

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Levosimendan Win Medica 2,5 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml του πυκνού διαλύματος περιέχει 2,5 mg λεβοσιμεντάνης.

Ένα φιαλίδιο των 5 ml περιέχει 12,5 mg λεβοσιμεντάνης.

Έκδοχο με γνωστή δράση: Αιθανόλη.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 785 mg/ml, δηλαδή 98 % κατ' όγκο αιθανόλης (αλκοόλης).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Το πυκνό διάλυμα είναι ένα διαυγές κίτρινο ή πορτοκαλί διάλυμα προς αραιώση πριν από τη χορήγηση.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Levosimendan Win Medica ενδείκνυται για τη βραχεία θεραπεία της οξείας μη αντιρροπούμενης σοβαρής χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας (ADHF) σε καταστάσεις όπου η συμβατική θεραπεία δεν επαρκεί και σε περιπτώσεις όπου θεωρείται κατάλληλη η ινóτροπη υποστήριξη (βλ. παράγραφο 5.1).

Το Levosimendan Win Medica ενδείκνυται σε ενήλικες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Levosimendan Win Medica προορίζεται αποκλειστικά για ενδονοσοκομειακή χρήση. Πρέπει να χορηγείται σε νοσοκομειακές μονάδες με κατάλληλο εξοπλισμό παρακολούθησης και εμπειρία στη χρήση ινóτροπων παραγόντων.

Δοσολογία

Η δόση και η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να εξατομικεύονται σύμφωνα με την κλινική κατάσταση και την απόκριση του ασθενή.

Η αγωγή θα πρέπει να αρχίζει με δόση εφόδου 6-12 μικρογραμμάρια/kg που εγχέεται σε διάστημα 10 λεπτών, ακολουθούμενη από μια συνεχή έγχυση 0,1 μικρογραμμάρια/kg/min (βλ. παράγραφο 5.1). Η χαμηλότερη δόση εφόδου των 6 μικρογραμμάρια/kg συνιστάται σε ασθενείς υπό ταυτόχρονη ενδοφλέβια χορήγηση αγγειοδιασταλτικών ή ινóτροπων ή αμφοτέρων κατά την έναρξη της έγχυσης. Υψηλότερες δόσεις εφόδου εντός αυτού του εύρους θα επιτύχουν ισχυρότερη αιμοδυναμική απόκριση αλλά ενδέχεται να συνοδεύονται από παροδικά αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών. Η απόκριση του ασθενή πρέπει να αξιολογείται με τη δόση εφόδου ή εντός 30 έως 60 λεπτών από τη ρύθμιση της δόσης και όπως ενδείκνυται κλινικά. Εφόσον η απόκριση κρίνεται υπερβολική (υπόταση, ταχυκαρδία), ο ρυθμός της έγχυσης μπορεί να ελαττώνεται στα 0,05 μικρογραμμάρια/kg/min ή η έγχυση να διακόπτεται (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν η αρχική δόση

είναι ανεκτή και εάν απαιτείται ενίσχυση του αιμοδυναμικού αποτελέσματος, ο ρυθμός της έγχυσης μπορεί να αυξηθεί σε 0,2 μικρογραμμάρια/kg/min.

Η συνιστώμενη διάρκεια έγχυσης σε ασθενείς με οξεία μη αντιρροπούμενη σοβαρή χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια είναι 24 ώρες. Δεν έχουν παρατηρηθεί σημεία ανάπτυξης ανοχής ή φαινόμενα ενισχυμένης αντίδρασης (rebound) μετά από τη διακοπή της έγχυσης του Levosimendan Win Medica. Οι αιμοδυναμικές επιδράσεις παραμένουν επί τουλάχιστον 24 ώρες και μπορεί να είναι εμφανείς μέχρι και 9 ημέρες μετά τη διακοπή μίας 24ωρης έγχυσης (βλ. παράγραφο 4.4).

Η εμπειρία από επαναλαμβανόμενη χορήγηση της λεβοσιμεντάνης είναι περιορισμένη. Η εμπειρία από ταυτόχρονη χρήση άλλων αγγειοδραστικών παραγόντων συμπεριλαμβανομένων των ινóτροπων (εκτός της διγοξίνης) είναι περιορισμένη. Στο πρόγραμμα REVIVE χορηγήθηκε μικρότερη δόση εφόδου (6 μικρογραμμάρια/kg) με αρχική ταυτόχρονη χρήση αγγειοδραστικών παραγόντων (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.1).

Παρακολούθηση της θεραπείας

Σύμφωνα με την ισχύουσα ιατρική πρακτική, κατά τη διάρκεια της θεραπείας πρέπει να παρακολουθούνται το ΗΚΓ, η αρτηριακή πίεση και η καρδιακή συχνότητα και να διενεργείται μέτρηση των αποβαλλόμενων ούρων. Συνιστάται παρακολούθηση των παραμέτρων αυτών για τουλάχιστον 3 ημέρες μετά από το τέλος της έγχυσης ή μέχρι ο ασθενής να είναι κλινικά σταθερός (βλ. παράγραφο 4.4). Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία συνιστάται παρακολούθηση για τουλάχιστον 5 ημέρες.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Νεφρική δυσλειτουργία

Το Levosimendan Win Medica πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Το Levosimendan Win Medica δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Levosimendan Win Medica πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία αν και δεν φαίνεται να είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης στους ασθενείς αυτούς. Το Levosimendan Win Medica δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Levosimendan Win Medica δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Το Levosimendan Win Medica πρέπει να αραιώνεται πριν από τη χορήγηση (βλ. παράγραφο 6.6).

Η έγχυση προορίζεται μόνο για ενδοφλέβια χρήση και μπορεί να χορηγείται μέσω περιφερικής ή κεντρικής οδού.

