

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Levosimendan Mercapharm, 2,5 mg/mL, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mililitr koncentratu zawiera 2,5 mg lewozymendanu.  
Jedna fiolka 5 mL zawiera 12,5 mg lewozymendanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: etanol.  
Ten produkt leczniczy zawiera 785 mg/mL etanolu (alkoholu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.  
Koncentrat jest klarownym, żółtym lub pomarańczowym roztworem, wolnym od cząstek stałych, do rozcieńczenia przed podaniem.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Levosimendan Mercapharm jest wskazany do krótkotrwałego leczenia ostrych stanów niewyrównania ciężkiej przewlekłej niewydolności serca (ang. *acutely decompensated severe chronic heart failure*, ADHF) w sytuacjach, gdy konwencjonalna terapia nie jest wystarczająca oraz w przypadkach, gdy za właściwe uważa się zastosowanie leków o działaniu inotropowym dodatnim (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Levosimendan Mercapharm jest wskazany do stosowania u dorosłych.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Levosimendan Mercapharm jest przeznaczony do użytku wyłącznie w szpitalach. Lek należy podawać w warunkach szpitalnych, gdzie dostępny jest odpowiedni sprzęt monitorujący oraz personel doświadczony w stosowaniu produktów leczniczych o działaniu inotropowym.

##### Dawkowanie

Dawkę oraz czas trwania leczenia należy dostosować indywidualnie do stanu klinicznego pacjenta i odpowiedzi na leczenie.

Leczenie należy rozpocząć od infuzji dawki nasycającej, wynoszącej 6-12 mikrogramów/kg mc., podawanej przez 10 minut, a następnie zastosować infuzję ciągłą w dawce 0,1 mikrograma/kg mc./min (patrz punkt 5.1).

Mniejsza dawka nasycająca, wynosząca 6 mikrogramów/kg mc., zalecana jest u pacjentów równocześnie przyjmujących dożylnie produkty lecznicze rozszerzające naczynia i (lub) produkty lecznicze o działaniu inotropowym na początku infuzji.

Większa dawka nasycająca w tym przedziale wywoła silniejszą odpowiedź hemodynamiczną, lecz może wiązać się z przejściową zwiększoną częstością występowania działań niepożądanych.

Odpowiedź pacjenta na leczenie należy ocenić, stosując dawkę nasycającą lub w ciągu 30 do 60 minut dostosowywania dawki oraz zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Jeśli odpowiedź zostanie uznana za nadmierną (niedociśnienie tętnicze, tachykardia), szybkość infuzji można zmniejszyć do 0,05 mikrograma/kg mc./min lub przerwać infuzję (patrz punkt 4.4).

Jeśli dawka początkowa jest tolerowana i większe działanie hemodynamiczne jest pożądane, można zwiększyć szybkość infuzji do 0,2 mikrograma/kg mc./min.

Zalecany czas trwania infuzji u pacjentów z ostrymi stanami niewyrównania ciężkiej przewlekłej niewydolności serca wynosi 24 godziny.

Nie zaobserwowano oznak rozwinięcia tolerancji ani zjawiska nasilania się objawu po przerwaniu infuzji lewozymendanu.

Działanie hemodynamiczne utrzymuje się przynajmniej przez 24 godziny i może być widoczne do 9 dni po przerwaniu 24-godzinnej infuzji (patrz punkt 4.4).

Doświadczenie w stosowaniu wielokrotnych dawek lewozymendanu jest niewielkie. Doświadczenie w jednoczesnym stosowaniu leków działających na naczynia, w tym leków o działaniu inotropowym (z wyjątkiem digoksyny), jest ograniczone. W programie REVIVE (Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy), mniejsza dawka nasycająca (6 mikrogramów/kg mc.) podawana była jednocześnie z podstawowymi lekami działającymi na naczynia (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1).

#### *Monitorowanie leczenia*

Zgodnie z obowiązującą praktyką lekarską, podczas leczenia należy monitorować EKG, ciśnienie krwi oraz tętno, a także mierzyć ilość wydalanego moczu w jednostce czasu. Pomiar tych parametrów zalecany jest przez przynajmniej 3 dni po zakończeniu infuzji lub do momentu, aż stan pacjenta będzie stabilny klinicznie (patrz punkt 4.4). U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, zaleca się kontrolę przez przynajmniej 5 dni.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności modyfikowania dawki u osób w podeszłym wieku.

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Należy zachować ostrożność, stosując produkt leczniczy Levosimendan Mercapharm u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Produktu leczniczego Levosimendan Mercapharm nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 mL/min) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Należy zachować ostrożność, stosując produkt leczniczy Levosimendan Mercapharm u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, chociaż nie jest konieczne dostosowanie dawki u tych pacjentów. Produktu leczniczego Levosimendan Mercapharm nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

##### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Levosimendan Mercapharm u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.2, ale nie można określić zaleceń dotyczących dawkowania.

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy Levosimendan Mercapharm należy rozcieńczyć przed podaniem (patrz punkt 6.6).

Roztwór jest przeznaczony wyłącznie do infuzji dożylnych i może być podawany do naczyń obwodowych lub centralnych.

