

 22. februar 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

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

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

32256

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Levosimendan "Stada"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Én ml koncentrat indeholder 2,5 mg levosimendan.

Et hætteglas med 5 ml indeholder 12,5 mg levosimendan.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på: Ethanol

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Koncentratet er en klar gul til orange opløsning til fortynding før administration.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Levosimendan "Stada" er indiceret til korttidsbehandling af akut dekompenseret, svær kronisk hjertesvigt (ADHF) i situationer, hvor konventionel terapi ikke er tilstrækkelig, og ved tilfælde hvor inotropisk støtte er vurderet at være hensigtsmæssig (se pkt. 5.1).

Levosimendan "Stada" er indiceret til voksne.

**4.2 Dosering og administration**

Levosimendan "Stada" er kun til brug på et sygehus. Det bør administreres i et sygehusmiljø, hvor egnet overvågningsudstyr og ekspertise i brug af inotrope midler er tilgængelige.

Dosering

Dosis og varighed af behandlingen er individuel alt efter patientens kliniske tilstand og respons.

Behandlingen med Levosimendan "Stada" bør initieres med en støddosis på 6-12 mikrogram/kg over 10 minutter efterfulgt af en kontinuerlig infusion på 0,1 mikrogram/kg/minut (se pkt. 5.1).

Den laveste støddosis på 6 mikrogram/kg anbefales til patienter, som samtidig får vasodilatorer eller inotrope lægemidler intravenøst eller begge dele i starten af infusionen.

Højere støddoser inden for dette område vil producere et stærkere hæmodynamisk respons, men kan være forbundet med en forbigående forhøjet forekomst af bivirkninger.

Patientens respons bør vurderes med støddosis eller inden for 30 til 60 minutter efter dosisjustering og som klinisk indiceret.

Hvis responset synes for kraftigt (hypotension, takykardi), kan infusionshastigheden sættes ned til 0,05 mikrogram/kg/minut eller afbrydes (se pkt. 4.4). Hvis den initiale dosis tolereres og en øget hæmodynamisk virkning er ønsket, kan infusionshastigheden øges til 0,2 mikrogram/kg/minut.

Til patienter med akut dekompensering af svær kronisk hjertesvigt anbefales det, at infusionen varer i 24 timer.

Der er ikke observeret tegn på udvikling af tolerans eller reboundvirkning efter afbrydelse af levosimendaninfusion.

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. Erfaring med samtidig brug af vasoaktive lægemidler, herunder inotrope lægemidler (undtagen digoxin), er begrænset. I REVIVE (Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy) programmet blev en lavere støddosis (6 mikrogram/kg) administreret samtidig 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 overvåges i løbet af behandlingen og diuresen skal måles. Det anbefales at overvåge 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 overvågning i mindst 5 dage.

*Særlig populationer*

*Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter.

*Nedsat nyrefunktion*

Levosimendan "Stada" skal anvendes med forsigtighed til patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion.

Levosimendan "Stada" bør ikke bruges til patienter med svært nyresvigt (kreatininclearance <30 ml/min) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Levosimendan "Stada" skal anvendes med forsigtighed til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion, selvom dosisjustering ikke synes at være nødvendig hos disse patienter. Levosimendan "Stada" bør ikke bruges til patienter med svært leversvigt (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

*Pædiatrisk population*

Levosimendan "Stada" bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år (se pkt. 4.4 og 5.2).

Administration

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

Infusionsvæsken er kun til intravenøs brug og kan administreres perifert eller centralt.