Ο πίνακας που ακολουθεί παρέχει λεπτομερώς τους ρυθμούς έγχυσης του διαλύματος προς έγχυση Levosimendan Win Medica 0,05 mg/ml τόσο για τις δόσεις εφόδου όσο και για τις δόσεις συντήρησης:

Βάρος ασθενή (kg)	Η δόση εφόδου χορηγείται ως έγχυση σε διάστημα 10 λεπτών σύμφωνα με τον ακόλουθο ρυθμό έγχυσης (ml/h)		Ρυθμός συνεχούς έγχυσης (ml/h)		
			0,05 μικρογραμμάρια/kg/λεπτό	0,1 μικρογραμμάρια/kg/λεπτό	0,2 μικρογραμμάρια/kg/λεπτό
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

Ο πίνακας που ακολουθεί παρέχει λεπτομερώς τους ρυθμούς έγχυσης του διαλύματος προς έγχυση Levosimendan Win Medica 0,025 mg/ml τόσο για τις δόσεις εφόδου όσο και για τις δόσεις συντήρησης:

Βάρος ασθενή (kg)	Η δόση εφόδου χορηγείται ως έγχυση σε διάστημα 10 λεπτών σύμφωνα με τον ακόλουθο ρυθμό έγχυσης (ml/h)		Ρυθμός συνεχούς έγχυσης (ml/h)		
			0,05 μικρογραμμάρια/kg/λεπτό	0,1 μικρογραμμάρια/kg/λεπτό	0,2 μικρογραμμάρια/kg/λεπτό
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 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Σοβαρή υπόταση και ταχυκαρδία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).
- Σημαντικές μηχανικές αποφράξεις που επηρεάζουν την πλήρωση ή την παροχή των κοιλιών ή αμφοτέρα.

- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min)
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.
- Ιστορικό κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (Torsades de Pointes).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μία αρχική αιμοδυναμική επίδραση της λεβοσιμεντάνης μπορεί να είναι μια μείωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης, ως εκ τούτου, η λεβοσιμεντάνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με αρχική χαμηλή συστολική ή διαστολική αρτηριακή πίεση ή σε εκείνους που διατρέχουν κίνδυνο για υποτασικά επεισόδια. Σε αυτούς τους ασθενείς συνιστώνται πιο συντηρητικά δοσολογικά σχήματα. Οι ιατροί πρέπει να προσαρμόζουν τη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας με βάση την κατάσταση και την απόκριση του ασθενή (βλ. παραγράφους 4.2, 4.5 και 5.1).

Πριν από την έγχυση της λεβοσιμεντάνης θα πρέπει να διορθώνεται η σοβαρή υποογκαιμία. Εάν παρατηρηθούν υπερβολικές μεταβολές στην αρτηριακή πίεση ή τον καρδιακό ρυθμό, θα πρέπει να μειωθεί ο ρυθμός έγχυσης ή να διακοπεί η έγχυση.

Η ακριβής διάρκεια όλων των αιμοδυναμικών επιδράσεων δεν έχει καθοριστεί, ωστόσο, οι αιμοδυναμικές επιδράσεις γενικά διαρκούν επί 7-10 ημέρες. Αυτό, εν μέρει οφείλεται στην παρουσία δραστικών μεταβολιτών, των οποίων η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνεται περίπου 48 ώρες αφότου σταματήσει η έγχυση. Συνιστάται μη επεμβατική παρακολούθηση για τουλάχιστον 4-5 ημέρες μετά το τέλος της έγχυσης. Συνιστάται η συνέχιση της παρακολούθησης μέχρι την επίτευξη της μέγιστης μείωσης της αρτηριακής πίεσης και της επανεμφάνισης της αύξησης της αρτηριακής πίεσης και ενδέχεται να χρειάζεται παρακολούθηση μεγαλύτερη των 5 ημερών εφόσον υπάρχουν σημεία συνεχιζόμενης μείωσης της αρτηριακής πίεσης, αλλά μπορεί να είναι μικρότερη των 5 ημερών εφόσον ο ασθενής είναι κλινικά σταθερός. Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία ενδέχεται να απαιτείται μία παρατεταμένη περίοδος παρακολούθησης.

Το Levosimendan Win Medica θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία είναι διαθέσιμα περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την αποβολή των δραστικών μεταβολιτών. Η μειωμένη νεφρική λειτουργία ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις των δραστικών μεταβολιτών, με ενδεχόμενο αποτέλεσμα μια περισσότερο ενισχυμένη και παρατεταμένη αιμοδυναμική επίδραση (βλ. παράγραφο 5.2).

Το Levosimendan Win Medica θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η μειωμένη ηπατική λειτουργία ενδέχεται να οδηγήσει σε παρατεταμένη έκθεση στους δραστικούς μεταβολίτες, με ενδεχόμενο αποτέλεσμα μια περισσότερο ενισχυμένη και παρατεταμένη αιμοδυναμική επίδραση (βλ. παράγραφο 5.2).

Η έγχυση του Levosimendan Win Medica ενδέχεται να προκαλέσει μείωση της συγκέντρωσης του καλίου στον ορό. Ως εκ τούτου, χαμηλές συγκεντρώσεις καλίου στον ορό θα πρέπει να διορθώνονται πριν από τη χορήγηση του Levosimendan Win Medica, και το κάλιο του ορού να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Όπως συμβαίνει και με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για την καρδιακή ανεπάρκεια, η έγχυση του Levosimendan Win Medica μπορεί να συνοδεύεται από μειώσεις της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη και απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο και συνυπάρχουσα αναιμία.

Η έγχυση του Levosimendan Win Medica πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς με ταχυκαρδία, κοιλιακή μαρμαρυγή με ταχεία κοιλιακή ανταπόκριση ή δυνητικώς απειλητικές για τη ζωή αρρυθμίες.

Η εμπειρία από επαναλαμβανόμενη χορήγηση της λεβοσιμεντάνης είναι περιορισμένη. Η εμπειρία από ταυτόχρονη χρήση άλλων αγγειοδραστικών παραγόντων συμπεριλαμβανομένων των ινóτροπων (εκτός της διγοξίνης) είναι περιορισμένη. Το όφελος και ο κίνδυνος θα πρέπει να αξιολογούνται για κάθε ασθενή ξεχωριστά.

Το Levosimendan Win Medica πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και υπό στενή παρακολούθηση του ΗΚΓ σε ασθενείς με εξελισσόμενη στεφανιαία ισχαιμία, παράταση του διαστήματος QTc

ανεξαρτήτως αιτιολογίας, ή όταν χορηγείται ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QTc (βλ. παράγραφο 4.9).

Η χρήση της λεβοσιμεντάνης στην καρδιογενή καταπληξία δεν έχει μελετηθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Levosimendan Win Medica στις ακόλουθες διαταραχές: περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια, υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, βαριά ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας, ρήξη μυοκαρδίου, καρδιακός επιπωματισμός και έμφραγμα δεξιάς κοιλίας.

Το Levosimendan Win Medica δεν θα πρέπει να χορηγείται σε παιδιά καθώς υπάρχει πολύ περιορισμένη εμπειρία από τη χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών (βλ. παράγραφο 5.2).

