

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Levosimendan Kalceks 2,5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml koncentrat innehåller 2,5 mg levosimendan.

Varje injektionsflaska, med 5 ml lösning, innehåller 12,5 mg levosimendan.

Hjälpämne med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 785 mg/ml etanol (alkohol).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Klar, gul eller orange lösning, fri från synliga partiklar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Levosimendan Kalceks är avsett för korttidsbehandling av akut dekompenserad svår kronisk hjärtsvikt (ADHF) i situationer då konventionell behandling inte är tillräcklig och då inotrop stöd anses vara lämpligt (se avsnitt 5.1).

Levosimendan Kalceks är avsett för vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Levosimendan Kalceks är endast avsett för användning inom slutenvård. Läkemedlet ska administreras i en sjukhusmiljö där möjlighet till noggrann övervakning och erfarenhet av behandling med inotropa medel finns.

Dosering

Dos och behandlingstid ska anpassas individuellt enligt patientens kliniska tillstånd och svar.

Behandlingen ska inledas med en laddningsdos på 6-12 mikrogram/kg infunderad under 10 minuter följt av en kontinuerlig infusion på 0,1 mikrogram/kg/min (se avsnitt 5.1).

Den lägre laddningsdosen på 6 mikrogram/kg rekommenderas för patienter som samtidigt får intravenösa vasodilatorer eller inotroper eller båda vid infusionsstarten.

Högre laddningsdoser inom detta intervall leder till ett kraftigare hemodynamiskt svar men kan vara associerat med en övergående ökning i biverkningsfrekvensen.

Patientens reaktion ska bedömas med laddningsdosen eller inom 30-60 minuter efter dosjustering samt då det är kliniskt motiverat. Om reaktionen anses för kraftig (hypotoni, takykardi), kan infusionshastigheten sänkas till 0,05 mikrogram/kg/min eller sättas ut (avsnitt 4.4). Om den initiala dosen tolereras och en ökad hemodynamisk effekt är nödvändig kan infusionshastigheten ökas till 0,2 mikrogram/kg/min.

Rekommenderad infusionstid hos patienter med akut försämring av svår kronisk hjärtsvikt är 24 timmar. Inga tecken till utveckling av tolerans eller reboundfenomen har observerats efter utsättande av levosimendan-infusion. Hemodynamiska effekter kvarstår i minst 24 timmar och kan ses i upp till 9 dagar efter avslutad 24-timmars infusion (se avsnitt 4.4).

Erfarenhet vad gäller upprepad administrering av levosimendan är begränsad. Erfarenhet av samtidig användning av vasoaktiva läkemedel inklusive inotropa substanser (utom digoxin) är begränsad. I programmet REVIVE gavs en lägre laddningsdos (6 mikrogram/kg) vid baslinjen samtidigt med vasoaktiva läkemedel (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1).

Behandlingskontroll

I enlighet med gällande behandlingsstandard ska EKG, blodtryck och hjärtfrekvens övervakas under behandling och urinproduktionen mätas. Övervakning av dessa parametrar i minst 3 dagar efter avslutad infusion eller tills patienten är kliniskt stabil rekommenderas (se avsnitt 4.4). Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njur- eller leverfunktion rekommenderas övervakning i minst 5 dagar.

Särskilda populationer

Äldre personer

Ingen dosjustering behövs hos äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Levosimendan Kalceks ska användas med försiktighet hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Levosimendan Kalceks ska inte användas hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Levosimendan Kalceks ska användas med försiktighet hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion även om ingen dosjustering verkar nödvändig för dessa patienter. Levosimendan Kalceks ska inte användas hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

Levosimendan Kalceks ska inte ges till barn och ungdomar under 18 år (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Administreringssätt

För intravenös användning.

Levosimendan Kalceks ska spädas före administrering (se avsnitt 6.6).

Infusionen är endast avsedd för intravenös användning och kan ges via perifer eller central ven.

I följande tabell (tabell 1) ges detaljerade infusionshastigheter för både laddningsdos och kontinuerlig infusion av en 0,05 mg/ml Levosimendan Kalceks infusionslösning.

