

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Levosimendan Alpha-Medical 2,5 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml koncentrata sadrži 2,5 mg levosimendana. Jedna bočica s 5 ml koncentrata sadrži 12,5 mg levosimendana.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: etanol. Ovaj lijek sadrži 785 mg/ml etanola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Koncentrat je bistra žuta do narančasta otopina koju prije primjene treba razrijediti.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Levosimendan Alpha-Medical indiciran je za kratkotrajno liječenje akutno dekompenziranog teškog kroničnog zatajenja srca (ADHF; od engleskog *Acutely Decompensated Heart Failure*), u slučajevima kada konvencionalno liječenje nije dostatno i kada se smatra primjerenim provesti potporno liječenje lijekovima inotropnog djelovanja (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Levosimendan Alpha-Medical je namijenjen samo za bolničko liječenje. Mora se primijeniti u bolničkim uvjetima primjereno opremljenim za praćenje takvih bolesnika, gdje je zdravstveno osoblje osposobljeno za liječenje inotropnim lijekovima.

Doziranje

Dozu lijeka i trajanje liječenja potrebno je odrediti za svakog bolesnika ponaosob, u skladu s njegovim kliničkim statusom i terapijskim odgovorom.

Liječenje se mora započeti udarnom dozom od 6 do 12 mikrograma/kg, koja se daje infuzijom kroz 10 minuta, nakon čega slijedi kontinuirana infuzija u dozi od 0,1 mikrogram/kg/min (vidjeti dio 5.1). Za bolesnike kojima se istodobno intravenski daju vazodilatatori, odnosno inotropni lijekovi, ili i jedni i drugi, preporučuje se započeti liječenje manjom udarnom dozom od 6 mikrograma/kg. Veće udarne doze, koje se kreću u ovom rasponu vrijednosti, izazvat će snažniji hemodinamički odgovor, no njihova primjena može biti povezana s prolaznim povećanjem incidencije nuspojava. Terapijski odgovor bolesnika potrebno je procijeniti prema učincima udarne doze ili unutar 30 do 60 minuta od prilagodbe doze, odnosno onda kada je to klinički indicirano. Prosudi li se da je odgovor pretjeran (hipotenzija, tahikardija), brzina infuzije može se smanjiti na 0,05 mikrograma/kg/min ili posve obustaviti (vidjeti dio 4.4). Ako bolesnik dobro

podnosi početnu dozu lijeka, a liječenjem se treba postići izrazitiji hemodinamički učinak, brzina infuzije može se povećati do 0,2 mikrograma/kg/min.

U bolesnika s akutno dekompenziranim teškim kroničnim zatajivanjem srca preporučeno trajanje infuzije iznosi 24 sata. Nisu zamijećeni znaci razvoja tolerancije na lijek ili povrata bolesti (rebound fenomen) nakon obustavljanja infuzije levosimendana. Hemodinamički učinci levosimendana traju najmanje 24 sata, a može ih se uočiti i do 9 dana nakon okončanja 24-satne infuzije (vidjeti dio 4.4).

Iskustva s opetovanom primjenom levosimendana ograničena su. Isto je i s iskustvima s istodobnom primjenom ovog lijeka i vazoaktivnih lijekova, uključujući i lijekove inotropnog djelovanja (izuzev digoksina). U okviru programa REVIVE bolesnicima koji su bili istodobno liječeni i vazoaktivnim lijekovima primijenjena je manja udarna doza (6 mikrograma/kg) (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1).

Nadzor nad liječenjem

Sukladno trenutno važećoj medicinskoj praksi tijekom liječenja mora se pratiti EKG, krvni tlak i puls te mjeriti količinu izmokrene tekućine. Te se pokazatelje preporučuje nadzirati barem 3 dana nakon prestanka davanja infuzije, odnosno dok se bolesnika klinički ne stabilizira (vidjeti dio 4.4). Bolesnike s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega ili blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre preporučuje se nadzirati barem 5 dana.

Posebne populacije

Starije osobe

U starijih bolesnika dozu ne treba prilagođavati.

Oštećenje funkcije bubrega

Levosimendan Alpha-Medical mora se primijeniti s oprezom u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Ovaj lijek se ne smije davati bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Levosimendan Alpha-Medical mora se primijeniti s oprezom u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre, iako se čini da nije potrebna prilagodba doze. Ovaj lijek se ne smije davati bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Levosimendan Alpha-Medical ne smije se davati djeci i adolescentima mlađima od 18 godina (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Način primjene

Prije primjene Levosimendan Alpha-Medical je potrebno razrijediti (vidjeti dio 6.6).

