SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Tropocard 2,5 mg/ml koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml koncentrátu obsahuje 2,5 mg levosimendanu.
Jedna injekčná liekovka s 5 ml roztoku obsahuje 12,5 mg levosimendanu.

Pomocná látka so známym účinkom:
Etanol.
Tento liek obsahuje 789 mg/ml etanolu (alkoholu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok.
Koncentrát je číry žltý alebo oranžový roztok bez viditeľných častíc určený na riedenie pred podaním.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Tropocard je indikovaný na krátkodobú liečbu akútne dekompenzovaného závažného chronického srdcového zlyhávania (*Acutely Decompensated Heart Failure*, ADHF) v situáciách, keď konvenčná liečba nie je dostatočná a v prípadoch, keď sa inotropná podpora považuje za vhodnú (pozri časť 5.1).

Tropocard je indikovaný na liečbu dospelých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Tropocard je určený len na použitie v nemocnici. Má sa podávať iba v nemocničnom zariadení s adekvátnym monitorovacím prístrojovým vybavením a má ho podávať odborník so skúsenosťami s použitím inotropných liekov.

Dávkovanie

Dávka a dĺžka liečby sa má určiť individuálne podľa klinického stavu a odpovede pacienta.
Liečba sa má začať úvodnou dávkou 6-12 mikrogramov/kg telesnej hmotnosti podávanou vo forme infúzie trvajúcej dlhšie ako 10 minút, po ktorej nasleduje kontinuálna infúzia s rýchlosťou 0,1 mikrogramu/kg/min (pozri časť 5.1). Pacientom, ktorým sa na začiatku infúzie súčasne podávajú intravenózne vazodilatanciá alebo inotropné látky alebo ich kombinácia, sa odporúča podať nižšiu úvodnú dávku 6 mikrogramov/kg telesnej hmotnosti.
Vyššie úvodné dávky v rámci uvedeného rozsahu vyvolajú silnejšiu hemodynamickú odpoveď, ktorá však môže byť spojená s prechodne zvýšeným výskytom nežiaducich reakcií.
Odpoveď pacienta sa má vyhodnotiť pri úvodnej dávke alebo v priebehu 30 až 60 minút po úprave dávky a ďalej podľa klinických ukazovateľov. Ak sa odpoveď považuje za nadmernú (hypotenzia, tachykardia), rýchlosť infúzie sa môže znížiť na 0,05 mikrogramu/kg/min alebo sa môže infúzia ukončiť (pozri časť 4.4).

Ak je úvodná dávka dobre tolerovaná a je potrebný zvýšený hemodynamický účinok, rýchlosť infúzie sa môže zvýšiť na 0,2 mikrogramu/kg/min.
Odporúčaná dĺžka trvania infúzie u pacientov s akútne dekompenzovaným závažným chronickým srdcovým zlyhávaním je 24 hodín. Po ukončení infúzie levosimendanu sa nepozorovali žiadne prejavy rozvoja tolerancie na liečbu alebo „rebound“ fenoménu. Hemodynamické účinky pretrvávajú najmenej 24 hodín a môžu sa pozorovať až do 9 dní po ukončení 24-hodinovej infúzie (pozri časť 4.4).

Skúsenosti s opakovaným podávaním levosimendanu sú obmedzené. Rovnako sú obmedzené skúsenosti so súbežným používaním vazoaktívnych látok, vrátane inotropných látok (s výnimkou digoxínu). V rámci programu REVIVE (*Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy*) sa nižšia úvodná dávka (6 mikrogramov/kg) podávala spolu so základnou liečbou vazoaktívnymi látkami (pozri časti 4.4, 4.5 a 5.1).

Monitorovanie liečby
V súlade s bežnou lekárskou praxou sa musí počas liečby monitorovať EKG, krvný tlak, srdcová frekvencia a merať množstvo vylúčeného moču. Monitorovanie týchto parametrov sa odporúča minimálne 3 dni po ukončení infúzie alebo kým sa stav pacienta klinicky nestabilizuje (pozri časť 4.4). U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek alebo pečene sa odporúča monitorovanie minimálne 5 dní.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti
U starších pacientov nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek
Tropocard sa musí používať s opatrnosťou u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek.
Tropocard sa nesmie podávať pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene
Tropocard sa musí používať s opatrnosťou u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene, hoci sa u týchto pacientov nezdá potrebná úprava dávky. Tropocard sa nesmie podávať pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť levosimendanu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené (pozri časti 4.4 a 5.2).

Spôsob podávania
Tropocard sa musí pred podaním zriediť (pozri časť 6.6).
Infúzia je určená len na intravenózne použitie a môže sa podávať periférnym alebo centrálnym žilovým prístupom.

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené podrobné informácie o rýchlosti infúzie pre úvodné a udržiavacie dávky infúzií Tropocardu nariedeného na koncentráciu 0,05 mg/ml.

