

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levosimendan Altan 2,5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Konzentrat enthält 2,5 mg Levosimendan.
Ein 5 ml Fläschchen enthält 12,5 mg Levosimendan.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Ethanol
Dieses Arzneimittel enthält 785 mg/ml Ethanol (Alkohol)
Liste aller Bestandteile siehe 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
Das Konzentrat ist eine klare gelbe oder orange Lösung zum Auflösen vor der Anwendung.
PH-Wert: 3,3 – 4,0
Osmolarität: 171 mOsmol/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Levosimendan Altan ist indiziert für die Kurzzeitbehandlung der akut dekompensierten schweren chronischen Herzinsuffizienz (ADHF) in Fällen, in denen eine konventionelle Therapie nicht ausreicht, und in Fällen, in denen eine inotrope Unterstützung als angemessen erachtet wird (siehe Abschnitt 5.1).

Levosimendan Altan ist bei Erwachsenen indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Levosimendan Altan ist nur zur Anwendung im Krankenhaus bestimmt. Levosimendan Altan sollte in einem Krankenhaus verabreicht werden, in dem angemessene Überwachungseinrichtungen und Erfahrung mit der Anwendung von inotropen Mitteln vorhanden sind.

Art der Verabreichung

Levosimendan Altan ist vor der Verabreichung zu verdünnen (siehe Abschnitt 6.6).

Die Infusion ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt und kann durch einen peripheren oder zentralen Zugang verabreicht werden.

Dosierung

Die Dosis und die Dauer der Behandlung sollten entsprechend dem klinischen Zustand und der Reaktion des Patienten individuell angepasst werden.

Die Behandlung sollte mit einer Initialdosis von 6-12 Mikrogramm/kg eingeleitet werden, die über 10 Minuten infundiert wird, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 0,1 Mikrogramm/kg/min (siehe Abschnitt 5.1). Die niedrigere Initialdosis von 6 Mikrogramm/kg wird für Patienten empfohlen, die zu Beginn der Infusion gleichzeitig intravenöse Vasodilatoren oder Inotropika oder beides erhalten. Höhere Initialdosen innerhalb dieses Bereichs bewirken eine stärkere hämodynamische Reaktion, können aber mit einer vorübergehend erhöhten Inzidenz von Nebenwirkungen verbunden sein. Die Reaktion des Patienten sollte mit der Initialdosis oder innerhalb von 30 bis 60 Minuten nach der Dosisanpassung und je nach klinischer Indikation beurteilt werden. Wird die Reaktion als übermäßig empfunden (Hypotonie, Tachykardie), kann die Infusionsrate auf 0,05 Mikrogramm/kg/min gesenkt oder abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4). Wenn die Anfangsdosis vertragen wird und eine erhöhte hämodynamische Wirkung gewünscht wird, kann die Infusionsrate auf 0,2 Mikrogramm/kg/min erhöht werden.

Die empfohlene Dauer der Infusion bei Patienten mit akuter Dekompensation einer schweren chronischen Herzinsuffizienz beträgt 24 Stunden. Es wurden keine Anzeichen einer Toleranzentwicklung oder Rebound-Phänomene nach Absetzen der Levosimendan-Infusion beobachtet. Nach Absetzen einer 24-Stunden-Infusion halten die hämodynamischen Effekte mindestens 24 Stunden an und können über bis zu 9 Tagen beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Erfahrung mit der wiederholten Verabreichung von Levosimendan ist begrenzt. Die Erfahrungen mit der gleichzeitigen Anwendung von vasoaktiven Substanzen, einschließlich inotroper Substanzen (außer Digoxin), sind begrenzt. Im REVIVE (Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy)-Programm wurde eine niedrigere Initialdosis (6 Mikrogramm/kg) zu Beginn bei gleichzeitiger Verabreichung vasoaktiver Mittel verabreicht (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1).

Überwachung der Behandlung

In Übereinstimmung mit der gängigen medizinischen Praxis müssen EKG, Blutdruck und Herzfrequenz während der Behandlung überwacht und die Urinausscheidung gemessen werden. Die Überwachung dieser Parameter für mindestens 3 Tage nach Beendigung der Infusion oder so lange, bis der Patient klinisch stabil ist, wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nieren- oder leichter bis mäßiger Leberfunktionseinschränkung wird eine Überwachung für mindestens 5 Tage empfohlen.

Besondere Bevölkerungsgruppen

Ältere Menschen

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Levosimendan Altan muss bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden.

