

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mililitr koncentratu zawiera 2,5 mg lewozymendanu.
Jedna fiolka 5 mL zawiera 12,5 mg lewozymendanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: etanol.
Ten 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 lub pomarańczowym roztworem do rozcieńczenia przed podaniem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Levosimendan Reig Jofre 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 jest wystarczająca oraz w przypadkach, gdy za odpowiednie uważa się zastosowanie leków o działaniu inotropowym dodatnim (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Levosimendan Reig Jofre jest wskazany do stosowania u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Levosimendan Reig Jofre 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, wynoszącej 6-12 mikrogramów/kg mc., podawanej przez 10 minut, a następnie zastosować infuzję ciągłą w dawce 0,1 mikrograma/kg mc./min (patrz punkt 5.1).

Mniejsza dawka nasycająca, wynosząca 6 mikrogramów/kg mc., 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 na leczenie należy ocenić, stosując dawkę nasycającą lub w ciągu 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 pożądane jest 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 produktu leczniczego Levosimendan Reig Jofre. Działanie hemodynamiczne utrzymuje się przynajmniej przez 24 godziny i może być widoczne do 9 dni po przerwaniu 24-godzinnej infuzji (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 (*Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy*), mniejsza dawka nasycająca (6 mikrogramów/kg mc.) 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.

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

Należy zachować ostrożność, stosując produkt leczniczy Levosimendan Reig Jofre u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, chociaż nie jest konieczne dostosowanie dawki u tych pacjentów. Produktu leczniczego Levosimendan Reig Jofre 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 Reig Jofre nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Levosimendan Reig Jofre należy rozcieńczyć przed podaniem (patrz punkt 6.6).

Roztwór jest przeznaczony wyłącznie do infuzji dożylnych i może być podawany do naczyń obwodowych lub centralnych.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowo szybkość infuzji produktu leczniczego Levosimendan Reig Jofre o stężeniu 0,05 mg/mL zarówno dla dawki nasycającej, jak i podtrzymującej:

Tabela 1 Szybkość infuzji produktu leczniczego Levosimendan Reig Jofre 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 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 Reig Jofre o stężeniu 0,025 mg/mL zarówno dla dawki nasycającej, jak i podtrzymującej:

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

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężkie niedociśnienie tętnicze i tachykardia (patrz punkty 4.4 i 5.1).
- Znacząca niedrożność mechaniczna wpływająca na napelnianie 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 efektem 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 efektów 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. Zalecane jest nieinwazyjne monitorowanie 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 jakiekolwiek 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 Levosimendan Reig Jofre u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące eliminacji czynnych metabolitów u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Zaburzenia czynności nerek mogą prowadzić do zwiększenia stężenia czynnych metabolitów, co może przyczynić się do nasilenia i wydłużenia działania hemodynamicznego (patrz punkt 5.2).

Należy zachować ostrożność, stosując Levosimendan Reig Jofre 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 Reig Jofre może powodować zmniejszenie stężenia potasu w surowicy krwi. Dlatego też, należy wyrównać małe stężenie potasu w surowicy przed podaniem produktu leczniczego Levosimendan Reig Jofre oraz kontrolować stężenie potasu w surowicy podczas leczenia. Tak jak w przypadku innych leków stosowanych w leczeniu niewydolności serca, podczas leczenia produktem leczniczym Levosimendan Reig Jofre może wystąpić zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie hematokrytu. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i współistniejącą niedokrwistością.

Infuzję dożylną produktu leczniczego Levosimendan Reig Jofre 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 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 indywidualnie dla każdego pacjenta.

Levosimendan Reig Jofre 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. Na ma danych dotyczących stosowania lewozymendanu w leczeniu następujących chorób: kardiomiopatia restrykcyjna, kardiomiopatia przerostowa, ciężka niedomykalność zastawki mitralnej, pęknięcie mięśnia sercowego, tamponada serca oraz zawał prawej komory serca.

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

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania Levosimendan Reig Jofre u pacjentów z ciężką niewydolnością serca, oczekujących na przeszczep serca.

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

Może być szkodliwy 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 leku 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 kliniczną, lewozymendan należy stosować ostrożnie, jeżeli jest podawany z innymi dożylnymi produktami leczniczymi 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 infuzję lewozymendanu.

Infuzję produktu leczniczego Levosimendan Reig Jofre można stosować u pacjentów otrzymujących leki beta-adrenolityczne, bez utraty skuteczności. Jednoczesne stosowanie monoazotanu izosorbidu i lewozymendanu u zdrowych ochotników 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 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 ludzkiego i są wykrywane w mleku przez co najmniej 14 dni po rozpoczęciu 24-godzinnej infuzji lewozymendanu. Kobiety otrzymujące lewozymendan nie powinny karmić piersią, aby uniknąć możliwego niekorzystnego wpływu na układ krążenia u niemowlęcia.