Telesná hmotnosť pacienta (kg)	Rýchlosť úvodnej dávky podávanej ako infúzia počas minimálne 10 minút (ml/h)		Rýchlosť udržiavacej infúzie (ml/h)		
	Úvodná dávka 6 mikrogramov/kg	Úvodná dávka 12 mikrogramov/kg	0,05 mikrogramu/kg/min	0,1 mikrogramu/kg/min	0,2 mikrogramu/kg/min
40	29	58	2	5	10
50	36	72	3	6	12
60	43	86	4	7	14
70	50	101	4	8	17
80	58	115	5	10	19
90	65	130	5	11	22
100	72	144	6	12	24
110	79	158	7	13	26
120	86	173	7	14	29

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené podrobné informácie o rýchlosti infúzie pre úvodné a udržiavacie dávky infúzií Tropocardu nariedeného na koncentráciu 0,025 mg/ml.

Telesná hmotnosť pacienta (kg)	Rýchlosť úvodnej dávky podávanej ako infúzia počas minimálne 10 minút (ml/h)		Rýchlosť udržiavacej infúzie (ml/h)		
	Úvodná dávka 6 mikrogramov/kg	Úvodná dávka 12 mikrogramov/kg	0,05 mikrogramu/kg/min	0,1 mikrogramu/kg/min	0,2 mikrogramu/kg/min
40	58	115	5	10	19
50	72	144	6	12	24
60	86	173	7	14	29
70	101	202	8	17	34
80	115	230	10	19	38
90	130	259	11	22	43
100	144	288	12	24	48
110	158	317	13	26	53
120	173	346	14	29	58

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na levosimendan alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Závažná hypotenzia a tachykardia (pozri časti 4.4 a 5.1).
- Významné mechanické prekážky ovplyvňujúce plnenie alebo výtok z komôr, alebo oboje.
- Závažná porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min).
- Závažná porucha funkcie pečene.
- Torsades de Pointes v anamnéze.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Úvodným hemodynamickým účinkom Tropocardu môže byť pokles systolického a diastolického krvného tlaku, preto sa má Tropocard používať s opatrnosťou u pacientov s nízkym systolickým alebo diastolickým tlakom krvi na začiatku liečby alebo s rizikom hypotenznej epizódy. U týchto pacientov sa odporúčajú konzervatívnejšie dávkovacie režimy. Lekári majú upraviť dávku a trvanie liečby tak, aby zodpovedali klinickému stavu a odpovedi pacienta na liečbu (pozri časti 4.2, 4.5 a 5.1).

Pred infúziou Tropocardu sa má upraviť závažná hypovolémia. Ak sa spozorujú excesívne zmeny tlaku krvi alebo srdcovej frekvencie, rýchlosť infúzie sa má znížiť alebo sa má infúzia ukončiť.

Presná dĺžka trvania všetkých hemodynamických účinkov nie je stanovená, hemodynamické účinky zvyčajne pretrvávajú 7-10 dní. Je to čiastočne spôsobené prítomnosťou aktívnych metabolitov, ktoré dosahujú maximálne plazmatické koncentrácie asi 48 hodín po ukončení infúzie. Odporúča sa neinvazívne monitorovanie pacienta minimálne 4-5 dní po ukončení infúzie. Odporúča sa pokračovať v monitorovaní dovtedy, kým zníženie tlaku krvi nedosiahne maximum a tlak krvi sa nezačne opäť zvyšovať. Ak sú akékoľvek príznaky pokračujúceho znižovania tlaku krvi, pacienta je potrebné monitorovať dlhšie ako 5 dní, ale monitorovanie môže byť kratšie ako 5 dní, ak je pacient klinicky stabilný. U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek a u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene môže byť potrebné predĺženie obdobia monitorovania.

Tropocard sa má podávať s opatrnosťou pacientom s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sú k dispozícii iba obmedzené údaje o vylučovaní aktívnych metabolitov. Porucha funkcie obličiek môže viesť k zvýšeným koncentráciám aktívnych metabolitov, čo môže mať za následok výraznejší a predĺžený hemodynamický účinok (pozri časť 5.2).

Tropocard sa má podávať s opatrnosťou pacientom s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Poškodenie pečene môže viesť k predĺženej expozícii aktívnym metabolitom, čo môže mať za následok výraznejší a predĺžený hemodynamický účinok (pozri časť 5.2).
Infúzia Tropocardu môže spôsobiť zníženie koncentrácie sérového draslíka. Pred podaním infúzie Tropocardu sa preto majú upraviť nízke koncentrácie sérového draslíka a počas liečby sa majú monitorovať. Tak ako u iných liekov používaných na liečbu srdcového zlyhávania môže dôjsť k poklesu hladiny hemoglobínu a zníženiu hematokritu. Pacientom s ischemickou chorobou srdca a súčasnou anémiou sa má preto levosimendan podávať s opatrnosťou.

Tropocard sa má používať s opatrnosťou u pacientov s tachykardiou, fibriláciou predsiení s rýchlou odpoveďou komôr alebo potenciálne život ohrozujúcimi arytmiami.

Skúsenosti s opakovaným podávaním levosimendanu sú obmedzené.
Skúsenosti so súbežným použitím vazoaktívnych látok, vrátane inotropných látok (s výnimkou digoxínu), sú obmedzené. U každého pacienta sa má individuálne zhodnotiť pomer prínosu a rizika liečby.

