CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Levosimendan Farmak, 2,5 mg/mL, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy 1 mL koncentratu zawiera 2,5 mg lewozymendanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: etanol.
Produkt leczniczy zawiera 785 mg/mL etanolu (alkoholu).
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Levosimendan Farmak jest przezroczystym, żółtym, pomarańczowożółtym do pomarańczowego, roztworem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Levosimendan Farmak jest wskazany do krótkotrwałego leczenia ostrych stanów niewyrównania ciężkiej przewlekłej niewydolności serca (ang. *acutely decompensated severe chronic heart failure*, ADHF) w sytuacjach, gdy konwencjonalna terapia nie wystarcza oraz w przypadkach, gdy za odpowiednie uważa się zastosowanie leków o działaniu inotropowym dodatnim (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Levosimendan Farmak jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Levosimendan Farmak jest przeznaczony do użytku wyłącznie w szpitalach. Lek należy podawać w warunkach szpitalnych, gdzie dostępny jest odpowiedni sprzęt monitorujący oraz specjalistyczna pomoc w zakresie stosowania leków o działaniu inotropowym.

Dawkowanie
Dawkę oraz czas trwania leczenia należy dostosować indywidualnie do stanu klinicznego pacjenta i reakcji na leczenie.

Leczenie należy rozpocząć od infuzji dawki nasycającej: 6-12 mikrogramów/kg mc. przez 10 minut, a następnie zastosować infuzję ciągłą: 0,1 mikrograma/kg mc./min (patrz punkt 5.1).

Mniejsza dawka nasycająca, wynosząca 6 mikrogramów/kg mc., zalecana jest u pacjentów równocześnie przyjmujących dożylne leki rozszerzające naczynia i (lub) leki o działaniu inotropowym na początku infuzji. Większa dawka nasycająca w tym przedziale wywoła silniejszą odpowiedź hemodynamiczną, ale może wiązać się z przejściową zwiększoną częstością występowania działań niepożądanych.

Odpowiedź pacjenta należy ocenić, stosując dawkę nasycającą lub w ciągu 30 do 60 minut dostosowywania dawki oraz zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Jeśli odpowiedź zostanie uznana za nadmierną (niedociśnienie tętnicze, tachykardia), szybkość infuzji można zmniejszyć do 0,05 mikrograma/kg mc./min lub przerwać infuzję (patrz punkt 4.4). Jeśli dawka początkowa jest tolerowana i wymagane jest większe działanie hemodynamiczne, szybkość infuzji można zwiększyć do 0,2 mikrograma/kg mc./min.

Zalecany czas trwania infuzji u pacjentów z ostrymi stanami niewyrównania ciężkiej przewlekłej niewydolności serca wynosi 24 godziny. Nie zaobserwowano oznak rozwinięcia tolerancji ani objawów odstawienia po przerwaniu infuzji lewozymendanu. Działanie hemodynamiczne utrzymuje się przynajmniej przez 24 godziny i może być widoczne do 9 dni po przerwaniu 24-godzinnej infuzji lewozymendanu (patrz punkt 4.4).

Doświadczenie w stosowaniu wielokrotnych dawek lewozymendanu jest niewielkie. Doświadczenie w jednoczesnym stosowaniu leków działających na naczynia, w tym leków o działaniu inotropowym (z wyjątkiem digoksyny), jest ograniczone. W programie REVIVE *(Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy)* mniejsza dawka nasycająca (6 mikrogramów/kg mc.) była podawana jednocześnie z podstawowymi lekami działającymi na naczynia (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1).

Monitorowanie leczenia
Zgodnie z obowiązującą praktyką lekarską, podczas leczenia należy monitorować EKG, ciśnienie krwi oraz tętno, a także mierzyć ilość wydalanego moczu w jednostce czasu. Zaleca się pomiar tych parametrów przez przynajmniej 3 dni po zakończeniu infuzji lub do momentu, aż stan pacjenta będzie stabilny klinicznie (patrz punkt 4.4). Pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby zaleca się kontrolować przez przynajmniej 5 dni.

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie ma konieczności modyfikowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
Należy zachować ostrożność, stosując produkt leczniczy Levosimendan Farmak u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Produktu leczniczego Levosimendan Farmak nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek – klirens kreatyniny <30 mL/min (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby
Należy zachować ostrożność, stosując produkt leczniczy Levosimendan Farmak u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby, chociaż nie jest konieczne dostosowanie dawki do potrzeb tych pacjentów. Produktu leczniczego Levosimendan Farmak nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież
Produktu leczniczego Levosimendan Farmak nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Sposób podawania
Produkt leczniczy Levosimendan Farmak należy rozcieńczyć przed podaniem (patrz punkt 6.6). Roztwór jest przeznaczony wyłącznie do infuzji dożylnych i może być podawany obwodowo lub centralnie.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowo szybkość infuzji produktu leczniczego Levosimendan Farmak o stężeniu 0,05 mg/mL zarówno dla dawki nasycającej, jak i podtrzymującej:

