

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Levosimendan Kalceks 2,5 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata sadrži 2,5 mg levosimendana.

Jedna bočica od 5 ml otopine sadrži 12,5 mg levosimendana.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 785 mg/ml etanola (alkohol).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Bistra žuta ili narančasta otopina, praktički bez vidljivih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Levosimendan Kalceks je indiciran za kratkotrajno liječenje akutno dekompenziranog teškog kroničnog zatajivanja srca (ADHF, eng. *Acutely Decompensated Heart Failure*), u situacijama kada uobičajeno liječenje nije dostatno, i u slučajevima kada se inotropna potpora smatra prikladnom (vidjeti dio 5.1).

Levosimendan Kalceks indiciran je u odraslih osoba.

4.2 Doziranje i način primjene

Levosimendan Kalceks je namijenjen samo za bolničko liječenje. Mora se primijeniti u bolničkom okruženju gdje su odgovarajuća oprema za promatranje i ekspertiza za primjenu inotropnih lijekova dostupni.

Doziranje

Dozu lijeka i trajanje liječenja potrebno je pojedinačno odrediti za svakog bolesnika prema njegovom kliničkom stanju i odgovoru.

Liječenje se mora započeti udarnom dozom od 6-12 mikrograma/kg, putem infuzije kroz 10 minuta, nakon čega slijedi kontinuirana infuzija od 0,1 mikrogram/kg/min (vidjeti dio 5.1). Niže udarne doze od 6 mikrograma/kg na početku infuzije preporučuju se bolesnicima kojima se istodobno intravenski primjenjuju vazodilatatori ili inotropni lijekovi ili oboje. Veće udarne doze unutar ovog raspona vrijednosti, izazvat će snažniji hemodinamski odgovor, međutim mogu se povezati s prolaznim povećanjem incidencije nuspojava.

Terapijski odgovor bolesnika potrebno je procijeniti prema udarnoj dozi ili unutar 30 do 60 minuta od prilagodbe doze, te kako je klinički indicirano. Ukoliko se smatra da je odgovor pretjeran (hipotenzija, tahikardija), brzina infuzije može se smanjiti na 0,05 mikrograma/kg/min ili prekinuti (vidjeti dio 4.4).

Ako bolesnik podnosi početnu dozu te je potrebno postići povećani hemodinamski učinak, brzina infuzije može se povećati do 0,2 mikrograma/kg/min.

Preporučeno trajanje infuzije u bolesnika s akutno dekompenziranim teškim kroničnim zatajivanjem srca je 24 sata. Nisu zamijećeni znakovi razvoja tolerancije na lijek ili povratni učinci nakon prekidanja infuzije levosimendana. Hemodinamski učinci levosimendana traju najmanje 24 sata, a može ih se uočiti i do 9 dana nakon prekidanja 24-satne infuzije (vidjeti dio 4.4).

Iskustva s ponovljenom primjenom levosimendana su ograničena. Iskustva s istodobnom primjenom ovog lijeka i vazoaktivnih lijekova, uključujući i lijekove inotropnog djelovanja (izuzev digoksina) su ograničena. U okviru programa REVIVE, manja udarna doza (6 mikrograma/kg) primjenjena je s početnim istodobnim liječenjem vazoaktivnim lijekovima (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1).

Nadzor nad liječenjem

Sukladno važećoj medicinskoj praksi tijekom liječenja mora se pratiti EKG, krvni tlak i srčana frekvencija te mjeriti količina izlučenog urina. Preporuča se praćenje navedenih parametara barem 3 dana nakon prestanka davanja infuzije ili dok se bolesnik klinički ne stabilizira (vidjeti dio 4.4). Kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega ili blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre preporučuje se nadzor barem 5 dana.

Posebne populacije

Starije osobe

Kod starijih bolesnika dozu ne treba prilagođavati.

Oštećenje funkcije bubrega

Levosimendan Kalceks mora se primijenjivati s oprezom kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Levosimendan Kalceks 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 Kalceks mora se primijenjivati s oprezom kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre, iako izgleda da nije potrebna prilagodba doze za takve bolesnike. Levosimendan Kalceks se ne smije davati bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Levosimendan Kalceks se ne smije primijenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Način primjene

Za intravensku primjenu.

Levosimendan Kalceks je potrebno razrijediti prije primjene (vidjeti dio 6.6).

