

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Levosimendan Kalceks 2,5 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de concentrat conține levosimendan 2,5 mg.
Fiecare flacon cu 5 ml soluție conține levosimendan 12,5 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Acest medicament conține etanol (alcool etilic) 785 mg/ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).
Soluție limpede galbenă sau portocalie, practic lipsită de particule vizibile.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Levosimendan Kalceks este indicat pentru tratamentul pe termen scurt al episoadelor de decompensare acută de insuficiență cardiacă cronică severă (DAICC), în situațiile în care tratamentul convențional nu este suficient și în cazurile în care terapia suport cu medicamente inotrope este considerat[adecvat[(vezi pct 5.1).

Levosimendan Kalceks este indicat la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Levosimendan Kalceks se utilizează numai în spital. Tratamentul trebuie administrat într-o secție de terapie intensivă, în care sunt disponibile facilități adecvate de monitorizare și personal cu experiență în utilizarea medicamentelor inotrope.

Doze

Doza și durata tratamentului trebuie individualizate în funcție de starea clinică a pacientului și de răspunsul terapeutic.

Tratamentul trebuie inițiat cu o doză de încărcare de levosimendan 6-12 µg /kg, administrată în 10 minute, urmată de o perfuzie intravenoasă continuă cu doza de levosimendan 0,1 µg /kg și minut (vezi pct. 5.1). La pacienții tratați concomitent cu vasodilatatoare administrate intravenos sau cu medicamente inotrope sau cu ambele la începutul perfuziei, este recomandată doza mai mică de încărcare de 6 µg/kg. O doză de încărcare mai mare va produce un răspuns hemodinamic mai puternic, dar poate fi asociată cu o creștere temporară a incidenței reacțiilor adverse.

Răspunsul pacientului trebuie evaluat în cursul administrării dozei de încărcare sau în decurs de 30 până la 60 minute de ajustare a dozei și după cum este indicat din punct de vedere clinic. Dacă se consideră că răspunsul este excesiv (hipotensiune arterială, tahicardie), viteza de perfuzare poate fi scăzută la 0,05 µg/kg și minut sau perfuzia poate fi întreruptă (vezi pct. 4.4). Dacă doza inițială este tolerată și este necesar un efect hemodinamic suplimentar viteza de perfuzare poate fi crescută la 0,2 µg/kg și minut.

Durata recomandată a perfuziei la pacienții cu acutizare severă a insuficienței cardiace cronice este de 24 ore. Nu s-au observat semne de dezvoltare a toleranței sau fenomene de rebound la întreruperea administrării perfuziei cu levosimendan. Efectele hemodinamice persistă timp de cel puțin 24 ore și pot fi observate timp de până la 9 zile după întreruperea unei perfuzii cu durată de 24 ore (vezi pct. 4.4).

Experiența privind administrarea repetată de levosimendan este limitată. Experiența privind administrarea concomitentă a medicamentelor vasodilatatoare, inclusiv medicamente inotrope (cu excepția digoxinei) este limitată. În programul REVIVE, o doză de încărcare mai mică (6 µg levosimendan/kg) a fost administrată concomitent cu medicamente vasodilatatoare cunoscute (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1).

Monitorizarea tratamentului

Conform practicilor terapeutice actuale, în timpul tratamentului trebuie monitorizate continuu ECG, tensiunea arterială, frecvența cardiacă și diureza. După întreruperea administrării se recomandă monitorizarea acestor parametrii timp de cel puțin 3 zile sau până când pacientul este stabil din punct de vedere clinic (vezi pct. 4.4). La pacienții cu insuficiență renală sau hepatică, ușoare până la moderate, monitorizarea este recomandată timp de cel puțin 5 zile.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Insuficiența renală

Levosimendan Kalceks trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Levosimendan Kalceks nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Insuficiența hepatică

Levosimendan Kalceks trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, cu toate că nu este necesară ajustarea dozei la acești pacienți. Levosimendan Kalceks nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Levosimendan Kalceks nu trebuie administrat copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Mod de administrare

Pentru administrare intravenoasă.

Levosimendan Kalceks trebuie diluat înainte de administrare (vezi pct. 6.6).

Perfuzia este numai pentru uz intravenos și poate fi administrată pe cale periferică sau centrală.

Următorul tabel (Tabelul 1) prezintă viteze detaliate de perfuzare, atât pentru doza de încărcare, cât și pentru cea de întreținere în cazul administrării unei soluții perfuzabile Levosimendan Kalceks 0,05 mg/ml .

