

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Jedna fiolka 5 ml zawiera 12,5 mg lewozymendanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: etanol.

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

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Produkt leczniczy Levosimendan Waymade jest wskazany do stosowania u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Levosimendan Waymade jest przeznaczony do użytku wyłącznie w szpitalach. Należy go 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 przez 10 minut, a następnie zastosować infuzję ciągłą: 0,1 mikrograma/kg/min (patrz punkt 5.1). Mniejsza dawka nasycająca, wynosząca 6 mikrogramów/kg, zalecana jest u pacjentów równocześnie przyjmujących dożylnie leki rozszerzające naczynia i (lub) leki o działaniu inotropowym na początku infuzji. Większa dawka nasycająca w tym przedziale wywoła silniejszą odpowiedź hemodynamiczną, lecz może wiązać się z przejściową zwiększoną częstością występowania działań niepożądanych. Odpowiedź pacjenta należy ocenić, stosując dawkę nasycającą lub w ciągu od 30 do 60 minut 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 większe działanie hemodynamiczne jest pożądane, 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 przerwaniu infuzji lewozymendanu. Działanie hemodynamiczne utrzymuje się przynajmniej przez 24 godziny i może być widoczne do 9 dni po przerwaniu 24-godzinnej infuzji lewozymendanu (patrz punkt 4.4).

Doświadczenie w stosowaniu wielokrotnych dawek lewozymendanu jest niewielkie. Doświadczenie w jednoczesnym stosowaniu leków działających na naczynia, w tym leków o działaniu inotropowym (z wyjątkiem digoksyny), jest ograniczone. W programie REVIVE (ang. *Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy*) mniejsza dawka nasycająca (6 mikrogramów/kg) podawana była jednocześnie z podstawowymi lekami działającymi na naczynia (patrz punkty 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. Pomiar tych parametrów zalecany jest 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 przynajmniej 5 dni.

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności modyfikowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Należy zachować ostrożność, stosując produkt leczniczy Levosimendan Waymade u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, chociaż nie jest konieczne dostosowanie dawki u tych pacjentów. Produktu leczniczego Levosimendan Waymade nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego Levosimendan Waymade nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Levosimendan Waymade 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 przedstawiono szczegółowo szybkość infuzji produktu leczniczego Levosimendan Waymade o stężeniu 0,05 mg/ml zarówno dla dawki nasycającej, jak i podtrzymującej:

Masa ciała pacjenta (kg)	Dawka nasycająca podawana jest w postaci infuzji dożylnej przez 10 minut, z szybkością (ml/h) jak poniżej		Szybkość infuzji ciągłej (ml/h)		
	Dawka nasycająca 6 mikrogramów/kg mc.	Dawka nasycająca 12 mikrogramów/kg mc.	0,05 mikrograma/kg mc./min	0,1 mikrograma/kg mc./min	0,2 mikrograma/kg mc./min
40	29	58	2	5	10

50	36	72	3	6	12
60	43	86	4	7	14
70	50	101	4	8	17
80	58	115	5	10	19
90	65	130	5	11	22
100	72	144	6	12	24
110	79	158	7	13	26
120	86	173	7	14	29

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

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 mc.	Dawka nasycająca 12 mikrogramów/kg mc.	0,05 mikrograma/kg mc./min	0,1 mikrograma/kg mc./min	0,2 mikrograma/kg mc./min
40	58	115	5	10	19
50	72	144	6	12	24
60	86	173	7	14	29
70	101	202	8	17	34
80	115	230	10	19	38
90	130	259	11	22	43
100	144	288	12	24	48
110	158	317	13	26	53
120	173	346	14	29	58

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na lewozymendan lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężkie niedociśnienie tętnicze i tachykardia (patrz punkty 4.4 i 5.1). Znacząca niedrożność mechaniczna wpływająca na napełnianie i (lub) opróżnianie komór serca. Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) i 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 punkty 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. Częściowo wynika to z obecności czynnych metabolitów, które osiągają maksymalne stężenia w osoczu ok. 48 godzin po zakończeniu infuzji. Zalecany jest nieinwazyjny monitoring przez przynajmniej 4-5 dni po zakończeniu infuzji. Zaleca się monitorowanie pacjenta do momentu, aż nastąpi maksymalny spadek ciśnienia i ciśnienie krwi zacznie z powrotem wzrastać. Może to być konieczne przez okres dłuży, niż 5 dni, jeśli są jakiegokolwiek oznaki, że ciśnienie krwi

będzie dalej spadać, lecz może trwać także krócej niż 5 dni, jeśli pacjent jest stabilny klinicznie. U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby konieczny może być wydłużony okres monitorowania.