Infuzija je predviđena samo za intravensku primjenu, a može se dati putem periferne ili centralne vene.

U sljedećoj su tablici detaljno prikazane potrebne brzine infuzije Levosimendana Alpha-Medical u koncentraciji od 0,05 mg/ml za udarnu dozu i dozu održavanja:

Tjelesna težina (kg)	Udarna doza iskazana je kao 10-minutna infuzija dolje navedenom brzinom (ml/h)		Brzina kontinuirane infuzije (doza održavanja) (ml/h)		
	Udarna doza 6 mikrograma /kg	Udarna doza 12 mikrograma/kg	0,05 mikrograma /kg/ minuti	0,1 mikrograma / kg/minuti	0,2 mikrograma / kg/minuti
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

U sljedećoj su tablici detaljno prikazane potrebne brzine infuzije Levosimendana Alpha-Medical u koncentraciji od 0,025 mg/ml za udarnu dozu i dozu održavanja:

Tjelesna težina (kg)	Udarna doza iskazana je kao 10- minutna infuzija dolje navedenom brzinom (ml/h)		Brzina kontinuirane infuzije (doza održavanja) (ml/h)		
	Udarna doza 6 mikrograma /kg	Udarna doza 12 mikrograma /kg	0,05 mikrograma /kg/minuti	0,1 mikrograma /kg/minuti	0,2 mikrograma /kg/minuti
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 Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- teška hipotenzija i tahikardija (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1)
- značajne mehaničke opstrukcije koje ometaju ventrikularno punjenje ili pražnjenje ili oboje
- teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min)
- teško oštećenje funkcije jetre
- anamnestički podatak o "Torsades de Pointes"

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Početni hemodinamički učinak levosimendana može se očitovati kroz pad sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka te ga se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika u kojih je sistolički ili dijastolički tlak ishodno nizak, odnosno u kojih postoji rizik od hipotenzivne epizode. Prilikom doziranja lijeka kod tih se bolesnika preporučuje konzervativni pristup. Dozu lijeka i trajanje liječenja liječnici moraju prilagoditi svakom bolesniku ponaosob prema njegovom zdravstvenom stanju i terapijskom odgovoru (vidjeti dijelove 4.2, 4.5 i 5.1).

Prije infuzije levosimendana, mora se korigirati teška hipovolemija. Uoči li se da se krvni tlak ili puls pretjerano mijenjaju, infuzija se mora usporiti ili posve prekinuti.

Točno trajanje svih hemodinamičkih učinaka nije utvrđeno, međutim, hemodinamički učinci općenito traju 7 - 10 dana. To je dijelom zbog prisutnosti aktivnih metabolita koji svoju maksimalnu koncentraciju u plazmi dosežu oko 48 sati nakon prekida infuzije. Neinvazivno praćenje preporučuje se barem 4 - 5 dana nakon prestanka davanja infuzije. Preporučuje se nastaviti praćenje bolesnika sve dok mu sniženje krvnog tlaka ne dosegne maksimum i tlak počne ponovno rasti, što može potrajati dulje od 5 dana ako se pad tlaka nastavi, odnosno može biti i kraće od 5 dana ako je bolesnik klinički stabilan. Bolesnike s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega ili blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre može biti potrebno pratiti kroz dulji period.

Levosimendan se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Ograničena je količina podataka o eliminaciji aktivnih metabolita u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Oštećena bubrežna funkcija može prouzročiti povećanje koncentracije aktivnih metabolita u krvi što može dovesti do izraženijih i dugotrajnijih hemodinamičkih učinaka (vidjeti dio 5.2).

Levosimendan se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Oštećena funkcija jetre može dovesti do produljene izloženosti učincima aktivnih metabolita, što može dovesti do izraženijih i dugotrajnijih hemodinamičkih učinaka (vidjeti dio 5.2).

Infuzija levosimendana može prouzročiti sniženje koncentracije kalija u serumu. Stoga se, prije primjene ovog lijeka mora korigirati niska koncentracija kalija u serumu i tijekom liječenja pratiti njegova serumska razina.

Kao i pri primjeni drugih lijekova kojima se liječi zatajivanje srca, infuzija levosimendana može biti praćena sniženjem vrijednosti hemoglobina i hematokrita te je stoga potreban pojačani oprez u bolesnika koji boluju od ishemijske kardiovaskularne bolesti praćene anemijom.

