

Levosimendan Carinopharm

Carinopharm

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning 12,5 mg
(Tillhandahålls ej)

Aktiv substans:

Levosimendan

ATC-kod:

C01CX08

Läkemedel från Carinopharm omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2022-07-27.

Indikationer

Levosimendan Carinopharm är avsett för korttidsbehandling av akut försämrad svår kronisk hjärtsvikt (ADHF) i situationer då konventionell behandling inte är tillräcklig och då inotropt stöd anses vara lämpligt (se avsnitt Farmakodynamik).

Levosimendan Carinopharm är avsett för vuxna.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot levosimendan eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- Svår hypotoni och takykardi (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).
- Uttalad mekanisk obstruktion som påverkar ventrikelfyllnad och/eller utflöde.
- Kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min).
- Kraftigt nedsatt leverfunktion.
- Tidigare förekomst av torsade de pointes.

Dosering

Levosimendan Carinopharm är enbart avsett för användning inom slutenvård där möjlighet till noggrann övervakning och erfarenhet av behandling med inotropa medel finns.

Dosering

Dosering och behandlingslängd bör titreras individuellt enligt patientens kliniska tillstånd och svar.

Behandlingen bör påbörjas med en laddningsdos på 6–12 mikrogram/kg under 10 minuter följt av en kontinuerlig infusion på 0,1 mikrogram/kg/min (se avsnitt Farmakodynamik). Den lägre laddningsdosen på 6 mikrogram/kg rekommenderas för patienter som samtidigt får intravenösa vasodilatorer eller inotroper eller båda vid infusionsstarten. Högre laddningsdoser inom detta intervall leder till ett kraftigare hemodynamiskt svar men kan vara associerat med en övergående ökning i biverkningsfrekvensen. Patientens reaktion bör bedömas med laddningsdosen eller inom 30–60 minuter efter dosjustering samt då det krävs kliniskt. Om reaktionen anses för kraftig (hypotoni, takykardi) kan infusionshastigheten sänkas till 0,05 mikrogram/kg/min eller avbrytas (se avsnitt Varningar och försiktighet). Om den initiala dosen tolereras och en ökad hemodynamisk effekt är nödvändig kan infusionshastigheten ökas till 0,2 mikrogram/kg/min.

Rekommenderad infusionstid hos patienter med akut försämring av svår kronisk hjärtsvikt är 24 timmar. Inga tecken på utveckling av tolerans eller reboundfenomen har observerats efter utsättande av levosimendaninfusion. Hemodynamiska effekter kvarstår i minst 24 timmar och kan ses i upp till 9 dagar efter avslutad 24-timmars infusion (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Erfarenhet vad gäller upprepad administrering av levosimendan är begränsad. Erfarenhet av samtidig användning av vasoaktiva läkemedel inklusive inotropa substanser (digoxin undantaget) är begränsad. I REVIVE-programmet gavs en lägre laddningsdos (6 mikrogram/kg) samtidigt med en baslinjenivå av vasoaktiva medel (se avsnitt Varningar och försiktighet, Interaktioner och Farmakodynamik).

Behandlingskontroll

I enlighet med gällande behandlingspraxis ska EKG, blodtryck och hjärtfrekvens monitoreras under behandlingen och urinproduktionen mätas. Monitorering av dessa parametrar i minst 3 dagar efter avslutad infusion eller tills patienten är kliniskt stabil rekommenderas (se avsnitt Varningar och försiktighet). Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njur- eller leverfunktion rekommenderas monitorering i minst 5 dagar.

Äldre patienter

Ingen dosjustering behövs hos äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Levosimendan Carinopharm ska användas med försiktighet hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Levosimendan Carinopharm ska inte användas hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt Kontraindikationer, Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

Nedsatt leverfunktion

Levosimendan Carinopharm ska användas med försiktighet hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion även om ingen dosjustering verkar nödvändig för dessa patienter. Levosimendan Carinopharm ska inte användas hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt Kontraindikationer, Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

Pediatrik population

Levosimendan Carinopharm ska inte ges till barn och ungdomar under 18 år (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

Administreringssätt

Levosimendan Carinopharm ska rekonstitueras och spädas före administrering. Den färdiga lösningen är ett klart och gulaktigt koncentrat till infusionsvätska, lösning. Anvisningar om rekonstitution och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Infusionen är endast för intravenöst bruk och kan ges via en perifer eller central ven.