Den følgende tabel giver detaljer om infusionshastigheder både for støddosis og kontinuerlig infusionsdosis af 0,05 mg/mlLevosimendan "Stada" infusionsvæske:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Patientens vægt (kg) | Støddosis administreret som infusion i løbet af 10 minutter med følgende infusionshastighed (ml/time) | Kontinuerlig infusionshastighed (ml/time) |
| Støddosis 6mikrog/kg | Støddosis 12mikrog/kg | 0,05mikrog/kg/minut | 0,1Mikrog/kg/minut | 0,2Mikrog/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 giver detaljer om infusionshastigheder både for støddosis og kontinuerlig infusionsdosis af 0,025 mg/mlLevosimendan "Stada" infusionsvæske:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Patientens vægt (kg) | Støddosis administreret som infusion i løbet af 10 minutter med følgende infusionshastighed (ml/time) | Kontinuerlig infusionshastighed (ml/time) |
| Støddosis 6mikrog/kg | Støddosis 12mikrog/kg | 0,05mikrog/kg/minut | 0,1mikrog/kg/minut | 0,2mikrog/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 levosimendan eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Svær hypotension og takykardi (se pkt. 4.4 og 5.1)
* Udtalt mekanisk obstruktion, som påvirker ventrikelfyldning eller -tømning eller begge dele.
* Svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <30 ml/min)
* Svært 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. Derfor bør levosimendan 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 bør korrigeres før en infusion med levosimendan.

Hvis der observeres udtalte ændringer i blodtrykket eller hjerterytmen, bør infusionshastigheden reduceres eller infusionen afbrydes.

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 overvågning i mindst 4-5 dage efter afsluttet infusion anbefales. Det anbefales at fortsætte med overvågning indtil reduktionen i blodtrykket har nået sit maksimum og begynder at stige påny. Det kan være nødvendig med overvågning i mere end 5 dage, hvis blodtrykket fortsætter med at falde, men det kan også være kortere end 5 dage, hvis patienten er klinisk stabil. For patienter med let til moderat nedsat nyre- eller leverfunktion kan en udvidet periode med overvågning være nødvendig.

Levosimendan bør anvendes med forsigtighed til patienter med en let til moderat nedsat nyrefunktion. Der er begrænsede data tilgængelige for elimination af de aktive metabolitter hos patienter med nedsat nyrefunktion. Nedsat nyrefunktion kan føre til en øget koncentration af metabolitterne, som igen kan resultere i en mere udtalt og forlænget hæmodynamisk virkning (se pkt. 5.2).

Levosimendan bør anvendes med forsigtighed til patienter med en let til moderat nedsat leverfunktion. Nedsat leverfunktion kan medføre forlænget eksponering for metabolitterne, som igen 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 bør lave kaliumkoncentrationer i serum korrigeres før administration af levosimendan. Koncentrationen af kalium i serum bør også overvåges i løbet af behandlingen.

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

Levosimendan infusion bør anvendes med forsigtighed til patienter med takykardi, atrieflimren med hurtigt ventrikulært respons eller potentielle livstruende arytmier.

Der er begrænset erfaring med gentagen administration af levosimendan.

Der er begrænset erfaring med samtidig brug af vasoaktive lægemidler, inklusive inotrope lægemidler (undtagen digoxin). Fordel og risiko bør vurderes for hver enkelt patient.

Levosimendan bør bruges med forsigtighed og under nøje overvågning af EKG til patienter med eksisterende koronar iskæmi, langt QTc-interval uanset ætiologi, eller når det gives samtidigt med lægemidler, som forlænger QTc-intervallet (se pkt. 4.9) (QTc interval= korrigeret QT interval).

Brug af levosimendan er ikke undersøgt ved kardiogent shock.

Der er ingen tilgængelig information om brug af levosimendan til følgende sygdomme: restriktiv kardiomyopati, hypertrofisk kardiomyopati, alvorlig mitralklapinsufficiens, myokardieruptur, hjertetamponade og infarkt i højre hjertekammer.

Levosimendan bør ikke administreres til børn, fordi der kun findes begrænsede erfaringer med brug til børn og unge under 18 år (se pkt. 5.2).

Der er begrænset erfaring tilgængelig ved administration af levosimendan til patienter med svær hjertesvigt, som venter på en hjertetransplantation.

Indholdsstoffer:

Dette lægemiddel indeholder 98 vol% ethanol (alkohol), dvs. op til 3925 mg pr. 5 ml hætteglas, svarende til 99,2 ml øl eller 41,3 ml vin pr. 5 ml hætteglas.

Skadeligt for alkoholikere.

Der skal tages højde for dette hos gravide eller ammende kvinder, børn samt patienter i højrisikogruppe såsom patienter med leversygdomme eller epilepsi. Mængden af alkohol i dette lægemiddel kan ændre virkningen af andre lægemidler.