Należy zachować ostrożność, stosując produkt leczniczy Levosimendan Waymade u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Dostępne są nieliczne 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 produkt leczniczy Levosimendan Waymade 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 produktu leczniczego Levosimendan Waymade może powodować zmniejszenie stężenia potasu w surowicy krwi. Dlatego też należy wyrównać małe stężenie potasu w surowicy przed podaniem produktu leczniczego Levosimendan Waymade oraz kontrolować stężenie potasu w osoczu podczas leczenia. Tak jak w przypadku innych leków stosowanych w leczeniu niewydolności serca, może wystąpić zmniejszenie stężenia hemoglobiny i obniżenie hematokrytu podczas infuzji produktu leczniczego Levosimendan Waymade. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i współistniejącą niedokrwistością.

Infuzję dożylną produktu leczniczego Levosimendan Waymade należy stosować ostrożnie u pacjentów z tachykardią, migotaniem przedsionków z szybką akcją komór lub arytmiami potencjalnie zagrażającymi życiu.

Doświadczenie w stosowaniu wielokrotnych dawek produktu leczniczego Levosimendan Waymade jest niewielkie. Doświadczenie w jednoczesnym stosowaniu leków działających na naczynia, w tym leków o działaniu inotropowym (z wyjątkiem digoksyny), jest niewielkie. Korzyści i zagrożenia należy oceniać dla każdego pacjenta oddzielnie.

Produkt leczniczy Levosimendan Waymade należy stosować ostrożnie pod ścisłą kontrolą EKG u pacjentów z chorobą niedokrwienną 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 danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Levosimendan Waymade w leczeniu następujących chorób: kardiomiopatia restrykcyjna, kardiomiopatia przerostowa, ciężka niedomykalność zastawki mitralnej, pęknięcie mięśnia sercowego, tamponada mięśnia sercowego oraz zawał prawej komory serca.

Nie należy podawać produktu leczniczego Levosimendan Waymade dzieciom, ponieważ doświadczenie w stosowaniu leku u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat jest niewielkie (patrz punkt 5.2).

Doświadczenie w stosowaniu produktu leczniczego Levosimendan Waymade u pacjentów z ciężką niewydolnością serca, oczekujących na przeszczep serca jest niewielkie.

Ten produkt leczniczy zawiera 3925 mg alkoholu (etanolu bezwodnego) w każdej 5 ml fiołce, co jest równoważne około 98% objętościowych alkoholu. Ta ilość alkoholu jest równoważna 99,2 ml piwa lub 41,3 ml wina.

Szkodliwe dla osób z chorobą alkoholową.

Zawartość alkoholu należy brać pod uwagę u kobiet ciężarnych lub karmiących piersią, dzieci i pacjentów z grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci z chorobą wątroby lub padaczką. Alkohol zawarty w tym produkcie leczniczym może zmieniać działania innych leków.

Ponieważ ten lek 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).

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

Badania w warunkach *in vitro* wykazały, że lewozymendan jest inhibitorem CYP2C8, dlatego nie można wykluczyć możliwości zwiększania przez lewozymendan ekspozycji na jednocześnie podawane leki metabolizowane głównie przy udziale CYP2C8. Z tego względu, jeśli to możliwe, należy unikać stosowania lewozymendanu jednocześnie 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 zdekompensowanej niewydolności serca [program REVIVE (ang. *Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy*)], u 53% pacjentów wystąpiły działania niepożądane, z których najczęstsze to tachykardia komorowa, niedociśnienie tętnicze i ból głowy.

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

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane zaobserwowane u minimum 1% pacjentów podczas badań klinicznych REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO (ang. *Levosimendan Infusion versus Dobutamine*), RUSSLAN (ang. *Randomized Study on Safety and Effectiveness of Levosimendan in Patients with Left Ventricular Failure after an Acute Myocardial Infarct*), 300105 i 3001024. Jeśli

częstość występowania któregoś ze zdarzeń w pojedynczym badaniu była większa 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 $< 1/10$).