Infuzija levosimendana mora se s oprezom davati bolesnicima s tahikardijom, fibrilacijom atrijske srijemice s brzim odgovorom ventrikula ili aritmijama potencijalno opasnim po život.

Iskustva s opetovanom primjenom levosimendana ograničena su. Isto je i s iskustvima s istodobnom primjenom vazoaktivnih lijekova, uključujući i lijekove inotropnog djelovanja (izuzev digoksina). Omjer koristi i rizika liječenja mora se procijeniti za svakog bolesnika ponaosob.

Levosimendan se mora davati s oprezom i uz pomno praćenje EKG-a u bolesnika s koronarnom ishemijskom bolesti, produljenim QTc intervalom bez obzira na etiologiju, ili u bolesnika koji istodobno uzimaju lijekove koji produljuju QTc interval (vidjeti dio 4.9).

Primjena levosimendana u stanju kardiogenog šoka nije ispitana. Nema raspoloživih podataka o primjeni levosimendana kod sljedećih poremećaja: restriktivna kardiomiopatija, hipertrofična kardiomiopatija, teška insuficijencija mitralnog zaliska, ruptura miokarda, tamponada srca i infarkt desne klijetke.

Levosimendan se ne smije primjenjivati u djece jer je iskustvo primjene u djece i adolescenata mlađih od 18 godina vrlo ograničeno (vidjeti dio 5.2).

Ograničena su iskustva o primjeni levosimendana u bolesnika sa zatajivanjem srca nakon operacije i u bolesnika s teškim zatajivanjem srca koji čekaju transplantaciju srca.

Ovaj lijek sadrži 98 vol % etanola (alkohola), tj. 3925 mg po bočici (5 ml), što odgovara 99,2 ml piva ili 41,3 ml vina po bočici (5 ml).

To može biti štetno za one koji boluju od alkoholizma.

Prisutnost alkohola treba uzeti u obzir i kad su u pitanju trudnice i dojilje, djeca, te visokorizične skupine kao što su bolesnici s bolestima jetre ili epilepsijom.

Količina alkohola u ovom lijeku može mijenjati učinke drugih lijekova.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U skladu s trenutačno važećom medicinskom praksom, bolesnicima koji se istodobno liječe drugim vazoaktivnim lijekovima za intravensku primjenu, levosimendan se mora davati s oprezom jer u njih može biti povećan rizik od hipotenzije (vidjeti dio 4.4).

Analizom bolesnika istodobno liječenih digoksinom i infuzijom levosimendana, nisu zabilježene farmakokinetičke interakcije. Levosimendan se može dati bolesnicima koji dobivaju beta-blokatore, bez gubitka djelotvornosti. U zdravih dobrovoljaca istodobna primjena izosorbid mononitrata i levosimendana uzrokovala je značajno potenciranje ortostatskog hipotenzivnog odgovora.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema iskustava s primjenom levosimendana u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su toksične učinke na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Stoga se levosimendan smije davati trudnicama samo ako očekivana korist za majku nadmašuje moguće rizike za plod.

Dojenje

Podaci dobiveni primjenom lijeka nakon stavljanja lijeka u promet kod žena koje doje, ukazuju na to da se aktivni metaboliti levosimendana OR-1896 i OR-1855 izlučuju u majčino mlijeko te da se nalaze u mlijeku još najmanje 14 dana nakon početka primjene 24-satne infuzije levosimendana. Žene koje primaju levosimendan ne smiju dojiti kako bi izbjegle moguće kardiovaskularne nuspojave u dojenčeta.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama pokazala su toksične učinke (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije primjenjivo.

4.8 Nuspojave

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima djelovanja lijeka na oboljele od ADHF-a (program REVIVE) nuspojave su se javile u 53% bolesnika, pri čemu se najčešće radilo o ventrikularnoj tahikardiji, hipotenziji i glavobolji.

U dobutaminom kontroliranom kliničkom ispitivanju djelovanja lijeka na oboljele od ADHF-a (SURVIVE) nuspojave su se javile u 18% bolesnika, a najčešće među njima bile su ventrikularna tahikardija, fibrilacija atriya, hipotenzija, ventrikularne ekstrasistole, tahikardija i glavobolja.

U sljedećoj su tablici opisane nuspojave zabilježene u 1% ili više bolesnika tijekom kliničkih ispitivanja REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO, RUSSLAN, 300105 i 3001024. Ako je tijekom nekog od ispitivanja učestalost pojedine nuspojave bila veća od one uočene u ostalim ispitivanjima, u tablici je u odgovarajućoj rubrici navedena veća učestalost.

