

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Levosimendan FMK 2,5 mg/ml koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml koncentráту obsahuje 2,5 mg levosimendanu.

Pomocná látka so známym účinkom: etanol.

Tento liek obsahuje 785 mg/ml etanolu (alkohol).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok.

Levosimendan FMK je číry, žltý, oranžovožltý až oranžový roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Levosimendan FMK je indikovaný na krátkodobú liečbu akútne dekompenzovaného závažného chronického srdcového zlyhávania (*acutely decompensated severe chronic 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).

Levosimendan FMK je indikovaný dospelým.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Levosimendan FMK je určený len na použitie v nemocnici. Má sa podávať v nemocničnom zariadení s adekvátnym monitorovacím prístrojovým vybavením a zdravotníkmi pracovníkmi s odbornými skúsenosťami s použitím inotropných látok.

Dávkovanie

Dávka a dĺžka liečby sa má upraviť individuálne podľa klinického stavu a odpovede pacienta.

Liečba sa má začať úvodnou dávkou 6 – 12 µg/kg podávanou v infúzii trvajúcej dlhšie ako 10 minút, po ktorej má nasledovať kontinuálna infúzia rýchlosťou 0,1 µg/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 µg/kg. Vyššie úvodné dávky v rámci vyššie uvedeného intervalu vyvolajú silnejšiu hemodynamickú odpoveď, ktorá môže byť spojená s prechodne zvýšeným výskytom nežiaducich reakcií.

Odpoveď pacienta sa má vyhodnotiť počas úvodnej dávky alebo v priebehu 30 až 60 minút po úprave dávky a podľa klinických ukazovateľov. Ak sa odpoveď považuje za nadmernú (hypotenzia, tachykardia), rýchlosť infúzie sa môže znížiť na 0,05 µg/kg/min alebo sa môže infúzia ukončiť (pozri časť 4.4). Ak je úvodná dávka tolerovaná a je potrebný zvýšený hemodynamický účinok, rýchlosť infúzie sa môže zvýšiť na 0,2 µg/kg/min.

Odporúčaná dĺžka trvania infúzie u pacientov s akútne dekompenzovaným ťažkým chronickým srdcovým zlyhávaním je 24 hodín. Po ukončení infúzie Levosimendanu FMK 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 FMK sú obmedzené. Skúsenosti so súbežným podávaním vazoaktívnych látok vrátane inotropných látok (s výnimkou digoxínu) sú taktiež obmedzené. V rámci programu REVIVE sa nižšia úvodná dávka (6 µg/kg) podávala súčasne so základnou liečbou vazoaktívnymi látkami (pozri časti 4.4, 4.5 a 5.1).

Monitorovanie liečby

V súlade so súčasnou lekárskou praxou sa musí počas liečby monitorovať EKG, krvný tlak a 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 počas 5 dní.

Starší pacienti

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

Levosimendan FMK sa musí používať s opatnosťou u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene, hoci u týchto pacientov nemusí byť potrebná úprava dávky. Levosimendan FMK sa nemá podávať pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Levosimendan FMK sa nemá podávať deťom a dospievajúcim vo veku do 18 rokov (pozri časti 4.4 a 5.2).

Spôsob podávania

Levosimendan FMK sa musí pred podaním zriediť (pozri časť 6.6).

Infúzia je určená len na intravenózne použitie a môže sa podať do periférnej alebo centrálnej žily.

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené podrobné informácie o rýchlosti infúzie úvodných a udržiavacích dávok infúzie Levosimendanu FMK zriedeného na koncentráciu 0,05 mg/ml:

Telesná hmotnosť pacienta (kg)	Úvodná dávka podávaná ako 10 minútová infúzia s rýchlosťou infúzie (ml/hod) uvedenou nižšie		Rýchlosť infúzie s udržiavacou dávkou (ml/hod)		
	Úvodná dávka 6 µg/kg	Úvodná dávka 12 µg/kg	0,05 µg/kg/min	0,1 µg/kg/min	0,2 µg/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 úvodných a udržiavacích dávok infúzie Levosimendanu FMK zriedeného na koncentráciu 0,025 mg/ml:

