

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES DER ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Konzentrat enthält 2,5 mg Levosimendan.

Jede Durchstechflasche mit 5 ml Lösung enthält 12,5 mg Levosimendan.

#### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 785 mg/ml Ethanol (Alkohol).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Klare gelbe oder orangefarbene Lösung, praktisch frei von sichtbaren Partikeln.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Levosimendan Kalceks ist zur Kurzzeit-Behandlung bei akut dekompensierter schwerer chronischer Herzinsuffizienz (ADHF) indiziert, wenn eine konventionelle Therapie nicht ausreichend ist und die zusätzliche Verabreichung von Inotropika als geeignet betrachtet wird (siehe Abschnitt 5.1).

Levosimendan Kalceks ist bei Erwachsenen angezeigt.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Levosimendan Kalceks ist nur zur Anwendung im Krankenhaus bestimmt. Es darf nur in Abteilungen eines Krankenhauses angewendet werden, die über adäquate Überwachungsmöglichkeiten verfügen und Erfahrung im Umgang mit inotropen Substanzen haben.

#### Dosierung

Dosis und Behandlungsdauer müssen individuell entsprechend dem klinischen Zustand und Ansprechen des Patienten abgestimmt werden.

Die Behandlung ist mit einer Initialdosis von 6-12 Mikrogramm/kg über einen Zeitraum von 10 Minuten zu beginnen, 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 eine gleichzeitige intravenöse Gabe eines Vasodilatators oder eines Inotropikums oder beides zu Beginn der Infusion erhalten. Höhere Initialdosen innerhalb dieses Bereiches rufen ein stärkeres hämodynamisches Ansprechen hervor, können aber mit einer vorübergehend höheren Inzidenz von Nebenwirkungen verbunden sein.

Das Ansprechen des Patienten auf die Therapie ist nach der Initialdosis oder innerhalb von 30 bis 60 Minuten nach Dosisanpassung und, so wie klinisch indiziert, zu beurteilen. Bei überschießender Wirkung (Hypotonie, Tachykardie) kann die Infusionsrate auf 0,05 Mikrogramm/kg/min reduziert

oder die Infusion abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.4). Wird die Initialdosis toleriert, und ist ein gesteigerter hämodynamischer Effekt notwendig, kann die Infusionsrate auf 0,2 Mikrogramm/kg/min erhöht werden.

Die empfohlene Infusionsdauer bei Patienten mit akuter Dekompensation einer schweren chronischen Herzinsuffizienz beträgt 24 Stunden. Es wurde kein Anzeichen einer Toleranzentwicklung oder eines Rebound-Phänomens nach Beendigung der Infusion von Levosimendan beobachtet. Nach Beendigung einer 24-Stunden-Infusion halten die hämodynamischen Effekte mindestens 24 Stunden an und können bis zu 9 Tage beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Erfahrungen mit wiederholter Verabreichung von Levosimendan liegen nur begrenzt vor. Erfahrungen mit gleichzeitiger Gabe von vasoaktiven Substanzen, einschließlich inotroper Substanzen (mit Ausnahme von Digoxin) liegen nur begrenzt vor. Im REVIVE-Studienprogramm wurde eine geringere Initialdosis (6 Mikrogramm/kg) zu Beginn mit vasoaktiver Begleitmedikation verabreicht (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1).

### Überwachung der Behandlung

Übereinstimmend mit der derzeitigen medizinischen Praxis muss die Behandlung unter EKG-Überwachung und Kontrolle von Herzfrequenz, Blutdruck und Urinausscheidung durchgeführt werden. Ein Monitoring dieser Parameter für mindestens 3 Tage nach Beendigung der Infusion oder bis der Patient klinisch stabil ist, wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit leicht bis mäßig beeinträchtigter Nieren- oder Leberfunktion wird die Überwachung über mindestens 5 Tage empfohlen.

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung notwendig.

#### *Beeinträchtigung der Nierenfunktion*

Bei Anwendung von Levosimendan Kalceks bei Patienten mit leicht bis mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion ist Vorsicht geboten. Levosimendan Kalceks darf nicht bei Patienten mit schwer beeinträchtigter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

#### *Beeinträchtigung der Leberfunktion*

Bei Anwendung von Levosimendan Kalceks bei Patienten mit leicht bis mäßig beeinträchtigter Leberfunktion ist Vorsicht geboten, obwohl eine Dosisanpassung für diese Patienten nicht notwendig erscheint. Levosimendan Kalceks darf nicht bei Patienten mit schwer beeinträchtigter Leberfunktion angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

#### *Kinder und Jugendliche*

Levosimendan Kalceks darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

### Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Levosimendan Kalceks muss vor der Anwendung verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6).

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

Die untenstehende Tabelle (Tabelle 1) zeigt detaillierte Infusionsraten für die Initial- und die Erhaltungsdosis einer 0,05 mg/ml Zubereitung der Levosimendan Kalceks-Infusion.