Maksymalna dawka dobowa lewozymendanu wynosi 20,86 mg na dobę dla dorosłych pacjentów o masie ciała 70 kg i 35,8 mg na dobę dla dorosłych o masie ciała 120 kg.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowo szybkość infuzji produktu leczniczego Levosimendan Mercapharm o stężeniu 0,05 mg/mL zarówno dla dawki nasycającej, jak i podtrzymującej:

| Masa ciała pacjenta (kg) | Dawka nasycająca podawana jest w postaci infuzji dożylnej przez 10 minut, z szybkością (mL/h) jak poniżej |                                        | Szybkość infuzji ciągłej (mL/h) |                           |                           |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------|---------------------------|---------------------------|
|                          | Dawka nasycająca 6 mikrogramów/kg mc.                                                                     | Dawka nasycająca 12 mikrogramów/kg mc. | 0,05 mikrograma/kg mc./min      | 0,1 mikrograma/kg mc./min | 0,2 mikrograma/kg mc./min |
| 40                       | 29                                                                                                        | 58                                     | 2                               | 5                         | 10                        |
| 50                       | 36                                                                                                        | 72                                     | 3                               | 6                         | 12                        |
| 60                       | 43                                                                                                        | 86                                     | 4                               | 7                         | 14                        |
| 70                       | 50                                                                                                        | 101                                    | 4                               | 8                         | 17                        |
| 80                       | 58                                                                                                        | 115                                    | 5                               | 10                        | 19                        |
| 90                       | 65                                                                                                        | 130                                    | 5                               | 11                        | 22                        |
| 100                      | 72                                                                                                        | 144                                    | 6                               | 12                        | 24                        |
| 110                      | 79                                                                                                        | 158                                    | 7                               | 13                        | 26                        |
| 120                      | 86                                                                                                        | 173                                    | 7                               | 14                        | 29                        |

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowo szybkość infuzji produktu leczniczego Levosimendan Mercapharm o stężeniu 0,025 mg/mL zarówno dla dawki nasycającej, jak i podtrzymującej:

| Masa ciała pacjenta (kg) | Dawka nasycająca podawana jest w postaci infuzji dożylnej przez 10 minut, z szybkością (mL/h) jak poniżej |                                        | Szybkość infuzji ciągłej (mL/h) |                           |                           |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------|---------------------------|---------------------------|
|                          | Dawka nasycająca 6 mikrogramów/kg mc.                                                                     | Dawka nasycająca 12 mikrogramów/kg mc. | 0,05 mikrograma/kg mc./min      | 0,1 mikrograma/kg mc./min | 0,2 mikrograma/kg mc./min |
| 40                       | 58                                                                                                        | 115                                    | 5                               | 10                        | 19                        |
| 50                       | 72                                                                                                        | 144                                    | 6                               | 12                        | 24                        |
| 60                       | 86                                                                                                        | 173                                    | 7                               | 14                        | 29                        |
| 70                       | 101                                                                                                       | 202                                    | 8                               | 17                        | 34                        |
| 80                       | 115                                                                                                       | 230                                    | 10                              | 19                        | 38                        |
| 90                       | 130                                                                                                       | 259                                    | 11                              | 22                        | 43                        |
| 100                      | 144                                                                                                       | 288                                    | 12                              | 24                        | 48                        |
| 110                      | 158                                                                                                       | 317                                    | 13                              | 26                        | 53                        |
| 120                      | 173                                                                                                       | 346                                    | 14                              | 29                        | 58                        |

### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężkie niedociśnienie tętnicze i tachykardia (patrz punkty 4.4 i 5.1).
- Znacząca niedrożność mechaniczna wpływająca na napełnianie i (lub) opróżnianie komór serca.
- Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 30 mL/min).
- Ciężka niewydolność wątroby.
- Arytmia typu *torsades de pointes* w wywiadzie.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Początkowym działaniem hemodynamicznym stosowania lewozymendanu może być spadek skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, dlatego też lewozymendan należy stosować ostrożnie u pacjentów z niskim początkowym skurczowym lub rozkurczowym ciśnieniem krwi lub u pacjentów z ryzykiem wystąpienia epizodu niedociśnienia. W przypadku tych pacjentów zalecane jest stosowanie bardziej ostrożnych schematów dawkowania. Dawkę oraz czas trwania leczenia lekarz dostosowuje indywidualnie do stanu i odpowiedzi pacjenta na leczenie (patrz punkty 4.2, 4.5 i 5.1).

Ciężką hipowolemię należy skorygować przed infuzją lewozymendanu.

W przypadku wystąpienia nadmiernych zmian ciśnienia krwi lub częstości akcji serca, należy zmniejszyć szybkość infuzji lub przerwać infuzję.

Nie określono dokładnego czasu trwania wszystkich działań hemodynamicznych, jednak trwają one zwykle przez 7-10 dni. Częściowo wynika to z obecności czynnych metabolitów, które osiągają maksymalne stężenia w osoczu ok. 48 godzin po zakończeniu infuzji. Zalecane jest nieinwazyjne monitorowanie przez przynajmniej 4-5 dni po zakończeniu infuzji. Zaleca się monitorowanie pacjenta do momentu, aż nastąpi maksymalny spadek ciśnienia i ciśnienie krwi zacznie z powrotem wzrastać. Może to być konieczne przez okres dłuży niż 5 dni, jeśli są jakiegokolwiek oznaki, że ciśnienie krwi będzie dalej spadać, lecz może trwać także krócej niż 5 dni, jeśli pacjent jest stabilny klinicznie. U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby konieczny może być wydłużony okres monitorowania.

Należy zachować ostrożność, stosując lewozymendan u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące eliminacji czynnych metabolitów u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Zaburzenia czynności nerek mogą prowadzić do zwiększenia stężenia czynnych metabolitów, co może przyczynić się do nasilenia i wydłużenia działania hemodynamicznego (patrz punkt 5.2).

Należy zachować ostrożność, stosując lewozymendan u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Zaburzenia czynności wątroby mogą prowadzić do wydłużonej ekspozycji na czynne metabolity, co może przyczynić się do nasilenia i wydłużenia działania hemodynamicznego (patrz punkt 5.2).

