

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕТО
НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Информационен лист за характеристиките на продукта - Приложение 1
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА 20220259

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Левосимендан Калцекс 2,5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
Levosimendan Kalceks 2,5 mg/ml concentrate for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от концентрата съдържа 2,5 mg левосимендан (levosimendan).
Всеки флакон с 5 ml разтвор съдържа 12,5 mg левосимендан (levosimendan).

Помощно вещество с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа 785 mg/ml етанол (алкохол).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат).
Бистър жълт или оранжев разтвор, практически свободен от видими частици.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Левосимендан Калцекс е показан за краткотрайно лечение на остро декомпенсирана тежка хронична сърдечна недостатъчност (ОДСН) в случай, когато конвенционалната терапия е недостатъчна и при които приложението на инотропни средства е подходящо (вж. точка 5.1).

Левосимендан Калцекс е показан при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Левосимендан Калцекс е само за вътреболнично приложение. Той трябва да се прилага в болнични условия, където са налице съответните уреди за контрол и има опит в използването на инотропни средства.

Дозировка

Дозата и продължителността на лечение трябва да се индивидуализират според клиничното състояние на пациента и отговора на терапията.

Лечението трябва да започне с натоварваща доза от 6-12 микрограма/kg, вливана в продължение на 10 минути, последвана от продължителна инфузия от 0,1 микрограма/kg/min (вж. точка 5.1). По-ниската натоварваща доза от 6 микрограма/kg се препоръчва за пациенти, получаващи в началото на инфузията едновременно интравенозно вазодилатори или инотропни продукти, или и двете. По-висока натоварваща доза в препоръчаните граници ще доведе до по-изразен хемодинамичен отговор, но може да причини повече преходни нежелани реакции.



Отговорът на пациента трябва да се оцени по време на прилагането на натоварващата доза или в рамките на 30 до 60 минути от коригирането на поддържащата доза, както и според клиничните показания. В случай, че реакцията се прецени като ексцесивна (хипотония, тахикардия), скоростта на инфузията може да се намали до 0,05 микрограма/kg/min или да се преустанови (вж. точка 4.4). Ако първоначалната доза се понася добре и се изисква повишен хемодинамичен ефект, скоростта на инфузията може да се увеличи до 0,2 микрограма/kg/min.

Препоръчителната продължителност на инфузия при пациенти с остра декомпенсация на тежка хронична сърдечна недостатъчност е 24 часа. Не са наблюдавани признаци на развитие на толерантност или обратни явления след прекратяване на инфузията на левосимендан. Хемодинамичните ефекти се запазват най-малко в продължение на 24 часа и могат да се наблюдават до 9 дни след прекратяване на 24-часова инфузия (вж. точка 4.4).

Опитът с повторно прилагане на левосимендан е ограничен. Опитът с едновременната употреба на вазоактивни продукти, включително инотропни (с изключение на дигоксин), също е ограничен. В програмата REVIVE е прилагана по-ниска натоварваща доза (6 микрограма/kg) при едновременно приложение на вазоактивни продукти в началото на лечението (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.1).

Контрол на терапията

В съответствие със съвременната медицинска практика по време на лечението е задължително да се проследяват показатели като ЕКГ, кръвно налягане и сърдечна честота и да се измерва отделянето на урина. Препоръчва се проследяване на тези параметри в продължение на най-малко 3 дни след края на инфузията или докато пациентът е клинично стабилен (вж. точка 4.4). При пациенти с леко до средно увредена бъбречна или чернодробна функция се препоръчва наблюдение в продължение на най-малко 5 дни.

Специални популации

Пациенти в напреднала възраст

Не е необходима промяна на дозата при пациенти в напреднала възраст.

Бъбречно увреждане

Левосимендан Калцекс трябва да се прилага внимателно при пациенти с леко до умерено увредена бъбречна функция. Левосимендан Калцекс не трябва да се прилага при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Левосимендан Калцекс трябва да се прилага внимателно при пациенти с леко до умерено увредена чернодробна функция, въпреки че не се налага коригиране на дозата при тези пациенти. Левосимендан Калцекс не трябва да се прилага при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Левосимендан Калцекс не трябва да се прилага при деца и юноши под 18-годишна възраст (вж. точки 4.4 и 5.2).

Начин на приложение

За интравенозно приложение.

Левосимендан Калцекс трябва да се разрежда преди приложение (вж. точка 6.6).

Инфузията е само за интравенозна употреба и може да се прилага по периферния или централния път.

В следната таблица (таблица 1) са посочени подробно скоростите за натоварваща и поддържаща инфузия на Левосимендан Калцекс с концентрация 0,05 mg/ml.



