

 16. september 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Levosimendan "Kalceks", koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

32344

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Levosimendan "Kalceks"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml koncentrat indeholder 2,5 mg levosimendan.

Hvert hætteglas med 5 ml opløsning indeholder 12,5 mg levosimendan.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder 785 mg/ml ethanol (alkohol).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning, (koncentrat, sterilt)

Klar, gul eller orange opløsning, praktisk taget fri for synlige partikler.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Levosimendan "Kalceks" er indiceret til korttidsbehandling af akut dekompenseret, svær kronisk hjertesvigt (ADHF) i situationer, hvor konventionel behandling ikke er tilstrækkelig, og i tilfælde, hvor inotropisk støtte anses for at være passende (se pkt. 5.1).

Levosimendan "Kalceks" er indiceret til voksne.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Levosimendan "Kalceks" er kun til brug i hospitalsregi. Det skal administreres i et sygehusmiljø, hvor egnet overvågningsudstyr og ekspertise i brug af inotrope midler er tilgængelige.

Dosering

Dosis og behandlingsvarighed er individuel alt efter patientens kliniske tilstand og respons.

Behandlingen skal initieres med en støddosis på 6-12 mikrogram/kg infunderet i løbet af 10 minutter, efterfulgt af en vedvarende infusion på 0,1 mikrogram/kg/minut (se pkt. 5.1). Den lave støddosis på 6 mikrogram/kg anbefales til patienter, der samtidig får intravenøse vasodilatorer eller inotrope lægemidler eller begge dele ved infusionsstart. Højere støddoser inden for dette interval vil give et kraftigere hæmodynamisk respons, men kan være forbundet med en forbigående øget forekomst af bivirkninger.

Patientens respons skal vurderes med støddosen eller inden for 30 til 60 minutter efter dosisjustering, og som klinisk indiceret. Hvis responset bedømmes til at være for kraftigt (hypotension, takykardi), kan infusionshastigheden nedsættes til 0,05 mikrogram/kg/min, eller seponeres (se pkt. 4.4). Hvis den initiale dosis tolereres og der er behov for en øget hæmodynamisk virkning, kan infusionshastigheden øges til 0,2 mikrogram/kg/min.

Den anbefalede infusionstid til patienter med akut dekompensering af svær kronisk hjertesvigt er 24 timer. Der er ikke blevet observeret nogen tegn på udvikling af tolerance eller rebound-fænomen efter seponering af infusionen med levosimendan. Den hæmodynamiske virkning varer i mindst 24 timer og kan ses i op til 9 dage efter en afsluttet 24-timers infusion (se pkt. 4.4).

Erfaring med gentagen administration af levosimendan er begrænset. Erfaringen med samtidig brug af vasoaktive stoffer, herunder inotrope lægemidler (undtagen digoxin) er begrænset. I REVIVE-programmet (Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy), blev en lavere støddosis (6 mikrogram/kg) administreret samtidigt med vasoaktive lægemidler ved baseline (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1).

Monitorering af behandling

I henhold til gældende medicinsk praksis skal ekg, blodtryk og hjertefrekvens monitoreres i løbet af behandlingen og diuresen skal måles. Det anbefales at monitorere disse parametre i mindst 3 dage efter afsluttet infusion, eller indtil patienten er klinisk stabil (se pkt. 4.4). For patienter med let til moderat nedsat nyre- eller leverfunktion anbefales monitorering i mindst 5 dage.

Særlige populationer

*Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter.

*Nedsat nyrefunktion*

Levosimendan "Kalceks" skal bruges med forsigtighed til patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Levosimendan "Kalceks" må ikke bruges til patienter med svær nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <30 ml/min) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Levosimendan "Kalceks" skal bruges med forsigtighed til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion, selvom dosisjustering ikke synes nødvendig til disse patienter. Levosimendan "Kalceks" må ikke bruges til patienter med svær nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

*Pædiatrisk population*

Levosimendan "Kalceks" må ikke administreres til børn og unge under 18 år (se pkt. 4.4 og 5.2).

Administration

Til intravenøs brug.

Levosimendan "Kalceks" skal fortyndes før administration (se pkt. 6.6).

Infusionen er kun til intravenøs brug og kan administreres som en perifer eller central infusion.

Den følgende tabel (Tabel 1) giver oplysninger om infusionshastigheder både for støddosis og vedvarende infusion af en 0,05 mg/ml præparation af Levosimendan "Kalceks" infusion.