Följande tabell anger detaljerade infusionshastigheter för både laddningsdos och kontinuerlig infusion av en **0,05 mg/ml** Levosimendan Carinopharm infusionslösning:

Patientens vikt (kg)	Laddningsdos ges som en infusion under 10 minuter med infusionshastigheten (ml/h) nedan		Kontinuerlig infusionshastighet (ml/h)		
			0,05	0,1	0,2
	Laddningsdos: 6 mikrogram/kg	Laddningsdos: 12 mikrogram/kg	mikrogram/kg/minut		
40	29	58	2	5	10
50	36	72	3	6	12
60	43	86	4	7	14
70	50	101	4	8	17
80	58	115	5	10	19
90	65	130	5	11	22
100	72	144	6	12	24
110	79	158	7	13	26
120	86	173	7	14	29

Följande tabell anger detaljerade infusionshastigheter för både laddningsdos och kontinuerlig infusion av en **0,025 mg/ml** Levosimendan Carinopharm infusionslösning:

Patientens vikt (kg)	Laddningsdos ges som en infusion under 10 minuter med infusionshastigheten (ml/h) nedan		Kontinuerlig infusionshastighet (ml/h)		
			0,05	0,1	0,2
	Laddningsdos: 6 mikrogram/kg	Laddningsdos: 12 mikrogram/kg	mikrogram/kg/minut		
40	58	115	5	10	19
50	72	144	6	12	24
60	86	173	7	14	29
70	101	202	8	17	34
80	115	230	10	19	38
90	130	259	11	22	43
100	144	288	12	24	48
110	158	317	13	26	53
120	173	346	14	29	58

Varningar och försiktighet

En initial hemodynamisk effekt av levosimendan kan vara sänkning av det systoliska och diastoliska blodtrycket, därför bör levosimendan användas med försiktighet hos patienter med lågt systoliskt eller diastoliskt blodtryck i utgångsläget, eller de som riskerar blodtrycksfall. En mer konservativ dosering rekommenderas för dessa patienter. Läkare bör skraddarsy dos och behandlingstid beroende på patientens tillstånd och svar (se avsnitt Dosering, Interaktioner och Farmakodynamik).

Svår hypovolemi bör korrigeras före infusion av levosimendan. Om kraftiga förändringar i blodtryck eller puls observeras, bör infusionshastigheten sänkas eller infusionen avbrytas.

Den exakta durationen av samtliga hemodynamiska effekter har inte fastställts, dock varar de hemodynamiska effekterna i allmänhet i 7–10 dagar. Detta beror delvis på närvaro av aktiva metaboliter för vilka maximal plasmakoncentration uppnås cirka 48 timmar efter avslutad infusion. Icke-invasiv monitorering i minst 4–5 dagar efter avslutad infusion rekommenderas. Övervakning rekommenderas tills blodtrycket har nått sin lägsta punkt och blodtrycket åter börjat öka. Övervakning kan behöva pågå längre tid än 5 dagar om det finns några tecken på fortsatt fallande blodtryck men kortare tid om patienten är kliniskt stabil. Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njur- eller leverfunktion kan en förlängd period av övervakning behövas.

Levosimendan Carinopharm bör användas med försiktighet hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Begränsad information finns tillgänglig vad gäller elimination av de aktiva metaboliterna för patienter med försämrad njurfunktion. Försämrad njurfunktion kan leda till ökade koncentrationer av de aktiva metaboliterna, vilket kan resultera i en mer uttalad och förlängd hemodynamisk effekt (se avsnitt Farmakokinetik).

Levosimendan Carinopharm bör användas med försiktighet till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Försämrad leverfunktion kan leda till förlängd exponering för de aktiva metaboliterna, vilket kan resultera i en mer uttalad och förlängd hemodynamisk effekt (se avsnitt Farmakokinetik).

Infusion med Levosimendan Carinopharm kan leda till en sänkning i serum-kaliumkoncentrationen. Följaktligen bör låga serum-kaliumkoncentrationer korrigeras före administrering av Levosimendan Carinopharm och även följas under behandlingen. I likhet med andra hjärtsviktspreparat kan infusion av Levosimendan Carinopharm leda till minskning av hemoglobin- och hematokrithalter och försiktighet är motiverad hos patienter med ischemisk kardiovaskulär sjukdom och samtidig anemi.