Infuzija je isključivo za intravensku primjenu, a može se primijenjivati putem perifernog ili centralnog puta.

Sljedeća tablica (Tablica 1) detaljno prikazuje brzine infuzije za udarnu dozu i dozu održavanja infuzije pripravka Levosimendan Kalceks infuzije od 0,05 mg/ml.

Tablica 1 Brzine infuzije za pripravak Levosimendan Kalceks infuzije od 0,05 mg/ml

Tjelesna masa bolesnika (kg)	Dolje je iskazana udarna doza kao infuzija u trajanju od 10 minuta s brzinom infuzije (ml/h)		Brzina kontinuirane infuzije (ml/h)		
	Udarna doza 6 mikrograma/kg	Udarna doza 12 mikrograma/kg	0,05 mikrograma/kg/minuta	0,1 mikrograma/kg/minuta	0,2 mikrograma/kg/minuta
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

Sljedeća tablica (Tablica 2) detaljno prikazuje brzine infuzije za udarnu dozu i dozu održavanja infuzije pripravka Levosimendan Kalceks infuzije od 0,025 mg/ml.

Tablica 2 Brzine infuzije za pripravak Levosimendan Kalceks infuzije od 0,025 mg/ml

Tjelesna masa bolesnika (kg)	Dolje je iskazana udarna doza kao infuzija u trajanju od 10 minuta s brzinom infuzije (ml/h)		Brzina kontinuirane infuzije (ml/h)		
	Udarna doza 6 mikrograma/kg	Udarna doza 12 mikrograma/kg	0,05 mikrograma/kg/minuta	0,1 mikrograma/kg/minuta	0,2 mikrograma/kg/minuta
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.
- "Torsades de Pointes" u povijesti bolesti.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Početni hemodinamski učinak levosimendana može se očitovati kao pad sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka, zbog toga se levosimendan mora primjenjivati s oprezom kod bolesnika u kojih je početni sistolički ili dijastolički tlak ishodno nizak, ili kod kojih postoji rizik od hipotenzivne epizode. Kod takvih bolesnika preporučuje se konzervativni režim doziranja. Liječnici trebaju prilagoditi dozu

i trajanje liječenja zdravstvenom stanju i terapijskom odgovoru bolesnika (vidjeti dijelove 4.2, 4.5 i 5.1).

Teška hipovolemija treba se korigirati prije infuzije levosimendana. Ukoliko se uoče pretjerane promjene krvnog tlaka ili srčane frekvencije, brzinu infuzije potrebno je smanjiti ili se infuzija treba prekinuti.

Točno trajanje svih hemodinamskih učinaka nije utvrđeno, međutim, hemodinamski učinci općenito traju 7-10 dana. To je dijelom zbog prisutnosti aktivnih metabolita koji dosežu svoju maksimalnu koncentraciju u plazmi oko 48 sati nakon prekida infuzije. Neinvazivno praćenje preporučuje se barem 4-5 dana nakon prestanka davanja infuzije. Preporučuje se nastaviti nadziranje bolesnika sve dok sniženje krvnog tlaka ne dosegne svoj maksimum i krvni tlak počne ponovno rasti, i možda će trajati dulje od 5 dana, ako budu ikakvi znakovi nastavka sniženja krvnog tlaka ili može biti kraće od 5 dana ukoliko je bolesnik klinički stabilan. Kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega ili blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre može biti potrebno produljeno razdoblje nadzora.

Levosimendan se mora primjenjivati s oprezom kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Dostupni su ograničeni podaci o eliminaciji aktivnih metabolita kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Oštećena funkcija bubrega može dovesti do povećane koncentracije aktivnih metabolita, što može rezultirati izraženijim i dugotrajnijim hemodinamskim učinkom (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 aktivnim metabolitima, što može rezultirati izraženijim i dugotrajnijim hemodinamskim učinkom (vidjeti dio 5.2). Infuzija levosimendana može prouzročiti sniženje koncentracije kalija u serumu. Prema tome, potrebno je korigirati niske koncentracije kalija u serumu prije primjene levosimendana, a tijekom liječenja treba pratiti kalij u serumu.

Kao i kod ostalih lijekova koji se primjenjuju kod zatajivanja srca, primjenu infuzije levosimendana mogu pratiti snižene vrijednosti hemoglobina i hematokrita te je potreban povećani oprez kod bolesnika s ishemičnom kardiovaskularnom bolesti s istovremenom anemijom.