Masa ciała pacjenta (kg)	Dawka nasycająca podawana jest w postaci infuzji dożylnej przez 10 minut, z szybkością (mL/h) jak poniżej		Szybkość infuzji ciągłej (mL/h)		
	Dawka nasycająca 6 mikrogramów/ kg mc.	Dawka nasycająca 12 mikrogramów/ kg mc.	0,05 mikrograma /kg mc./min	0,1 mikrograma/ kg mc./min	0,2 mikrograma/ kg mc./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

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowo szybkość infuzji produktu leczniczego Levosimendan Farmak o stężeniu 0,025 mg/mL zarówno dla dawki nasycającej, jak i podtrzymującej:

Masa ciała pacjenta (kg)	Dawka nasycająca podawana jest w postaci infuzji dożylnej przez 10 minut, z szybkością (mL/h) jak poniżej		Szybkość infuzji ciągłej (mL/h)		
	Dawka nasycająca 6 mikrogramów/ kg mc.	Dawka nasycająca 12 mikrogramów/ kg mc.	0,05 mikrograma /kg mc./min	0,1 mikrograma/ kg mc./min	0,2 mikrograma/ kg mc./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 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
Ciężkie niedociśnienie tętnicze i tachykardia (patrz punkty 4.4 i 5.1). Znacząca niedrożność mechaniczna wpływająca na napełnianie i (lub) opróżnianie komór serca. Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny <30 mL/min) oraz ciężka niewydolność wątroby. Arytmia typu *torsades de pointes w* wywiadzie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Początkowym efektem hemodynamicznym stosowania lewozymendanu może być spadek skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, dlatego lewozymendan należy stosować ostrożnie u pacjentów z niskim początkowym skurczowym lub rozkurczowym ciśnieniem krwi lub u pacjentów z ryzykiem wystąpienia epizodu niedociśnienia. W przypadku tych pacjentów zalecane jest stosowanie bardziej ostrożnych schematów dawkowania. Dawkę oraz czas trwania leczenia lekarz powinien dostosować do stanu i odpowiedzi pacjenta na leczenie (patrz punkty 4.2, 4.5 i 5.1).

Ciężką hipowolemię należy skorygować przed infuzją lewozymendanu. W przypadku wystąpienia nadmiernych zmian ciśnienia krwi lub częstości akcji serca należy zmniejszyć szybkość lub przerwać infuzję.
Nie określono dokładnego czasu trwania wszystkich działań hemodynamicznych, jednakże utrzymują się one zwykle przez 7-10 dni. Częściowo jest to spowodowane obecnością czynnych metabolitów, które osiągają maksymalne stężenia w osoczu po ok. 48 godzinach od zakończenia infuzji. Zaleca się nieinwazyjne monitorowanie przez co najmniej 4-5 dni po zakończeniu infuzji. Zaleca się kontynuowanie monitorowania pacjenta do momentu, aż nastąpi maksymalny spadek ciśnienia i ciśnienie krwi zacznie z powrotem wzrastać. Może to być konieczne przez okres dłuży, niż 5 dni, jeśli wystąpią jakiekolwiek oznaki, że ciśnienie krwi będzie dalej spadać, ale może trwać także krócej niż 5 dni, jeśli pacjent jest stabilny klinicznie. U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek lub wątroby konieczny może być wydłużony okres monitorowania.

Należy zachować ostrożność, stosując produkt leczniczy Levosimendan Farmak u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniem czynności nerek. Dostępne są ograniczone dane dotyczące eliminacji czynnych metabolitów leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Zaburzenia czynności nerek może prowadzić do wzrostu stężenia czynnych metabolitów, co może przyczynić się do nasilenia i wydłużenia działania hemodynamicznego (patrz punkt 5.2).

Należy zachować ostrożność, stosując produkt leczniczy Levosimendan Farmak u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Zaburzenia czynności wątroby mogą prowadzić do wydłużonej ekspozycji na czynne metabolity, co może przyczynić się do nasilenia i wydłużenia działania hemodynamicznego (patrz punkt 5.2).

Infuzja dożylna produktu leczniczego Levosimendan Farmak może powodować zmniejszenie stężenia potasu w surowicy krwi. Dlatego przed podaniem produktu leczniczego Levosimendan Farmak należy wyrównać niskie stężenie potasu w surowicy oraz kontrolować stężenie potasu w osoczu podczas leczenia. Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych stosowanych w leczeniu niewydolności serca, infuzjom Levosimendan Farmak może towarzyszyć zmniejszenie stężenia hemoglobiny i obniżenie hematokrytu, dlatego należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i współistniejącą niedokrwistością.

Infuzję dożylną produktu leczniczego Levosimendan Farmak należy stosować ostrożnie u pacjentów z tachykardią, migotaniem przedsionków z szybką akcją komór lub arytmiami potencjalnie zagrażającymi życiu.

Doświadczenie w stosowaniu wielokrotnych dawek produktu leczniczego Levosimendan Farmak jest ograniczone.

Doświadczenie w jednoczesnym stosowaniu leków działających na naczynia, w tym leków o działaniu inotropowym (z wyjątkiem digoksyny), jest ograniczone. Korzyści i ryzyko należy oceniać indywidualnie dla każdego pacjenta.