**Tabel 1. Infusionshastigheder for 0,05 mg/ml præparation af Levosimendan "Kalceks"**

 **infusion**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Patientens vægt (kg) | Støddosis gives som en infusion i løbet af 10 minutter med nedenstående infusionshastighed (ml/time) | Vedvarende infusionshastighed (ml/time) |
| Støddosis6 mikrogram/kg | Støddosis12 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 |

Den følgende tabel (Tabel 2) giver oplysninger om infusionshastigheder både for støddosis og vedvarende infusion af en 0,025 mg/ml præparation af Levosimendan "Kalceks" infusion.

**Tabel 2. Infusionshastigheder for 0,025 mg/ml præparation af Levosimendan "Kalceks" infusion**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Patientens vægt (kg) | Støddosis gives som en infusion i løbet af 10 minutter med nedenstående infusionshastighed (ml/time) | Vedvarende infusionshastighed (ml/time) |
| Støddosis6 mikrogram/kg | Støddosis12 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**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Svær hypotension og takykardi (se pkt. 4.4 og 5.1).
* Signifikant mekanisk obstruktion, der påvirker ventrikelfyldningen eller -tømning eller begge dele.
* Svær nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <30 ml/min).
* Svær nedsat leverfunktion.
* *Torsades de Pointes* i anamnesen.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

En initial hæmodynamisk virkning af levosimendan kan være en reduktion i systolisk og diastolisk blodtryk. Levosimendan skal derfor anvendes med forsigtighed hos patienter med lavt systolisk eller diastolisk blodtryk ved baseline eller hos patienter med risiko for hypotensive episoder. Et mere konservativt doseringsregime anbefales til disse patienter. Læger skal tilpasse dosis og behandlingsvarighed ud fra patientens tilstand og respons (se pkt. 4.2, 4.5 og 5.1).

Svær hypovolæmi skal korrigeres inden levosimendan-infusionen. Hvis der observeres udtalte ændringer i blodtrykket eller hjertefrekvens, skal infusionshastigheden nedsættes, eller infusionen skal seponeres.

Den nøjagtige varighed af samtlige hæmodynamiske virkninger er ikke klarlagt, men de hæmodynamiske virkninger varer sædvanligvis i 7-10 dage. Dette skyldes delvis tilstedeværelsen af aktive metabolitter, der når deres maksimale plasmakoncentrationer omkring 48 timer efter at infusionen er standset. Ikke-invasiv monitorering anbefales i mindst 4-5 dage efter afsluttet infusion. Det anbefales, at monitoreringen fortsætter indtil blodtryksfaldet er maksimalt og blodtrykket igen begynder at stige. Det kan være nødvendigt at lade monitoreringen pågå i mere end 5 dage, hvis der er tegn på fortsat blodtryksfald, men det kan være kortere end 5 dages overvågning, hvis patienten er klinisk stabil. Hos patienter med let til moderat nedsat nyre- eller leverfunktion kan det være nødvendigt med en udvidet monitoreringsperiode.

Levosimendan "Kalceks" skal bruges med forsigtighed til patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Der foreligger begrænsede data for eliminationen af de aktive metabolitter hos patienter med nedsat nyrefunktion. Nedsat nyrefunktion kan føre til forhøjede koncentrationer af de aktive metabolitter, hvilket kan føre til mere udtalt og langvarig hæmodynamisk virkning (se pkt. 5.2).

Levosimendan skal bruges med forsigtighed til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Nedsat leverfunktion kan føre til forlænget eksponering for de aktive metabolitter, hvilket kan resultere i en mere udtalt og forlænget hæmodynamisk virkning (se pkt. 5.2).

Infusion med levosimendan kan forårsage et fald i kaliumkoncentrationen i serum. Derfor skal lave kaliumkoncentrationer i serum korrigeres før administration af levosimendan, og serum-kalium skal monitoreres under behandlingen.

Som for andre lægemidler til behandling af hjertesvigt, kan infusion af levosimendan følges af fald i hæmoglobin- og hæmatokritværdier, og der skal udvises forsigtighed hos patienter med iskæmisk kardiovaskulær sygdom og samtidig anæmi.

Levosimendan-infusion skal bruges med forsigtighed til patienter med takykardi, atrieflimren med hurtigt ventrikulært respons eller potentielle livstruende arytmier.

Erfaring med gentagen administration af levosimendan er begrænset.

Erfaringen med samtidig brug af vasoaktive stoffer, herunder inotrope lægemidler (undtagen digoxin) er begrænset. Fordele og risici skal vurderes for den enkelte patient.