### **Tabelle 1 Infusionsraten für eine 0,05 mg/ml Zubereitung der Levosimendan Kalceks-Infusion**

Patienten- gewicht (kg)	Initialdosis wird mittels einer Infusion über 10 Minuten mit der folgenden Infusionsrate (ml/h) verabreicht		Kontinuierliche Infusionsrate (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 untenstehende Tabelle (Tabelle 2) zeigt detaillierte Infusionsraten für die Initial- und die Erhaltungsdosis einer 0,025 mg/ml Zubereitung der Levosimendan Kalceks-Infusion.

**Tabelle 2 Infusionsraten für eine 0,025 mg/ml Zubereitung der Levosimendan Kalceks-Infusion**

Patienten- gewicht (kg)	Initialdosis wird mittels einer Infusion über 10 Minuten mit der folgenden Infusionsrate (ml/h) verabreicht		Kontinuierliche Infusionsrate (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 Levosimendan oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere Hypotonie und Tachykardie (siehe Abschnitte 4.4. und 5.1).
- Signifikante mechanische Behinderungen, die die ventrikuläre Füllung, den ventrikulären Ausstrom oder beides beeinflussen.
- Schwer beeinträchtigte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min).
- Schwer beeinträchtigte Leberfunktion.
- *Torsades de Pointes* in der Anamnese.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ein initial hämodynamischer Effekt von Levosimendan kann ein Abfall des systolischen und diastolischen Blutdrucks sein, deshalb darf Levosimendan nur mit Vorsicht bei Patienten mit einem

niedrigen systolischen oder diastolischen Ausgangsblutdruck oder bei Patienten, die ein Risiko für eine hypotensive Episode aufweisen, angewendet werden. Für diese Patientengruppe werden konservativere Dosierrichtlinien empfohlen. Ärzte müssen die Dosis und Therapiedauer dem Zustand und dem Therapieansprechen des Patienten anpassen (siehe Abschnitte 4.2, 4.5 und 5.1).

Schwere Hypovolämie muss vor der Levosimendan-Infusion korrigiert werden. Wenn ausgeprägte Änderungen des Blutdrucks und der Herzfrequenz beobachtet werden, muss die Infusionsrate reduziert oder die Infusion abgebrochen werden.

Die genaue Dauer aller hämodynamischen Effekte wurde nicht bestimmt, jedoch halten die hämodynamischen Wirkungen im Allgemeinen 7-10 Tage an. Dies ist zum Teil auf die Anwesenheit von aktiven Metaboliten zurückzuführen, die ihre maximalen Plasmakonzentrationen etwa 48 Stunden nach Beendigung der Infusion erreichen. Für mindestens 4-5 Tage nach dem Ende der Infusion wird eine nicht-invasive Überwachung empfohlen. Es wird empfohlen, die Überwachung aufrechtzuerhalten, bis die Blutdrucksenkung ihr Maximum erreicht hat und der Blutdruck wieder beginnt zu steigen; dies kann länger als 5 Tage dauern, wenn Anzeichen einer anhaltenden Blutdrucksenkung auftreten, kann aber kürzer als 5 Tage sein, wenn der Patient klinisch stabil ist. Bei Patienten mit leicht bis mäßig beeinträchtigter Nieren- oder Leberfunktion kann eine längere Überwachung notwendig sein.

Bei Patienten mit leicht bis mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion darf Levosimendan nur mit Vorsicht angewendet werden. Es liegen nur begrenzte Daten zur Eliminierung der aktiven Metaboliten bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion vor. Eine beeinträchtigte Nierenfunktion kann zu erhöhten Konzentrationen der aktiven Metaboliten führen, was zu einem stärkeren und verlängerten hämodynamischen Effekt führen kann (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten mit leicht bis mäßig beeinträchtigter Leberfunktion darf Levosimendan nur mit Vorsicht angewendet werden. Eine beeinträchtigte Leberfunktion kann zu einer verlängerten Exposition mit den aktiven Metaboliten führen, was in einem stärkeren und verlängerten hämodynamischen Effekt resultieren kann (siehe Abschnitt 5.2).

Eine Levosimendan-Infusion kann zu einer Abnahme des Serum-Kaliumspiegels führen. Daher müssen niedrige Serum-Kaliumspiegel vor Beginn der Behandlung mit Levosimendan korrigiert und der Serum-Kaliumspiegel muss während der Behandlung überwacht werden.

Wie auch bei anderen Arzneimitteln zur Behandlung der Herzinsuffizienz kann es zu einem Abfall der Hämoglobin- und Hämatokritwerte kommen. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit ischämischer kardiovaskulärer Erkrankung und gleichzeitiger Anämie.

Eine Levosimendan-Infusion darf bei Patienten mit tachykardem Vorhofflimmern mit rascher ventrikulärer Überleitung oder potentiell lebensbedrohlichen Arrhythmien nur mit Vorsicht angewendet werden.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit wiederholter Verabreichung von Levosimendan vor.

Erfahrungen mit gleichzeitiger Gabe von vasoaktiven Substanzen, einschließlich inotroper Substanzen (mit Ausnahme von Digoxin) sind begrenzt. Nutzen und Risiko müssen individuell für den jeweiligen Patienten bewertet werden.