Nuspojave za koje se smatra da su barem moguće povezane s levosimendanom u tablici su klasificirane prema organskim sustavima i učestalosti, i to prema uobičajenom načinu navođenja učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Tablica 3 Sažeti prikaz nuspojava

Kombinirani prikaz rezultata kliničkog ispitivanja SURVIVE, programa REVIVE i kliničkih ispitivanja LIDO/RUSSLAN/300105/3001024

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	Hipokalijemija
Psihijatrijski poremećaji	Često	Nesanica
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često Često	Glavobolja Omaglica
Srčani poremećaji	Vrlo često	Ventrikularna tahikardija
	Često	Fibrilacija atrijska Tahikardija Ventrikularne ekstrasistole Zatajivanje srca Ishemija miokarda Ekstrasistole
Krvožilni poremećaji	Vrlo često	Hipotenzija
Poremećaji probavnog sustava	Često	Mučnina Konstipacija Proljev Povraćanje
Pretrage	Često	Pad vrijednosti hemoglobina

Nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet:

Prema iskustvima stečenim nakon stavljanja lijeka u promet, u bolesnika liječenih levosimendanom zabilježena je fibrilacija ventrikula.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Predoziranje levosimendanom može izazvati hipotenziju i tahikardiju. U kliničkim ispitivanjima s levosimendanom hipotenzija je bila uspješno liječena vazopresorima (npr. dopaminom u bolesnika s kongestivnim srčanim zatajivanjem i adrenalinom u bolesnika nakon kirurških zahvata na srcu). Prekomjerno sniženi tlak punjenja srca može ograničiti odgovor na levosimendan i može ga se regulirati parenteralnim davanjem tekućina. Velike doze (0,4 mikrograma/kg/min i veće) i infuzije duže od 24 sata ubrzavaju srčanu frekvenciju i katkada su povezane s produženjem QTc intervala. Pri predoziranju levosimendanom nužan je kontinuirani EKG nadzor, opetovano određivanje razine elektrolita u serumu i invazivno hemodinamičko praćenje. Predoziranje levosimendanom dovodi do porasta koncentracija aktivnog metabolita u plazmi, zbog čega učinak na srčanu frekvenciju može biti izraženiji i dugotrajniji što zahtijeva odgovarajući produžetak razdoblja praćenja bolesnika.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji djeluju na srce, ostali srčani stimulatori;
ATK oznaka : C01CX08

Farmakodinamički učinci

Vežući se za srčani troponin C u ovisnosti o koncentraciji kalcija, levosimendan povećava osjetljivost kontraktilnih proteina na kalcij. Levosimendan povećava snagu kontrakcije, no ne oštećuje ventrikularnu relaksaciju. Uz to u glatkom mišiću krvne žile levosimendan otvara kalijeve kanale osjetljive na ATP, uslijed čega nastupa vazodilatacija sistemskih i koronarnih arterija odgovornih za otpor koji krvožilni sustav pruža protoku krvi te sistemskih vena odgovornih za krvožilni kapacitet. U uvjetima in vitro, levosimendan djeluje kao selektivni inhibitor fosfodiesteraze III. Značaj tog učinka pri primjeni terapijskih koncentracija lijeka nije jasan. U bolesnika sa srčanim zatajivanjem pozitivno inotropno i vazodilatacijsko djelovanje levosimendana dovodi do pojačane snage kontrakcije i smanjenja volumnog i tlačnog opterećenja srca, bez neželjenih učinaka na dijastoličku funkciju srčanog mišića. U bolesnika prethodno podvrgnutih perkutanoj transluminalnoj koronarnoj angioplastici (PTCA; od engleskog *Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty*), odnosno trombolizi, levosimendan aktivira „umrtvljeni“ srčani mišić.

Hemodinamičke studije, provedene u zdravih dobrovoljaca i bolesnika sa stabilnim i nestabilnim zatajivanjem srca, pokazuju učinak ovisan o dozi levosimendana primijenjenog intravenski u udarnoj dozi (3 mikrograma/kg do 24 mikrograma/kg) te kontinuiranom infuzijom (0,05 do 0,2 mikrograma/kg u minuti). U usporedbi s placebom levosimendan je izazvao porast minutnog volumena, udarnog volumena, ejskijske frakcije i srčane frekvencije te sniženje sistoličkog i dijastoličkog tlaka, plućnog kapilarnog tlaka, tlaka u desnoj pretkljetki te perifernog krvožilnog otpora.