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από τη χρήση του Levosimendan Win Medica σε βαριά καρδιακή ανεπάρκεια σε ασθενείς που αναμένουν μεταμόσχευση καρδιάς.

Αυτό το φάρμακο περιέχει 3.925 mg αλκοόλης (άνδρης αιθανόλης) σε κάθε φιαλίδιο των 5 ml, που είναι ισοδύναμη με περίπου 98% κατ' όγκο. Η ποσότητα σε ένα φιαλίδιο των 5 ml αυτού του φαρμάκου είναι ισοδύναμη με 99,2 ml μύρας ή 41,3 ml κρασιού.

Επιβλαβές για όσους πάσχουν από αλκοολισμό.

Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες, παιδιά και ομάδες υψηλού κινδύνου, όπως ασθενείς με ηπατική νόσο ή επιληψία. Η ποσότητα της αλκοόλης σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να αλλάξει τις επιδράσεις άλλων φαρμάκων.

Επειδή αυτό το φάρμακο συνήθως δίνεται αργά σε διάστημα 24 ωρών, οι επιδράσεις της αλκοόλης μπορεί να μειωθούν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Σύμφωνα με την ισχύουσα ιατρική πρακτική, η λεβοσιμεντάνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή όταν χορηγείται με άλλα ενδοφλέβια αγγειοδραστικά φαρμακευτικά προϊόντα λόγω του ενδεχόμενου αυξημένου κινδύνου για υπόταση (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε ανάλυση πληθυσμού ασθενών που ελάμβαναν διγοξίνη και υποβάλλονταν σε έγχυση με Levosimendan Win Medica δεν παρατηρήθηκαν φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις. Η έγχυση του Levosimendan Win Medica μπορεί να εφαρμοστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν βήτα-αποκλειστές χωρίς απώλεια της αποτελεσματικότητας. Συγχορήγηση μονονιτρικού ισοσορβίτη και λεβοσιμεντάνης σε υγιείς εθελοντές επέφερε σημαντική ενίσχυση της ορθοστατικής υποτασικής απόκρισης.

Έχει δειχθεί ότι η λεβοσιμεντάνη είναι αναστολέας του CYP2C8 in vitro και συνεπώς δεν μπορεί να αποκλειστεί το ότι η λεβοσιμεντάνη δύναται να αυξήσει την έκθεση σε φάρμακα που χορηγούνται ταυτόχρονα και μεταβολίζονται κυρίως από το CYP2C8. Επομένως, η συγχορήγηση της λεβοσιμεντάνης με ευαίσθητα υποστρώματα του CYP2C8 όπως η λοπεραμίδη, η πιογλιταζόνη, η ρεπαγλινίδη και η ενζαλουταμίδη θα πρέπει να αποφεύγεται όπου είναι δυνατόν.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση της λεβοσιμεντάνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έδειξαν τοξικές επιδράσεις στην αναπαραγωγή (βλ. παράγραφο 5.3). Ως εκ τούτου, η λεβοσιμεντάνη πρέπει να χρησιμοποιείται σε έγκυες γυναίκες μόνο εάν τα οφέλη για τη μητέρα αντισταθμίζουν τους ενδεχόμενους κινδύνους για το έμβρυο.

Θηλασμός

Πληροφορίες από τη χρήση μετά την κυκλοφορία του προϊόντος σε γυναίκες που θηλάζουν δεικνύουν ότι οι δραστικοί μεταβολίτες της λεβοσιμεντάνης, OR-1896 και OR-1855, απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα και ανιχνεύθηκαν στο γάλα για τουλάχιστον 14 ημέρες μετά την έναρξη της 24ωρης έγχυσης λεβοσιμεντάνης. Οι γυναίκες που λαμβάνουν λεβοσιμεντάνη δεν πρέπει να θηλάζουν προκειμένου να αποφεύγονται δυνητικές καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες στο βρέφος.

Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει τοξικές επιδράσεις στην αναπαραγωγή (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν εφαρμόζεται.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες για την οξεία μη αντιρροπούμενη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (ADHF) (πρόγραμμα REVIVE), το 53% των ασθενών εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες, οι συχνότερες των οποίων ήταν κοιλιακή ταχυκαρδία, υπόταση και κεφαλαλγία.

Σε μία ελεγχόμενη με δοβουταμίνη κλινική μελέτη (SURVIVE) για την οξεία μη αντιρροπούμενη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (ADHF), το 18% των ασθενών εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες, οι συχνότερες των οποίων ήταν κοιλιακή ταχυκαρδία, κολπική μαρμαρυγή, υπόταση, κοιλιακές έκτακτες συστολές, ταχυκαρδία και κεφαλαλγία.

Ο ακόλουθος πίνακας περιγράφει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε ποσοστό ασθενών 1% ή μεγαλύτερο κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO, RUSSLAN, 300105 και 3001024. Εάν η συχνότητα εμφάνισης κάποιου συγκεκριμένου περιστατικού σε μία μεμονωμένη μελέτη ήταν μεγαλύτερη από αυτή που παρατηρήθηκε στις άλλες μελέτες, τότε αναφέρεται η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης στον πίνακα.

Τα περιστατικά που θεωρούνται τουλάχιστον πιθανώς συσχετιζόμενα με τη λεβοσιμεντάνη παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και ανά συχνότητα εμφάνισης, χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)

Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)

Πίνακας 3

Περίληψη των Ανεπιθύμητων Ενεργειών

Κλινική Μελέτη SURVIVE, Πρόγραμμα REVIVE και

Κλινικές Μελέτες LIDO/RUSSLAN/300105/3001024, συνδυασμένες

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Προτιμώμενος όρος
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές	Υποκαλιαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία
	Συχνές	Ζάλη
Καρδιακές διαταραχές	Πολύ συχνές	Κοιλιακή Ταχυκαρδία
	Συχνές	Κολπική Μαρμαρυγή
		Ταχυκαρδία
		Κοιλιακές Έκτακτες Συστολές
		Καρδιακή Ανεπάρκεια
		Ισχαιμία Μυοκαρδίου
Έκτακτες Συστολές		
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές	Υπόταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές	Ναυτία Δυσκοιλιότητα Διάρροια Εμετος
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Μειωμένη Αιμοσφαιρίνη

Ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία:

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία, αναφέρθηκε κοιλιακή μαρμαρυγή σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε λεβοσιμεντάνη.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς.