Infusion med Levosimendan Carinopharm bör användas med försiktighet hos patienter med takykardi, förmaksflimmer med snabb kammarrespons eller potentiellt livshotande arytmier.

Erfarenhet av upprepade administrering av levosimendan är begränsad. Erfarenhet av samtidig användning av vasoaktiva läkemedel inklusive inotropa medel (digoxin undantaget) är begränsad. Fördelar och risker bör utvärderas individuellt för varje patient.

Levosimendan Carinopharm bör användas med försiktighet och under noggrann EKG-övervakning hos patienter med pågående koronariskemi, långt QTc-intervall oavsett orsak eller då det ges samtidigt med läkemedel som förlänger QTc-intervallet (se avsnitt Överdoserings).

Användning av levosimendan vid kardiogen chock har inte studerats. Information saknas vad gäller användning av Levosimendan Carinopharm vid följande sjukdomstillstånd: restriktiv kardiomyopati, hypertrofisk kardiomyopati, svår mitralklaffinsufficiens, myokardruptur, hjärtsäckstamponad och infarkt i höger kammare.

Erfarenheten av levosimendan-användning vid svår hjärtsvikt hos patienter som väntar på hjärttransplantation, är begränsad.

Pediatrisk population

Levosimendan Carinopharm ska inte ges till barn då det finns väldigt begränsad erfarenhet av användning av levosimendan hos barn och ungdomar under 18 år (se avsnitt Farmakokinetik).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 60,5 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 3 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Interaktioner

I enlighet med gällande medicinsk praxis ska levosimendan användas med försiktighet samtidigt med andra intravenösa vasoaktiva läkemedel på grund av en potentiellt ökad risk för hypotoni (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Inga farmakokinetiska interaktioner har observerats i en populationsanalys av patienter som erhållit digoxin och levosimendaninfusion. Infusion med Levosimendan Carinopharm kan ges till patienter som får betablockerare utan att effekten minskar. Samtidig administrering av isosorbidmononitrat och levosimendan till friska frivilliga ledde till kraftigt förstärkt ortostatisk hypotoni.

Graviditet

Graviditet

Det finns inga data från användningen av levosimendan hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Därför ska Levosimendan Carinopharm endast användas hos gravida kvinnor om den förväntade nyttan för mamman är större än den potentiella risken för fostret.

Amning

Information från användning efter godkännande för försäljning hos ammande kvinnor tyder på att de aktiva metaboliterna av levosimendan, OR-1896 och OR-1855, utsöndras i bröstmjolk och påvisades i mjölk under minst 14 dagar efter påbörjad behandling med en 24-timmars infusion av levosimendan. Kvinnor som behandlas med levosimendan bör inte amma, för att undvika potentiella kardiovaskulära biverkningar hos barnet.

Fertilitet

Djurstudier har visat toxikologiska effekter på reproduktionen (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Trafik

Ej relevant.

Biverkningar

I placebokontrollerade kliniska studier av ADHF (REVIVE-programmet) fick 53 % av patienterna biverkningar, de vanligaste var ventrikulär takykardi, hypotoni och huvudvärk.

I en dobutaminkontrollerad klinisk studie av ADHF (SURVIVE) fick 18 % av patienterna biverkningar, de vanligaste var ventrikulär takykardi, förmaksflimmer, hypotoni, ventrikulära extrasystolier, takykardi och huvudvärk.

Följande tabell beskriver biverkningar som observerades hos 1 % eller fler av patienterna under de kliniska studierna REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO, RUSSLAN, 300105 och 3001024. Om förekomsten av någon särskild händelse i en individuell studie var högre än den som sågs i andra studier, så har den högre frekvensen rapporterats i tabellen.

De händelser som ansågs vara åtminstone möjligt relaterade till levosimendan redovisas efter organklass och frekvens enligt följande uppdelning:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Sammanställning av biverkningar

Studierna SURVIVE, REVIVE och

studierna LIDO/RUSSLAN/300105/3001024 i kombination

Organklass	Frekvens	Biverkan
Metabolism och nutrition	Vanliga	Hypokalemi
Psykiska störningar	Vanliga	Sömnlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Yrsel
Hjärtat	Mycket vanliga	Ventrikulär takykardi
	Vanliga	Förmaksflimmer Takykardi Ventrikulära extrasystolier Hjärtsvikt Myokardischemi Extrasystolier
Blodkärl	Mycket vanliga	Hypotoni
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående Förstoppning Diarré Kräkning
Undersökningar	Vanliga	Sänkning av hemoglobinvärdet