Levosimendan Farmak należy stosować ostrożnie i pod ścisłą kontrolą EKG u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, długim odstępem QTc, niezależnie od etiologii, lub gdy podawany jest jednocześnie z produktami leczniczymi wydłużającymi odstęp QTc (patrz punkt 4.9).

Nie badano zastosowania lewozymendanu u pacjentów we wstrząsie kardiogennym. Brak jest dostępnych informacji dotyczących stosowania produktu leczniczego Levosimendan Farmak w leczeniu następujących chorób: kardiomiopatia restrykcyjna, kardiomiopatia przerostowa, ciężka niedomykalność zastawki mitralnej, pęknięcie mięśnia sercowego, tamponada mięśnia sercowego oraz zawał prawej komory serca.

Nie należy podawać produktu leczniczego Levosimendan Farmak dzieciom, ponieważ doświadczenie w stosowaniu leku u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat jest bardzo ograniczone (patrz punkt 5.2).

Doświadczenie w stosowaniu lewozymendanu u pacjentów z ciężką niewydolnością serca, oczekujących na przeszczep serca, jest ograniczone.
Ten produkt leczniczy zawiera 3925 mg alkoholu (etanolu bezwodnego) w każdej fiolce o pojemności 5 mL, co odpowiada około 98% objętościowych alkoholu. Ilość alkoholu zawarta w jednej fiolce produktu leczniczego o pojemności 5 mL jest równoważna 99,2 mL piwa lub 41,3 mL wina.
Szkodliwe dla osób z chorobą alkoholową.
Zawartość alkoholu należy brać pod uwagę podczas stosowania produktu leczniczego u kobiet w ciąży lub karmiących piersią, dzieci i pacjentów z grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci z chorobą wątroby lub padaczką. Alkohol zawarty w leku może wpływać na działanie innych leków.
Ponieważ ten lek podaje się zwykle powoli przez ponad 24 godziny, działanie alkoholu może być zmniejszone.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Zgodnie z obowiązującą praktyką lekarską, lewozymendan powinien być stosowany ostrożnie, gdy jest podawany z innymi dożylnymi lekami działającymi na naczynia, ze względu na potencjalnie zwiększone ryzyko niedociśnienia (patrz punkt 4.4).

Nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznych w populacji pacjentów otrzymujących infuzję digoksyny i lewozymendanu. Infuzja lewozymendanu może być stosowana u pacjentów otrzymujących leki beta-adrenolityczne, bez utraty skuteczności. Jednoczesne stosowanie monoazotanu izosorbidu i lewozymendanu u zdrowych osób skutkowało znacznym nasileniem hipotonii ortostatycznej.

Badania w warunkach *in vitro* wykazały, że lewozymendan jest inhibitorem CYP2C8, dlatego nie można wykluczyć możliwości zwiększania przez lewozymendan ekspozycji na jednocześnie podawane leki metabolizowane głównie przy udziale CYP2C8. Z tego względu, jeśli to możliwe, należy unikać stosowania lewozymendanu jednocześnie z wrażliwymi substratami CYP2C8, takimi jak loperamid, pioglitazon, repaglinid i enzalutamid.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Brak danych dotyczących stosowania lewozymendanu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Z tego względu, lewozymendan należy stosować u kobiet w ciąży tylko w przypadku, gdy oczekiwane korzyści dla matki przeważają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią
Informacje uzyskane po wprowadzeniu do obrotu u kobiet karmiących piersią wskazują, że czynne metabolity lewozymendanu OR-1896 i OR-1855 przenikają do mleka matki i są wykrywane w mleku przez co najmniej 14 dni po rozpoczęciu 24-godzinnej infuzji lewozymendanu. Kobiety otrzymujące lewozymendan nie powinny karmić piersią, aby uniknąć możliwego niekorzystnego wpływu na układ krążenia u niemowlęcia.

Płodność
Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, dotyczących ostrej zdekompensowanej niewydolności serca [program REVIVE *(Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy)*], u 53% pacjentów wystąpiły działania niepożądane, spośród których najczęstsze to tachykardia komorowa, niedociśnienie tętnicze i ból głowy.

W badaniu klinicznym kontrolowanym dobutaminą, dotyczącym ostrej zdekompensowanej niewydolności serca [badanie SURVIVE *(Survival of Patients with Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support)*], u 18% pacjentów wystąpiły działania niepożądane, spośród których najczęstsze to tachykardia komorowa, migotanie przedsionków, niedociśnienie tętnicze, dodatkowe skurcze komorowe, tachykardia i ból głowy.

W poniższej tabeli zostały przedstawione działania niepożądane zaobserwowane u minimum 1% pacjentów podczas badań klinicznych REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO *(Levosimendan Infusion versus Dobutamine)*, RUSSLAN *(Randomized Study on Safety and Effectiveness of Levosimendan in Patients with Left Ventricular Failure after an Acute Myocardial Infarct)*, 300105 i 3001024. Jeśli częstość występowania któregoś ze zdarzeń niepożądanych w pojedynczym badaniu była wyższa niż zaobserwowana w pozostałych badaniach, to w tabeli umieszczono wyższą częstość występowania.