Bei Patienten mit anhaltender koronarer Ischämie, verlängertem QTc-Intervall unabhängig von der Ätiologie oder bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, die das QTc-Intervall verlängern, muss Levosimendan nur mit Vorsicht und unter engmaschiger EKG-Überwachung gegeben werden (siehe Abschnitt 4.9).

Die Anwendung von Levosimendan bei kardiogenem Schock wurde nicht untersucht. Über die Anwendung von Levosimendan bei folgenden Erkrankungen liegen keine Informationen vor: restriktive Kardiomyopathie, hypertrophe Kardiomyopathie, schwere Mitralklappen-Insuffizienz, Myokardruptur, Herzbeuteltamponade und rechtsventrikulärer Infarkt.

Levosimendan darf nicht bei Kindern angewendet werden, da es nur sehr geringe Erfahrungen in der Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren gibt (siehe Abschnitt 5.2).

Begrenzte Erfahrungen mit Levosimendan liegen bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, die auf eine Herztransplantation warten, vor.

#### *Sonstige Bestandteile*

Eine Dosis von 20,86 mg (8,3 ml) dieses Arzneimittels, angewendet bei einem Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 70 kg, würde einer Exposition von 93 mg Ethanol /kg Körpergewicht entsprechen, was zu einem Anstieg der Blutalkoholkonzentration von ungefähr 15,5 mg/100 ml führen kann.

Da dieses Arzneimittel im Allgemeinen langsam über 24 Stunden angewendet wird, können die Wirkungen von Ethanol weniger stark ausgeprägt sein.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Übereinstimmend mit der geltenden medizinischen Praxis ist Levosimendan nur mit Vorsicht in Kombination mit anderen intravenös zu verabreichenden vasoaktiven Substanzen anzuwenden, da dies möglicherweise zu einem erhöhten Hypotonierisiko führt (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Gabe von Isosorbidmononitrat und Levosimendan führte bei gesunden Probanden zu einer signifikanten Verstärkung der orthostatisch hypotonen Wirkung.

Bei einer Populationsanalyse von Patienten, die Digoxin und eine Levosimendan-Infusion erhielten, wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen beobachtet. Die Levosimendan-Infusion kann bei Patienten, die mit Betablockern behandelt werden, ohne Wirkungsverlust eingesetzt werden.

Levosimendan hat sich in vitro als Inhibitor von CYP2C8 erwiesen, und es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass Levosimendan die Exposition gleichzeitig verabreichter Arzneimittel erhöhen kann, die hauptsächlich durch CYP2C8 metabolisiert werden. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von Levosimendan mit empfindlichen CYP2C8-Substraten wie Loperamid, Pioglitazon, Repaglinid und Enzalutamid nach Möglichkeit vermieden werden.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen über die Anwendung von Levosimendan während der Schwangerschaft vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Daher wird Levosimendan bei schwangeren Frauen nur empfohlen, wenn der Nutzen für die Mutter die möglichen Risiken für den Fötus überwiegt.

#### Stillzeit

Informationen nach Markteinführung des Arzneimittels deuten bei stillenden Frauen darauf hin, dass die aktiven Metaboliten von Levosimendan OR-1896 und OR-1855 in die Muttermilch übertreten, und diese wurden mindestens 14 Tage nach Beginn der 24-stündigen Levosimendan-Infusion in der Muttermilch nachgewiesen. Frauen, die Levosimendan erhalten, wird empfohlen nicht stillen, um mögliche kardiovaskuläre Nebenwirkungen beim Säugling zu vermeiden.

#### Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Die Alkoholmenge in diesem Arzneimittel kann Ihre Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen, da sie sich auf die Urteilsfähigkeit und die Reaktionsfähigkeit des Patienten auswirkt.

## 4.8 Nebenwirkungen

In Placebo-kontrollierten klinischen Studien für akut dekompensierte Herzinsuffizienz (ADHF) (REVIVE-Programm) kam es bei 53 % der Patienten zu Nebenwirkungen, die häufigsten davon waren ventrikuläre Tachykardien, Hypotonie und Kopfschmerzen.

In einer Dobutamin-kontrollierten klinischen Studie für ADHF (SURVIVE) kam es bei 18 % der Patienten zu Nebenwirkungen, die häufigsten davon waren ventrikuläre Tachykardien, Vorhofflimmern, Hypotonie, ventrikuläre Extrasystolen, Tachykardie und Kopfschmerzen.

Die untenstehende Tabelle (Tabelle 3) beschreibt die Nebenwirkungen, die bei 1 % der Patienten oder mehr während der klinischen Studien REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO, RUSSLAN, 300105 und 3001024 beobachtet wurden. Falls die Inzidenz eines einzelnen Ereignisses in einer individuellen Studie höher war als im Durchschnitt der anderen Studien, wird die höhere Inzidenz in der Tabelle angegeben.