U bolesnika koji se oporavljaju od kirurškog zahvata na koronarnim krvnim žilama, infuzija levosimendana pospješuje koronarni protok, a u bolesnika sa srčanim zatajivanjem poboljšava prokrvljenost srčanog mišića. Te terapijske koristi postižu se bez značajnijeg porasta potrošnje kisika u miokardu. U bolesnika s kongestivnim zatajivanjem srca liječenje infuzijom levosimendana značajno smanjuje razine endotelina-1 u krvnom optoku. Primijenjen u preporučenim dozama, levosimendan ne povisuje razinu katekolamina u plazmi.

Klinička ispitivanja

Levosimendan je ocjenjivan u okviru kliničkih ispitivanja u koja je bilo uključeno više od 2800 bolesnika sa srčanim zatajivanjem. Djelotvornost i sigurnost primjene levosimendana u liječenju ADHF-a ocjenjivane su u sljedećim multinacionalnim, dvostruko-slijepim, randomiziranim, kliničkim ispitivanjima:

Program REVIVE

REVIVE I

U dvostruko slijepom, placebom kontroliranom pilot-ispitivanju u 100 bolesnika s ADHF koji su kroz 24 sata primali infuziju levosimendana, u odnosu na kontrolnu skupinu koja je primala placebo uz standardni način zbrinjavanja, zapažen je bolji terapijski odgovor što je mjereno kompozitnim kliničkim ishodom.

REVIVE II

Dvostruko-slijepo, pivotalno, placebom kontrolirano ispitivanje, provedeno na 600 bolesnika kojima je isprva kroz 10 minuta davana infuzija levosimendana u udarnoj dozi od 6 do 12 mikrograma/kg, a potom je kroz najviše 24 sata, na način predviđen protokolom ispitivanja, doza levosimendana postupno titrirana do razine od 0,05 do 0,2 mikrograma/kg/minuti u bolesnika s ADHF, koji su unatoč intravenskoj terapiji diureticima i dalje patili od zaduhe, pokazala je poboljšanje kliničkog statusa.

Klinički program REVIVE osmišljen je s ciljem da se učinkovitost liječenja levosimendanom u

kombinaciji sa standardnim načinom zbrinjavanja bolesnika s ADHF, usporedi s učinkovitošću liječenja placebom također u kombinaciji sa standardnim zbrinjavanjem bolesnika.

Slijedom kriterija uključivanja podobnima za sudjelovanje u ispitivanju smatrani su bolesnici hospitalizirani zbog ADHF-a čija je ejekcijska frakcija lijeve klijetke unutar 12 mjeseci prije početka ispitivanja bila jednaka ili manja od 35% te koji su imali zaduhu u mirovanju. Ishodno se smjelo provoditi liječenje bilo kojim lijekom osim milrinonom za intravensku primjenu. Slijedom kriterija isključivanja, nepodobnim za sudjelovanje u ispitivanju smatrani su bolesnici s teškom opstrukcijom otjecanja iz srčanih klijetki, bolesnici u kardiogenom šoku, bolesnici čiji je sistolički tlak iznosio ≤ 90 mmHg, odnosno čiji je puls (kroz najmanje pet minuta) bio ≥ 120 otkucaja u minuti ili bolesnici koje je bilo potrebno mehanički ventilirati.

Prema primarnom ishodu udio bolesnika čije se stanje moglo kategorizirati kao poboljšano bio je veći od udjela bolesnika čije se stanje pogoršalo ($p = 0,015$), što je mjereno kompozitnim kliničkim ishodom koji je odražavao održani pozitivni učinak levosimendana na klinički status bolesnika, zabilježen u tri vremenske točke: šest sati, 24 sata i pet dana nakon prestanka liječenja. Razine natriuretičkog peptida tipa B su nakon 24 sata i nakon 5 dana bile značajno niže nego u bolesnika liječenih placebom u kombinaciji sa standardnim načinom zbrinjavanja ($p = 0,001$).

Nakon 90 dana stopa smrtnosti zabilježena u skupini liječenoj levosimendanom bila je nešto viša negoli u kontrolnoj skupini, iako ta razlika nije bila statistički značajna (15% naspram 12%). *Post hoc* analize identificirale su početni sistolički tlak < 100 mm Hg, odnosno dijastolički tlak < 60 mm Hg kao čimbenike koji su povećavali rizik mortaliteta.

