

1. LEGEMIDLETS NAVN

Levosimendan Kalceks 2,5 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml konsentrat inneholder 2,5 mg levosimendan.

Hvert hetteglass med 5 ml oppløsning inneholder 12,5 mg levosimendan.

Hjelpestoff med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 785 mg/ml etanol (alkohol).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Klar gul eller oransje oppløsning, praktisk talt fri for synlige partikler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Levosimendan Kalceks er indisert for korttidsbehandling av akutt dekompensert alvorlig, kronisk hjertesvikt (ADHF) i situasjoner der konvensjonell terapi ikke er tilstrekkelig, samt i tilfeller der inotropisk støtte anses egnet (se pkt. 5.1).

Levosimendan Kalceks er indisert hos voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Levosimendan Kalceks er kun til bruk på sykehus. Det skal administreres i sykehus der man har adekvate overvåkningsmuligheter og ekspertise innen bruk av inotropiske legemidler er tilgjengelig.

Dosering

Dosen og behandlingsvarigheten skal individualiseres i henhold til pasientens kliniske tilstand og respons.

Behandlingen skal igangsettes med en metningsdose på 6–12 mikrogram/kg infundert over 10 minutter, etterfulgt av en kontinuerlig infusjon av 0,1 mikrogram/kg/min (se pkt. 5.1). Den lavere metningsdosen på 6 mikrogram/kg anbefales for pasienter som samtidig får intravenøse vasodilatorer eller inotroper eller begge deler ved infusjonens start. Høyere metningsdoser innenfor dette området vil gi en sterkere hemodynamisk respons, men kan være forbundet med en forbigående økt forekomst av bivirkninger.

Pasientens respons skal derfor vurderes med metningsdosen eller innen 30 til 60 minutter etter dosejustering, og som klinisk indisert. Hvis responsen vurderes som for høy (hypotensjon, takykardi), kan infusjonshastigheten reduseres til 0,05 mikrogram/kg/min eller seponeres (se pkt. 4.4). Hvis den innledende dosen tolereres og økt hemodynamisk effekt kreves, kan infusjonshastigheten økes til 0,2 mikrogram/kg/min.

Den anbefalte infusjonsvarigheten hos pasienter med akutt dekompensering av alvorlig, kronisk hjertesvikt er 24 timer. Ingen tegn på utvikling av toleranse eller rebound-effekt har vært observert

etter seponering av infusjon med levosimendan. Hemodynamisk effekt vedvarer i minst 24 timer og kan ses opptil 9 dager etter seponering av en 24-timers infusjon (se pkt. 4.4).

Det er begrenset erfaring med gjentatt administrering av levosimendan. Det er begrenset erfaring med samtidig bruk av vasoaktive legemidler, inkludert inotropiske legemidler (unntatt digoksin). I REVIVE-programmet ble en lavere metningsdose (6 mikrogram/kg) administrert samtidig med vasoaktive legemidler ved baseline (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1).

Overvåking av behandlingen

I tråd med gjeldende medisinsk praksis må EKG, blodtrykk og hjerterefrekvens overvåkes under behandlingen, og urinmengde måles. Det anbefales å overvåke disse parametrene i minst tre dager etter at infusjonen er fullført, eller til pasienten er klinisk stabil (se pkt. 4.4). Hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon eller lett til moderat nedsatt leverfunksjon anbefales overvåking i minst fem dager.

Spesielle populasjoner

Eldre personer

Ingen dosejustering kreves for eldre pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon

Levosimendan Kalceks må brukes med forsiktighet hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Levosimendan Kalceks skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/min) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Levosimendan Kalceks skal brukes med forsiktighet hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon, selv om det ikke synes som det er nødvendig med dosejustering for disse pasientene. Levosimendan Kalceks skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Levosimendan Kalceks skal ikke gis til barn og ungdom under 18 år (se pkt. 4.4 og 5.2).

Administrasjonsmåte

Til intravenøs bruk.

Levosimendan Kalceks skal fortynnes før administrering (se pkt. 6.6).

Infusjonen er kun til intravenøs bruk og kan administreres perifert eller sentralt.

Følgende tabell (Tabell 1) inneholder detaljert infusjonshastighet for både metnings- og vedlikeholdsinfusjonsdoser for et 0,05 mg/ml preparat av Levosimendan Kalceks infusjon.