Tabell 1 Infusionshastigheter för 0,05 mg/ml beredning av Levosimendan Kalceks infusionslösning

Patientens vikt (kg)	Laddningsdosen ges som en 10-minutersinfusion med nedanstående infusionshastighet (ml/tim)		Kontinuerlig infusionshastighet (ml/tim)		
	Laddningsdos 6 mikrogram/kg	Laddningsdos 12 mikrogram/kg	0,05 mikrogram/kg/minut	0,1 mikrogram/kg/minut	0,2 mikrogram/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

I följande tabell (tabell 2) ges detaljerade infusionshastigheter för både laddningsdos och kontinuerlig infusion av en 0,025 mg/ml Levosimendan Kalceks infusionslösning.

Tabell 2 Infusionshastigheter för 0,025 mg/ml beredning av Levosimendan Kalceks infusionslösning

Patientens vikt (kg)	Laddningsdosen ges som en 10-minutersinfusion med nedanstående infusionshastighet (ml/tim)		Kontinuerlig infusionshastighet (ml/tim)		
	Laddningsdos 6 mikrogram/kg	Laddningsdos 12 mikrogram/kg	0,05 mikrogram/kg/minut	0,1 mikrogram/kg/minut	0,2 mikrogram/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 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Svår hypotoni och takykardi (se avsnitt 4.4 och 5.1).
- Uttalad mekanisk obstruktion som påverkar ventrikelfyllnad och/eller utflöde.
- Kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min).
- Kraftigt nedsatt leverfunktion.
- *Torsades de Pointes* i anamnesen.

4.4 Varningar och försiktighet

En initial hemodynamisk effekt av levosimendan kan vara en sänkning av det systoliska och diastoliska blodtrycket. Levosimendan ska därför användas med försiktighet till patienter med lågt systoliskt eller diastoliskt blodtryck vid baslinjen, och till patienter som löper risk för blodtrycksfall. Mer konservativa doseringsregimer rekommenderas till dessa patienter. Läkare ska specialanpassa dos och behandlingstid beroende på patientens tillstånd och svar (se avsnitt 4.2, 4.5 och 5.1).

Svår hypovolemi ska korrigeras före infusion av levosimendan. Om kraftiga förändringar i blodtryck eller hjärtfrekvens observeras, ska infusionshastigheten sänkas eller infusionen avbrytas.

Den exakta durationen av samtliga hemodynamiska effekter har inte fastställts. Dock varar de hemodynamiska effekterna i allmänhet i 7-10 dagar. Detta beror delvis på närvaro av aktiva metaboliter för vilka maximala plasmakoncentrationer uppnås cirka 48 timmar efter avslutad infusion. Icke-invasiv övervakning i minst 4-5 dagar efter avslutad infusion rekommenderas. Övervakning rekommenderas fortsätta tills blodtryckssänkningen nått sin lägsta punkt och blodtrycket åter börjat

öka. Övervakning kan behöva pågå i mer än 5 dagar vid tecken på fortsatt blodtrycksfall, men tiden kan vara kortare om patienten är kliniskt stabil. Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njur- eller leverfunktion kan en förlängd övervakningsperiod behövas.

Levosimendan ska användas med försiktighet hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Begränsade data om eliminering av de aktiva metaboliterna finns tillgängliga för patienter med nedsatt njurfunktion. Nedsatt njurfunktion kan leda till ökade koncentrationer av de aktiva metaboliterna, vilket kan resultera i en mer uttalad och förlängd hemodynamisk effekt (se avsnitt 5.2).

Levosimendan ska användas med försiktighet hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Nedsatt leverfunktion kan leda till förlängd exponering för de aktiva metaboliterna, vilket kan resultera i en mer uttalad och förlängd hemodynamisk effekt (se avsnitt 5.2).

Levosimendan-infusion kan leda till en sänkning i serum-kaliumkoncentrationen. Följaktligen ska låga serum-kaliumkoncentrationer korrigeras före administrering av levosimendan och serumkalium kontrolleras under behandlingen.

Liksom med andra läkemedel mot hjärtsvikt kan infusion av levosimendan leda till minskning av hemoglobin- och hematokrithalter och försiktighet ska iaktas hos patienter med ischemisk kardiovaskulär sjukdom och samtidig anemi.

Infusion med levosimendan ska användas med försiktighet hos patienter med takykardi, förmaksflimmer, med snabb kammarfrekvens eller potentiellt livshotande arytmier.

Erfarenhet vad gäller upprepade administrering av levosimendan är begränsad.

Erfarenhet av samtidig användning av vasoaktiva läkemedel inklusive inotropa substanser (utom digoxin) är begränsad. Fördelar och risker bör utvärderas individuellt för varje patient.