Zdarzenia, uznane za co najmniej potencjalnie związane ze stosowaniem lewozymendanu, przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania, stosując następującą konwencję: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 3 Podsumowanie objawów niepożądanych zidentyfikowanych w trakcie badań klinicznych oraz pochodzących z danych zebranych po wprowadzeniu lewozymendanu do obrotu.

Układ	Częstość	Zalecany termin
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana	Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hipokaliemia
Zaburzenia psychiczne	Często	Bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Zawroty głowy
Zaburzenia serca	Bardzo często	Tachykardia komorowa
	Często	Migotanie przedsionków Tachykardia Dodatkowe skurcze komorowe Niewydolność serca Choroba niedokrwienna serca Dodatkowe skurcze
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Niedociśnienie
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Nudności Zaparcia Biegunka Wymioty
Badania diagnostyczne	Często	Zmniejszone stężenie hemoglobiny

Działania niepożądane w okresie po wprowadzeniu do obrotu:
Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie migotania komór u pacjentów otrzymujących lewozymendan.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego.
Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,
Al. Jerozolimskie 181 C
02-222 Warszawa
tel.: +48 22 492 13 01
faks: +48 22 492 13 09
strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl.
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie produktu leczniczego Levosimendan Farmak może wywołać niedociśnienie i tachykardię. W badaniach klinicznych z zastosowaniem lewozymendanu niedociśnienie było skutecznie leczone wazopresorami (np. dopaminą u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca i noradrenaliną u pacjentów po operacji serca). Nadmierne obniżenie ciśnienia napełniania serca może osłabić odpowiedź na lewozymendan i może być leczone poprzez pozajelitowe podawanie płynów. Stosowanie dużych dawek (0,4 mikrograma/kg mc./min lub większych) oraz infuzji dożylnych, trwających ponad 24 godziny, zwiększa częstość akcji serca i czasami wiążą się z wydłużeniem odstępu QTc. W przypadku przedawkowania produktu leczniczego Levosimendan Farmak należy rozpocząć ciągłe monitorowanie EKG, powtarzać oznaczenia stężenia elektrolitów w surowicy krwi oraz wdrożyć inwazyjne monitorowanie hemodynamiczne. Przedawkowanie produktu leczniczego Levosimendan Farmak prowadzi do zwiększenia stężenia czynnych metabolitów w osoczu, co może prowadzić do nasilonego i długotrwałego wpływu na częstość czynności serca wymagającego odpowiedniego wydłużenia okresu obserwacji.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki pobudzające układ sercowo-naczyniowy (leki uwrażliwiające komórki na działanie wapnia), kod ATC: C01CX08

Działanie farmakodynamiczne
Lewozymendan zwiększa wrażliwość białek kurczliwych na wapń, wiążąc się z troponiną C serca w sposób zależny od wapnia. Lewozymendan zwiększa siłę skurczu, lecz nie zaburza relaksacji komór serca. Ponadto lewozymendan otwiera ATP-zależne kanały potasowe w mięśniach gładkich naczyń krwionośnych i w ten sposób wywołuje rozszerzenie tętniczych naczyń oporowych (w tym wieńcowych) oraz żylnych naczyń objętościowych. W warunkach *in vitro* lewozymendan jest selektywnym inhibitorem fosfodiesterazy. Znaczenie tego w stężeniach terapeutycznych jest niejasne. U pacjentów z niewydolnością serca dodatnie działanie inotropowe i rozszerzające naczynia krwionośne lewozymendanu skutkuje zwiększeniem siły skurczu oraz zmniejszeniem obciążenia wstępnego i następczego, nie wpływając negatywnie na rozkurczanie. Lewozymendan pobudza ogłuszony mięsień sercowy u pacjentów po przezskórnej śródnaczyniowej angioplastyce wieńcowej (ang. *percutaneous transluminal coronary angioplasty*, PTCA) lub leczeniu trombolitycznym.

Badania hemodynamiczne na zdrowych ochotnikach i na pacjentach ze stabilną i niestabilną niewydolnością serca wykazały zależne od dawki działanie lewozymendanu podawanego dożylnie w dawce nasycającej (od 3 mikrogramów/kg do 24 mikrogramów/kg mc.) i w postaci infuzji ciągłej (od 0,05 do 0,2 mikrograma/kg mc./min). W porównaniu do placebo lewozymendan zwiększył pojemność minutową serca i objętość wyrzutową, frakcję wyrzutową oraz częstość czynności serca, a także obniżył skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi, ciśnienie zaklinowania płucnych naczyń włosowatych, ciśnienie w prawym przedsionku i obwodowy opór naczyniowy.

Infuzja lewozymendanu zwiększa przepływ wieńcowy krwi u pacjentów po operacji naczyń wieńcowych i poprawia perfuzję mięśnia sercowego u pacjentów z niewydolnością serca. Korzyści te osiąga się bez znacznego zwiększenia zużycia tlenu przez serce. Leczenie z zastosowaniem infuzji dożylnej lewozymendanu znacznie obniża stężenie krążącej endoteliny-1 u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca. W zalecanych szybkościach infuzji nie powoduje zwiększenia stężenia amin katecholowych w osoczu.