Infuzija levosimendana mora se davati s oprezom bolesnicima s tahikardijom, fibrilacijom atrijske ili ventrikularne aritmije ili arijomijama potencijalno opasnim po život.

Iskustvo s ponovljenom primjenom levosimendana je ograničeno.

Iskustvo s istodobnom primjenom vazoaktivnih lijekova, uključujući i lijekove inotropnog djelovanja (izuzev digoksina) je ograničeno. Korist i rizik potrebno je procijeniti pojedinačno za svakog bolesnika.

Levosimendan se mora primjenjivati s oprezom i uz pomno praćenje EKG-om kod bolesnika s koronarnom ishemijom, produljenim intervalom QTc bez obzira na etiologiju ili kod istodobnog primjenjivanja s lijekovima koji produljuju interval QTc (vidjeti dio 4.9).

Primjena levosimendana u stanju kardiogenog šoka nije bila ispitivana. 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 kod djece zbog jako ograničenog iskustva primjene kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina (vidjeti dio 5.2).

Dostupno je ograničeno iskustvo primjene levosimendana kod teških zatajenja srca kod bolesnika koji čekaju transplantaciju srca.

Pomoćne tvari

Doza od 20,86 mg (8,3 ml) ovog lijeka primijenjenog odrasloj osobi tjelesne težine 70 kg rezultirat će izloženosti etanolu od 93 mg/kg što može uzrokovati porast koncentracije alkohola u krvi od oko 15,5 mg/100 ml.

Učinci alkohola mogu biti smanjeni jer se ovaj lijek obično primjenjuje polako tijekom razdoblja od 24 sati.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U skladu s trenutnom medicinskom praksom, levosimendan se mora davati s oprezom kad se intravenski primjenjuje s ostalim vazoaktivnim lijekovima zbog potencijalno povećanog rizika od hipotenzije (vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena izosorbidmononitrata i levosimendana kod zdravih volontera rezultirala je značajnom potencijacijom ortostatskog hipotenzivnog odgovora.

Nisu zabilježene farmakokinetičke interakcije kod populacijske analize bolesnika koji primaju digoksin i infuziju levosimendana. Infuzija levosimendana može se davati bolesnicima koji primaju beta-blokatore, bez gubitka djelotvornosti.

Pokazalo se da je levosimendan *in vitro* inhibitor CYP2C8, i stoga se ne može isključiti da levosimendan može povećati izloženost istodobno primijenjenih lijekova koji se primarno metaboliziraju putem CYP2C8. Stoga, kada je moguće, je potrebno izbjegavati istodobnu primjenu levosimendana s osjetljivim supstratima CYP2C8 kao što su loperamid, pioglitazon, repaglinid i enzalutamid.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije značajno.

4.8 Nuspojave

U kliničkim ispitivanjima kontroliranim placebom za ADHF (program REVIVE) nuspojave su se javile u 53 % bolesnika, od kojih su najčešće bile ventrikularna tahikardija, hipotenzija i glavobolja.

U kliničkom ispitivanju kontroliranom s dobutaminom za ADHF (SURVIVE) nuspojave su se javile u 18 % bolesnika, od kojih su najčešće bile ventrikularna tahikardija, fibrilacija atrijska, hipotenzija, ventrikularne ekstrasistole, tahikardija i glavobolja.

Sljedeća tablica (Tablica 3) opisuje nuspojave zabilježene u 1 % ili više bolesnika tijekom kliničkih ispitivanja REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO, RUSSLAN, 300105 i 3001024. Ukoliko je incidencija određenog događaja u pojedinačnom ispitivanju bila veća od one uočene u ostalim ispitivanjima, tada je veća incidencija prikazana u tablici.