Podsumowanie działań niepożądanych

Badanie kliniczne SURVIVE, program REVIVE i połączone dane z badań klinicznych LIDO/RUSSLAN/300105/3001024

Układ/narząd	Częstość	Zalecany termin
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hipokaliemia
Zaburzenia psychiczne	Często	Bezsennność
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 181 C, 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 produktu leczniczego Levosimendan Waymade 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 noradrenaliną u pacjentów po operacji serca). Nadmierne obniżenie ciśnienia napełniania serca może osłabić odpowiedź na produkt leczniczy Levosimendan Waymade i może być leczone pozajelitowym podawaniem płynów. Stosowanie dużych dawek (0,4 mikrograma/kg mc./min lub większych) oraz infuzji dożylnych trwających przez 24 godziny zwiększa częstość akcji serca i czasami związane jest z

wydłużeniem odstępu QTc. W przypadku przedawkowania produktu leczniczego Levosimendan Waymade należy rozpocząć ciągle monitorowanie EKG, inwazyjne monitorowanie hemodynamiczne oraz powtarzać oznaczenia stężenia elektrolitów w surowicy krwi. Przedawkowanie produktu leczniczego Levosimendan Waymade 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: inne leki pobudzające układ sercowo-naczyniowy, kod ATC: C01CX08

Działanie farmakodynamiczne

Lewosimendan zwiększa wrażliwość białek kurczliwych na wapń, wiążąc się z troponiną C serca w sposób zależny od wapnia. Lewosimendan zwiększa siłę skurczu, lecz nie zaburza relaksacji komór serca. Ponadto lewosimendan otwiera ATP-zależne kanały potasowe w mięśniach gładkich naczyń krwionośnych i w ten sposób wywołuje rozszerzenie tętniczych naczyń oporowych (w tym wieńcowych) oraz żylnych naczyń objętościowych. W warunkach *in vitro* lewosimendan jest selektywnym inhibitorem fosfodiesterazy III. Znaczenie tego w stężeniach terapeutycznych jest niejasne. U pacjentów z niewydolnością serca dodatkowo działanie inotropowe i rozszerzające naczynia krwionośne lewosimendanu skutkuje zwiększeniem siły skurczu oraz zmniejszeniem obciążenia wstępnego i następczego, nie wpływając negatywnie na rozkurczanie. Lewosimendan pobudza ogłuszony mięsień sercowy u pacjentów po przeszłój śródnaczyniowej angioplastyce wieńcowej (ang. *percutaneous transluminal coronary angioplasty*, PTCA) lub leczeniu trombolitycznym.

Badania hemodynamiczne z udziałem zdrowych ochotników i pacjentów ze stabilną i niestabilną niewydolnością serca wykazały zależne od dawki działanie lewosimendanu 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 z placebo lewosimendan 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 produktu leczniczego Levosimendan Waymade 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 produktu leczniczego Levosimendan Waymade 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 lewosimendanu wzięło udział ponad 2800 pacjentów z niewydolnością serca. Skuteczność i bezpieczeństwo lewosimendanu w leczeniu ADHF oceniano w następujących randomizowanych, wielonarodowych badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby:

Program REVIVE

REVIVE I

W kontrolowanym placebo pilotażowym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby u 100 pacjentów z ADHF otrzymujących 24-godzinna infuzję lewosimendanu zaobserwowano korzystną odpowiedź, ocenioną w klinicznym złożonym punkcie końcowym w porównaniu z placebo ze standardową opieką.

REVIVE II

Kontrolowane placebo kluczowe badanie prowadzone metodą podwójnie ślepej próby u 600 pacjentów, którym przez 10 minut podawano nasycającą dawkę 6-12 mikrogramów/kg mc., a następnie określone przez protokół stopniowe miareczkowanie dawki 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 z 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 (utrzymującą się przez co najmniej 5 minut) lub konieczność mechanicznej wentylacji pacjenta.

Wyniki uzyskane w pierwszorzędowym punkcie końcowym wykazały, że u większego odsetka pacjentów uzyskano poprawę, a u mniejszego pogorszenie stanu (wartość $p = 0,015$), 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. Stężenie natriuretycznego peptydu typu B zmniejszyło się istotnie w porównaniu z placebo ze standardową opieką po 24 godzinach i w ciągu 5 dni (wartość $p = 0,001$).

Odsetek zgonów do 90. dnia był nieco większy, 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 zgonu.