Badania kliniczne
W badaniach klinicznych lewozymendanu wzięło udział ponad 2800 pacjentów z niewydolnością serca. Skuteczność i bezpieczeństwo lewozymendanu w leczeniu ADHF oceniano w następujących randomizowanych, podwójnie zaślepionych, wielonarodowych badaniach klinicznych:

Program REVIVE

REVIVE I
W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu pilotażowym u 100 pacjentów z ADHF otrzymujących 24-godzinną infuzję lewozymendanu zaobserwowano korzystną odpowiedź, ocenioną w klinicznym złożonym punkcie końcowym w porównaniu do placebo ze standardową opieką.

REVIVE II
Podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie kluczowe na 600 pacjentach, którym przez 10 minut podawano nasycającą dawkę 6-12 mikrogramów/kg mc., a następnie określone przez protokół stopniowe miareczkowanie lewozymendanu do 0,05-0,2 mikrograma/kg mc./min do 24 godzin, co zapewniło poprawę statusu klinicznego pacjentów z ADHF, którzy po dożylnej terapii diuretykami nadal odczuwali duszności.

Program kliniczny REVIVE został zaplanowany, by porównać skuteczność lewozymendanu ze standardową opieką do placebo ze standardową opieką w leczeniu ADHF.

Kryteria włączenia do badania obejmowały pacjentów hospitalizowanych z ADHF, frakcją wyrzutową lewej komory mniejszą lub równą 35% w ciągu ostatnich 12 miesięcy oraz dusznością spoczynkową. Wszystkie podstawowe metody leczenia były dozwolone, z wyjątkiem dożylnego podawania milrinonu.

Kryteria wyłączenia z badania obejmowały ciężkie zwężenie dróg odpływu z komór serca, wstrząs kardiogenny, ciśnienie skurczowe ≤90 mmHg lub częstość akcji serca ≥120 uderzeń na minutę (utrzymująca się przez przynajmniej 5 minut), lub konieczność mechanicznej wentylacji pacjenta.

Wyniki uzyskane w głównym punkcie końcowym wykazały, że u większego odsetka pacjentów uzyskano poprawę, a u mniejszego pogorszenie stanu (p = 0,015), jak oceniono w klinicznym złożonym punkcie końcowym uwzględniającym długotrwały korzystny wpływ na stan kliniczny w ciągu trzech punktów czasowych: 6 godzin, 24 godziny i 5 dni. Poziom natriuretycznego peptydu typu B został istotnie obniżony w porównaniu do placebo ze standardową opieką po 24 godzinach i w ciągu 5 dni (p = 0,001).

Odsetek zgonów do 90. dnia był nieco wyższy, choć nieistotny statystycznie w grupie otrzymującej lewozymendan w porównaniu z grupą kontrolną (15% vs. 12%). Analiza *post hoc* wykazała, że ciśnienie skurczowe <100 mmHg lub rozkurczowe <60 mmHg w punkcie początkowym są czynnikami zwiększającymi ryzyko śmierci.

SURVIVE
W prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, podwójnie maskowanym, w grupach równoległych, wieloośrodkowym badaniu porównującym lewozymendan i dobutaminę określono śmiertelność w ciągu 180 dni wśród 1327 pacjentów z ADHF, którzy wymagali dodatkowego leczenia po niedostatecznej odpowiedzi na dożylne diuretyki lub leki rozszerzające naczynia krwionośne. Populacja pacjentów była ogólnie podobna do pacjentów uczestniczących w badaniu REVIVE II. Jednak pacjenci bez niewydolności serca w wywiadzie zostali włączeni do badania (np. ostry zawał mięśnia sercowego), podobnie jak pacjenci wymagający mechanicznej wentylacji. Około 90% pacjentów wzięło udział w badaniu ze względu na duszność spoczynkową.

Wyniki badania SURVIVE nie wykazały statystycznie istotnych różnic między lewozymendanem a dobutaminą w przypadku śmierci z jakiejkolwiek przyczyny w ciągu 180 dni {hazard względny = 0,91 (przedział ufności 95% [0,74; 1,13] p = 0,401)}. Jednak, w dniu 5. lewozymendan miał przewagę liczbową pod względem śmiertelności (4% dla lewozymendanu do 6% dla dobutaminy). Przewaga utrzymywała się przez okres 31 dni (12% dla lewozymendanu do 14% dla dobutaminy) i była bardziej widoczna wśród osób otrzymujących podstawowe leczenie lekami beta-adrenolitycznymi. W obu leczonych grupach, wśród pacjentów z niskim ciśnieniem krwi w punkcie początkowym zaobserwowano większy odsetek zgonów niż u pacjentów z wyższym początkowym ciśnieniem krwi.

LIDO
W badaniu wykazano, że lewozymendan prowadzi do zależnego od dawki zwiększenia pojemności minutowej serca i rzutu skurczowego serca, jak również do zależnego od dawki spadku ciśnienia zaklinowania płucnych naczyń włosowatych, średniego ciśnienia tętniczego i całkowitego oporu obwodowego.