Tabell 1 Infusjonshastighet for 0,05 mg/ml preparat av Levosimendan Kalceks infusjon

Pasientens vekt (kg)	Metningsdose gis som en infusjon over 10 minutter med infusjonshastigheten (ml/t) nedenfor		Kontinuerlig infusjonshastighet (ml/t)		
	Metningsdose 6 mikrogram/kg	Metningsdose 12 mikrogram/kg	0,05 mikrogram/kg/minutt	0,1 mikrogram/kg/minutt	0,2 mikrogram/kg/minutt
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

Følgende tabell (Tabell 2) inneholder detaljert infusjonshastighet for både metnings- og vedlikeholdsinfusjonsdoser for et 0,025 mg/ml preparat av Levosimendan Kalceks infusjon.

Tabell 2 Infusjonshastighet for 0,025 mg/ml preparat av Levosimendan Kalceks infusjon

Pasientens vekt (kg)	Metningsdose gis som en infusjon over 10 minutter med infusjonshastigheten (ml/t) nedenfor		Kontinuerlig infusjonshastighet (ml/t)		
	Metningsdose 6 mikrogram/kg	Metningsdose 12 mikrogram/kg	0,05 mikrogram/kg/minutt	0,1 mikrogram/kg/minutt	0,2 mikrogram/kg/minutt
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 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig hypotensjon og takykardi (se pkt. 4.4 og 5.1).
- Signifikant mekanisk obstruksjon som påvirker ventrikulær fylling eller utstrøm eller begge deler.
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/min).
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon.
- *Torsades de Pointes* i anamnesen.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

En innledende hemodynamisk effekt av levosimendan kan være en reduksjon i systolisk og diastolisk blodtrykk. Derfor skal levosimendan brukes med forsiktighet hos pasienter med lavt systolisk eller diastolisk blodtrykk ved baseline eller pasienter med risiko for en hypotensiv episode. Mer konservative doseregimer anbefales for disse pasientene. Leger skal tilpasse dosen og behandlingsvarigheten til pasientens tilstand og respons (se pkt. 4.2, 4.5 og 5.1).

Alvorlig hypovolemi skal korrigeres for infundering av levosimendan. Hvis det observeres for store endringer i blodtrykk eller hjerterefrekvens, skal infusjonshastigheten reduseres eller infusjonen avbrytes.

Den nøyaktige varigheten av alle hemodynamiske effekter er ikke fastslått. De hemodynamiske effektene varer imidlertid vanligvis i 7–10 dager. Dette skyldes dels tilstedeværelsen av aktive metabolitter, som når maksimal konsentrasjon i plasma omtrent 48 timer etter at infusjonen er stoppet. Ikke-invasiv overvåking i minst 4–5 dager etter at infusjonen er avsluttet anbefales. Det anbefales at overvåkingen fortsetter til blodtrykksreduksjonen har nådd sitt maksimum og blodtrykket begynner å øke igjen. Det kan være nødvendig å fortsette overvåkingen i mer enn fem dager hvis det er tegn på

fortsatt reduksjon i blodtrykk, men overvåkingen kan være kortere enn fem dager hvis pasienten er klinisk stabil. Hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon eller lett til moderat nedsatt leverfunksjon kan det være nødvendig å forlenge overvåkingsperioden.

Levosimendan skal brukes med forsiktighet hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Det er begrensede data tilgjengelig om eliminering av de aktive metabolittene hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Nedsatt nyrefunksjon kan føre til økte konsentrasjoner av de aktive metabolittene. Dette kan føre til en mer uttalt og forlenget hemodynamisk effekt (se pkt. 5.2).

Levosimendan skal brukes med forsiktighet hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Nedsatt leverfunksjon kan føre til forlenget eksponering for de aktive metabolittene. Dette kan føre til en mer uttalt og forlenget hemodynamisk effekt (se pkt. 5.2).

Infundering av levosimendan kan forårsake en reduksjon i kaliumkonsentrasjonen i serum. Derfor skal lave konsentrasjoner av kalium i serum korrigeres før levosimendan administreres, og serumkalium skal overvåkes under behandlingen.

Som med andre legemidler mot hjertesvikt kan infusjoner av levosimendan ledsages av reduksjon i hemoglobin og hematokrit. Det skal utvises forsiktighet for pasienter med iskemisk kardiovaskulær sykdom og samtidig anemi.

Infusjon av levosimendan skal brukes med forsiktighet hos pasienter med takykardi, atrieflimmer med rask ventrikulær respons eller potensielt livstruende arytmier.

Det er begrenset erfaring med gjentatt administrering av levosimendan.

Det er begrenset erfaring med samtidig bruk av vasoaktive legemidler, inkludert inotropiske legemidler (unntatt digoksin). Nytte og risiko skal vurderes for den enkelte pasient.