Levosimendan skal bruges med forsigtighed og under nøje ekg-monitorering hos patienter med aktuel koronar iskæmi, langt QTc-interval uanset ætiologi, eller når det gives samtidigt med lægemidler, der forlænger QTc-intervallet (se pkt. 4.9).

Brug af levosimendan ved kardiogent chok er ikke blevet undersøgt. Der foreligger ingen oplysninger om brugen af levosimendan ved de følgende sygdomme: restriktiv kardiomyopati, hypertrofisk kardiomyopati, svær mitralklapinsufficiens, myokardieruptur, hjertetamponade, og infarkt i højre hjertekammer.

Levosimendan bør ikke administreres til børn, da der er meget begrænset erfaring med brugen af levosimendan til børn og unge under 18 år (se pkt. 5.2).

Der er begrænset erfaring tilgængelig om brug af levosimendan til patienter med svær hjertesvigt, der venter på en hjertetransplantation.

*Hjælpestoffer*

En dosis på 20,86 mg (8,3 ml) af dette lægemiddel givet til en voksen, der vejer 70 kg resulterer i eksponering for ethanol på 93 mg/kg, hvilket kan forårsage en stigning i koncentrationen af ethanol i blodet på ca. 15,5 mg/100 ml.

Da dette lægemiddel sædvanligvis indgives langsomt over 24 timer, kan alkoholens virkning være reduceret.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

I overensstemmelse med gældende medicinsk praksis skal levosimendan bruges med forsigtighed, når det administreres sammen med andre intravenøse vasoaktive lægemidler pga. en potentielt øget risiko for hypotension (se pkt. 4.4).

Samtidig administration af isosorbidmononitrat og levosimendan til raske frivillige førte til en signifikant potensering af det ortostatiske hypotensive respons.

Der er ikke observeret farmakokinetiske interaktioner i en populationsanalyse af patienter, der fik digoxin og levosimendan-infusion. Infusion med levosimendan kan administreres til patienter, som får betablokkere, uden virkningstab.

Levosimendan har vist sig at være en hæmmer af CYP2C8 *in vitro*, og det kan derfor ikke udelukkes, at levosimendan kan øge eksponeringen af samtidig administrerede lægemidler, som primært metaboliseres af CYP2C8. Derfor bør samtidig administration af levosimendan med følsomme CYP2C8-substrater som loperamid, pioglitazon, repaglinid og enzalutamid undgås, når det er muligt.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen erfaring med brug af levosimendan til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Levosimendan må derfor kun anvendes til gravide kvinder, hvis fordelene for moderen opvejer de mulige risici for fosteret.

Amning

Oplysninger fra anvendelse efter markedsføring hos ammende kvinder viser, at levosimendans aktive metabolitter, OR-1896 og OR-1855, udskilles i modermælk og blev påvist i mælk i mindst 14 dage efter påbegyndelsen af 24-timers infusionen med levosimendan. For at undgå potentielle kardiovaskulære bivirkninger hos barnet bør kvinder, der får levosimendan, ikke amme.

Fertilitet

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning

Ikke relevant.

**4.8 Bivirkninger**

I placebokontrollerede kliniske forsøg for ADHF (REVIVE-programmet) oplevede 53 % af patienterne bivirkninger, hvoraf de hyppigste var ventrikulær takykardi, hypotension og hovedpine.

I et dobutaminkontrolleret klinisk forsøg for ADHF (SURVIVE) oplevede 18 % af patienterne bivirkninger, hvoraf de hyppigste var ventrikulær takykardi, atrieflimren, hypotension, ventrikulære ekstrasystoler, takykardi og hovedpine.

Nedenstående tabel (Tabel 3) beskriver de observerede bivirkninger hos 1 % eller flere af patienterne under de kliniske forsøg REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO, RUSSLAN, 300105 og 3001024. Hvis forekomsten af en særlig hændelse i et individuelt forsøg var større end forekomsten i de andre forsøg, er den største forekomst indberettet i tabellen.

Hændelser, som blev vurderet at have en mulig relation til levosimendan er vist i henhold til systemorganklasser og hyppighed ved brug af følgende konvention: meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10).