Таблица 1 Скорости на инфузия за 0,05 mg/ml препарат за инфузия на Левосимендан Калцекс

Тегло на пациента (kg)	Натоварващата доза се прилага като инфузия за 10 минути със скорост (ml/h), както следва		Скоростта на продължителна инфузия (ml/h)		
	Натоварваща доза 6 микрограма /kg	Натоварваща доза 12 микрограма /kg	0,05 микрограма/ kg/min	0,1 микрограма /kg/min	0,2 микрограма /kg/min
40	29	58	2	5	10
50	36	72	3	6	12
60	43	86	4	7	14
70	50	101	4	8	17
80	58	115	5	10	19
90	65	130	5	11	22
100	72	144	6	12	24
110	79	158	7	13	26
120	86	173	7	14	29

В следната таблица (таблица 2) са посочени подробно скоростите за натоварваща и поддържаща инфузия на Левосимендан Калцекс с концентрация 0,025 mg/ml.

Таблица 2 Скорости на инфузия за 0,025 mg/ml препарат за инфузия на Левосимендан Калцекс

Тегло на пациента (kg)	Натоварващата доза се прилага като инфузия за 10 минути със скорост (ml/h), както следва		Скоростта на продължителна инфузия (ml/h)		
	Натоварваща доза 6 микрограма /kg	Натоварваща доза 12 микрограма /kg	0,05 микрограма/ kg/min	0,1 микрограма /kg/min	0,2 микрограма /kg/min
40	58	115	5	10	19
50	72	144	6	12	24
60	86	173	7	14	29
70	101	202	8	17	34
80	115	230	10	19	38
90	130	259	11	22	43
100	144	288	12	24	48
110	158	317	13	26	53
120	173	346	14	29	58

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тежка хипотония и тахикардия (вж. точки 4.4 и 5.1).
- Значителни механични обструкции, засягащи пълненето или изпразването на камерите, или и двете.
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min).
- Тежко чернодробно увреждане.
- История на *Torsades de Pointes*.



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Първоначален хемодинамичен ефект на левосимендан може да е намаляване на систоличното и диастоличното артериално налягане, поради което левосимендан трябва да се прилага внимателно при пациенти с ниско изходно систолично и диастолично артериално налягане, както и при тези с риск от хипотония. Препоръчват се по-консервативни режими на дозиране при такива пациенти. Лекарите трябва да приспособят дозата и продължителността на терапията към състоянието и отговора на пациента (вж. точки 4.2, 4.5 и 5.1).

Налична тежка хиповолемия трябва да се коригира преди началото на инфузията с левосимендан. Ако се наблюдават значими промени в кръвното налягане или сърдечната честота, скоростта на инфузията трябва да се намали или инфузията да се преустанови.

Точната продължителност на хемодинамичните ефекти не е определена, въпреки това, хемодинамичните ефекти обикновено продължават 7-10 дни. Това се дължи отчасти на наличието на активни метаболити, които достигат максимални плазмени концентрации около 48 часа след спиране на инфузията. Препоръчва се неинвазивно проследяване в продължение на най-малко 4-5 дни след края на инфузията. Препоръчва се също проследяването на кръвното налягане да продължи, докато понижаването му достигне най-ниската стойност и то започне да се покачва отново, за което може да се нужни повече от 5 дни ако има някакви признаци за продължаващо понижаване на кръвното налягане, но може да бъде по-кратко от 5 дни, ако пациентът е клинично стабилен. При пациенти с леко до умерено увредена бъбречна или чернодробна функция, може да е необходим по-продължителен период на наблюдение.

Левосимендан трябва да се използва внимателно при пациенти с леко до умерено увредена бъбречна функция. Налични са ограничени данни за елиминирането на активните метаболити при пациенти с нарушения в бъбречната функция. Нарушената бъбречна функция може да доведе до повишени концентрации на активните метаболити, което може да доведе до по-изразен и продължителен хемодинамичен ефект (вж. точка 5.2).

Левосимендан трябва да се използва внимателно при пациенти с леко до умерено увредена чернодробна функция. Нарушената чернодробна функция може да доведе до продължително излагане на активните метаболити, което може да доведе до по-изразен и продължителен хемодинамичен ефект (вж. точка 5.2).

Вливането на левосимендан може да понижи концентрацията на калий в серума. Ето защо ниската серумна концентрация на калий трябва да се коригира преди прилагането на левосимендан, а серумният калий - да се следи по време на лечението.

Както при други лекарствени продукти за сърдечна недостатъчност, инфузията на левосимендан може да бъде придружена от понижаване на хемоглобина и хематокрита, при което се изисква внимание при пациенти, страдащи от исхемично сърдечно-съдово заболяване, съпроводено от анемия.

Вливането на левосимендан трябва да се използва много предпазливо при пациенти с тахикардия, предсърдно мъждене с бърз камерен отговор или потенциално животозастрашаващи аритмии.