Levosimendan Altan soll nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Levosimendan Altan muss bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden, obwohl bei diesen Patienten keine Dosisanpassung erforderlich zu sein scheint. Levosimendan Altan soll nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Pädiatrische Population

Levosimendan Altan sollte nicht an Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Die folgende Tabelle enthält detaillierte Infusionsraten für die Initial- und Erhaltungsdosis einer 0,05 mg/ml Zubereitung der Levosimendan Altan Infusion:

Patientengewicht (kg)	Initialdosis wird als Infusion über 10 Minuten mit folgenden Infusionsraten (ml/h) verabreicht		Kontinuierliche Infusionsraten (ml/h)		
	Initialdosis 6 Mikrogramm/kg	Initialdosis 12 Mikrogramm/kg	0,05 Mikrogramm/kg/Minute	0,1 Mikrogramm/kg/Minute	0,2 Mikrogramm/kg/Minute
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

Die folgende Tabelle enthält detaillierte Infusionsraten die Initial- und Erhaltungsdosis für eine 0,025 mg/ml Zubereitung der Levosimendan Altan Infusion:

Patientengewicht (kg)	Initialdosis wird als Infusion über 10 Minuten mit folgenden Infusionsraten (ml/h) verabreicht		Kontinuierliche Infusionsraten (ml/h)		
	Initialdosis 6 Mikrogramm/kg	Initialdosis 12 Mikrogramm/kg	0,05 Mikrogramm/kg/Minute	0,1 Mikrogramm/kg/Minute	0,2 Mikrogramm/kg/Minute
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 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Levosimendan oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten Hilfsstoffe.
- Schwere Hypotonie und Tachykardie (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
- Signifikante mechanische Obstruktionen, die die ventrikuläre Füllung oder den Ausstrom oder beides beeinträchtigen.
- Schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) und schwere Leberinsuffizienz.
- Vorgeschichte von Torsades de Pointes.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine anfängliche hämodynamische Wirkung von Levosimendan kann eine Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks sein. Daher sollte Levosimendan bei Patienten mit niedrigem systolischen oder diastolischen Ausgangsblutdruck oder bei Patienten mit einem Risiko für eine hypotensive Episode mit Vorsicht angewendet werden. Für diese Patienten werden zurückhaltendere Dosierungsschemata empfohlen. Der Arzt sollte die Dosis und die Dauer der Therapie dem Zustand und dem Ansprechen des Patienten anpassen (siehe Abschnitte 4.2, 4.5 und 5.1).

Schwere Hypovolämie sollte vor der Infusion von Levosimendan korrigiert werden.

Wenn übermäßige Veränderungen des Blutdrucks oder der Herzfrequenz beobachtet werden, sollte die Infusionsgeschwindigkeit reduziert oder die Infusion abgebrochen werden.

Die genaue Dauer aller hämodynamischen Wirkungen ist nicht bekannt, jedoch dauern die hämodynamischen Wirkungen im Allgemeinen 7-10 Tage an. Dies ist teilweise auf das Vorhandensein aktiver Metaboliten zurückzuführen, die ihre maximalen Plasmakonzentrationen etwa 48 Stunden nach Beendigung der Infusion erreichen. Eine nicht-invasive Überwachung für mindestens 4-5 Tage nach Beendigung der Infusion wird empfohlen. Es wird empfohlen, die Überwachung so lange fortzusetzen, bis die Blutdrucksenkung ihr Maximum erreicht hat und der Blutdruck wieder anzusteigen beginnt. Die Überwachung kann länger als 5 Tage dauern, wenn es Anzeichen für einen anhaltenden Blutdruckabfall gibt, kann aber auch kürzer als 5 Tage sein, wenn der Patient klinisch stabil ist. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nieren- oder leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung kann eine längere Überwachung erforderlich sein.

Levosimendan Altan sollte bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden. Es liegen nur begrenzte Daten über die Elimination der aktiven Metaboliten bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor. Eine eingeschränkte Nierenfunktion kann zu erhöhten Konzentrationen der aktiven Metaboliten führen, was zu einer ausgeprägteren und länger anhaltenden hämodynamischen Wirkung führen kann (siehe Abschnitt 5.2).

Levosimendan Altan sollte bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

Eine eingeschränkte Leberfunktion kann zu einer verlängerten Exposition gegenüber den aktiven Metaboliten führen, was eine ausgeprägtere und verlängerte hämodynamische Wirkung zur Folge haben kann (siehe Abschnitt 5.2).

Die Infusion von Levosimendan kann einen Abfall der Serumkaliumkonzentration verursachen. Daher sollten niedrige Serumkaliumkonzentrationen vor der Verabreichung von Levosimendan Altan korrigiert werden und das Serumkalium sollte während der Behandlung überwacht werden.

Wie bei anderen Arzneimitteln zur Behandlung der Herzinsuffizienz kann die Infusion von Levosimendan Altan mit einer Abnahme des Hämoglobins und des Hämatokrits einhergehen, weshalb bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit und gleichzeitiger Anämie Vorsicht geboten ist.