Nebenwirkungen, die möglicherweise auf die Verabreichung von Levosimendan zurückzuführen sind, sind nach Organsystem und Häufigkeit angegeben, mit der folgenden Konvention: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

**Tabelle 3 Zusammenfassung der Nebenwirkungen**

Klinische Studie SURVIVE, REVIVE-Programm und kombiniert in den klinischen Studien LIDO/RUSSLAN/300105/3001024

Organsystem	Häufigkeit	Bevorzugte Bezeichnung
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Hypokaliämie
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Schwindel
Herzerkrankungen	Sehr häufig	Ventrikuläre Tachykardie
	Häufig	Vorhofflimmern Tachykardie Ventrikuläre Extrasystolen Herzversagen Myokardischämie Extrasystolen
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hypotonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit Verstopfung Diarrhö Erbrechen
Untersuchungen	Häufig	Erniedrigte Hämoglobinwerte

### *Nebenwirkungen nach Markteinführung*

Nach der Markteinführung wurde über das Auftreten von Kammerflimmern bei Patienten nach Levosimendan-Verabreichung 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN  
ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

#### 4.9 Überdosierung

Überdosierung von Levosimendan kann zu Hypotonie und Tachykardie führen. In klinischen Studien mit Levosimendan wurde Hypotonie erfolgreich mit Vasopressoren behandelt (z. B. Dopamin bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz und Noradrenalin bei Patienten nach Herzoperation). Eine exzessive Abnahme der Füllungsdrucke des Herzens kann die Wirkung von Levosimendan limitieren und kann mit Infusionslösungen behandelt werden. Hohe Dosierungen ( $\geq 0,4$  Mikrogramm/kg/min) und eine Infusionsdauer über 24 Stunden erhöhen die Herzfrequenz und sind manchmal mit einer Verlängerung des QTc-Intervalls verbunden. Im Falle einer Überdosierung von Levosimendan müssen eine kontinuierliche EKG-Überwachung, wiederholte Messungen 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 verlängerten Wirkung auf die Herzfrequenz führen kann, die eine entsprechende Verlängerung des Beobachtungszeitraums erfordert.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Herztherapie, andere Kardio stimulanzien, ATC-Code: C01CX08

##### Pharmakodynamische Effekte

Levosimendan erhöht die Calciumsensitivität der kontraktilen Proteine durch die Calcium-abhängige Bindung an das kardiale Troponin C. Levosimendan erhöht die Kontraktionskraft, aber beeinträchtigt nicht die ventrikuläre Entspannung. Zusätzlich öffnet Levosimendan ATP-sensitive Kaliumkanäle der glatten Gefäßmuskulatur, was zu einer Vasodilatation der systemischen und koronaren arteriellen Widerstandsgefäße und der systemischen venösen Kapazitätsgefäße führt. Levosimendan ist *in vitro* ein selektiver Phosphodiesterase-III-Inhibitor. Die klinische Relevanz dieser Wirkung ist bei therapeutischen Konzentrationen unklar. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz resultiert aus der positiv inotropen und vasodilatatorischen Aktivität von Levosimendan eine gesteigerte Kontraktionskraft und eine Reduktion von Vor- und Nachlast, ohne dass jedoch die diastolische Funktion negativ beeinflusst wird. Levosimendan aktiviert ein „stunned“ Myokard bei Patienten nach PTCA (perkutane transluminale Koronarangioplastie) oder Thrombolyse.

Hämodynamische Studien bei Gesunden und bei Patienten mit stabiler und instabiler Herzinsuffizienz zeigten einen dosisabhängigen Effekt von Levosimendan nach intravenöser Verabreichung einer Initialdosis (3 Mikrogramm/kg bis 24 Mikrogramm/kg) und kontinuierlicher Infusion (0,05 bis 0,2 Mikrogramm/kg pro Minute). Im Vergleich zu Placebo steigerte Levosimendan die Auswurfleistung, das Schlagvolumen, die Auswurfleistung und die Herzfrequenz und reduzierte den systolischen Blutdruck, den diastolischen Blutdruck, den pulmonalkapillären Verschlussdruck, den rechtsarteriellen Druck und den peripheren Gefäßwiderstand.

Die Levosimendan-Infusion erhöht den koronaren Blutfluss bei Patienten in der Rehabilitation nach Koronar-Operationen und verbessert die myokardiale Durchblutung bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Diese Vorteile werden ohne signifikante Erhöhung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs erreicht. Die Behandlung mit einer Levosimendan-Infusion führt zu einer signifikanten Abnahme des Endothelin-1-Plasmaspiegels bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz. Die Katecholamin-Plasmaspiegel werden unter Einhaltung der empfohlenen Infusionsraten nicht erhöht.

### Klinische Studien bei akuter Herzinsuffizienz

Levosimendan wurde in klinischen Studien bei mehr als 2.800 Patienten mit Herzinsuffizienz bewertet. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Levosimendan wurde in der Behandlung der ADHF in den folgenden randomisierten, doppelblinden, multinationalen klinischen Studien bestimmt:

#### REVIVE-Programm

##### REVIVE I

In einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Pilotstudie an 100 Patienten mit ADHF wurde gegenüber der Placebo-kontrollierten Gruppe ein günstiges Ansprechen der Patienten beobachtet, die zusätzlich zur Standardtherapie eine 24-stündige Levosimendan-Infusion erhielten. Gemessen wurde dies mittels eines zusammengesetzten klinischen Endpunktes.