Levosimendan ska användas med försiktighet och under noggrann EKG-övervakning hos patienter med pågående koronariskemi, långt QTc-intervall oavsett etiologi eller då det ges samtidigt med läkemedel som förlänger QTc-intervallet (se avsnitt 4.9).

Användning av levosimendan vid kardiogen chock har inte studerats. Information saknas vad gäller användning av levosimendan följande sjukdomstillstånd: restriktiv kardiomyopati, hypertrofisk kardiomyopati, svår mitralklaffinsufficiens, myokardruptur, hjärtsäckstamponad och infarkt i höger kammare.

Levosimendan ska inte ges till barn eftersom det endast finns mycket begränsad erfarenhet av användning hos barn och ungdomar under 18 år (se avsnitt 5.2).

Erfarenhet av användning av Levosimendan hos patienter med svår hjärtsvikt i väntan på hjärttransplantation är begränsad.

Hjälpämnen

En dos av 20,86 mg (8,3 ml) av detta läkemedel som ges till vuxen som väger 70 kg ger en exponering av 93 mg/kg etanol vilket kan orsaka förhöjd alkoholkoncentration i blodet motsvarande ungefär 15,5 mg/100 ml.

Eftersom detta läkemedel vanligtvis ges långsamt under 24 timmar, kan effekten av alkohol vara lägre.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

I enlighet med gällande medicinsk praxis ska levosimendan användas med försiktighet tillsammans med andra intravenösa vasoaktiva läkemedel på grund av en potentiellt ökad risk för hypotoni (se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering av isosorbiddmononitrat och levosimendan till friska frivilliga ledde till kraftigt förstärkt ortostatisk hypotoni.

Inga farmakokinetiska interaktioner har observerats i en populationsanalys av patienter som erhållit digoxin och levosimendaninfusion. Infusion av levosimendan kan användas till patienter som får betablockerare utan att effekten minskar.

Levosimendan har visat sig vara en CYP2C8-hämmare *in vitro*, och därför kan det inte uteslutas att levosimendan kan öka exponeringen av samtidigt administrerade läkemedel som primärt metaboliseras av CYP2C8. Därför bör samtidig administrering av levosimendan med känsliga CYP2C8-substrat, såsom loperamid, pioglitazon, repaglinid och enzalutamid, undvikas när det är möjligt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Erfarenhet saknas av användning av levosimendan till gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Användning av levosimendan till gravida kvinnor ska därför begränsas till fall där fördelarna för modern överväger de eventuella riskerna för fostret.

Amning

Information från användning efter godkännande för försäljning hos ammande kvinnor tyder på att de aktiva metaboliterna av levosimendan OR-1896 och OR-1855 utsöndras i bröstmjölks och påvisades i mjölk under minst 14 dagar efter påbörjad behandling med en 24-timmars infusion av levosimendan. Kvinnor som behandlas med levosimendan bör inte amma för att undvika potentiella kardiovaskulära biverkningar hos barnet.

Fertilitet

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

I placebokontrollerade kliniska prövningar av ADHF (programmet REVIVE), upplevde 53 % av patienter biverkningar, där de vanligaste var ventrikulär takykardi, hypotoni och huvudvärk.

I en dobutaminkontrollerad kliniskt prövning av ADHF (SURVIVE) upplevde 18 % av patienter biverkningar, där de vanligaste var ventrikulär takykardi, förmaksflimmer, hypotoni, ventrikulära extrasystolier, takykardi och huvudvärk.

I följande tabell (tabell 3) beskrivs biverkningarna som observerades hos 1 % eller mer av patienter under de kliniska prövningarna REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO, RUSSLAN, 300105 och 3001024. Om förekomsten av någon särskild händelse i en individuell studie var högre än den som sågs i andra studier, så har den högre frekvensen rapporterats i tabellen.