Događaji za kojih se smatra i najmanja vjerojatnost povezanosti s levosimendanom, prikazani su prema organskim sustavima i učestalosti, prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Tablica 3 Sažeti prikaz nuspojava utvrđenih s levosimendanom u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet

Organski sustav	Učestalnost	Nuspojava
Poremećaji imunološkog sustava	Nepoznato	Preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	Hipokalijemija
Psihijatrijski poremećaji	Često	Nesanica
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Glavobolja
	Često	Omaglica
Srčani poremećaji	Vrlo često	Ventrikularna tahikardija
	Često	Fibrilacija atrija 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 prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet

Prema iskustvima stečenim nakon stavljanja lijeka u promet, u bolesnika kojima se primjenjivao levosimendan 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 noradrenalinom u bolesnika nakon kirurških zahvata na srcu). Prekomjerno sniženi tlak punjenja srca može ograničiti odgovor na levosimendan i može se liječiti parenteralnom primjenom tekućina. Velike doze (0,4 mikrograma/kg/min i veće) i infuzije duže od 24 sata ubrzavaju srčanu frekvenciju i ponekad su povezane s produljenjem intervala QTc. Kod predoziranja levosimendanom, nužan je kontinuirani EKG nadzor, ponovljeno određivanje elektrolita u serumu te invazivno hemodinamsko 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 trajanja nadzora nad bolesnikom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: kardiološka terapija, ostali srčani stimulatori, ATK oznaka: C01CX08

Farmakodinamički učinci

Levosimendan povećava osjetljivost kontraktilnih proteina na kalcij vežući se za srčani troponin C u ovisnosti o koncentraciji kalcija. Levosimendan povećava snagu kontrakcije, no ne remeti ventrikularnu relaksaciju. Također, levosimendan otvara kalijeve kanale osjetljive na ATP u glatkom mišiću krvne žile, čime se potiče vazodilatacija sistemskih i koronarnih arterija odgovornih za krvožilni otpor te sistemskih vena odgovornih za krvožilni kapacitet. Levosimendan je selektivni inhibitor fosfodiesteraze III *in vitro*. Značaj toga pri terapijskim koncentracijama nije jasan. Kod bolesnika sa srčanim zatajivanjem, pozitivno inotropno i vazodilatacijsko djelovanje levosimendana rezultira povećanom jačinom kontrakcije i smanjenjem volumnog i tlačnog opterećenja srca, bez neželjenih učinaka na dijasoličku funkciju. Levosimendan aktivira „umrtvljeni“ srčani mišić kod bolesnika prethodno podvrgnutih perkutanoj transluminalnoj koronarnoj angioplastici (PTCA, eng. *Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty*) ili trombolizi.

Kod zdravih dobrovoljaca i bolesnika sa stabilnim i nestabilnim zatajivanjem srca, hemodinamske studije ukazuju da je učinak levosimendana ovisan o dozi, primjenjujenog intravenski kao udarna doza (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, istisne frakcije i srčane frekvencije, te sniženje sistoličkog i dijasoličkog tlaka, plućnog kapilarnog tlaka, tlaka u desnoj pretkljetki te perifernog krvožilnog otpora.

Infuzija levosimendana povećava koronarni krvni protok kod bolesnika koji se oporavljaju od kirurškog zahvata na koronarnim krvnim žilama te poboljšava miokardijalnu perfuziju kod bolesnika sa srčanim zatajivanjem. Navedene koristi postižu se bez značajnijeg porasta potrošnje kisika u miokardu. Liječenje infuzijom levosimendana značajno smanjuje razine cirkulirajućeg endotelina-1 kod bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca. Pri preporučenim brzinama infuzije ne povisuje razinu katekolamina u plazmi.

Klinička ispitivanja o akutnom zatajivanju srca

Levosimendan je vrednovan u okviru kliničkih ispitivanja koja su uključivala više od 2800 bolesnika sa srčanim zatajivanjem. Djelotvornost i sigurnost primjene levosimendana u liječenju ADHF-a ocjenjivana su u sljedećim nasumičnim, dvostruko-slijepim, multinacionalnim kliničkim ispitivanjima:

Program REVIVE

REVIVE I

U dvostruko slijepoj, pilot-studiji kontroliranoj placebom kod 100 bolesnika s ADHF koji su primili 24-satnu infuziju levosimendana, zapažen je povoljniji odgovor kod bolesnika kojima se primjenjivao levosimendan nego kod skupine koja je primala placebo uz standardni način zbrinjavanja što se izmjerilo mjerom kompozitnog kliničkog ishoda.

REVIVE II

Dvostruko-slijepa, pivotalna studija kontrolirana placebom, provedena na 600 bolesnika kojima je primjenjena 10-minutna udarna doza od 6-12 mikrograma/kg, nakon čega je slijedila postupna titracija levosimendana određena protokolom od 0,05-0,2 mikrograma/kg/minuti u trajanju do 24 sata, pridonijela je dobrobiti kliničkog stanja kod bolesnika s ADHF koji su ostali dispnejčni nakon intravenske terapije diureticima.