SURVIVE

W wieloośrodkowym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, podwójnie zaślepionym, w grupach równoległych, 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. Ok. 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 zgonów z jakiegokolwiek przyczyny w ciągu 180 dni {hazard względny = 0,91 (95% przedział ufności [0,74; 1,13] wartość $p = 0,401$)}. Jednak w dniu 5 lewozymendan miał przewagę liczbową pod względem śmiertelności (4% dla lewozymendanu do 6% dla dobutaminy). Ta przewaga utrzymywała się przez okres 31 dni (12% dla lewozymendanu do 14% dla dobutaminy) i była bardziej widoczna wśród osób otrzymujących podstawowe leczenie beta-adrenolitykami. W obu leczonych grupach, wśród pacjentów z niskim ciśnieniem tętniczym w punkcie początkowym zaobserwowano większy odsetek zgonów niż u pacjentów z wyższym ciśnieniem tętniczym w punkcie początkowym.

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 wieloośrodkowym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby 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 (ang. *pulmonary*

capillary wedge pressure, PCWP) >15 mmHg) i wymagających wsparcia inotropowego otrzymywało lewozymendan (dawka nasycająca 24 mikrogramy/kg mc. przez 10 minut, a następnie infuzja ciągła 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 rytmu 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 z 59% po leczeniu dobutaminą. Zmniejszenie zmęczenia po leczeniu lewozymendanem i dobutaminą zaobserwowano u odpowiednio 63% i 47% pacjentów. Odsetek zgonów z jakiegokolwiek przyczyny do 31. dnia wynosił 7,8% dla pacjentów leczonych lewozymendanem i 17% dla pacjentów leczonych dobutaminą.

RUSSLAN

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

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

Badania kliniczne w kardiologii

Poniżej przedstawiono wyniki dwóch z największych badań kontrolowanych placebo.

LEVO-CTS

W badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, z udziałem 882 pacjentów poddawanych zabiegom kardiologicznym, podawanie lewozymendanu (0,2 $\mu\text{g}/\text{kg mc.}/\text{min}$ przez 60 min, a następnie 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg mc.}/\text{min}$ przez 23 godziny) rozpoczęto podczas indukcji znieczulenia u pacjentów z przedoperacyjną frakcją wyrzutową lewej komory mniejszą lub równą 35%. W badaniu nie osiągnięto złożonych pierwszorzędowych punktów końcowych. Pierwszorzędowy punkt końcowy, obejmujący cztery składowe (zgon do 30. dnia, leczenie nerkozastępcze do 30. dnia, okołooperacyjny zawał mięśnia sercowego do 5. dnia lub zastosowanie mechanicznego urządzenia wspomagającego pracę serca do 5. dnia) wystąpił u 24,5% pacjentów otrzymujących lewozymendan oraz u 24,5% pacjentów otrzymujących placebo (skorygowany OR, 1,00; 99% CI, od 0,66 do 1,54). Pierwszorzędowy punkt końcowy obejmujący dwie składowe (zgon do 30. dnia lub zastosowanie urządzenia do mechanicznego wspomagania pracy serca do 5. dnia) wystąpił u 13,1% pacjentów otrzymujących lewozymendan i u 11,4% pacjentów otrzymujących placebo (skorygowany iloraz szans 1,18; 96% CI, od 0,76 do 1,82). Po 90 dniach zgon wystąpił u 4,7% pacjentów otrzymujących lewozymendan i u 7,1% pacjentów otrzymujących placebo (nieskorygowany współczynnik ryzyka, 0,64; 95% CI, od 0,37 do 1,13). Niedociśnienie obserwowano u 36% pacjentów otrzymujących lewozymendan i u 33% pacjentów otrzymujących placebo. Migotanie przedsionków obserwowano u 38% pacjentów otrzymujących lewozymendan i u 33% pacjentów otrzymujących placebo.

LICORN

W zainicjowanym przez badacza, wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby uczestniczyło 336 dorosłych pacjentów z frakcją wyrzutową lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) $\leq 40\%$, u których planowano wykonanie zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego (z operacją zastawki lub bez operacji). Lewozymendan podawano w infuzji w dawce 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg mc.}/\text{min}$, bez zastosowania dawki nasycającej, przez 24 godziny po indukcji znieczulenia. Pierwszorzędowy punkt końcowy był

złożony i obejmował infuzję amin katecholowych trwającą dłużej niż 48 godzin, konieczność zastosowania mechanicznego urządzenia wspomagającego krążenie w okresie pooperacyjnym lub konieczność leczenia nerkozastępczego. Pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 52% pacjentów otrzymujących lewozymendan i u 61% pacjentów otrzymujących placebo (bezwzględna różnica ryzyka, -7%; 95% CI, od -17% do 3%). Szacowane, 10% zmniejszenie ryzyka było związane głównie z koniecznością podania infuzji amin katecholowych po 48 godzinach. Śmiertelność po 180 dniach wyniosła 8% w grupie pacjentów otrzymujących lewozymendan i 10% pacjentów otrzymujących placebo. Niedociśnienie obserwowano u 57% pacjentów otrzymujących lewozymendan i u 48% w grupie placebo. Migotanie przedsionków obserwowano u 50% pacjentów otrzymujących lewozymendan i u 40% pacjentów otrzymujących placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólne

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

Dystrybucja

Objętość dystrybucji lewozymendanu (V_{ss}) wynosi ok. 0,2 l/kg mc. Lewozymendan w 97-98% wiąże się z białkami osocza, głównie z albuminą. Dla OR-1855 i OR-1896 średni wskaźnik wiązania się z białkami wynosi u pacjentów 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 aminofenylopirydazynonu (OR-1855), który po ponownej absorpcji jest metabolizowany przez N-acetylotransferazę do czynnego metabolitu OR-1896. Stopień acetylacji uwarunkowany jest genetycznie. U osób zdolnych do szybkiej acetylacji stężenie metabolitu OR-1896 jest nieco wyższe niż u osób acetylujących wolniej. Jednak nie wpływa to na kliniczne 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 acetylujących wolno dominuje metabolit OR-1855, natomiast u osób acetylujących szybko – OR-1896. Ogólna ekspozycja na obydwa metabolity jest podobna u osób wolno i szybko acetylujących, 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, a OR-1855 i OR-1896 nie hamują aktywności CYP2C8 ani CYP2C9. Badania w warunkach *in vitro* wykazały, że lewozymendan hamuje aktywność CYP2C8 (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 wynosi około 3,0 ml/min/kg, a okres półtrwania ok. 1 godziny. 54% dawki 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. Krążące metabolity OR-1855 i OR-1896 tworzą się i są eliminowane z krwioobiegu powoli. Maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane ok. 2 dni po zakończeniu infuzji lewozymendanu. Okres półtrwania metabolitów wynosi ok. 75-80 godzin. Czynne metabolity lewozymendanu, OR-1855 i OR-1896,

ulegają sprzężeniu lub filtracji w nerkach i wydalone są głównie z moczem.

Szczególne 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. Nie badano farmakokinetyki czynnych metabolitów 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 z osobami zdrowymi, u osób z ciężkim zaburzeniem 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 łagodnego i umiarkowanego zaburzenia 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 z osobami zdrowymi, u osób z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie zaobserwowano różnic w farmakokinetyce lewozymendanu ani w wiązaniu się z białkami. Farmakokinetyka lewozymendanu, OR-1855 i OR-1896 jest podobna u osób zdrowych i u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Childa-Pugha), z tym wyjątkiem, że okresy półtrwania w fazie eliminacji dla 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 ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka podczas krótkotrwałego stosowania leku.

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

Nieotwarta fiolka

2 lata

Po rozcieńczeniu

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność podczas użytkowania przez 24 godziny w temperaturze 25°C.

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

Podczas przechowywania produkt 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 typu I z korkiem z gumy chlorobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem typu flip-off. Opakowanie zewnętrzne: tekturowe pudełko.

Wielkości opakowań

- 1, 4, 10 fiolek o objętości 5 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Levosimendan Waymade 2,5 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji przeznaczony jest do jednorazowego użycia.

Produktu Levosimendan Waymade 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.

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

Aby przygotować roztwór do infuzji w stężeniu 0,025 mg/ml, należy zmieszać 5 ml produktu leczniczego Levosimendan Waymade 2,5 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji z 500 ml roztworu glukozy o stężeniu 5%.

Aby przygotować roztwór do infuzji w stężeniu 0,05 mg/ml, należy zmieszać 10 ml produktu leczniczego Levosimendan Waymade 2,5 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji z 500 ml roztworu glukozy o stężeniu 5%.

Wykazano, że produkt leczniczy Levosimendan Waymade jest zgodny z następującymi produktami leczniczymi w określonych stężeniach, stosowanych przez ten sam dostęp dożylny:

- Furosemid 10 mg/ml
- Digoksyna 0,25 mg/ml
- Glicerolu triazotan 0,1 mg/ml

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Waymade B.V.
Herikerbergweg 88
1101CM Amsterdam
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO