

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levosimendan Kalceks 2,5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml concentraat bevat 2,5 mg levosimendan.

Elke flacon met 5 ml van de oplossing bevat 12,5 mg levosimendan.

Hulpstof met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 785 mg/ml ethanol (alcohol).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Heldere, gele of oranje oplossing, die nagenoeg vrij is van zichtbare deeltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Levosimendan Kalceks is geïndiceerd voor de kortdurende behandeling van acuut gedecompenseerd ernstig chronisch hartfalen (ADHF) wanneer conventionele therapie ontoereikend is, en wanneer een inotrope ondersteuning zinvol wordt geacht (zie rubriek 5.1).

Levosimendan Kalceks is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Levosimendan Kalceks is uitsluitend bestemd voor gebruik in het ziekenhuis. Het moet worden toegediend in een ziekenhuisomgeving waar voldoende bewakingsfaciliteiten en ervaring met het gebruik van inotropica beschikbaar zijn.

Dosering

De dosis en duur van de behandeling moet individueel worden aangepast aan de klinische toestand en de respons van de patiënt.

De behandeling moet worden gestart met een oplaaddosis van 6-12 microgram/kg geïnfundeed over 10 minuten, gevolgd door een continu infuus van 0,1 microgram/kg/min (zie rubriek 5.1). De lagere oplaaddosis van 6 microgram/kg wordt aanbevolen voor patiënten die aan het begin van de infusie gelijktijdig intraveneuze vasodilatoren of inotropica of beide krijgen. Hogere oplaaddoses binnen dit bereik zullen een sterkere hemodynamische reactie veroorzaken, maar kunnen gepaard gaan met een tijdelijke verhoogde incidentie van bijwerkingen.

De respons van de patiënt moet worden beoordeeld bij de oplaaddosis of binnen 30 tot 60 minuten na aanpassing van de dosis en zoals klinisch aangegeven. Indien de respons als buitensporig wordt beschouwd (hypotensie, tachycardie), kan de infusiesnelheid worden verlaagd tot 0,05 microgram/kg/min of worden stopgezet (zie rubriek 4.4). Als de aanvangsdosis goed verdragen

wordt en een verhoogd hemodynamisch effect nodig is, kan de infusiesnelheid worden verhoogd tot 0,2 microgram/kg/min.

De aanbevolen duur van het infuus bij patiënten met acute decompensatie van ernstig chronisch hartfalen is 24 uur. Er werden geen tekenen van tolerantieontwikkeling of 'rebound'-verschijnselen waargenomen na stopzetting van de levosimendan-infusie. Hemodynamische effecten houden ten minste 24 uur aan en kunnen tot 9 dagen na het stopzetten van een 24-uurs infusie worden waargenomen (zie rubriek 4.4).

Ervaring met herhaalde toediening van levosimendan is beperkt. Ervaring met het gelijktijdig gebruik van vasoactieve middelen, waaronder inotropica (uitgezonderd digoxine) is beperkt. In het REVIVE-programma werd een lagere oplaaddosis (6 microgram/kg) gelijktijdig toegediend met vasoactieve middelen bij aanvang van de infusie (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.1).

Controle van behandeling

Overeenkomstig de huidige medische praktijk moeten tijdens de behandeling het ECG, de bloeddruk en de hartslag gecontroleerd en de urineproductie gemeten worden. Het is aanbevolen deze parameters op te volgen gedurende minstens 3 dagen na het einde van de infusie of totdat de patiënt klinisch stabiel is (zie rubriek 4.4). Bij patiënten met milde tot matige nier- of leverinsufficiëntie wordt een opvolging gedurende ten minste 5 dagen aanbevolen.

Speciale patiëntencategorieën

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig voor oudere patiënten.

Nierinsufficiëntie

Levosimendan Kalceks moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie. Levosimendan Kalceks mag niet worden gebruikt bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Leverinsufficiëntie

Levosimendan Kalceks moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie, hoewel een dosisaanpassing niet noodzakelijk blijkt voor deze patiënten. Levosimendan Kalceks mag niet worden gebruikt bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

Levosimendan Kalceks mag niet worden toegediend aan kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik.

Levosimendan Kalceks moet voorafgaand aan toediening worden verdund (zie rubriek 6.6).

De infusie is uitsluitend bestemd voor intraveneus gebruik en kan perifeer of centraal worden toegediend.

De volgende tabel (Tabel 1) geeft gedetailleerde infusiesnelheden weer voor zowel de oplaad- als de onderhoudsdoses voor een oplossing van 0,05 mg/ml preparaat van Levosimendan Kalceks infusie.