W podwójnie zaślepionym, wieloośrodkowym badaniu 203 pacjentów z ciężką niewydolnością serca z małą pojemnością minutową serca (frakcja wyrzutowa ≤0,35; wskaźnik sercowy <2,5 l/min/m^2; ciśnienie zaklinowania w płucnych naczyniach włosowatych (ang. *pulmonary capillary wedge pressure*, PCWP) >15 mmHg) i wymagających wsparcia inotropowego otrzymywało lewozymendan (dawka nasycająca 24 mikrogramy/kg przez 10 minut, a następnie infuzję ciągłą w dawce 0,1-0,2 mikrograma/kg mc./min) lub dobutaminę (5-10 mikrogramów/kg mc./min) przez 24 godziny. U 47% pacjentów występowała niewydolność serca o etiologii niedokrwiennej, a 45% pacjentów miało idiopatyczną kardiomiopatię rozstrzeniową. 76% pacjentów miało duszność spoczynkową. Do głównych kryteriów wyłączenia zaliczano ciśnienie skurczowe poniżej 90 mmHg i częstość czynności serca przekraczającą 120 uderzeń na minutę. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił wzrost pojemności minutowej serca o ≥ 30% oraz równoczesne obniżenie ciśnienia zaklinowania o ≥ 25% po 24 godzinach. Parametry te osiągnięto u 28% pacjentów leczonych lewozymendanem, w porównaniu z 15% pacjentów leczonych dobutaminą (p = 0,025). U 68% pacjentów z dolegliwościami zaobserwowano zmniejszenie duszności po leczeniu lewozymendanem, w porównaniu do 59% po leczeniu dobutaminą. Zmniejszenie zmęczenia po leczeniu lewozymendanem i dobutaminą zaobserwowano u odpowiednio 63% i 47% pacjentów. Odsetek zgonów z jakiejkolwiek przyczyny do 31. dnia wynosił 7,8% dla pacjentów leczonych lewozymendanem i 17% dla pacjentów leczonych dobutaminą.

RUSSLAN
W kolejnym podwójnie zaślepionym, wieloośrodkowym badaniu, przeprowadzonym głównie w celu oceny bezpieczeństwa, 504 pacjentów z niewyrównaną niewydolnością serca po ostrym zawale mięśnia sercowego, którzy według oceny wymagali wsparcia inotropowego, otrzymywało lewozymendan lub placebo przez 6 godzin. Nie zaobserwowano istotnych różnic w częstości występowania niedociśnienia i niedokrwienia pomiędzy grupami.

W analizie retrospektywnej badań LIDO i RUSSLAN nie zaobserwowano żadnego niekorzystnego wpływu na przeżywalność do 6 miesięcy.

<u>Badania kliniczne w kardiochirurgii</u>
Poniżej przedstawiono wyniki dwóch z największych badań kontrolowanych placebo.

LEVO-CTS
W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu z udziałem 882 pacjentów poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym, podawanie lewozymendanu (0,2 µg/kg mc./min przez 60 min, a następnie 0,1 µg/kg mc./min przez 23 godziny) rozpoczęto podczas indukcji znieczulenia u pacjentów z przedoperacyjną frakcją wyrzutową lewej komory mniejszą lub równą 35%. W badaniu nie osiągnięto pierwszorzędowych punktów końcowych. Pierwszorzędowy punkt końcowy, obejmujący cztery składowe (zgon do 30. dnia, leczenie nerkozastępcze do 30. dnia, okołooperacyjny zawał mięśnia sercowego do 5. dnia lub zastosowanie mechanicznego urządzenia wspomagającego pracę serca do 5. dnia) wystąpił u 24,5% pacjentów otrzymujących lewozymendan oraz u 24,5% pacjentów otrzymujących placebo (skorygowany OR, 1,00; 99% CI, 0,66 do 1,54). Pierwszorzędowy punkt końcowy, obejmujący dwie składowe (zgon do 30. dnia lub zastosowanie urządzenia do mechanicznego wspomagania pracy serca do 5. dnia) wystąpił u 13,1% pacjentów otrzymujących lewozymendan i u 11,4% pacjentów otrzymujących placebo (skorygowany iloraz szans 1,18; 96% CI 0,76 do 1,82). Po 90 dniach zgon wystąpił u 4,7% pacjentów otrzymujących lewozymendan i u 7,1% pacjentów otrzymujących placebo (nieskorygowany współczynnik ryzyka, 0,64; 95% CI, 0,37 do 1,13). Niedociśnienie obserwowano u 36% pacjentów otrzymujących lewozymendan i u 33% pacjentów otrzymujących placebo. Migotanie przedsionków obserwowano u 38% pacjentów otrzymujących lewozymendan i u 33% pacjentów otrzymujących placebo.