Telesná hmotnosť pacienta (kg)	Úvodná dávka podávaná ako 10 minútová infúzia s rýchlosťou infúzie (ml/hod) uvedenou nižšie		Rýchlosť infúzie s udržiavacou dávkou (ml/hod)		
	Úvodná dávka 6 µg/kg	Úvodná dávka 12 µg/kg	0,05 µg/kg/min	0,1 µg/kg/min	0,2 µg/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) a závažná porucha funkcie pečene, *torsades de pointes* v anamnéze.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Úvodným hemodynamickým účinkom levosimendanu môže byť pokles systolického a diastolického krvného tlaku, preto sa má levosimendan 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 levosimendanu sa má upraviť závažná hypovolémia. Ak sa spozorujú výrazné 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 však 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, aby monitorovanie pokračovalo dovtedy, kým zníženie tlaku krvi nedosiahne maximum a tlak krvi sa nezačne opäť zvyšovať. Ak sú prítomné akékoľvek prejavy pokračujúceho znižovania tlaku krvi, môže byť potrebné monitorovať pacienta dlhšie ako 5 dní, ak je však pacient klinicky stabilný, monitorovanie môže byť kratšie ako 5 dní. U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek alebo s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene môže byť potrebné predĺženie obdobia monitorovania.

Levosimendan FMK 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).

Levosimendan FMK sa má podávať s opatrnosťou pacientom s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Porucha funkcie pečene môže viesť k predĺženej expozícii aktívnym metabolitom, čo môže mať za následok výraznejší a predĺžený hemodynamický účinok (pozri časť 5.2). Infúzia Levosimendanu FMK môže spôsobiť zníženie koncentrácie draslíka v sére. Pred podaním Levosimendanu FMK sa preto majú upraviť nízke koncentrácie draslíka v sére a počas liečby sa majú monitorovať.

Tak ako pri iných liekoch používaných na liečbu srdcového zlyhávania, aj podanie infúzie Levosimendanu FMK môže byť sprevádzané znížením hladiny hemoglobínu a hematokritu. Pacientom s ischemickou chorobou srdca a súčasnou anémiou sa má podávať s opatrnosťou.

Infúzia Levosimendanu FMK 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 FMK sú obmedzené. Skúsenosti so súčasným použitím vazoaktívnych látok, vrátane inotropných látok (s výnimkou digoxínu), sú obmedzené. U každého pacienta sa má individuálne zhodnotiť pomer prínosu a rizika liečby. Levosimendan FMK sa má podávať s opatrnosťou a za starostlivého monitorovania EKG u pacientov so súčasnou koronárnou ischémiou, s dlhým QTc intervalom bez ohľadu na jeho etiológiu alebo pri súčasnom podávaní s liekmi predlžujúcimi QTc interval (pozri časť 4.9).

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

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

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

Tento liek obsahuje 3 925 mg bezvodého etanolu (alkohol) v každej 5 ml injekčnej liekovke, čo zodpovedá približne 98 objemových %. Množstvo v jednej 5 ml injekčnej liekovke tohto lieku zodpovedá 99,2 ml piva alebo 41,3 ml vína.

Liek je kodlivý pre osoby trpiace alkoholizmom.

Má sa to 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 meniť účinky iných liekov.

Keďže sa tento liek zvyčajne podáva pomaly počas 24 hodín, účinky alkoholu môžu byť znížené.

4.5 Liekové a iné interakcie

V súlade so súčasnou lekárskou praxou sa má levosimendan používať s opatrnosťou, keď sa podáva s inými intravenóznymi vazoaktívnymi liekmi vzhľadom na potenciálne zvýšené riziko hypotenzie (pozri časť 4.4).

Pri populačnej analýze pacientov, ktorým bol podávaný digoxín a infúzia Levosimendanu FMK, sa nepozorovali žiadne farmakokinetické interakcie. Infúzia Levosimendanu FMK sa môže použiť u pacientov užívajúcich betablokátory bez zníženia účinku. Súčasné podávanie izosorbid-mononitrátu a levosimendanu zdravým dobrovoľníkom viedlo k signifikantnej potenciácii ortostatickej hypotenzie. Pri levosimendane sa preukázala inhibícia CYP2C8 *in vitro*, a preto nie je možné vylúčiť eventuálne zvýšenie expozície súbežne podávaným liekom primárne metabolizovaných CYP2C8. Preto, pokiaľ je to možné, je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu levosimendanu s citlivými substrátmi CYP2C8 ako je loperamid, pioglitazón, repaglinid a enzalutamid.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú žiadne skúsenosti s podávaním levosimendanu gravidným ženám. Štúdie na zvieratách preukázali toxické účinky na reprodukciu (pozri časť 5.3). Z tohto dôvodu sa má levosimendan podať gravidným ženám iba vtedy, ak prínos pre matku preváži možné riziko pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa levosimendan vylučuje do ľudského mlieka. Štúdie na potkanoch preukázali

vylučovanie levosimendanu do materského mlieka.