Tropocard sa má podávať s opatrnosťou a za starostlivého monitorovania EKG pacientom s prebiehajúcou koronárnou ischémiou, s dlhým QTc intervalom bez ohľadu na jeho etiológiu alebo pri súbežnom podávaní s liekmi predlžujúcimi QTc interval (*corrected QT interval)* (pozri časť 4.9).

Použitie levosimendanu pri kardiogénnom šoku sa neštudovalo. Nie sú dostupné informácie o použití levosimendanu pri nasledujúcich ochoreniach: reštrikčná kardiomyopatia, hypertrofická kardiomyopatia, závažná insuficiencia mitrálnej chlopne, ruptúra myokardu, srdcová tamponáda a infarkt pravej komory.

Levosimendan sa nemá podávať deťom, pretože sú iba obmedzené skúsenosti s jeho použitím u detí a dospievajúcich do 18 rokov (pozri časť 5.2).

K dispozícii sú obmedzené skúsenosti s podávaním levosimendanu u pacientov so závažným srdcovým zlyhávaním čakajúcich na transplantáciu srdca.

Tento liek obsahuje 3,9 g alkoholu (3 945,06 mg) (etanolu) v každej injekčnej liekovke s obsahom 5 ml, čo zodpovedá 789 mg/ml. Množstvo alkoholu v injekčnej liekovke s 5 ml tohto lieku zodpovedá 98,6 ml piva alebo 39,4 ml vína. Liek je škodlivý pre pacientov trpiacich alkoholizmom.
Je potrebné vziať do úvahy u tehotných alebo dojčiacich žien, detí a vysoko rizikových skupín, ako sú pacienti s ochorením pečene alebo epilepsiou. Množstvo alkoholu v tomto lieku môže zmeniť účinky iných liekov.
Keďže sa tento liek zvyčajne podáva pomaly, počas 24 hodín, účinky alkoholu môžu byť znížené.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vzhľadom na potenciálne zvýšené riziko hypotenzie sa má Tropocard v súlade s bežnou lekárskou praxou používať s opatrnosťou, keď sa podáva s inými intravenóznymi vazoaktívnymi látkami (pozri časť 4.4).

Pri populačnej analýze pacientov užívajúcich digoxín a infúzie levosimendanu sa nepozorovali žiadne farmakokinetické interakcie. Infúzia Tropocardu sa bez straty terapeutickej účinnosti môže použiť u pacientov užívajúcich betablokátory. Pri súbežnom podaní izosorbidmononitrátu a levosimendanu zdravým dobrovoľníkom sa zistila signifikantná potenciácia ortostatickej hypotenzie.

Ukázalo sa, že levosimendan je inhibítorom CYP2C8 *in vitro*, a preto nie je možné vylúčiť, že Tropocard môže zvýšiť expozíciu súbežne podávaným liekom, ktoré sú primárne metabolizované CYP2C8. Preto je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu Tropocardu s citlivými substrátmi CYP2C8, ako sú loperamid, pioglitazón, repaglinid a enzalutamid, ak je to možné.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita
Nie sú žiadne skúsenosti s použitím levosimendanu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).
Levosimendan sa neodporúča počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Dojčenie
Informácie o použití lieku u dojčiacich žien po jeho uvedení na trh uvádzajú, že aktívne metabolity levosimendanu OR‑1896 a OR‑1855 sa vylučujú do materského mlieka a boli zistené v mlieku najmenej 14 dní od začatia 24‑hodinovej infúzie Tropocardu. Ženy, ktoré dostávajú Tropocard, nemajú dojčiť, aby sa predišlo potenciálnym kardiovaskulárnym nežiaducim účinkom u dieťaťa.

Fertilita
Štúdie na zvieratách preukázali toxické účinky na reprodukciu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Netýka sa.

4.8 Nežiaduce účinky

V placebom kontrolovaných klinických skúšaniach zameraných na akútne dekompenzované závažné chronické srdcové zlyhávanie (program REVIVE [*Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy*]) malo 53 % pacientov nežiaduce reakcie, najčastejšie z nich boli komorová tachykardia, hypotenzia a bolesť hlavy.

V kontrolovanom klinickom skúšaní s dobutamínom zameraným na akútne dekompenzované závažné chronické srdcové zlyhávanie (SURVIVE [*Survival of Patients with Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support*]) malo nežiaduce reakcie 18 % pacientov, najčastejšie z nich boli komorová tachykardia, fibrilácia predsiení, hypotenzia, komorové extrasystoly, tachykardia a bolesť hlavy.

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie pozorované u 1 % alebo viac pacientov počas klinických skúšaní 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*] a klinických skúšaní 300105 a 3001024. Ak bol výskyt akejkoľvek udalosti v jednotlivom skúšaní vyšší, ako sa pozoroval v iných skúšaniach, potom sa v tabuľke uvádza tento vyšší výskyt.

Nežiaduce účinky, ktoré sa považujú prinajmenšom v príčinnom vzťahu s použitím levosimendanu, sú uvedené podľa triedy orgánového systému a frekvencie s použitím nasledovnej konvencie: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10).