Infuzja dożylna lewozymendanu może powodować zmniejszenie stężenia potasu w surowicy krwi. Dlatego też, należy wyrównać małe stężenie potasu w surowicy przed podaniem lewozymendanu oraz monitorować stężenie potasu w surowicy podczas leczenia.

Tak jak w przypadku innych leków stosowanych w leczeniu niewydolności serca, podczas leczenia lewozymendanem może wystąpić zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie hematokrytu. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i współistniejącą niedokrwistością.

Infuzję dożylną lewozymendanu należy stosować ostrożnie u pacjentów z tachykardią, migotaniem przedsionków z szybką akcją komór lub arytmiami potencjalnie zagrażającymi życiu.

Doświadczenie w stosowaniu wielokrotnych dawek lewozymendanu jest niewielkie.

Doświadczenie w jednoczesnym stosowaniu leków działających na naczynia, w tym leków o działaniu inotropowym (z wyjątkiem digoksyny), jest niewielkie. Korzyści i zagrożenia należy oceniać indywidualnie dla każdego pacjenta.

Lewozymendan należy stosować ostrożnie, pod ścisłą kontrolą EKG u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca, długim odstępem QTc, niezależnie od etiologii lub gdy podawany jest jednocześnie z produktami leczniczymi wydłużającymi odstęp QTc (patrz punkt 4.9) (odstęp QTc = skorygowany odstęp QT).

Nie badano zastosowania lewozymendanu u pacjentów we wstrząsie kardiogenym.

Nie ma danych dotyczących stosowania lewozymendanu w leczeniu następujących chorób: kardiomiopatia restrykcyjna, kardiomiopatia przerostowa, ciężka niedomykalność zastawki mitralnej, pęknięcie mięśnia sercowego, tamponada serca oraz zawał prawej komory serca.

Nie należy podawać lewozymendanu dzieciom, ponieważ doświadczenie w jego stosowaniu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat jest niewielkie (patrz punkt 5.2).

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania lewozymendanu u pacjentów z ciężką niewydolnością serca, oczekujących na przeszczep serca.

#### *Substancje pomocnicze*

Ten produkt leczniczy zawiera 3925 mg alkoholu (etanolu bezwodnego) w każdej 5 mL fiołce, co jest równoważne około 98% objętościowych alkoholu. Ta ilość alkoholu znajdująca się w 5 mL fiołce jest równoważna 99,2 mL piwa lub 41,3 mL wina.

Może być szkodliwy dla osób z chorobą alkoholową.

Zawartość alkoholu należy brać pod uwagę u kobiet ciężarnych lub karmiących piersią, dzieci i pacjentów z grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci z chorobą wątroby lub padaczką. Alkohol zawarty w leku może zmieniać działania innych leków.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Zgodnie z obowiązującą praktyką kliniczną, lewozymendan należy stosować ostrożnie, jeżeli jest podawany z innymi dożylnymi produktami leczniczymi działającymi na naczynia, ze względu na potencjalnie zwiększone ryzyko niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie monoazotanu izosorbidu i lewozymendanu u zdrowych osób skutkowało znacznym nasileniem hipotonii ortostatycznej.

Nie zaobserwowano żadnych interakcji farmakokinetycznych w populacji pacjentów otrzymujących wlew digoksyny i lewozymendanu. Lewozymendan można stosować u pacjentów otrzymujących leki beta-adrenolityczne, bez utraty skuteczności.

Badania w warunkach *in vitro* wykazały, że lewozymendan jest inhibitorem CYP2C8, dlatego nie można wykluczyć możliwości zwiększania przez lewozymendan ekspozycji na jednocześnie podawane leki metabolizowane głównie przy udziale CYP2C8. Z tego względu, jeśli to możliwe, należy unikać stosowania lewozymendanu jednocześnie z wrażliwymi substratami CYP2C8, takimi jak loperamid, pioglitazon, repaglinid i enzalutamid.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### *Ciąża*

Brak doświadczeń, dotyczących stosowania lewozymendanu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Z tego względu, lewozymendan należy stosować w okresie ciąży tylko w przypadku, gdy korzyści dla matki przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

### *Karmienie piersią*

Informacje uzyskane po wprowadzeniu do obrotu u kobiet karmiących piersią wskazują, że czynne metabolity lewozymendanu OR-1896 i OR-1855 przenikają do mleka ludzkiego i są wykrywane w mleku przez co najmniej 14 dni po rozpoczęciu 24-godzinnej infuzji lewozymendanu. Kobiety otrzymujące lewozymendan nie powinny karmić piersią, aby uniknąć możliwego niekorzystnego wpływu na układ krążenia u niemowlęcia.

### *Płodność*

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

## 4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, dotyczących ostrej zdekompensowanej niewydolności serca (program badawczy REVIVE), u 53% pacjentów wystąpiły działania niepożądane, z których najczęstsze to tachykardia komorowa, niedociśnienie tętnicze i ból głowy.

W badaniu klinicznym kontrolowanym dobutaminą, dotyczącym ADHF (badanie SURVIVE), u 18% pacjentów wystąpiły działania niepożądane, z których najczęstsze to tachykardia komorowa, migotanie przedsionków, niedociśnienie tętnicze, dodatkowe skurcze komorowe, tachykardia i ból głowy.

W tabeli przedstawiono działania niepożądane zaobserwowane u minimum 1% pacjentów podczas badań klinicznych REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO, RUSSLAN, badaniu 300105 i 3001024. Jeśli częstość występowania któregoś z działań niepożądanych w pojedynczym badaniu była większa niż zaobserwowana w pozostałych badaniach, to w tabeli umieszczono większą wartość częstości występowania.