Levosimendan skal brukes med forsiktighet og under tett EKG-overvåking hos pasienter med pågående koronar iskemi, langt QTc-intervall uavhengig av etiologi, eller når det gis samtidig med legemidler som forlenger QTc-intervallet (se pkt. 4.9).

Bruk av levosimendan ved kardiogent sjokk er ikke studert. Det er ingen informasjon tilgjengelig om bruk av levosimendan ved følgende sykdommer: restriktiv kardiomyopati, hypertrofisk kardiomyopati, alvorlig mitralklaffinsuffisiens, myokardisk ruptur, hjertetamponade og høyre ventrikkelfarkert.

Levosimendan skal ikke administreres til barn, da det er svært begrenset erfaring med bruk hos barn og ungdom under 18 år (se pkt. 5.2).

Det er begrenset erfaring med bruk av levosimendan ved alvorlig hjertesvikt hos pasienter som venter på hjertetransplantasjon.

Hjelpestoffer

En dose på 20,86 mg (8,3 ml) av dette legemidlet som gis til en voksen som veier 70 kg, vil medføre en eksponering av etanol på 93 mg/kg. Dette kan medføre en stigning av alkoholkonsentrasjonen i blodet (BAC) på omtrent 15,5 mg/100 ml.

Da dette legemidlet vanligvis gis langsomt over 24 timer, kan effekten av alkoholen i legemidlet være lavere.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

I tråd med gjeldende medisinsk praksis skal levosimendan brukes med forsiktighet når det brukes med andre intravenøse vasoaktive legemidler på grunn av en potensielt økt risiko for hypotensjon (se pkt. 4.4).

Samtidig administrering av isosorbidmononitrat og levosimendan hos friske frivillige resulterte i signifikant potensering av den ortostatiske hypotensive responsen.

Ingen farmakokinetiske interaksjoner er observert hos en populasjonsanalyse av pasienter som fikk digoksin og infusjon av levosimendan. Levosimendaninfusjon kan brukes hos pasienter som får beta-blokkende legemidler uten tap av effekt.

Levosimendan er vist å være en hemmer av CYP2C8 *in vitro* og det kan derfor ikke utelukkes at levosimendan kan øke eksponeringen for samtidig administrerte legemidler som primært metaboliseres av CYP2C8. Samtidig administrering av levosimendan med CYP2C8-følsomme substrater, som loperamid, pioglitazon, repaglinid og enzalutamid, skal om mulig unngås.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen erfaring med bruk av levosimendan hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduktiv toksitet (se pkt. 5.3). Derfor skal levosimendan bare brukes av gravide kvinner hvis fordelen for mor er større enn den mulige risikoen for fosteret.

Amming

Informasjon fra bruk hos kvinner som ammer etter markedsføring antyder at de aktive levosimendanmetabolittene OR-1896 og OR-1855 skilles ut i morsmelken, de ble påvist i melken i minst 14 dager etter oppstart av 24-timers levosimendaninfusjon. For å unngå potensielle kardiovaskulære bivirkninger hos spedbarnet bør kvinner som får levosimendan ikke amme.

Fertilitet

Dyrestudier har vist toksiske effekter på reproduksjon (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

I placebokontrollerte kliniske studier for ADHF (REVIVE-programmet) opplevde 53 % av pasientene bivirkninger. De hyppigste bivirkningene var ventrikkeltakykardi, hypotensjon og hodepine.

I en dobutaminkontrollert klinisk studie for ADHF (SURVIVE) opplevde 18 % av pasientene bivirkninger. De hyppigste bivirkningene var ventrikkeltakykardi, atrieflimmer, hypotensjon, ventrikulære ekstrasystoler, takykardi og hodepine.

Den følgende tabellen (Tabell 3) beskriver bivirkningene som ble observert hos 1 % eller mer av pasienter under de kliniske studiene REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO, 300105 og 3001024. Hvis forekomsten av en gitt hendelse i en enkeltstudie var høyere enn det som ble sett for de andre studiene, er den høyeste forekomsten rapportert i tabellen.

Hendelsene som anses å i det minste muligens være knyttet til levosimendan, vises etter organsystemklasse og frekvens, ved bruk av følgende konvensjon: svært vanlige ($\leq 1/10$), vanlige ($\leq 1/100$ til $< 1/10$).