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

I overensstemmelse med gældende medicinsk praksis bør levosimendan anvendes med forsigtighed, når det administreres sammen med andre intravenøse vasoaktive lægemidler på grund af en potentielt øget risiko for hypotension (se pkt. 4.4).

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

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

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen erfaring med anvendelse af levosimendan til gravide kvinder. Data fra dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Levosimendan bør 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

Dyrestudier har påvist toksiske virkninger på reproduktion (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Ikke relevant.

**4.8 Bivirkninger**

I placebo-kontrollerede kliniske studier for Akut dekompenseret hjertesvigt (ADHF) (REVIVE [Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy]-program) oplevede 53 % af patienterne bivirkninger. De hyppigste bivirkninger var ventrikulær takykardi, hypotension og hovedpine.

I et dobutamin-kontrollert klinisk studie for ADHF (SURVIVE [Survival of Patients with Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support]) oplevede 18 % af patienterne bivirkninger. De hyppigste bivirkninger var ventrikulær takykardi, atrieflimren, hypotension, ventrikulær ekstrasystole, takykardi og hovedpine.

De følgende tabeller beskriver bivirkninger, som blev observeret hos 1 % eller flere af patienterne, i de kliniske studier REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO [Levosimendan Infusion versus Dobutamine], RUSSLAN [Randomized Study on Safety and Effectiveness of Levosimendan in Patients with Left Ventricular Failure after an Acute Myocardial Infarct], 300105, og 3001024. Hvis forekomsten af enhver særlig hændelse i et enkelt studie var større end det, som blev observeret i de andre studier, er den højeste forekomst rapporteret i tabellen.

Hændelser, som blev vurderet at have en mulig relation til levosimendan er vist i henhold til systemorganklasser og frekvens, under anvendelse af følgende konvention:

Meget almindelig (≥1/10)

Almindelig (≥1/100, til <1/10)

Tabel 3

Resumé af bivirkninger

SURVIVE klinisk studie, REVIVE-program og LIDO/RUSSLAN/300105/3001024 kliniske studier kombineret.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Organklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkninger** |
| Metabolisme og ernæring | Almindelig | Hypokaliæmi |
| Psykiske forstyrrelser | Almindelig | Søvnløshed |
| Nervesystemet | Meget almindeligAlmindelig | HovedpineSvimmelhed |
| Hjerte | Meget almindeligAlmindelig | Ventrikulær takykardiAtrieflimrenTakykardi Ventrikulær ekstrasystoler HjertesvigtMyokardiskæmiEkstrasystoler |
| Vaskulære sygdomme | Meget almindelig | Hypotension |
| Mave-tarm-kanalen | Almindelig  | KvalmeForstoppelseDiarréOpkastning |
| Undersøgelser | Almindelig | Nedsat hæmoglobin |

*Bivirkninger efter markedsføringen:*
I perioden efter markedsføring er ventrikelflimmer rapporteret hos patienter, som 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 medføre hypotension og takykardi. I kliniske studier med levosimendan har behandling af hypotension med en vasopressor været vellykket (f.eks. dopamin til patienter med kongestiv hjertesvigt og adrenalin 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 bør der foretages kontinuerlig EKG-overvågning, 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**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre hjertestimulerende midler, ATC-kode: C01CX08.

*Farmakodynamiske virkninger:*

Levosimendan forstærker calcium-sensitiviteten i de kontraktile proteiner gennem en calciumafhængig binding til kardialt troponin C. Levosimendan øger kontraktionskraften, men har ikke en negativ indvirkning på den ventrikulære afslapning.

Derudover åbner levosimendan ATP-sensitive kaliumkanaler i den vaskulære glatte muskulatur og inducerer dermed vasodilatation af både systemiske og koronare arterielle modstandskar og systemiske venøse kapacitetskar. Levosimendan er en selektiv phosphodiesterase III-hæmmer *in vitro*. Relevansen af dette er uklar ved terapeutiske koncentrationer. Hos patienter med hjertesvigt resulterer de positive inotrope og vasodilaterende virkninger af levosimendan i øget kontraktionskraft, samt en reduktion af både preload og afterload uden negativ påvirkning af den diastoliske funktion. Levosimendan aktiverer såkaldt ”stunned” myokardium (dvs. myokardium som ikke er fuldstændig restitueret fra tidligere iskæmiske perioder) hos patienter efter PTCA eller trombolyse.