Tabelul 1 Viteze de perfuzare în cazul administrării unei soluții perfuzabile Levosimendan Kalceks 0,05 mg/ml

Greutatea pacientului (kg)	Doza de încărcare este administrată sub formă de perfuzie timp de 10 minute, cu viteza de perfuzare (ml/oră) de mai jos		Viteza de perfuzare continuă (ml/oră)		
	Doza de încărcare 6 micrograme/kg	Doza de încărcare 12 micrograme/kg	0,05 micrograme/kg/minut	0,1 micrograme/kg/minut	0,2 micrograme/kg/minut
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

Următorul tabel (Tabelul 2) prezintă viteze detaliate de perfuzare, atât pentru dozele de perfuzie de încărcare, cât și pentru cele de întreținere în cazul administrării unei soluții perfuzabile Levosimendan Kalceks 0,025 mg/ml.

Tabelul 2 Viteze de perfuzare în cazul administrării unei soluții perfuzabile Levosimendan Kalceks 0,025 mg/ml

Greutatea pacientului (kg)	Doza de încărcare este administrată sub formă de perfuzie timp de 10 minute, cu viteza de perfuzare (ml/oră) mai jos		Viteza de perfuzare continuă (ml/oră)		
	Doza de încărcare 6 micrograme/kg	Doza de încărcare 12 micrograme/kg	0,05 micrograme/kg/minut	0,1 micrograme/kg/minut	0,2 micrograme/kg/minut
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 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Hipotensiune arterială severă și tahicardie (vezi pct. 4.4 și 5.1).
- Obstrucții mecanice semnificative care afectează umplerea sau fluxul ventricular sau ambele.
- Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min).
- Insuficiență hepatică severă.

- Antecedente de aritmie de tipul *Torsada Vârfurilor*.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Efectul hemodinamic inițial al levosimendanului poate fi o scădere a tensiunii arteriale sistolice și diastolice, de aceea levosimendanul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu tensiune arterială sistolică și diastolică mică inițial sau la acei pacienți cu risc de episoade hipotensive. La acești pacienți se recomandă scheme terapeutice mai conservatoare. Medicii trebuie să stabilească doza și durata tratamentului în funcție de afecțiune și de răspunsul pacientului (vezi pct. 4.2, 4.5 și 5.1).

Hipovolemia severă trebuie corectată anterior perfuziei cu levosimendan. Dacă se observă modificări importante ale tensiunii arteriale sau frecvenței cardiace, viteza de perfuzare trebuie redusă sau se întrerupe administrarea.

Durata exactă a tuturor efectelor hemodinamice nu a fost determinată, cu toate acestea, efectele hemodinamice durează în general 7-10 zile. Acest lucru este determinat parțial de prezența metaboliților activi, care ating concentrațiile plasmatice maxime la aproximativ 48 de ore după oprirea perfuziei. Se recomandă monitorizarea neinvazivă, timp de cel puțin 4-5 zile după terminarea perfuziei. Se recomandă continuarea monitorizării până când scăderea tensiunii arteriale a atins maximum și tensiunea arterială începe să crească din nou și poate fi nevoie să fie mai lungă de 5 zile dacă există semne de scădere continuă a tensiunii arteriale, dar poate fi mai scurtă de 5 zile dacă pacientul este clinic stabil. La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată sau insuficiență hepatică ușoară până la moderată poate fi necesară o perioadă prelungită de monitorizare.

Levosimendan trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Sunt disponibile date limitate privind excreția metaboliților activi la pacienții cu insuficiență renală. Insuficiența renală poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale metaboliților, creștere care are ca rezultat un efect hemodinamic mai pronunțat și de durată mai lungă (vezi pct. 5.2).

Levosimendan trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Eliminarea metaboliților activi a fost investigată la pacienții cu insuficiență hepatică. Afectarea funcției hepatice poate duce la o expunere prelungită la metaboliți, care poate avea ca rezultat un efect mai pronunțat și de durată mai lungă (vezi pct. 5.2). Administrarea levosimendan poate determina o scădere a potasemiei. Astfel, concentrațiile plasmatice scăzute de potasiu trebuie corectate înainte de administrarea levosimendan și potasemia trebuie monitorizată în timpul tratamentului. Similar altor medicamente indicate în insuficiența cardiacă, administrarea levosimendan poate fi însoțită de scăderea valorilor hemoglobinei și hematocritului și este necesară prudență la pacienții cu cardiopatie ischemică și anemie concomitentă.

Se recomandă prudență în utilizarea levosimendan la pacienții cu tahicardie, fibrilație atrială cu alură ventriculară rapidă sau aritmii care pot pune viața în pericol.

Experiența cu privire la administrarea repetată a levosimendanului este limitată.

Experiența cu privire la administrarea concomitentă cu medicamente vasodilatatoare, inclusiv medicamente inotrope (cu excepția digoxinei) este limitată. Trebuie evaluat raportul beneficiu/ risc pentru fiecare pacient.

Levosimendan trebuie utilizat cu prudență și în condiții de monitorizare atentă a ECG la pacienții cu ischemie coronariană în evoluție, interval QTc prelungit indiferent de etiologie sau în cazul administrării concomitente cu medicamente care prelungesc intervalul QTc (vezi pct. 4.9).