Biverkningar rapporterade efter marknadsintroduktion:

Efter marknadsintroduktion har ventrikelflimmer hos patienter som erhållit levosimendan rapporterats.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

Överdoser

Överdoser av Levosimendan Carinopharm kan förväntas leda till hypotoni och takykardi. I kliniska studier av levosimendan har hypotoni framgångsrikt behandlats med vasopressorer (t.ex. dopamin till patienter med kronisk hjärtsvikt och noradrenalin till patienter efter hjärtkirurgi). Alltför stor minskning av hjärtats fyllnadstryck kan begränsa effekten av Levosimendan Carinopharm och kan åtgärdas med parenteral vätska. Höga doser ($\geq 0,4$ mikrogram/kg/min) och infusioner som pågår längre än 24 timmar ökar hjärtfrekvensen och är ibland förknippat med förlängning av QTc-intervallet. I händelse av överdoser av Levosimendan Carinopharm bör kontinuerlig EKG-övervakning, upprepade serumelektrolytbestämningar och invasiv hemodynamisk övervakning utföras. Överdoser av levosimendan leder till ökade plasmakoncentrationer av den aktiva metaboliten, vilket kan resultera i en mer uttalad och förlängd effekt på hjärtfrekvensen vilket kräver motsvarande förlängning av observationstiden.

Farmakodynamik

Övriga hjärtstimulerande medel (kalciomsensitiserare), ACT-kod: C01CX08; C01 MEDEL VID HJÄRTSJUKDOMAR; C01CX Övriga hjärtstimulerande medel

Farmakodynamisk effekt

Levosimendan förstärker de kontraktila proteinernas kalciumkänslighet genom en kalciumberoende bindning till kardiellt troponin C. Levosimendan ökar kontraktionskraften men minskar inte ventrikulär relaxationstid. Dessutom öppnar levosimendan ATP-känsliga kaliumkanaler i vaskulär glatt muskulatur, vilket medför en vasodilatation av systemiska och koronara resistenskärl och systemiska venösa kapacitanskärl. Levosimendan hämmar selektivt fosfodiesteras III *in vitro*. Relevansen av detta är oklar vid terapeutiska koncentrationer. Hos patienter med hjärtsvikt resulterar de positivt inotropa och kärlvidgande effekterna av levosimendan i ökad kontraktionskraft och en minskning av både fyllnadstryck (preload) och tömningsmotstånd (afterload) utan att den diastoliska funktionen påverkas negativt. Levosimendan aktiverar knockad hjärtmuskel hos patienter efter PTCA eller trombolys.

Hemodynamikstudier hos friska frivilliga och hos patienter med stabil och instabil hjärtsvikt har visat en dosberoende effekt av levosimendan som getts intravenöst som laddningsdos (3–24 mikrogram/kg) och som kontinuerlig infusion (0,05–0,2 mikrogram/kg per minut). Jämfört med placebo ökade levosimendan hjärtminutvolymen, slagvolymen, ejektionsfraktionen och pulsen, och minskade det systoliska blodtrycket, diastoliskt blodtryck, lungkapillärt inkilningstryck, höger förmakstryck och perifert vaskulärt motstånd.

Infusion med levosimendan ökar koronart blodflöde hos patienter som genomgått hjärtkirurgi och förbättrar myokardperfusion hos patienter med hjärtsvikt. Detta uppnås utan signifikant ökning av myokardiets syreförbrukning. Behandling med levosimendaninfusion minskar signifikant nivån av endotelin-1 i blodet hos patienter med kronisk hjärtsvikt. Plasmanivåerna av katekolaminer ökar inte vid behandling med rekommenderade infusionshastigheter.

Kliniska prövningar

Levosimendan har utvärderats i kliniska studier som inkluderar över 2 800 hjärtsviktspatienter. Effekt och säkerhet av levosimendan vid ADHF-behandling utvärderades enligt följande randomiserade, dubbelblinda, multinationella kliniska studier:

REVIVE-programmet

REVIVE I

I en dubbelblind, placebokontrollerad pilotstudie på 100 patienter med ADHF som fick en 24 timmars infusion med levosimendan observerades ett gynnsamt svar mätt med sammansatt kliniskt effektmått hos de levosimendanbehandlade patienterna jämfört med placebo plus standardbehandling.