Опитът с многократно приложение на левосимендан е ограничен.

Опитът при едновременна употреба на вазоактивни продукти, включително инотропни (с изключение на дигоксин), също е ограничен. Ползата и рискът трябва да бъдат оценени за отделния пациент.

Левосимендан трябва да се използва предпазливо и при внимателно проследяване с ЕКГ при пациенти с текуща коронарна исхемия, дълъг QT интервал независимо от произхода или когато се прилага едновременно с лекарствени продукти, които удължават QT интервала (вж. точка 4.9).



Употребата на левосимендан при кардиогенен шок не е проучена. Няма налична информация за употребата на левосимендан при следните заболявания: рестриктивна кардиомиопатия, хипертрофична кардиомиопатия, тежка недостатъчност на митралната клапа, разкъсване на миокарда, сърдечна тампонада, и инфаркт на дясната камера.

Левосимендан не трябва да се прилага при деца, тъй като има много ограничен опит от употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст (вж. точка 5.2).

Опитът с прилагане на левосимендан при пациенти със сърдечна недостатъчност и при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност, очакващи сърдечна трансплантация е ограничен.

Помощни вещества

Доза 20,86 mg (8,3 ml) от това лекарство, приложена на възрастен с тегло 70 kg ще доведе до експозиция на 93 mg/kg етанол, което може да предизвика покачване на концентрацията на алкохол в кръвта с около 15,5 mg/100 ml.

Тъй като това лекарство обикновено се прилага бавно в продължение на 24 часа, ефектите на алкохола може да са отслабени.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

В съответствие със съвременната медицинска практика левосимендан трябва да се използва с повишено внимание, когато се използва с други интравенозни вазоактивни лекарствени продукти поради потенциално повишен риск от хипотония (вж. точка 4.4).

Едновременното приложение на изосорбид мононитрат и левосимендан при здрави доброволци води до значително потенциране на ортостатична хипотония.

Не са наблюдавани фармакокинетични взаимодействия при популационен анализ на пациенти, получаващи дигоксин и инфузия на левосимендан. Инфузия на левосимендан може да се използва при пациенти, получаващи бета-блокери средства без загуба на ефикасността им.

Доказано е, че левосимендан е инхибитор на CYP2C8 *in vitro* и следователно не може да се изключи, че левосимендан може да увеличи експозицията на едновременно прилагани лекарства, които се метаболизират основно от CYP2C8. Следователно, когато е възможно, трябва да се избягва едновременното приложение на левосимендан с чувствителни субстрати на CYP2C8 като лоперамид, пиоглитазон, репаглинид и еналутамид.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма опит от прилагането на левосимендан при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Следователно, левосимендан трябва да се използва при бременни жени само ако очакваният ефект при майката надвишава възможните рискове за плода.

Кърмене

Информацията от постмаркетингова употреба при кърмещи жени показва, че активните метаболити на левосимендан OR-1896 и OR-1855 се екскретират в кърмата и се откриват в млякото най-малко 14 дни след началото на 24-часовата инфузия на левосимендан. Жените, получаващи левосимендан, не трябва да кърмят, за да избегнат потенциални нежелани сърдечно-съдови ефекти при кърмачето.

Фертилитет

Проучванията при животни показват токсични ефекти върху репродукцията (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



Неприложимо.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В плацебо-контролираните клинични проучвания за ОДЧН (програмата REVIVE), при 53 % от пациентите са наблюдавани нежелани реакции, най-честите от които са камерна тахикардия, хипотония и главоболие.

В добутамин-контролирано клинично проучване за ОДЧН (SURVIVE), при 18 % от пациентите са наблюдавани нежелани реакции, най-честите от които са камерна тахикардия, предсърдно мъждене, хипотония, камерни екстрасистולי, тахикардия и главоболие.

В следващата таблица (таблица 3) са представени нежеланите реакции, наблюдавани при 1 % или повече от пациентите по време на REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO, RUSSLAN, 300105, и 3001024 клинични проучвания. Ако честотата на което и да е конкретно събитие в индивидуално проучване е била по-голяма от тази, наблюдавана през другите проучвания, тогава по-високата честота се съобщава в таблицата.

Събитията, считани за поне евентуално свързани с левосимендан, се показват по системо-органен клас и честота, като се използват следните ограничения: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$).