Utilizarea levosimendanului în șocul cardiogen nu a fost studiată. Nu există informații disponibile în acest moment cu privire la administrarea levosimendanului în următoarele afecțiuni: cardiomiopatie restrictivă, cardiomiopatie hipertrofică, insuficiență mitrală severă, ruptură de miocard, tamponadă cardiacă, infarct de ventricul drept.

Levosimendan nu trebuie utilizat la copii și adolescenți, deoarece există experiență limitată privind utilizarea la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani (vezi pct. 5.2).

Este disponibilă o experiență limitată cu privire la administrarea levosimendan la pacienții cu insuficiență cardiacă severă care sunt în așteptarea unui transplant cardiac.

Excipienți

O doză de 20,86 mg (8,3 ml) din acest medicament administrată la un adult cu o greutate de 70 kg va determina o expunere la etanol de 93 mg/kg, care poate cauza o alcoolemie crescută, cu valoarea de aproximativ 15,5 mg/100 ml.

Deoarece acest medicament este administrat de regulă lent, într-o perioadă de 24 ore, efectele determinate de alcool pot fi mai scăzute.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Conform practicilor medicale actuale, levosimendan trebuie administrat cu precauție atunci când se administrează concomitent cu medicamente vasoactive cu administrare intravenoasă, din cauza riscului potențial crescut de apariție a hipotensiunii (vezi pct. 4.4).

La voluntari sănătoși, administrarea concomitentă de isosorbid mononitrat și levosimendan a avut ca rezultat o potențare semnificativă a răspunsului hipotensiv ortostatic.

În cadrul unei analize populaționale, nu au fost observate interacțiuni farmacocinetice la pacienții tratați concomitent cu digoxină și levosimendan. Levosimendan se poate administra concomitent la pacienții tratați cu blocante beta-adrenergice, fără pierderea eficacității.

Levosimendan s-a dovedit a fi un inhibitor al CYP2C8 *in vitro* și, prin urmare, nu poate fi exclus faptul că levosimendan poate crește expunerea la medicamentele administrate concomitent care sunt metabolizate în principal de CYP2C8. Prin urmare, trebuie evitată, pe cât posibil, administrarea concomitentă de levosimendan cu substraturi sensibile ale CYP2C8, cum sunt loperamida, pioglitazona, repaglinida și enzalutamida.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date privind utilizarea levosimendanului la gravide. Studiile efectuate la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). De aceea, levosimendanul nu trebuie utilizat la femeile gravide, cu excepția cazului în care beneficiul terapeutic matern depășește riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Informațiile provenite din utilizarea după punerea pe piață la femeile care alăptează indică faptul că metabolizii activi ai levosimendanului OR-1896 și OR-1855 trec în laptele matern și au fost detectați în lapte cel puțin 14 zile după începerea administrării levosimendanului prin perfuzie cu durată de 24 de ore. Femeile cărora le este administrat levosimendan nu trebuie să alăpteze, pentru a evita posibilele efecte cardiovasculare la sugar.

Fertilitate

Studiile efectuate la animale au arătat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt relevante.

4.8 Reacții adverse

În cadrul studiilor placebo-controlate pentru indicația DAICC (programul REVIVE), 53% dintre pacienți au avut reacții adverse, cele mai frecvente reacții adverse observate fiind: tahicardie ventriculară, hipotensiune arterială și cefalee.

Într-un studiu controlat cu dobutamină pentru indicația DAICC (SURVIVE), 18% din pacienți au avut reacții adverse, cele mai frecvente reacții adverse observate fiind: tahicardie ventriculară, fibrilație atrială, hipotensiune arterială, extrasistole ventriculare, tahicardie și cefalee.

În tabelul de mai jos (Tabelul 3) sunt descrise reacțiile adverse observate la peste 1% din pacienți în timpul studiilor clinice REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO, RUSSLAN, 300105 și 3001024. Dacă incidența a oricărei reacții adverse în timpul unui anumit studiu a fost mai mare decât cea observată pe parcursul celorlalte studii, în tabel este raportată incidența mai mare.

Evenimentele adverse considerate cel puțin posibil legate de administrarea levosimendanului sunt prezentate și clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$).

Tabelul 3 Rezumatul reacțiilor adverse

Studiul clinic SURVIVE, Programul REVIVE și Studiile clinice
LIDO/RUSSLAN/300105/3001024 combinate

Aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacția adversă
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Hipokaliemie
Tulburări psihice	Frecvente	Insomnie
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Vertij
Tulburări cardiace	Foarte frecvente	Tahicardie ventriculară
	Frecvente	Fibrilație atrială Tahicardie Extrasistole ventriculare Insuficiență cardiacă Ischemie miocardică Extrasistole
Tulburări vasculare	Foarte frecvente	Hipotensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Greață Constipație Diaree Vărsături
Investigații diagnostice	Frecvente	Scădere a valorii hemoglobinei

