

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml koncentráta obsahuje 2,5 mg levosimendanu.
Jedna 5 ml injekčná liekovka obsahuje 12,5 mg levosimendanu.

Pomocná látka so známym účinkom: bezvodý etanol.
Tento liek obsahuje 769,5 mg/ml, čo zodpovedá približne 98 % obj. etanolu (alkoholu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok.

Číra, žltá alebo oranžová kvapalina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Levosimendan Zentiva je indikovaný na krátkodobú liečbu akútne dekompenzovaného ťažkého chronického srdcového zlyhania v situáciách, keď konvenčná liečba nie je dostatočná a v prípadoch, keď je potrebné použiť inotropný účinok (pozri časť 5.1).

Levosimendan Zentiva je indikovaný na liečbu dospelých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Levosimendan Zentiva je určený len na použitie v nemocnici. Má sa používať v nemocničnom zariadení s adekvátnym monitorovacím prístrojovým vybavením a so skúsenosťami s použitím inotropných liekov.

Levosimendan Zentiva je indikovaný na liečbu dospelých.

Dávkovanie

Dávka a dĺžka trvania 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 než 10 minút, po nej má nasledovať kontinuálna infúzia s 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 silnú hemodynamickú odpoveď, ktorá sa môže spájať s prechodne zvýšeným výskytom nežiaducich reakcií. Odpoveď pacienta sa má vyhodnotiť po úvodnej dávke alebo v priebehu 30 až 60 minút po úprave dávky a podľa klinických ukazovateľov. Pri nadmernej odpovedi (hypotenzia, tachykardia) sa rýchlosť infúzie 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 zlyhaním je 24 hodín. Po ukončení infúzie levosimendanu sa nepozorovali žiadne prejavy vývoja tolerancie na liečbu alebo rebound fenoménu. Hemodynamické účinky pretrvávajú najmenej 24 hodín a môžu sa pozorovať až do 9 dní po ukončení 24-hodinovej infúzie (pozri časť 4.4).

Skúsenosti s opakovaným podávaním levosimendanu sú obmedzené. Sú iba obmedzené skúsenosti so súbežným podávaním vazoaktívnych látok, vrátane inotropných látok (s výnimkou digoxínu). V rámci REVIVE programu sa nižšia úvodná dávka (6 µg/kg) podávala súčasne s vazoaktívnymi látkami (pozri časti 4.4, 4.5 a 5.1).

Monitorovanie liečby

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

Starší pacienti

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

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

Pediatrická populácia

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

Spôsob podávania

Levosimendan 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 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 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

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hemodynamickým účinkom levosimendanu, ktorý sa môže vyskytnúť na začiatku liečby, 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 a môže byť potrebné monitorovať pacienta dlhšie ako 5 dní, ak sú akékoľvek prejavy pokračujúceho znižovania tlaku krvi, môže byť však kratšie ako 5 dní, ak je pacient klinicky stabilný. U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek a u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene môže byť potrebné predĺženie obdobia monitorovania.

Levosimendan sa má podávať so zvýšenou 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 sa má podávať so zvýšenou 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 môže spôsobiť zníženie koncentrácie sérového draslíka. Pred podaním levosimendanu sa preto majú upraviť nízke koncentrácie sérového draslíka a počas liečby sa majú monitorovať. Tak ako u iných liekov používaných na liečbu srdcového zlyhania, aj podanie infúzie levosimendanu môže byť sprevádzané znížením hladiny hemoglobínu a hematokritu a pacientom s ischemickou chorobou srdca a súčasnou anémiou sa má podávať s opatrnosťou.

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

Skúsenosti s opakovaným podávaním levosimendanu sú obmedzené. Skúsenosti so 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 sa má podávať s opatrnosťou a za starostlivého monitorovania EKG u pacientov so súčasnou koronárnou ischemiou, 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 neštudovalo.

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

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

U pacientov so závažným srdcovým zlyhávaním čakajúcich na transplantáciu srdca sú obmedzené skúsenosti s použitím levosimendanu.

Tento liek obsahuje približne 98 % obj. etanolu (alkoholu). Množstvo až do 3848 mg v 5 ml liekovke zodpovedá 98 ml piva alebo 41 ml vína.