REVIVE II

En dubbelblind, placebokontrollerad pivotal studie med 600 patienter, som gavs en 10-minuters laddningsdos på 6–12 mikrogram/kg följt av en protokollspecificerad stegvis titrering av levosimendan till 0,05–0,2 mikrogram/kg/minut i upp till 24 timmar, som innebar en förbättring i klinisk status hos patienter med ADHF som fortfarande hade dyspné efter intravenös diuretikabehandling.

Det kliniska programmet REVIVE var utformat för att jämföra effektiviteten av levosimendan plus standardbehandling med den av placebo plus standardbehandling i behandlingen av ADHF.

Inklusionskriterierna innefattade sjukhusinlagda patienter med ADHF, vänster ventrikulär ejektionsfraktion mindre än eller lika med 35 % inom de 12 senaste månaderna och dyspné vid vila. Alla behandlingar var tillåtna vid baslinjen, förutom intravenöst milrinon. Exklusionskriterierna innefattade allvarlig förträngning av kammarutloppen, kardiogen chock, systoliskt blodtryck ≤ 90 mmHg eller hjärtfrekvens ≥ 120 slag per minut (kvarstående under minst fem minuter), eller behov av mekanisk ventilation.

Resultaten av det primära effektmåttet visade att en större andel av patienterna klassades som förbättrade och en mindre andel patienter klassades som försämrade (p -värde = 0,015), mätt med sammansatt kliniskt effektmått som reflekterade bibehållen förbättrad klinisk status över tre tidpunkter: sex timmar, 24 timmar och fem dagar. Natriuretisk peptid av B-typ var signifikant sänkt jämfört med placebo och standardbehandling vid 24 timmar och över fem dagar (p -värde = 0,001).

Levosimendangruppen hade en något högre dödsfallsfrekvens, dock ej statistiskt signifikant, jämfört med kontrollgruppen vid 90 dagar (15 % jämfört med 12 %). Post hoc-analyser identifierade systoliskt blodtryck < 100 mmHg eller diastoliskt blodtryck < 60 mmHg som faktorer för ökad mortalitetsrisk.

SURVIVE

En dubbelblind parallellgruppsstudie med flera center och dubbel-dummy som jämförde levosimendan med dobutamin utvärderade mortalitet under 180 dagar hos 1 327 patienter med ADHF som krävde ytterligare behandling efter att inte ha svarat tillräckligt på intravenösa diuretika eller vasodilatorer.

Patientpopulationen var generellt sett lik patienterna i REVIVE II-studien. Dock inkluderades patienter utan tidigare anamnes på hjärtsvikt (t.ex. akut hjärtinfarkt), liksom patienter som behövde mekanisk ventilation. Ungefär 90 % av patienterna som gick med i studien gjorde det p.g.a. dyspné vid vila.

Resultaten av SURVIVE visade ingen statistiskt signifikant skillnad mellan levosimendan och dobutamin vad gäller dödlighet vid 180 dagar {hasardkvot = 0,91 (95 % CI [0,74, 1,13] p -värde = 0,401)}. Det fanns dock en numerisk fördel vad gäller dödlighet vid Dag 5 (4 % levosimendan jämfört med 6 % dobutamin) för levosimendan. Denna fördel kvarstod genom hela 31-dagarsperioden (12 % levosimendan jämfört med 14 % dobutamin) och var mest framträdande hos de individer som fick baslinjebehandling med

betablockerare. I bägge behandlingsgrupperna sågs högre dödstal bland patienter med lågt blodtryck vid baslinjen jämfört med dem med ett högre blodtryck vid baslinjen.

LIDO

Levosimendan har visats medföra dosberoende öknings av hjärtminutvolym och slagvolym samt en dosberoende minskning av lungornas kapillära inkilningstryck, medelartärtryck och total perifer resistens.