LICORN
W zainicjowanym przez badacza, wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą uczestniczyło 336 dorosłych pacjentów z frakcją wyrzutową lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction,* LVEF) ≤ 40%, u których planowano wykonanie zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego (z operacją zastawki lub bez). Lewozymendan podawano w infuzji w dawce 0,1 µg/kg mc./min, bez zastosowania dawki nasycającej, przez 24 godziny po indukcji znieczulenia. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła infuzja amin katecholowych trwająca dłużej niż 48 godzin, konieczność zastosowania mechanicznego urządzenia wspomagającego krążenie w okresie pooperacyjnym lub konieczności leczenia nerkozastępczego. Pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 52% pacjentów otrzymujących lewozymendan i u 61% pacjentów otrzymujących placebo (bezwzględna różnica ryzyka, −7%; 95% CI, −17% do 3%). Szacowane, 10% zmniejszenie ryzyka było związane głównie z koniecznością podania infuzji amin katecholowych po 48 godzinach. Śmiertelność po 180 dniach wyniosła 8% w grupie pacjentów otrzymujących lewozymendan i 10% pacjentów otrzymujących placebo. Niedociśnienie obserwowano u 57% pacjentów otrzymujących lewozymendan i u 48% w grupie placebo. Migotanie przedsionków obserwowano u 50% pacjentów otrzymujących lewozymendan i u 40% pacjentów otrzymujących placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólne
Farmakokinetyka lewozymendanu jest liniowa w zakresie dawek terapeutycznych od 0,05 do 0,2 mikrograma/kg mc./min.

Dystrybucja
Objętość dystrybucji lewozymendanu (V_{ss}) wynosi ok. 0,2 L/kg mc. Lewozymendan w 97-98% wiąże się z białkami osocza, głównie z albuminą. Dla OR-1855 i OR-1896 (czynnych metabolitów) wskaźniki wiązania z białkami wynosiły u pacjentów odpowiednio 39% i 42%.

Metabolizm
Lewozymendan jest całkowicie metabolizowany i pomijalnie małe ilości leku macierzystego w niezmienionej postaci są wydalane z moczem i kałem. Lewozymendan metabolizowany jest głównie przez sprzężenie z nieaktywną cykliczną lub N-acetylowaną cysteinyloglicyną i koniugatami cysteiny. Około 5% lewozymendanu metabolizowane jest w jelicie przez redukcję do aminofenylopirydazynonu (OR-1855), który po ponownej absorpcji jest metabolizowany przez N-acetylotransferazę do aktywnego metabolitu OR-1896. Stopień acetylacji uwarunkowany jest genetycznie. U osób zdolnych do szybkiej acetylacji stężenie metabolitu OR-1896 jest nieco wyższe,

niż u osób acetylujących wolniej. Jednak nie wpływa to na działanie hemodynamiczne leku w zalecanych dawkach.

Po podaniu lewozymendanu jedynymi istotnymi wykrywanymi w krążeniu dużym metabolitami są OR-1855 i OR-1896. W warunkach *in vivo* metabolity te osiągają równowagę w wyniku metabolicznych szlaków acetylacji i deacetylacji, które są kontrolowane przez enzym polimorficzny N-acetylotransferazę 2. U osób acetylujących wolno dominuje metabolit OR-1855, natomiast u osób acetylujących szybko – OR-1896. Ogólna ekspozycja na obydwa metabolity jest podobna u osób wolno i szybko acetylujących, nie ma również różnicy w działaniu hemodynamicznym pomiędzy tymi grupami. Wydłużone działanie hemodynamiczne (trwające do 7-9 dni po przerwaniu 24-godzinnej infuzji lewozymendanu) przypisywane jest tym metabolitom.

Badania w warunkach *in vitro* wykazały, że ani lewozymendan, ani jego metabolity, przy stężeniach uzyskiwanych podczas zalecanego dawkowania nie hamują aktywności enzymów CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ani CYP3A4. Ponadto lewozymendan nie hamuje aktywności CYP1A1, natomiast OR-1855 i OR-1896 nie hamują CYP2C8 ani CYP2C9. Badania w warunkach *in vitro* wykazały, że lewozymendan hamuje aktywność CYP2C8 (patrz punkt 4.5). Badania interakcji między lekami przeprowadzone na ludziach, z zastosowaniem warfaryny, felodypiny i itrakonazolu potwierdziły, że lewozymendan nie hamuje aktywności CYP3A4 i CYP2C9 oraz że inhibitory CYP3A nie wpływają na metabolizm lewozymendanu.

Eliminacja
Klirens lewozymendanu wynosi około 3,0 mL/min/kg, a okres półtrwania ok. 1 godziny. 54% dawki lewozymendanu wydalane jest z moczem, a 44% z kałem. Ponad 95% dawki wydalane jest w ciągu jednego tygodnia. Pomijalnie małe ilości lewozymendanu (< 0,05% dawki) wydalane są w postaci niezmienionej z moczem. Niewielkie ilości metabolitów OR-1855 i OR-1896 tworzą się i są eliminowane z krwioobiegu powoli. Maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane ok. 2 dni po zakończeniu infuzji lewozymendanu. Okres półtrwania tych metabolitów wynosi ok. 75-80 godzin. Aktywne metabolity lewozymendanu, OR-1855 i OR-1896, ulegają sprzężeniu lub filtracji w nerkach i wydalane są głównie z moczem.