Môže byť škodlivé pre osoby závislé od alkoholu.

Je potrebné vziať do úvahy u tehotných alebo dojčiacich žien, detí a vysoko rizikových skupín, ako sú pacienti s ochorením pečene alebo epilepsiou. Množstvo alkoholu v tomto lieku môže 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 s bežnou lekárskou praxou sa má levosimendan používať s opatrnosťou, keď sa podáva s inými intravenóznymi vazoaktívnymi látkami vzhľadom na potenciálne zvýšené riziko hypotenzie (pozri časť 4.4).

Pri populačnej analýze pacientov užívajúcich digoxín a infúziu levosimendanu sa nespozorovali žiadne farmakokinetické interakcie. Infúzia levosimendanu sa môže použiť bez straty terapeutickú účinnosti u pacientov užívajúcich betablokátory. Pri súčasnom podaní levosimendanu a izosorbidmononitrátu zdravým dobrovoľníkom sa zistila významná ortostatická hypotenzia.

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 smie podať levosimendan gravidným ženám iba vtedy, ak prínos pre matku preváži možné riziko pre plod.

Dojčenie

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Je to kvôli vplyvu na úsudok a rýchlosť reakcií pacienta.

4.8 Nežiaduce účinky

V placebom kontrolovaných klinických skúšaniach u pacientov s akútne dekompenzovaným ťažkým chronickým srdcovým zlyhaním (program REVIVE) malo nežiaduce reakcie 53 % pacientov, najčastejšie z nich boli komorová tachykardia, hypotenzia a bolesť hlavy.

V kontrolovanom klinickom skúšaní s dobutamínom s pacientmi s akútne dekompenzovaným ťažkým chronickým srdcovým zlyhaním (SURVIVE) malo nežiaduce reakcie 18 % pacientov, najčastejšie z nich boli komorová tachykardia, fibrilácia predsiení, hypotenzia, komorové extrasystoly, tachykardia a bolesť hlavy.

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie pozorované 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 $< 1/10$).

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

		zlyhanie, ischémia myokardu, extrasystoly
Poruchy ciev	veľmi časté	hypotenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	časté	nauzea, konstipácia, hnačka, vracanie
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	časté	pokles hemoglobínu

Nežiaduce reakcie po uvedení lieku na trh:

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie levosimendanom môže vyvolať hypotenziu a tachykardiu. V klinických skúšaníach s levosimendanom 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 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 sa má zabezpečiť nepretržité monitorovanie EKG, opakované stanovenie sérových hladín elektrolytov a invazívne hemodynamické monitorovanie. Predávkovanie levosimendanom 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

Levosimendan zvyšuje citlivosť kontraktálnych proteínov na vápnik väzbou na kardiálny troponín C kalcium-dependentným spôsobom. Levosimendan zvyšuje kontrakčnú silu, ale nezhoršuje relaxáciu komôr. Okrem toho levosimendan otvára ATP-senzitívne draslíkové kanály v hladkej svalovine ciev, a tým vyvoláva vazodilatáciu systémových a koronárnych arteriálnych rezistentných ciev a systémových kapacitných žíl. Levosimendan je selektívny inhibítor fosfodiesterázy III *in vitro*. Význam tohto javu pri terapeutických koncentráciách nie je jasný. U pacientov so srdcovým zlyhaním 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 alebo trombolýze.

Štúdie hemodynamiky u zdravých dobrovoľníkov a u pacientov so stabilným a nestabilným srdcovým zlyhaním 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 levosimendan zvýšil srdcový výdaj, vývrhový 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 u pacientov po chirurgickom zákroku na koronárnych tepnách prietok krvi v koronárnom riečišti a zlepšuje perfúziu myokardu u pacientov so srdcovým zlyhaním. Tieto priaznivé účinky sa dosiahnu bez signifikantného zvýšenia spotreby kyslíka myokardom. Liečba infúziou levosimendanu u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním významne znižuje cirkulujúce hladiny endotelínu-1. Pri odporúčaných rýchlostiach infúzie nezvyšuje plazmatické hladiny katecholamínov.