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 213 2040380/337

Φαξ: + 30 210 6549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία

Τηλ: + 357 22608607

Φαξ: + 357 22608669

Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Υπέρβαση της δοσολογίας του Levosimendan Win Medica μπορεί να προκαλέσει υπόταση και ταχυκαρδία. Σε κλινικές μελέτες με λεβοσιμεντάνη, η υπόταση αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με αγγειοσυσπαστικά (π.χ. ντοπαμίνη σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και νοραδρεναλίνη σε ασθενείς μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση). Υπερβολικές μειώσεις στις καρδιακές πιέσεις πλήρως ενδέχεται να περιορίσουν την απόκριση στο Levosimendan Win Medica και μπορούν να αντιμετωπιστούν με παρεντερική χορήγηση υγρών. Υψηλές δόσεις (0,4 μικρογραμμάρια/kg/min ή άνω) και εγχύσεις πέραν των 24 ωρών αυξάνουν την καρδιακή συχνότητα και σχετίζονται μερικές φορές με παράταση του διαστήματος QTc. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας του Levosimendan Win Medica, θα πρέπει να εφαρμόζονται συνεχής παρακολούθηση του ΗΚΓ, επαναλαμβανόμενες μετρήσεις των ηλεκτρολυτών ορού και επεμβατική αιμοδυναμική παρακολούθηση. Υπερδοσολογία με Levosimendan Win Medica οδηγεί σε αύξηση των συγκεντρώσεων του δραστικού μεταβολίτη στο πλάσμα, η οποία μπορεί να επιφέρει μια πιο έντονη και παρατεταμένη επίδραση στην καρδιακή συχνότητα που απαιτεί αντίστοιχη παράταση του χρόνου παρακολούθησης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλοι καρδιακοί διεγέρτες (ευαισθητοποιητές ασβεστίου), κωδικός ATC: C01CX08

Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η λεβοσιμεντάνη ενισχύει την ευαισθησία των συσταλτικών πρωτεϊνών στο ασβέστιο δεσμεύοντας την καρδιακή τροπονίνη C κατά εξαρτώμενο από το ασβέστιο τρόπο. Η λεβοσιμεντάνη αυξάνει την συσταλτική ισχύ αλλά δεν επηρεάζει την κοιλιακή χάλαση. Επιπρόσθετα, η λεβοσιμεντάνη ανοίγει διαύλους καλίου ευαίσθητους στο ATP στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων, επάγοντας έτσι την αγγειοδιαστολή των συστηματικών και στεφανιαίων αρτηριακών αντιστάσεων καθώς και των

συστηματικών φλεβικών δεξαμενών. Η λεβοσιμεντάνη είναι εκλεκτικός αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης III *in vitro*. Σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις η σημασία αυτού του μηχανισμού είναι ασαφής. Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, οι θετικές ινότροπες και αγγειοδιασταλτικές δράσεις της λεβοσιμεντάνης επιφέρουν αύξηση της συσταλτικής ισχύος και μείωση τόσο του προφορτίου όσο και του μεταφορτίου, χωρίς να επιδρούν αρνητικά στη διαστολική λειτουργία. Η λεβοσιμεντάνη ενεργοποιεί το απενεργοποιημένο μυοκάρδιο σε ασθενείς μετά από αγγειοπλαστική στεφανιαίων αρτηριών (PTCA) ή θρομβόλυση.

Αιμοδυναμικές μελέτες σε υγιείς εθελοντές και σε ασθενείς με σταθερή και ασταθή καρδιακή ανεπάρκεια έδειξαν μία δοσοεξαρτώμενη δράση της λεβοσιμεντάνης όταν χορηγείται ενδοφλεβίως ως δόση εφόδου (3 μικρογραμμάρια/kg έως 24 μικρογραμμάρια/kg) και ως συνεχής έγχυση (0,05 έως 0,2 μικρογραμμάρια/kg ανά λεπτό). Συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, η λεβοσιμεντάνη αύξησε την καρδιακή παροχή, τον όγκο παλμού, το κλάσμα εξώθησης και τον καρδιακό ρυθμό και ελάττωσε τη συστολική αρτηριακή πίεση, τη διαστολική αρτηριακή πίεση, την πίεση ενσφήνωσης πνευμονικών τριχοειδών, την πίεση του δεξιού κόλπου και την περιφερική αγγειακή αντίσταση.

Η έγχυση της λεβοσιμεντάνης αυξάνει τη ροή αίματος στα στεφανιαία αγγεία ασθενών που ανηήπτον από χειρουργική επέμβαση στεφανιαίων και βελτιώνει την αιμάτωση του μυοκαρδίου σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Τα οφέλη αυτά επιτυγχάνονται χωρίς σημαντική αύξηση της κατανάλωσης οξυγόνου από το μυοκάρδιο. Η θεραπεία με έγχυση της λεβοσιμεντάνης ελαττώνει σημαντικά τα κυκλοφορούντα επίπεδα ενδοθηλίνης-1 σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Στους συνιστώμενους ρυθμούς έγχυσης δεν αυξάνει τα επίπεδα κατεχολαμινών στο πλάσμα.

Κλινικές Μελέτες στην οξεία καρδιακή ανεπάρκεια

Η λεβοσιμεντάνη έχει αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες στις οποίες εντάχθηκαν πάνω από 2.800 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της λεβοσιμεντάνης για τη θεραπεία της οξείας μη αντιρροπούμενης χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας (ADHF) αξιολογήθηκαν στις ακόλουθες τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, πολυεθνικές κλινικές μελέτες:

Πρόγραμμα REVIVE

REVIVE I

Σε μία διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο πιλοτική μελέτη σε 100 ασθενείς με οξεία μη αντιρροπούμενη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (ADHF) που έλαβαν μια 24ωρη έγχυση λεβοσιμεντάνης, παρατηρήθηκε ευνοϊκή απόκριση στους ασθενείς που έλαβαν λεβοσιμεντάνη όπως αυτή μετρήθηκε βάσει του σύνθετου κλινικού καταληκτικού σημείου συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και συνήθη θεραπεία.