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 počas 14 dní po začiatku 24-hodinovej infúzie levosimendanu. Ženy, ktorým je podávaný levosimendan, nemajú dojčiť, aby sa predišlo potenciálnym kardiovaskulárnym nežiaducim účinkom u dojčaťa.

Fertilita

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

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neaplikovateľné.

4.8 Nežiaduce účinky

V placebom kontrolovaných klinických skúšaniach u pacientov s ADHF (program REVIVE) malo nežiaduce reakcie 53 % pacientov, pričom najčastejšie z nich boli komorová tachykardia, hypotenzia a bolesť hlavy.

V kontrolovanom klinickom skúšaní s dobutamínom u pacientov s ADHF (SURVIVE) malo 18 % pacientov nežiaduce reakcie, pričom najčastejšie z nich boli komorová tachykardia, fibrilácia predsiení, hypotenzia, komorové extrasystoly, tachykardia a bolesť hlavy.

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie pozorované minimálne u 1 % pacientov počas klinických skúšaní REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO, RUSSLAN, 300105 a 3001024. Ak bol výskyt ktorejkoľvek udalosti v individuálnom skúšaní vyšší ako sa pozoroval v iných skúšaniach, potom sa vyšší výskyt uvádza v tabuľke.

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

Tabuľka 3

Súhrn nežiaducich reakcií

Klinická štúdia SURVIVE, program REVIVE a kombinácia klinických štúdií LIDO/RUSSLAN/300105/3001024

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca udalosť
Poruchy metabolizmu a výživy	časté	hypokaliémia
Psychické poruchy	časté	nespavosť
Poruchy nervového systému	veľmi časté	bolesť hlavy
	časté	závrat
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	veľmi časté	komorová tachykardia
	časté	fibrilácia predsiení, tachykardia, komorové extrasystoly, srdcové zlyhávanie, ischemia myokardu, extrasystoly
Poruchy ciev	veľmi časté	hypotenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	časté	nauzea, konstipácia, hnačka, vracanie
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	časté	znížená hladina 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 Levosimendanom FMK môže vyvolať hypotenziu a tachykardiu. V klinických skúšaníach s Levosimendanom FMK sa hypotenzia úspešne liečila vazopresorickými látkami (napr. dopamín u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca a adrenalín u pacientov po kardiochirurgickom zákroku). Excesívny pokles plniaceho tlaku srdca môže obmedziť odpoveď na Levosimendan FMK a môže sa liečiť parenterálnym podaním tekutín. Vysoké dávky (0,4 µg/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 Levosimendanom FMK sa má zabezpečiť nepretržité monitorovanie EKG, opakované stanovenie sérových hladín elektrolytov a invazívne hemodynamické monitorovanie. Predávkovanie Levosimendanom FMK 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 srdcový troponín C kalcium-dependentným spôsobom zvyšuje levosimendan citlivosť kontraktilných proteínov na vápnik. 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 artériových rezistentných ciev a systémových žilových kapacitných ciev. Levosimendan je selektívny inhibítor fosfodiesterázy III *in vitro*. Význam tohto javu pri terapeutických koncentráciách nie je jasný. U pacientov so srdcovým zlyhávaním vedú pozitívne inotropné a vazodilatačné účinky levosimendanu k zvýšeniu kontrakčnej sily a redukcii „preloadu“ aj „afterloadu“ bez nežiaduceho ovplyvnenia diastolickej funkcie. Levosimendan aktivuje oslabený myokard u pacientov po perkutánnej transluminálnej koronárnej angioplastike (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 ako úvodná dávka (3 µg/kg až 24 µg/kg) a ako infúzia s udržiavacou dávkou (0,05 až 0,2 µg/kg/min). V porovnaní s placebom zvýšil levosimendan srdcový výdaj, tepový objem, ejekčnú frakciu a srdcovú frekvenciu a znížil systolický krvný tlak, diastolický krvný tlak, pľúcny kapilárny tlak v zaklínení, tlak v pravej predsieni a periférny cievny odpor.