Klinické skúšania pri akútnom srdcovom zlyhaní

Levosimendan sa hodnotil v klinických skúšaniach zahŕňajúcich viac ako 2 800 pacientov so srdcovým zlyhaním. Účinnosť a bezpečnosť levosimendanu na liečbu akútne dekompenzovaného ťažkého chronického srdcového zlyhania sa stanovila v nasledovných randomizovaných, dvojito zaslepených medzinárodných klinických skúšaniach:

Program REVIVE

REVIVE I

V dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej pilotnej štúdií so 100 pacientmi s akútne dekompenzovaným ťažkým chronickým srdcovým zlyhaním, ktorým sa podala 24-hodinová infúzia levosimendanu, bol u pacientov liečených levosimendanom pozorovaný priaznivý účinok, hodnotený ako klinický kombinovaný koncový ukazovateľ, v porovnaní s tými, ktorí dostali placebo a štandardnú starostlivosť.

REVIVE II

Dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná pivotná štúdia so 600 pacientmi, ktorým sa podala 10-minútová úvodná dávka 6 až 12 µg/kg, po ktorej nasledovala protokolom špecifikovaná postupná titrácia levosimendanu na 0,05 µg/kg až 0,2 µg/kg/min trvajúca až 24 hodín, preukázala zlepšenie klinického stavu pacientov s akútne dekompenzovaným chronickým srdcovým zlyhaním dyspnoickým po intravenózne diuretickej liečbe.

Klinický program REVIVE bol vytvorený tak, aby sa pri liečbe akútne dekompenzovaného ťažkého chronického srdcového zlyhania porovnávala účinnosť levosimendanu a štandardnej starostlivosti oproti placebo a štandardnej starostlivosti.

Na základe vstupných kritérií boli do programu zaradení hospitalizovaní pacienti s akútne dekompenzovaným ťažkým chronickým srdcovým zlyhaním, 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 výtoky 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 po 6 hodinách, 24 hodinách a 5 dňoch. V porovnaní s placebom a štandardnou starostlivosťou bol natriuretický peptid typu B signifikantne redukovaný 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 % proti 12 %), aj keď nie štatisticky signifikantne. *Post hoc* analýzy identifikovali ako faktory zvyšujúce riziko mortality východiskový systolický tlak krvi < 100 mmHg alebo východiskový diastolický tlak krvi < 60 mmHg.

SURVIVE

V multicentrickej paralelnej štúdií, dvojito zaslepenej metódou "double-dummy", porovnávajúcej levosimendan s dobutamínom sa hodnotila mortalita na 180. deň u 1 327 pacientov s akútne dekompenzovaným ťažkým chronickým srdcovým zlyhaním, ktorí potrebovali ďalšiu liečbu po

neadekvátnej odpovedi na intravenózne diuretiká alebo vazodilatanciá. Populácia pacientov bola vo všeobecnosti podobná pacientom v štúdií REVIVE II. Boli však zaradení pacienti bez predchádzajúceho zlyhania srdca v anamnéze (t. j. akútneho infarktu myokardu), ako aj pacienti vyžadujúci mechanickú ventiláciu. Približne 90 % zaradených pacientov malo pokojové dýchanie.

Výsledky SURVIVE nepreukázali štatisticky významný 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 $p = 0,401$)}. Avšak na 5. deň preukázal levosimendan nižšiu mortalitu (4 % pri levosimendane vs. 6 % dobutamín). Táto výhoda pretrvávala počas 31-dňového obdobia (12 % pri levosimendane vs. 14 % pri dobutamíne) a bola najvýznamnejšia u tých pacientov, ktorým sa na začiatku liečby podávali betablokátory. V oboch hodnotených skupinách mali pacienti s nízkym východiskovým tlakom krvi vyššiu úmrtnosť ako pacienti s vyšším východiskovým tlakom krvi.

