

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml des Konzentrats enthält 2,5 mg Levosimendan.

Eine 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.

Das Konzentrat ist eine klare gelbe oder orangefarbene Lösung zur Verdünnung vor der Verabreichung.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

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

Levosimendan Waymade ist für die Behandlung von Erwachsenen bestimmt.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Levosimendan Waymade dient nur zur Anwendung im Krankenhaus. Es sollte nur in Krankenhäusern verwendet werden, die über adäquate Überwachungsmöglichkeiten verfügen und auch Erfahrung im Umgang mit inotropen Substanzen haben.

##### Dosierung

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

Die Behandlung sollte mit einer Initialdosis von 6–12 Mikrogramm/kg über einen Zeitraum von 10 Minuten 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 sollte nach der Initialdosis oder innerhalb von 30 bis 60 Minuten nach Dosisanpassung, so wie klinisch indiziert, beurteilt werden. 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 wurden keine Anzeichen einer Toleranzentwicklung oder eines Rebound-Phänomens nach Beendigung der Infusion von Levosimendan Waymade beobachtet. Nach Beendigung einer 24-Stunden-Infusion halten die hämodynamischen Effekte mindestens 24 Stunden an und können über bis zu 9 Tage beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Es gibt keine ausreichenden Erfahrungen mit der wiederholten Verabreichung von Levosimendan Waymade. Erfahrungen mit der gleichzeitigen Gabe von vasoaktiven Substanzen, einschließlich inotroper Wirkstoffe (mit Ausnahme von Digoxin) sind begrenzt. In den REVIVE (Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy)-Studien 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 dem Ende 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.

#### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung notwendig.

#### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

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

#### *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

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

#### *Kinder und Jugendliche*

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

#### Art der Anwendung

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

Die Infusion darf nur intravenös verabreicht werden und kann durch peripheren oder zentralen Zugang verabreicht werden.

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

Körpergewicht des Patienten (kg)	Die Initialdosis wird mittels 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 folgende Tabelle zeigt detaillierte Infusionsraten für die Initialdosis und die Erhaltungsdosis einer 0,025-mg/ml-Zubereitung der Levosimendan Waymade-Infusion:

Körpergewicht des Patienten (kg)	Die Initialdosis wird mittels 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 den Wirkstoff 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 eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30ml/min).

Schwer eingeschränkte 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 soll Levosimendan bei Patienten mit einem niedrigen systolischen oder diastolischen Ausgangsblutdruck und bei Patienten, die ein Risiko für eine hypotensive Episode aufweisen, nur mit Vorsicht verabreicht werden. Für diese Patientengruppe werden zurückhaltendere Dosierungsschemata empfohlen. Ärzte sollen die Dosis und Behandlungsdauer dem Zustand und dem Therapieansprechen des Patienten anpassen (siehe Abschnitte 4.2, 4.5 und 5.1).

Schwere Hypovolämie sollte vor der Levosimendan-Infusion korrigiert werden. Wenn ausgeprägte Änderungen des Blutdruckes und der Herzfrequenz beobachtet werden, sollte 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 bis 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. Nach dem Ende der Infusion wird für mindestens 4 bis 5 Tage 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 eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion kann eine längere Überwachung notwendig sein.

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion soll Levosimendan Waymade nur mit Vorsicht gegeben 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 in einen stärkeren und verlängerten hämodynamischen Effekt resultieren kann (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Leberfunktion soll Levosimendan Waymade nur mit Vorsicht gegeben werden. Eine eingeschränkte Leberfunktion kann zu einer verlängerten Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten führen, was in einen stärkeren und verlängerten hämodynamischen Effekt resultieren kann (siehe Abschnitt 5.2). Eine Levosimendan Waymade-Infusion kann zu einer Abnahme des Serum-Kaliumspiegels führen. Daher sollten niedrige Serum-Kaliumspiegel vor Beginn der Behandlung mit Levosimendan Waymade korrigiert und während der Behandlung überwacht werden. Wie bei anderen Arzneimitteln zur Behandlung der Herzinsuffizienz kann eine Verringerung von Hämoglobin und Hämatokrit auftreten. Besondere Vorsicht gilt für Patienten mit ischämischer Herzkrankheit und begleitender Anämie.

Eine Levosimendan Waymade-Infusion soll bei Patienten mit Tachykardie, Vorhofflimmern mit rascher ventrikulärer Überleitung oder potenziell lebensbedrohlichen Arrhythmien nur mit Vorsicht gegeben werden.

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

Die Erfahrung mit der gleichzeitigen Verabreichung von vasoaktiven Substanzen, einschließlich inotropen Wirkstoffen (mit Ausnahme von Digoxin) ist limitiert. Nutzen und Risiko sollten 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, sollte Levosimendan Waymade 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 Waymade bei folgenden Erkrankungen liegen keine Informationen vor: Restriktive Kardiomyopathie, hypertrophe Kardiomyopathie, schwere Mitralklappen-Insuffizienz, Myokardruptur, Herzbeuteltamponade und rechtsventrikulärer Infarkt.

Levosimendan Waymade darf nicht bei Kindern angewendet werden, da zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen (siehe Abschnitt 5.2).

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen mit Levosimendan Waymade bei Patienten mit Herzinsuffizienz nach Operation und schwerer Herzinsuffizienz bei Patienten, die auf eine Herztransplantation warten.

Dieses Arzneimittel enthält 98 Vol.-% Alkohol (wasserfreies Ethanol). Eine 5-ml-Durchstechflasche enthält bis zu 3.925 mg Alkohol, was 99,2 ml Bier oder 41,3 ml Wein entspricht.