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

Klinické skúšania

Levosimendan sa hodnotil v klinických skúšaníach zahŕňajúcich viac ako 2 800 pacientov so srdcovým zlyhávaním. Účinnosť a bezpečnosť levosimendanu pri liečbe ADHF sa hodnotili v nasledovných randomizovaných, dvojito zaslepených medzinárodných klinických skúšaníach:

Program REVIVE

REVIVE I

V dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej pilotnej štúdií so 100 pacientmi s ADHF, ktorým sa podala 24-hodinová infúzia levosimendanu, bol u pacientov liečených levosimendanom pozorovaný priaznivý účinok, ktorý bol definovaný ako klinický kombinovaný koncový ukazovateľ, v porovnaní s tými, ktorí dostali placebo a štandardnú starostlivosť.

REVIVE II

Dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná pivotná štúdia so 600 pacientmi, ktorým sa podala 10 minútová úvodná dávka 6 – 12 µg/kg, po ktorej nasledovala protokolom špecifikovaná postupná titrácia levosimendanu na 0,05 µg/kg – 0,2 µg/kg/min trvajúca až 24 hodín, preukázala zlepšenie klinického stavu pacientov s ADHF, u ktorých pretrvávala dýchavičnosť po intravenózne diuretickej liečbe.

Klinický program REVIVE bol vytvorený tak, aby sa porovnala účinnosť levosimendanu a štandardnej starostlivosti oproti placebo a štandardnej starostlivosti v liečbe ADHF.

Na základe vstupných kritérií boli do programu zaradení hospitalizovaní pacienti s ADHF, ejekčnou frakciou ľavej komory $\leq 35\%$ v priebehu predchádzajúcich 12 mesiacov a s pokojovým dyspnoe. Akceptovali sa akékoľvek liečby na začiatku štúdie s výnimkou intravenózne podávaného milrinónu. Medzi kritéria na vyradenie zo štúdie patrila závažná obštrukcia výtoku z komôr, kardiogénny šok, systolický krvný tlak < 90 mmHg alebo srdcová frekvencia > 120 úderov za minútu (pretrvávajúca aspoň 5 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 prínosy pre klinický stav pacientov v 3 časových obdobiach: po 6 hodinách, 24 hodinách a 5 dňoch. V porovnaní s placebo a štandardnou starostlivosťou bol natriuretický peptid typu B signifikantne znížený po 24 hodinách aj 5 po dňoch (hodnota $p = 0,001$).

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

SURVIVE

V multicentrickej štúdií, dvojito zaslepenej metódou „double-dummy“ s paralenými skupinami, porovnávajúcej levosimendan s dobutamínom sa hodnotila mortalita na 180. deň u 1 327 pacientov s ADHF, ktorí potrebovali ďalšiu liečbu po neadekvátnej odpovedi na intravenózne diuretiká alebo vazodilatanciá. Populácia pacientov bola vo všeobecnosti podobná pacientom v štúdií REVIVE II. Boli sem však zaradení pacienti bez predchádzajúceho zlyhávania srdca v anamnéze (t. j. akútny infarkt myokardu), ako aj pacienti vyžadujúci mechanickej ventiláciu. Približne 90 % pacientov bolo do skúšania zaradených pre pokojové dyspnoe.

Výsledky SURVIVE nepreukázali štatisticky signifikantný rozdiel medzi levosimendanom a dobutamínom pri hodnotení mortality z akýchkoľvek príčin po 180 dňoch {pomer rizík = 0,91 (95 % IS [0,74; 1,13] hodnota $p = 0,401$)}. Na 5. deň však levosimendan preukázal nižšiu mortalitu (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 hodnotených 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 srdcového výdaja a tepového objemu ako aj k zníženiu pľúcneho kapilárneho tlaku v zaklivení, priemerného artériového

tlaku a celkovej periférnej rezistencie.

