicy krwi. Przedawkowanie lewozymendanu prowadzi do zwiększenia stężenia czynnych metabolitów w osoczu, co może prowadzić do nasilonego i długotrwałego wpływu na częstość czynności serca wymagającego odpowiedniego wydłużenia okresu obserwacji.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach serca, inne leki pobudzające układ sercowo-naczyniowy, 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. 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 przezskórnej śródnaczyniowej angioplastyce wieńcowej (PTCA ang. *percutaneous transluminal coronary angioplasty*) 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 postaci 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 czynności serca, a także obniżył 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 obniża stężenie krążącej endoteliny-1 u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca. W zalecanych szybkościach infuzji nie powoduje zwiększenia stężenia amin katecholowych w osoczu.

Badania kliniczne 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-godzinną 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, wieloośrodkowym 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 jakiejkolwiek przyczyny w ciągu 180 dni {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, wieloośrodkowym badaniu 203 pacjentów z ciężką niewydolnością serca z małą pojemnością minutową serca (frakcja wyrzutowa $\leq 0,35$; wskaźnik sercowy $< 2,5$ L/min/m²; ciśnienie 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 czynności 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 z 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 jakiejkolwiek przyczyny do 31. dnia wynosił 7,8% dla pacjentów leczonych lewozymendanem i 17% dla pacjentów leczonych dobutaminą.

RUSSLAN

W kolejnym podwójnie zaślepionym, wieloośrodkowym 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 RUSLAN nie zaobserwowano żadnego niekorzystnego wpływu na przeżywalność do 6 miesięcy.

Badania kliniczne w kardiologii

Poniżej przedstawiono dwa z największych badań kontrolowanych placebo.

LEVO-CTS

W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu z udziałem 882 pacjentów poddawanych zabiegom kardiologicznym, podawanie lewozymendan (0,2 µg/kg mc./min przez 60 min, a następnie 0,1 µg/kg mc./min przez 23 h) rozpoczęto podczas indukcji znieczulenia u pacjentów z przedoperacyjną frakcją wyrzutową lewej komory mniejszą lub równą 35%. W badaniu nie udało się osiągnąć złożonych głównych punktów końcowych. Czteroskładnikowy pierwszorzędowy punkt końcowy (zgon do 30. dnia, leczenie nerkowe do 30. dnia, okołoperacyjny zawał mięśnia sercowego do 5. dnia lub zastosowanie urządzenia do mechanicznego wspomaganie serca do 5. dnia) wystąpił u 24,5% pacjentów w grupie otrzymującej lewozymendan i u 24,5% pacjentów w grupie placebo (skorygowany iloraz szans, 1,00; przedział ufności 99%, 0,66 do 1,54). Dwuskładnikowy pierwszorzędowy punkt końcowy (zgon do 30. dnia lub zastosowanie urządzenia do mechanicznego wspomaganie serca do 5. dnia) wystąpił u 13,1% pacjentów w grupie otrzymującej lewozymendan i u 11,4% pacjentów w grupie placebo (skorygowany iloraz szans, 1,18; przedział ufności 96%, 0,76 do 1,82). W ciągu 90 dni zgon wystąpił u 4,7% pacjentów w grupie otrzymującej lewozymendan i u 7,1% pacjentów w grupie placebo (nieskorygowany współczynnik ryzyka, 0,64; przedział ufności 95%, 0,37 do 1,13). Niedociśnienie tętnicze wystąpiło u 36% pacjentów w grupie otrzymującej lewozymendan i u 33% pacjentów w grupie otrzymującej placebo. Migotanie przedsionków obserwowano u 38% pacjentów w grupie otrzymującej lewozymendan i u 33% pacjentów w grupie otrzymującej placebo.

LICORN

Zainicjowane przez badaczy, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo, podwójnie zaślepione badanie kliniczne z udziałem 336 dorosłych pacjentów z $LVEF \leq 40\%$, u których zaplanowano zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego (z lub bez operacji wszczepienia zastawki). Przez 24 godziny po indukcji znieczulenia podawano lewozymendan w infuzji 0,1 µg/kg mc./min, bez dawki obciążającej. Pierwszorzędowym punktem końcowym była kombinacja infuzji amin katecholowych utrzymującej się ponad 48 godzin, konieczności stosowania urządzeń do mechanicznego wspomaganie krążenia w okresie pooperacyjnym lub konieczności stosowania terapii nerkowej. Pierwszorzędowy punkt końcowy osiągnięto u 52% pacjentów otrzymujących lewozymendan i u 61% pacjentów otrzymujących placebo (bezwzględna różnica ryzyka, -7%; przedział ufności 95%, -17% do 3%). Szacowane zmniejszenie ryzyka o 10 % było związane głównie z koniecznością infuzji amin katecholowych w 48 h. Śmiertelność w ciągu 180 dni wynosiła 8% w grupie otrzymującej lewozymendan i 10% w grupie otrzymującej placebo. Hipotensję zaobserwowano u 57% pacjentów w grupie otrzymującej lewozymendan i u 48% pacjentów w grupie placebo. Migotanie przedsionków obserwowano u 50% pacjentów w grupie otrzymującej lewozymendan i u 40% pacjentów w grupie placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólne

Farmakokinetyka lewozymendanu jest liniowa w zakresie dawek terapeutycznych od 0,05 do 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 wskaźnik wiązania się z białkami wynosi odpowiednio 39% i 42%.