I en dubbelblind multicenterstudie erhöll 203 patienter med allvarlig hjärtsvikt med låg hjärtminutvolym (ejektionsfraktion $\leq 0,35$, hjärtindex $< 2,5$ l/min/m², lungornas kapillära inkilningstryck (PCWP) > 15 mmHg) och behov av inotrop stöd antingen levosimendan (laddningsdos på 24 mikrogram/kg under 10 minuter följt av kontinuerlig infusion på 0,1–0,2 mikrogram/kg/min) eller dobutamin (5–10 mikrogram/kg/min) i 24 timmar. Hjärtsvikt med ischemisk etiologi förekom hos 47 % av patienterna; 45 % hade idiopatisk dilaterad kardiomyopati. Sjuttiosex procent av patienterna hade vilodyspné. Viktiga exklusionskriterier inkluderade systoliskt blodtryck under 90 mmHg och hjärtfrekvens över 120 slag/min. Primärt effektmått var en ökning av hjärtminutvolymen med ≥ 30 % och samtidig sänkning av PCWP med ≥ 25 % vid 24 timmar. Detta uppnåddes hos 28 % av patienterna behandlade med levosimendan jämfört med 15 % av de som behandlades med dobutamin ($p = 0,025$). Hos 68 % av patienterna med symtom sågs en förbättring på dyspnéskalan efter behandling med levosimendan jämfört med 59 % av patienterna efter behandling med dobutamin. Förbättring av graden av trötthet var 63 % och 47 % efter behandling med levosimendan respektive dobutamin. Dödsfall av alla orsaker vid 31 dagar var 7,8 % hos patienter behandlade med levosimendan och 17 % hos patienter behandlade med dobutamin.

RUSSLAN

I ytterligare en dubbelblind multicenterstudie primärt för utvärdering av säkerhet behandlades 504 patienter med dekompenenserad hjärtsvikt efter akut hjärtinfarkt som bedömdes vara i behov av inotrop stöd med levosimendan eller placebo i 6 timmar. Det förelåg ingen signifikant skillnad i förekomst av hypotoni och ischemi mellan behandlingsgrupperna.

Ingen negativ effekt på överlevnad påvisades upp till 6 månader vid retrospektiv analys av LIDO- och RUSSLAN-studierna.

Kliniska prövningar vid hjärtkirurgi

Två av de största placebokontrollerade studierna presenteras nedan.

LEVO-CTS

I en dubbelblind, placebokontrollerad studie på 882 patienter som genomgick hjärtkirurgi, påbörjades behandling med levosimendan (0,2 µg/kg/min under 60 min, följt av 0,1 µg/kg/min under 23 timmar) vid anestesinduktion hos patienter med preoperativ vänster ventrikulär ejektions-fraktion mindre än eller lika med 35 %. Studien lyckades inte uppnå sammansatt primär endpoint. Fyr-komponent primär endpoint (död till och med dag 30, dialysbehandling till och med dag 30, perioperativ hjärtinfarkt till och med dag 5 eller användning av ett mekaniskt hjälphjärta till och med dag 5) uppnåddes hos 24,5 % i levosimendangruppen och hos 24,5 % i placebogruppen (justerad OR, 1,00; 99 % CI, 0,66 till 1,54). Två-komponent primär endpoint (död till och med dag 30 eller användning av ett mekaniskt hjälphjärta till och med dag 5) uppnåddes hos 13,1 % i levosimendangruppen och hos 11,4 % i placebogruppen (justerad oddskvot, 1,18; 96 % CI, 0,76 till 1,82). Vid 90 dagar hade 4,7 % dödsfall inträffat i levosimendangruppen och 7,1 % i placebogruppen (ojusterat Hazard Ratio, 0,64; 95 % CI, 0,37 till 1,13). Hypotoni sågs hos 36 % i levosimendangruppen och hos 33 % i placebogruppen. Förmaksflimmer sågs hos 38 % i levosimendangruppen och 33 % i placebogruppen.

LICORN

En prövarinitierad, multicenter, randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind klinisk studie som inkluderade 336 vuxna patienter med LVEF ≤ 40 % som var planerade att genomgå koronarartär bypass-transplantation (med eller utan klaffoperation). Levosimendan-infusion 0,1 $\mu\text{g/kg/min}$, utan laddningsdos, gavs i 24 timmar efter anestesiinduktion. Det primära utfallet var en sammansättning av katekolamininfusion som varade längre än 48 timmar, behovet av mekaniska hjälpmedel för cirkulation under den postoperativa perioden eller behovet av dialysbehandling. Primär endpoint uppnåddes hos 52 % av levosimendanpatienterna och hos 61 % av placebopatienterna (absolut riskdifferens, -7 %; 95 % CI, -17 % till 3 %). Den uppskattade riskminskningen på 10 % var främst relaterad till behovet av katekolamininfusion efter 48 timmar. Vid 180 dagar hade 8 % dödsfall inträffat i levosimendangruppen och 10 % i placebogruppen. Hypotoni sågs hos 57 % i levosimendangruppen och 48 % i placebogruppen. Förmaksflimmer sågs hos 50 % i levosimendangruppen och hos 40 % i placebogruppen.