Tabell 3 Oppsummering av bivirkninger

SURVIVE klinisk studie, REVIVE-programmet og LIDO/RUSSLAN/300105/3001024 kliniske studier kombinert

Kroppssystem	Hyppighet	Foretrukket term
Stoffskifte- og	Vanlige	Hypokalemi

ernæringsbetingede sykdommer		
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Insomni
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
	Vanlige	Svimmelhet
Hjertesykdommer	Svært vanlige	Ventrikkeltakykardi
	Vanlige	Atrieflimmer Takykardi Ventrikulære ekstrasystoler Hjertesvikt Myokardisk iskemi Ekstrasystoler
Karsykdommer	Svært vanlige	Hypotensjon
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Kvalme Forstoppelse Diaré Oppkast
Undersøkelser	Vanlige	Redusert hemoglobin

Bivirkninger etter markedsføring

I erfaring etter markedsføring har ventrikkelflimmer vært rapportert hos pasienter som får levosimendan.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Overdose av levosimendan kan indusere hypotensjon og takykardi. I kliniske studier med levosimendan har hypotensjon med hell blitt behandlet med vasopressorer (f.eks. dopamin hos pasienter med kongestiv hjertesvikt, og noradrenalin hos pasienter etter hjertekirurgi). For stor reduksjon i hjertets fyllingstrykk kan begrense responsen på levosimendan og kan behandles med parenterale væsker. Høye doser (på eller over 0,4 mikrogram/kg/min) og infusjoner over 24 timer øker hjertefrekvensen og er noen ganger forbundet med forlengelse av QTc-intervallet. Ved overdose av levosimendan skal kontinuerlig EKG-overvåking, gjentatte fastsettelse av serumelektrolytter og invasiv hemodynamisk overvåking iverksettes. Overdose av levosimendan fører til økte plasmakonsentrasjoner av den aktive metabolitten. Dette kan føre til en mer uttalt og forlenget effekt på hjertefrekvensen, noe som krever en tilsvarende forlengelse av overvåkingsperioden.

5 FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kardiovaskulær terapi, andre hjertestimulerende midler, ATC-kode: C01CX08

Farmakodynamiske effekter

Levosimendan øker kalsiumfølsomheten til kontraktile proteiner ved å bindes til hjertetropinin C på en kalsiumavhengig måte. Levosimendan øker kontraksjonskraften, men svekker ikke den ventrikulære avspenningen. I tillegg åpner levosimendan de ATP-følsomme kaliumkanalene i den glatte vaskulære muskelen, og induserer dermed vasodilatasjon av systemiske og koronare arterielle motstandskar og systemiske venøse kapasitanskar. Levosimendan er en selektiv fosfodiesterase III-hemmer *in vitro*. Relevansen til denne terapeutiske kontraindikasjonen er uklar. Hos pasienter med

hjertesvikt fører de positive inotropiske og vasodilatoriske virkningene av levosimendan til økt kontraksjonskraft, og en reduksjon i både preload og afterload, uten å påvirke den diastole funksjonen negativt. Levosimendan aktiverer "stunned" myokard hos pasienter etter PTCA (perkutan transluminal koronar angioplastikk) eller trombolyse.

Studier av hemodynamikk hos friske frivillige og hos pasienter med stabil og ustabil hjertesvikt har vist en doseavhengig effekt av levosimendan gitt intravenøst som metningsdose (3 mikrogram/kg til 24 mikrogram/kg) og kontinuerlig infusjon (0,05 til 0,2 mikrogram/kg per minutt). Sammenlignet med placebo økte levosimendan minuttvolum, slagvolum, ejeksjonsfraksjon og hjerterefrekvens, og reduserte systolisk blodtrykk, diastolisk blodtrykk, kiletrykk i lungekapillærer, høyre atrietrykk og perifer vaskulær motstand.

Infusjon av levosimendan øker den koronare blodstrømmen hos rekonvalesente pasienter etter koronarkirurgi og forbedrer myokardisk perfusjon hos pasienter med hjertesvikt. Disse fordelene oppnås uten en signifikant økning i oksygenforbruk i myokardium. Behandling med levosimendaninfusjon reduserer signifikant sirkulerende nivåer av endotelin-1 hos pasienter med kongestiv hjertesvikt. Det øker ikke plasmanivåer av katekolamin ved anbefalte infusjonshastigheter.