**Tabel 3. Oversigt over bivirkninger**

SURVIVE klinisk undersøgelse, REVIVE-programmet samt LIDO/RUSSLAN/300105/3001024 kombinerede kliniske undersøgelser

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Organklasse** | **Hyppighed** | **Foretrukken terminologi** |
| Metabolisme og ernæring | Almindelig | Hypokaliæmi |
| Psykiske forstyrrelser | Almindelig | Insomni |
| Nervesystemet | Meget almindelig | Hovedpine |
|  | Almindelig | Svimmelhed |
| Hjerte | Meget almindelig | Ventrikeltakykardi |
|  | Almindelig | AtrieflimrenTakykardiVentrikulære ekstrasystolerHjertesvigtMyokardieiskæmiEkstrasystoler |
| Vaskulære sygdomme | Meget almindelig | Hypotension |
| Mave-tarm-kanalen | Almindelig | KvalmeForstoppelseDiarréOpkastning |
| Undersøgelser | Almindelig | Nedsat hæmoglobin |

*Bivirkninger efter markedsføring*

Der er blevet indberettet ventrikelflimmer efter markedsføring hos patienter, der blev behandlet med levosimendan.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Overdosering af levosimendan kan inducere hypotension og takykardi. I kliniske forsøg med levosimendan har behandling af hypotension med en vasopressor været vellykket (fx dopamin til patienter med kongestiv hjertesvigt og noradrenalin til patienter efter hjerteoperation). For store fald i hjertets fyldningstryk kan begrænse responset på levosimendan, men kan behandles med parenteral væske. Høje doser (0,4 mikrogram/kg/minut eller højere) og infusion over 24 timer øger hjertefrekvensen og er nogle gange associeret med forlængelse af QTc-intervallet. Ved overdosering med levosimendan skal der foretages kontinuerlig ekg-monitorering, gentagne målinger af elektrolytter i serum og invasiv hæmodynamisk monitorering. Overdosering med levosimendan medfører øget plasmakoncentration af den aktive metabolit, som kan medføre en mere udtalt og forlænget virkning på hjertefrekvensen, hvilket igen kræver en tilsvarende forlænget observationstid.

**4.10 Udlevering**

BEGR – kun til sygehuse

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: C 01 CX 08. Hjerteterapi, andre hjertestimulerende midler.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakodynamisk virkning

Levosimendan øger de kontraktile proteiners følsomhed for calcium ved at binde til hjertetroponin C på en calciumafhængig måde. Levosimendan øger kontraktionsstyrken, men hæmmer ikke ventrikulær afslapning. Desuden åbner levosimendan ATP-følsomme kaliumkanaler i vaskulær glat muskulatur, og inducerer dermed vasodilation af systemiske og koronare arterielle resistenskar, samt systemiske venøse kapacitetskar. Levosimendan er en selektiv phosphodiesterase III-hæmmer *in vitro*. Den kliniske relevans af dette ved terapeutiske koncentrationer er uklar. Hos patienter med hjertesvigt fører levosimendans positive inotrope og vasodilatoriske virkninger til en øget kontraktionskraft og en reduktion i både preload og afterload, uden at det påvirker den diastoliske funktion negativt. Levosimendan aktiverer såkaldt ”stunned” myokardium hos patienter efter PTCA (ballonudvidelse af koronarkar) eller trombolyse.

Hæmodynamiske undersøgelser med raske frivillige og patienter med stabilt og ustabilt hjertesvigt har vist en dosisafhængig virkning af levosimendan, efter det blev givet intravenøst som støddosis (3 mikrogram/kg til 24 mikrogram/kg) og kontinuerlig infusion (0,05 til 0,2 mikrogram/kg pr. minut). Sammenlignet med placebo øgede levosimendan hjerteydelsen, slagvolumen, uddrivningsfraktion og hjertefrekvens, og reducerede systolisk blodtryk, diastolisk blodtryk, lungekapillærtryk, højre atrial tryk og den perifere vaskulære modstand.

Infusion med levosimendan øger den koronare blodgennemstrømning hos patienter, som har gennemgået hjerteoperationer, samt forbedrer myokardieperfusionen hos patienter med hjertesvigt. Disse fordele opnås uden, at myokardiets oxygenforbrug øges signifikant. Behandling med en levosimendan-infusion reducerer signifikant plasmakoncentrationer af endothelin-1 i kredsløbet hos patienter med kongestiv hjertesvigt. Det øger ikke niveauet af plasma-katekolamin ved de anbefalede infusionshastigheder.

Kliniske forsøg med akut hjertesvigt

Levosimendan er blevet evalueret i kliniske forsøg med over 2.800 patienter med hjertesvigt. Levosimendans virkning og sikkerhed til behandling af ADHF blev vurderet i de følgende randomiserede, dobbeltblinde, multinationale kliniske forsøg:

REVIVE-program

REVIVE I

I et dobbeltblindt, placebokontrolleret pilotstudie fik 100 patienter med ADHF en infusion med levosimendan i 24 timer. Der blev observeret et positivt respons, målt ud fra det klinisk samlede endepunkt mod placebo plus standardbehandling hos de patienter, som blev behandlet med levosimendan.