De händelser som ansågs åtminstone möjligen relaterade till levosimendan presenteras enligt organklass och frekvens enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 3 Sammanfattning av biverkningar identifierade med levosimendan i kliniska prövningar och data efter marknadsintroduktion

Organklass	Frekvens	Föredragen term
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	Överkänslighet
Metabolism och nutrition	Vanliga	Hypokalemi
Psykiska störningar	Vanliga	Insomni
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk

	Vanliga	Yrsel
Hjärtat	Mycket vanliga	Ventrikulär takykardi
	Vanliga	Förmaksflimmer Takykardi Ventrikulära extrasystolier Hjärtsvikt Hjärtischemi Extrasystolier
Blodkärl	Mycket vanliga	Hypotoni
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående Förstoppning Diarré Kräkningar
Undersökningar	Vanliga	Minskat hemoglobinvärde

Biverkningar efter marknadsföring

Efter marknadsintroduktion har ventrikelflimmer rapporterats hos patienter som fått behandling med levosimendan.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Överdosering av levosimendan kan framkalla hypotoni och takykardi. I kliniska studier med levosimendan har hypotoni med framgång behandlas med vasopressorer (t.ex. dopamin till patienter med kronisk hjärtsvikt och noradrenalin till patienter efter hjärtkirurgi). Alltför stor minskning av hjärtats fyllnadstryck kan begränsa effekten av levosimendan och kan åtgärdas med parenteral vätska. Höga doser (0,4 mikrogram/kg/min eller högre) och infusioner som pågår längre än 24 timmar ökar hjärtfrekvensen och är ibland förknippat med förlängning av QTc-intervallet. I händelse av överdosering av levosimendan ska kontinuerlig EKG-övervakning, upprepade serumelektrolytbestämningar och invasiv hemodynamisk övervakning utföras. Överdosering av levosimendan leder till ökade koncentrationer av den aktiva metaboliten, vilket i sin tur kan resultera i en mer uttalad och förlängd effekt på hjärtfrekvensen vilket kräver motsvarande förlängning av observationstiden.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid hjärtsjukdomar, övriga hjärtstimulerande medel, ATC-kod: C01CX08

Farmakodynamiska effekter

Levosimendan förstärker de kontraktila proteinernas kalciumkänslighet genom en kalciumberoende bindning till kardiellt troponin C. Levosimendan ökar kontraktionskraften men minskar inte ventrikulär relaxationstid. Dessutom öppnar levosimendan ATP-känsliga kaliumkanaler i vaskulär glatt muskulatur, vilket medför en vasodilatation av systemiska och koronara resistenskärl och systemiska venösa kapacitanskärl. Levosimendan är en selektivt fosfodiesteras III-hämmare *in vitro*.

Relevansen av detta vid terapeutiska koncentrationer är oklar. Hos patienter med hjärtsvikt resulterar de positivt inotropa och kärllvidgande effekterna av levosimendan i ökad kontraktionskraft och en minskning av både fyllnadstryck (preload) och tömningsmotstånd (afterload) utan att den diastoliska funktionen påverkas negativt. Levosimendan aktiverar myokardhibernation (*stunned myokardium*) hos patienter efter PTCA (perkutan transluminal koronarangioplastik) eller trombolys.

Hemodynamiska studier hos friska frivilliga och hos patienter med stabil och instabil hjärtsvikt har visat en dosberoende effekt av levosimendan som getts intravenöst som laddningsdos (3 mikrogram/kg till 24 mikrogram/kg) och som kontinuerlig infusion (0,05 till 0,2 mikrogram/kg per minut). Jämfört med placebo ökade levosimendan hjärtminutvolym, slagvolym, ejektionsfraktion, hjärtfrekvens och minskade systoliskt blodtryck, diastoliskt blodtryck, lungkapillärt inkilningstryck, höger förmakstryck och perifert vaskulärt motstånd.

Infusion med levosimendan ökar koronart blodflöde hos patienter som genomgått hjärtkirurgi och förbättrar myokardperfusion hos patienter med hjärtsvikt. Detta uppnås utan signifikant ökning av myokardiets syreförbrukning. Behandling med levosimendaninfusion minskar signifikant plasmanivån av endotelin-1 hos patienter med kronisk hjärtsvikt. Plasmanivåerna av katekolaminer ökar inte vid behandling med rekommenderade infusionshastigheter.

Kliniska prövningar om hjärtsvikt

Levosimendan har utvärderats i kliniska studier som inkluderar över 2 800 hjärtsviktpatienter. Effekt och säkerhet för levosimendan för behandling av akut dekompenenserad hjärtsvikt utvärderades enligt följande randomiserade, dubbelblinda, multinationella kliniska prövningar:

REVIVE-programmet

REVIVE I

I en dubbelblind, placebokontrollerad pilotstudie på 100 patienter med akut dekompenenserad hjärtsvikt som fick en 24-timmarsinfusion med levosimendan observerades ett gynnsamt svar mätt med kliniskt sammansatt effektmått hos de levosimendanbehandlade patienterna jämfört med placebo plus standardbehandling.