Таблица 3 Обобщение на нежеланите реакции

SURVIVE клинично проучване, Програма REVIVE и обобщение на LIDO/RUSSLAN/300105/3001024 клинични проучвания

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Хипокалиемия
Психични нарушения	Чести	Безсъние
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Чести	Световъртеж
Сърдечни нарушения	Много чести	Камерна тахикардия
	Чести	Предсърдно мъждене
		Тахикардия
		Камерни екстрасистולי
		Сърдечна недостатъчност
		Миокардна исхемия
		Екстрасистולי
Съдови нарушения	Много чести	Хипотония
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Гадене
		Запек
		Диария
		Повръщане
Изследвания	Чести	Спад на хемоглобина

Постмаркетингови нежелани реакции

При постмаркетинговите наблюдения се съобщава за вентрикуларна фибриляция при пациенти, на които се е приложил левосимендан.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез



Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Предозирането на левосимендан може да предизвика хипотония и тахикардия. При клинични изпитвания с левосимендан хипотонията е успешно лекувана с вазопресори (напр. допамин при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност и норадреналин при пациенти след сърдечна операция). Прекомерното понижаване на налягането на сърдечно пълнене, което понижава ефекта на левосимендан, може да се лекува с парентерално вливане на течности. Високите дози (от или над 0,4 микрограма/kg/min) и инфузиите в продължение на 24 часа повишават сърдечната честота и понякога са свързани с удължаване на QT интервала. В случай на предозиране на левосимендан трябва да се предприемат непрекъснато наблюдение на ЕКГ, многократни определяния на серумните електролити и инвазивно хемодинамично наблюдение. Предозирането с левосимендан води до повишени плазмени концентрации на активния метаболит, което може да доведе до по-изразен и продължителен ефект върху сърдечната честота, изискващ съответно удължаване на периода на наблюдение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

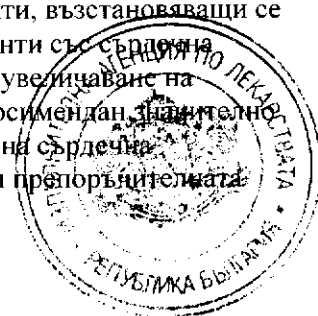
Фармакотерапевтична група: Сърдечна терапия, други кардиостимулатори, АТС код: C01CX08

Фармакодинамични ефекти

Левосимендан повишава калциевата чувствителност на контрактилни протеини посредством калций-зависимо свързване на сърдечния тропонин С. Левосимендан увеличава силата на съкращения, но не нарушава камерната релаксация. Освен това левосимендан отваря АТР-зависимите калиеви канали в гладкомускулните клетки на съдовата стена, като по този начин предизвиква вазодилатация на системните и коронарни резистентни артериоли и системните капацитетни венозни съдове. Левосимендан е селективен *in vitro* инхибитор на фосфодиестераза III. Значението на този ефект в терапевтични условия е неясно. При пациенти със сърдечна недостатъчност положителният инотропен и вазодилатиращ ефект на левосимендан водят до повишаване силата на съкращение и намаляване на пред- и след натоварване, без неблагоприятно повлияване на диастолната функция. Левосимендан активира блокирания миокард при пациенти след ПТКА (перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика) или тромболиза.

Хемодинамичните проучвания при здрави доброволци и при пациенти със стабилна и нестабилна сърдечна недостатъчност показват дозо-зависим ефект на левосимендан, прилаган интравенозно като натоварваща доза (3 микрограма/kg до 24 микрограма/kg) и непрекъсната инфузия (0,05 до 0,2 микрограма/kg/min). В сравнение с плацебо, левосимендан повишава сърдечния дебит, ударния обем, фракцията на изтласкване и сърдечната честота и намалява систоличното кръвно налягане, диастоличното кръвно налягане, пулмо-капиларното налягане, налягането в дясното предсърдие и периферно-съдовото съпротивление.

Инфузията с левосимендан увеличава коронарния кръвоток при пациенти, възстановяващи се от коронарна хирургия и подобрява перфузията на миокарда при пациенти със сърдечна недостатъчност. Тези благоприятни ефекти се постигат без значително увеличаване на консумацията на кислород на миокарда. Лечението с инфузията на левосимендан значително намалява циркулиращите нива на ендотелин-1 при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност. Той не увеличава плазмените нива на катехоламин при препоръчителната скорост на инфузия.



Клинични изпитвания при остра сърдечна недостатъчност

Левосимендан е проучен в клинични проучвания, включващи над 2800 пациенти със сърдечна недостатъчност. Ефикасността и безопасността на левосимендан за лечение на ОДСН са оценени в следните рандомизирани, двойно-слепи мултинационални клинични проучвания:

Програма REVIVE

REVIVE I

В двойно-сляпо, плацебо-контролирано пилотно проучване при 100 пациенти с ОДСН, които са получили 24-часова инфузия с левосимендан, е наблюдаван благоприятен отговор, измерен чрез клиничните съставни крайни точки спрямо групата на плацебо плюс стандартно лечение.