Reacții adverse în perioada de după punerea pe piață:

În perioada de după punerea pe piață, fibrilația ventriculară a fost foarte rar raportată la pacienții cărora li s-a administrat levosimendan.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Supradozajul cu levosimendan poate determina hipotensiune arterială și tahicardie. În studiile clinice efectuate cu levosimendan, hipotensiunea arterială a fost tratată cu succes cu vasoconstrictoare (de exemplu, dopamină la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă și adrenalină la pacienții supuși recent unei intervenții chirurgicale). Scăderile semnificative ale presiunii de umplere ventriculară pot limita răspunsul la levosimendan și pot fi tratate prin administrarea parenterală de lichide. Dozele mari ($\geq 0,4 \mu\text{g/kg}$ și minut) și perfuziile mai lungi de 24 ore pot crește frecvența cardiacă și sunt, uneori, asociate cu prelungirea intervalului QTc. În eventualitatea unui supradozaj cu levosimendan sunt necesare monitorizarea ECG continuă, determinări repetate ale electroliților serici și monitorizarea hemodinamică invazivă. Supradozajul cu levosimendan determină creșterea concentrațiilor plasmatice ale metabolitului activ, ceea ce poate provoca un efect mai pronunțat și de durată mai lungă asupra frecvenței cardiace, necesitând o prelungire corespunzătoare a perioadei de monitorizare.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: terapia cordului; alte stimulante cardiace, codul ATC: C01CX08

Efecte farmacodinamice

Levosimendanul crește sensibilitatea la calciu a proteinelor contractile prin legarea de troponina C, într-o manieră calciu – dependentă. Levosimendanul crește forța de contracție, dar nu afectează relaxarea ventriculară. În plus, levosimendanul deschide canalele de potasiu dependente de ATP la nivelul musculaturii netede vasculare, inducând astfel vasodilatație arterială sistemică (vase de rezistență) și coronariană, precum și vasodilatație a sistemului venos (vase de capacitanță). *In vitro*, levosimendanul este un inhibitor selectiv al fosfodiesterazei III. Relevanța acestui fapt la concentrațiile plasmatice terapeutice nu este clară. La pacienții cu insuficiență cardiacă, acțiunile inotrop-pozitivă și vasodilatatoare ale levosimendanului determină creșterea forței contractile și reducerea atât a pre- cât și a post-sarcinii, fără a influența defavorabil funcția diastolică. La pacienții la care s-a efectuat PTCA (angioplastie coronariană transluminală percutanată) sau tromboliză, levosimendanul activează miocardul siderat.

Studiile privind hemodinamica efectuate la voluntari sănătoși și la pacienți cu insuficiență cardiacă stabilă sau instabilă au arătat un efect dependent de doză al levosimendanului administrat intravenos, la doze de încărcare (între $3 \mu\text{g/kg}$ până la $24 \mu\text{g/kg}$) și ca perfuzie continuă ($0,05$ la $0,2 \mu\text{g/kg}$ și minut). Comparativ cu placebo, levosimendanul a crescut debitul cardiac, volumul sistolic, fracția de ejeție și frecvența cardiacă și a redus tensiunea arterială sistolică, tensiunea arterială diastolică, presiunea la nivelul vaselor capilare pulmonare, presiunea din atriul drept și rezistența vasculară periferică.

Administrarea levosimendanului crește fluxul sanguin coronarian la pacienții în stadiul de recuperare după o intervenție chirurgicală coronariană și îmbunătățește perfuzia miocardică la pacienții cu insuficiență cardiacă. Aceste efecte favorabile sunt realizate fără o creștere semnificativă a consumului miocardic de oxigen. La pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, administrarea levosimendanului scade semnificativ concentrațiile plasmatice ale endotelinei-1. La vitezele de perfuzare recomandate, concentrațiile plasmatice de catecolamine nu cresc.

Studii clinice în insuficiența cardiacă acută

Levosimendan a fost evaluat în studii clinice în care au fost înrolați peste 2800 pacienți cu insuficiență cardiacă. Eficacitatea și siguranța administrării levosimendan în tratamentul DAICC au fost evaluate în următoarele studii clinice randomizate, dublu-orb, multinaționale:

Programul REVIVE

REVIVE I

Într-un studiu pivot, dublu orb, placebo controlat, în care au fost înrolați 100 pacienți cu DAICC tratați cu levosimendan în perfuzie timp de 24 ore, a fost observat un răspuns benefic, așa cum a fost evaluat în funcție de criteriul principal de evaluare compus, comparativ cu administrarea de placebo și terapia standard.

REVIVE II

Un studiu pivot, dublu orb, placebo controlat, în care au fost înrolați 600 pacienți cărora li s-a administrat în decurs de 10 minute doza de încărcare de 6-12 $\mu\text{g/kg}$, urmată de titrarea dozei de levosimendan de la 0,05 la 0,2 $\mu\text{g/kg}$ și minut, conform unui protocol, timp de 24 ore, care a demonstrat o îmbunătățire a stadiului clinic la pacienții cu ICCA, care prezentau încă dispnee după administrarea tratamentului cu un diuretic administrat intravenos.