REVIVE II

I en dubbelblind, placebokontrollerad pivotal studie med 600 patienter, som gavs en 10-minuters laddningsdos med 6-12 mikrogram/kg följt av en protokollspecifierad stegvis titrering av levosimendan till 0,05-0,2 mikrogram/kg/minut i upp till 24 timmar, sågs en förbättring i klinisk status hos patienter med akut dekompenenserad hjärtsvikt som fortfarande hade dyspné efter intravenös diuretikabehandling.

Det kliniska programmet REVIVE var utformat för att jämföra effekten av levosimendan plus standardbehandling jämfört med placebo plus standardbehandling som behandling av akut dekompenenserad hjärtsvikt.

Inklusionskriterier omfattade sjukhusinlagda patienter med akut dekompenenserad hjärtsvikt, vänster ventrikulär ejektionsfraktion mindre än eller lika med 35 % inom de 12 senaste månaderna och dyspné vid vila. Alla behandlingar var tillåtna vid baslinjen, förutom intravenöst milrinon. Exklusionskriterier omfattade allvarlig förträngning av de ventrikulära utflödestrakterna, kardiogen chock, systoliskt blodtryck ≤ 90 mmHg eller en hjärtfrekvens ≥ 120 slag per minut (kvarstående under minst fem minuter), eller behov av respiratorbehandling.

Resultaten vid det primära effektmåttet visade att en större andel av patienterna klassades som förbättrade och en mindre andel patienter klassades som försämrade (p-värde 0,015), mätt med ett kliniskt sammansatt resultatmått som reflekterade bibehållen förbättrad klinisk status över tre tidpunkter: 6 timmar, 24 timmar och 5 dagar. B-typ natriuretisk peptid var signifikant sänkt jämfört med placebo och standardbehandling vid 24 timmar och över 5 dagar (p-värde = 0,001).

Levosimendangruppen hade en något högre dödsfrekvens, dock ej statistiskt signifikant, jämfört med kontrollgruppen efter 90 dagar (15 % jämfört med 12 %). I *Post hoc*-analyser identifierades systoliskt blodtryck < 100 mmHg eller diastoliskt blodtryck < 60 mmHg vid baslinjen som riskfaktorer för ökad mortalitet.

SURVIVE

I en dubbelblind, dubbeldummy, multicenterstudie i parallella grupper i vilken levosimendan jämfördes med dobutamin utvärderades mortalitet under 180 dagar hos 1 327 patienter med akut dekompenenserad hjärtsvikt som krävde ytterligare behandling efter otillräckligt svar på intravenösa diuretika eller vasodilatorer. Patientpopulationen liknade generellt sett den för REVIVE II-studien. Dock inkluderades patienter utan hjärtsvikt i anamnesen (t.ex. akut hjärtinfarkt), liksom patienter som behövde respiratorbehandling. Ungefär 90 % av patienterna som gick in i studien gjorde det på grund av dyspné vid vila.

Resultaten från SURVIVE visade ingen statistiskt signifikant skillnad mellan levosimendan och dobutamin i dödsfall av alla orsaker under 180 dagar [hazardkvot = 0,91 (95 % KI [0,74, 1,13] p-värde 0,401)]. Det fanns dock en numerisk fördel vad gäller dödlighet dag 5 (4 % levosimendan jämfört med 6 % dobutamin) för levosimendan. Denna fördel kvarstod genom hela 31-dagarsperioden (12 % levosimendan jämfört med 14 % dobutamin) och var mest framträdande hos de individer som fick behandling med betablockerare vid baslinjen. I bägge behandlingsgrupperna sågs högre dödstal hos patienter med lågt blodtryck vid baslinjen jämfört med dem med ett högre blodtryck vid baslinjen.