Die Infusion von Levosimendan Altan sollte bei Patienten mit Tachykardie, Vorhofflimmern mit schneller ventrikulärer Überleitung oder potenziell lebensbedrohlichen Arrhythmien mit Vorsicht angewendet werden.

Die Erfahrung mit der wiederholten Verabreichung von Levosimendan ist begrenzt.

Die Erfahrungen mit der gleichzeitigen Anwendung von vasoaktiven Substanzen, einschließlich inotroper Substanzen (außer Digoxin), sind begrenzt. Nutzen und Risiko sollten für den einzelnen Patienten abgewogen werden.

Levosimendan Altan sollte mit Vorsicht und unter engmaschiger EKG-Überwachung bei Patienten mit anhaltender Koronarischämie, verlängertem QTc-Intervall unabhängig von der Ätiologie oder bei gleichzeitiger Verabreichung mit Arzneimitteln, die das QTc-Intervall verlängern, angewendet werden (siehe Abschnitt 4.9). (QTc-Intervall = korrigiertes QT-Intervall).

Die Anwendung von Levosimendan bei kardiogenem Schock wurde nicht untersucht.

Es liegen keine Informationen über die Anwendung von Levosimendan Altan bei den folgenden Erkrankungen vor: restriktive Kardiomyopathie, hypertrophe Kardiomyopathie, schwere Mitralklappeninsuffizienz, Myokardruptur, Herztamponade und rechtsventrikulärer Infarkt.

Levosimendan Altan sollte nicht an Kinder verabreicht werden, da nur sehr begrenzte Erfahrungen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren vorliegen (siehe Abschnitt 5.2).

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen über die Anwendung von Levosimendan bei Patienten mit Herzinsuffizienz nach Operationen und bei schwerer Herzinsuffizienz bei Patienten, die auf eine Herztransplantation warten, vor.

Dieses Arzneimittel enthält 98 Vol.-% Ethanol (Alkohol), d. h. bis zu 3925 mg pro 5 ml Durchstechflasche, entsprechend 99,2 ml Bier, 41,3 ml Wein pro 5 ml Durchstechflasche. Gesundheitsschädlich für Personen, die an Alkoholismus leiden.

Zu berücksichtigen bei schwangeren oder stillenden Frauen, Kindern und Risikogruppen wie Patienten mit Lebererkrankungen oder Epilepsie. Die Menge an Alkohol in diesem Arzneimittel kann die Wirkung anderer Arzneimittel verändern.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In Übereinstimmung mit der aktuellen medizinischen Praxis sollte Levosimendan mit Vorsicht angewendet werden, wenn es zusammen mit anderen intravenös verabreichten vasoaktiven Arzneimitteln verwendet wird, da ein potenziell erhöhtes Risiko einer Hypotonie besteht (siehe Abschnitt 4.4).

In einer Populationsanalyse von Patienten, die Digoxin und Levosimendan-Infusion erhielten, wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen beobachtet. Levosimendan Altan-Infusion kann bei Patienten, die Betablocker erhalten, ohne Verlust der Wirksamkeit angewendet werden.

Die gleichzeitige Verabreichung von Isosorbidmononitrat und Levosimendan bei gesunden Probanden führte zu einer signifikanten Verstärkung der orthostatischen hypotensiven Wirkung.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Levosimendan bei Schwangeren vor. Tierstudien haben toxische Wirkungen auf die Reproduktion gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Daher sollte Levosimendan Altan bei schwangeren Frauen nur angewendet werden, wenn der Nutzen für die Mutter die möglichen Risiken für den Fötus überwiegt.

Stillzeit

Informationen aus der Anwendung nach der Markteinführung bei stillenden Frauen deuten darauf hin, dass die aktiven Metaboliten von Levosimendan OR-1896 und OR-1855 in die Muttermilch übertreten und in der Milch für mindestens 14 Tage nach Beginn der 24-Stunden-Infusion von Levosimendan nachgewiesen wurden.

Frauen, die Levosimendan erhalten, sollten nicht stillen, um mögliche kardiovaskuläre unerwünschte Wirkungen beim Säugling zu vermeiden.

Fruchtbarkeit

Tierstudien haben toxische Wirkungen auf die Reproduktion gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend

4.8 Nebenwirkungen

In placebokontrollierten klinischen Studien bei akuter dekompensierter Herzinsuffizienz (REVIVE [Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy]-Programm) traten bei 53 % der Patienten Nebenwirkungen auf, von denen die häufigsten ventrikuläre Tachykardien, Hypotonie und Kopfschmerzen waren.

In einer Dobutamin-kontrollierten klinischen Studie für ADHF (SURVIVE [Survival of Patients with Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support]) traten bei 18 % der Patienten Nebenwirkungen auf, die häufigsten davon waren ventrikuläre Tachykardien, Vorhofflimmern, Hypotonie, ventrikuläre Extrasystolen, Tachykardien und Kopfschmerzen.