Szczególne grupy pacjentów
Dzieci i młodzież:
Nie należy podawać lewozymendanu dzieciom ani młodzieży (patrz punkt 4.4).
Ograniczone dane dotyczące farmakokinetyki lewozymendanu po zastosowaniu pojedynczej dawki u dzieci (w wieku od 3 miesięcy do 6 lat) są podobne do danych uzyskanych u dorosłych. Nie badano farmakokinetyki czynnych metabolitów u dzieci.

Zaburzenia czynności nerek:
Farmakokinetyka lewozymendanu badana była u osób z różnym stopniem zaburzeń czynności nerek, bez niewydolności serca. Ekspozycja na lewozymendan była podobna u osób z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek oraz u osób poddawanych hemodializie, natomiast u osób z ciężkim zaburzeniem czynności nerek ekspozycja może być nieco mniejsza.

W porównaniu do osób zdrowych, u osób z ciężkim zaburzeniami czynności nerek oraz u osób poddawanych hemodializie niezwiązana frakcja lewozymendanu okazała się nieco zwiększona, a pole pod krzywą stężeń metabolitów (OR-1855 i OR-1896) było większe nawet do 170%. Można oczekiwać, że wpływ łagodnych i umiarkowanych zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę OR-1855 i OR-1896 będzie mniejszy, niż w przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek.

Lewozymendan nie ulega dializie. Natomiast OR-1855 i OR-1896 ulegają dializie, lecz wartości klirensu dializy są niskie (ok. 8-23 mL/min), a sumaryczny wpływ 4-godzinnej dializy na ogólną ekspozycję na te metabolity jest niewielki.

Zaburzenia czynności wątroby:

W porównaniu do osób zdrowych, u osób z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie zaobserwowano różnic w farmakokinetyce lewozymendanu, ani w wiązaniu się białkami. Farmakokinetyka lewozymendanu, OR-1855 i OR-1896 jest podobna u osób zdrowych i u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Child-Pugh), z tym wyjątkiem, że okresy półtrwania w fazie eliminacji OR-1855 i OR-1896 były nieco wydłużone u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

Analiza populacji wykazała brak wpływu wieku, pochodzenia etnicznego czy płci na farmakokinetykę lewozymendanu. Jednakże, ta sama analiza wykazała, że objętość dystrybucji i całkowity klirens zależą od masy ciała.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane z konwencjonalnych badań dotyczących ogólnej toksyczności i genotoksyczności nie wykazały żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka podczas krótkotrwałego stosowania.

W badaniach na zwierzętach lewozymendan nie wykazywał działania teratogennego, jednak wywołał uogólnione zmniejszenie stopnia kostnienia u płodów szczurów i królików, z nieprawidłowym rozwojem kości nadpotylicznej u królików. Lewozymendan podawany przed ciążą i na jej wczesnym etapie obniżał płodność (zmniejszona liczba ciałek żółtych i zagnieżdżonych zarodków) i wykazał toksyczność rozwojową (zmniejszona liczba młodych w miocie, zwiększona liczba wczesnych resorpcji zarodka i poronień poimplantacyjnych) u samic szczurów. Skutki te były widoczne na poziomach ekspozycji klinicznej.
W badaniach na zwierzętach lewozymendan przenikał do mleka matki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Powidon K23
Kwas cytrynowy
Etanol bezwodny

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi lub rozpuszczalnikami, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po rozcieńczeniu
Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną po odtworzeniu postaci leku przez 24 godziny w temperaturze 25°C.
Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile metoda otwarcia lub odtworzenia nie wyklucza ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego**,** produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki o objętości 6 mL z bezbarwnego szkła typu I (z objętością napełniania 5 mL) z szarym korkiem z gumy bromobutylowej i aluminiową uszczelką z plastikową zakrętką. Jedna fiolka w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Levosimendan Farmak, 2,5 mg/mL, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji przeznaczony jest do jednorazowego użycia.
Produktu leczniczego Levosimendan Farmak, 2,5 mg/mL, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji nie należy rozcieńczać do stężenia większego niż 0,05 mg/mL zgodnie z instrukcją poniżej, w przeciwnym razie może nastąpić opalescencja i wytrącanie się.
Tak jak w przypadku wszystkich produktów leczniczych do podawania pozajelitowego, należy przed użyciem wizualnie skontrolować przygotowany roztwór pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień.
Aby przygotować roztwór do infuzji w stężeniu 0,025 mg/mL, należy zmieszać 5 mL koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji produktu leczniczego Levosimendan Farmak, 2,5 mg/mL z 500 mL roztworu glukozy o stężeniu 5%.
Aby przygotować roztwór do infuzji w stężeniu 0,05 mg/mL, należy zmieszać 10 mL koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji produktu leczniczego Levosimendan Farmak, 2,5 mg/mL z 500 mL roztworu glukozy o stężeniu 5%.
Następujące produkty lecznicze mogą być podawane jednocześnie z produktem leczniczym Levosimendan Farmak przez ten sam dostęp dożylny:

- Furosemid 10 mg/mL
- Digoksyna 0,25 mg/mL
- Glicerolu triazotan 0,1 mg/mL

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 28871

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU i DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03/03/2025

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

22/10/2025