Tabel 1 Infusiesnelheden voor 0,05 mg/ml preparaat van Levosimendan Kalceks infusie

| Gewicht van de patiënt | Oplaaddosis wordt gegeven als infuus over 10 minuten met de hieronder aangegeven | Continue infusiesnelheid (ml/u) |
|------------------------|--|---------------------------------|
|------------------------|--|---------------------------------|

| (kg) | infusiesnelheid (ml/u) | | | | |
|------|-------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | Oplaaddosis 6 microgram/kg | Oplaaddosis 12 microgram/kg | 0,05 microgram/kg/ minuut | 0,1 microgram/kg/ minuut | 0,2 microgram/kg/ minuut |
| 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 |

De volgende tabel (Tabel 2) geeft gedetailleerde infusiesnelheden voor zowel de oplaad- als de onderhoudsdoses voor een oplossing van 0,025 mg/ml preparaat van Levosimendan Kalceks infusie.

Tabel 2 Infusiesnelheden voor 0,025 mg/ml preparaat van Levosimendan Kalceks infusie

| Gewicht van de patiënt (kg) | Oplaaddosis wordt gegeven als infuus over 10 minuten met de hieronder aangegeven infusiesnelheid (ml/u) | | Continue infusiesnelheid (ml/u) | | |
|-----------------------------|---|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | Oplaaddosis 6 microgram/kg | Oplaaddosis 12 microgram/kg | 0,05 microgram/kg/ minuut | 0,1 microgram/kg/ minuut | 0,2 microgram/kg/ minuut |
| 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 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige hypotensie en tachycardie (zie rubrieken 4.4 en 5.1).
- Significante mechanische belemmeringen die de ventriculaire vulling of uitstroom of beide verstoren.
- Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min).
- Ernstige leverinsufficiëntie.
- Voorgeschiedenis van *Torsades de Pointes*.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Een eerste hemodynamisch effect van levosimendan kan een daling van de systolische en diastolische bloeddruk zijn; daarom moet levosimendan met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een lage uitgangswaarde van de systolische of diastolische bloeddruk of bij patiënten met een risico op een

hypotensieve episode. Meer conservatieve doseringsschema's worden aanbevolen voor deze patiënten. Artsen moeten de dosis en duur van therapie aanpassen aan de toestand en de respons van de patiënt (zie rubrieken 4.2, 4.5 en 5.1).

Ernstige hypovolemie moet voorafgaand aan de levosimendan-infusie worden gecorrigeerd. Als er buitensporige veranderingen in de bloeddruk of hartslag worden waargenomen, moet de infusiesnelheid worden verlaagd of de infusie stopgezet.

De exacte duur van alle hemodynamische effecten is niet vastgesteld, maar over het algemeen duren de hemodynamische effecten 7-10 dagen. Dit is deels te wijten aan de aanwezigheid van actieve metabolieten, die hun maximale plasmaconcentraties ongeveer 48 uur na stopzetting van de infusie bereiken. Niet-invasieve bewaking gedurende minstens 4-5 dagen na afloop van de infusie wordt aanbevolen. Verdere bewaking wordt aanbevolen tot de maximale bloeddrukdaling bereikt is en de bloeddruk opnieuw begint te stijgen, en kan langer dan 5 dagen nodig zijn als er tekenen van aanhoudende daling van de bloeddruk zijn, maar kan korter zijn dan 5 dagen als de patiënt klinisch stabiel is. Bij patiënten met milde tot matige nier- of milde tot matige leverinsufficiëntie kan een langere periode van bewaking noodzakelijk zijn.

Levosimendan moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie. Beperkte gegevens over de eliminatie van de actieve metabolieten zijn beschikbaar bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Een verminderde nierfunctie kan leiden tot verhoogde concentraties van de actieve metabolieten, wat een meer uitgesproken en langdurig hemodynamisch effect kan veroorzaken (zie rubriek 5.2).

Levosimendan moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie. Een verminderde leverfunctie kan leiden tot een langdurige blootstelling aan de actieve metabolieten, wat een meer uitgesproken en langdurig hemodynamisch effect kan veroorzaken (zie rubriek 5.2).

Levosimendan-infusie kan leiden tot een daling van de serumkaliumconcentratie. Daarom dienen lage serumkaliumconcentraties vóór de toediening van levosimendan te worden gecorrigeerd en moet de serumkaliumconcentratie tijdens de behandeling worden bewaakt.

Zoals bij andere geneesmiddelen voor hartfalen, kan infusie van levosimendan gepaard gaan met een daling van het hemoglobine- en het hematocrietgehalte. Er moet voorzichtigheid worden betracht bij patiënten met ischemische hart- en vaatziekten en gelijktijdige anemie.

Levosimendan-infusie moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met tachycardie, atriumfibrillatie met snelle ventriculaire respons of mogelijk levensbedreigende aritmieën.

Ervaring met herhaalde toediening van levosimendan is beperkt.