LIDO

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

V dvojito zaslepenom multicentrickom skúšaní 203 pacientov so srdcovým zlyhaním so závažne nízkym srdcovým výdajom (ejekčná frakcia $\leq 0,35$, kardiálny index $< 2,5$ l/min/m², pľúcny kapilárny tlak v zaklivení (pulmonary capillary wedge pressure, PCWP) > 15 mmHg) s potrebou inotropnej podpory dostávalo levosimendan (úvodná dávka 24 μ g/kg počas 10 minút s následnou kontinuálnou infúziou 0,1-0,2 μ g/kg/min) alebo dobutamín (5-10 μ g/kg/min) počas 24 hodín. Etiológia srdcového zlyhania bola ischemická choroba u 47 % pacientov, idiopatická dilatálna kardiomyopatia u 45 % pacientov. U 76 % pacientov sa vyskytlo pokojové dýchanie. 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 minimálne 30 % a súčasné zníženie PCWP o minimálne 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 % po liečbe levosimendanom a 17 % po liečbe dobutamínom.

RUSSLAN

V ďalšom dvojito zaslepenom multicentrickom skúšaní, primárne zameranom na vyhodnotenie bezpečnosti, sa podával počas 6 hodín levosimendan alebo placebo 504 pacientom s dekompenzovaným srdcovým zlyhaním po akútnom infarkte myokardu, ktorí vyžadovali inotropnú podporu. Nezistili sa významné rozdiely vo výskyte hypotenzie a ischémie medzi liečebnými skupinami.

Pri retrospektívnej analýze skúšaní LIDO a RUSSLAN sa nepozorovali nežiaduce účinky z hľadiska prežívania po dobu až 6 mesiacov.

Klinické skúšania v kardiochirurgii

Dve z najväčších placebom kontrolovaných štúdií sú uvedené nižšie.

LEVO-CTS

V dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií s 882 pacientmi, ktorí podstúpili operáciu srdca, sa levosimendan (0,2 μ g/kg/min počas 60 minút, po ktorom nasledovala dávka 0,1 μ g/kg/min počas 23 hodín) začal podávať v indukčnej fáze 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 % v skupine s levosimendanom a v 24,5 % v skupine s placebom (upravená miera pravdepodobnosti, 1,00; 99 % IS, 0,66 až 1,54). Dvojjložkový primárny koncový ukazovateľ (smrť do 30. dňa alebo použitie mechanického zariadenia na podporu srdca do 5. dňa) sa vyskytol u 13,1 % v

skupine s levosimendanom a u 11,4 % v skupine s placebom (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 7,1 % pacientov v skupine s placebom (neupravený pomer rizík, 0,64; 95 % IS, 0,37 až 1,13). Hypotenzia bola pozorovaná u 36 % v skupine s levosimendanom a u 33 % v skupine s placebom. Fibrilácia predsieni bola pozorovaná u 38 % v skupine s levosimendanom a u 33 % v skupine s placebom.

LICORN

Multicentrické, randomizované, placebom kontrolované, dvojito zaslepené klinické skúšanie iniciované skúšajúcim zahŕňajúce 336 dospelých pacientov s ejekčnou frakciou ľavej komory ≤ 40 % s plánovaným podstúpením bypassu koronárnej artérie (s alebo bez operácie chlopne). Infúzia levosimendanu 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ bez úvodnej dávky sa podávala 24 hodín po navodení anestézie. Primárnym parametrom bola kombinácia infúzie katecholamínov pretrvávajúcej viac ako 48 hodín, potreba mechanických pomocných zariadení pre obeh v pooperačnom období alebo potreba renálnej substituicnej liečby. Primárny koncový ukazovateľ sa vyskytol u 52 % pacientov s levosimendanom a 61 % pacientov s placebom (absolútny rozdiel rizika, -7 %; 95 % IS, -17 % až 3 %). Odhadované 10 % zníženie rizika súviselo najmä s potrebou infúzie katecholamínov po 48 hodinách. Mortalita po 180 dňoch bola 8 % v skupine s levosimendanom a 10 % v skupine s placebom. Hypotenzia sa pozorovala u 57 % v skupine s levosimendanom a u 48 % v skupine s placebom. Fibrilácia predsieni bola pozorovaná u 50 % v skupine s levosimendanom a u 40 % v skupine s placebom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecne

Farmakokinetika levosimendanu je lineárna v terapeutickom dávkovacom rozsahu 0,05 - 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

Distribúcia

Distribučný objem levosimendanu (V_{ss}) je približne 0,2 l/kg. 97 až 98 % levosimendanu sa viaže na plazmatické bielkoviny, primárne na albumín. U pacientov bola priemerná hodnota väzby metabolitu OR-1855 na proteíny 39 % a metabolitu OR-1896 42 %.