REVIVE II

Et dobbeltblindt, placebokontrolleret pivotal-studie med 600 patienter, som fik en støddosis på 6‑12 mikrogram/kg i 10 minutter efterfulgt af en protokol-specificeret trinvis titrering af levosimendan til 0,05‑0,2 mikrogram/kg/minut i op til 24 timer, der førte til en fordel i klinisk status hos patienter med ADHF, som forblev stakåndet efter intravenøs diuretisk behandling.

Det kliniske program for REVIVE var designet til at sammenligne virkningen af levosimendan plus standardbehandling med placebo plus standardbehandling i behandling af ADHF.

Inklusionskriterierne omfattede patienter indlagt med ADHF, uddrivningsfraktion af venstre ventrikel mindre end eller lig med 35 % i løbet af de sidste 12 måneder, samt hviledyspnø. Alle baselinebehandlinger var tilladt, med undtagelse af intravenøs milrinon. Eksklusionskriterier omfattede svær obstruktion i ventriklens udløb, kardiogent chok, systolisk blodtryk ≤90 mmHg eller en hjertefrekvens ≥120 slag pr. minut (vedvarende i mindst 5 minutter), eller et behov for mekanisk ventilering.

Resultaterne fra det primære endepunkt viste, at en større andel af patienterne blev kategoriseret som forbedret og en mindre andel af patienterne kategoriseret som forværret (p-værdi = 0,015) målt ved det klinisk sammensatte endepunkt, som viste vedvarende fordele i klinisk tilstand på tre tidspunkter: 6 timer, 24 timer og 5 dage. B-type natriuretisk peptid var signifikant reduceret vs. placebo og standardbehandling på 24 timer og gennem 5 dage (p-værdi = 0,001).

Levosimendangruppen havde en lidt højere, men ikke statistisk signifikant, dødelighed sammenlignet med kontrolgruppen på 90 dage (15 % vs. 12 %). *Post hoc*-analyser identificerede systolisk blodtryk <100 mmHg eller diastolisk blodtryk <60 mmHg ved baseline som faktorer, der øger mortalitetsrisikoen.

SURVIVE

Et dobbeltblindt, dobbeltdummy, multicenterstudie med parallelle grupper, som sammenlignede levosimendan vs. dobutamin, evaluerede mortalitet efter 180 dage hos 1.327 patienter med ADHF, som havde behov for tillægsbehandling efter et utilstrækkeligt respons på intravenøs diuretika eller vasodilatorer. Patientpopulationen svarede generelt til patienterne fra REVIVE II-studiet. Dog var patienter uden tidligere hjertesvigt (fx akut myokardieinfarkt) inkluderede, ligesom patienter med behov for mekanisk ventilering. Ca. 90 % af patienter indgik i forsøget pga. hviledyspnø.

Resultaterne fra SURVIVE viste ingen statistisk signifikante forskelle mellem levosimendan og dobutamin for ikke årsagsspecifik mortalitet efter 180 dage {hazard-ratio = 0,91 (95 % CI [0,74, 1,13] p-værdi = 0,401)}. Der var dog en numerisk fordel i mortalitet ved dag 5 (4 % levosimendan vs. 6 % dobutamin) for levosimendan. Denne fordel varede ved gennem en 31-dags periode (12 % levosimendan vs. 14 % dobutamin), og var mest fremtrædende hos patienter, som fik behandling med betablokkere ved baseline. I begge grupper, som fik behandling, oplevede patienter med lavt blodtryk ved baseline en højere mortalitetsrate end patienterne med højere blodtryk ved baseline.

LIDO

Levosimendan har vist sig at medføre dosisafhængige stigninger i hjerteydelsen og slagvolumen, samt en dosisafhængig reduktion i lungekapillærtrykket, det gennemsnitlige arterielle tryk og den totale perifere modstand.