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 badawczy 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, *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 tabeli przedstawiono działania niepożądane zaobserwowane u minimum 1% pacjentów podczas badań klinicznych REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO (*Levosimendan Infusion versus Dobutamine*), RUSSLAN (*Randomized Study on Safety and Effectiveness of Levosimendan in Patients with Left Ventricular Failure after an Acute Myocardial Infarct*), badaniu 300105 i 3001024. Jeśli częstość występowania któregoś ze działań niepożądanych w pojedynczym badaniu była większa niż zaobserwowana w pozostałych badaniach, to w tabeli umieszczono większą wartość częstości 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 objawów niepożądanych zidentyfikowanych w trakcie badań klinicznych oraz pochodzących z danych zebranych po wprowadzeniu lewozymendanu do obrotu

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

Działania niepożądane zgłaszane 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 lewozymendanu może spowodować niedociśnienie i tachykardię. W badaniach klinicznych z zastosowaniem lewozymendanu niedociśnienie było skutecznie leczone lekami wazopresyjnymi (np. dopaminą u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca i noradrenaliną u pacjentów po operacji serca). Nadmierne zmniejszenie ciśnienia napełniania serca może osłabić odpowiedź na produkt leczniczy Levosimendan Reig Jofre i może być leczone pozajelitowym podawaniem płynów. Stosowanie dużych dawek (0,4 mikrograma/kg mc./min lub większych) oraz infuzji dożylnych trwających 24 godziny, zwiększa częstość akcji serca i czasami związane jest z wydłużeniem odstępu QTc. W przypadku przedawkowania produktu leczniczego Levosimendan Reig Jofre należy rozpocząć ciągle monitorowanie EKG, inwazyjne monitorowanie hemodynamiczne oraz powtarzać badanie stężenia elektrolitów w surowicy krwi. Przedawkowanie produktu Levosimendan Reig Jofre prowadzi do zwiększenia stężenia czynnych metabolitów w osoczu, co może prowadzić do nasilonego i długotrwałego wpływu na częstość rytmu serca wymagającego odpowiedniego wydłużenia okresu obserwacji.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki pobudzające układ sercowo-naczyniowy (zwiększające wrażliwość na wapń), kod ATC: C01CX08

Działanie farmakodynamiczne

Lewozymendan zwiększa wrażliwość na wapń białek kurczliwych, wiążąc się w sposób zależny od wapnia z troponiną C serca. Lewozymendan zwiększa siłę skurczu, lecz nie zaburza relaksacji komór serca. Ponadto lewozymendan otwiera ATP-zależne kanały potasowe w mięśniach gładkich naczyń krwionośnych i w ten sposób rozszerza tętnicze naczynia oporowe i wieńcowe oraz żyłne naczynia objęściowe. W warunkach *in vitro* lewozymendan jest selektywnym inhibitorem fosfodiesterazy III. Znaczenie tego dla stężeń 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 rozkurcz. Lewozymendan pobudza „ogłuszony mięsień sercowy” u pacjentów po przezskórnej śródnaczyniowej angioplastyce wieńcowej (ang. *percutaneous transluminal coronary angioplasty*, PTCA) lub leczeniu trombolitycznym.

Badania hemodynamiczne z udziałem zdrowych ochotników i z udziałem pacjentów ze stabilną i niestabilną niewydolnością serca wykazały zależne od dawki działanie lewozymendanu podawanego dożylnie w dawce nasycającej (od 3 mikrogramów/kg mc. do 24 mikrogramów/kg mc.) i w infuzji ciągłej (od 0,05 do 0,2 mikrograma/kg mc./min). W porównaniu z placebo, lewozymendan zwiększył pojemność minutową serca, objętość wyrzutową, frakcję wyrzutową i częstość rytmu serca, a także zmniejszał skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi, ciśnienie zaklinowania z kapilarach płucnych, 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 osiągane są bez znacznego zwiększenia zużycia tlenu przez serce. Leczenie lewozymendanem w infuzji znacznie zmniejsza stężenie krążącej endoteliny-1 u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca. W zalecanych szybkościach infuzji nie powoduje zwiększenia stężenia amin katecholowych w osoczu.

Badania kliniczne w ostrej niewydolności serca

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

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 główne z udziałem 600 pacjentów, którym przez 10 minut podawano nasycającą dawkę 6-12 mikrogramów/kg mc., a następnie stopniowo, w sposób określony przez protokół, zmieniono dawkę lewozymendanu do 0,05-0,2 mikrograma/kg mc./min do 24 godzin, co spowodowało poprawę stanu klinicznego pacjentów z ADHF, którzy po dożylnym leczeniu diuretykiem nadal odczuwali duszności.

Program kliniczny REVIVE został zaplanowany, aby 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 (utrzymująca się przez przynajmniej 5 minut), lub konieczność mechanicznej wentylacji pacjenta.