Uwzględnione zdarzenia, o co najmniej możliwym związku ze stosowaniem lewozymendanu, przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania, stosując następującą konwencję:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )

Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ).

### Tabela 3

Podsumowanie działań niepożądanych

Badanie kliniczne SURVIVE, program REVIVE i połączone dane z badań klinicznych LIDO/RUSSLAN/300105/3001024

| Układ narządów                      | Częstość      | Zalecany termin                                                                                                                               |
|-------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Często        | Hipokaliemia                                                                                                                                  |
| Zaburzenia psychiczne               | Często        | Bezsenna                                                                                                                                      |
| Zaburzenia układu nerwowego         | Bardzo często | Ból głowy                                                                                                                                     |
|                                     | Często        | Zawroty głowy                                                                                                                                 |
| Zaburzenia serca                    | Bardzo często | Tachykardia komorowa                                                                                                                          |
|                                     | Często        | Migotanie przedsionków<br>Tachykardia<br>Dodatkowe skurcze komorowe<br>Niewydolność serca<br>Choroba niedokrwienna serca<br>Skurcze dodatkowe |
| Zaburzenia naczyniowe               | Bardzo często | Niedociśnienie tętnicze                                                                                                                       |
| Zaburzenia żołądka i jelit          | Często        | Nudności<br>Zaparcia<br>Biegunka<br>Wymioty                                                                                                   |
| Badania diagnostyczne               | Często        | Zmniejszone stężenie hemoglobiny                                                                                                              |

*Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu:*

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie migotania komór u pacjentów otrzymujących lewozymendan.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, Tel. +48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Przedawkowanie lewozymendanu może spowodować niedociśnienie i tachykardię. W badaniach klinicznych z zastosowaniem lewozymendanu niedociśnienie było skutecznie leczone lekami wazopresyjnymi (np. dopaminą u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca i noradrenaliną u pacjentów po operacji serca). Nadmierne zmniejszenie ciśnienia napełniania serca może osłabić odpowiedź lewozymendan i może być leczone pozajelitowym podawaniem płynów. Stosowanie dużych dawek (0,4 mikrograma/kg mc./min lub większych) oraz infuzji dożylnych trwających 24 godziny, zwiększa częstość akcji serca i czasami związane jest z wydłużeniem odstępu QTc. W przypadku przedawkowania lewozymendanu należy rozpocząć ciągłe monitorowanie EKG, inwazyjne monitorowanie hemodynamiczne oraz powtarzać badanie stężenia elektrolitów w surowicy krwi. Przedawkowanie lewozymendanu prowadzi do zwiększenia stężenia czynnych metabolitów w osoczu, co może prowadzić do nasilonego i długotrwałego wpływu na częstość rytmu serca wymagającego odpowiedniego wydłużenia okresu obserwacji.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki pobudzające układ sercowo-naczyniowy, kod ATC: C01CX08

#### *Działanie farmakodynamiczne*

Lewozymendan zwiększa wrażliwość na wapń białek kurczliwych, wiążąc się w sposób zależny od wapnia z troponiną C serca. Lewozymendan zwiększa siłę skurczu, lecz nie zaburza relaksacji komórek serca.

Ponadto lewozymendan otwiera ATP-zależne kanały potasowe w mięśniach gładkich naczyń krwionośnych i w ten sposób rozszerza tętnicze naczynia oporowe i wieńcowe oraz żyłne naczynia objętościowe. W warunkach *in vitro* lewozymendan jest selektywnym inhibitorem fosfodiesterazy III. Znaczenie tego dla stężeń terapeutycznych jest niejasne. U pacjentów z niewydolnością serca dodatnie działanie inotropowe i rozszerzające naczynia krwionośne lewozymendanu skutkuje zwiększeniem siły skurczu oraz zmniejszeniem obciążenia wstępnego i następczego, nie wpływając negatywnie na rozkurcz. Lewozymendan pobudza „ogłuszony mięsień sercowy” u pacjentów po przeszłokornej śródnaczyniowej angioplastyce wieńcowej (ang. *percutaneous transluminal coronary angioplasty*, PTCA) lub leczeniu trombolitycznym.

Badania hemodynamiczne z udziałem zdrowych ochotników i z udziałem pacjentów ze stabilną i niestabilną niewydolnością serca wykazały zależne od dawki działanie lewozymendanu podawanego dożylnie w dawce nasycającej (od 3 mikrogramów/kg mc. do 24 mikrogramów/kg mc.) i w infuzji ciągłej (od 0,05 do 0,2 mikrograma/kg mc./min).

W porównaniu z placebo, lewozymendan zwiększył pojemność minutową serca, objętość wyrzutową, frakcję wyrzutową i częstość rytmu serca, a także zmniejszył skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi, ciśnienie zaklinowania płucnych naczyń włosowatych, ciśnienie w prawym przedsionku i obwodowy opór naczyniowy.

Infuzja lewozymendanu zwiększa przepływ wieńcowy krwi u pacjentów po operacji naczyń wieńcowych i poprawia perfuzję mięśnia sercowego u pacjentów z niewydolnością serca. Korzyści te osiągnęte są bez znacznego zwiększenia zużycia tlenu przez serce.

Leczenie lewozymendanem w infuzji znacznie zmniejsza stężenie krążącej endoteliny-1 u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca. W zalecanych szybkościach infuzji nie powoduje zwiększenia stężenia amin katecholowych w osoczu.