LIDO

Levosimendan har visats medföra en dosberoende ökning av hjärtminutvolym och slagvolym samt en dosberoende minskning i lungkapillärt inkilningstryck, medelartärtryck och total perifer resistens. I en dubbelblind multicenterprövning fick 203 patienter med allvarlig hjärtsvikt med låg minutvolym (ejektionsfraktion $\leq 0,35$, cardiac index < 2,5 l/min/m², lungkapillärt inkilningstryck [PCWP, *capillary wedge pressure*] > 15 mmHg) och behov av inotrop stöd antingen levosimendan (laddningsdos 24 mikrogram/kg under 10 minuter följt av kontinuerlig infusion på 0,1-0,2 mikrogram/kg/min) eller dobutamin (5-10 mikrogram/kg/min) i 24 timmar. Hjärtsvikt med ischemisk etiologi förekom hos 47 % av patienterna; 45 % hade idiopatiskt dilatativ kardiomyopati och 76 % av patienterna hade vilodyspné. Viktiga exklusionskriterier inkluderade systoliskt blodtryck under 90 mmHg och hjärtfrekvens över 120 slag/min. Primärt resultatmått var en ökning av hjärtminutvolymen med ≥ 30 % och samtidig sänkning av PCWP med ≥ 25 % efter 24 timmar. Detta uppnåddes hos 28 % av patienter behandlade med levosimendan jämfört med 15 % efter behandling med dobutamin (p = 0,025). Hos 68 % av patienter med symtom sågs en förbättring i dyspné-skalan efter behandling med levosimendan jämfört med 59 % efter behandling med dobutamin. Förbättring i graden av trötthet var 63 % och 47 % efter behandling med levosimendan respektive dobutamin. Dödsfall av alla orsaker efter 31 dagar var 7,8 % hos patienter behandlade med levosimendan och 17 % hos patienter behandlade med dobutamin.

RUSSLAN

I ytterligare en dubbelblind multicenterprövning främst genomförd för att utvärdera säkerhet, behandlades 504 patienter med dekompenenserad hjärtsvikt efter akut hjärtinfarkt som bedömdes vara i behov av inotrop stöd med levosimendan eller placebo i 6 timmar. Det förelåg ingen signifikant skillnad i förekomst av hypotoni och ischemi mellan behandlingsgrupperna.

Ingen negativ effekt på överlevnad påvisades upp till 6 månader i en retrospektiv analys av prövningarna LIDO och RUSSLAN.

Kliniska prövningar om hjärtkirurgi

Två av de största placebokontrollerade studierna presenteras nedan.

LEVO-CTS

I en dubbelblind, placebokontrollerad studie av 882 patienter som genomgick hjärtkirurgi inleddes behandling med levosimendan (0,2 µg/kg/minut i 60 minuter, följt av 0,1 µg/kg/min i 23 timmar) med anestesinduktion till patienter med preoperativ vänster ventrikulär ejektionsfraktion mindre än eller

lika med 35 %. Studien uppfyllde inte de sammansatta primära effektmåten. Det primära effektmåttet i fyra delar (död fram till dag 30, njurersättningsterapi fram till dag 30, perioperativ hjärtinfarkt fram till dag 5 eller användning av en mekaniskt hjärtpump fram till dag 5) förekom hos 24,5 % i levosimendangruppen och hos 24,5 % i placebogrupper (justerad OR, 1,00; 99 % KI, 0,66 till 1,54). Det primära effektmåttet i två delar (död fram till dag 30 eller användning av en mekaniskt hjärtpump fram till dag 5) förekom hos 13,1 % i levosimendangruppen och hos 11,4 % i placebogrupper (justerad OR, 1,18; 96 % KI, 0,76 till 1,82). Vid dag 90 hade död inträffat hos 4,7 % av patienterna i levosimendangruppen och hos 7,1 % i placebogrupper (ej justerad hazardkvot, 0,64; 95 % KI, 0,37 till 1,13). Hypotoni sågs hos 36 % i levosimendangruppen och hos 33 % i placebogrupper. Förmaksflimmer sågs hos 38 % i levosimendangruppen och hos 33 % i placebogrupper.

LICORN

En prövarinitierad, randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind klinisk multicenterprövning i vilken 336 vuxna patienter med $LVEF \leq 40$ % och inbokad kranskärlsoperation (med eller utan klaffkirurgi) ingick. Levosimendan infusionsvätska 0,1 µg/kg/minut, utan en laddningsdos, gavs i 24 timmar efter anestesiiinduktion. Det primära resultatet var en sammansättning av katekolamininfusion som pågick i över 48 timmar, behov av mekanisk hjärtpump under den postoperativa perioden eller behov av njurersättningsterapi. Det primära effektmåttet förekom hos 52 % av levosimendanpatienter och hos 61 % av placebo-patienter (absolut riskskillnad, -7 %; 95 % KI, -17 % till 3 %). Den uppskattade 10 %-iga riskreduktionen var främst relaterad till behovet av katekolamininfusion efter 48 timmar. Dödlighet efter 180 dagar var 8 % i levosimendangruppen och 10 % i placebogrupper. Hypotoni sågs hos 57 % i levosimendangruppen och hos 48 % i placebogrupper. Förmaksflimmer sågs hos 50 % i levosimendangruppen och hos 40 % i placebogrupper.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Allmänt

Farmakokinetiken för levosimendan är linjär i det terapeutiska dosintervallet 0,05-0,2 mikrogram/kg/min.