REVIVE II

В двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване при 600 пациенти, на които е приложена 10-минутна инфузия с натоварваща доза от 6-12 микрограма/kg, следвана от поддържаща инфузия на левосимендан, титриран стъпаловидно по протокол до 0,05-0,2 микрограма/kg/min в продължение на 24 часа, про което се наблюдава подобрене в клиничния статус на пациенти с ОДСН, при които задухът е персистирал и след прилагане на интравенозна диуретична терапия.

Клиничната програма REVIVE е предназначена да сравни ефективността на левосимендан върху стандартна терапия с плацебо плюс, стандартната терапия за лечение на ОДСН.

Критериите за включване са: пациенти, хоспитализирани по повод на ОДСН с левокамерна фракция на изтласкване, по-малка или равна на 35 % в рамките на последните 12 месеца, със задух в покой. Всички базисни терапии са разрешени, с изключение на интравенозния милринон. Критериите за изключване: тежко запушване на изходните пътища на двете камери, кардиогенен шок, систолично кръвно налягане от ≤ 90 mmHg или сърдечна честота ≥ 120 удара в минута (устойчиви в продължение на най-малко пет минути), или необходимост от механична вентилация.

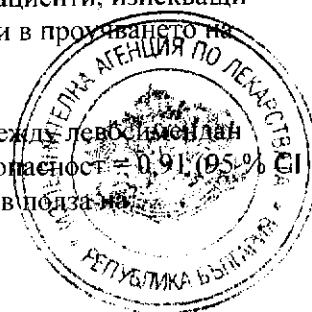
Резултатите от първичните крайни точки показват, че при по-голяма част от пациентите е отчетено подобрене, а при по-малка част от пациентите влошаване (p-value 0,015), като са оценявани клиничните съставни крайни точки, отразяваща трайно подобрене на клиничното състояние в три времеви точки: на 6-я час, на 24-я час и на петия ден. Натриуретичният пептид В-тип е бил значително понижен на 24-я час и на петия ден в опитната група спрямо групата на плацебо и стандартно лечение (p-value = 0,001).

В групата на левосимендан е регистрирана малко по-висока, макар и че статистически незначима честота на смъртен изход на 90-я ден в сравнение с контролната група (15 % спрямо 12 %). *Post hoc* анализът показва, че изходни стойности на систоличното кръвно налягане < 100 mmHg или диастоличното кръвно налягане < 60 mmHg са фактори, увеличаващи риска от смъртност.

SURVIVE

В двойно-сляпо, двойно-глухо, с паралелна група, многоцентрово проучване, сравняващо левосимендан спрямо добутамин оценява смъртността на 180 ден при 1327 пациенти с ОДСН, които изискват допълнителна терапия след незадоволителен отговор на интравенозни диуретици или вазодилататори. Популацията пациенти като цяло е подобна на пациентите в проучването REVIVE II. Включени са обаче пациенти без предишна анамнеза за сърдечна недостатъчност (напр. пациенти с остър миокарден инфаркт), както и пациенти, изискващи механична вентилация. Приблизително 90 % от пациентите са включени в проучването на базата на задух в покой.

Резултатите от SURVIVE не показват статистически значима разлика между левосимендан и добутамин по отношение на смъртността на 180 ден (Коефициент на опасност = 0,91 (95% CI [0,74, 1,13] p-value 0,401)). Има обаче разлика в смъртността на 5-я ден в полза на левосимендан (0,05% CI [0,01, 0,10] p-value 0,001).



левосимендан (4 % левосимендан спрямо 6 % добутамин). Тази разлика се наблюдава и по време на 31-дневния период (12 % левосимендан спрямо 14 % добутамин) и е най-видна при тези лица, които са получили базова терапия с бета-блокери. И в двете групи на лечение пациентите с ниско изходно кръвно налягане са имали по-високи нива на смъртност от тези с по-високо изходно кръвно налягане.

LIDO

Доказано е, че левосимендан води до дозозависимо увеличение на сърдечния дебит и ударния обем, както и дозозависимо намаляване на налягането на белодробната капилярна мрежа, на средното артериално налягане и общата периферна резистентност.

В едно двойно-сляпо многоцентрово проучване 203 пациенти с тежка нискодебитна сърдечна недостатъчност (фракция на изтласкване $\leq 0,35$, сърдечен индекс $< 2,5 \text{ l/min/m}^2$, налягане на белодробната капилярна мрежа НБКМ) $> 15 \text{ mmHg}$), нуждаещи се от инотропен стимулатор са получавали левосимендан (начална доза 24 микрограма/kg за 10 минути, последвана от непрекъсната инфузия от 0,1-0,2 микрограма/kg/min) или добутамин (5-10 микрограма/kg/min) в продължение на 24 часа. При 47 % от пациентите етологията на сърдечната недостатъчност е исхемична; 45 % са имали идиопатична дилатативна кардиомиопатия. При 76 % от пациентите е била на лице задъх в покой. Основните критерии за изключване включваха систолично кръвно налягане под 90 mmHg и сърдечна честота над 120 удара в минута. Непосредствената цел на лечението е била увеличаване на сърдечния дебит $\geq 30 \%$ и едновременно намаляване на НБКМ $\geq 25 \%$ за 24 часа. Това е постигнато при 28 % от лекуваните с левосимендан пациенти в сравнение с 15 % след лечението с добутамин ($p = 0,025$). При 68 % от пациентите със симптоматика, третирана с левосимендан, е постигнато подобрене на техните резултати за диспнея, в сравнение с 59 % след лечение с добутамин. Подобреното на резултатите от умората е съответно 63 % и 47 % след лечението с левосимендан и добутамин. Общата смъртност в рамките на 31 дни е била 7,8 % при пациенти, лекувани с левосимендан и 17 % при лекуваните с добутамин.