Ervaring met gelijktijdig gebruik van vasoactieve middelen, waaronder inotropica (uitgezonderd digoxine), is beperkt. De voordelen en risico's moeten voor elke individuele patiënt worden afgewogen.

Levosimendan moet met voorzichtigheid en onder strenge ECG-bewaking worden gebruikt bij patiënten met aanhoudende coronaire ischemie, een lang QTc-interval, ongeacht de etiologie, of bij gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die het QTc-interval verlengen (zie rubriek 4.9).

Het gebruik van levosimendan bij cardiogene shock is niet onderzocht. Er is geen informatie beschikbaar over het gebruik van levosimendan bij de volgende aandoeningen: restrictieve cardiomyopathie, hypertrofische cardiomyopathie, ernstige mitralisklepinsufficiëntie, myocardruptuur, harttamponade, en rechter ventrikelfarct.

Levosimendan mag niet worden toegediend aan kinderen, gezien de zeer beperkte ervaring met het gebruik bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar (zie rubriek 5.2).

Beperkte ervaring is beschikbaar over het gebruik van levosimendan bij ernstig hartfalen bij patiënten in afwachting van een harttransplantatie.

Hulpstoffen

Als een dosis van 20,86 mg (8,3 ml) van dit geneesmiddel wordt toegediend aan een volwassene van 70 kg leidt dit tot een blootstelling van 93 mg/kg ethanol. Dit kan een stijging van de bloed alcohol concentratie (BAC) veroorzaken van ongeveer 15,5 mg/100ml.

Aangezien dit middel meestal over een periode van 24 uur wordt toegediend, zal het effect van alcohol minder zijn.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Overeenkomstig de huidige medische praktijk moet levosimendan met voorzichtigheid worden gebruikt bij combinatie met andere intraveneuze vasoactieve geneesmiddelen vanwege een mogelijk verhoogd risico op hypotensie (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige toediening van isosorbidedimonitrat en levosimendan bij gezonde vrijwilligers resulteerde in een significante versterking van de orthostatische hypotensieve respons.

Er zijn geen farmacokinetische interacties waargenomen in een populatie-analyse van patiënten die digoxine kregen samen met een levosimendan-infuus. Levosimendan-infusie kan zonder verlies van werkzaamheid worden gebruikt bij patiënten die bètablokkers krijgen.

Levosimendan is *in vitro* aangetoond dat het een remmer van CYP2C8 is, en het kan daarom niet worden uitgesloten dat levosimendan de blootstelling kan verhogen van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP2C8. Daarom moet gelijktijdige toediening van levosimendan met gevoelige CYP2C8-substraten zoals loperamide, pioglitazon, repaglinide en enzalutamide indien mogelijk worden vermeden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is geen ervaring met het gebruik van levosimendan bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Daarom moet levosimendan bij zwangere vrouwen alleen worden gebruikt indien de voordelen voor de moeder groter zijn dan de mogelijke risico's voor de foetus.

Borstvoeding

Informatie op basis van postmarketinggebruik bij vrouwen die borstvoeding geven, wijzen erop dat de actieve metabolieten van levosimendan OR-1896 en OR-1855 worden uitgescheiden in de moedermelk en detecteerbaar waren in de moedermelk gedurende ten minste 14 dagen na de start van de 24-uursinfusie van levosimendan. Vrouwen die levosimendan krijgen, mogen geen borstvoeding geven, om mogelijke cardiovasculaire bijwerkingen bij het kind te vermijden.

Vruchtbaarheid

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet relevant.

4.8 Bijwerkingen

In placebogecontroleerde klinische studies voor ADHF (REVIVE-programma) ondervond 53% van de patiënten ongewenste reacties; de meest voorkomende bijwerkingen waren ventriculaire tachycardie, hypotensie en hoofdpijn.

In een dobutamine-gecontroleerde klinische studie voor ADHF (SURVIVE) ondervond 18% van de patiënten ongewenste reacties; de meest voorkomende bijwerkingen waren ventriculaire tachycardie, atriumfibrillatie, hypotensie, ventriculaire extrasystolen, tachycardie en hoofdpijn.

Onderstaande tabel (Tabel 3) beschrijft de ongewenste reacties die werden waargenomen bij 1% of meer van de patiënten in de klinische studies REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO, RUSSLAN, 300105 en 3001024. Als de incidentie van een bepaalde gebeurtenis in één enkele studie groter was dan in de andere studies, dan wordt de hoogste incidentie in de tabel weergegeven.