Biotransformácia

Levosimendan sa kompletne metabolizuje, do moču a stolice sa vylučuje zanedbateľné množstvo nezmenenej pôvodnej látky. Levosimendan sa primárne metabolizuje konjugáciou na 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 dôsledok na klinický hemodynamický účinok pri podaní odporúčaných dávok.

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 týmto dvom metabolitom je u pomalých a rýchlych acetylátorov podobná a v hemodynamických účinkoch nie je medzi týmito dvoma skupinami rozdiel. Predĺžené hemodynamické účinky (pretrvávajúce až do 7 - 9 dní po ukončení 24-hodinovej infúzie levosimendanu) sa pripisujú týmto metabolitom.

In vitro štúdie preukázali, že levosimendan, OR-1855 a OR-1896 neinhibujú CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2E1, CYP2D6 alebo CYP3A4 v koncentráciách dosiahnutých pri odporúčanom dávkovaní. Okrem toho levosimendan neinhibuje CYP1A1. OR-1855 a OR-1896 neinhibujú CYP2C9. Výsledky štúdií liekových interakcií s warfarínom, felodipínom a itraconazolom u ľudí potvrdili, že levosimendan neinhibuje CYP3A4 alebo CYP2C9 a metabolizmus levosimendanu nie je ovplyvnený inhibítormi CYP3A.

Eliminácia

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

Osobitné skupiny pacientov

Deti:

Levosimendan sa nemá podávať deťom (pozri časť 4.4).

Obmedzené údaje naznačujú, že farmakokinetika levosimendanu po jednorazovej dávke u detí (vek 3 mesiace až 6 rokov) je podobná ako u dospelých. Farmakokinetika aktívnych metabolitov u detí sa neštudovala.

Porucha funkcie obličiek:

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

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

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

Porucha funkcie pečene:

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

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

V štúdiách na zvieratách levosimendan nebol teratogénny, spôsoboval však celkové zníženie stupňa osifikácie u plodov potkanov a králikov, s vývojom anomálií supraokcipitálnej kosti u králikov. Pri podávaní pred graviditou a vo včasnom štádiu gravidity levosimendan znížil fertilitu (znižoval počet žltých teliesok a nidácií) a preukázal 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 K-12 (E1201)
kyselina citrónová (E330)
bezvodý etanol (E1510)

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky pre neotvorený liek.

Po zriedení

Chemická a fyzikálna stabilita sa zistili pri teplote 25 °C počas 48 hodín.

Z mikrobiologického hľadiska sa má zriedený liek použiť okamžite, pokiaľ spôsob otvorenia/rekonštitúcie/riedenia nevyučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie.

Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania lieku pred použitím zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v chladničke (2 °C - 8 °C). Neuchovávajú sa v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

- 5 ml bezfarebná sklenená injekčná liekovka uzavretá chlórbutylovou gumovou zátkou a odnímateľným krytom.
- Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka
4 injekčné liekovky

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Levosimendan Zentiva koncentrát na infúzny roztok je určený iba na jednorazové použitie. Tak ako u všetkých parenterálnych liekov, zriedený roztok je potrebné pred podaním vizuálne skontrolovať, či sa v ňom nenachádzajú viditeľné častice a zmena farby.

Levosimendan Zentiva 2,5 mg/ml koncentrát na infúzny roztok sa nemá riediť na vyššiu koncentráciu ako 0,05 mg/ml, ako je to uvedené nižšie, pretože môže dôjsť k vzniku opalescencie a precipitácie.

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

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

Nasledujúce liečivá môžu byť podané súčasne s Levosimendanom Zentiva v prepojených intravenózných systémoch:

- 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

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10 - Dolní Měcholupy
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

41/0074/22-S

9. DÁTUM REGISTRÁCIE/DÁTUM PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. marca 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2022