Programul clinic REVIVE a fost conceput pentru a compara eficacitatea levosimendanului împreună cu terapia standard de îngrijire cu cea a placebo împreună cu terapia standard de îngrijire în tratamentul DAICC.

Criteriile de includere au fost pacienți cu DAICC spitalizați, cu fracție de ejeție ventriculară stângă mai mică sau egală cu 35% în timpul a 12 luni anterior și dispnee în repaus. Au fost permise toate tratamentele inițiale, cu excepția tratamentului intravenos cu milrinonă. Criteriile de excludere au inclus obstrucția severă a căii de ejeție ventriculară, șocul cardiogen, tensiunea arterială sistolică ≤ 90 mmHg sau o frecvență cardiacă ≥ 120 bătăi pe minut (persistent, pentru cel puțin cinci minute), sau necesitatea ventilației mecanice.

Rezultatele cu privire la criteriul principal de evaluare au demonstrat un procent mai mare de pacienți caracterizați ca fiind cu o stare mai bună, față de un procent mai mic de pacienți caracterizați ca având o stare mai proastă (valoarea $p = 0,015$), așa cum a fost evaluat în funcție de criteriul principal de evaluare compus, reflectând beneficiile susținute din punct de vedere al statusului clinic, la trei intervale: șase ore, 24 ore și cinci zile. Peptidele natriuretice de tip B au fost reduse semnificativ, comparativ cu placebo împreună cu terapia standard de îngrijire la 24 ore și timp de cinci zile (valoare $p = 0,001$).

La momentul de evaluare de la 90 zile, grupul de tratament cu levosimendan a avut o creștere ușoară, chiar dacă nesemnificativă statistic, a ratei mortalității, comparativ cu grupul de control (15% față de 12%). Analiza retrospectivă a identificat o creștere a riscului de mortalitate la pacienții cu tensiune arterială sistolică < 100 mmHg sau tensiune arterială diastolică < 60 mmHg la momentul inițial.

SURVIVE

Un studiu dublu orb, cu grupuri paralele, multicentric, în care s-a administrat levosimendan, comparativ cu dobutamina, a evaluat mortalitatea din ziua 180 la 1327 pacienți cu DAICC care au necesitat tratament adițional după un răspuns necorespunzător la diureticele administrate intravenos sau la terapia cu vasodilatatoare. Populația de pacienți a fost în general asemănătoare cu cea din studiul REVIVE II. Totuși, au fost incluși și pacienții fără insuficiență cardiacă în antecedente (de exemplu infarct miocardic acut), precum și pacienții care necesitau ventilație mecanică. Aproximativ 90% dintre pacienți au intrat în studiu din cauza dispneei de repaus.

Rezultatele studiului SURVIVE nu au demonstrat diferențe semnificative statistic între levosimendan și dobutamină privind mortalitatea în ziua 180 {Hazard Ratio=0,91 (Î 95% [0,74, 1,13], valoare $p = 0,401$)}. Totuși, este un avantaj numeric pentru levosimendan privind mortalitatea la momentul de evaluare de la Ziua 5 (4% levosimendan, față de 6% dobutamină). Acest avantaj a persistat pe perioada a 31 zile (12% levosimendan, față de 14% dobutamină) și a fost mai prominent la acei pacienți tratați cu beta blocante la momentul inițial. În ambele grupuri de tratament, pacienții cu tensiune arterială mică la momentul inițial au avut o rată a mortalității mai mare decât cei cu tensiune arterială mai mare la momentul inițial.

LIDO

S-a arătat că levosimendanul determină creșteri ale debitului cardiac, dependente de doză și ale volumului ejectat, precum și scăderea dependentă de doză a presiunii capilare pulmonare, tensiunii arteriale medii și rezistenței periferice totale.

Într-un studiu multicentric, dublu-orb, 203 pacienți cu insuficiență cardiacă severă cu debit cardiac scăzut (fracție de ejeție $\leq 0,35$, indice cardiac $< 2,5$ l/min/m², presiune capilară pulmonară (PCP) > 15 mmHg) și care necesitau suport inotrop-pozitiv, au fost tratați cu levosimendan (doză de încărcare 24 μ g/kg, timp de 10 minute, urmată de perfuzie continuă cu doza de 0,1-0,2 μ g/kg și minut) sau cu dobutamină (5-10 μ g/kg și minut), timp de 24 ore. Insuficiența cardiacă a fost de etiologie ischemică la 47% din pacienți, 45% prezentau cardiomiopatie dilatativă idiopatică. 76% dintre pacienți prezentau dispnee de repaus. Criteriile majore de excludere au fost tensiunea arterială sistolică sub 90 mmHg și frecvența cardiacă de peste 120 bătăi/min. Criteriul principal de evaluare a fost o creștere a debitului cardiac cu $\geq 30\%$ și o scădere simultană a PCP cu $\geq 25\%$, la 24 ore. Acest criteriu a fost atins la 28% din pacienții tratați cu levosimendan, comparativ cu 15% dintre cei tratați cu dobutamină ($p = 0,025$). 68% din pacienții simptomatici au manifestat o îmbunătățire a scorurilor dispneei după tratamentul cu levosimendan, comparativ cu 59% după tratamentul cu dobutamină. Îmbunătățirea scorurilor privind fatigabilitatea a fost de 63% în grupul de tratament cu levosimendan și de 47% în grupul de tratament cu dobutamină. Mortalitatea, indiferent de cauză, în cea de-a 31-a zi, a fost de 7,8% la pacienții tratați cu levosimendan și de 17% la cei tratați cu dobutamină.