Distribution

Distributionsvolymen (V_{ss}) för levosimendan är cirka 0,2 l/kg. Levosimendan binds till 97-98 % till plasmaproteiner, huvudsakligen till albumin. För OR-1855 och OR-1896 var genomsnittlig proteinbindning hos patienter 39 % respektive 42 %.

Metabolism

Levosimendan metaboliseras fullständigt och försumbara mängder oförändrad modersubstans utsöndras i urin och avföring. Levosimendan metaboliseras huvudsakligen genom konjugering varvid cykliska eller N-acetylerade cysteinylglycin- och cysteinkonjugat bildas. Cirka 5 % av dosen metaboliseras i tarmen via reduktion till aminofenylpyridazinon (OR-1855), som sedan den åter absorberats metaboliseras av N-acetyltransferas till den aktiva metaboliten OR-1896. Acetyleringsgraden är genetiskt beroende. Hos patienter som är snabba acetylerare är koncentrationen av metaboliten OR-1896 något högre än hos långsamma acetylerare. Detta har dock ingen betydelse för den kliniska hemodynamiska effekten vid rekommenderade doser.

De enda metaboliter som i signifikant utsträckning kan hittas i systemcirkulationen efter injektion av levosimendan är OR-1855 och OR-1896. Dessa metaboliter når jämvikt *in vivo*, genom acetylering och deacetylering, vilket styrs av N-acetyltransferas-2, ett polymorfiskt enzym. Hos långsamma acetylerare dominerar metaboliten OR-1855, medan OR-1896 metaboliten dominerar hos snabba acetylerare. Summan av exponering för de två metaboliterna är liknande för både långsamma och snabba acetylerare och det är ingen skillnad på de hemodynamiska effekterna mellan dessa två grupper. De förlängda hemodynamiska effekterna (som kvarstår upp till 7-9 dagar efter avslutad 24-timmars infusion av levosimendan) tillräknas dessa metaboliter.

In vitro-studier har visat att levosimendan, OR-1855 och OR-1896 inte hämmar CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4 vid koncentrationer uppnådda vid

rekommenderad dosering. Levosimendan hämmar inte heller CYP1A1 och varken OR-1855 eller OR-1896 hämmar CYP2C8 eller CYP2C9. Levosimendan har visat sig vara en CYP2C8-hämmare *in vitro* (se avsnitt 4.5). Resultat från läkemedelsinteraktionsstudier på människa med warfarin, felodipin och itraconazol bekräftar att levosimendan inte hämmar CYP3A4 eller CYP2C9, och levosimendans metabolism påverkas inte av CYP3A-hämmare.

Eliminering

Clearance är cirka 3,0 ml/min/kg och halveringstiden cirka 1 timme. Utsöndringar sker både i urin (54 %) och i avföring (44 %). Mer än 95 % av dosen utsöndras inom en vecka. Försumbara mängder (< 0,05 % av dosen) utsöndras oförändrat som levosimendan i urinen. De cirkulerande metaboliterna OR-1855 och OR-1896 bildas och elimineras långsamt. Maximal plasmakoncentration uppnås cirka 2 dagar efter avslutad levosimendaninfusion. Halveringstiden för metaboliterna är cirka 75-80 timmar. Aktiva metaboliter av levosimendan, OR-1855 och OR-1896, konjugeras eller filtreras renalt och utsöndras övervägande i urinen.

Särskilda patientgrupper

Barn och ungdomar

Levosimendan ska inte ges till barn och ungdomar (se avsnitt 4.4).

Begränsade data talar för att levosimendans farmakokinetik hos barn (3 månader - 6 år) efter en enkeldos är liknande den hos vuxna. Farmakokinetiken av den aktiva metaboliten har inte studerats hos barn.

Nedsatt njurfunktion

Levosimendans farmakokinetik har studerats i patienter med varierande grader av nedsatt njurfunktion och utan hjärtinsufficiens. Exponeringen för levosimendan var jämförbar hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion och för patienter som genomgick hemodialys, medan exponering för levosimendan kan vara något lägre hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion.