#### *Badania kliniczne w ostrej niewydolności serca*

W badaniach klinicznych dotyczących lewozymendanu wzięło udział ponad 2800 pacjentów z niewydolnością serca. Skuteczność i bezpieczeństwo lewozymendanu w leczeniu ADHF oceniano w następujących randomizowanych, podwójnie zaślepionych, badaniach klinicznych prowadzonych w wielu krajach:

#### Program REVIVE

##### *REVIVE I*

W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu pilotażowym u 100 pacjentów z ADHF otrzymujących 24-godziną infuzję lewozymendanu zaobserwowano korzystną odpowiedź, ocenioną w klinicznym złożonym punkcie końcowym w porównaniu do placebo ze standardową opieką.

##### *REVIVE II*

Podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie główne z udziałem 600 pacjentów, którym przez 10 minut podawano nasycającą dawkę 6-12 mikrogramów/kg mc., a następnie stopniowo, w sposób określony przez protokół, zmieniono dawkę lewozymendanu do 0,05-0,2 mikrograma/kg mc./min do 24 godzin, co spowodowało poprawę stanu klinicznego pacjentów z ADHF, którzy po dożylnym leczeniu diuretykiem nadal odczuwali duszności.



Program kliniczny REVIVE został zaplanowany, aby porównać skuteczność lewozymendanu ze standardową opieką z placebo ze standardową opieką w leczeniu ADHF.

Kryteria włączenia do badania obejmowały pacjentów hospitalizowanych z ADHF, frakcją wyrzutową lewej komory mniejszą lub równą 35% w ciągu ostatnich 12 miesięcy oraz dusznością spoczynkową. Wszystkie podstawowe metody leczenia były dozwolone, z wyjątkiem dożylnego podawania milrinonu. Kryteria wyłączenia z badania obejmowały ciężkie zwężenie dróg odpływu z komór serca, wstrząs kardiogeny, ciśnienie skurczowe  $\leq 90$  mmHg lub częstość akcji serca  $\geq 120$  uderzeń na minutę (utrzymująca się przez przynajmniej 5 minut), lub konieczność mechanicznej wentylacji pacjenta.

Wyniki uzyskane w zakresie głównego punktu końcowego wykazały, że u większego odsetka pacjentów uzyskano poprawę, a u mniejszego pogorszenie stanu ( $p = 0,015$ ) ocenianego jako kliniczny złożony punkt końcowy uwzględniający długotrwały korzystny wpływ na stan kliniczny w trzech punktach czasowych: 6 godzin, 24 godziny i 5 dni. Stężenie natriuretycznego peptydu typu B zmniejszyło się istotnie w porównaniu do placebo ze standardową opieką po 24 godzinach i w ciągu 5 dni ( $p = 0,001$ ).

Odsetek zgonów w dniu 90. był nieco większy, choć nieistotnie statystycznie, w grupie otrzymującej lewozymendan w porównaniu z grupą kontrolną (15% vs 12%). Analiza *post hoc* wykazała, że ciśnienie skurczowe  $< 100$  mmHg lub rozkurczowe  $< 60$  mmHg na początku badania są czynnikami zwiększającymi ryzyko zgonu.

### SURVIVE

W podwójnie zaślepionym, podwójnie pozorowanym wielośrodkowym badaniu prowadzonym na grupach równoległych, porównującym lewozymendan i dobutaminę oceniono śmiertelność w ciągu 180 dni wśród 1327 pacjentów z ADHF, którzy wymagali dodatkowego leczenia po niedostatecznej odpowiedzi na dożylne diuretyki lub produkty lecznicze rozszerzające naczynia krwionośne. Populacja pacjentów była ogólnie podobna do populacji pacjentów uczestniczących w badaniu REVIVE II. Jednak, pacjenci bez niewydolności serca w wywiadzie zostali włączeni do badania (np. ostry zawał mięśnia sercowego), podobnie jak pacjenci wymagający mechanicznej wentylacji. Około 90% pacjentów włączono do badania z powodu duszności spoczynkowej.

Wyniki badania SURVIVE nie wykazały statystycznie istotnych różnic między lewozymendanem i dobutaminą w zakresie śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny w ciągu 180 dni {współczynnik ryzyka (HR) = 0,91 (95% przedział ufności [0,74; 1,13]  $p = 0,401$ )}. Jednak, w dniu 5. zaobserwowano przewagę liczbową w zakresie śmiertelności (4% dla lewozymendanu vs 6% dla dobutaminy). Przewaga utrzymywała się przez okres 31 dni (12% dla lewozymendanu vs 14% dla dobutaminy) i była bardziej widoczna u pacjentów otrzymujących na początku badania beta-adrenolityki. W obu leczonych grupach, wśród pacjentów z niskim ciśnieniem krwi na początku badania zaobserwowano większy odsetek zgonów niż u pacjentów z wyższym początkowym ciśnieniem krwi.

### LIDO

W badaniu wykazano, że lewozymendan powodował zależne od dawki zwiększenie pojemności minutowej serca i objętość wyrzutową, jak również zależne od dawki zmniejszenie ciśnienia zaklinowania płucnych naczyń włosowatych, średniego ciśnienia tętniczego i całkowitego oporu obwodowego.