Die folgende Tabelle beschreibt die Nebenwirkungen, die bei 1 % oder mehr der Patienten während der klinischen Studien REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO [Levosimendan-Infusion versus Dobutamin], RUSSLAN [Randomized Study on Safety and Effectiveness of Levosimendan in Patients with Left Ventricular Failure after an Acute Myocardial Infarct], 300105 und 3001024 beobachtet wurden. Wenn die Inzidenz eines bestimmten Ereignisses in einer einzelnen Studie größer war als im Durchschnitt in den anderen Studien, dann wird die höhere Inzidenz in der Tabelle angegeben.

Unerwünschte Ereignisse, die als zumindest möglicherweise mit Levosimendan in Zusammenhang stehend angesehen werden, werden nach Systemorganklasse und Häufigkeit unter Verwendung der folgenden Konvention dargestellt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)
 Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$).

Tabelle 3
 Zusammenfassung der unerwünschten Wirkungen
 SURVIVE Klinische Studie, REVIVE Programm und
 LIDO/RUSSLAND/300105/3001024 Klinische Studien kombiniert

Körpersysteme	Häufigkeit	Allgemeine Bezeichnung
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen	Häufig	Hypokaliämie
Psychiatrische Störungen	Häufig	Schlaflosigkeit
Störungen des Nervensystems	Sehr häufig Häufig	Kopfschmerz Schwindel
Erkrankungen des Herzens	Sehr häufig Häufig	Ventrikuläre Tachykardie Vorhofflimmern Tachykardie Ventrikuläre Extrasystolen Herzinsuffizienz Myokardiale Ischämie Extrasystolen
Vaskuläre Störungen	Sehr häufig	Hypotonie
Gastrointestinale Störungen	Häufig	Übelkeit Verstopfung Durchfall Erbrechen
Laborwerte	Häufig	Hämoglobin erniedrigt

Unerwünschte Wirkungen nach der Markteinführung:

Nach der Markteinführung wurde bei Patienten, denen Levosimendan verabreicht wurde, über Kammerflimmern berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung von Levosimendan kann zu Hypotonie und Tachykardie führen. In klinischen Studien mit Levosimendan wurde die Hypotonie erfolgreich mit Vasopressoren (z. B. Dopamin bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz und Adrenalin bei Patienten nach Herzoperationen) behandelt. Ein übermäßiger Abfall des kardialen Füllungsdrucks kann das Ansprechen auf Levosimendan einschränken und kann mit parenteraler Flüssigkeit behandelt werden. Hohe Dosen (bei oder über 0,4 Mikrogramm/kg/min) und Infusionen über 24 Stunden

erhöhen die Herzfrequenz und sind manchmal mit einer Verlängerung des QTc-Intervalls verbunden. Im Falle einer Überdosierung von Levosimendan Altan sollten eine kontinuierliche EKG-Überwachung, wiederholte Bestimmungen der Serumelektrolyte und eine invasive hämodynamische Überwachung durchgeführt werden. Eine Überdosierung von Levosimendan führt zu erhöhten Plasmakonzentrationen des aktiven Metaboliten, was zu einer ausgeprägteren und länger anhaltenden Wirkung auf die Herzfrequenz führen kann, die eine entsprechende Verlängerung des Beobachtungszeitraums erfordert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Kardio stimulanzien, ATC-Code: C01CX08

Pharmakodynamische Wirkungen

Levosimendan erhöht die Kalziumempfindlichkeit kontraktile Proteine durch die Kalzium-abhängige Bindung an kardiales Troponin C. Levosimendan erhöht die Kontraktionskraft, beeinträchtigt aber nicht die ventrikuläre Entspannung.

Zusätzlich öffnet Levosimendan ATP-sensitive Kaliumkanäle in der glatten Gefäßmuskulatur und führt so zu einer Vasodilatation der systemischen und koronaren arteriellen Widerstandsgefäße sowie der systemischen venösen Kapazitätsgefäße. Levosimendan ist in vitro ein selektiver Phosphodiesterase-III-Inhibitor. Die Relevanz dieser Wirkung bei therapeutischen Konzentrationen ist unklar. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz führen die positiv inotropen und vasodilatatorischen Wirkungen von Levosimendan zu einer erhöhten Kontraktionskraft und einer Reduktion der Vor- und Nachlast, ohne die diastolische Funktion negativ zu beeinflussen. Levosimendan aktiviert ein „betäubtes“ Myokard bei Patienten nach PTCA oder Thrombolysen.