Jämfört med friska patienter, tycktes den obundna fraktionen av levosimendan vara lätt förhöjd, och AUC för metaboliterna (OR-1855 och OR-1896) var upp till 170 % högre hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion och de som fick behandling med hemodialys. Effekterna av lätt till måttligt nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken för OR-1855 och OR-1896 förväntas vara mindre än för de med kraftigt nedsatt njurfunktion.

Levosimendan är inte dialyserbart. Medan OR-1855 och OR-1896 är dialyserbara, är dialysclearance lågt (ungefär 8-23 ml/min) och effekten av en 4-timmarsdialys på den totala exponeringen för dessa metaboliter är liten.

Nedsatt leverfunktion

Inga skillnader i farmakokinetiken eller proteinbindningen för levosimendan upptäcktes hos patienter med lätt eller måttlig cirros jämfört med friska försökspersoner.

Farmakokinetiken för levosimendan, OR-1855 och OR-1896 är jämförbar mellan friska personer och patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B), med undantaget att eliminationshalveringstiden för OR-1855 och OR-1896 är något förlängd hos patienter med måttlig nedsatt leverfunktion.

Populationsanalyser har visat att ålder, etniskt ursprung och kön inte har några effekter på levosimendans farmakokinetik. Samma analyser visade dock att distributionsvolym och total clearance är beroende av vikt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet och genotoxicitet visade inte några särskilda risker för människa vid korttidsanvändning.

I djurstudier var levosimendan inte teratogent, men gav upphov till en allmän sänkning av ossifikationsgraden hos rått- och kaninfoster med onormal utveckling av supraoccipitalt ben hos kanin. Levosimendan givet till honrätta före och i början av dräktighet minskade fertiliteten (minskade antalet gulkroppar och implantationer) och gav upphov till utvecklingstoxicitet (minskat antal ungar per kull samt ökade antalet tidiga resorptioner och postimplantationsavstötningar). Effekterna sågs vid klinisk exponeringsnivå.

I djurstudier utsöndrades levosimendan i modersmjölk.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Povidon K 12
Citronsyra
Vattenfri etanol

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel eller spädningsvätskor förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

18 månader.

Hållbarhet efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats i 24 timmar vid 2-8 °C och vid 25 °C.

Ur mikrobiologiskt perspektiv ska läkemedlet användas direkt. Om inte används direkt är förvaringstider och förhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2-8 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).

Färgen på koncentratet kan bli orange under förvaring, men läkemedlets styrka avtar inte och läkemedlet kan användas fram till utgångsdatumet om förvaringsanvisningarna har efterföljts.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 ml lösning i färglös injektionsflaska av glas försluten med en propp av bromobutylgummi, en flip-off-kapsyl och en aluminiumförsegling. Injektionsflaskor är förpackade i ytterkartonger.

Förpackningsstorlekar: 1 eller 4 injektionsflaskor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk.

Läkemedlet ska inspekteras visuellt före användning. Endast klara lösningar fria från partiklar ska användas.

Efter öppnande ska läkemedlet användas omedelbart. All kvarvarande lösning ska kasseras.

Levosimendan Kalceks 2,5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, ska inte spädas till en högre koncentration än 0,05 mg/ml enligt instruktion nedan, då opalescens och utfällning kan uppstå.

För beredning av koncentrationen 0,025 mg/ml tillsätts 5 ml Levosimendan Kalceks 2,5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning till 500 ml glukoslösning 50 mg/ml (5 %) eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning.

För beredning av koncentrationen 0,05 mg/ml tillsätts 10 ml Levosimendan Kalceks 2,5 mg/ml koncentrat till 500 ml glukoslösning 50 mg/ml (5 %) eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning.

Liksom alla parenterala läkemedel ska den utspädda lösningen okulärbesiktigas före administrering för att upptäcka eventuella partiklar och missfärgningar.

Följande läkemedel kan ges samtidigt med levosimendan via sammankopplade intravenösa slangar:

- Furosemid 10 mg/ml
- Digoxin 0,25 mg/ml
- Glyceryltrinitrat 0,1 mg/ml

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AS KALCEKS

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

Tfn.: +371 67083320

E-post: kalceks@kalceks.lv

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

61585

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2022-02-25

Datum för förnyat godkännande: 2027-01-24

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-08-04