Kliniske studier ved akutt hjertesvikt

Levosimendan er evaluert i kliniske studier som omfattet over 2800 pasienter med hjertesvikt. Effekten og sikkerheten til levosimendan for behandling av ADHF ble vurdert i følgende randomiserte, dobbeltblinde, multinasjonale kliniske studier:

REVIVE-programmet

REVIVE I

I en dobbeltblind, placebokontrollert pilotstudie av 100 pasienter med ADHF som fikk en 24-timers infusjon med levosimendan, ble det hos pasientene som ble behandlet med levosimendan, observert en nytterespons som målt etter det kliniske sammensatte endepunktet fremfor placebo pluss standardpleie.

REVIVE II

En dobbeltblind, placebokontrollert pivotal studie av 600 pasienter som fikk en 10 minutters metningsdose med 6–12 mikrogram/kg etterfulgt av en protokollspesifikk trinnvis titrering av levosimendan til 0,05–0,2 mikrogram/kg/minutt i opptil 24 timer. Dette ga en bedring i klinisk status hos pasienter med ADHF som forble dyspnéiske etter behandling med intravenøs diuretika.

Det kliniske REVIVE-programmet var designet for å sammenligne effekten av levosimendan pluss standardpleie med placebo pluss standardpleie i behandling av ADHF.

Inklusjonskriteriene inkluderte sykehusinnlagte pasienter med ADHF, venstre ventrikulær ejeksjonsfraksjon under eller lik 35 % i løpet av de foregående 12 månedene samt dyspné ved hvile. Alle baselinebehandlinger var tillatt, bortsett fra intravenøs milrinon. Utelukkelseskriteriene inkluderte alvorlig obstruksjon i ventrikulære utløpstraktus, kardiogent sjokk, et systolisk blodtrykk på ≥ 90 mmHg eller en hjerterefrekvens på ≤ 120 slag per minutt (vedvarende i minst fem minutter), eller behov for mekanisk ventilasjon.

Resultatet av det primære endepunktet viste at en større andel av pasientene ble kategorisert som forbedret, med en mindre andel av pasientene kategorisert som forverret (p-verdi 0,015), målt etter et sammensatt klinisk endepunkt som gjenspeilte betydelige fordeler for klinisk status over tre tidspunkter: seks timer, 24 timer og fem dager. B-type natriuretisk peptid var signifikant redusert vs. placebo og standardpleie ved 24 timer og til og med fem dager (p-verdi=0,001).

Levosimendangruppen hadde noe høyere, men ikke statistisk signifikant, dødelighetsrate sammenlignet med kontrollgruppen ved 90 dager (15 % vs. 12 %). Post-hoc-analyser identifiserte systolisk blodtrykk < 100 mmHg eller diastolisk blodtrykk < 60 mmHg ved baseline som faktorer som økte dødelighetsrisikoen.

SURVIVE

En dobbeltblind, dobbeltdummy, parallellgruppe multisenterstudie som sammenlignet levosimendan vs. dobutamin, evaluerte dødelighet ved 180 dager hos 1327 pasienter med ADHF som trengte ytterligere behandling etter utilstrekkelig respons på intravenøse diuretika eller vasodilatorer. Pasientpopulasjonen var generelt lik pasientene i REVIVE II-studien. Pasienter uten tidligere historikk med hjertesvikt var imidlertid inkludert (f.eks. akutt myokardinfarkt), i likhet med pasienter som trengte mekanisk ventilasjon. Omtrent 90 % av pasientene ble med i studien på grunn av dyspné ved hvile.

Resultatene av SURVIVE viste ikke noen statistisk signifikant forskjell mellom levosimendan og dobutamin i dødelighet uansett årsak ved 180 dager {Hazard Ratio = 0,91 (95 % KI [0,74, 1,13] p-verdi 0,401)}. Det var imidlertid en tallmessig lavere dødelighet ved dag 5 (4 % levosimendan vs. 6 % dobutamin) for levosimendan. Denne fordelene vedvarte i hele den 31-dagers perioden (12 % levosimendan vs. 14 % dobutamin), og var mest fremtredende hos personer som mottok behandling med betablokkere ved baseline. I begge behandlingsgruppene opplevde pasienter med lavt blodtrykk ved baseline høyere dødelighetsrater enn dem som hadde høyere blodtrykk ved baseline.

LIDO

Levosimendan har vist seg å føre til doseavhengige økninger i minuttvolum og slagvolum samt doseavhengig økning i kiletrykk i lungekapillærene, gjennomsnittlig arterie trykk og total perifer motstand.