Alle mogelijk aan levosimendan gerelateerde voorvallen worden vermeld volgens systeem/orgaanklasse en frequentie, met behulp van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Tabel 3 Samenvatting van bijwerkingen
Klinische studie SURVIVE, REVIVE-programma en combinatie van klinische studies LIDO/RUSSLAN/300105/3001024

| Systeem/orgaanklassen | Frequentie | Voorkeursterm |
|--|------------|--|
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | Vaak | Hypokaliëmie |
| Psychische stoornissen | Vaak | Slapeloosheid |
| Zenuwstelselaandoeningen | Zeer vaak | Hoofdpijn |
| | Vaak | Duizeligheid |
| Hartaandoeningen | Zeer vaak | Ventriculaire tachycardie |
| | Vaak | Atriumfibrillatie Tachycardie Ventriculaire extrasystolen Hartfalen Myocardischemie Extrasystolen |
| Bloedvataandoeningen | Zeer vaak | Hypotensie |
| Maagdarmsstelselaandoeningen | Vaak | Misselijkheid Constipatie Diarree Braken |
| Onderzoeken | Vaak | Hemoglobine verlaagd |

Postmarketingbijwerkingen

In postmarketingervaring werd ventrikelfibrillatie gemeld bij patiënten die levosimendan toegediend kregen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Overdosering van levosimendan kan hypotensie en tachycardie induceren. In klinische studies met levosimendan werd hypotensie succesvol behandeld met vasopressoren (bijv. dopamine bij patiënten met congestief hartfalen en noradrenaline bij patiënten na hartchirurgie). Overmatige afname van de cardiale vullingsdruk kan de respons op levosimendan beperken en kan worden behandeld met parenterale vloeistoffen. Hoge doses (0,4 microgram/kg/min of meer) en infusies over 24 uur verhogen de hartslag en worden soms geassocieerd met een verlenging van het QTc-interval. In geval van een overdosis levosimendan dienen continue ECG-bewaking, herhaalde bepaling van de

serumelektrolyten en invasieve hemodynamische bewaking te worden uitgevoerd. Een overdosis levosimendan leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van de actieve metaboliet, wat een meer uitgesproken en langdurig effect op de hartslag kan veroorzaken, en een overeenkomstige verlenging van de observatieperiode vereist.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: harttherapie, overige hartstimulerende middelen,
ATC-code: C01CX08

Farmacodynamische effecten

Levosimendan verhoogt de calciumgevoeligheid van contractiele eiwitten via een calciumafhankelijke binding aan cardiaal troponine C. Levosimendan verhoogt de samentrekkingskracht, maar verstoort de ventriculaire relaxatie niet. Daarnaast opent levosimendan ATP-gevoelige kaliumkanalen in vasculaire gladde spiercellen, waardoor vasodilatatie van systemische en coronaire arteriële weerstandsvaten en systemische veneuze capaciteitsvaten wordt geïnduceerd. Levosimendan is een selectieve fosfodiesterase III inhibitor *in vitro*. De relevantie hiervan bij therapeutische concentraties is onduidelijk. Bij patiënten met hartfalen resulteert de positieve inotrope en vasodilaterende werking van levosimendan in een verhoogde samentrekkingskracht, en in een vermindering van zowel de voorbelasting (preload) als de nabelasting (afterload), zonder de diastolische functie nadeling te beïnvloeden. Levosimendan activeert een “stunned” myocard bij patiënten na PTCA (percutane transluminale coronaire angioplastiek) of trombolysen.

Hemodynamische studies bij gezonde vrijwilligers en bij patiënten met stabiel en instabiel hartfalen hebben een dosisafhankelijk effect aangetoond van intraveneus toegediend levosimendan als oplaaddosis (3 microgram/kg tot 24 microgram/kg) en als continu infuus (0,05 tot 0,2 microgram/kg per minuut). In vergelijking met placebo verhoogde levosimendan het hartminuutvolume, het slagvolume, de ejectionfractie, en de hartslag, en verminderde het de systolische en de diastolische bloeddruk, de pulmonale capillaire wigdruk, de rechter atriale druk, en de perifere vasculaire weerstand.

Levosimendan-infusie verhoogt de coronaire bloedstroom bij patiënten die herstellen van een coronaire operatie en verbetert de myocardperfusie bij patiënten met hartfalen. Deze voordelen worden bereikt zonder een significante toename van myocardiaal zuurstofverbruik. Behandeling met levosimendan-infusie vermindert het circulerend endotheline-1-gehalte significant bij patiënten met congestief hartfalen. Bij de aanbevolen infusiesnelheden verhoogt het de plasmacatecholamine concentratie niet.

Klinische studies naar acuut hartfalen

Levosimendan is onderzocht in klinische studies met meer dan 2800 patiënten met hartfalen. De werkzaamheid en veiligheid van levosimendan voor de behandeling van ADHF zijn beoordeeld in de volgende gerandomiseerde, dubbelblinde, multinationale klinische studies:

REVIVE-programma

REVIVE I

In een dubbelblinde, placebogecontroleerde pilotstudie bij 100 patiënten met ADHF die een 24-uurs infusie van levosimendan toegediend kregen, werd bij de met levosimendan behandelde patiënten, op basis van het klinische samengestelde eindpunt, een gunstige respons gemeten ten opzichte van placebo plus standaardbehandeling.