Hæmodynamiske studier hos raske frivillige og hos patienter med stabil og ustabil hjertesvigt har vist en dosisafhængig virkning af levosimendan administreret 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 minutvolumen, slagvolumen, uddrivningsfraktion og hjertefrekvens, og reducerer systoliske 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 levosimendaninfusion reducerer signifikant plasmakoncentrationer af endothelin-1 hos patienter med kongestiv hjertesvigt. Plasmakoncentrationer af katekolaminer øges ikke ved de anbefalede infusionshastigheder.

*Kliniske studier*

Levosimendan er blevet evalueret i kliniske forsøg med over 2800 hjertesvigtspatienter. Effekten og sikkerheden af levosimendan til behandling af ADHF blev vurderet i følgende randomiserede, dobbeltblindede, 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 standardterapi hos de patienter, som blev behandlet med levosimendan.

*REVIVE II*

Et dobbeltblindt, placebokontrolleret pivotal-studie med 600 patienter, der 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, som førte til en fordel i klinisk status hos patienter med ADHF, der forblev kortåndet efter intravenøs diuretisk behandling.

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

Inklusionskriterier omfattede patienter indlagt på sygehus med ADHF, venstre ventrikulær uddrivningsfraktion mindre end eller lig med 35 % i løbet af de sidste 12 måneder, og hviledyspnø. Alle baseline-terapier var tilladt undtagen intravenøs milrinon. Eksklusionskriterier omfattede svær obstruktion i ventriklens udløb, kardiogent shock, systolisk blodtryk ≤90 mmHg eller hjerterytme ≥120 slag pr. minut (vedvarende i mindst fem minutter), eller behov for mekanisk ventilering.

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

Levosimendangruppen havde en lidt højere, men ikke statistisk signifikant, dødsrate 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, dobbeldummy, parallelgruppe, multicenterstudie, der sammenligner levosimendan vs. Dobutamin-evalueret 180 dage-mortalitet hos 1327 patienter med ADHF, som havde behov for tillægsterapi efter et utilstrækkeligt respons på intravenøs diuretika eller vasodilatorer. Patientpopulationen var generelt i overensstemmelse med patienterne fra REVIVE II-studiet. Dog var patienter uden tidligere hjertesvigt (f.eks. akut hjerteinfarkt) og patienter, som havde behov for mekanisk ventilering inkluderede. Omtrent 90 % af patienterne blev inkluderet i studiet pga. hviledyspnø.

Resultaterne fra SURVIVE viste ingen statistisk signifikante forskelle mellem levosimendan og dobutamin for alle mortalitetstilfælde uanset årsag ved 180 dage {hazardratio = 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 betablokker-terapi 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 dosisafhængig øgning af minutvolumen og slagvolumen, samt en dosisafhængig reduktion i det lungekapillærtrykket, det gennemsnitlige arterielle tryk og den totale perifere modstand.

I et dobbeltblindt multicenterstudie fik 203 patienter med svær hjertesvigt med lavt minutvolumen (uddrivningsfraktion ≤ 0,35, kardial indeks <2,5 l/min/m2, pulmonale kapillære kiletryk (PCWP) >15mmHg) 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 minutvolumen 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 med hensyn til dyspnø efter levosimendanbehandlingen, sammenlignet med 59 % efter dobutaminbehandling. Forbedringerne for måling af træthed var 63 % og 47 % efter hhv. behandling med levosimendan og dobutamin. Dødsfald uanset årsag på dag 31, var 7,8 % for levosimendan og 17 % for patienter, som blev behandlet med dobutamin.

RUSSLAN

I et yderligere dobbeltblindt multicenter-studie, som blev gennemført 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.

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

*Kliniske forsøg i hjertekirurgi*

To af de største placebokontrollerede undersøgelser er præsenteret nedenfor.