Klinički program REVIVE osmišljen je kako bi se usporedila učinkovitost liječenja ADHF levosimendanom uz standardni način zbrinjavanja bolesnika sa skupinom koja je primala placebo uz standardni način zbrinjavanjem bolesnika.

Kriteriji uključivanja obuhvaćali su bolesnike hospitalizirane zbog ADHF-a, istisnu frakciju lijeve klijetke manju ili jednaku 35 % unutar 12 mjeseci prije početka studije te dispneju u mirovanju. Sva ishodna liječenja bila su dozvoljena, uz iznimku milrinona za intravensku primjenu. Kriteriji za isključenje obuhvaćali su tešku opstrukciju otjecanja srčanih klijetki, kardiogeni šok, sistolički tlak od ≤ 90 mmHg, odnosno čiji je puls bio ≥ 120 otkucaja u minuti (trajanje najmanje pet minuta) ili nužnost mehaničke ventilacije.

Rezultati mjere primarnog ishoda ukazuju da je veći udio bolesnika kategoriziran s poboljšanjem, a manji udjel kategoriziran je s pogoršanjem (p-vrijednost 0,015) što je izmjereno mjerom kliničkog primarnog ishoda koja je odražavala održivo poboljšanje kliničkog stanja u tri vremenske točke: šest sati, 24 sata i pet dana. Razina natriuretičkog peptida tipa B bila je značajno snižena u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo uz standardni način zbrinjavanja (p = 0,001) nakon 24 sata i kroz pet dana.

Skupina liječena levosimendanom imala je blago više, iako ne statistički značajne, stope smrtnosti u usporedbi s kontrolnom skupinom kroz 90 dana (15 % naspram 12 %). Post hoc analize identificirale su početni sistolički tlak < 100 mmHg, odnosno početni dijastolički tlak < 60 mmHg kao čimbenike koji povećavaju rizik mortaliteta.

SURVIVE

U dvostruko-slijepoj, multicentričnoj studiji s dvostrukim placebo (eng. *double-dummy*) s usporednom skupinom u kojoj je levosimendan uspoređivan s dobutaminom evaluirana je smrtnost u 180 dana kod 1327 bolesnika s ADHF koji su zahtijevali dodatno liječenje nakon neodgovarajućeg odgovora na intravensko liječenje diureticima ili vazodilatatorima. Populacija bolesnika bila je slična bolesnicima u ispitivanju REVIVE II. Ipak, bili su uključeni bolesnici u čijoj anamnezi nije bilo podatka o zatajivanju srca (npr. akutni infarkt miokarda) kao i bolesnici koji su zahtijevali mehaničku ventilaciju. Otprilike 90 % bolesnika bilo je uključeno u ispitivanje zbog dispneje u mirovanju.

Rezultati ispitivanja SURVIVE nisu pokazali statistički značajnu razliku između levosimendana i dobutamina u svim slučajevima smrtnosti u 180 dana {omjer rizika = 0,91 (95 %-ni CI [0,74, 1,13] p-vrijednost = 0,401)}. Ipak, brojčana prednost u smrtnosti peti dan bila je za levosimendan (4 % levosimendan naspram 6 % dobutamin). Ta prednost ustrajala je tijekom 31-dnevnog perioda (12 % levosimendan naspram 14 % dobutamin), a bila je najizraženija u pojedinačima koji su bili liječeni beta-blokatorima. U obje terapijske skupine, bolesnici s početno niskim krvnim tlakom imali su više stope smrtnosti nego oni s početno višim krvnim tlakom.