W podwójnie zaślepionym, wielośrodkowym badaniu, 203 pacjentów z ciężką niewydolnością serca z małą pojemnością minutową serca (frakcja wyrzutowa  $\leq 0,35$ ; wskaźnik sercowy  $< 2,5$  L/min/m<sup>2</sup>; ciśnienie zaklinowania płucnych naczyń włosowatych (ang. *pulmonary capillary wedge pressure*, PCWP)  $> 15$  mmHg) i wymagających wsparcia inotropowego otrzymywało lewozymendan (dawka nasycająca 24 mikrogramy/kg mc. przez 10 minut, a następnie infuzję ciągłą w dawce 0,1-0,2 mikrograma/kg mc./min) lub dobutaminę (5-10 mikrogramów/kg mc./min) przez 24 godziny. U 47% pacjentów występowała niewydolność serca o etiologii niedokrwiennej, a 45% pacjentów miało idiopatyczną kardiomiopatię rozstrzeniową. Duszność spoczynkową miało 76% pacjentów. Do

głównych kryteriów wyłączenia zaliczono ciśnienie skurczowe poniżej 90 mmHg i częstość rytmu serca większą niż 120 uderzeń na minutę. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiło zwiększenie pojemności minutowej serca o  $\geq 30\%$  z równoczesnym zmniejszeniem ciśnienia zaklinowania o  $\geq 25\%$  po 24 godzinach. Parametry te osiągnięto u 28% pacjentów leczonych lewozymendanem, w porównaniu z 15% pacjentów leczonych dobutaminą ( $p = 0,025$ ). U 68% pacjentów z dolegliwościami zaobserwowano zmniejszenie duszności po leczeniu lewozymendanem w porównaniu do 59% po leczeniu dobutaminą. Zmniejszenie zmęczenia po leczeniu lewozymendanem i dobutaminą zaobserwowano u odpowiednio 63% i 47% pacjentów. Odsetek zgonów z jakiegokolwiek przyczyny do 31. dnia wyniósł 7,8% dla pacjentów leczonych lewozymendanem i 17% dla pacjentów leczonych dobutaminą.

### RUSSLAN

W kolejnym podwójnie zaślepionym, wieloośrodkowym badaniu, przeprowadzonym głównie w celu oceny bezpieczeństwa, 504 pacjentów z niewyrównaną niewydolnością serca po ostrym zawale mięśnia sercowego, których oceniono, że wymagają wsparcia inotropowego, otrzymywało lewozymendan lub placebo przez 6 godzin. Nie zaobserwowano istotnych różnic w częstości występowania niedociśnienia i niedokrwienia pomiędzy grupami.

W analizie retrospektywnej badań LIDO i RUSSLAN nie zaobserwowano żadnego niekorzystnego wpływu na przeżywalność do 6 miesięcy.

### *Badania kliniczne w kardiochirurgii*

Poniżej przedstawiono wyniki dwóch, z największych badań kontrolowanych placebo.

### LEVO-CTS

W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu z udziałem 882 pacjentów z przedoperacyjną frakcją wyrzutową lewej komory mniejszą lub równą 35%, poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym, rozpoczęto, podczas indukcji znieczulenia, podawanie lewozymendanu ( $0,2 \mu\text{g/kg mc./min}$  przez 60 minut, a następnie  $0,1 \mu\text{g/kg mc./min}$  przez 23 godziny). W badaniu nie osiągnięto złożonego, pierwszorzędowego punktu końcowego. Pierwszorzędowy punkt końcowy, obejmujący cztery składowe (zgon do 30. dnia, leczenie nerkozastępcze do 30. dnia, okołooperacyjny zawał mięśnia sercowego do 5. dnia lub zastosowanie mechanicznego urządzenia wspomagającego pracę serca do 5. dnia) wystąpił u 24,5% pacjentów otrzymujących lewozymendan oraz u 24,5% pacjentów otrzymujących placebo [skorygowany iloraz szans (OR), 1,00; 99% CI, 0,66 do 1,54]. Pierwszorzędowy punkt końcowy obejmujący dwie składowe (zgon do 30. dnia lub zastosowanie urządzenia do mechanicznego wspomaganie pracy serca do 5. dnia) wystąpił u 13,1% pacjentów otrzymujących lewozymendan i u 11,4% pacjentów otrzymujących placebo (skorygowany iloraz szans 1,18; 96% CI 0,76 do 1,82). Po 90 dniach, zgon wystąpił u 4,7% pacjentów otrzymujących lewozymendan i u 7,1% pacjentów otrzymujących placebo (nieskorygowany współczynnik ryzyka, 0,64; 95% CI, 0,37 do 1,13). Niedociśnienie obserwowano u 36% pacjentów otrzymujących lewozymendan i u 33% pacjentów otrzymujących placebo. Migotanie przedsionków obserwowano u 38% pacjentów otrzymujących lewozymendan i u 33% pacjentów otrzymujących placebo.

### LICORN

W zainicjowanym przez badacza, wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą, uczestniczyło 336 dorosłych pacjentów z frakcją wyrzutową lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*, LVEF)  $\leq 40\%$ , u których planowano wykonanie zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego (z operacją zastawki lub bez operacji). Lewozymendan podawano w infuzji w dawce  $0,1 \mu\text{g/kg mc./min}$ , bez zastosowania dawki nasycającej, przez 24 godziny po indukcji znieczulenia. Pierwszorzędowy punkt końcowy obejmował infuzję amin katecholowych trwająca dłużej niż 48 godzin, konieczność zastosowania mechanicznego urządzenia wspomagającego krążenie w okresie pooperacyjnym lub konieczności leczenia nerkozastępczego. Pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 52% pacjentów otrzymujących lewozymendan i u 61% pacjentów otrzymujących placebo (bezwzględna różnica ryzyka,  $-7\%$ ; 95% CI,  $-17\%$  do  $3\%$ ). Szacowane, 10% zmniejszenie ryzyka było związane głównie z koniecznością podania infuzji amin katecholowych po 48 godzinach. Śmiertelność po 180 dniach wyniosła 8% w grupie lewozymendanu i 10% w grupie placebo. Niedociśnienie obserwowano u 57% pacjentów

w grupie lewozymendanu i u 48% w grupie placebo. Migotanie przedsionków obserwowano u 50% pacjentów otrzymujących lewozymendan i u 40% otrzymujących placebo.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### *Dystrybucja*

Lek macierzysty osiąga odpowiednie stężenie we krwi w ciągu około 1 godziny od rozpoczęcia infuzji dożylniej. Stan stacjonarny osiągany jest w ciągu 5 godzin ciągłej infuzji.