I et dobbeltblindet multicenterstudie fik 203 patienter med svær hjertesvigt med lav hjerteydelse (uddrivningsfraktion ≤0,35, hjerteindeks <2,5 l/min/m2, pulmonale kapillære kiletryk (PCWP) >15 mmHg) og med behov for inotrop støtte, enten levosimendan (støddosis på 24 mikrogram/kg i løbet af 10 minutter, efterfulgt af en kontinuerlig infusion på 0,1-0,2 mikrogram/kg/min) eller dobutamin (5-10 mikrogram/kg/min) i 24 timer. Ætiologien for hjertesvigt var iskæmi hos 47 % af patienterne, 45 % havde idiopatisk forstørret kardiomyopati. 76 % af patienterne havde hviledyspnø. Hovedeksklusions­kriterier omfattede systolisk blodtryk under 90 mmHg og en hjertefrekvens over 120 slag i minuttet. Det primære endepunkt var en stigning i hjerteydelse på ≥30 % og et samtidig fald i PCWP på ≥25 % på 24 timer. Dette blev opnået hos 28 % af patienterne, som blev behandlet med levosimendan, sammenlignet med 15 % efter dobutaminbehandling (p = 0,025). 68 % af symptomatiske patienter havde en forbedring i deres dyspnø efter levosimendan-behandlingen, sammenlignet med 59 % efter dobutamin-behandlingen. Forbedringerne for måling af træthed var 63 % og 47 % efter behandling med hhv. levosimendan og dobutamin. Årsagsspecifik mortalitet ved dag 31 var 7,8 % for levosimendan og 17 % for patienter, som blev behandlet med dobutamin.

RUSSLAN

I et yderligere dobbeltblindet multicenterforsøg, som blev udført primært for at vurdere sikkerheden, blev 504 patienter med dekompenseret hjertesvigt efter akut myokardieinfarkt, som blev vurderet til at have behov for inotrop støtte, behandlet med levosimendan eller placebo i 6 timer. Der var ingen signifikante forskelle på forekomsten af hypotension og iskæmi mellem behandlingsgrupperne.

Der blev ikke observeret negativ virkning på overlevelsen i op til 6 måneder ved en retrospektiv analyse af LIDO- og RUSSLAN-forsøgene.

Kliniske forsøg i hjertekirurgi

To af de største placebokontrollerede studier er præsenteret nedenfor.

LEVO‑CTS

I et dobbelt‑blindet, placebo‑kontrolleret studie med 882 patienter, der gennemgik hjertekirurgi, blev levosimendan (0,2 μg/kg/min i 60 min, efterfulgt af 0,1 μg/kg/min i 23 timer) påbegyndt ved induktion af anæstesi til patienter med præoperativ uddrivningsfraktion af venstre ventrikel mindre end eller lig med 35 %. Studiet opfyldte ikke de sammensatte primære endepunkter. De fire komponenter af primært endepunkt (død til og med dag 30, nyresubstitutionsterapi til og med dag 30, perioperativt myokardieinfarkt til og med dag 5 eller brug af en mekanisk hjertepumpe til og med dag 5) forekom hos 24,5 % i levosimendan-gruppen og hos 24,5 % i placebogruppen (justeret odds-ratio 1,00. 99 % CI 0,66 til 1,54). De to komponenter primært endepunkt (død til og med dag 30 eller brug af en mekanisk hjertepumpe til og med dag 5) forekom hos 13,1 % i levosimendan-gruppen og hos 11,4 % i placebogruppen (justeret odds-ratio 1,18. 96 % CI, 0,76 til 1,82). Efter 90 dage var døden indtruffet hos 4,7 % af patienterne i levosimendan-gruppen og hos 7,1 % af dem i placebogruppen (ujusteret hazard-ratio 0,64, 95 % CI, 0,37 til 1,13). Der blev observeret hypotension hos 36 % i levosimendan-gruppen og hos 33 % i placebogruppen. Der blev observeret atrieflimren hos 38 % i levosimendan-gruppen og hos 33 % i placebogruppen.

LICORN

Et investigator‑initieret, multi‑center, randomiseret, placebo‑kontrolleret, dobbelt‑blindet klinisk forsøg med 336 voksne patienter med uddrivningsfraktion af venstre ventrikel ≤40 %, der var planlagt til at få bypassoperation (med eller uden klapkirurgi). Levosimendan-infusion 0,1 μg/kg/min, uden støddosis, blev givet i 24 timer efter anæstesi-induktion. Det primære resultat var en sammensætning af katekolamininfusion, der varede ud over 48 timer, behov for mekanisk hjertepumpe i den postoperative periode eller behov for nyresubstitutionsterapi. Det primære endepunkt forekom hos 52 % af levosimendan-patienterne og 61 % af placebopatienterne (absolut risikodifferens -7 %. 95 % CI, -17 % til 3 %). Den anslåede risikoreduktion på 10 % var hovedsageligt relateret til behovet for katekolamininfusion efter 48 timer. Dødeligheden efter 180 dage var 8 % i levosimendan-gruppen og 10 % i placebogruppen. Der blev observeret hypotension hos 57 % i levosimendan-gruppen og hos 48 % i placebogruppen. Der blev observeret atrieflimren hos 50 % i levosimendan-gruppen og hos 40 % i placebogruppen.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Generelt

Levosimendans farmakokinetiske egenskaber er lineære i det terapeutiske dosisinterval fra 0,05‑0,2 mikrogram/kg/min.