RUSLAN

В друго двойно-сляпо многоцентрово проучване, извършено предимно за оценка на безопасността, 504 пациенти с декомпенсирана сърдечна недостатъчност след остър инфаркт на миокарда, нуждаещи се от инотропни стимулатори, са лекувани с левосимендан или плацебо в продължение на 6 часа. Няма значителни разлики в честотата на хипотония и исхемия между двете групи на лечение.

Не е наблюдаван неблагоприятен ефект върху преживяемостта до 6 месеца при ретроспективен анализ на проучванията LIDO и RUSSLAN.

Клинични проучвания в сърдечната хирургия

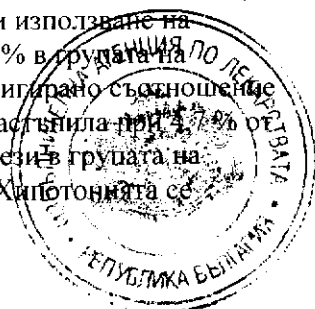
Две от най-големите плацебо-контролирани проучвания са представени по-долу.

LEVO-CTS

В двойно-сляпо плацебо-контролирано проучване при 882 пациенти, подложени на сърдечна операция, левосимендан (0,2 микрограма/kg/min за 60 min, последвано от 0,1 микрограма/kg/min за 23 часа) е започнато при индукцията на анестезия на пациенти с предоперативна левокамерна фракция на изтласкване по-малка или равна на 35 %.

Проучването не успя да отговори на съставните първични крайни точки. Главните крайни точки съдържащи четири компонента (смърт през ден 30, бъбречна-заместителна терапия през ден 30, периперативен миокарден инфаркт през ден 5, или използване на механично устройство за сърдечна помощ до ден 5) настъпили в 24,5 % в групата на пациенти лекувани с левосимендан и в 24,5 % в групата на плацебо (коригирана OR, 1,00; 99 % CI, 0,66 до 1,54).

Главните крайни точки съдържащи два компонента (смърт до ден 30 или използване на механично устройство за сърдечна помощ до ден 5) са настъпили в 13,1 % в групата на пациенти лекувани с левосимендан и в 11,4 % в групата на плацебо (коригирано съотношение на коефициентите, 1,18; 96 % CI, 0,76 до 1,82). На 90-ти ден смъртта е настъпила при 1,7 % от пациентите в групата на пациенти лекувани с левосимендан и 7,1 % от тези в групата на плацебо (некоригиран коефициент на риск, 0,64; 95 % CI, 0,37 до 1,13). Хипотонията се



наблюдава при 36 % в групата на пациенти лекувани с левосимендан и при 33 % в групата на плацебо. Предсърдно мъждене се наблюдава при 38 % в групата на пациенти лекувани с левосимендан и при 33 % в групата на плацебо.

LICORN

Започнато от изследовател, многоцентрово, рандомизирано, плацебо-контролирано, двойно-сляпо клинично проучване, включващо 336 възрастни пациенти с $LVEF \leq 40\%$ планирано да се подложи на коронарна артерия байпас присаждане (със или без клапан операция). Инфузия с левосимендан 0,1 микрограма/kg/min, без натоварваща доза, е прилагана в продължение на 24 часа след въвеждане на анестезия. Първичният изход е съставен от инфузия на катехоламин, продължаващ след 48 часа, необходимостта от устройства за механична помощ на кръвообращението в следоперативния период, или необходимостта от бъбречна заместителна терапия. Първичната крайна точка е настъпила при 52 % от пациентите лекувани с левосимендан и 61 % от пациентите с плацебо (абсолютна рискова разлика, -7 %; 95 % CI, -17 % до 3 %). Изчисленото 10 % намаляване на риска е свързано главно с необходимостта от инфузия с катехоламини за период от 48 часа. Смъртността при 180-я ден е наблюдавана при 8 % в групата на пациенти лекувани с левосимендан и 10 % в групата на плацебо. Хипотонията се наблюдава при 57 % в групата на пациенти лекувани с левосимендан и при 48 % в групата на плацебо. Предсърдно мъждене се наблюдава при 50 % в групата на пациенти лекувани с левосимендан и при 40 % в групата на плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

Общо

Фармакокинетиката на левосимендан е линейна в рамките на терапевтичните концентрации 0,05-0,2 микрограма/kg/min.