Wyniki uzyskane w zakresie głównego punktu końcowego wykazały, że u większego odsetka pacjentów uzyskano poprawę, a u mniejszego pogorszenie stanu ($p = 0,015$) ocenianego jako kliniczny złożony punkt końcowy uwzględniający długotrwały korzystny wpływ na stan kliniczny w trzech punktach czasowych: 6 godzin, 24 godziny i 5 dni. Stężenie natriuretycznego peptydu typu B było zmniejszone istotnie w porównaniu do placebo ze standardową opieką po 24 godzinach i w ciągu 5 dni ($p = 0,001$).

Odsetek zgonów w dniu 90. 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 na początku badania są czynnikami zwiększającymi ryzyko zgonu.

SURVIVE

W podwójnie zaślepionym, podwójnie pozorowanym wieloośrodkowym badaniu prowadzonym na grupach równoległych, porównującym lewozymendan i dobutaminę oceniono śmiertelność w ciągu 180 dni wśród 1327 pacjentów z ADHF, którzy wymagali dodatkowego leczenia po niedostatecznej odpowiedzi na dożylną diuretyki lub leki rozszerzające naczynia krwionośne. Populacja pacjentów

była ogólnie podobna do populacji 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 włączono do badania z powodu duszności spoczynkowej.

Wyniki badania SURVIVE nie wykazały statystycznie istotnych różnic między lewozymendanem i dobutaminą z zakresie śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny w ciągu 180 dni {współczynnik ryzyka (HR) = 0,91 (95% przedział ufności [0,74; 1,13] $p = 0,401$)}. Jednak, w dniu 5. zaobserwowano przewagę liczbową w zakresie śmiertelności (4% dla lewozymendanu vs. 6% dla dobutaminy). Przewaga utrzymywała się przez okres 31 dni (12% dla lewozymendanu vs. 14% dla dobutaminy) i była bardziej widoczna u pacjentów otrzymujących na początku badania beta-adrenolityki. W obu leczonych grupach, wśród pacjentów z niskim ciśnieniem krwi na początku badania zaobserwowano większy odsetek zgonów niż u pacjentów z wyższym początkowym ciśnieniem krwi.

LIDO

W badaniu wykazano, że lewozymendan powodował zależne od dawki zwiększenie pojemności minutowej serca i objętość wyrzutową, jak również zależne od dawki zmniejszenie ciśnienia zaklinowania w kapilarach płucnych, 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 kapilarach płucnych (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 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. Duszność spoczynkową miało 76% pacjentów. Do głównych kryteriów wyłączenia zaliczano ciśnienie skurczowe poniżej 90 mmHg i częstość rytmu serca większą niż 120 uderzeń na minutę. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiło zwiększenie pojemności minutowej serca o $\geq 30\%$ z równoczesnym zmniejszeniem 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 jakiegokolwiek przyczyny do 31. dnia wyniósł 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, których oceniono, że wymagają 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 podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu z udziałem 882 pacjentów z przedoperacyjną frakcją wyrzutową lewej komory mniejszą lub równą 35%, poddawanych zabiegom kardiologicznym, rozpoczęto, podczas indukcji znieczulenia, podawanie lewozymendanu

(0,2 µg/kg mc./min przez 60 minut, a następnie 0,1 µg/kg mc./min przez 23 godziny). W badaniu nie osiągnięto złożonego, pierwszorzędowego punktu końcowego. 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 iloraz szans (OR), 1,00; 99% CI, 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 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, 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 z podwójnie ślepą próbą, 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 µg/kg mc./min, bez zastosowania dawki nasycającej, przez 24 godziny po indukcji znieczulenia. Pierwszorzędowy punkt końcowy 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, -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 lewozymendanu i 10% w grupie placebo.

Niedociśnienie obserwowano u 57% pacjentów w grupie lewozymendanu i u 48% w grupie placebo.

Migotanie przedsionków obserwowano u 50% pacjentów otrzymujących lewozymendan i u 40% otrzymujących placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólnie

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 około 0,2 L/kg. Lewozymendan w 97-98% wiąże się z białkami osocza, głównie z albuminą. Dla metabolitów OR-1855 i OR-1896, średnia wartość wiązania 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 sprzęganie z cykliczną lub N-acetylowaną cysteinyloglicyną i koniugatami cysteiny. Około 5% dawki lewozymendanu metabolizowane jest w jelicie przez redukcję do aminofenylopirydazyonu (OR-1855), który po ponownej absorpcji jest metabolizowany przez N-acetylotransferazę do czynnego metabolitu OR-1896. Stopień acetylacji jest uwarunkowany genetycznie. U osób szybko acetylujących stężenie metabolitu OR-1896 jest nieco większe niż u osób wolno acetylujących. Jednak, nie wpływa to na działanie hemodynamiczne 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 osiągną 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 produktu Levosimendan Reig Jofre) przypisywane jest tym metabolitom.