REVIVE II

Een dubbelblinde, placebogecontroleerde centrale studie bij 600 patiënten die een oplaaddosis van 6-12 microgram/kg over 10 minuten kregen toegediend, gevolgd door een door het protocol

gespecificeerde stapsgewijze titratie van levosimendan tot 0,05-0,2 microgram/kg/ minuut gedurende maximaal 24 uur, wat een gunstige invloed had op de klinische status van ADHF-patiënten die na intraveneuze behandeling met diuretica dyspnoïsch bleven.

Het klinisch programma REVIVE was bedoeld om in de behandeling van ADHF de effectiviteit van levosimendan plus standaardbehandeling te vergelijken met placebo plus standaardbehandeling.

Inclusiecriteria waren o.a. gehospitaliseerde patiënten met ADHF, een linkerventrikel-ejectiefractie kleiner dan of gelijk aan 35% in de afgelopen 12 maanden, en dyspneu in rust. Alle voorafgaande behandelingen waren toegestaan, met uitzondering van intraveneus milrinon. Exclusiecriteria waren onder meer ernstige obstructie van de ventriculaire uitstroombaan, cardiogene shock, een systolische bloeddruk van ≤ 90 mmHg of een hartslag ≥ 120 slagen per minuut (gedurende ten minste vijf minuten), of de noodzaak van kunstmatige beademing.

De resultaten van het primaire eindpunt wezen uit dat een groter deel van de patiënten als verbeterd werd beschouwd en een kleiner deel van de patiënten als verslechterd (p-waarde 0,015) werd beschouwd, gemeten op basis van een klinisch samengesteld eindpunt, wat een aanhoudend gunstig effect op de klinische status weerspiegelt op drie tijdstippen: zes uur, 24 uur en vijf dagen. B-type natriuretisch peptide was significant verminderd ten opzichte van placebo plus standaardbehandeling na 24 uur en bij vijf dagen (p-waarde=0,001).

In de levosimendan-groep lag het sterftecijfer na 90 dagen iets hoger, hoewel niet statistisch significant, dan in de controlegroep (15% vs. 12%). Post hoc analyses identificeerden een systolische bloeddruk < 100 mmHg of een diastolische bloeddruk < 60 mmHg bij aanvang als factoren die het mortaliteitsrisico verhogen.

SURVIVE

In een dubbelblinde, dubbelplacebogecontroleerde, multicentrische studie met parallelgroepen, waarin levosimendan werd vergeleken met dobutamine, werd de mortaliteit op 180 dagen onderzocht bij 1327 patiënten met ADHF die een aanvullende behandeling nodig hadden na een onvoldoende respons op intraveneuze diuretica of vasodilatoren. De patiëntenpopulatie was over het algemeen vergelijkbaar met de patiënten in de REVIVE II studie. Er werden echter ook patiënten zonder voorgeschiedenis van hartfalen geïnccludeerd (bijv. acuut myocardinfarct), evenals patiënten die kunstmatige beademing nodig hadden. Ongeveer 90% van de patiënten werd in de studie opgenomen ten gevolge van dyspneu in rust.

De resultaten van SURVIVE hebben geen statistisch significant verschil aangetoond tussen levosimendan en dobutamine in mortaliteit (alle oorzaken) op 180 dagen {hazard ratio = 0,91 (95% BI [0,74, 1,13] p-waarde 0,401)}. Er was echter een numeriek voordeel voor levosimendan in de mortaliteit op dag 5 (4% levosimendan vs. 6% dobutamine). Dit voordeel hield aan tijdens de 31-dagen periode (12% levosimendan vs. 14% dobutamine) en was het meest duidelijk bij de patiënten die bij aanvang van de studie een behandeling met een bèta-blokker kregen. In beide behandelingsgroepen was het sterftecijfer groter bij de patiënten die bij aanvang van de studie een lage bloeddruk hadden dan bij patiënten met een hogere bloeddruk.

LIDO

Er werd aangetoond dat levosimendan leidt tot zowel een dosisafhankelijke stijging van het hartminuutvolume en het slagvolume als een dosisafhankelijke afname in pulmonale capillaire wigdruk, gemiddelde arteriële druk en totale perifere weerstand.

In een dubbelblinde multicentrische studie werd levosimendan (oplaaddosis 24 microgram/kg over 10 minuten gevolgd door een continue infusie van 0,1-0,2 microgram/kg/min) of dobutamine (5-10 microgram/kg/min) gedurende 24 uur toegediend aan 203 patiënten met ernstig hartfalen (ejectiefractie $\leq 0,35$, cardiale index $< 2,5$ l/min/m², pulmonale capillaire wigdruk (PCWP) 15 mmHg) en die inotrope ondersteuning vereisten. De etiologie van hartfalen was ischemisch in 47% van de patiënten; 45% had idiopathisch dilaterende cardiomyopathie. 76% van de patiënten had dyspneu in rust. De belangrijkste exclusiecriteria waren systolische bloeddruk lager dan 90 mmHg en een hartslag boven de 120 slagen per minuut. Het primaire eindpunt was een toename van het hartminuutvolume

met $\geq 30\%$ en een gelijktijdige daling van PCWP met $\geq 25\%$ na 24 uur. Dit werd bereikt in 28% van de met levosimendan behandelde patiënten in vergelijking met 15% na dobutamine-behandeling ($p = 0,025$). 68% van de symptomatische patiënten had een verbetering van hun dyspneuscores na de behandeling met levosimendan, vergeleken met 59% na de behandeling met dobutamine. Verbetering van de vermoeidheidsscores na levosimendan- en dobutaminebehandeling was respectievelijk 63% en 47%. De mortaliteit (alle oorzaken) na 31 dagen bedroeg 7,8% voor de met levosimendan en 17% voor de met dobutamine behandelde patiënten.

RUSSLAN

In een andere dubbelblind multicentrisch onderzoek, in de eerste plaats uitgevoerd om de veiligheid te evalueren, werden 504 patiënten met gedecompenseerd hartfalen na een acuut myocardinfarct en die inotrope ondersteuning nodig hadden, behandeld met levosimendan of placebo gedurende 6 uur. Er waren geen significante verschillen in de incidentie van hypotensie en ischemie tussen de behandelingsgroepen.

In een retrospectieve analyse van de LIDO- en RUSSLAN-studies werd geen ongunstig effect op de overleving tot 6 maanden waargenomen.

Klinische studies naar hartchirurgie

Twee van de grootste placebogecontroleerde studies worden hieronder gepresenteerd.

LEVO-CTS

In een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie onder 882 patiënten die hartchirurgie ondergingen, werd levosimendan (0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ gedurende 60 min, gevolgd door 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ gedurende 23 u) gestart bij de inductie van anesthesie bij patiënten met een preoperatieve linkerventrieklejectiefractie minder dan of gelijk aan 35%. De studie behaalde de samengestelde primaire eindpunten niet. Het uit vier componenten bestaande primaire eindpunt (overlijden voor/op dag 30, nierfunctie vervangende therapie voor/op dag 30, perioperatief myocardinfarct voor/op dag 5, of gebruik van een mechanisch hulpmiddel ter ondersteuning van het hart voor/op dag 5) trad op bij 24,5% in de levosimendan-groep en bij 24,5% in de placebo-groep (aangepast OR, 1,00; 99% BI, 0,66 tot 1,54). Het uit twee componenten bestaande primaire eindpunt (overlijden voor/op dag 30 of gebruik van een mechanisch hulpmiddel ter ondersteuning van het hart voor/op dag 5) trad op bij 13,1% in de levosimendan-groep en bij 11,4% in de placebo-groep (aangepaste odds ratio, 1,18; 96% BI, 0,76 tot 1,82). Na 90 dagen was 4,7% van de patiënten in de levosimendangroep overleden en 7,1% van degenen in de placebogroep (niet aangepast hazardratio, 0,64; 95% BI, 0,37 tot 1,13). Hypotensie werd waargenomen bij 36% in de levosimendan-groep en bij 33% in de placebo-groep. Atriumfibrillatie werd waargenomen bij 38% in de levosimendan-groep en bij 33% in de placebo-groep.

LICORN

Een door de onderzoeker geïnitieerde, multicentrische, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde klinische studie met 336 volwassen patiënten met LVEF $\leq 40\%$ die een 'coronary artery bypass grafting' (met of zonder klepoperatie) zouden ondergaan. Er werd een levosimendan-infusie van 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, zonder oplaaddosis, toegediend gedurende 24 uur na de inductie van anesthesie. De primaire uitkomst was een samenstelling van catecholamine-infusie langer dan 48 uur, de noodzaak van mechanische hulpmiddelen ter ondersteuning van de circulatie in de postoperatieve periode, of de noodzaak van nierfunctie vervangende therapie. Het primaire eindpunt trad op bij 52% van de levosimendan-patiënten en 61% van de placebo-patiënten (absoluut risicoverschil, -7% ; 95% BI, -17% tot 3%). De geschatte 10% risicoreductie had voornamelijk te maken met de noodzaak van catecholamine-infusie na 48 uur. De mortaliteit na 180 dagen bedroeg 8% in de levosimendan-groep en 10% in de placebogroep. Hypotensie werd waargenomen bij 57% in de levosimendan-groep en bij 48% in de placebo-groep. Atriumfibrillatie werd waargenomen bij 50% in de levosimendan-groep en bij 40% in de placebo-groep.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemeen

De farmacokinetiek van levosimendan is lineair bij therapeutische doses van 0,05-0,2 microgram/kg/min.