LIDO

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

U dvostruko-slijepom multicentričnom ispitivanju 203 bolesnika s teškim zatajivanjem srca uz niski minutni volumen (istisna frakcija $\leq 0,35$, srčani indeks $< 2,5$ l/min/m², plućni kapilarni tlak (PCWP, eng. *Pulmonary Capillary Wedge Pressure*) > 15 mmHg), kojima je uz levosimendan bilo potrebno potporno liječenje inotropnim lijekovima (udarnoj dozi od 24 mikrograma/kg kroz 10 minuta, nakon čega je slijedila neprekinuta infuzija od 0,1-0,2 mikrograma/kg/min) ili dobutamin (5-10 mikrograma/kg/min) u trajanju od 24 sata. U 47 % bolesnika zatajivanje srca bilo je ishemijske naravi; 45 % je imalo idiopatsku dilatacijsku kardiomiopatiju. 76 % bolesnika imalo je dispneju tijekom mirovanja. Glavni kriteriji isključivanja bili su sistolički krvni tlak ispod 90 mmHg i frekvencija pulsa veća od 120 otkucaja u minuti. Mjera primarnog ishoda bila je povećanje minutnog volumena za ≥ 30 % i istodobno smanjenje PCWP-a za ≥ 25 %, tijekom 24 sata. To je bilo postignuto kod 28 % bolesnika liječenih levosimendanom i 15 % bolesnika liječenih dobutaminom (p = 0,025). 68 % simptomatskih bolesnika liječenih levosimendanom imalo je poboljšanje s dispnejom, u usporedbi s 59 % bolesnika liječenih dobutaminom. Poboljšanje pri rangiranju umora imalo je 63 % bolesnika liječenih levosimendanom i 47 % bolesnika liječenih dobutaminom. Svi slučajevi smrtnosti tijekom 31 dan bili su 7,8 % za bolesnike liječene levosimendanom, te 17 % za bolesnike liječene dobutaminom.

RUSSLAN

U daljnjem dvostruko-slijepom multicentričnom ispitivanju, provedenom prije svega kako bi se procijenila sigurnost 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. Nije bilo značajnih razlika u učestalosti hipotenzije i ishemije između liječenih skupina.

Retrospektivna analiza rezultata ispitivanja LIDO i RUSSLAN nije pokazala neželjeni učinak na preživljavanje tijekom 6 mjeseci.

Klinička ispitivanja u kardiokirurgiji

Dva najveća ispitivanja kontrolirana placeboom prikazana su ispod.

LEVO-CTS

U dvostuko-slijepom ispitivanju kontroliranom placeboom, kod 882 bolesnika koji su bili podvrgnuti operaciji srca, primjena levosimendana (0,2 mikrograma/kg/min tijekom 60 min, nakon čega slijedi 0,1 mikrograma/kg/min tijekom 23 h) započeta je uvođenjem anestezije bolesnicima s preoperativnom istisnom frakcijom lijeve klijetke manjom ili jednakom 35 %. Ispitivanje nije zadovoljilo mjere primarnog kompozitnog ishoda. Četiri-komponentna primarna krajnja točka (smrtnost kroz 30 dana, bubrežna nadomjesna terapija kroz 30 dana, perioperativni infarkt miokarda kroz 5 dana ili korištenje srčanog mehaničkog pomoćnog uređaja kroz 5 dana) pojavila se kod 24,5 % u skupini koja je primala levosimendan, te kod 24,5 % u skupini koja je primala placebo (prilagođeni omjer izgleda, 1,00; 99 % CI, 0,66 do 1,54). Dvo-komponentna primarna krajnja točka (smrtnost kroz 30 dana ili korištenje srčanog mehaničkog pomoćnog uređaja kroz 5 dana) pojavila se kod 13,1 % u skupini koja je primala levosimendan, te kod 11,4 % u skupini koja je primala placebo (prilagođeni omjer izgleda, 1,18; 96 % CI, 0,76 do 1,82). Tijekom 90 dana, smrtnost se javila kod 4,7 % bolesnika u skupini koja je primala levosimendan, te kod 7,1 % kod onih u skupini koja je primala placebo (neprilagođeni omjer ugroženosti, 0,64; 95 % CI, 0,37 do 1,13). Hipotenzija se javila kod 36 % u skupini koja je primala levosimendan, te kod 33 % u skupini koja je primala placebo. Fibrilacija atriya primjećena je kod 38 % u skupini koja je primala levosimendan, te kod 33 % u skupini koja je primala placebo.