##### REVIVE II

Eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte Pivotalstudie an 600 Patienten, die eine 10-minütige Initialdosis von 6-12 Mikrogramm/kg gefolgt von einer im Protokoll definierten schrittweisen Titration der Levosimendandosis auf 0,05-0,2 Mikrogramm/kg/Minute für bis zu 24 Stunden erhielten, führte zu einer Verbesserung des klinischen Zustands bei Patienten mit ADHF, welche auch nach intravenöser Diuretikatherapie weiterhin Dyspnoe aufwiesen.

Das klinische Programm REVIVE wurde zum Vergleich der Wirksamkeit von Levosimendan plus Standardtherapie zu Placebo plus Standardtherapie in der Behandlung der ADHF konzipiert.

Einschlusskriterien umfassten Patienten mit ADHF, einer linksventrikulären Auswurfraction von weniger oder gleich 35 % innerhalb der letzten 12 Monate und Dyspnoe in Ruhe. Alle Basistherapien mit Ausnahme der Verabreichung von intravenösem Milrinon waren zugelassen. Ausschlusskriterien umfassten schwere Verengungen des ventrikulären Auswurfsystems, kardiogener Schock, ein systolischer Blutdruck  $\leq 90$  mmHg oder eine Herzfrequenz  $\geq 120$  Schläge pro Minute (über 5 Minuten anhaltend) oder der Bedarf einer mechanischen Beatmung.

Die Ergebnisse des primären Endpunktes zeigten eine Verbesserung bei einem größeren Anteil der Patienten und eine Verschlechterung bei einem geringeren Anteil der Patienten ( $p$ -Wert = 0,015) gemessen an dem zusammengesetzten klinischen Endpunkt, der eine anhaltende Verbesserung des klinischen Zustandsbildes an den drei Zeitpunkten zeigte: 6 Stunden, 24 Stunden und 5 Tage. Die Werte für B-Typ Natriuretische Peptide waren gegenüber Placebo und Standardtherapie nach 24 Stunden und 5 Tage hindurch signifikant reduziert ( $p$ -Wert = 0,001).

Die Levosimendan-Gruppe hatte eine leicht erhöhte, allerdings nicht statistisch signifikante Todesrate im Vergleich zur Kontrollgruppe nach 90 Tagen (15 % versus 12 %). Eine nachträgliche Analyse identifizierte einen systolischen Blutdruck  $< 100$  mmHg oder einen diastolischen Blutdruck  $< 60$  mmHg zu Beginn als Faktoren für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko.

##### SURVIVE

Eine doppelblinde, doppel-dummy, multizentrische Studie mit Parallelgruppensdesign verglich Levosimendan mit Dobutamin und evaluierte die Mortalität nach 180 Tagen bei 1.327 Patienten mit ADHF, welche eine zusätzliche Therapie nach schlechtem Ansprechen auf intravenöse Diuretika oder Vasodilatoren benötigten. Das Patientenkollektiv war im Allgemeinen ähnlich den Patienten der REVIVE II-Studie, allerdings wurden Patienten ohne vorangegangene Herzinsuffizienz in der Anamnese (z. B. akuter Myokardinfarkt) und Patienten, die mechanische Beatmung benötigten, eingeschlossen. Etwa 90 % der Patienten wurden aufgrund von Ruhedyspnoe in die Studie aufgenommen.

Die Ergebnisse von SURVIVE konnten keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Mortalität jeglicher Ursache nach 180 Tagen von Levosimendan gegenüber Dobutamin zeigen {Hazard Ratio = 0,91 (95 %-KI [0,74, 1,13]  $p$ -Wert = 0,401)}, allerdings zeigte sich ein numerischer Vorteil in der Mortalität am Tag 5 (4 % Levosimendan versus 6 % Dobutamin) für Levosimendan. Dieser

Vorteil setzte sich über einen 31-tägigen Zeitraum fort (12 % Levosimendan versus 14 % Dobutamin) und war am markantesten bei denjenigen Patienten, die Betablocker als Ausgangstherapie erhielten. In beiden Behandlungsgruppen zeigte sich eine höhere Mortalitätsrate bei Patienten mit niedrigem Ausgangsblutdruck im Vergleich zu denjenigen mit höherem Ausgangsblutdruck.