Objętość dystrybucji lewozymendanu ( $V_{ss}$ ) wynosi około 0,3 L/kg i zwiększa się liniowo wraz z masą ciała. Całkowite stężenia we krwi, krwinkach czerwonych i ślinie wynoszą odpowiednio 60%, 10% i 20% stężenia w osoczu.

Lewozymendan w 97-98% wiąże się z białkami osocza, głównie z albuminą. Dla metabolitów OR-1855 i OR-1896 (czynnych metabolitów), średnia wartość wiązania z białkami wynosi odpowiednio 39% i 42%. U pacjentów z niewydolnością serca, farmakokinetyka lewozymendanu jest liniowa w zakresie dawek terapeutycznych od 0,05 do 0,2 mikrograma/kg mc./min.

### *Metabolizm*

Lewozymendan jest całkowicie metabolizowany i pomijalnie małe ilości leku macierzystego w niezmienionej postaci są wydalane z moczem i kałem. Lewozymendan metabolizowany jest głównie przez sprzężanie z cykliczną lub N-acetylowaną cysteinyloglicyną i koniugatami cysteiny. Około 5% dawki lewozymendanu metabolizowane jest w jelicie przez redukcję do aminofenylopirydazynonu (OR-1855), który po ponownej absorpcji jest metabolizowany przez N-acetylotransferazę do czynnego metabolitu OR-1896. Stopień acetylacji jest uwarunkowany genetycznie. U osób szybko acetylujących stężenie metabolitu OR-1896 jest nieco większe niż u osób wolno acetylujących. Jednak, nie wpływa to na działanie hemodynamiczne w zalecanych dawkach.

Po podaniu lewozymendanu jedynymi istotnymi wykrywanymi w krążeniu dużym metabolitami są OR-1855 i OR-1896. W warunkach *in vivo* metabolity te osiągają równowagę w wyniku metabolicznych szlaków acetylacji i deacetylacji, które są kontrolowane przez enzym polimorficzny N-acetylotransferazę-2. U osób wolno acetylujących dominuje metabolit OR-1855, natomiast u osób szybko acetylujących – OR-1896. Ogólna ekspozycja na obydwie metabolity jest podobna u osób wolno i szybko acetylujących, nie ma również różnicy w działaniu hemodynamicznym pomiędzy tymi grupami. Wydłużone działanie hemodynamiczne (trwające do 7-9 dni po przerwaniu 24-godzinnej infuzji lewozymendanu) przypisywane jest tym metabolitom.

Badania *in vitro* wykazały, że lewozymendan, metabolity OR-1855 i OR-1896 w stężeniach osiąganych po podaniu w zalecanych dawkach, nie hamują aktywności enzymów CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP3A4. Ponadto, lewozymendan nie hamuje aktywności CYP1A1, natomiast OR-1855 i OR-1896 nie hamują aktywności CYP2C8 ani CYP2C9. Badania interakcji między produktami leczniczymi przeprowadzone u ludzi z zastosowaniem warfaryny, felodypiny i itrakonazolu potwierdziły, że lewozymendan nie hamuje aktywności CYP3A4 i CYP2C9 oraz że inhibitory CYP3A nie wpływają na metabolizm lewozymendanu.

### *Eliminacja*

Klirens lewozymendanu wynosi około 3,0 mL/min/kg mc., a okres półtrwania około 1 godziny. 54% dawki lewozymendanu wydalane jest z moczem, a 44% z kałem. Ponad 95% dawki wydalane jest w ciągu jednego tygodnia. Pomijalnie małe ilości lewozymendanu (< 0,05% dawki) wydalane są w postaci niezmienionej z moczem. Krążące metabolity OR-1855 i OR-1896 tworzą się i są eliminowane powoli. Maksymalne stężenia są osiągane w osoczu po około 2 dniach po zakończeniu infuzji lewozymendanu. Okres półtrwania tych metabolitów wynosi około 75-80 godzin. Czynne metabolity lewozymendanu, OR-1855 i OR-1896, ulegają sprzężaniu lub filtracji w nerkach i wydalane są głównie z moczem.

### *Liniowość lub nielineowość*

Farmakokinetyka lewozymendanu jest liniowa w zakresie dawek terapeutycznych od 0,05 do 0,2 mikrograma/kg mc./min.

## Szczególne grupy pacjentów

### *Dzieci i młodzież*

Nie należy podawać lewozymendanu dzieciom i młodzieży (patrz punkt 4.4).

Ograniczone dane dotyczące farmakokinetyki lewozymendanu po zastosowaniu pojedynczej dawki u dzieci (w wieku od 3 miesięcy do 6 lat) są podobne do danych uzyskanych u dorosłych. Nie badano farmakokinetyki czynnych metabolitów u dzieci.

### *Zaburzenia czynności nerek:*

Farmakokinetyka lewozymendanu badana była u osób z różnym stopniem zaburzeń czynności nerek, bez niewydolności serca. Ekspozycja na lewozymendan była podobna u osób z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek oraz u osób poddawanych hemodializie, natomiast u osób z ciężkim zaburzeniem czynności nerek ekspozycja może być nieco mniejsza.