SURVIVE

Dvostruko-slijepo multicentrično ispitivanje s dvostrukim placebom, s usporednom skupinom, u kojoj je levosimendan uspoređivan s dobutaminom na način da je u ukupno 1327 bolesnika u kojih je nastupila ADHF uspoređena stopa smrtnosti zabilježena nakon 180 dana. Radilo se o bolesnicima koji nisu primjereno reagirali na intravensko liječenje diureticima, odnosno vazodilatatorima te je bilo nužno dodatno liječenje. Izučavana bolesnička populacija u načelu je bila slična onoj uključenoj u studiju REVIVE II. No u ovu su studiju bili uključeni bolesnici u čijoj anamnezi nije bilo podatka o zatajivanju srca (npr. akutni infarkt miokarda) i bolesnici koje je trebalo mehanički ventilirati. Otprilike 90% bolesnika uključeno je u ispitivanje temeljem postojanja zaduhe u mirovanju.

Rezultati ispitivanja SURVIVE nisu pokazali statistički značajnu razliku u stopi smrtnosti svih uzroka zabilježenu u 180 dana, u bolesnika liječenih levosimendanom, odnosno dobutaminom {omjer rizika = 0,91 (95%-ni CI [0,74, 1,13] $p = 0,401$)}. No, 5. je dana brojčana prednost bila na strani levosimendana (4% smrtnih ishoda u skupini liječenoj levosimendanom naspram 6% u skupini liječenoj dobutaminom). Ta brojčana prednost bila je održana sve do 31. dana (12% smrtnih ishoda u skupini liječenoj levosimendanom, naspram 14% u skupini liječenoj dobutaminom), a bila je najizraženija u osoba početno liječenih beta-blokatorima. U obje su terapijske skupine stope smrtnosti bile više u bolesnika čiji je krvni tlak početno bio niži nego u bolesnika čiji je krvni tlak početno bio viši.

LIDO

Pokazalo se da levosimendan dovodi do o dozi ovisnog povećanja minutnog i udarnog volumena srca kao i do o dozi ovisnog snižavanja plućnog kapilarnog tlaka, srednjeg arterijskog tlaka i ukupnog perifernog otpora.

U dvostruko-slijepom multicentričnom ispitivanju 203 bolesnika s teškim zatajivanjem srca uz niski minutni volumen (ejekcijska frakcija $\leq 0,35$, srčani indeks $< 2,5$ l/min/m², plućni kapilarni tlak [PCWP; od engleskog *Pulmonary Capillary Wedge Pressure*] > 15 mmHg), kojima je bilo potrebno potpuno liječenje inotropnim lijekovima, dobivala su kroz 24 sata levosimendan (u udarnoj dozi od 24 mikrograma/kg kroz 10 minuta, nakon čega je nastavljena kontinuirana infuzija brzinom od 0,1 do 0,2 mikrograma /kg/min) ili dobutamin (5 - 10 mikrograma /kg/min). U 47% bolesnika zatajivanje srca bilo je ishemijske naravi, a 45%

imalo ih je idiopatsku dilatacijsku kardiomiopatiju. Zaduho u mirovanju imalo je 76 % bolesnika. Glavni kriteriji isključivanja bili su sistolički krvni tlak ispod 90 mmHg i frekvencija pulsa veća od 120 otkucaja u minuti. Primarni ishod bilo je povećanje minutnog volumena za $\geq 30\%$ i istodobno smanjenje PCWP-a za $\geq 25\%$, nakon 24 sata. Ti ciljevi postignuti su u 28% bolesnika liječenih levosimendanom i 15% bolesnika liječenih dobutaminom ($p = 0,025$). Nakon provedene terapije poboljšanje bodovnog rezultata pri rangiranju težine zaduhe imalo je 68% simptomatskih bolesnika liječenih levosimendanom i 59% bolesnika liječenih dobutaminom.

Poboljšanje bodovnog rezultata pri rangiranju umora imalo je 63% bolesnika liječenih levosimendanom i 47% bolesnika liječenih dobutaminom. U bolesnika liječenih levosimendanom 31. je dana zabilježena stopa smrtnosti od bilo kojeg uzroka od 7,8%, a u bolesnika liječenih dobutaminom od 17%.

RUSSLAN

U daljnjem dvostruko-slijepom multicentričnom ispitivanju, provedenom poglavito s ciljem procjene sigurnosti primjene lijeka, 504 bolesnika s dekompenziranim zatajivanjem srca nakon akutnog infarkta miokarda za koje je procijenjeno da im je potrebna inotropna potpora, liječeno je levosimendanom ili placeboom tijekom 6 sati. Između terapijskih skupina nije bilo značajnih razlika u učestalosti hipotenzije i ishemijske.