LEVO-CTS

I et dobbeltblindt, placebokontrolleret studie med 882 patienter, der gennemgår hjertekirurgi, blev levosimendan (0,2 µg/kg/min i 60 minutter, efterfulgt af 0,1 µg/kg/min i 23 timer) startet ved induktion af anæstesi til patienter med præoperativ venstre ventrikel ejektionsfraktion mindre end eller lig med 35 %. Undersøgelsen opfyldte ikke de sammensatte primære endepunkter. Det primære endepunkt med fire komponenter (død til dag 30, nyreerstatningsterapi til dag 30, perioperativt myokardieinfarkt til dag 5 eller brug af en mekanisk hjerteassistent til dag 5) forekom hos 24,5 % i levosimendan-gruppen og i 24,5 % i placebogruppen (justeret OR, 1,00; 99 % CI, 0,66 til 1,54). Det primære endepunkt med to komponenter (død til dag 30 eller brug af en mekanisk hjerteassistent til 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 7,1 % af dem i placebogruppen (ujusteret hazard ratio, 0,64; 95 % CI, 0,37 til 1,13). Hypotension blev set hos 36 % i levosimendan-gruppen og hos 33 % i placebogruppen. Atrieflimren blev set hos 38 % i levosimendan-gruppen og hos 33 % i placebogruppen.

LICORN

Et investigator-initieret, multicenter, randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet klinisk forsøg med 336 voksne patienter med LVEF ≤40 % planlagt til at gennemgå koronararterie-bypasstransplantation (med eller uden ventilkirurgi). Levosimendan-infusion 0,1 μg/kg/min, uden startdosis, blev givet i 24 timer efter anæstesi-induktion. Det primære resultat var en sammensætning af katekolamininfusion, der varede ud over 48 timer, behovet for cirkulationsmekaniske hjælpeanordninger i den postoperative periode eller behovet for nyreudskiftningsterapi. Det primære endepunkt forekom hos 52 % af levosimendan-patienterne og 61 % af patienterne i placebogruppen (absolut risikoforskel, −7 %; 95 % CI, −17 % til 3 %). Den estimerede 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. Hypotension blev set hos 57 % i levosimendan-gruppen og hos 48 % i placebogruppen. Atrieflimren blev set hos 50 % i levosimendan-gruppen og hos 40 % i placebogruppen.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Fordeling

Fordelingsvolumenet (Vss) for levosimendan er ca. 0,2 l/kg 97-98 % af levosimendan er bundet til plasmaproteiner, primært til albumin. For OR-1855 og OR-1896 (aktive metabolitter), var de gennemsnitlige værdier for proteinbindingen hos patienter henholdsvis 39 % og 42 %.

Biotransformation

Levosimendan metaboliseres fuldstændigt, og ubetydelige mængder uændret/uomdannet modersubstans udskilles i urin og fæces. Levosimendan metaboliseres hovedsageligt ved konjugation til cyklisk eller N-acetyleret cysteinylglycin og cysteinkonjugater. Omtrent 5 % af levosimendandosis metaboliseres i tarmen ved reduktion til aminophenyl­pyridazinon (OR-1855), som efter re-absorptionen 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 virkningen ved anbefalede doser.

De eneste signifikante målbare metabolitter i systemisk cirkulation efter administration af levosimendan er OR-1855 og OR-1896. In-vivo opnår disse metabolitteren ligevægt, som følge af metabolisk acetylering og de-acetylering, som er reguleret af N-acetyltransferase-2, et polymorft enzym. Blandt langsomme acetylatorer dominerer metabolitten OR-1855, mens metabolitten OR-1896 dominerer blandt hurtige acetylatorer. Summen af eksponeringer for disse to metabolitter er ens blandt langsomme og hurtige acetylatorer, og der findes ingen forskelle i hæmodynamiske virkninger mellem disse to grupper. De forlængede hæmodynamiske virkninger (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, OR-1855 og OR-1896 ikke hæmmer CYP1A2, CYP2A6, 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 CYP2C9. Resultaterne fra humane interaktionsstudier 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 for levosimendan 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 i løbet af 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 af de aktive metabolitter OR-1855 og OR-1896, opnås ca. 2 dage efter afsluttet infusion med levosimendan. Halveringstiden for metabolitterne er ca. 75-80 timer. OR-1855 og OR-1896 gennemgår konjugation eller renal filtrering, og udskilles hovedsageligt via urin.