RUSSLAN

Într-un studiu suplimentar, multicentric, dublu-orb, realizat, în primul rând, pentru evaluarea siguranței, 504 pacienți cu insuficiență cardiacă decompensată după un infarct miocardic acut, care au fost considerați ca necesitând suport inotrop-pozitiv, au fost tratați cu levosimendan sau li s-a administrat placebo, timp de 6 ore. Nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește apariția hipotensiunii arteriale și a ischemiei între cele două grupuri de tratament.

Într-o analiză retrospectivă a studiilor LIDO și RUSLAN, nu s-a observat nicio reacție adversă asupra supraviețuirii timp de până la 6 luni.

Studii clinice în chirurgia cardiacă

Două dintre cele mai mari studii controlate cu placebo sunt prezentate mai jos.

LEVO CTS

Într-un studiu dublu orb, controlat cu placebo, la 882 de pacienți supuși unei intervenții chirurgicale cardiace, administrarea de levosimendan (0,2 μ g/kg/min timp de 60 min, urmată de 0,1 μ g/kg/min timp de 23 de ore) a început la inducerea anesteziei la pacienții cu fracție de ejeție a ventriculului stâng preoperator mai mică sau egală cu 35%. Studiul nu a atins criteriile de evaluare compuse. Criteriul principal de evaluare cu patru componente (deces până în ziua 30, terapia de substituție renală până în ziua 30, infarct miocardic perioperator până în ziua 5 sau utilizarea unui dispozitiv mecanic de asistență cardiacă până în ziua 5) a fost atins la 24,5% dintre pacienții din grupul de tratament cu levosimendan și la 24,5% dintre pacienții din grupul cu administrare de placebo (Raportul cotelor ajustat 1,00; ÎI 99% 0,66 până la 1,54). Criteriul principal de evaluare cu două componente (deces până în ziua 30 sau utilizarea unui dispozitiv mecanic de asistență cardiacă până în ziua 5) a fost atins la 13,1% dintre pacienții din grupul de tratament cu levosimendan și la 11,4% dintre pacienții din grupul cu administrare de placebo (raportul de șanse ajustat, 1,18; ÎI 96%, 0,76 până la 1,82). La 90 de zile, decesul a avut loc la 4,7% dintre pacienții din grupul cu levosimendan și 7,1% dintre cei din grupul placebo (Raportul cotelor ajustat neajustat 0,64; ÎI 95% 0,37 până la 1,13). Hipotensiunea arterială a fost observată la 36% dintre pacienții din grupul de tratament cu levosimendan și la 33% dintre pacienții din grupul cu administrare de placebo. Fibrilația atrială a fost observată la 38% dintre pacienții din grupul de tratament cu levosimendan și la 33% dintre pacienții din grupul cu administrare de placebo.

LICORN

Un studiu clinic inițiat de investigator, multicentric, randomizat, controlat cu placebo, dublu orb, care a inclus 336 de pacienți adulți cu FEVS $\leq 40\%$, programați să fie supuși unei grefe de bypass coronarian (cu sau fără chirurgie valvulară). Perfuzia cu levosimendan 0,1 μ g/kg/min, fără o doză de încărcare, a fost administrată timp de 24 de ore după inducerea anesteziei. Criteriul principal de

evaluare a fost compus din necesitatea perfuziei cu catecolamine care a persistat peste 48 de ore, nevoia de dispozitive de asistență mecanică circulatorie în perioada postoperatorie sau nevoia de terapie de substituție renală. Criteriul principal de evaluare a fost atins la 52% dintre pacienții din grupul de tratament cu levosimendan și la 61% dintre pacienții din grupul cu administrare de placebo (diferența de risc absolut -7%; ÎI 95% -17% până la 3%). Reducerea estimată a riscului cu 10% a fost legată în principal de necesitatea unei perfuzii de catecolamine la 48 ore. Mortalitatea la 180 de zile a fost de 8% în grupul de tratament cu levosimendan și de 10% în grupul cu administrare de placebo. Hipotensiunea arterială a fost observată la 57% dintre pacienții din grupul de tratament cu levosimendan și la 48% dintre pacienții din grupul cu administrare de placebo. Fibrilația atrială a fost observată la 50% dintre pacienții din grupul de tratament cu levosimendan și la 40% dintre pacienții din grupul cu administrare de placebo.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Generale

Farmacocinetica levosimendanului este liniară la dozele terapeutice din intervalul 0,05–0,2 µg/kg și minut.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție al levosimendanului (Vd) este de aproximativ 0,2 l/kg.