Súhrn nežiaducich reakcií identifikovaných pri používaní lieku levosimendan v klinických štúdiách a údajoch po uvedení lieku na trh

Trieda orgánového systému	**Frekvencia**	**Nežiaduci účinok**
Poruchy imunitného systému	neznáme	precitlivenosť
Poruchy metabolizmu a výživy	časté	hypokaliémia
Psychiatrické poruchy	časté	nespavosť
Poruchy nervového systému	veľmi časté časté	bolesť hlavy závrat
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	veľmi časté	komorová tachykardia
	časté	fibrilácia predsiení tachykardia komorové extrasystoly srdcové zlyhávanie ischémia myokardu extrasystoly
Poruchy ciev	veľmi časté	hypotenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	časté	nauzea zápcha hnačka vracanie
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	časté	pokles hemoglobínu

Nežiaduce reakcie po uvedení lieku na trh
Po uvedení lieku na trh sa u pacientov, ktorým sa podal levosimendan, hlásila fibrilácia komôr.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie Tropocardom môže vyvolať hypotenziu a tachykardiu. V klinických skúšaniach s levosimendanom sa hypotenzia úspešne liečila vazopresorickými látkami (napr. dopamínom u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca a adrenalínom u pacientov po kardiochirurgickom výkone). Excesívny pokles plniaceho tlaku srdca môže obmedziť odpoveď na Tropocard a môže sa liečiť parenterálnym podaním tekutín. Vysoké dávky (0,4 mikrogramu/kg/min a vyššie) a infúzie trvajúce dlhšie ako 24 hodín zvyšujú srdcovú frekvenciu a sú niekedy spojené s predĺžením QTc intervalu. V prípade predávkovania Tropocardom sa má zabezpečiť nepretržité monitorovanie EKG, opakované stanovenie sérových hladín elektrolytov a invazívne hemodynamické monitorovanie. Predávkovanie Tropocardom vedie k zvýšeniu plazmatických koncentrácií aktívneho metabolitu, čo môže mať za následok výraznejší a predĺžený účinok na srdcovú frekvenciu vyžadujúci zodpovedajúce predĺženie obdobia sledovania pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: kardiaká, iné srdcové stimulanciá, ATC kód: C01CX08

Farmakodynamické účinky
Väzbou na kardiálny troponín C kalcium-dependentným spôsobom zvyšuje levosimendan citlivosť kontraktilných proteínov na kalcium. Levosimendan zvyšuje kontrakčnú silu, ale nezhoršuje relaxáciu komôr. Okrem toho levosimendan otvára ATP-senzitívne draslíkové kanály v hladkej svalovine ciev, a tým vyvoláva vazodilatáciu systémových a koronárnych arteriálnych rezistentných ciev a systémových kapacitných žíl. Levosimendan je selektívny inhibítor fosfodiesterázy III *in vitro*. Význam tohto javu v terapeutických koncentráciách nie je jasný. U pacientov so srdcovým zlyhávaním vedú pozitívne inotropné a vazodilatačné účinky levosimendanu k zvýšeniu kontrakčnej sily a redukcii "preload" aj "afterload" bez ovplyvnenia diastolickej funkcie opačným spôsobom. Levosimendan aktivuje oslabený myokard u pacientov po perkutánnej transluminálnej koronárnej angioplastike (*Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty*, PTCA) alebo trombolýze.

Štúdie hemodynamiky u zdravých dobrovoľníkov a u pacientov so stabilným a nestabilným srdcovým zlyhávaním preukázali od dávky závislý účinok levosimendanu podaného intravenózne v úvodnej dávke (3 mikrogramy/kg až 24 mikrogramov/kg) a ako udržiavacia infúzia (0,05 až 0,2 mikrogramu/kg/min). V porovnaní s placebom levosimendan zvýšil srdcový výdaj, tepový objem, ejekčnú frakciu a srdcovú frekvenciu a znížil systolický krvný tlak, diastolický krvný tlak, pľúcny kapilárny tlak v zaklinení, tlak v pravej predsieni a periférny cievny odpor.

Infúzia levosimendanu zvyšuje prietok krvi v koronárnom riečišti u pacientov po chirurgickom výkone na koronárnych tepnách a zlepšuje perfúziu myokardu u pacientov so srdcovým zlyhávaním. Tieto priaznivé účinky sa dosiahnu bez signifikantného zvýšenia spotreby kyslíka v myokarde. Liečba infúziou levosimendanom u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhávaním významne znižuje cirkulujúce hladiny endotelínu-1. Pri odporúčaných rýchlostiach infúzie nezvyšuje plazmatické hladiny katecholamínov.

Klinické skúšania pri akútnom srdcovom zlyhávaní
Levosimendan sa hodnotil v klinických skúšaniach zahŕňajúcich viac ako 2800 pacientov so srdcovým zlyhávaním. Účinnosť a bezpečnosť levosimendanu v liečbe akútne dekompenzovaného závažného chronického srdcového zlyhávania sa stanovila v nasledujúcich randomizovaných, dvojito zaslepených, medzinárodných klinických skúšaniach.