#### LIDO

Levosimendan zeigte einen dosisabhängigen Anstieg der Auswurfleistung und des Schlagvolumens und eine dosisabhängige Verminderung des pulmonalkapillären Verschlussdruckes, des mittleren arteriellen Drucks und des gesamten peripheren Widerstandes. In einer doppelblinden multizentrischen Studie erhielten 203 Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz mit niedrigem Cardiac Output (Auswurffraktion  $\leq 0,35$ , Cardiac-Index  $< 2,5$  l/min/m<sup>2</sup>, pulmonalkapillärer Verschlussdruck (PCWP)  $> 15$  mmHg) und 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. Bei 47 % war eine Ischämie die Ursache der Herzinsuffizienz und bei 45 % eine idiopathische dilatative Kardiomyopathie. 76 % der Patienten hatten eine Ruhe-Dyspnoe. Die Haupt-Ausschlusskriterien waren ein systolischer Blutdruck unter 90 mmHg und eine Herzfrequenz über 120 Schläge pro Minute. Der primäre Endpunkt war eine Erhöhung der Auswurfleistung  $\geq 30\%$  und eine gleichzeitige Abnahme des pulmonalkapillären Verschlussdrucks von  $\geq 25\%$  nach 24 Stunden. Dies wurde bei 28 % der mit Levosimendan behandelten Patienten erreicht, verglichen mit 15 % nach einer Dobutamin-Behandlung ( $p = 0,025$ ). Nach einer Behandlung mit Levosimendan hatten 68 % der Patienten mit Symptomatik eine Verbesserung ihrer Dyspnoe-Scores, verglichen mit 59 % nach einer Dobutamin-Behandlung. Die Verbesserung der Müdigkeits-Scores betragen 63 % und 47 % nach einer Levosimendan- beziehungsweise einer Dobutamin-Behandlung. Alles in allem betrug die Mortalität jeglicher Ursache nach 31 Tagen bei den mit Levosimendan behandelten Patienten 7,8 % und 17 % bei den mit Dobutamin behandelten Patienten.

#### RUSSLAN

In einer weiteren doppelblinden multizentrischen Studie, die primär durchgeführt wurde, um die Unbedenklichkeit zu evaluieren, 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 Auswertung der beiden Studien LIDO und RUSSLAN wurde kein negativer Effekt auf die Überlebensrate bis zu 6 Monaten beobachtet.

#### Klinische Studien in der Herzchirurgie

Zwei der größten Placebo-kontrollierten Studien werden im Folgenden vorgestellt.

#### LEVO-CTS

In einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie an 882 Patienten, die sich einer Herzoperation unterzogen, wurde die Therapie mit Levosimendan (0,2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  für 60 Minuten, gefolgt von 0,1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  für 23 Stunden) bei der Einleitung der Narkose bei Patienten mit einer präoperativen linksventrikulären Auswurffraktion von 35 % oder weniger begonnen. In der Studie wurden die zusammengesetzten primären Endpunkte nicht erreicht. Der aus vier Komponenten bestehende primäre Endpunkt (Tod bis zum 30. Tag, Nierenersatztherapie bis zum 30. Tag, perioperativer Myokardinfarkt bis zum 5. Tag oder Einsatz eines mechanischen Herzunterstützungssystems bis zum 5. Tag) trat bei 24,5 % in der Levosimendan-Gruppe und bei 24,5 % in der Placebo-Gruppe auf (bereinigte OR, 1,00; 99 % KI, 0,66 bis 1,54). Der aus zwei Komponenten bestehende primäre Endpunkt (Tod bis zum 30. Tag oder Einsatz eines mechanischen Herzunterstützungssystems bis zum 5. Tag) trat bei 13,1 % in der Levosimendan-Gruppe und bei 11,4 % in der Placebo-Gruppe auf (bereinigte Odds Ratio, 1,18; 96 % KI, 0,76 bis 1,82). Nach 90 Tagen war der Tod bei 4,7 % der Patienten in der Levosimendan-Gruppe und bei 7,1 % der Patienten in der Placebo-Gruppe eingetreten (unbereinigte Hazard Ratio, 0,64; 95 % KI, 0,37 bis 1,13). Hypotonie wurde bei 36 % in der Levosimendan-Gruppe und bei 33 % in der Placebo-Gruppe beobachtet. Vorhofflimmern wurde bei 38 % in der Levosimendan-Gruppe und bei 33 % in der Placebo-Gruppe beobachtet.

## LICORN

Eine vom Prüfarzt initiierte, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte, klinische Doppelblindstudie mit 336 erwachsenen Patienten mit einer LVEF  $\leq 40\%$ , bei denen eine koronare Bypass-Operation (mit oder ohne Klappenoperation) geplant war. Die Infusion von Levosimendan  $0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  wurde ohne Initialdosis über 24 Stunden nach der Narkoseeinleitung verabreicht. Das primäre Ergebnis war eine Kombination aus einer Katecholamininfusion, die über 48 Stunden hinaus andauerte, dem Bedarf an mechanischen Kreislaufunterstützungssystemen in der postoperativen Phase oder der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie. Der primäre Endpunkt trat bei 52 % der Levosimendan-Patienten und 61 % der Placebo-Patienten auf (absolute Risikodifferenz, -7 %; 95 % KI, -17 % bis 3 %). Die geschätzte Risikoreduktion von 10 % stand hauptsächlich im Zusammenhang mit der Notwendigkeit einer Katecholamininfusion nach 48 Stunden. Die Mortalität nach 180 Tagen betrug 8 % in der Levosimendan-Gruppe und 10% in der Placebo-Gruppe. Hypotonie wurde bei 57 % in der Levosimendan-Gruppe und bei 48 % in der Placebo-Gruppe beobachtet. Vorhofflimmern wurde bei 50 % in der Levosimendan-Gruppe und bei 40 % in der Placebo-Gruppe beobachtet.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Allgemein

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Levosimendan sind im Bereich therapeutischer Dosierungen zwischen 0,05 und 0,2 Mikrogramm/kg/min linear.

### Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Levosimendan ( $V_{ss}$ ) liegt bei ungefähr  $0,2 \text{ l}/\text{kg}$ . Levosimendan wird zu 97-98 % an Plasmaproteine gebunden, hauptsächlich an Albumin. Die durchschnittlichen Proteinbindungswerte von OR-1855 und OR-1896 bei Patienten waren 39 % und 42 %.

### Biotransformation

Levosimendan wird vollständig metabolisiert und vernachlässigbare Mengen an unveränderter Ausgangssubstanz werden über Urin und Fäzes ausgeschieden. Levosimendan wird in erster Linie über die Konjugation zu inaktivem zyklischem oder N-acetyliertem Cysteinylglycin und Cysteinkonjugaten metabolisiert. Ungefähr 5 % der Levosimendan-Dosis werden im Darm durch Reduktion zu Aminophenylpyridazinon (OR-1855) metabolisiert, das nach Reabsorption durch N-Acetyl-Transferase zum aktiven Metaboliten OR-1896 metabolisiert wird. Das Acetylierungsniveau ist genetisch determiniert. Bei schnellen Acetylierern ist die Konzentration des Metaboliten OR-1896 leicht höher als bei langsamen Acetylierern. Jedoch hat dies keinen Einfluss auf die klinischen hämodynamischen Effekte bei den empfohlenen Dosierungen.

Nach Verabreichung von Levosimendan sind die einzigen in der systemischen Zirkulation signifikant nachweisbaren Metaboliten OR-1855 und OR-1896. Diese Metaboliten erreichen *in vivo* ein Gleichgewicht als Ergebnis von Acetylierungs- und Deacetylierungsschritten im Metabolismus, die von N-Acetyltransferase-2, einem polymorphen Enzym, bestimmt werden. Bei langsamen Acetylierern herrscht OR-1855 vor, bei schnellen Acetylierern hingegen OR-1896. In Summe ist die Exposition an beiden Metaboliten bei langsamen und schnellen Acetylierern ähnlich, und es gibt keinen Unterschied hinsichtlich hämodynamischer Effekte zwischen den beiden Gruppen. Die verlängerten hämodynamischen Effekte (diese können bis zu 7-9 Tage nach Beendigung der 24-Stunden-Levosimendan-Infusion andauern) sind auf diese Metaboliten zurückzuführen.

*In vitro*-Studien haben gezeigt, dass Levosimendan und seine Metaboliten OR-1855 und OR-1896 bei Konzentrationen, die bei der empfohlenen Dosis erreicht werden, keinen inhibitorischen Effekt auf CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 oder CYP3A4 haben. Zusätzlich behindert Levosimendan CYP1A1 nicht und weder OR-1855 noch OR-1896 behindern CYP2C8 oder CYP2C9. Levosimendan hat sich *in vitro* als Inhibitor von CYP2C8 erwiesen (siehe Abschnitt 4.5). Die Ergebnisse von Arzneimittelwechselwirkungsstudien beim Menschen mit Warfarin, Felodipin und Itraconazol bestätigten, dass Levosimendan keine inhibitorischen Effekte auf CYP3A4 oder CYP2C9 hat; auch der Metabolismus von Levosimendan wird von CYP3A-Inhibitoren nicht beeinträchtigt.

### Elimination

Die Clearance von Levosimendan beträgt etwa 3,0 ml/min/kg und die Halbwertszeit etwa 1 Stunde. 54 % der Levosimendan-Dosis werden über den Urin und 44 % über die Fäzes ausgeschieden. Mehr als 95 % der Dosis werden innerhalb einer Woche ausgeschieden. Vernachlässigbare Mengen (< 0,05 % der Dosis) werden in nicht metabolisierter Form im Urin ausgeschieden. Die nachrangigen Metaboliten OR-1855 und OR-1896 werden langsam gebildet und aus dem Kreislauf ausgeschieden. Die maximale Plasmakonzentration wird etwa 2 Tage nach Beendigung der Levosimendan-Infusion erreicht. Die Halbwertszeiten der Metaboliten betragen ungefähr 75 bis 80 Stunden. Die aktiven Metaboliten von Levosimendan, OR-1855 und OR-1896, sind einer Konjugation oder renaler Filtration ausgesetzt und werden vorwiegend im Urin ausgeschieden.

### Besondere Patientengruppen

#### *Kinder und Jugendliche*

Levosimendan darf bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Begrenzte Daten zeigen, dass die pharmakokinetischen Eigenschaften von Levosimendan nach einer Einzeldosis bei Kindern (Alter 3 Monate bis 6 Jahre) ähnlich wie bei Erwachsenen sind. Die pharmakokinetischen Eigenschaften des aktiven Metaboliten wurden bei Kindern nicht untersucht.

#### *Beeinträchtigung der Nierenfunktion*

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Levosimendan wurden bei Patienten mit unterschiedlichem Grad der Beeinträchtigung der Nierenfunktion untersucht, die keine Herzinsuffizienz hatten. Die Exposition mit Levosimendan war bei Patienten mit leicht bis mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion bei Patienten mit Hämodialyse ähnlich, während die Exposition mit Levosimendan bei Patienten mit schwer beeinträchtigter Nierenfunktion etwas niedriger sein kann.