Farmakokinetik

Allmänt

Farmakokinetiken för levosimendan är linjär i det terapeutiska dosintervallet 0,05–0,2 mikrogram/kg/min.

Distribution

Distributionsvolymen (V_{ss}) för levosimendan är cirka 0,2 l/kg. Levosimendan binds till 97–98 % till plasmaproteiner, huvudsakligen till albumin. För OR-1855 och OR-1896 är medelproteinbindningen i patienter 42 % respektive 39 %.

Metabolism

Levosimendan metaboliseras fullständigt och försumbara mängder oförändrad modersubstans utsöndras i urin och faeces. Levosimendan metaboliseras huvudsakligen genom konjugering varvid cykliska eller N-acetylerade cysteinylglycin- och cysteinkonjugat bildas. Cirka 5 % av dosen metaboliseras i tarmen via reduktion till aminofenylpyridazinon (OR-1855), som sedan den återabsorberats metaboliseras av N-acetyltransferas till den aktiva metaboliten OR-1896. Acetyleringsgraden är genetiskt beroende. Hos patienter som är snabba acetylerare är koncentrationen av metaboliten OR-1896 något högre än hos långsamma acetylerare. Detta har dock ingen betydelse för den kliniska hemodynamiska effekten vid rekommenderade doser.

De enda metaboliter som i signifikant utsträckning kan hittas i cirkulationen efter administrering av levosimendan är OR-1855 och OR-1896. Dessa metaboliter når jämvikt *in vivo* genom acetylering och deacetylering, vilket styrs av N-acetyltransferas-2, ett polymorft enzym. Hos långsamma acetylerare dominerar metaboliten OR-1855, medan metaboliten OR-1896 dominerar hos snabba acetylerare. Summan av exponering för de två metaboliterna är liknande för både långsamma och snabba acetylerare och det är ingen skillnad på de hemodynamiska effekterna mellan dessa två grupper. De förlängda hemodynamiska effekterna (som kvarstår upp till 7–9 dagar efter avslutad 24-timmars levosimendaninfusion) tillräknas dessa metaboliter.

In vitro-studier har visat att levosimendan, OR-1855 och OR-1896 inte hämmar CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4 vid koncentrationer uppnådda vid rekommenderad dosering. Levosimendan hämmar inte heller CYP1A1 och varken OR-1855 eller OR-1896 hämmar CYP2C9. Resultat från läkemedelsinteraktionsstudier på människa med warfarin, felodipin och itrakonazol bekräftar att levosimendan inte hämmar CYP3A4 eller CYP2C9, och levosimendans metabolism påverkas inte av CYP3A-hämmare.

Eliminering

Clearance är ca 3,0 ml/min/kg och halveringstiden ca 1 timme. 54 % av levosimendandosen utsöndras i urin och 44 % i faeces. Mer än 95 % av dosen utsöndras inom en vecka. Försumbara mängder (< 0,05 % av dosen) utsöndras oförändrat som levosimendan i urinen. De mindre metaboliterna OR-1855 och OR-1896 (cirka 5 % av levosimendandosen) bildas och elimineras långsamt från cirkulationen. Maximal plasmakoncentration av de aktiva metaboliterna OR-1855 och OR-1896 uppnås ungefär 2 dagar efter avslutad levosimendaninfusion. Metaboliternas halveringstid är cirka 75–80 timmar. OR-1855 och OR-1896 konjugeras eller filtreras renalt och utsöndras övervägande i urinen.

Särskilda populationer

Barn och ungdomar

Levosimendan bör inte ges till barn och ungdomar (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Begränsade data talar för att levosimendans farmakokinetik hos barn (3 månaders till 6 års ålder) efter en enkeldos är liknande den hos vuxna. Farmakokinetiken hos den aktiva metaboliten har inte studerats hos barn.

Nedsatt njurfunktion

Levosimendans farmakokinetik har studerats i patienter med varierande grader av nedsatt njurfunktion och utan hjärtinsufficiens. Exponeringen för levosimendan var jämförbar i patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion och patienter som genomgick hemodialys, medan exponering för levosimendan kan vara lite lägre i patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion.