Fordeling

Levosimendans distributionsvolumen (Vss) er ca. 0,2 l/kg. Levosimendan er 97-98 % bundet til plasmaproteiner, primært til albumin. For OR-1855 og OR-1896 er de gennemsnitlige proteinbindingsværdier hhv. 39 % og 42 % hos patienterne.

Biotransformation

Levosimendan metaboliseres fuldstændigt, og kun ubetydelige mængder af uomdannet moderstof udskilles i urin og fæces. Levosimendan metaboliseres primært ved konjugering til inaktivt cyklisk eller N-acetyleret cysteinylglycin og cysteinkonjugater. Ca. 5 % af levosimendan-dosis metaboliseres i tarmen ved reduktion til aminophenyl-pyridazinon (OR-1855), som efter reabsorption metaboliseres af N-acetyltransferase til den aktive metabolit OR-1896. Acetyleringsgraden er genetisk bestemt. Hos patienter, som er hurtige acetylatorer, er koncentrationen af metabolitten OR-1896 lidt højere end hos patienter, som acetylerer langsomt. Dette har dog ingen betydning for den kliniske hæmodynamiske virkning ved de anbefalede doser.

De eneste signifikante målbare metabolitter i systemisk cirkulation efter administration af levosimendan er OR-1855 og OR-1896. Disse metabolitter når til ligevægt *in vivo* som følge af metabolisk acetylering og deacetylering, som er reguleret af N-acetyltransferase-2, et polymorft enzym. Hos patienter, der er langsomme acetylatorer, dominerer metabolitten OR-1855, mens OR‑1896‑metabolitten dominerer blandt patienter, der er hurtige acetylatorer. Summen af eksponeringer for disse to metabolitter er tilsvarende blandt langsomme og hurtige acetylatorer, og der findes ingen forskelle i hæmodynamiske virkninger mellem de to grupper. De forlængede hæmodynamiske virkninger (der varer op til 7-9 dage efter seponering af en 24-timers infusion med levosimendan) tilskrives disse metabolitter.

*In vitro*-studier har vist, at levosimendan og dets metabolitter, OR-1855 og OR-1896, ikke hæmmer CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4 ved koncentrationer, som opnås efter anbefalet dosering. Derudover hæmmer levosimendan hellere ikke CYP1A1, og hverken OR‑1855 eller OR-1896 hæmmer CYP2C8 eller CYP2C9. Levosimendan har vist sig at være en hæmmer af CYP2C8 *in vitro* (se pkt. 4.5). Resultaterne fra humane lægemiddelinteraktionsstudier med warfarin, felodipin og itraconazol bekræftede, at levosimendan ikke hæmmer CYP3A4 eller CYP2C9, og at metabolismen af levosimendan ikke er påvirket af CYP3A-hæmmere.

Elimination

Clearance er ca. 3,0 ml/min/kg og halveringstiden er ca. 1 time. 54 % af dosis udskilles i urin, og 44 % i fæces. Mere end 95 % af dosis udskilles inden for en uge. Ubetydelige mængder (<0,05 % af dosis) udskilles som uændret levosimendan i urinen. De cirkulerende metabolitter OR‑1855 og OR‑1896 dannes og elimineres langsomt. Maksimal plasmakoncentration opnås ca. 2 dage efter afsluttet infusion af levosimendan. Halveringstiden for metabolitterne er ca. 75‑80 timer. OR‑1855 og OR‑1896 gennemgår konjugation eller renal filtrering, og udskilles hovedsageligt via urinen.

Særlige populationer

*Børn og unge*

Levosimendan må ikke administreres til børn og unge (se pkt. 4.4).

Begrænsede data indikerer, at levosimendans farmakokinetik efter en enkelt dosis til børn (i alderen 3 måneder til 6 år) svarer til den for voksne. Farmakokinetikken for den aktive metabolit er ikke blevet undersøgt hos børn.

*Nedsat nyrefunktion*

Levosimendans farmakokinetik er blevet undersøgt hos personer med varierende grad af nedsat nyrefunktion og uden hjertesvigt. Eksponeringen for levosimendan var tilsvarende hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion og hos patienter, som gennemgår hæmodialyse, mens eksponeringen for levosimendan kan være lidt lavere hos patienter med svær nedsat nyrefunktion.