LICORN

U multicentričnom, nasumičnom, placeboom kontroliranom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju iniciranim ispitivačem, bilo je uključeno 336 odraslih bolesnika s istisnom frakcijom lijeve klijetke (LVEF, eng. *Left Ventricular Ejection Fraction*) ≤ 40 %, kojima je planirano izvođenje aortokoronarnog premoštenja (s ili bez operacije zaliska). Infuzija levosimendana 0,1 mikrograma/kg/min, bez udarne doze, primjenjena je u trajanju 24 sata nakon uvođenja anestezije. Primarni ishod bio je kompozit infuzije kateholamina koji perzistira dulje od 48 sati, nužnost za potpomognutom cirkulacijom mehaničkim uređajem poslije operacije, ili potreba za bubrežnom nadomjesnom terapijom. Primarna krajnja točka javila se kod 52 % bolesnika koji su primali levosimendan, te kod 61 % bolesnika koji su primali placebo (apsolutna razlika rizika -7 %; 95 % CI, -17 % do 3 %). Procijenjeno smanjenje rizika od 10 % bilo je uglavnom povezano s nužnosti primjene infuzije kateholamina tijekom 48 sati. Smrtnost u 180 dana bila je 8 % kod skupine koja je primala levosimendan, te 10 % kod skupine koja je primala placebo. Hipotenzija se javila kod 57 % u skupini koja je primala levosimendan te kod 48 % u skupini koja je primala placebo. Fibrilacija atriya primjećena je kod 50 % u skupini koja je primala levosimendan, te kod 40 % u skupini koja je primala placebo.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Općenito

Farmakokinetika levosimendana linearna je u rasponu terapijskih doza od 0,05-0,2 mikrograma/kg/min.

Distribucija

Volumen raspodjele levosimendana (V_{ss}) iznosi otprilike 0,2 l/kg. 97-98 % levosimendana veže se za proteine plazme, poglavito albumin. Srednje vrijednosti vezivanja za proteine kod bolesnika bile su 39 % za OR-1855 te 42 % za OR-1896.

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 u ciklički ili N-acetilirani cisteinilglicin te konjugate cisteina. Otprilike 5 % doze lijeka metabolizira se u crijevima redukcijom do aminofenilpiridazinona (OR-1855), koji se nakon reapsorpcije pomoću N-acetiltransferaze metabolizira u aktivni metabolit OR-1896. Stupanj acetilacije genetički je određen. U brzih acetilatora, koncentracije metabolita OR-1896 neznatno su više nego u sporih acetilatora. Međutim, to nema nikakav utjecaj na klinički hemodinamski učinak lijeka za preporučene doze.

Nakon primjene levosimendana u sistemskej cirkulaciji, jedini značajni metaboliti koji se mogu detektirati su OR-1855 i OR-1896. *In vivo* ta dva metabolita dosežu ravnotežu kao rezultat metaboličkih puteva acetilacije i de-acetilacije, vođenih polimorfnim enzimom N-acetiltransferazom-2. Kod sporih acetilatora dominira metabolit OR-1855, a u brzih acetilatora dominira metabolit OR-1896. Ukupna izloženost oba metabolita slična je između brzih i sporih acetilatora, te ne postoji razlika u hemodinamskom učinku između te dvije skupine. Produljeni hemodinamski učinci (koji traju od 7-9 dana nakon prekida 24-satne infuzije levosimendana) pripisuju se tim metabolitima.

In vitro studije su pokazale da levosimendan, OR-1855 i OR-1896 ne inhibiraju CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ili CYP3A4 pri koncentracijama postignutim uz preporučeno doziranje. Uz to levosimendan ne inhibira CYP1A1, kao što ni OR-1855 i OR-1896 ne inhibiraju CYP2C8 ili CYP2C9. Pokazalo se da je levosimendan *in vitro* inhibitor CYP2C8 (vidjeti dio 4.5). Rezultati ispitivanja interakcije lijekova kod ljudi s varfarinom, felodipinom i itakonazolom potvrdili su da levosimendan ne inhibira CYP3A4 ni CYP2C9, te da na metabolizam levosimendana ne utječu inhibitori CYP3A.

Eliminacija

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. Zanemarive količine (< 0,05 % doze) izlučuju se mokraćom kao nepromijenjeni levosimendan. Metaboliti prisutni u krvnom optoku, OR-1855 i OR-1896, sporo se stvaraju i izlučuju. Vršna koncentracija u plazmi doseže se otprilike 2 dana nakon okončavanja infuzije levosimendana. Poluvremena metabolita su oko 75-80 sati. Aktivni metaboliti levosimendana, OR-1855 i OR-1896, podliježu konjugaciji ili se filtriraju u bubregu te se uglavnom izlučuju mokraćom.