Distributie

Het distributievolume van levosimendan (V_{ss}) is ongeveer 0,2 l/kg. Levosimendan is voor 97-98% gebonden aan plasma-eiwitten, voornamelijk aan albumine. Voor OR-1855 en OR-1896 waren de gemiddelde eiwitbindende waarden bij patiënten respectievelijk 39% en 42%.

Biotransformatie

Levosimendan wordt volledig gemetaboliseerd en te verwaarlozen hoeveelheden van onveranderd hoofdbestanddeel worden uitgescheiden in de urine en feces. Levosimendan wordt voornamelijk gemetaboliseerd door conjugatie tot cyclische of N-geacetyeerde cysteinylglycine- en cysteineconjugaten. Ongeveer 5% van de dosis wordt gemetaboliseerd in de darm door reductie tot aminofenylpyridazinon (OR-1855), dat na reabsorptie door N-acetyltransferase gemetaboliseerd wordt tot zijn actieve metaboliet OR-1896. Het acetyleringsniveau is genetisch bepaald. Bij snelle acetylerders zijn de concentraties van de metaboliet OR-1896 iets hoger dan bij trage acetylerders. Dit heeft echter geen gevolgen voor het klinisch hemodynamisch effect bij de aanbevolen doseringen.

In de systemische circulatie zijn OR-1855 en OR-1896 de enige significante detecteerbare metabolieten na toediening van levosimendan. Deze metabolieten bereiken *in vivo* een evenwicht als gevolg van de metabole acetylering- en desacetyleringsprocessen, die geregeld worden door N-acetyltransferase-2, een polymorf enzym. Bij trage acetylerders overheerst de OR-1855 metaboliet, terwijl bij snelle acetylerders de OR-1896 metaboliet overheerst. De som van de blootstellingen aan beide metabolieten is vergelijkbaar bij trage en snelle acetylerders, en er is geen verschil in hemodynamisch effect tussen de twee groepen. De verlengde hemodynamische effecten (die kunnen duren tot 7-9 dagen na het stopzetten van een 24 uur levosimendan-infuus) worden toegeschreven aan deze metabolieten.

In vitro studies hebben aangetoond dat levosimendan, OR-1855 en OR-1896 geen remmende werking hebben op CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 of CYP3A4 bij concentraties die bij de aanbevolen dosering worden bereikt. Bovendien inhibeert levosimendan CYP1A1 niet, en noch OR-1855 noch OR-1896 inhibeert CYP2C8 of CYP2C9. Levosimendan is *in vitro* aangetoond dat het een remmer van CYP2C8 is (zie rubriek 4.5). De resultaten van geneesmiddelinteractiestudies bij mensen met warfarine, felodipine, en itraconazol bevestigen dat levosimendan CYP3A4 of CYP2C9 niet remt, en dat metabolisatie van levosimendan niet wordt beïnvloed door CYP3A-inhibitoren.

Eliminatie

De klaring is ongeveer 3,0 ml/min/kg en de halfwaardetijd ongeveer 1 uur. 54% van de dosis wordt uitgescheiden in de urine en 44% in de feces. Meer dan 95% van de dosis wordt binnen een week uitgescheiden. Verwaarloosbare hoeveelheden (< 0,05% van de dosis) worden als onveranderd levosimendan uitgescheiden in de urine. De circulerende metabolieten OR-1855 en OR-1896 worden gevormd en langzaam uitgescheiden. De piekplasmaconcentratie wordt ongeveer 2 dagen na beëindiging van een levosimendan-infusie bereikt. De halfwaardetijd van de metabolieten bedraagt ongeveer 75-80 uur. Actieve metabolieten van levosimendan, OR-1855 en OR-1896, ondergaan conjugatie of renale filtratie, en worden voornamelijk uitgescheiden in de urine.

Speciale patiëntencategorieën

Kinderen en adolescenten

Levosimendan mag niet worden toegediend aan kinderen en adolescenten (zie rubriek 4.4).

Beperkte gegevens tonen aan dat de farmacokinetiek van levosimendan na een enkele dosis bij kinderen (leeftijd van 3 maanden tot 6 jaar) vergelijkbaar is met die bij volwassenen. De farmacokinetiek van de actieve metaboliet is niet onderzocht bij kinderen.

Nierinsufficiëntie

De farmacokinetiek van levosimendan is onderzocht bij patiënten met verschillende gradaties van nierinsufficiëntie die niet leden aan hartfalen. Blootstelling aan levosimendan was vergelijkbaar bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie en bij patiënten die hemodialyse ondergaan, terwijl de blootstelling aan levosimendan enigszins lager kan zijn bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

In vergelijking met gezonde proefpersonen bleek de ongebonden fractie van levosimendan iets verhoogd, en de oppervlakte onder de curve van de metabolieten (OR-1855 en OR-1896) is tot 170% hoger bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie en bij patiënten die hemodialyse ondergaan. De effecten van milde en matige nierinsufficiëntie op de farmacokinetiek van OR-1855 en OR-1896 zijn naar verwachting minder dan die van ernstige nierinsufficiëntie.