Hämodynamische Studien bei Gesunden und bei Patienten mit stabiler und instabiler Herzinsuffizienz haben eine dosisabhängige Wirkung von Levosimendan nach intravenöser Verabreichung einer Initialdosis (3 Mikrogramm/kg bis 24 Mikrogramm/kg) und als kontinuierlicher Infusion (0,05 bis 0,2 Mikrogramm/kg pro Minute) gezeigt.

Im Vergleich zum Placebo erhöhte Levosimendan das Herzzeitvolumen, das Schlagvolumen, die Auswurf fraktion und die Herzfrequenz und reduzierte den systolischen Blutdruck, den diastolischen Blutdruck, den pulmonalkapillären Verschlussdruck, den Druck im rechten Vorhof und den peripheren Gefäßwiderstand.

Die Infusion von Levosimendan erhöht den koronaren Blutfluss bei Patienten, die sich von einer Koronarchirurgie erholen, und verbessert die myokardiale Perfusion bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Diese Vorteile werden ohne einen signifikanten Anstieg des myokardialen Sauerstoffverbrauchs erreicht.

Die Behandlung mit einer Levosimendan-Infusion senkt signifikant die zirkulierenden Endothelin-1-Spiegel bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz. Die Katecholamin-Plasmaspiegel werden bei den empfohlenen Infusionsraten nicht erhöht.

Klinische Studien

Levosimendan wurde in klinischen Studien mit über 2.800 Patienten mit Herzinsuffizienz untersucht. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Levosimendan zur Behandlung von ADHF wurde in den folgenden randomisierten, doppelblinden, multinationalen klinischen Studien untersucht:

REVIVE-Programm

REVIVE I

In einer doppelblinden, placebo-kontrollierten Pilotstudie mit 100 Patienten mit ADHF, die eine 24-Stunden-Infusion von Levosimendan erhielten, wurde bei den mit Levosimendan behandelten Patienten ein günstiges Ansprechen, gemessen am klinischen zusammengesetzten Endpunkt, gegenüber Placebo plus Standardbehandlung beobachtet.

REVIVE II

Eine doppelblinde, placebo-kontrollierte pivotale Studie mit 600 Patienten, denen eine 10-minütige Initialdosis von 6-12 Mikrogramm/kg verabreicht wurde, gefolgt von einer im Protokoll definierten stufenweisen Titration von Levosimendan auf 0,05-0,2 Mikrogramm/kg/Minute für bis zu 24 Stunden, führte zu einer Verbesserung des klinischen Zustands bei Patienten mit ADHF, die auch nach einer intravenösen Diuretika-Therapie weiterhin eine Dyspnoe aufwiesen.

Das klinische Programm REVIVE wurde entwickelt, um die Wirksamkeit von Levosimendan plus Standardtherapie mit Placebo plus Standardtherapie bei der Behandlung von ADHF zu vergleichen.

Gemäß den Einschlusskriterien wurden Patienten, die mit ADHF hospitalisiert wurden, mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion kleiner oder gleich 35 % innerhalb der letzten 12 Monate und Dyspnoe in Ruhe aufgenommen. Alle Basistherapien waren erlaubt, mit Ausnahme von intravenösem Milrinon. Zu den Ausschlusskriterien gehörten schwere Obstruktionen des ventrikulären Ausflusssystem, ein kardiogener Schock, ein systolischer Blutdruck von ≤ 90 mmHg oder eine Herzfrequenz ≥ 120 Schläge pro Minute (persistierend für mindestens fünf Minuten) oder die Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung.

Die Ergebnisse des primären Endpunkts zeigten, dass ein größerer Anteil der Patienten als verbessert und ein kleinerer Anteil der Patienten als verschlechtert eingestuft wurde (p-Wert 0,015), gemessen an dem zusammengesetzten klinischen Endpunkt, der eine anhaltende Verbesserung des klinischen Zustands über drei Zeitpunkte widerspiegelt: sechs Stunden, 24 Stunden und fünf Tage. B-Typ Natriuretische Peptid-Werte waren im Vergleich zu Placebo und Standardbehandlung nach 24 Stunden und über fünf Tage signifikant reduziert (p-Wert = 0,001).

Die Levosimendan-Gruppe hatte eine etwas höhere, wenn auch statistisch nicht signifikante, Sterberate im Vergleich zur Kontrollgruppe nach 90 Tagen (15 % vs. 12 %). Post-hoc-Analysen identifizierten einen systolischen Blutdruck < 100 mmHg oder einen diastolischen Blutdruck < 60 mmHg bei Studienbeginn als Faktoren, die das Mortalitätsrisiko erhöhten.