Sammenlignet med raske frivillige viste den ikke-bundne del af levosimendan sig at være noget forhøjet, og AUC for metabolitterne OR-1855 og OR-1896 var op til 170 % højere hos personer med svær nedsat nyrefunktion og patienter, som gennemgår hæmodialyse. Virkningen ved let til moderat nedsat nyrefunktion på farmakokinetikken for OR-1855 og OR-1896 forventes at være mindre end virkningen ved svær nedsat nyrefunktion.

Levosimendan kan ikke dialyseres. Selvom OR-1855 og OR-1896 kan dialyseres, er dialyse-clearancen lav (ca. 8-23 ml/min) og nettovirkningen, efter en 4-timers dialyse på den totale eksponering for disse metabolitter, er lille.

*Nedsat leverfunktion*

Der er ikke fundet nogen forskelle i farmakokinetikken eller levosimendans proteinbinding hos patienter med let eller moderat cirrose vs. raske frivillige.

Levosimendans farmakokinetik, OR-1855 og OR-1896, er tilsvarende mellem raske personer og personer med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B) med den undtagelse, at eliminationshalveringstiden for OR-1855 og OR-1896 er lidt længere hos personer med moderat nedsat leverfunktion.

Populationsanalyser har vist, at alder, etnisk oprindelse eller køn ikke har nogen virkning på levosimendans farmakokinetik. De samme analyser har dog vist, at fordelingsvolumen og den totale clearance er afhængig af legemsvægten.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Konventionelle studier af generel toksicitet og genotoksicitet viser ingen speciel risiko for mennesker ved korttidsbrug.

I dyreforsøg var levosimendan ikke teratogent, men forårsagede en generel reduktion af ossifikationsgraden hos rotte- og kaninfostre med en unormal udvikling af supra-occipitalknoglen hos kaniner. Hvis levosimendan administreres til hunrotter før og tidligt i drægtighedsperioden reduceres fertilitet (nedsat antal corpus lutea og implantationer) og der udvises udviklingstoksicitet (reduceret antal unger pr. kuld samt øget antal tidlige resorptioner og postimplantationsafstødninger). Virkningerne blev observeret ved kliniske eksponeringskoncentrationer.

I dyreforsøg blev levosimendan udskilt i diegivningsmælken.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Povidon K 12

Citronsyre

Ethanol vandfri

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler eller fortyndingsmidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

18 måneder.

Holdbarhed efter fortynding

Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er dokumenteret i 24 timer ved 2‑8 °C og ved 25 °C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -betingelser på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 24 timer ved 2‑8 °C.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Under opbevaringen kan farven på koncentrationen blive orange, men styrken er ikke reduceret og lægemidlet kan anvendes indtil den angivne udløbsdato, hvis opbevaringsbetingelserne overholdes.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

5 ml opløsning i farveløst hætteglas, der er lukket med bromobutyl-gummiprop, med flip‑off‑hætte af plastik og aluminiumsforsegling. Hætteglas er pakket i yderkartoner.

Pakningsstørrelser: 1 eller 4 hætteglas

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Kun til engangsbrug.

Opløsningen skal inspiceres visuelt før brug. Der må kun anvendes klare opløsninger fri for partikler.

Efter åbning bør lægemidlet straks anvendes. Eventuelt resterende indhold skal kasseres.

Levosimendan "Kalceks" 2,5 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, bør ikke fortyndes til en koncentration, der er højere end 0,05 mg/ml som angivet nedenfor, da der ellers kan forekomme opalisering og udfældning.

For at klargøre 0,025 mg/ml infusion, blandes 5 ml Levosimendan "Kalceks" 2,5 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, med 500 ml 5 % glucoseopløsning eller 0,9 % natriumchloridopløsning til infusion.

For at klargøre 0,05 mg/ml infusion, blandes 10 ml Levosimendan "Kalceks" 2,5 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, med 500 ml 5 % glucoseopløsning eller 0,9 % natriumchloridopløsning til infusion.

Som for alle parenterale lægemidler skal den fortyndede opløsning inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administrationen.

De følgende lægemidler kan gives samtidigt med levosimendan i forbundne intravenøse slanger:

* furosemid 10 mg/ml
* digoxin 0,25 mg/ml
* glyceryltrinitrat 0,1 mg/ml.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E

LV‑1057 Rīga

Letland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

65560

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

22. februar 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

16. september 2022