Levosimendan is niet dialyseerbaar. Terwijl OR-1855 en OR-1896 dialyseerbaar zijn, zijn de dialyseklaringen laag (ongeveer 8-23 ml/min) en het netto-effect van een 4 uur durende dialysesessie op de totale blootstelling aan deze metabolieten is klein.

Leverinsufficiëntie

Er zijn geen verschillen in de farmacokinetiek of eiwitbinding van levosimendan gevonden bij patiënten met milde of matige cirrose ten opzichte van gezonde proefpersonen.

De farmacokinetiek van levosimendan, OR-1855 en OR-1896 is vergelijkbaar bij gezonde proefpersonen en bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse B), met de uitzondering dat de eliminatiehalfwaardetijd van OR-1855 en OR-1896 enigszins verlengd is bij patiënten met matige leverinsufficiëntie.

Een populatie-analyse heeft aangetoond dat leeftijd, etnische afkomst of geslacht geen invloed heeft op de farmacokinetiek van levosimendan. Uit dezelfde analyse bleek echter dat het distributievolume en de totale klaring afhankelijk zijn van het gewicht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Conventioneel onderzoek op het gebied van algemene toxiciteit en genotoxiciteit toonde geen specifiek risico aan voor mensen bij een kortdurende behandeling.

Bij studies met proefdieren werd levosimendan niet teratogeen bevonden, maar leidde het tot algemene vermindering van de ossificatiegraad bij foetussen van de rat en het konijn, met een abnormale ontwikkeling van het supraoccipitaal bot bij het konijn. Wanneer het werd toegediend vóór en aan het begin van de zwangerschap, verminderde levosimendan de fertiliteit (verminderd aantal *corpora lutea* en implantaties) en vertoonde het ontwikkelingstoxiciteit bij de vrouwelijke rat (minder pups per worp en toename van het aantal vroege resorpties en postimplantatieverliezen). Deze effecten werden waargenomen bij klinische blootstellingsniveaus.

Bij dierstudies werd levosimendan in de moedermelk uitgescheiden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Povidon K 12

Citroenzuur

Ethanol watervrij

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen of verdunningsmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

Houdbaarheid na verdunning

De chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik is aangetoond voor 24 uur bij 2-8 °C en 25 °C. Uit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de voorwaarden voorafgaand aan het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze zouden normaal niet langer moeten zijn dan 24 uur bij 2-8 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

De kleur van het concentraat kan bij bewaring veranderen tot oranje, maar er is geen verlies van de werkzaamheid en het product kan worden gebruikt tot de aangegeven uiterste houdbaarheidsdatum als de bewaarinstructies goed zijn opgevolgd.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5 ml oplossing in een kleurloze glazen flacon, afgesloten met een bromobutylrubberen stop met een kunststof flip-off-dop en aluminium verzegeling. De flacons zijn verpakt in kartonnen doosjes.

Verpakkingsgrootten: 1 of 4 flacons

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Het geneesmiddel moet voorafgaand aan gebruik visueel geïnspecteerd worden. Alleen heldere oplossingen vrij van deeltjes mogen worden gebruikt.

Het geneesmiddel dient direct na opening te worden gebruikt. Eventuele resterende inhoud moet worden weggegooid.

Levosimendan Kalceks 2,5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie mag niet worden verdund tot een hogere concentratie dan 0,05 mg/ml zoals hieronder beschreven, anders kunnen opalescentie en precipitatie optreden.

Om de infusie van 0,025 mg/ml te bereiden, meng 5 ml Levosimendan Kalceks 2,5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie met 500 ml van 5% glucose of 0,9% natriumchloride oplossing voor infusie.

Om de infusie van 0,05 mg/ml te bereiden, meng 10 ml Levosimendan Kalceks 2,5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie met 500 ml van 5% glucose of 0,9% natriumchloride oplossing voor infusie.

Zoals bij elk parenteraal geneesmiddel dient u voorafgaand aan de toediening de verdunde oplossing visueel te controleren op de aanwezigheid van vaste deeltjes en op verkleuring.

De volgende geneesmiddelen kunnen gelijktijdig worden toegediend met levosimendan in rechtstreekse intraveneuze lijnen:

- Furosemide 10 mg/ml
- Digoxine 0,25 mg/ml

- Glyceryltrinitaat 0,1 mg/ml.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E
Rīga, LV-1057
Letland
Tel.: +371 67083320
E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 127812

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 februari 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 25 augustus 2022