Program REVIVE

REVIVE I

V dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej pilotnej štúdii so 100 pacientmi s akútne dekompenzovaným závažným chronickým srdcovým zlyhávaním, ktorí dostali 24-hodinovú infúziu levosimendanu, sa u pacientov liečených levosimendanom v porovnaní s tými, ktorí dostali placebo a štandardnú starostlivosť, pozorovala priaznivá odpoveď na liečbu, ktorá bola definovaná klinickým kombinovaným koncovým ukazovateľom

REVIVE II
Dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná pivotná štúdia so 600 pacientmi, ktorým sa podala 10-minútová úvodná dávka 6-12 mikrogramov/kg, po ktorej nasledovala protokolom špecifikovaná postupná titrácia levosimendanu 0,05-0,2 mikrogramu/kg/min trvajúca až 24 hodín, preukázala zlepšenie klinického stavu u pacientov s akútne dekompenzovaným chronickým srdcovým zlyhávaním, ktorí zostali dyspnoickí po intravenóznej diuretickej liečbe.

Klinický program REVIVE bol vytvorený tak, aby sa pri liečbe akútne dekompenzovaného závažného chronického srdcového zlyhávania porovnala účinnosť levosimendanu a štandardnej starostlivosti oproti placebu a štandardnej starostlivosti.

Na základe vstupných kritérií boli do programu zaradení pacienti hospitalizovaní s akútne dekompenzovaným závažným chronickým srdcovým zlyhávaním, ejekčnou frakciou ľavej komory nižšou alebo rovnou 35 % v priebehu predchádzajúcich 12 mesiacov a pokojovým dyspnoe. Akceptovali sa akékoľvek východiskové liečby s výnimkou intravenózne podávaného milrinónu. Medzi kritéria pre vylúčenie patrili závažná obštrukcia výtoku z komôr, kardiogénny šok, systolický krvný tlak ≤ 90 mmHg alebo srdcová frekvencia ≥ 120 úderov za minútu (pretrvávajúca aspoň päť minút) alebo potreba mechanickej ventilácie.

Výsledky primárneho koncového ukazovateľa preukázali, že u väčšej časti pacientov došlo k zlepšeniu a u menšej časti pacientov k zhoršeniu stavu (hodnota p = 0,015), keď sa výsledky hodnotili klinickým kombinovaným koncovým ukazovateľom odrážajúcim pretrvávajúce zlepšenie klinického stavu pacientov v troch časových bodoch: 6 hodín, 24 hodín a 5 dní. V porovnaní s placebom a štandardnou starostlivosťou bol natriuretický peptid typu B signifikantne redukovaný po 24 hodinách a počas 5 dní (hodnota p = 0,001).

Skupina s levosimendanom mala po 90 dňoch nepatrne vyššiu úmrtnosť v porovnaní s kontrolnou skupinou (15 % proti 12 %), aj keď nie štatisticky signifikantne. Post hoc analýzy identifikovali ako faktory zvyšujúce riziko mortality východiskový systolický tlak krvi < 100 mmHg alebo východiskový diastolický tlak krvi < 60 mmHg.

SURVIVE
V multicentrickej paralelnej štúdii, dvojito zaslepenej metódou "double-dummy", porovnávajúcej levosimendan s dobutamínom, sa hodnotila mortalita v období 180 dní u 1327 pacientov s akútne dekompenzovaným závažným chronickým srdcovým zlyhávaním, ktorí potrebovali ďalšiu liečbu po neadekvátnej odpovedi na intravenózne diuretiká alebo vazodilatanciá. Populácia pacientov bola vo všeobecnosti podobná pacientom v štúdii REVIVE II. Boli však zaradení pacienti bez predchádzajúceho zlyhávania srdca v anamnéze (napr. akútny infarkt myokardu), ako aj pacienti vyžadujúci mechanickú ventiláciu. Približne 90 % pacientov bolo do skúšania zaradených pre pokojové dyspnoe.

Výsledky štúdie SURVIVE nepreukázali štatisticky signifikantný rozdiel medzi levosimendanom a dobutamínom pri hodnotení mortality z akýchkoľvek príčin po 180 dňoch (Hazard Ratio = 0,91, (95 % IS [0,74, 1,13] hodnota p = 0,401)). Avšak na 5. deň sa preukázala početná výhoda v celkovej mortalite v prospech levosimendanu (4 % pri levosimendane oproti 6 % pri dobutamíne). Táto výhoda pretrvávala počas 31-dňového obdobia (12 % pri levosimendane oproti 14 % pri dobutamíne) a bola najvýznamnejšia u tých pacientov, ktorým sa na začiatku liečby podávali betablokátory. V oboch liečebných skupinách mali pacienti s nízkym východiskovým tlakom krvi vyššiu úmrtnosť ako pacienti s vyšším východiskovým tlakom krvi.

LIDO

Preukázalo sa, že podávanie levosimendanu vedie v závislosti od dávky k zvýšeniu kardiálneho výdaja a tepového objemu ako aj k zníženiu pľúcneho kapilárneho tlaku v zaklinení, priemerného arteriálneho tlaku a celkovej periférnej rezistencie.