Jämfört med friska patienter tycktes den obundna fraktionen av levosimendan vara lätt förhöjd, och AUC för metaboliterna (OR-1855 och OR-1896) var upp till 170 % högre hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion och de som gavs hemodialys. Effekterna av lätt och måttligt nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken hos OR-1855 och OR-1896 förväntas vara mindre än effekterna av kraftigt nedsatt njurfunktion.

Levosimendan är inte dialyserbar. Medan OR-1855 och OR-1896 är dialyserbara är dialysclearance lågt (ungefär 8–23 ml/min) och effekten av en 4-timmars dialys på den totala exponeringen för dessa metaboliter är liten.

Nedsatt leverfunktion

Inga skillnader i farmakokinetiken eller proteinbindningen för levosimendan upptäcktes hos patienter med lätt eller måttlig cirros jämfört med friska personer. Farmakokinetiken hos levosimendan, OR-1855 och OR-1896 är jämförbar mellan friska personer och patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-skala klass B), med undantaget att eliminationshalveringstiden för OR-1855 och OR-1896 är något förlängd hos patienter med måttlig nedsatt leverfunktion.

Populationsanalys har visat att ålder, etniskt ursprung och kön inte har några effekter på levosimendans farmakokinetik. Samma analys visade dock att distributionsvolym och totalclearance är beroende av vikt.

Prekliniska uppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa vid korttidsanvändning.

I djurstudier var levosimendan inte teratogent, men gav upphov till en allmän sänkning av ossifikationsgraden hos rått- och kaninfoster med onormal utveckling av supraoccipitalt ben hos kanin. Levosimendan givet till honråtta före och i början av dräktighet minskade fertiliteten (minskade antalet gulkroppar och implantationer) och gav upphov till utvecklingstoxicitet (minskat antal ungar per kull samt ökat antal tidiga resorptioner och postimplantationsavstötningar). Effekterna sågs vid kliniska exponeringsnivåer.

I djurstudier utsöndrades levosimendan i modersmjölk.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En injektionsflaska innehåller 12,5 mg levosimendan.

Efter rekonstitution med 5 ml vatten för injektionsvätskor innehåller 1 ml lösning 2,5 mg levosimendan.

Hjälpämne med känd effekt

- 2,63 mmol (60,5 mg) natrium

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt Innehåll.

Förteckning över hjälpämnen

sulfobutylbetadexnatrium

natriumhydroxid för pH-justering

Blandbarhet

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel och lösningsmedel förutom de som nämns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år

Efter rekonstitution och spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats i 24 timmar vid 25 °C.

Ur mikrobiologisk synpunkt ska läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsvillkor före administrering användarens ansvar och ska normalt inte vara mer än 24 timmar vid 2–8 °C, såvida inte rekonstitution och spädning har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden. Förvarings- och användningstid efter spädning ska aldrig överstiga 24 timmar.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter rekonstitution och spädning finns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Särskilda anvisningar för destruktion

Levosimendan Carinopharm 12,5 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning är endast avsett för engångsbruk.

Före administrering ska, som för alla parenterala läkemedel, en visuell granskning göras av den färdigberedda och spädda lösningen för att upptäcka partiklar och missfärgning. Den färdiga lösningen är ett klart och gulaktigt koncentrat till infusionsvätska, lösning.

För att bereda en infusionslösning med koncentrationen **0,025 mg/ml** rekonstitueras innehållet i **en injektionsflaska** med 5 ml vatten för injektionsvätskor och det resulterande koncentratet överförs till 500 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning eller Ringers lösning.

För att bereda en infusionslösning med koncentrationen **0,05 mg/ml** rekonstitueras innehållet i **två injektionsflaskor** med 5 ml vatten för injektionsvätskor vardera och det resulterande koncentratet överförs till 500 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning eller Ringers lösning.

Följande läkemedel kan ges samtidigt med Levosimendan Carinopharm i flervägskopplade intravenösa kanaler:

- Furosemid 10 mg/ml
- Digoxin 0,25 mg/ml
- Glyceryltrinitrate 0,1 mg/ml

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Levosimendan Carinopharm är ett gult pulver. Den färdiga lösningen är ett klart och gulaktigt koncentrat till infusionsvätska, lösning, med ett pH på 5–7 och en osmolalitet på 450–550 mosmol/kg.

Förpackningsinformation

Information om förpackningar saknas för denna produkt