Metabolizm

Lewozymendan jest całkowicie metabolizowany i pomijalnie małe ilości leku macierzystego w niezmienionej postaci są wydalone z moczem i kałem. Lewozymendan metabolizowany jest głównie przez sprzężenie z cykliczną lub N-acetylowaną cysteinyloglicyną i koniugatami cysteiny.

Około 5% dawki metabolizowane jest w jelicie przez redukcję do czynnych metabolitów, aminofenylopirydazynonu (OR-1855), który po ponownej absorpcji jest metabolizowany przez N-acetylotransferazę do aktywnego metabolitu OR-1896. Stopień acetylacji uwarunkowany jest genetycznie. U osób szybko acetylujących stężenie metabolitu OR-1896 jest nieco wyższe, niż u osób wolno acetylujących. Jednak nie wpływa to na działanie hemodynamiczne leku 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 wolno acetylujących dominuje metabolit OR-1855, natomiast u osób szybko acetylujących – OR-1896. Ogólna ekspozycja na obydwa metabolity jest podobna u osób wolno i szybko acetylujących, 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 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 ani CYP2C9. Wykazano, że lewozymendan jest inhibitorem CYP2C8 *in vitro* (patrz punkt 4.5). Badania interakcji między lekami 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 wydalone jest z moczem, a 44% z kałem. Ponad 95% dawki wydalone jest w ciągu jednego tygodnia. Pomijalnie małe ilości lewozymendanu (< 0,05% dawki) wydalone są w postaci niezmienionej z moczem. Niewielkie ilości metabolitów OR-1855 i OR-1896 tworzą się i są eliminowane z krwioobiegu powoli. Maksymalne stężenie w osoczu osiągają ok. 2 dni po zakończeniu infuzji lewozymendanu. Okres półtrwania tych metabolitów wynosi ok. 75-80 godzin. Aktywne metabolity lewozymendanu, OR-1855 i OR-1896 ulegają sprzężeniu lub filtracji w nerkach i wydalone są głównie z moczem.

Szczegółne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać lewozymendanu dzieciom ani 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.

Farmakokinetyka czynnych metabolitów nie była badana u dzieci.

Zaburzenia czynności nerek

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

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

Farmakokinetyka lewozymendanu, OR-1855 i OR-1896 jest podobna u osób zdrowych i u osób 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 osób 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.

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 K12

Kwas cytrynowy

Etanol bezwodny

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

Okres ważności po rozcieńczeniu

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną podczas użycia przez 24 godziny w temperaturze 2-8 °C i 25 °C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik i zwykle nie powinien on być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8 °C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C).

Podczas przechowywania koncentrat 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) z korkiem z gumy bromobutyłowej z aluminiowym uszczelnieniem i wieczkiem typu flip-off, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 1 fiolka po 5 mL lub 4 fiolki po 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 użytku.

Należy obejrzyć produkt leczniczy przed użyciem. Należy stosować wyłącznie klarowne roztwory wolne od cząstek stałych.

Produkt leczniczy należy zużyć natychmiast po otwarciu. Pozostałą zawartość należy wyrzucić.

Produktu leczniczego Levosimendan Kalceks 2,5 mg/mL, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, nie należy rozcieńczać do stężenia większego niż 0,05 mg/mL, zgodnie z instrukcją poniżej, w przeciwnym razie może nastąpić opalescencja i wytrącanie się.

W celu przygotowania roztworu do infuzji o stężeniu 0,025 mg/mL, należy zmieszać 5 mL koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji Levosimendan Kalceks 2,5 mg/mL z 500 mL roztworu glukozy o stężeniu 5% lub roztworu chlorku sodu do infuzji o stężeniu 0,9%.

W celu przygotowania roztworu do infuzji o stężeniu 0,05 mg/mL, należy zmieszać 10 mL koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji Levosimendan Kalceks 2,5 mg/mL z 500 mL roztworu glukozy o stężeniu 5% lub roztworu chlorku sodu o stężeniu 0,9%.

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

Następujące produkty lecznicze mogą być podawane jednocześnie z lewozymendanem 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

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E
LV-1057 Rīga
Łotwa
Tel.: +371 67083320
E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 26954

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

28/08/2025