Levosimendanul se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 97-98%, în principal de albumină. La pacienți, valorile medii de legare de proteinele plasmatice pentru metaboliții OR-1855 și OR-1896 sunt 39% și, respectiv, 42%.

Metabolizare

Levosimendanul este metabolizat complet și cantitățile neglijabile rămase nemodificate din substanța medicamentoasă sunt excretate prin urină și materiile fecale. Inițial, levosimendanul este metabolizat prin conjugare la cisteinilglicină ciclică sau N-acetilată și la conjugatii cisteinei. Aproximativ 5% din doză este metabolizat în intestin prin reducere la aminofenilpiridazinonă (OR-1855), care, după reabsorbție, este metabolizată de către N-acetiltransferază în metabolitul activ OR-1896. Nivelul de acetilare este determinat genetic. În cazul acetilatorilor rapizi, concentrațiile de metabolit OR-1896 sunt ușor mai mari, decât în cazul acetilatorilor lenți. Totuși, acest lucru nu are implicații în efectul clinic hemodinamic al dozelor recomandate.

În circulația sistemică, singurii metaboliți semnificativi detectabili în urma administrării de levosimendan sunt OR-1855 și OR-1896. *In vivo*, acești metaboliți ajung la echilibru ca urmare a căilor metabolice de acetilare și de deacetilare, care sunt guvernate de N-acetiltransferaza-2, o enzimă polimorfă. La acetilatorii lenți, predomină metabolitul OR-1855, în timp ce la acetilatorii rapizi predomină metabolitul OR-1896. Suma expunerilor pentru cei doi metaboliți este similară în rândul acetilatorilor lenți și rapizi și nu există nicio diferență în ceea ce privește efectele hemodinamice între cele două grupuri. Efectele hemodinamice prelungite (care durează până la 7-9 zile după întreruperea unei perfuzii de levosimendan de 24 de ore) sunt atribuite acestor metaboliți.

Studiile *in vitro* au demonstrat că levosimendanul, OR-1855 și OR-1896 nu inhibă CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 sau CYP3A4 la concentrații atinse la dozele recomandate. În plus, levosimendanul nu inhibă CYP1A1 și nici OR-1855 sau OR-1896 nu inhibă CYP2C8 sau CYP2C9. Levosimendan s-a dovedit a fi un inhibitor al CYP2C8 *in vitro* (vezi pct. 4.5). La om, rezultatele studiilor de interacțiune medicamentoasă cu warfarina, felodipina și itraconazolul au confirmat că levosimendanul nu inhibă CYP3A4 sau CYP2C9 și metabolizarea levosimendanului nu este influențată de inhibitorii de CYP3A sau CYP2D6.

Eliminare

Clearance-ul este de aproximativ 3,0 ml/min/kg iar timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 1 oră. 54% din doză este excretată în urină și 44% în materiile fecale. Mai mult de 95% din doză este excretată în decurs de o săptămână. Cantități neglijabile (< 0,05% din doză) sunt excretate în urină sub formă de levosimendan nemodificat. Metaboliții circulanți OR-1855 și OR-1896 sunt formați și eliminați lent. Concentrația plasmatică maximă este atinsă la aproximativ 2 zile după

terminarea perfuziei de levosimendan. Timpul de înjumătățire plasmatică al metaboliților sunt de aproximativ 75-80 ore. Metaboliții activi ai levosimendanului, OR-1855 și OR-1896, trec prin conjugare sau filtrare renală și sunt excretați în principal în urină.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Levosimendan nu trebuie administrat la copii și adolescenți (vezi pct. 4.4).

Datele limitate indică faptul că farmacocinetica levosimendanului după administrarea unei doze unice la copii (vârsta cuprinsă între 3 luni și 6 ani) este similară cu cea la adulți. Farmacocinetica metabolitului activ nu a fost investigată la copii.

Insuficiență renală

Farmacocinetica levosimendanului a fost studiată la subiecți cu diferite grade de insuficiență renală, care nu prezentau insuficiență cardiacă. Expunerea la levosimendan a fost similară la subiecții cu insuficiență renală ușoară până la moderată și la subiecții care efectuează ședințe de hemodializă, în timp ce expunerea la levosimendan poate fi ușor mai mică la subiecții cu insuficiență renală severă.