REVIVE II

Μία διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κύρια μελέτη σε 600 ασθενείς που έλαβαν για 10 λεπτά μία δόση εφόδου 6-12 μικρογραμμάρια/kg ακολουθούμενη από σταδιακή τιτλοποίηση της λεβοσιμεντάνης καθορισμένη βάσει πρωτοκόλλου σε 0,05-0,2 μικρογραμμάρια/kg/λεπτό για έως και 24 ώρες κατέδειξε όφελος στην κλινική κατάσταση των ασθενών με ADHF που παρέμεναν δυσπνοιικοί μετά από ενδοφλέβια χορήγηση διουρητικής αγωγής.

Το κλινικό πρόγραμμα REVIVE σχεδιάστηκε για να συγκρίνει την αποτελεσματικότητα της λεβοσιμεντάνης συν της συνήθους θεραπείας και του εικονικού φαρμάκου συν της συνήθους θεραπείας στην αντιμετώπιση της ADHF.

Τα κριτήρια εισαγωγής περιελάμβαναν ενδονοσοκομειακούς ασθενείς με ADHF, κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας μικρότερο ή ίσο του 35% τους τελευταίους 12 μήνες και δύσπνοια σε φάση ηρεμίας. Με εξαίρεση την ενδοφλέβια μιλρινόνη, κάθε θεραπεία κατά την έναρξη της μελέτης ήταν επιτρεπτή. Τα κριτήρια αποκλεισμού περιελάμβαναν σοβαρού βαθμού απόφραξη των χώρων εξόδου των κοιλιών, καρδιογενή καταπληξία, συστολική αρτηριακή πίεση ≤ 90 mmHg ή καρδιακό ρυθμό ≥ 120 παλμούς ανά λεπτό (που παρέμεναν για τουλάχιστον πέντε λεπτά) ή απαίτηση για μηχανικό αερισμό.

Τα αποτελέσματα του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου έδειξαν ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών κατηγοριοποιήθηκαν ως βελτιωμένοι με ένα μικρότερο ποσοστό ασθενών να κατηγοριοποιούνται ως επιδεινούμενοι (τιμή $p = 0,015$) όπως μετρήθηκαν βάσει ενός σύνθετου κλινικού καταληκτικού σημείου που αντικατοπτρίζει το συνεχές όφελος στην κλινική κατάσταση σε τρία χρονικά σημεία: έξι ώρες, 24 ώρες και πέντε ημέρες. Το νατριουρητικό πεπτίδιο τύπου-B (BNP) μειώθηκε σημαντικά έναντι του εικονικού φαρμάκου και της συνήθους θεραπείας στις 24 ώρες και μέχρι τις πέντε ημέρες (τιμή $p=0,001$).

Η ομάδα λεβοσιμεντάνης είχε ένα ελαφρώς αυξημένο, εν τούτοις μη στατιστικά σημαντικό, ποσοστό θανάτων συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου στις 90 ημέρες (15% έναντι 12%). Οι μεταγενέστερες (post-hoc) αναλύσεις προσδιόρισαν τη συστολική αρτηριακή πίεση < 100 mmHg ή τη διαστολική αρτηριακή πίεση < 60 mmHg κατά την έναρξη της θεραπείας ως παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο θνησιμότητας.

SURVIVE

Μία διπλά-τυφλή, με διπλό-εικονικό φάρμακο, παράλληλων ομάδων, πολυκεντρική μελέτη που συνέκρινε τη λεβοσιμεντάνη έναντι της δοβουταμίνης, αξιολόγησε τη θνησιμότητα στις 180 ημέρες σε 1.327 ασθενείς με ADHF που έχρηζαν επιπλέον θεραπείας μετά από μη επαρκή απόκριση σε ενδοφλέβια διουρητικά ή αγγειοδιασταλτικά. Ο πληθυσμός των ασθενών ήταν γενικά παρόμοιος με αυτόν της μελέτης REVIVE II. Ωστόσο, εντάχθηκαν ασθενείς χωρίς προηγούμενο ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας (π.χ. οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου), όπως και ασθενείς που έχρηζαν μηχανικού αερισμού. Περίπου το 90% των ασθενών συμπεριλήφθηκε στη μελέτη λόγω δύσπνοιας σε φάση ηρεμίας.

Τα αποτελέσματα της SURVIVE δεν έδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των λεβοσιμεντάνης και δοβουταμίνης στη θνησιμότητα κάθε αιτιολογίας στις 180 ημέρες $\{HR = 0,91$ (95% CI $[0,74, 1,13]$ τιμή $p = 0,401$)}. Ωστόσο, υπήρξε αριθμητικό πλεονέκτημα στη θνησιμότητα την Ημέρα 5 (4% για τη λεβοσιμεντάνη έναντι 6% για τη δοβουταμίνη) για τη λεβοσιμεντάνη. Το πλεονέκτημα αυτό διατηρήθηκε για 31 ημέρες (12% για τη λεβοσιμεντάνη έναντι 14% για τη δοβουταμίνη) και ήταν περισσότερο έκδηλο στα άτομα εκείνα που έλαβαν αγωγή με β -αποκλειστές κατά την έναρξη της μελέτης. Σε αμφότερες τις ομάδες θεραπείας, οι ασθενείς με χαμηλή αρτηριακή πίεση κατά την έναρξη της μελέτης εμφάνισαν υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας συγκριτικά με εκείνους με υψηλότερη αρτηριακή πίεση κατά την έναρξη της μελέτης.

LIDO

Έχειδειχθεί ότι η λεβοσιμεντάνη προκαλεί δόσοεξαρτώμενη αύξηση της καρδιακής παροχής και του όγκου παλμού καθώς και δόσοεξαρτώμενη ελάττωση της πίεσης ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών, της μέσης αρτηριακής πίεσης και της ολικής περιφερικής αντίστασης.