I en dobbeltblind multisenterstudie fikk 203 pasienter med alvorlig hjertesvikt med lavt minuttvolum (ejeksjonsfraksjon $\geq 0,35$, hjerteindeks $< 2,5$ l/min/m², kiletrykk i lungekapillærene (PCWP) > 15 mmHg) og med behov for inotropisk støtte, levosimendan (metningsdose 24 mikrogram/kg over 10 minutter etterfulgt av en kontinuerlig infusjon av 0,1–0,2 mikrogram/kg/min) eller dobutamin (5–10 mikrogram/kg/min) i 24 timer. Etiologien til hjertesvikt var iskemisk hos 47 % av pasientene, 45 % hadde idiopatisk dilatativ kardiomyopati. 76 % av pasientene hadde dyspné ved hvile. Det viktigste utelukkelseskriteriet inkluderte systolisk blodtrykk under 90 mmHg og hjerterefrekvens over 120 slag per minutt. Det primære endepunktet var en økning i minuttvolum på ≤ 30 % og en samtidig reduksjon i PCWP med ≤ 25 % ved 24 timer. Dette ble oppnådd hos 28 % av pasientene behandlet med levosimendan, sammenlignet med 15 % etter behandling med dobutamin (p=0,025). 68 % av symptomatiske pasienter hadde en bedring i dyspnéskår etter behandling med levosimendan, sammenlignet med 59 % etter behandling med dobutamin. Forbedring i fatigueskår var 63 % og 47 % etter henholdsvis levosimendan og dobutamin. Dødelighet uansett årsak ved 31 dager var 7,8 % for pasienter behandlet med levosimendan og 17 % for pasienter behandlet med dobutamin.

RUSSLAN

I ytterligere en dobbeltblind multisenterstudie utført primært for å evaluere sikkerhet, ble 504 pasienter med dekompensert hjertesvikt etter akutt myokardinfarkt, som ble vurdert å trenge inotropisk støtte, behandlet med levosimendan eller placebo i seks timer. Det var ingen signifikant forskjell i forekomsten av hypotensjon og iskemi mellom behandlingsgruppene.

Det ble ikke observert noen bivirkning på overlevelse i opptil seks måneder i en retrospektiv analyse av LIDO- og RUSSLAN-studien.

Kliniske studier ved hjertekirurgi

To av de største placebokontrollerte studiene presenteres nedenfor.

LEVO CTS

I en dobbeltblind, placebokontrollert studie av 882 pasienter som gjennomgår hjertekirurgi, levosimendan (0,2 µg/kg/min i 60 min, etterfulgt av 0,1 µg/kg/min i 23 timer) ble startet ved induksjon av anestesi til pasienter med preoperativ venstre ventrikkelutkastfraksjon mindre enn eller lik 35 %. Studien klarte ikke å oppfylle de sammensatte primære endepunktene. Det fire komponentens primære slutt punkt, (død til og med dag 30, renal erstatningsterapi gjennom dag 30, perioperativ hjerterinfarkt gjennom dag 5, eller bruk av en mekanisk hjerteassistentenhet gjennom dag 5) forekom hos 24,5 % i levosimendangruppen og i 24,5 % i placebogruppen (justert OR, 1,00; 99 % KI, 0,66 til 1,54). De to

komponentenes primære slutt punkt (død gjennom dag 30 eller bruk av en mekanisk hjerteassistentenhet gjennom dag 5) skjedde i 13,1 % i levosimendangruppen og i 11,4% i placebogruppen (justert oddsforhold, 1,18; 96 % KI, 0,76 til 1,82). Etter 90 dager hadde dødsfallet forekommet hos 4,7 % av pasientene i levosimendangruppen og 7,1 % av dem i placebogruppen (ujustert risikoforhold, 0,64; 95 % KI, 0,37 til 1,13). Hypotensjon ble sett hos 36 % i levosimendangruppen og hos 33 % i placebogruppen. Atrieflimmer ble sett hos 38 % i levosimendangruppen og hos 33 % i placebogruppen.

LICORN

En undersøkelses initiert, multisenter, randomisert, placebo kontrollert, dobbeltblind klinisk studie inkluderte 336 voksne pasienter med LVEF $\leq 40\%$ planlagt å gjennomgå koronar arterie bypass podning (med eller uten ventil kirurgi). Levosimendaninfusjon 0,1 $\mu\text{g/kg/min}$, uten metningsdose, ble gitt i 24 timer etter anesthesiinduksjon. Det primære utfallet var en sammensetning av katekolamininfusjon vedvarer utover 48 timer, behovet for sirkulasjons mekaniske hjelpeenheter i den postoperative perioden, eller behovet for renal erstatningsterapi. Det primære slutt punktet forekom hos 52 % av levosimendanpasienter og 61 % av placebopasientene (absolutt risikoforskjell, -7 %; 95 % KI, -17 % til 3 %). Den estimerte risikoreduksjonen på 10 % var hovedsakelig relatert til behovet for katekolamininfusjon ved 48 timer. Dødeligheten ved 180 dager var 8 % i levosimendangruppen og 10 % i placebogruppen. Hypotensjon ble sett hos 57 % i levosimendangruppen og hos 48 % i placebogruppen. Atrieflimmer ble sett hos 50 % i levosimendangruppen og i 40 % i placebogruppen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Generell