Comparativ cu subiecții sănătoși, fracțiunea nelegată a levosimendanului a părut să fie ușor crescută, iar ASC a metaboliților (OR-1855 și OR-1896) a fost cu până la 170% mai mare la subiecții cu insuficiență renală severă și la pacienții care efectuează ședințe de hemodializă. Se așteaptă ca efectele insuficienței renale ușoare și moderate asupra farmacocineticii OR-1855 și OR-1896 să fie mai mici decât cele ale insuficienței renale severe.

Levosimendan nu este dializabil. În timp ce OR-1855 și OR-1896 sunt dializabili, clearance-ul prin dializă este scăzut (aproximativ 8-23 ml/min) și efectul net al unei ședințe de dializă de 4 ore asupra expunerii globale la acești metaboliți este mic.

Insuficiență hepatică

Nu s-a evidențiat nici o diferență a farmacocineticii sau în ceea ce privește legarea de proteinele plasmatice a levosimendanului la subiecții cu ciroză ușoară sau moderată, comparativ cu subiecții sănătoși.

Farmacocinetica levosimendanului, a OR-1855 și OR-1896 sunt asemănătoare la subiecții sănătoși și la subiecții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh Clasa B), cu excepția timpului de înjumătățire plasmatică al OR-1855 și OR-1896, care este ușor mai mare la subiecții cu insuficiență hepatică moderată.

Analiza populațională a evidențiat că farmacocinetica levosimendanului nu este influențată de vârstă, origine etnică sau sex. Totuși, aceeași analiză a demonstrat faptul că volumul de distribuție și clearance-ul total sunt dependente de greutatea pacientului.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile convenționale asupra toxicității generale și genotoxicității nu au evidențiat nici un risc potențial pentru om în cazul utilizării pe termen scurt.

În cadrul studiilor efectuate la animale, levosimendanul nu a prezentat efect teratogen, dar a produs o scădere generală a gradului de osificare la feteșii de șobolan și iepure, cu o dezvoltare anormală a osului supraoccipital la iepure. În cazul administrării înainte și în primele luni de gestație la femele de șobolan, levosimendanul a scăzut fertilitatea (a scăzut numărul corpurilor luteali și implantărilor) și a determinat anomalii de dezvoltare (a scăzut numărul de pui la o sarcină și a crescut numărul resorbțiilor precoce și a pierderilor post-implantare). Efectele au fost observate la concentrații similare expunerii clinice.

În cazul studiilor la animale, levosimendanul a fost excretat în laptele matern.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Povidonă K 12
Acid citric
Etanol anhidru

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente sau solvenți, cu excepția celor menționate în pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

18 luni

Perioada de valabilitate după diluare

Stabilitatea chimică și fizică în cursul utilizării a fost demonstrată timp de 24 de ore, la 2-8 °C și la 25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu pot depăși 24 de ore, la temperatură de 2-8 °C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

Culoarea concentratului poate deveni portocalie în timpul păstrării, dar nu există nicio pierdere de potență, iar medicamentul poate fi utilizat până la data de expirare indicată, dacă au fost respectate instrucțiunile de păstrare.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

5 ml de soluție în flacon din sticlă incoloră, închis cu dop din cauciuc bromobutitic, cu capac detașabil din plastic și sigiliu din aluminiu. Flacoanele sunt ambalate în cutii.

Mărimi de ambalaj: 1 sau 4 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pentru o singură administrare.

Medicamentul trebuie inspectat vizual înainte de utilizare. Trebuie utilizate doar soluții limpezi, fără particule vizibile.

Odată deschis, medicamentul trebuie utilizat imediat. Orice conținut rămas trebuie aruncat.

Levosimendan Kalceks 2,5 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă nu trebuie diluat la o concentrație mai mare de 0,05 mg/ml, conform instrucțiunilor de mai jos, altfel pot apărea opalescență și precipitare.

Pentru a prepara soluția perfuzabilă de 0,025 mg/ml, se amestecă 5 ml de Levosimendan Kalceks 2,5 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă cu 500 ml de soluție perfuzabilă de glucoză 5% sau soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,9%.

Pentru a prepara soluția perfuzabilă de 0,05 mg/ml, se amestecă 10 ml de Levosimendan Kalceks 2,5 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă cu 500 ml de soluție perfuzabilă de glucoză 5% sau soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,9%.

Ca și în cazul tuturor medicamentelor cu utilizare parenterală, se inspectează vizual soluția diluată, pentru detectarea particulelor și a modificărilor de culoare, înainte de administrare.

Următoarele medicamente pot fi administrate simultan cu levosimendan prin linii intravenoase conectate:

- Furosemid 10 mg/ml
- Digoxină 0,25 mg/ml
- Trinitrat de glicerină 0,1 mg/ml.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Akciju sabiedrība Kalceks
Krustpils Iela 71E Rīga 1057,
Letonia
Tel.: +371 67083320
E mail: kalceks@kalceks.lv

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14397/2022/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Aprilie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2024