Badania *in vitro* wykazały, że lewozymendan, metabolity OR-1855 i OR-1896 w stężeniach osiąganych po podaniu w zalecanych dawkach, nie hamują aktywności enzymów CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP3A4. Ponadto, lewozymendan nie hamuje aktywności CYP1A1, natomiast OR-1855 i OR-1896 nie hamują aktywności CYP2C8 lub CYP2C9. Badania w warunkach *in vitro* wykazały, że lewozymendan hamuje aktywność CYP2C8 (patrz punkt 4.5). Badania interakcji między lekami przeprowadzone u ludzi 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, a okres półtrwania około 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. Krążące metabolity OR-1855 i OR-1896 tworzą się i są eliminowane powoli.

Maksymalne stężenia są osiągane w osoczu po około 2 dniach po zakończeniu infuzji lewozymendanu. Okres półtrwania tych metabolitów wynosi około 75-80 godzin. Czynne metabolity lewozymendanu, OR-1855 i OR-1896, ulegają sprzęganiu lub filtracji w nerkach i wydalone są głównie z moczem.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci:

Nie należy podawać lewozymendanu dzieciom (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 do osób zdrowych, u osób z ciężkim zaburzeniem czynności nerek oraz u pacjentów poddawanych hemodializie niezwiązana frakcja lewozymendanu była nieco zwiększona, a pole powierzchni pod krzywą (AUC) stężeń metabolitów (OR-1855 i OR-1896) było większe nawet do 170%. Można spodziewać się, że wpływ łagodnego i umiarkowanego zaburzenia czynności nerek na farmakokinetykę OR-1855 i OR-1896 będzie mniejszy, niż w przypadku ciężkiego zaburzenia czynności nerek.

Lewozymendan nie ulega dializie. Natomiast OR-1855 i OR-1896 ulegają dializie, lecz wartości klirensu dializy są małe (około 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 łagodną lub umiarkowaną marskością wątroby nie zaobserwowano różnic w farmakokinetyce lewozymendanu lub w wiązaniu 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 Child-Pugh), z wyjątkiem

okresów półtrwania eliminacji dla OR-1855 i OR-1896, które były nieco wydłużone u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

Analiza populacyjna wykazała brak wpływu wieku, pochodzenia etnicznego czy płci na farmakokinetykę lewozymendan. 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 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 zmniejszał płodność (zmniejszona liczba ciałek żółtych i zagnieżdżonych zarodków) i wykazał toksyczny wpływ na rozwój (zmniejszona liczba młodych w miocie, zwiększona liczba wczesnych resorpcji zarodka i poronień poimplantacyjnych) u samic szczurów. Skutki te były widoczne dla ekspozycji na poziomie klinicznym.

W badaniach na zwierzętach, lewozymendan przenikał do mleka matki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Powidon

Kwas cytrynowy (do ustalenia pH)

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

Fiolki z korkiem z gumy chlorobutylowej: 2 lata

Po rozcieńczeniu

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną w trakcie stosowania przygotowanego roztworu przez 24 godziny w temperaturze 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 należy przechowywać produktu dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C, chyba że rozcieńczenie przeprowadzono w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych. Po rozcieńczeniu produktu leczniczego nigdy nie należy go przechowywać i podawać dłużej niż 24 godziny.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (w temperaturze 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 przestrzegania zaleceń dotyczących przechowywania.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

- Fiolki ze szkła o pojemności 8 mL
- Korek z gumy chlorobutyłowej z powłoką fluoropolimerową z aluminiowym wieczkiem i uszczelnieniem.

Wielkości opakowań

- 1, 4, 10 fiolek 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

Levosimendan Reig Jofre 2,5 mg/mL, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji przeznaczony jest do jednorazowego użycia.

Produktu leczniczego Levosimendan Reig Jofre 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 wizualnie skontrolować przygotowany roztwór pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień.

W celu przygotowania roztwór do infuzji o stężeniu 0,025 mg/mL, należy zmieszać 5 mL koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji produktu leczniczego Levosimendan Reig Jofre 2,5 mg/mL z 500 mL 5% roztworu glukozy.

W celu przygotowania roztwór do infuzji o stężeniu 0,05 mg/mL, należy zmieszać 10 mL koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji produktu leczniczego Levosimendan Reig Jofre 2,5 mg/mL z 500 mL 5% roztworu glukozy.

Produkt leczniczy Levosimendan Reig Jofre może być stosowany jednocześnie z następującymi produktami leczniczymi, podawanymi 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

Reig Jofre Sp. z o.o.
ul. Ostródzka 74N
03-289 Warszawa
Polska
e-mail: biuro@reigjofre.com

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 27949

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.07.2023

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

03.09.2025