SURVIVE

Eine doppelblinde, doppelt-dummy, multizentrische Studie mit Parallelgruppen-Design zum Vergleich von Levosimendan vs. Dobutamin untersuchte die 180-Tage-Mortalität bei 1.327 Patienten mit ADHF, die nach einem unzureichenden Ansprechen auf intravenöse Diuretika oder Vasodilatoren eine zusätzliche Therapie benötigten. Die Patientenpopulation war im Allgemeinen ähnlich den Patienten in der REVIVE-II-Studie. Es wurden jedoch auch Patienten ohne Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte (z. B. akuter Myokardinfarkt) sowie Patienten, die mechanisch beatmet werden mussten, eingeschlossen. Ungefähr 90 % der Patienten nahmen aufgrund von Ruhedyspnoe in Ruhe an der Studie teil.

Die Ergebnisse von SURVIVE zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Levosimendan und Dobutamin in der Gesamtmortalität nach 180 Tagen {Hazard Ratio = 0,91 (95 % CI [0,74, 1,13] p-Wert 0,401)}. Es zeigte sich jedoch ein numerischer Vorteil bei der Mortalität an Tag 5 (4 % Levosimendan vs. 6 % Dobutamin) für Levosimendan. Dieser Vorteil blieb über den 31-Tage-Zeitraum bestehen (12 % Levosimendan vs. 14 % Dobutamin) und war bei denjenigen Patienten am ausgeprägtesten, die zu Beginn der Behandlung eine Betablocker-Therapie erhielten. In beiden Behandlungsgruppen traten bei Patienten mit niedrigerem Ausgangsblutdruck höhere Mortalitätsraten auf als bei Patienten mit höherem Ausgangsblutdruck.

LIDO

Levosimendan zeigte einen dosisabhängigen Anstieg des Herzzeitvolumens und des Schlagvolumens sowie eine dosisabhängige Abnahme des pulmonalkapillären Verschlussdruckes, des mittleren arteriellen Drucks und des gesamten peripheren Widerstands.

In einer doppelblinden multizentrischen Studie erhielten 203 Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz mit niedrigem Cardiac Output (Ejektionsfraktion $\leq 0,35$, Herzindex $< 2,5$ l/min/m², pulmonalkapillärer Verschlussdruck (PCWP) > 15 mmHg) und Bedarf an inotroper Zusatzbehandlung Levosimendan (Initialdosis 24 Mikrogramm/kg über 10 Minuten, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 0,1-0,2 Mikrogramm/kg/min) oder Dobutamin (5-10 Mikrogramm/kg/min) über 24 Stunden. Die Ursache der Herzinsuffizienz war bei 47 % der Patienten ischämisch; 45 % hatten eine idiopathische dilatative Kardiomyopathie. 76 % der Patienten hatten Dyspnoe in Ruhe. Die Hauptausschlusskriterien waren ein systolischer Blutdruck unter 90 mmHg und eine Herzfrequenz über 120 Schläge pro Minute. Der primäre Endpunkt war eine Zunahme des Herzzeitvolumens um ≥ 30 % und eine gleichzeitige Abnahme des PCWP um ≥ 25 % nach 24 Stunden. Dies wurde bei 28% der mit Levosimendan behandelten Patienten im Vergleich zu 15 % nach Dobutamin-Behandlung erreicht (p = 0,025). 68 % der symptomatischen Patienten hatten eine Verbesserung ihrer Dyspnoe-Scores nach Levosimendan-Behandlung, verglichen mit 59 % nach Dobutamin-Behandlung. Die Verbesserung der Müdigkeits-Scores betragen 63 % bzw. 47 % nach Levosimendan- bzw. Dobutamin-Behandlung. Die 31-Tage-Gesamtmortalität betrug 7,8 % bei den mit Levosimendan und 17 % bei den mit Dobutamin behandelten Patienten.

RUSSLAN

In einer weiteren doppelblinden Multicenterstudie, die in erster Linie zur Bewertung der Unbedenklichkeit durchgeführt wurde, wurden 504 Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt und Bedarf an inotroper Behandlung mit Levosimendan oder Placebo über 6 Stunden behandelt. Es gab keine signifikanten Unterschiede in der Inzidenz von Hypotonie und Ischämie zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

In einer retrospektiven Analyse der LIDO- und RUSSLAN-Studien wurde kein negativer Effekt auf das Überleben bis zu 6 Monaten beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Nach i.v.-Verabreichung erreicht die Muttersubstanz in etwa einer Stunde angemessene Blutspiegel. Der Steady-State wird bei konstanter Infusionsrate innerhalb von 5 Stunden erreicht.

Das Verteilungsvolumen von Levosimendan (V_{ss}) beträgt etwa 0,3 l/kg und nimmt linear mit dem Körpergewicht zu. Die Konzentrationen im Vollblut, in den roten Blutkörperchen und im Speichel betragen 60 %, 10 % bzw. 20 % der Plasmakonzentration.