V dvojito zaslepenom multicentrickom skúšaní dostávalo 203 pacientov so srdcovým zlyhávaním so závažne nízkym srdcovým výdajom (ejekčná frakcia $< 0,35$, srdcový index $< 2,5$ l/min/m², pľúcny kapilárny tlak v zaklinení (*pulmonary capillary wedge pressure*, PCWP) > 15 mmHg) s potrebou inotropnej podpory levosimendan (úvodná dávka 24 µg/kg počas 10 minút s následnou kontinuálnou infúziou 0,1 – 0,2 µg/kg/min) alebo dobutamín (5 – 10 µg/kg/min) počas 24 hodín. Etiológia srdcového zlyhávania bola ischemická choroba u 47 % pacientov, idiopatická dilatačná kardiomyopatia u 45 % pacientov. 76 % pacientov malo pokojové dyspnoe. Hlavné kritérium pre vylúčenie zo štúdie bol systolický tlak nižší ako 90 mmHg a srdcová frekvencia nad 120 úderov za minútu. Primárnym koncovým ukazovateľom bolo zvýšenie srdcového výdaja o > 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. Mortalita zo všetkých príčin do 31. dňa bola 7,8 % u pacientov liečených levosimendanom a 17 % u pacientov liečených dobutamínom.

RUSLAN

V ďalšom dvojito zaslepenom multicentrickom skúšaní primárne zameranom na vyhodnotenie bezpečnosti sa počas 6 hodín podával levosimendan alebo placebo 504 pacientom s dekompenzovaným srdcovým zlyhávaním po akútnom infarkte myokardu, ktorí vyžadovali inotropnú podporu. Medzi liečebnými skupinami neboli vo výskyte hypotenzie a ischemie žiadne významné rozdiely. Pri retrospektívnej analýze skúšaní LIDO a RUSLAN sa nepozorovali žiadne 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 štúdií s 882 pacientmi, ktorí podstúpili operáciu srdca, sa levosimendan (0,2 µg/kg/min počas 60 minút, po ktorom nasledovala dávka 0,1 µg/kg/min počas 23 hodín) začal podávať pri úvode do anestézie pacientom s predoperačnou ejekčnou frakciou ľavej komory ≤ 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 % pacientov v skupine s levosimendanom a u 24,5 % pacientov v skupine s placebom (upravená miera pravdepodobnosti, 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 % pacientov v skupine s levosimendanom a u 11,4 % pacientov v skupine s placebom (upravená miera 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 rizík, 0,64; 95 % IS, 0,37 až 1,13). Hypotenzia bola pozorovaná u 36 % pacientov v skupine s levosimendanom a u 33 % pacientov v skupine s placebom. Fibrilácia predsiení bola pozorovaná u 38 % pacientov v skupine s levosimendanom a u 33 % pacientov v skupine s placebom.

LICORN

Multicentrické, randomizované, placebom kontrolované, dvojito zaslepené klinické skúšanie iniciované skúšajúcim zahŕňajúce 336 dospelých pacientov s ejekčnou frakciou ľavej komory (LVEF) ≤ 40 % s plánovaným podstúpením bypassu koronárnej artérie (s operáciou chlopne alebo bez nej). Infúzia levosimendanu 0,1 µg/kg/min bez úvodnej dávky sa podávala 24 hodín po úvode do anestézie. Primárnym cieľom bola kombinácia infúzie katecholamínov pretrvávajúcej viac ako 48 hodín, potreba mechanických pomocných zariadení pre podporu obehu v pooperačnom období alebo potreba renálnej substitučnej liečby. Primárny koncový 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 bola

pozorovaná u 57 % pacientov v skupine s levosimendanom a u 48 % v skupine s placebom. Fibrilácia predsiení bola pozorovaná u 50 % pacientov v skupine s levosimendanom a u 40 % pacientov v skupine s placebom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecne

Farmakokinetika levosimendanu je lineárna v terapeutickom dávkovacom rozsahu 0,05 – 0,2 µg/kg/min.

Distribúcia

Distribučný objem levosimendanu (V_{ss}) 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 bielkoviny 39 % a metabolitu OR-1896 42 %.

Biotransformácia

Levosimendan sa kompletne metabolizuje a do moču a stolice sa vylučuje zanedbateľné množstvo nezmenenej pôvodnej látky. Levosimendan sa primárne metabolizuje konjugáciou na cyklický alebo N-acetylovaný cysteinylglycín a konjugáty cysteínu. Približne 5 % podanej dávky sa metabolizuje v črevách redukciou na aminofenylpyridazinón (OR-1855), ktorý sa po reabsorpcii metabolizuje N-acetyltransferázou na aktívny metabolit 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 vplyv na klinický hemodynamický účinok pri odporúčaných dávkach.