Linearitet/non-linearitet

Levosimendans farmakokinetik er lineær i det terapeutiske doseringsområde 0,05-0,2 mikrogram/kg/min.

Særlige populationer

*Børn og unge:*

Levosimendan bør ikke administreres til børn og unge under 18 år (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:*

Farmakokinetikken for levosimendan er blevet undersøgt hos patienter 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 svært nedsat nyrefunktion.

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

Levosimendan er ikke dialysebar. Selv om OR-1855 og OR-1896 er dialysebare er dialyse-clearance lav (ca. 8-23 ml/min) og den endelige virkning, 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 versus raske frivillige. Farmakokinetikken for levosimendan, OR-1855 og OR-1896 er ens mellem raske frivillige patienter og patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh Class B) med undtagelsen, at eliminations­halveringstiden for OR-1855 og OR-1896 er lidt længere hos patienter 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 distributions­volumen og den totale clearance er afhængig af kropsvægt.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Konventionelle studier af generel toksicitet og genotoksicitet viser ingen speciel risiko for

mennesker ved korttidsbrug.

I dyrestudier var levosimendan ikke teratogent, men forårsagede en generel reduktion af ossifikationsgraden hos rotte- og kaninfostre med en unaturlig 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 viser sig udviklingstoksicitet (reduceret antalt af unger pr. kuld samt øget antal tidlige resorptioner og postimplantationsafstødninger). Virkningerne blev observeret ved kliniske eksponeringskoncentrationer.

I dyrestudier blev levosimendan udskilt i modermælken.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Povidon (E1201)

Citronsyre (E330)

Ethanol, vandfri

**6.2 Uforligeligheder**

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

**6.3 Opbevaringstid**

2 år

*Efter fortynding*

Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er dokumenteret i 24 timer ved 25 ºC og i 24 timer ved 2 ºC til 8 ºC.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme, med mindre metoden for åbning/rekonstitution/fortynding udelukker risiko for mikrobiologisk kontaminering. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og

-betingelser på brugerens eget ansvar.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskabet (2 til 8º C). Må ikke nedfryses.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

5 ml opløsning i klar, farveløs 8 ml Type I hætteglas med grå chlorobutyl- eller bromobutyl-gummiprop med fluoropolymer-forseglet aluminiumskappe og hvid PP-flip-off låg.

*Pakningsstørrelser:*

1, 4, 10 hætteglas med 5 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Levosimendan "Stada" 2,5 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, er kun beregnet til engangsbrug.

Farven på koncentratet kan blive orange under opbevaring, men der er ingen tab af styrke, og produktet kan bruges indtil den angivne udløbsdato, hvis opbevaringsinstruktionerne er blevet fulgt.

Som for alle parenterale lægemidler, inspiceres den fortyndede opløsning visuelt for partikler og misfarvning før administration.

Levosimendan "Stada" 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 tilberede en 0,025 mg/ml infusion blandes 5 ml Levosimendan "Stada" 2,5 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, med 500 ml 5 % glucoseopløsning.

For at tilberede 0,05 mg/ml infusion blandes 10 ml Levosimendan "Stada" 2,5 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, med 500 ml 5% glucoseopløsning.

Levosimendan "Stada" er vist at være forligeligt med 5% glucoseopløsninger i en række glas-, PVC-, PE-, PP- og PE/PP-copolymer beholdere i 24 timer enten i køleskab eller ved omgivelsestemperatur. Forligelighed med forskellige typer af PVC- og non-PVC infusionsposer og slangesæt er også vist. Det er ikke nødvendigt at beskytte det fortyndede lægemiddel mod lys.

Levosimendan "Stada" er vist at være forligeligt med følgende lægemiddelkoncentrationer ved samtidig administration via koblede infusionsslanger.

* Furosemid 10 mg/ml
* Digoxin 0,25 mg/ml
* Glyceroltrinitrat 0,1 mg/ml

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

STADA Arzneimittel AG

Stadastraase 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

**Repræsentant**

STADA Nordic ApS

Marielundvej 46A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

65220

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

22. februar 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-