Разпределение

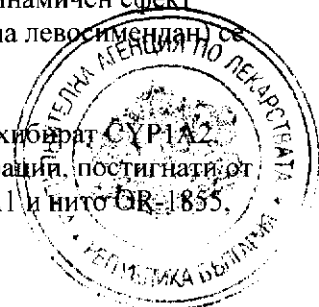
Обемът на разпределение на левосимендан (V_{ss}) е приблизително 0,2 l/kg. Левосимендан е 97-98 % обвързан с плазмените протеини, предимно с албумин. За активните метаболити (OR-1855 и OR-1896) средните стойности на свързване на протеините са съответно 39 % и 42 % при пациентите.

Биотрансформация

Левосимендан се разгражда напълно, като малки количества от непреработеното изходно вещество се излъчват в урината и или с изпражненията. Левосимендан се преработва предимно чрез конюгиране до циклични или N-ацетилвани цистеинилглицинови и цистеинови конюгати. Приблизително 5 % от дозата се преработва в червата чрез намаляване до аминоксифенилпиридазинон (OR-1855), който след реабсорбция се превръща от N-ацетилтрансферазата до активния метаболит OR-1896. Нивото на ацетиране е генетично определено. При бързите ацетилатори концентрацията на метаболита OR-1896 е малко по-висока, отколкото при бавните ацетилатори. Това обаче няма значение за клиничния хемодинамичен ефект при препоръчаните дози.

В системното кръвообращение единствените значими откриваеми метаболити след приложение на левосимендан са OR-1855 и OR-1896. Тези метаболити *in vivo* достигат равновесие, което е резултат от ацетиране и деацетиране при метаболитните пътища, които се управляват от N-acetyltransferase-2, полиморфен ензим. При бавни ацетилатори метаболита OR-1855 преобладава, докато при бързите ацетилатори преобладава метаболитът OR-1896. Сумата от експозициите за двата метаболита е подобна сред бавни и бързи ацетилатори и няма разлика в хемодинамичните ефекти между двете групи. Продължителният хемодинамичен ефект (с продължителност до 7-9 дни след прекратяване на 24-часова инфузия на левосимендан) се приписват на тези метаболити.

In vitro проучвания показват, че левосимендан, OR-1855 и OR-1896 не инхибират CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, или CYP3A4 в концентрации, постигнати от препоръчителната доза. В допълнение левосимендан не инхибира CYP1A1 и нито OR-1855.



нито OR-1896 инхибират CYP2C8 и CYP2C9. Доказано е, че левосимендан е инхибитор на CYP2C8 *in vitro* (вж. точка 4.5). Резултатите от проучванията за лекарствени взаимодействия при хора с варфарин, фелодипин, и итраконазол потвърждават, че левосимендан не инхибира CYP3A4 или CYP2C9, и метаболизмът на левосимендан не се влияе от CYP3A инхибиторите.

Елиминаране

Клирънсът е около 3,0 ml/min/kg, а полуживотът около 1 час. 54 % от дозата се излъчват в урината и 44 % се отделят с изпражненията. Повече от 95 % от дозата се отделя в рамките на една седмица. Незначителни количества (< 0,05 % от дозата) от дозата се излъчват в урината като непроменен левосимендан. Циркулиращите метаболити OR-1855 и OR-1896 се образуват и елиминират бавно. Пиковата плазмена концентрация се достига около 2 дни след прекратяване на инфузията на левосимендан. Полуживотите на метаболитите са около 75-80 часа. Активните метаболити на левосимендан, OR-1855 и OR-1896, претърпяват конюгация или бъбречна филтрация, и се отделят предимно в урината.

Специални популации

Деца и юноши

Левосимендан не трябва да се прилага при деца и юноши (вж. точка 4.4).

Ограничените данни показват, че фармакокинетиката на левосимендан след еднократна доза при деца (възраст от 3 месеца до 6 години) е подобна на тази при възрастни. Фармакокинетиката на активните метаболити не е изследвана при деца.

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на левосимендан е проучена при пациенти с различна степен на бъбречно увреждане, които нямат сърдечна недостатъчност. Експозицията на левосимендан е подобна при пациенти с леко до умерено увредена бъбречна функция и при пациенти, подложени на хемодиализа, докато експозицията на левосимендан може да бъде малко по-слаба при лица с тежко бъбречно увреждане.