Posebne populacije

Djeca i adolescenti

Levosimendan se ne smije primjenjivati djeci i adolescentima (vidjeti dio 4.4).

Ograničeni podaci ukazuju na to da je farmakokinetika levosimendana nakon jednokratne doze kod djece (u dobi od 3 mjeseca do 6 godina) slična onoj u odraslih osoba. Farmakokinetika aktivnog metabolita do sada nije bila istražena u djece.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika levosimendana ispitana je u ispitanika s različitim stupnjevima oštećenja funkcije bubrega koji nisu imali zatajivanje srca. Izloženost levosimendanu bila je slična kod ispitanika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega te u ispitanika na hemodijalizi, dok je izloženost lijeku bila nešto snižena kod 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) bili su do 170 % viši kod ispitanika 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 nego utjecaj teškog oštećenja funkcije bubrega.

Levosimendan se ne može eliminirati dijalizom. Dok su OR-1855 i OR-1896 podložni su dijalizi, klirensi dijalize su niski (otprilike 8-23 ml/min) te je ukupni učinak 4-satne dijalize na ukupnu izloženost tim metabolitima malen.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu nađene razlike u farmakokinetici ili vezanju proteina levosimendana između ispitanika s blagom do umjerenom cirozom i zdravih ispitanika.

Farmakokinetika levosimendana, OR-1855 i OR-1896 slične su kod zdravih ispitanika te ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh Class B), uz iznimku blagog produljenja poluvremena eliminacije OR-1855 i OR-1896 kod ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre.

Analiza populacije pokazuje da dob, etničko podrijetlo i spol nemaju učinka na farmakokinetiku levosimendana. Međutim, ista analiza pokazala je da volumen raspodjele i ukupni klirens ovise o tjelesnoj masi.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

U studijama provedenim na životinjama, levosimendan nije bio teratogen, no uzrokovao je općenito smanjenje stupnja okoštavanja u zametaka štakora i kunića, pri čemu je u kunića zamijećen abnormalni razvoj supraokcipitalne kosti. Pri primjeni prije i tijekom rane skotnosti, 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) kod ženki štakora. Ti učinci uočeni su pri dozama koje se primjenjuju u kliničkoj praksi. U studijama provedenim na životinjama, levosimendan se izlučivao u majčino mlijeko.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Povidon K 12
Citratna kiselina
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

18 mjeseci.

Rok valjanosti nakon razrjeđivanja

Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni dokazana je tijekom u 24 sata na 2-8 °C i 25 °C.

S mikrobiološkog stajališta, razrijeđenu otopinu treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i ne bi smjeli biti duži od 24 sata na temperaturi od 2 do 8 °C.

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

5 ml otopina u bezbojnoj staklenoj bočici, zatvorena gumenim čepom od bromobutyla, s plastičnom „flip-off“ kapicom te aluminijskim poklopcem. Bočice su pakirane u kutije.

Veličine pakiranja: 1 ili 4 bočice

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Samo za jednokratnu uporabu.

Lijek se mora vizualno pregledati prije upotrebe. Mora se koristiti samo bistra otopina bez čestica.

Jednom kad je otvoren, lijek se treba koristiti odmah. Bilo kakav zaostali sadržaj mora se baciti.

Levosimendan Kalceks 2,5 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju ne smije se razrijediti u koncentraciji većoj od 0,05 mg/ml slijedeći upute niže jer bi se u protivnom mogla pojaviti opalescencija i precipitacija.

Za pripravu infuzijske otopine koncentracije 0,025 mg/ml, pomiješajte 5 ml lijeka Levosimendan Kalceks 2,5 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju i 500 ml 5%-ne otopine glukoze ili 0,9%-ne otopine natrijevog klorida za infuziju.

Za pripravu infuzijske otopine koncentracije 0,05 mg/ml, pomiješajte 10 ml lijeka Levosimendan Kalceks 2,5 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju i 500 ml 5%-ne otopine glukoze ili 0,9%-ne otopine natrijevog klorida za infuziju.

Kao i za sve parenteralne lijekove, prije primjene vizualno pregledajte razrijedenu otopinu na čestice i promjenu boje.

Sljedeći lijekovi mogu se primjenjivati istodobno s levosimendanom preko spojenih intravenskih linija:

- 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 LIJEKA U PROMET

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Latvija

Tel: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-864152089

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 07. ožujka 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

28. kolovoza 2025.