Retrospektivna analiza rezultata ispitivanja LIDO i RUSLAN nije pokazala da lijek unutar razdoblja do 6 mjeseci ima neželjeni učinak na stopu preživljavanja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Općenito

U rasponu terapijskih doza od 0,05 do 0,2 mikrograma/kg/min farmakokinetika levosimendana je linearna.

Distribucija

Volumen raspodjele levosimendana (V_{ss}) iznosi otprilike 0,2 l/kg. 97 - 98% levosimendana veže se za proteine plazme, poglavito albumin. U bolesnika srednja vrijednost vezivanja za proteine OR-1855 iznosi 39% i OR-1896 42%.

Biotransformacija

Levosimendan se metabolizira u cijelosti te se mokraćom i stolicom izlučuju zanemarive količine nepromijenjenog lijeka u njegovom izvornom obliku. Levosimendan se prvenstveno metabolizira konjugacijom, prilikom koje nastaju ciklični ili N-acetilirani cisteinglicin i konjugati cisteina.

Otprilike 5% primijenjene doze lijeka metabolizira se u crijevima redukcijom, kojom nastaje aminofenil piridazinon (OR-1855), koji se nakon reapsorpcije posredstvom N-acetiltransferaze metabolizira u aktivni metabolit OR-1896. Stupanj acetiliranja genetički je određen. U brzih acetilatora koncentracije metabolita OR-1896 neznatno su više negoli u sporih acetilatora. No, pri primjeni preporučenih doza, to nema nikakva utjecaja na klinički hemodinamički učinak lijeka.

Nakon primjene levosimendana u sistemske cirkulaciji mogu se pronaći samo dva metabolita OR- 1855 i OR-1896. Ravnoteža ta dva metabolita in vivo rezultat je metaboličkih puteva acetilacije i de- acetilacije vođenih polimorfim enzimom N-acetiltransferazom-2. U sporih acetilatora dominira metabolit OR-1855, a u brzih acetilatora dominira OR-1896. Ukupna izloženost za oba metabolita slična je u brzih i sporih acetilatora i ne postoji razlika u hemodinamičkom učinku. Produljeni hemodinamički učinci (koji traju od 7 do 9 dana nakon prekida 24-satne infuzije levosimendana) pripisuju se ovim metabolitima.

In vitro studije su pokazale da levosimendan, OR-1855 i OR-1896 ne inhibiraju CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A4 pri koncentracijama postignutim uz preporučeno doziranje. Uz to levosimendan ne inhibira CYP1A1, kao što ni OR-1855 i OR-1896 ne inhibiraju CYP2C9.

Rezultati studija interakcija lijekova, u sklopu kojih su ispitane interakcije levosimendana s varfarinom, felodipinom i itakonazolom potvrdili su da levosimendan ne inhibira CYP3A4 ni CYP2C9, a na metabolizam levosimendana ne utječu inhibitori CYP3A.

Eliminacija i izlučivanje

Klirens iznosi oko 3,0 ml/min/kg, a poluvrijeme oko 1 sat. 54% doze izluči se mokraćom, a 44% stolicom. Više od 95% unesene doze izluči se unutar tjedan dana. Zanimarive količine levosimendana (< 0,05% doze) izlučuju se mokraćom u nepromijenjenom obliku. Metaboliti prisutni u krvnom optoku, OR-1855 i OR-1896, sporo se stvaraju i odstranjuju iz organizma. Vršne koncentracije u plazmi dosežu se po prilici 2 dana nakon okončavanja infuzije levosimendana. Poluvrijeme metabolita iznosi oko 75 - 80 sati. Aktivni metaboliti OR-1855 i OR-1896 konjugiraju se ili filtriraju u bubregu i uglavnom se izlučuju mokraćom.

Posebne populacije

Djeca:

Levosimendan se ne smije primjenjivati u djece (vidjeti dio 4.4).

Podaci ograničenog opsega ukazuju na to da je nakon primjene jednokratne doze lijeka, farmakokinetika levosimendana u djece (u dobi od 3 mjeseca do 6 godina) slična onoj u odraslih osoba. Farmakokinetika aktivnog metabolita u djece nije istražena.

Oštećenje funkcije bubrega: Farmakokinetika levosimendana ispitana je u bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja funkcije bubrega koji nisu imali zatajivanje srca. Izloženost levosimendanu bila je slična u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega te u bolesnika na hemodijalizi, dok je izloženost lijeku bila snižena u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega.