Σε μία διπλά-τυφλή πολυκεντρική μελέτη, 203 ασθενείς με βαριά καρδιακή ανεπάρκεια με χαμηλή παροχή (κλάσμα εξώθησης $\leq 0,35$, καρδιακός δείκτης $< 2,5$ l/min/m², πίεση ενσφήνωσης πνευμονικών τριχοειδών (PCWP) > 15 mmHg), και που χρειάζονταν ινóτροπη υποστήριξη, έλαβαν λεβοσιμεντάνη (δόση εφόδου 24 μικρογραμμάρια/kg για 10 λεπτά ακολουθούμενη από συνεχή έγχυση 0,1-0,2 μικρογραμμάρια/kg/min) ή δοβουταμίνη (5-10 μικρογραμμάρια/kg/min) επί 24 ώρες. Η καρδιακή ανεπάρκεια ήταν ισχαιμικής αιτιολογίας στο 47% των ασθενών. Το 45% των ασθενών είχε ιδιοπαθή διατακτική μυοκαρδιοπάθεια. Το 76 % των ασθενών είχε δύσπνοια σε φάση ηρεμίας. Τα κυριότερα κριτήρια αποκλεισμού συμπεριλάμβαναν συστολική αρτηριακή πίεση κάτω των 90 mmHg και καρδιακό ρυθμό άνω των 120 παλμών ανά λεπτό. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η αύξηση της καρδιακής παροχής κατά $\geq 30\%$ και η ταυτόχρονη μείωση της PCWP κατά $\geq 25\%$ στις 24 ώρες. Αυτό επιτεύχθηκε στο 28% των ασθενών που έλαβαν αγωγή με λεβοσιμεντάνη συγκριτικά με το 15% που έλαβαν δοβουταμίνη ($p=0,025$). Το εξήντα οκτώ τοις εκατό των συμπτωματικών ασθενών παρουσίασε βελτίωση στην κλίμακα δύσπνοιας μετά από αγωγή με λεβοσιμεντάνη, συγκριτικά με το 59% μετά από αγωγή με δοβουταμίνη. Η βελτίωση στην κλίμακα κόπωσης ήταν 63% και 47% μετά από αγωγή με λεβοσιμεντάνη και δοβουταμίνη, αντίστοιχα. Η θνησιμότητα κάθε αιτιολογίας στις 31 ημέρες ήταν 7,8% για τους ασθενείς υπό λεβοσιμεντάνη και 17% για τους ασθενείς υπό δοβουταμίνη.

RUSSLAN

Σε μία επιπλέον διπλά-τυφλή πολυκεντρική μελέτη που διεξήχθη κυρίως για την αξιολόγηση της ασφάλειας, 504 ασθενείς με μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου που βάσει αξιολόγησης έχριζαν ινότροπης υποστήριξης, υποβλήθηκαν σε θεραπεία με λεβοσιμεντάνη ή εικονικό φάρμακο επί 6 ώρες. Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στην επίπτωση της υπότασης και της ισχαιμίας μεταξύ των ομάδων θεραπείας.

Σε μία αναδρομική ανάλυση των μελετών LIDO και RUSLAN δεν παρατηρήθηκε ανεπιθύμητη επίδραση στην επιβίωση μέχρι 6 μήνες.

Κλινικές Μελέτες σε καρδιοχειρουργική επέμβαση

Δύο από τις μεγαλύτερες μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο παρουσιάζονται παρακάτω.

LEVO-CTS

Σε μία διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 882 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση, η χορήγηση λεβοσιμεντάνης (0,2 μg/kg/min για 60 λεπτά, ακολουθούμενα από 0,1 μg/kg/min για 23 ώρες) ξεκίνησε με την εισαγωγή της αναισθησίας σε ασθενείς με προεγχειρητικό κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας μικρότερο ή ίσο του 35%. Η μελέτη απέτυχε να εκπληρώσει τα σύνθετα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο τεσσάρων στοιχείων (θάνατος έως την ημέρα 30, θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης έως την ημέρα 30, περιεγχειρητικό έμφραγμα του μυοκαρδίου έως την ημέρα 5, ή χρήση συσκευής μηχανικής καρδιακής υποβοήθησης έως την ημέρα 5) εμφανίστηκε στο 24,5% στην ομάδα της λεβοσιμεντάνης και στο 24,5% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (προσαρμοσμένος λόγος πιθανοτήτων, 1,00, 99% CI, 0,66 έως 1,54). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο δύο στοιχείων (θάνατος έως την ημέρα 30 ή χρήση συσκευής μηχανικής καρδιακής υποβοήθησης έως την ημέρα 5) εμφανίστηκε στο 13,1% στην ομάδα της λεβοσιμεντάνης και στο 11,4% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (προσαρμοσμένος λόγος πιθανοτήτων, 1,18, 96% CI, 0,76 έως 1,82). Στις 90 ημέρες, είχε συμβεί θάνατος στο 4,7% των ασθενών στην ομάδα της λεβοσιμεντάνης και στο 7,1% εκείνων στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (μη προσαρμοσμένος λόγος κινδύνου, 0,64, 95% CI, 0,37 έως 1,13). Παρατηρήθηκε υπόταση στο 36% στην ομάδα της λεβοσιμεντάνης και στο 33% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Παρατηρήθηκε κολπική μαρμαρυγή στο 38% στην ομάδα της λεβοσιμεντάνης και στο 33% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

LICORN

Μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά-τυφλή κλινική μελέτη που ξεκίνησε από ερευνητή, περιλάμβανε 336 ενήλικους ασθενείς με LVEF \leq 40% για τους οποίους ήταν προγραμματισμένο να υποβληθούν σε παρακαμπτήριο μόσχευμα στεφανιαίας αρτηρίας (με ή χωρίς χειρουργική επέμβαση βαλβίδας). Η έγχυση λεβοσιμεντάνης 0,1 μg/kg/min, χωρίς δόση εφόδου, χορηγήθηκε για 24 ώρες μετά την εισαγωγή της αναισθησίας. Το πρωτεύον αποτέλεσμα ήταν ένα σύνθετο έγχυσης κατεχολαμινών που διατηρείται πέρα από 48 ώρες, ανάγκης για συσκευές κυκλοφορικής μηχανικής υποβοήθησης κατά τη μετεγχειρητική περίοδο ή ανάγκης για θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο εμφανίστηκε στο 52% των ασθενών υπό λεβοσιμεντάνη και στο 61% των ασθενών υπό εικονικό φάρμακο (διαφορά απόλυτου κινδύνου, -7%, 95% CI, -17% έως 3%). Η εκτιμηθείσα μείωση του κινδύνου κατά 10% σχετίστηκε κυρίως με την ανάγκη έγχυσης κατεχολαμινών στις 48 ώρες.

Η θνησιμότητα στις 180 ημέρες ήταν 8% στην ομάδα της λεβοσιμεντάνης και 10% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Παρατηρήθηκε υπόταση στο 57% στην ομάδα της λεβοσιμεντάνης και στο 48% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Παρατηρήθηκε κολπική μαρμαρυγή στο 50% στην ομάδα της λεβοσιμεντάνης και στο 40% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Γενικά

Η φαρμακοκινητική της λεβοσιμεντάνης είναι γραμμική εντός του εύρους των θεραπευτικών δόσεων 0,05-0,2 μικρογραμμάρια/kg/min.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής της λεβοσιμεντάνης (V_{ss}) είναι κατά προσέγγιση 0,2 l/kg. Η λεβοσιμεντάνη συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος κατά 97-98%, κυρίως με τη λευκωματίνη. Για τους OR-1855 και OR-1896, οι μέσες τιμές πρωτεϊνικής σύνδεσης στους ασθενείς ήταν 39% και 42%, αντίστοιχα.