V dvojito zaslepenom multicentrickom skúšaní dostávalo 203 pacientov so srdcovým zlyhávaním so závažne nízkym srdcovým výdajom (ejekčná frakcia ≤ 0,35, kardiálny index < 2,5 l/min/m^2, pľúcny kapilárny tlak v zaklinení (*Pulmonary Capillary Wedge Pressure*, PCWP) > 15 mmHg) s potrebou inotropnej podpory levosimendan (úvodná dávka 24 mikrogramov/kg počas minimálne 10 minút s následnou kontinuálnou infúziou 0,1-0,2 mikrogramu/kg/min) alebo dobutamín (5-10 mikrogramov/kg/min) počas 24 hodín. Etiológia srdcového zlyhávania bola ischemická choroba u 47 % pacientov, idiopatická dilatačná kardiomyopatia u 45 % pacientov. U 76 % pacientov sa vyskytlo pokojové dyspnoe. Hlavné kritérium pre vylúčenie zo štúdie bol systolický tlak krvi nižší ako 90 mmHg a srdcová frekvencia nad 120 tepov/min. Primárnym koncovým ukazovateľom bolo zvýšenie srdcového výdaja o minimálne 30 % a súčasné zníženie PCWP o ≥ 25 % za 24 hodín. Tieto hodnoty sa dosiahli u 28 % pacientov liečených levosimendanom oproti 15 % pacientov liečených dobutamínom (p = 0,025). K zlepšeniu dýchavičnosti došlo u 68 % symptomatických pacientov liečených levosimendanom oproti 59 % pacientov liečených dobutamínom. Skóre únavy sa zlepšilo u 63 % pacientov liečených levosimendanom a u 47 % pacientov liečených dobutamínom. Celková mortalita do 31. dňa bola 7,8 % po liečbe levosimendanom a 17 % po liečbe dobutamínom.

RUSSLAN
V ďalšom dvojito zaslepenom multicentrickom skúšaní primárne zameranom na vyhodnotenie bezpečnosti sa podával počas 6 hodín levosimendan alebo placebo 504 pacientom s dekompenzovaným srdcovým zlyhávaním po akútnom infarkte myokardu, ktorí vyžadovali inotropnú podporu. Nezistili sa signifikantné rozdiely vo výskyte hypotenzie a ischémie medzi liečebnými skupinami.
Pri retrospektívnej analýze skúšaní LIDO a RUSSLAN sa nepozorovali nežiaduce účinky z hľadiska prežívania po dobu až 6 mesiacov.

Klinické skúšania v kardiochirurgii
Dve z najväčších placebom kontrolovaných štúdií sú uvedené nižšie.

LEVO-CTS
V dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii s 882 pacientmi, ktorí podstúpili operáciu srdca, sa levosimendan (0,2 mikrogramu/kg/min počas 60 minút, potom 0,1 mikrogramu/kg/min počas 23 hodín) začal podávať pri úvode do anestézie u pacientov s predoperačnou ejekčnou frakciou ľavej komory menšou alebo rovnou 35 %. Štúdia nesplnila zložené primárne koncové ukazovatele. Štvorzložkový primárny koncový ukazovateľ (smrť do 30. dňa, renálna substitučná liečba do 30. dňa, perioperačný infarkt myokardu do 5. dňa alebo použitie mechanického zariadenia na podporu srdca do 5. dňa) sa vyskytol u 24,5 % v skupine s levosimendanom a u 24,5 % v skupine s placebom (upravený OR, 1,00; 99 % IS, 0,66 až 1,54). Dvojzložkový primárny koncový ukazovateľ (smrť do 30. dňa alebo použitie mechanického zariadenia na podporu srdca do 5. dňa) sa vyskytol u 13,1 % v skupine s levosimendanom a u 11,4 % v skupine s placebom (upravený pomer pravdepodobnosti, 1,18; 96 % IS, 0,76 až 1,82). Po 90 dňoch došlo k úmrtiu u 4,7 % pacientov v skupine s levosimendanom a u 7,1 % pacientov v skupine s placebom (neupravený pomer rizika, 0,64; 95 % IS, 0,37 až 1,13). Hypotenzia sa pozorovala u 36 % v skupine s levosimendanom a u 33 % v skupine s placebom. Fibrilácia predsiení bola pozorovaná u 38 % v skupine s levosimendanom a u 33 % v skupine s placebom.

LICORN
Multicentrická, randomizovaná, placebom kontrolovaná, dvojito zaslepená klinická štúdia iniciovaná skúšajúcim zahŕňajúca 336 dospelých pacientov s ejekčnou frakciou ľavej komory ≤ 40 % naplánovaných na podstúpenie bypassu koronárnej artérie (s alebo bez operácie chlopne). Infúzia levosimendanu 0,1 mikrogramu/kg/min bez nasycovacej dávky sa podávala 24 hodín po úvode do anestézie. Primárnym cieľom štúdie bola kombinácia infúzie katecholamínov pretrvávajúcej viac ako 48 hodín, potreba mechanickej cirkulačnej podpory v pooperačnom období alebo potreba náhradnej renálnej terapie. Primárny cieľový ukazovateľ sa vyskytol u 52 % pacientov s levosimendanom a 61 %