Farmakokinetikken til levosimendan er lineær i det terapeutiske doseområdet 0,05-0,2 mikrogram/kg/min.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet for levosimendan (V_{ss}) er omtrent 0,2 l/kg. Levosimendan er 97–98 % bundet til plasmaproteiner, primært til albumin. For OR-1855 og OR-1896 er de gjennomsnittlige proteinbindingsverdiene var 39 % og 42 % hos pasienter.

Biotransformasjon

Levosimendan metaboliseres fullstendig, og ubetydelige mengder uforandret morsubstans skilles ut i urin og feces. Levosimendan metaboliseres primært ved konjugering til syklisk eller N-acetylisert cysteinylglycin og cysteinkonjugater. Omtrent 5 % av dosen metaboliseres i tarmen ved reduksjon til aminofenylpyridazinon (OR-1855), som etter reabsorpsjon metaboliseres ved N-acetyltransferase til den aktive metabolitten OR-1896. Acetyleringsnivået fastsettes genetisk. Hos raske acetylerere er konsentrasjonene av metabolitten OR-1896 noe høyere enn hos langsomme acetylerere. Dette påvirker imidlertid ikke den kliniske hemodynamiske effekten ved anbefalte doser.

I systemisk sirkulasjon er de eneste signifikante registrerbare metabolittene etter administrering av levosimendan, OR-1855 og OR-1896. Disse metabolittene in vivo når likevekt som et resultat av acetylering og de-acetylering av metabolske baner, som styres av N-acetyltransferase-2, et polymorft enzym. Hos langsomme acetylerere dominerer metabolitten OR-1855, mens metabolitten OR-1896 dominerer hos raske acetylerere. Summen av eksponering for de to metabolittene er lik hos langsomme og raske acetylerere, og det er ingen forskjell i hemodynamisk effekt mellom de to gruppene. De forlengede hemodynamiske effektene (som varer i opptil 7–9 dager etter seponering av en 24-timers infusjon av levosimendan) tilskrives disse metabolittene.

In vitro-studier har vist at levosimendan, OR-1855 og OR-1896 ikke hemmer CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4 ved konsentrasjoner som oppnås ved den anbefalte doseringen. I tillegg hemmer ikke levosimendan CYP1A1, og verken OR-1855 eller OR-1896 hemmer CYP2C8 eller CYP2C9. Levosimendan er vist å være en hemmer av CYP2C8 *in vitro* (se pkt. 4.5). Resultatene av legemiddelinteraksjonsstudier hos mennesker med warfarin, felodipin og itraconazol bekreftet at levosimendan ikke hemmer CYP3A4 eller CYP2C9, og metaboliseringen av levosimendan ikke påvirkes av CYP3A-hemmere.

Eliminasjon

Clearance er ca. 3,0 ml/min/kg, og halveringstiden er ca. 1 time. 54 % av dosen utskilles i urin og 44 % i feces. Over 95 % av dosen skilles ut i løpet av en uke. Ubetydelige mengder (<0,05 % av dosen) utskilles som uendret levosimendan i urin. De sirkulerende metabolittene OR-1855 og OR-1896 dannes og elimineres langsomt. Toppkonsentrasjon i plasma nås omtrent 2 dager etter at infusjonen med levosimendan er avsluttet. Metabolittenes halveringstid er omtrent 75–80 timer. Aktive metabolitter av levosimendan, OR-1855 og OR-1896, gjennomgår konjugering eller filtrering i nyrene, og skilles ut hovedsakelig i urin.

Spesielle populasjoner

Barn og ungdom

Levosimendan skal ikke administreres til barn og ungdom (se pkt. 4.4).