В сравнение с резултатите получени при здрави лица, концентрацията на несвързаните фракции на левосимендан слабо се покачва, а AUCs на метаболитите (OR-1855 и OR-1896) са до 170 % по-високи при лица с тежко бъбречно увреждане и при пациенти, подложени на хемодиализа. Очаква се ефектите на леко и умерено бъбречно увреждане върху фармакокинетиката на OR-1855 и OR-1896 да бъдат по-малки от тези на тежко бъбречно увреждане.

Левосимендан не подлежи на диализа, докато OR-1855 и OR-1896 подлежат, клирънсите при диализа са ниски (приблизително 8-23 ml/min) и общият ефект от 4-часова процедура на диализа върху общата експозиция на тези метаболити е малка.

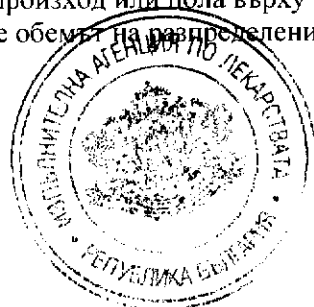
Чернодробно увреждане

Не са открити разлики във фармакокинетиката както и в свързването на левосимендан с плазмените белтъци при лица с лека или умерена изразена цироза спрямо здрави индивиди.

Фармакокинетиката на левосимендан, OR-1855 и OR-1896 са сходни между здрави участници и участници с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh Class B), с изключение на това, че елиминационните полуживоти на OR-1855 и OR-1896 са леко продължителни при лица с умерено чернодробно увреждане.

Популационният анализ не показва ефекти на възрастта, етническия произход или пола върху фармакокинетиката на левосимендан. Същият анализ обаче разкри, че обеми на разпределение и общият клирънс са зависими от теглото.

5.3 Предклинични данни за безопасност



Обичайните проучвания за обща токсичност и генотоксичност не са показали особени рискове за хора при краткосрочна употреба.

При проучвания при животни левосимендан не е имал тератогенен ефект, но причинява общо намаляване на степента на вкостяване при ембриони на плъхове и зайци, както и отклонения в образуването на супраокипиталната кост при заека. Когато се прилага преди и по време на ранна бременност, левосимендан намалява плодовитостта (намалява броя на жълтите тела и на имплантациите) и проявява токсичност върху развитието на зародиша (понижава зародишите и увеличава броя на ранните резорбции и постимплантационни загуби на плода) при женските плъхове. Ефектите са наблюдавани при клинични нива на експозиция. При проучвания при животни е установено излъчване на левосимендан в кърмата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Повидон К 12
Лимонена киселина
Безводен етанол

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти или разредители с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

18 месеца

Срок на годност след разреждане

Химическата и физическата стабилност при употреба е била установена за 24 часа при температура от 2-8 °C и 25 °C.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използват незабавно. Ако не се използват веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не могат да надвишават повече от 24 часа при температура от 2 до 8 °C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).

Цветът на концентрата може да се промени към оранжево по време на съхранението, но това не означава загуба на активност и продуктът може да се използва до посочения срок на годност, ако са спазени указанията за съхранение.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

5 ml разтвор във флакон от безцветно стъкло, затворен с бромобутилова гумена запушалка с пластмасова flip-off капачка и алуминиева обкатка. Флаконите са опаковани във външни картонени кутии.

Опаковки: 1 или 4 флакона

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.



6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Само за еднократна употреба.

Лекарственият продукт трябва да бъде визуално инспектиран преди употреба. Трябва да се използват само бистри разтвори, свободни от частици.

След отваряне на лекарственият продукт, той трябва да се използва незабавно. Всяко останало съдържание трябва да се изхвърли.

Левосимендан Калцекс 2,5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор не трябва да се разрежда в по-висока концентрация от 0,05 mg/ml, както е указано по-долу, в противен случай може да възникне опалесценция и преципитация.

За приготвяне на инфузионен разтвор с концентрация 0,025 mg/ml се смесват 5 ml Левосимендан Калцекс 2,5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор с 500 ml 5 % глюкоза или 0,9 % инфузионен разтвор на натриев хлорид.

За приготвяне на инфузионен разтвор с концентрация 0,05 mg/ml се смесват 10 ml Левосимендан Калцекс 2,5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор с 500 ml 5 % глюкоза или 0,9 % инфузионен разтвор на натриев хлорид.

Що се отнася до всички парентерални лекарствени продукти, проверете разределения разтвор визуално за видими частици и промяна в цвета преди приложение.

Следните лекарствени продукти могат да се дават едновременно с левосимендан в свързан интравенозен път:

- Фуросемид 10 mg/ml
- Дигоксин 0,25 mg/ml
- Глицерил тринитрат 0,1 mg/ml.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AS KALCEKS

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

Тел.: +371 67083320

Имейл: kalceks@kalceks.lv

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №: 20220259

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20. 09. 2022

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