pacientov s placebom (rozdiel v absolútnom riziku -7 %; 95 % IS, -17 % až 3 %). Odhadované 10 % zníženie rizika súviselo najmä s potrebou infúzie katecholamínov po 48 hodinách.
Mortalita po 180 dňoch bola 8 % v skupine s levosimendanom a 10 % v skupine s placebom.
Hypotenzia sa pozorovala u 57 % v skupine s levosimendanom a u 48 % v skupine s placebom.
Fibrilácia predsiení bola pozorovaná u 50 % v skupine s levosimendanom a u 40 % v skupine s placebom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribúcia
Po i.v. podaní dosiahne pôvodné liečivo vhodné hladiny v krvi približne za 1 hodinu. Rovnovážny stav sa dosiahne do 5 hodín po infúzii s konštantnou dávkou.
Distribučný objem levosimendanu (Vss) je približne 0,2 l/kg. 97-98 % levosimendanu sa viaže na plazmatické bielkoviny, primárne na albumín. U pacientov bola priemerná hodnota väzby metabolitu OR-1855 na proteíny 39 % a metabolitu OR-1896 42 %.

Biotransformácia
Levosimendan sa kompletne metabolizuje, do moču a stolice sa vylučuje zanedbateľné množstvo nezmenenej pôvodnej látky. Levosimendan sa primárne metabolizuje konjugáciou na neaktívny cyklický alebo N-acetylovaný cysteínylglycín a konjugáty cysteínu. Približne 5 % podanej dávky sa metabolizuje v črevách redukciou na aktívne metabolity: aminofenylpyridazinón (OR-1855), ktorý sa po reabsorpcii metabolizuje N-acetyltransferázou na (OR-1896). Stupeň acetylácie je geneticky podmienený.
U rýchlych acetylátorov je koncentrácia metabolitu OR-1896 mierne vyššia ako u pomalých acetylátorov. Tento jav však nemá žiadny dôsledok na klinický hemodynamický účinok pri podaní odporúčaných dávok.

Jediné významné detegovateľné metabolity v systémovej cirkulácii po podaní levosimendanu sú OR-1855 a OR-1896. *In vivo* dosahujú tieto metabolity rovnovážny stav následkom acetylačných a deacetylačných metabolických procesov regulovaných polymorfným enzýmom N-acetyltransferázou-2. U pomalých acetylátorov prevažuje metabolit OR-1855, kým u rýchlych acetylátorov prevažuje metabolit OR-1896. Celková expozícia týmto dvom metabolitom u pomalých a rýchlych acetylátorov je podobná a v hemodynamických účinkoch nie je medzi týmito dvoma skupinami rozdiel. Predĺžené hemodynamické účinky (pretrvávajúce 7-9 dní po ukončení 24-hodinovej infúzie levosimendanu) sa pripisujú týmto metabolitom.

In vitro štúdie preukázali, že levosimendan a metabolity OR-1855 a OR-1896 neinhibujú CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 alebo CYP3A4 v koncentráciách dosiahnutých pri odporúčanom dávkovaní. Okrem toho levosimendan neinhibuje CYP1A1 a OR-1855 ani OR-1896 neinhibujú CYP2C8 ani CYP2C9. Ukázalo sa, že levosimendan je inhibítorom CYP2C8 *in vitro* (pozri časť 4.5). Výsledky štúdií liekových interakcií s warfarínom, felodipínom a itrakonazolom u ľudí potvrdili, že levosimendan neinhibuje CYP3A4 alebo CYP2C9 a metabolizmus levosimendanu nie je ovplyvnený inhibítormi CYP3A.

Eliminácia
Klírens levosimendanu je asi 3,0 ml/min/kg a polčas asi 1 hodina. Do moču sa vylučuje 54 % a do stolice 44 % dávky. Viac ako 95 % dávky sa vylúči v priebehu jedného týždňa. Zanedbateľné množstvo (< 0,05 % dávky) sa vylúči ako nezmenený levosimendan do moču. Cirkulujúce metabolity OR-1855 a OR-1896 (približne 5% z dávky levosimendanu) sa tvoria a vylučujú pomaly.
Maximálna plazmatická koncentrácia aktívnych metabolitov levosimendanu, OR-1855 a OR-1896, sa dosiahne asi 2 dni po ukončení infúzie levosimendanu. Polčasy metabolitov sú asi 75-80 hodín. OR-1855 a OR-1896 podstupujú konjugáciu alebo renálnu filtráciu a vylučujú sa najmä močom.

Linearita/nelinearita
Farmakokinetika levosimendanu je lineárna v terapeutickom dávkovacom rozsahu 0,05 - 0,2 mikrogramu/kg/min.

Osobitné skupiny pacientov
Deti a dospievajúci
Levosimendan sa nemá podávať deťom a dospievajúcim (pozri časť 4.4).
Obmedzené údaje naznačujú, že farmakokinetika levosimendanu po jednorazovej dávke u detí (vek 3 mesiace až 6 rokov) je podobná ako u dospelých. Farmakokinetika aktívnych metabolitov u detí sa neštudovala.