Levosimendan ist zu 97-98 % an Plasmaproteine gebunden, hauptsächlich an Albumin. Für OR-1855 und OR-1896 (aktive Metaboliten) betragen die mittleren Proteinbindungswerte bei Patienten 39 % bzw. 42 %.

Biotransformation

Levosimendan wird vollständig metabolisiert und vernachlässigbare Mengen der unveränderten Ausgangssubstanz werden über den Urin und den Fäzes ausgeschieden. Levosimendan wird hauptsächlich durch Konjugation zu zyklischem oder N-acetyliertem Cysteinylglycin und Cysteinylkonjugaten metabolisiert. Etwa 5 % der Dosis werden im Darm durch Reduktion zu Aminophenylpyridazinon (OR-1855) metabolisiert, das nach Reabsorption durch N-Acetyltransferase zum aktiven Metaboliten OR-1896 metabolisiert wird. Der Acetylierungsgrad ist genetisch festgelegt. Bei schnellen Acetylierern sind die Konzentrationen des Metaboliten OR-1896 etwas höher als bei langsamen Acetylierern. Dies hat jedoch keine Auswirkung auf die klinische hämodynamische Wirkung bei den empfohlenen Dosierungen.

Im systemischen Kreislauf sind die einzigen signifikant nachweisbaren Metaboliten nach Levosimendan-Gabe OR-1855 und OR-1896. Diese Metaboliten erreichen in vivo ein Gleichgewicht als Ergebnis von Acetylierungs- und Deacetylierungs-Schritten im Metabolismus, die von N-Acetyltransferase-2, einem polymorphen Enzym, gesteuert werden. Bei langsamen Acetylierern überwiegt der Metabolit OR-1855, während bei schnellen Acetylierern der Metabolit OR-1896 überwiegt. Die Summe der Expositionen für die beiden Metaboliten ist bei langsamen und schnellen Acetylierern ähnlich, und es gibt keinen Unterschied in den hämodynamischen Wirkungen zwischen den beiden Gruppen. Die verlängerten hämodynamischen Wirkungen (die bis zu 7-9 Tage nach Absetzen einer 24-stündigen Levosimendan-Infusion anhalten können) werden diesen Metaboliten zugeschrieben.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Levosimendan sowie seine Metaboliten OR-1855 und OR-1896 bei Konzentrationen, die bei der empfohlenen Dosierung erreicht werden, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 oder CYP3A4 nicht hemmen. Zusätzlich hemmt Levosimendan nicht CYP1A1 und weder OR-1855 noch OR-1896 hemmen CYP2C9. Die Ergebnisse von Arzneimittelwechselwirkungsstudien beim Menschen mit Warfarin, Felodipin und Itraconazol bestätigten, dass Levosimendan CYP3A4 oder CYP2C9 nicht hemmt, und auch der Metabolismus von Levosimendan durch CYP3A-Hemmer nicht beeinflusst wird.

Elimination

Die Clearance beträgt etwa 3,0 ml/min/kg und die Halbwertszeit etwa 1 Stunde. 54 % der Levosimendan-Dosis werden mit dem Urin und 44 % mit den Fäzes ausgeschieden. Mehr als 95 % der Dosis werden innerhalb einer Woche ausgeschieden. Vernachlässigbare Mengen (<0,05 % der Dosis) werden als unverändertes Levosimendan mit dem Urin ausgeschieden. Die zirkulierenden Metaboliten OR-1855 und OR-1896 werden langsam gebildet und ausgeschieden. Die maximale Plasmakonzentration wird etwa 2 Tage nach Beendigung einer Levosimendan-Infusion erreicht. Die Halbwertszeiten der Metaboliten betragen etwa 75-80 Stunden. Die aktiven Metaboliten von Levosimendan, OR-1855 und OR-1896, unterliegen einer Konjugation oder Nierenfiltration und werden überwiegend mit dem Urin ausgeschieden.

Linearität/Nichtlinearität

Die Pharmakokinetik von Levosimendan ist im therapeutischen Dosisbereich von 0,05-0,2 Mikrogramm/kg/min linear.

Besondere Populationen

Kinder und Jugendliche:

Levosimendan sollte nicht an Kinder und Jugendliche verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Begrenzte Daten deuten darauf hin, dass die Pharmakokinetik von Levosimendan nach einer Einzeldosis bei Kindern (im Alter von 3 Monaten bis 6 Jahren) derjenigen bei Erwachsenen ähnlich ist. Die Pharmakokinetik des aktiven Metaboliten wurde bei Kindern nicht untersucht.

Nierenfunktionsstörungen:

Die Pharmakokinetik von Levosimendan wurde bei Patienten mit unterschiedlichen Graden von Nierenfunktionsstörungen untersucht, die keine Herzinsuffizienz hatten. Die Exposition mit Levosimendan war bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionseinschränkung und bei Patienten, die sich einer Hämodialyse unterziehen, ähnlich, während die Exposition mit Levosimendan bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung etwas geringer sein kann.