W porównaniu do osób zdrowych, u osób z ciężkim zaburzeniem czynności nerek oraz u pacjentów poddawanych hemodializie niezwiązana frakcja lewozymendanu była nieco zwiększona, a pole powierzchni pod krzywą (AUC) stężeń metabolitów (OR-1855 i OR-1896) było większe nawet do 170%. Można spodziewać się, że wpływ łagodnego i umiarkowanego zaburzenia czynności nerek na farmakokinetykę OR-1855 i OR-1896 będzie mniejszy, niż w przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek.

Lewozymendan nie ulega dializie. Natomiast OR-1855 i OR-1896 ulegają dializie, lecz wartości klirensu dializy są małe (około 8-23 mL/min), a sumaryczny wpływ 4-godzinnej dializy na ogólną ekspozycję na te metabolity jest niewielki.

### *Zaburzenia czynności wątroby:*

W porównaniu do osób zdrowych, u osób z łagodną lub umiarkowaną marskością wątroby nie zaobserwowano różnic w farmakokinetyce lewozymendanu lub w wiązaniu z białkami. Farmakokinetyka lewozymendanu, OR-1855 i OR-1896 jest podobna u osób zdrowych i u osób z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (klasa B wg skali Child-Pugh), z wyjątkiem okresów półtrwania eliminacji dla OR-1855 i OR-1896, które były nieco wydłużone u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

Analiza populacyjna wykazała brak wpływu wieku, pochodzenia etnicznego czy płci na farmakokinetykę lewozymendanu. Jednak, ta sama analiza wykazała, że objętość dystrybucji i całkowity klirens zależą od masy ciała.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane z konwencjonalnych badań dotyczących ogólnej toksyczności i genotoksyczności, nie wykazały żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka podczas krótkotrwałego stosowania leku.

W badaniach na zwierzętach lewozymendan nie wykazywał działania teratogennego, jednak wywołał uogólnione zmniejszenie stopnia kostnienia u płodów szczurów i królików, z nieprawidłowym rozwojem kości nadpotylicznej u królików. Lewozymendan podawany przed ciążą i na jej wczesnym etapie zmniejszał płodność (zmniejszona liczba ciałek żółtych i zagnieżdżonych zarodków) i wykazał toksyczny wpływ na rozwój (zmniejszona liczba młodych w miocie, zwiększona liczba wczesnych resorpcji zarodka i poronień po zagnieżdżeniu zarodków) u samic szczurów. Skutki te były widoczne dla ekspozycji na poziomie klinicznym.

W badaniach na zwierzętach, lewozymendan przenikał do mleka matki.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Powidon  
Kwas cytrynowy  
Etanol bezwodny

## 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi lub rozpuszczalnikami, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

## 6.3 Okres ważności

2 lata

### *Po rozcieńczeniu*

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną w trakcie stosowania przygotowanego roztworu przez 24 godziny w temperaturze 25°C i 2°C do 8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik i zwykle nie należy przechowywać produktu dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C, chyba że rozcieńczenie przeprowadzono w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

## 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (w temperaturze 2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Podczas przechowywania produkt może zmienić barwę na pomarańczową, jednak siła działania nie zmienia się i może być nadal stosowany do wskazanego terminu ważności, pod warunkiem przestrzegania zaleceń dotyczących przechowywania.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka o pojemności 8 mL z bezbarwnego szkła typu I zamknięta szarym korkiem chlorobutyłowym lub bromobutyłowym pokrytym fluoropolimerem, z aluminiowym uszczelnieniem z białą nakładką z polipropylenu, typu *flip-off*, zawierająca 5 ml roztworu.

Wielkości opakowań

- 1, 4, 10 fiolek (szkło typu I) zawierające 5 mL roztworu, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Levosimendan Mercapharm 2,5 mg/mL, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji przeznaczony jest do jednorazowego użycia.

Tak jak w przypadku wszystkich produktów leczniczych do podawania pozajelitowego, należy przed użyciem wizualnie skontrolować czy przygotowany roztwór nie zawiera cząstek stałych i przebarwień. Produktu leczniczego Levosimendan Mercapharm 2,5 mg/mL, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, nie należy rozcieńczać do stężenia większego niż 0,05 mg/mL zgodnie z instrukcją poniżej, w przeciwnym razie może nastąpić opalescencja i wytrącanie się.

W celu przygotowania roztworu do infuzji o stężeniu 0,025 mg/mL, należy zmieszać 5 mL koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji produktu leczniczego Levosimendan Mercapharm 2,5 mg/mL z 500 mL 5% roztworu glukozy.

W celu przygotowania roztworu do infuzji o stężeniu 0,05 mg/mL, należy zmieszać 10 mL koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji produktu leczniczego Levosimendan Mercapharm 2,5 mg/mL z 500 mL 5% roztworu glukozy.

Wykazano, że produkt Levosimendan Mercapharm jest zgodny z 5% roztworem glukozy w różnego typu pojemnikach z PVC, PE, PP i kopolimerów PE/PP przez okres 24 godzin podczas przechowywania zarówno w lodówce, jak i w temperaturze pokojowej. Wykazano również zgodność z workami infuzyjnym oraz zestawami do podawania dożylnego wykonanymi z PVC i nie z PVC. Rozcieńczony produkt nie wymaga ochrony przed światłem.

Produkt leczniczy Levosimendan Mercapharm może być stosowany jednocześnie z następującymi produktami leczniczymi w określonych stężeniach, podawanymi do tego samego wkłucia dożylnego:

- Furosemid 10 mg/mL
- Digoksyna 0,25 mg/mL
- Glicerolu triazotan 0,1 mg/mL

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Mercapharm Sp. z o.o.  
ul. Świętopełka 39  
81-524 Gdynia  
e-mail: info@mercapharm.com.pl

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**