Porucha funkcie obličiek
Farmakokinetika levosimendanu sa študovala u pacientov s rôznymi stupňami poruchy funkcie obličiek, ktorí nemali srdcové zlyhávanie. Expozícia levosimendanu bola podobná u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek a u hemodialyzovaných pacientov, zatiaľ čo expozícia levosimendanu u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek môže byť trochu nižšia.

V porovnaní so zdravými osobami sa neviazaná frakcia levosimendanu zdala byť mierne zvýšená a AUC metabolitov (OR-1855 a OR-1896) bola u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek a u hemodialyzovaných pacientov až o 170 % vyššia. Predpokladá sa, že mierna až stredne závažná porucha funkcie obličiek má na farmakokinetiku OR-1855 a OR-1896 menší vplyv ako závažná porucha funkcie obličiek.

Levosimendan je dialýzou neodstrániteľný. OR-1855 a OR-1896 sú dialýzou odstrániteľné, avšak dialyzačné klírensy sú nízke (približne 8-23 ml/min) a samotný účinok 4-hodinovej dialýzy na celkovú expozíciu týmto metabolitom je malý.

Porucha funkcie pečene
Nezistili sa rozdiely vo farmakokinetike levosimendanu alebo jeho väzbe na proteíny u pacientov s miernou až stredne závažnou cirhózou v porovnaní so zdravými osobami. Farmakokinetika levosimendanu, OR-1855 a OR-1896 je u zdravých osôb a pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (skupina B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) podobná, s výnimkou eliminačných polčasov metabolitov OR-1855 a OR-1896, ktoré sú u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene mierne predĺžené.

Populačná analýza nepreukázala žiadny vplyv veku, etnického pôvodu alebo pohlavia na farmakokinetiku levosimendanu. Rovnaká analýza však preukázala, že distribučný objem a celkový klírens sú závislé od telesnej hmotnosti.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Obvyklé štúdie celkovej toxicity a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí pri krátkodobom používaní.

V štúdiách na zvieratách levosimendan nebol teratogénny, spôsoboval však celkové zníženie stupňa osifikácie u plodov potkanov a králikov s vývojom anomálií supraokcipitálnej kosti u králikov. Pri podávaní pred graviditou a vo včasnom štádiu gravidity levosimendan znížil fertilitu (znižoval počet žltých teliesok a nidácií) a vykazoval vývojovú toxicitu (pokles počtu mláďat vo vrhu a zvýšený počet včasných potratov a post-implantačných strát) u samíc potkanov. Tieto účinky sa pozorovali pri vystavení zvierat klinickým koncentráciám.
V štúdiách na zvieratách sa zistilo, že levosimendan sa vylučuje do materského mlieka.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

povidón
kyselina citrónová
bezvodý etanol

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Injekčné liekovky s chlórbutylovým gumeným uzáverom: 24 mesiacov

Čas použiteľnosti po zriedení
Chemická a fyzikálna stabilita po zriedení sa preukázala počas 24 hodín pri teplote 25 °C.
Z mikrobiologického hľadiska sa má zriedený liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a za normálnych okolností by nemali presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 až 8 °C, ak sa riedenie neuskutočnilo za kontrolovaných a overených aseptických podmienok. Doba uchovávania a čas použiteľnosti po zriedení nemá nikdy presiahnuť 24 hodín.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C).
Neuchovávajte v mrazničke.
Farba koncentrátu sa môže počas uchovávania zmeniť na oranžovú, ale nedochádza k strate účinnosti a liek sa môže použiť do uvedeného dátumu exspirácie, ak boli dodržané pokyny na uchovávanie.
Podmienky na uchovávanie po zriedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml bezfarebné sklenené injekčné liekovky typu I
Chlórbutylová gumená zátka (typ I) s fluórpolymérovým povlakom a odklopným viečkom z polypropylénovej živice.

Veľkosti balenia: 1 injekčná liekovka s obsahom 5 ml

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Tropocard 2,5 mg/ml koncentrát na infúzny roztok je len na jednorazové použitie.
Tropocard 2,5 mg/ml koncentrát na infúzny roztok sa nemá riediť na koncentráciu vyššiu ako 0,05 mg/ml, ako je to uvedené nižšie, pretože môže dôjsť k opalescencii a precipitácii.
Tak ako pri všetkých parenterálnych liekoch, zriedený roztok pred podaním je potrebné vizuálne skontrolovať, či neobsahuje častice alebo či nezmenil farbu.
Na prípravu infúzie s koncentráciou 0,025 mg/ml zmiešajte 5 ml Tropocardu 2,5 mg/ml koncentrát na infúzny roztok s 500 ml 5 % roztoku glukózy.
Na prípravu infúzie s koncentráciou 0,05 mg/ml zmiešajte 10 ml Tropocardu 2,5 mg/ml koncentrát na infúzny roztok s 500 ml 5 % roztoku glukózy.
Nasledujúce lieky sa môžu podávať súčasne s Tropocardom spojenými infúznymi súpravami:
− furosemid 10 mg/ml
− digoxín 0,25 mg/ml
− glycerol-trinitrát 0,1 mg/ml

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pharmaselect Beteiligungs GmbH
Ernst-Melchior-Gasse 20

1020 Viedeň, Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

41/0121/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. mája 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2026