Βιομετασχηματισμός

Η λεβοσιμεντάνη μεταβολίζεται πλήρως και αμελητέες ποσότητες του αμετάβλητου μητρικού φαρμάκου απεκκρίνονται στα ούρα και τα κόπρανα. Η λεβοσιμεντάνη μεταβολίζεται κυρίως μέσω σύνδεσης με συζεύγματα κυκλικής ή N-ακετυλιωμένης κυστεΐνυλγλυκίνης και κυστεΐνης. Το 5% περίπου της δόσης μεταβολίζεται στο έντερο μέσω αναγωγής σε αμινοφαινυλπυριδαζινόνη (OR-1855), η οποία, μετά από επαναπορρόφηση μεταβολίζεται από την N-ακετυλτρανσφεράση στο δραστικό μεταβολίτη OR-1896. Ο βαθμός ακετυλίωσης είναι καθορισμένος γενετικά. Στους ταχέως ακετυλιούντες, οι συγκεντρώσεις του μεταβολίτη OR-1896 είναι ελαφρώς υψηλότερες από ότι στους βραδέως ακετυλιούντες. Ωστόσο, στις συνιστώμενες δόσεις αυτό δεν έχει επίπτωση στο κλινικό αιμοδυναμικό αποτέλεσμα.

Οι μόνοι σημαντικοί μεταβολίτες που ανιχνεύονται στη συστηματική κυκλοφορία μετά από χορήγηση λεβοσιμεντάνης είναι οι OR-1855 και OR-1896. *In vivo*, οι μεταβολίτες αυτοί φτάνουν σε επίπεδο ισορροπίας ως αποτέλεσμα των μεταβολικών οδών ακετυλίωσης και αποακετυλίωσης, που καθοδηγούνται από την N-ακετυλοτρανσφεράση-2, ένα πολυμορφικό ένζυμο. Στους βραδέως ακετυλιούντες, υπερिσχύει ο μεταβολίτης OR-1855 ενώ στους ταχέως ακετυλιούντες, υπερिσχύει ο μεταβολίτης OR-1896. Το άθροισμα των εκθέσεων για τους δύο μεταβολίτες είναι παρόμοιο σε βραδέως και ταχέως ακετυλιούντες και δεν υπάρχει διαφορά στα αιμοδυναμικά αποτελέσματα μεταξύ των δύο ομάδων. Τα παρατεταμένα αιμοδυναμικά αποτελέσματα (που διαρκούν μέχρι 7-9 ημέρες μετά τη διακοπή μίας 24ωρης έγχυσης λεβοσιμεντάνης) αποδίδονται στους μεταβολίτες αυτούς.

Μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι η λεβοσιμεντάνη, ο OR-1855 και ο OR-1896 δεν αναστέλλουν τα CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ή CYP3A4 στις συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται με τη συνιστώμενη δοσολογία. Επιπλέον, η λεβοσιμεντάνη δεν αναστέλλει το CYP1A1 και αμφότεροι οι OR-1855 και OR-1896 δεν αναστέλλουν το CYP2C8 ή το CYP2C9. Έχει δειχθεί ότι η λεβοσιμεντάνη είναι αναστολέας του CYP2C8 *in vitro* (βλ. παράγραφο 4.5). Τα αποτελέσματα μελετών φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης σε ανθρώπους με βαρφαρίνη, φελοδιπίνη και ιτρακοναζόλη επιβεβαίωσαν ότι η λεβοσιμεντάνη δεν αναστέλλει το CYP3A4 ή το CYP2C9 και ο μεταβολισμός της λεβοσιμεντάνης δεν επηρεάζεται από αναστολείς του CYP3A.

Αποβολή

Η κάθαρση της λεβοσιμεντάνης είναι περίπου 3,0 ml/min/kg και ο χρόνος ημιζωής περίπου 1 ώρα. Το 54% της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα και το 44% στα κόπρανα. Περισσότερο από το 95% της δόσης απεκκρίνεται εντός μίας εβδομάδας. Αμελητέες ποσότητες (<0,05% της δόσης) απεκκρίνονται στα ούρα ως αμετάβλητη λεβοσιμεντάνη. Οι κυκλοφορούντες μεταβολίτες OR-1855 και OR-1896 σχηματίζονται και αποβάλλονται βραδέως. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνεται περίπου 2 ημέρες μετά το τέλος της έγχυσης της λεβοσιμεντάνης. Ο χρόνος ημιζωής των μεταβολιτών είναι περίπου 75-80 ώρες. Οι δραστικοί μεταβολίτες της λεβοσιμεντάνης, OR-1855 και OR-1896, υφίστανται σύζευξη ή νεφρική διήθηση και απεκκρίνονται κυρίως στα ούρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Η λεβοσιμεντάνη δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά (βλ. παράγραφο 4.4).

Περιορισμένα δεδομένα δείχνουν ότι η φαρμακοκινητική της λεβοσιμεντάνης μετά από εφάπαξ δόση σε παιδιά (ηλικίας 3 μηνών έως 6 ετών) είναι παρόμοια με εκείνη των ενηλίκων. Η φαρμακοκινητική του δραστικού μεταβολίτη δεν έχει διερευνηθεί σε παιδιά.

Νεφρική δυσλειτουργία:

Η φαρμακοκινητική της λεβοσιμεντάνης μελετήθηκε σε άτομα με διαφορετικούς βαθμούς νεφρικής δυσλειτουργίας που δεν είχαν καρδιακή ανεπάρκεια. Η έκθεση στη λεβοσιμεντάνη ήταν παρόμοια σε άτομα με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και σε άτομα που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση,

ενώ η έκθεση στη λεβοσιμεντάνη ενδέχεται να είναι ελαφρώς χαμηλότερη σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Συγκριτικά με υγιή άτομα, το μη δεσμευμένο κλάσμα της λεβοσιμεντάνης εμφανίστηκε να είναι ελαφρώς αυξημένο και οι AUCs των μεταβολιτών (OR-1855 και OR-1896) ήταν έως και 170% υψηλότερες σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση. Οι επιδράσεις της ήπιας και μέτριας νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική των OR-1855 και OR-1896 αναμένονται να είναι λιγότερες συγκριτικά με εκείνες της σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας.