U usporedbi sa zdravim ispitanicima, nevezana frakcija levosimendana bila je blago povišena, a AUC metabolita (OR-1855 i OR-1896) bila je do 170% viša u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega i bolesnika na hemodijalizi. Očekuje se da je utjecaj blagog do umjerenog oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku OR-1855 i OR-1896 manji od utjecaja teškog oštećenja funkcije bubrega.

Levosimendan se ne može eliminirati dijalizom. OR-1855 i OR-1896 podložni su dijalizi, no zbog malog klirensa (8 - 23 ml/min) malen je utjecaj četverosatne dijalize na ukupnu izloženost metabolitima.

Oštećenje funkcije jetre: U bolesnika s blagom do umjerenom cirozom farmakokinetika levosimendana i njegovo vezanje za proteine ne razlikuju se u odnosu na zdrave osobe. Farmakokinetika levosimendana, OR-1855 i OR-1896 slične su u zdravih osoba i osoba s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh Class B), uz iznimku blagog produljenja poluvremena eliminacije OR-1855 i OR-1896 u osoba s umjerenim oštećenjem funkcije jetre.

Analiza populacije pokazala je da dob, etničko podrijetlo i spol nemaju učinka na farmakokinetiku levosimendana. No, analiza je također pokazala da su volumen raspodjele lijeka i njegov ukupni klirens ovisni o tjelesnoj težini osobe koja lijek uzima.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Konvencionalna ispitivanja opće toksičnosti i genotoksičnosti ne ukazuju na poseban rizik za ljude uz kratkotrajnu primjenu lijeka.

U studijama provedenim na životinjama levosimendan se nije pokazao teratogenim, no u zametaka štakora i kunića prouzročio je opće smanjenje stupnja okoštavanja, pri čemu je u kunića zamijećen abnormalni razvoj supraokcipitalne kosti. Pri primjeni lijeka prije, odnosno tijekom rane skotnosti ženke štakora levosimendan je smanjio fertilitet (smanjenje broja žutih tijela i implantacija) i pokazao toksične učinke na razvoj ploda (smanjen broj mladunčadi u leglu, povećan broj ranih resorpcija i post-implantacijskih gubitaka ploda). Ti učinci uočeni su pri primjeni doza koje se inače primjenjuju u kliničkoj praksi.

U studijama provedenim na životinjama levosimendan se izlučivao u majčino mlijeko.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

povidon
citratna kiselina, bezvodna
etanol, bezvodni

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima i otapalima, osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Nakon razrjeđivanja

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u upotrebi dokazana je do 24 sata na temperaturi od 25 °C i 24 sata na temperaturi od 2° C do 8° C.

S mikrobiološkog stajališta lijek treba upotrijebiti odmah nakon razrjeđivanja osim u slučaju kada metoda razrjeđivanja isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka prije upotrebe odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Tijekom čuvanja boja koncentrata može postati narančasta, no to ne umanjuje učinkovitost lijeka te se lijek može primjenjivati sve do isteka roka valjanosti, pod uvjetom da je bio čuvan sukladno uputama.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočice (od 8 ml) izrađene od stakla tipa I, s gumenim klorobutilnim ili bromobutilnim čepom obloženim fluoropolimerom, i aluminijskim flip-off zatvaračem.

Veličina pakiranja

1 bočica s 5 ml koncentrata, u kutiji.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Levosimendan Alpha-Medical 2,5 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju namijenjen je za jednokratnu primjenu. Kao i za sve parenteralne lijekove, razrijeđenu otopinu treba prije primjene vizualno pregledati radi prisutnosti vidljivih čestica i promjene boje.

Za pripravu infuzijske otopine koncentracije 0,025 mg/ml, treba razrijediti 5 ml koncentrata (1 bočicu) s 500 ml 5%-ne otopine glukoze.

Za pripravu infuzijske otopine koncentracije 0,05 mg/ml, treba razrijediti 10 ml koncentrata (2 bočice) s 500 ml 5%-ne otopine glukoze.

Uz Levosimendan Alpha-Medical u povezanim sustavima za intravensku infuziju istodobno se mogu dati sljedeći lijekovi:

- furosemid 10 mg/ml
- digoksin 0,25 mg/ml
- gliceriltrinitrat 0,1 mg/ml

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima .

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Alpha-Medical d.o.o.
Dragutina Golika 36
10000 Zagreb
e-mail: alpha-medical@alpha-medical.hr

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-110452098

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 02. rujna 2021./

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

24. lipnja 2022.