Im Vergleich zu gesunden Probanden schien die ungebundene Fraktion von Levosimendan leicht erhöht zu sein, und die AUCs der Metaboliten (OR-1855 und OR-1896) waren bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und bei Patienten, die sich einer Hämodialyse unterziehen, um bis zu 170 % höher. Die Effekte von leichter und mäßiger Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von OR-1855 und OR-1896 sind voraussichtlich geringer als die bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung.

Levosimendan ist nicht dialysierbar. Obwohl OR-1855 und OR-1896 dialysierbar sind, sind die Dialyse-Clearances gering (ca. 8-23 ml/min) und der Nettoeffekt einer 4-stündigen Dialysesitzung auf die Gesamtexposition mit diesen Metaboliten ist gering.

Leberfunktionsstörungen:

Es wurden keine Unterschiede in der Pharmakokinetik oder Proteinbindung von Levosimendan bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberzirrhose im Vergleich zu gesunden Probanden festgestellt. Die Pharmakokinetik von Levosimendan, OR-1855 und OR-1896 ist bei gesunden Probanden und Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Class B) ähnlich, mit der Ausnahme, dass die Eliminationshalbwertszeiten von OR-1855 und OR-1896 bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung leicht verlängert sind.

Eine Populationsanalyse hat keine Beeinflussung von Alter, ethnischer Herkunft oder Geschlecht auf die Pharmakokinetik von Levosimendan gezeigt. Die gleiche Analyse ergab jedoch, dass das Verteilungsvolumen und die Gesamt-Clearance vom Körpergewicht abhängig sind.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die üblichen Studien zur allgemeinen Toxizität und Gentoxizität ergaben bei kurzfristiger Anwendung kein besonderes Risiko für den Menschen.

In tierexperimentellen Studien war Levosimendan nicht teratogen, aber es verursachte eine allgemeine Verringerung des Verknöcherungsgrades bei Ratten- und Kaninchenföten mit anomaler Entwicklung des Supraokzipital-Knochens beim Kaninchen. Bei Verabreichung vor und während der frühen Trächtigkeit reduzierte Levosimendan die Fertilität (verringerte Anzahl der Gelbkörper und der Implantationen) und zeigte eine Entwicklungstoxizität (verringerte Anzahl von Welpen pro Wurf und erhöhte Anzahl von frühen Resorptionen und Postimplantationsverlusten) bei der weiblichen Ratte. Die Effekte wurden bei Spiegeln, die einer klinischen Exposition entsprechen, beobachtet.

In Tierstudien wurde Levosimendan in die Muttermilch ausgeschieden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Povidon (K 12)
Citronensäure
Ethanol

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln oder Verdünnungsmitteln gemischt werden, außer mit den in Abschnitt 6.6 genannten.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität bei der Anwendung wurde für 24 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen vor der Verwendung in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C). Nicht einfrieren.

Die Farbe des Konzentrats kann sich während der Lagerung orange verfärben, dies ergibt keinen Verlust der Wirksamkeit und das Produkt kann bis zum angegebenen Verfallsdatum verwendet werden, wenn die Lagerungshinweise befolgt wurden.

Zu den Lagerungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose Typ I Glasflaschen, Verschluss aus Chlorbutylkautschuk mit Fluorpolymerbeschichtung und Aluminiumkappe.

Packungsgröße
1 Fläschchen mit 5 ml

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Levosimendan Altan 2,5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Wie bei allen parenteralen Arzneimitteln ist die verdünnte Lösung vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen zu prüfen.

Levosimendan Altan 2,5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sollte nicht auf eine höhere Konzentration als 0,05 mg/ml, wie unten beschrieben, verdünnt werden, da sonst Opaleszenz und Ausfällungen auftreten können.

Um die 0,025 mg/ml Infusionslösung herzustellen, mischen Sie 5 ml Levosimendan Altan 2,5 mg/ml Konzentrat zur Lösung

zur Infusion mit 500 ml 5 %iger Glucoselösung.

Zur Herstellung der 0,05 mg/ml-Infusion mischen Sie 10 ml Levosimendan Altan 2,5 mg/ml Konzentrat zur Lösung.

zur Infusion mit 500 ml 5 %iger Glucoselösung.

Die folgenden Arzneimittel können gleichzeitig mit Levosimendan Altan in miteinander verbundenen intravenösen Systemen gegeben werden:

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

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial sollte entsprechend den örtlichen Anforderungen entsorgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Altan Pharma Limited
The Lennox Building
50 South Richmond Street
D02 FK02 Dublin 2
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER

2206256.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

12 November 2021

10. STAND DER INFORMATION

10/2022