Η λεβοσιμεντάνη δεν αιμοκαθαίρεται. Ενώ οι μεταβολίτες OR-1855 και OR-1896 αιμοκαθαίρονται, ο βαθμός διύλισης είναι χαμηλός (περίπου 8-23 ml/min) και το καθαρό αποτέλεσμα μίας 4ωρης συνεδρίας αιμοκάθαρσης στη συνολική έκθεση στους μεταβολίτες αυτούς είναι μικρό.

Ηπατική δυσλειτουργία:

Δεν βρέθηκαν διαφορές στη φαρμακοκινητική ή στην πρωτεϊνική σύνδεση της λεβοσιμεντάνης σε άτομα με ήπια έως μέτρια κίρρωση συγκριτικά με τα υγιή άτομα.

Η φαρμακοκινητική της λεβοσιμεντάνης, του OR-1855 και του OR-1896 είναι παρόμοια μεταξύ υγιών ατόμων και ατόμων με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορίας B κατά Child-Pugh), με την εξαίρεση ότι οι χρόνοι ημιζωής αποβολής του OR-1855 και του OR-1896 είναι ελαφρώς παρατεταμένοι σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Η πληθυσμιακή ανάλυση έδειξε ότι η φαρμακοκινητική της λεβοσιμεντάνης δεν επηρεάζεται από την ηλικία, την εθνοτική καταγωγή, ή το φύλο. Ωστόσο, η ίδια ανάλυση αποκάλυψε ότι ο όγκος κατανομής και η ολική κάθαρση εξαρτώνται από το σωματικό βάρος.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Συμβατικές μελέτες γενικής τοξικότητας και γονοτοξικότητας δεν αποκάλυψαν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο κατά τη βραχυχρόνια χρήση.

Σε μελέτες ζώων, η λεβοσιμεντάνη δεν ήταν τερατογόνος, αλλά προκάλεσε γενικευμένη μείωση του βαθμού οστεοποίησης σε έμβρυα αρουραίου και κονίκλου με ανώμαλη ανάπτυξη του υπερινιακού οστού στον κόνικλο. Όταν χορηγήθηκε πριν και κατά τη διάρκεια πρώιμου σταδίου κύησης, η λεβοσιμεντάνη μείωσε τη γονιμότητα (ελάττωσε τον αριθμό των ωχρών σωματίων και των εμφυτεύσεων) και επέδειξε τοξικότητα στην ανάπτυξη (μείωσε τον αριθμό των νεογνών ανά τοκετό και αύξησε τον αριθμό των πρώιμων απορροφήσεων και των απωλειών μετά από εμφύτευση) στον θηλυκό αρουραίο. Οι επιδράσεις παρατηρήθηκαν σε επίπεδα κλινικής έκθεσης. Σε μελέτες ζώων, η λεβοσιμεντάνη απεκκρίθηκε στο μητρικό γάλα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ποβιδόνη
Κιτρικό οξύ
Αιθανόλη, άνυδρη

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ή διαλύτες εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

30 μήνες

Μετά την αραίωση

Η χημική και η φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί για 24 ώρες στους 25°C και για 24 ώρες στους 2-8°C.

Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί άμεσα, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση είναι υπό την ευθύνη του χρήστη και, κανονικά, δεν πρέπει να παρατείνονται πέραν των 24 ωρών στους 2 έως 8°C, εκτός εάν η αραίωση έχει λάβει χώρα σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες. Η φύλαξη και ο χρόνος χρήσης μετά την αραίωση δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να υπερβαίνει τις 24 ώρες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C -8°C). Μην καταψύχετε.

Το χρώμα του πυκνού διαλύματος μπορεί κατά τη διάρκεια της φύλαξης να μεταβληθεί σε πορτοκαλί, αλλά δεν υπάρχει απώλεια δραστηριότητας και το προϊόν μπορεί να χρησιμοποιηθεί μέχρι την αναγραφόμενη ημερομηνία λήξης εφόσον έχουν τηρηθεί οι οδηγίες φύλαξης.

Για τις συνθήκες διατήρησης του αραιωμένου φαρμακευτικού προϊόντος βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

- Γυάλινα Τύπου 1 φιαλίδια των 8 ml
- Ελαστικό πάμα από χλωροβουτύλιο με επικάλυψη από φθοροπολυμερές και αποσπώμενο καπάκι.

Μεγέθη συσκευασίας

- 1, 4, 10 φιαλίδια των 5 ml

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Για μία χρήση μόνο.

Το Levosimendan Win Medica 2,5 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση δεν πρέπει να αραιώνεται σε υψηλότερη συγκέντρωση από 0,05 mg/ml σύμφωνα με τις κατωτέρω οδηγίες, διαφορετικά ενδέχεται να εμφανιστούν θολερότητα και ίζημα.

Όπως ισχύει για όλα τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα, το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να ελέγχεται οπτικά για μικροσωματίδια και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση.

Για να προετοιμάσετε την έγχυση των 0,025 mg/ml, αναμίξτε 5 ml Levosimendan Win Medica 2,5 mg/ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση με 500 ml διαλύματος γλυκόζης 5%.

Για να προετοιμάσετε την έγχυση των 0,05 mg/ml, αναμίξτε 10 ml Levosimendan Win Medica 2,5 mg/ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση με 500 ml διαλύματος γλυκόζης 5%.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που ακολουθούν μπορούν να χορηγούνται ταυτόχρονα με το Levosimendan Win Medica σε συνδεόμενες ενδοφλέβιες γραμμές:

- Φουροσεμίδη 10 mg/ml
- Διγοξίνη 0,25 mg/ml
- Τρινιτρική γλυκερίνη 0,1 mg/ml

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Win Medica A.E.

Οιδίποδος 1-3 & Παράδρομος Αττικής Οδού 33-35
152 38 Χαλάνδρι, Αθήνα, Ελλάδα

Τηλ.: +30 210 74 88 821
Fax: +30 210 74 88 827
email: info@winmedica.gr

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΕΛΛΑΔΑ:
ΚΥΠΡΟΣ:

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ελλάδα:
Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

Κύπρος:
Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

ΗΗ/ΜΜΜ/ΥΥΥΥ