Im Vergleich zu gesunden Probanden schien die ungebundene Fraktion von Levosimendan etwas erhöht zu sein, und die AUCs der Metaboliten (OR-1855 und OR-1896) waren bei Patienten mit schwer beeinträchtigter Nierenfunktion und bei Patienten mit Hämodialyse um bis zu 170 % höher. Die Effekte von leichter und mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von OR-1855 und OR-1896 sind voraussichtlich geringer als die bei Patienten mit schwer beeinträchtigter Nierenfunktion.

Levosimendan ist nicht dialysierbar. Obwohl OR-1855 und OR-1896 dialysierbar sind, sind die Dialyseclearances niedrig (ca. 8-23 ml/min) und der Netto-Effekt einer 4-Stunden-Dialyse-Sitzung auf die gesamte Belastung mit diesen Metaboliten ist klein.

#### *Beeinträchtigung der Leberfunktion*

Hinsichtlich der Pharmakokinetik oder Proteinbindung von Levosimendan wurden keine Unterschiede zwischen Patienten mit leichter oder mäßiger Zirrhose versus gesunden Probanden gefunden.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Levosimendan, OR-1855 und OR-1896 sind bei gesunden Probanden und Patienten mit mäßig beeinträchtigter Leberfunktion (Child-Pugh-Class B) ähnlich, mit Ausnahme der Eliminationshalbwertszeit von OR-1855 und OR-1896, die bei Patienten mit mäßig beeinträchtigter Leberfunktion etwas verzögert ist.

Eine Populationsanalyse zeigte keine Beeinflussung der pharmakokinetischen Eigenschaften von Levosimendan durch Alter, ethnische Herkunft oder Geschlecht. Die gleiche Analyse ergab jedoch eine Abhängigkeit des Verteilungsvolumens und der Gesamtklearance vom Körpergewicht.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Konventionelle Studien zur allgemeinen Toxizität und Genotoxizität ergaben kein spezielles Risiko für den Menschen bei Kurzzeit-Anwendung.

In tierexperimentellen Studien war Levosimendan nicht teratogen, es verursachte jedoch eine allgemeine Verringerung der Ossifikation bei Ratten- und Kaninchenföten mit anormaler Entwicklung des Supraokzipital-Knochens beim Kaninchen. Bei Gabe vor und während der frühen Trächtigkeit verringerte Levosimendan die Fruchtbarkeit (verringerte Zahl der *Gelbkörper* und der Implantationen) und zeigte eine Entwicklungstoxizität (verringerte die Jungen pro Wurf und erhöhte die Zahl der frühen Resorptionen und der Postimplantationsverluste) bei weiblichen Ratten. Diese Effekte wurden bei Spiegeln, die einer klinischen Exposition entsprechen, beobachtet.

In tierexperimentellen Studien wurde Levosimendan in der Muttermilch nachgewiesen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Povidon K 12  
Citronensäure  
Wasserfreies Ethanol

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln oder Lösungsmitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

18 Monate.

#### Haltbarkeit nach Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 2-8 °C und 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht ist die gebrauchsfertige Zubereitung sofort anzuwenden. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort angewendet wird, ist der Anwender für die Dauer der Lagerung und die Bedingungen vor der Anwendung verantwortlich, und diese ist nicht länger als 24 Stunden bei 2-8 °C aufzubewahren.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

5 ml Lösung in einer Durchstechflasche aus farblosem Glas, die mit einem Bromobutylkautschuk-Stopfen verschlossen ist, mit einer Flip-off-Kappe aus Kunststoff und einer Aluminiumdichtung. Die Durchstechflaschen sind in Umkartons verpackt.

Packungsgrößen: 1 oder 4 Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nur zur einmaligen Anwendung.

Vor der Verwendung ist das Arzneimittel visuell zu überprüfen. Nur klare Lösungen frei von Partikel dürfen verwendet werden.

Nach Anbruch ist das Arzneimittel sofort anzuwenden. Nicht verbrauchter Inhalt ist zu entsorgen.

Levosimendan Kalceks 2,5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung darf, wie unten angegeben, nicht zu einer höheren Konzentration als 0,05 mg/ml verdünnt werden, da es sonst zu Opaleszenz und Ausfällung kommen kann.

Zur Herstellung der 0,025-mg/ml-Infusionslösung werden 5 ml Levosimendan Kalceks 2,5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung mit 500 ml 5 %iger Glucose- oder 0,9 %iger Natriumchlorid-Infusionslösung gemischt.

Zur Herstellung der 0,05-mg/ml-Infusionslösung werden 10 ml Levosimendan Kalceks 2,5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung mit 500 ml 5 %iger Glucose- oder 0,9 %iger Natriumchlorid-Infusionslösung gemischt.

Wie alle Parenteralia muss die verdünnte Lösung vor der Verabreichung visuell auf Niederschlag und Farbveränderung kontrolliert werden.

Die folgenden Arzneimittel können gleichzeitig mit Levosimendan 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 ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lettland

Tel.: +371 67083320

E-Mail: kalceks@kalceks.lv

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.: 141120

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 1.3.2022

## **10. STAND DER INFORMATION**

05/2022

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.