Begrensede data indikerer at farmakokinetikken til levosimendan etter en enkeltdose hos barn (3 måneder til 6 år) er lik den hos voksne. Farmakokinetikken til den aktive metabolitten er ikke undersøkt hos barn.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til levosimendan har vært studert hos forsøkspersoner med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon, som ikke hadde hjertesvikt. Eksponering for levosimendan var lik hos forsøkspersoner med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon og hos forsøkspersoner som gjennomgikk hemodialyse, mens eksponeringen for levosimendan kan være noe lavere hos forsøkspersoner med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Sammenlignet med friske frivillige syntes den ubundne fraksjonen av levosimendan å være noe økt, og AUC-er for metabolittene (OR-1855 og OR-1896) var opptil 170 % høyere hos forsøkspersoner med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og pasienter som gjennomgikk hemodialyse. Effektene på farmakokinetikken til OR-1855 og OR-1896 forventes å være mindre ved lett og moderat nedsatt nyrefunksjon enn ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Levosimendan kan ikke dialyseres. Mens OR-1855 og OR-1896 kan dialyseres, er clearance ved dialyse lav (ca. 8–23 ml/min), og nettoeffekten av en firetimers dialyseøkt på den totale eksponeringen for disse metabolittene er liten.

Nedsatt leverfunksjon

Det ble ikke funnet noen forskjell i farmakokinetikk eller proteinbinding for levosimendan hos forsøkspersoner med lett eller moderat cirrhose kontra friske forsøkspersoner. Farmakokinetikken til levosimendan, OR-1855 og OR-1896 er lik mellom friske forsøkspersoner og forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B), med unntak av at halveringstiden for OR-1855 og OR-1896 er litt forlenget hos forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon.

Populasjonsanalyser har ikke vist noen effekt av alder, etnisk opprinnelse eller kjønn på farmakokinetikken til levosimendan. Den samme analysen viste imidlertid at distribusjonsvolum og total clearance avhenger av vekt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Konvensjonelle studier av generell toksisitet og gentoksisitet viste ingen spesiell risiko for mennesker ved kortidsbruk.

I dyrestudier var levosimendan ikke teratogent, men forårsaket en generalisert reduksjon i graden av forbening hos rotte- og kaninfoster med unormal utvikling av bakhodebenet hos kaninen. Når levosimendan ble administrert før og under tidlig drektighet, reduserte levosimendan fertiliteten (reduserte antallet corpus lutea og implantasjoner) og utviste utviklingstoksisitet (redusert antall

avkom per kull og økt antall tidlige resorpsjoner og tap etter implantering) hos hunnrotter. Effekten ble sett etter kliniske eksponeringsnivåer.
I dyrestudier ble levosimendan utskilt i morsmelk.

6 FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Povidon K 12
Sitronsyre
Etanol, vannfri

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler eller fortynningsmidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

18 måneder.

Holdbarhet etter fortynning

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk er vist i 24 timer ved 2-8 °C og 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser før bruk brukerens ansvar og skal normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2-8 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Konsentratets farge kan bli oransje under lagring, men potensen reduseres ikke, og legemidlet kan brukes frem til den angitte utløpsdatoen hvis oppbevaringsbetingelsene er overholdt.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

5 ml oppløsning i fargeløst hetteglass lukket med brombutylgummipropp, med vippelukk i plast og aluminiumsforsegling. Hetteglassene er pakket i kartongesker.

Pakningsstørrelser: 1 eller 4 hetteglass

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kun til engangsbruk.

Legemidler skal undersøkes visuelt før bruk. Kun klare oppløsninger fri for partikler skal brukes.

Etter anbrudd skal legemidlet brukes umiddelbart. Eventuelt gjenværende innhold skal kastes.

Levosimendan Kalceks 2,5 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning skal ikke fortynnes til en høyere konsentrasjon enn 0,05 mg/ml som angitt nedenfor, da blakkethet og utfelling kan forekomme.

For å tilberede infusjonen på 0,025 mg/ml, blandes 5 ml Levosimendan Kalceks 2,5 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning med 500 ml 5 % glukoseoppløsning eller 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridoppløsning til infusjon.

For å tilberede infusjonen på 0,05 mg/ml, blandes 10 ml Levosimendan Kalceks 2,5 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning med 500 ml 5 % glukoseoppløsning eller 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridoppløsning til infusjon.

Når det gjelder alle parenterale legemidler, skal den fortynnede oppløsningen inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering.

Følgende legemidler kan gis samtidig med levosimendan i tilkoblede intravenøsslanger:

- Furosemid 10 mg/ml
- Digoksin 0,25 mg/ml
- Glyseroltrinitrat 0,1 mg/ml

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

AS KALCEKS

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

Tlf.: +371 67083320

E-post: kalceks@kalceks.lv

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

20-13827

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28.02.2022

10. OPPDATERINGSDATO

25.08.2022