Jediné významné detekovateľné metabolity v systémovej cirkulácii po podaní levosimendanu sú OR-1855 a OR-1896. *In vivo* dosahujú tieto metabolity rovnovážny stav v dôsledku acetylačných a deacetylačných metabolických ciest, ktoré sú regulované polymorfným enzýmom N-acetyltransferázou-2. U pomalých acetylátorov prevažuje metabolit OR-1855, kým u rýchlych acetylátorov prevažuje metabolit OR-1896. Celková expozícia týmito dvoma metabolitmi je u pomalých a rýchlych acetylátorov 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 metabolitmi.

In vitro štúdie preukázali, že levosimendan, 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. OR-1855 a OR-1896 neinhibujú CYP2C8 alebo CYP2C9. Preukázalo sa, že levosimendan je inhibítorom CYP2C8 *in vitro* (pozri časť 4.5). Výsledky štúdií liekových interakcií s warfarínom, felodipínom a itakonazolom u ľudí potvrdili, že levosimendan neinhibuje CYP3A4 ani CYP2C9 a metabolizmus levosimendanu nie je ovplyvnený inhibítormi CYP3A.

Eliminácia

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

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 (vo veku 3 mesiacov až 6 rokov) je podobná ako u dospelých. Farmakokinetika aktívnych metabolitov u detí sa neskúmala.

Porucha funkcie obličiek:

Farmakokinetika levosimendanu sa študovala u osôb s rôznymi stupňami poruchy funkcie obličiek, ktorí nemali srdcové zlyhávanie. Expozícia levosimendanu bola podobná u osôb s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek a u hemodialyzovaných osôb, zatiaľ čo expozičia levosimendanu u osôb 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 osôb 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 nie je odstrániteľný dialýzou. OR-1855 a OR-1896 sú dialýzou odstrániteľné, avšak dialyzačné klirensy sú nízke (približne 8 – 23 ml/min) a samotný účinok 4-hodinovej dialýzy na celkovú expozičiu týmto metabolitom je malý.

Porucha funkcie pečene:

Nezistili sa rozdiely vo farmakokinetike levosimendanu alebo jeho väzbe na bielkoviny u osôb s miernou až stredne závažnou cirhózou v porovnaní so zdravými osobami. Farmakokinetika levosimendanu, OR-1855 a OR-1896 je u zdravých osôb a osôb so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) podobná, s výnimkou polčasov vylučovania metabolitov OR-1855 a OR-1896, ktoré sú u osôb 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 klirens 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 nebol levosimendan 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 znížil levosimendan fertilitu (znižoval počet žltých teliesok a nidácií) a vykazoval vývojovú toxicitu (pokles počtu mláďat vo vrhu a zvýšený počet včasných resorpcií a postnidačných 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
bezvodá kyselina citrónová
bezvodý etanol

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Po zriedení

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania sa preukázala počas 24 hodín pri teplote 25 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite, pokiaľ spôsob otvorenia/rekonštitúcie nevytvoruje riziko mikrobiálnej kontaminácie. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávaní lieku pred použitím zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Podmienky uchovávaní zriedeného lieku pozri v časti 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

6 ml bezfarebná sklenená injekčná liekovka typu I (s plniacim objemom 5 ml) uzavretá šedou brómbutylovou gumovou zátkou s hliníkovým tesnením a plastovým viečkom.

Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Levosimendan FMK 2,5 mg/ml koncentrát na infúzny roztok je určený iba na jednorazové použitie. Tak ako pri všetkých parenterálnych liekoch, zriedený roztok je potrebné pred podaním vizuálne skontrolovať, či sa v ňom nenachádzajú viditeľné častice alebo či nezmenil farbu.

Na prípravu infúzneho roztoku s koncentráciou 0,025 mg/ml zmiešajte 5 ml Levosimendanu FMK 2,5 mg/ml koncentráta na infúzny roztok s 500 ml 5 % roztoku glukózy.

Na prípravu infúzneho roztoku s koncentráciou 0,05 mg/ml zmiešajte 10 ml Levosimendanu FMK 2,5 mg/ml koncentráta na infúzny roztok s 500 ml 5 % roztoku glukózy.

Nasledujúce lieky sa môžu podať súčasne s Levosimendanom FMK v prepojených intravenózných linkách:

- 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

Farmak International Sp. z o.o.
ul. Koszykowa 65
00-667 Varšava
Poľsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

41/0199/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2025