Ein gesundheitliches Risiko besteht u. a. Leberkranken, Alkoholkranken, Epileptikern, Patienten mit organischen Erkrankungen des Gehirns, Schwangeren und Stillenden.

Die Alkoholmenge in diesem Arzneimittel kann die Wirkungen anderer Arzneimittel verändern. Da dieses Arzneimittel im Allgemeinen langsam über 24 Stunden verabreicht wird, kann die Wirkung von Ethanol weniger stark ausgeprägt sein.

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

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

Bei einer Populationsanalyse von Patienten, die Digoxin und eine Levosimendan Waymade-Infusion erhielten, wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen beobachtet. Die Levosimendan Waymade-Infusion kann bei Patienten, die mit Betablockern behandelt werden, ohne Wirkungsverlust eingesetzt werden. Die gleichzeitige Gabe von Isosorbid-Mononitrat und Levosimendan bei gesunden Probanden ergab eine signifikante Verstärkung der orthostatischen hypotensiven Wirkung.

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 Daten über den Einsatz von Levosimendan während der Schwangerschaft vor. Studien in Tieren haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von [Produktname] während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmethode anwenden, wird nicht empfohlen.

##### 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 diese wurden mindestens 14 Tage nach Beginn der 24-stündigen Levosimendan-Infusion in der Milch nachgewiesen. Frauen, die Levosimendan erhalten, sollten 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**

Nicht zutreffend.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

In placebokontrollierten klinischen Studien zur akut dekompensierten Herzinsuffizienz (REVIVE [Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy] 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 [Survival of Patients with Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support]) kam es bei 18 % der Patienten zu Nebenwirkungen, die häufigsten davon waren ventrikuläre Tachykardien, Vorhofflimmern, Hypotonie, ventrikuläre Extrasystolen, Tachykardie und Kopfschmerzen.

Die folgende Tabelle beschreibt die Nebenwirkungen, die bei 1 % der Patienten oder mehr während der klinischen Studien REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO [Levosimendan Infusion versus Dobutamine], 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. Falls die Inzidenz eines einzelnen Ereignisses in einer individuellen Studie höher war als im Durchschnitt der anderen Studien, wurde die höhere Inzidenz in der Tabelle angegeben.

Unerwünschte Ereignisse, 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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

Zusammenfassung der unerwünschten Wirkungen

Klinische Studien SURVIVE, REVIVE, und kombiniert in den klinischen Studien LIDO, RUSSLAN, 300105 und 3001024

Systemorganklasse	Häufigkeit	Bevorzugte Bezeichnung
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	häufig	Hypokalämie
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 Diarrhoe Erbrechen
Untersuchungen	häufig	Erniedrigte Hämoglobinwerte

Unerwünschte Wirkungen 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Eine Überdosierung von Levosimendan Waymade kann zu Hypotonie und Tachykardie führen. In klinischen Studien mit Levosimendan wurde Hypotonie erfolgreich mit Vasopressoren (z. B. Dopamin bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz und Adrenalin bei Patienten nach Herzoperation) behandelt. Eine exzessive Abnahme der Füllungsdrucke des Herzens kann die Wirkung von Levosimendan Waymade 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 Waymade sollten eine kontinuierliche EKG-Überwachung, wiederholte Messungen der Serumelektrolyte und eine invasive hämodynamische Überwachung erfolgen. Eine Überdosierung von Levosimendan Waymade führt zu erhöhten Plasmakonzentrationen des aktiven Metaboliten, was in einer ausgeprägteren und verlängerten Wirkung auf die Herzfrequenz resultieren kann, die eine entsprechende Verlängerung des Beobachtungszeitraums erfordert.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: 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 in der glatten Gefäßmuskulatur, was zu einer Vasodilatation der systemischen und koronaren arteriellen Widerstandgefäße und der systemischen venösen Kapazitätsgefäße führt. Levosimendan ist in vitro ein selektiver Phosphodiesterase-III-Inhibitor. Die klinische Relevanz dieser Wirkung ist bei therapeutischen Konzentrationen nicht geklärt. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz resultiert aus der positiv inotropen und vasodilatatorischen Wirkung 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 koronare Angioplastie) 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, Schlagvolumen, Auswurf fraktion und Herzfrequenz und reduzierte den systolischen Blutdruck, den diastolischen Blutdruck, den pulmonalkapillären Verschlussdruck, den rechtsarteriellen Druck und den peripheren Gefäßwiderstand.

Die Levosimendan Waymade-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 Waymade-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 zur Behandlung der ADHF wurden in den folgenden randomisierten, doppelblinden, multinationalen klinischen Studien bestimmt:

#### REVIVE Programm

##### *REVIVE I*

In einer doppelblinden, placebokontrollierten Pilotstudie an 100 Patienten mit ADHF wurde gegenüber der placebokontrollierten 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, placebokontrollierte Pivotalstudie an 600 Patienten, die eine 10- minütige Initialdosis von 6-12 Mikrogramm/kg gefolgt von einer im Protokoll definierten schrittweisen Titration der Levosimendandosis zu 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.

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

Die Ergebnisse des primären Endpunktes demonstrierten 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, die eine anhaltende Verbesserung des klinischen Zustandsbildes an den drei Zeitpunkten 6 Stunden, 24 Stunden und 5 Tage zeigte. B-Typ Natriuretische Peptid-Werte 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 zu Beginn einen systolischen Blutdruck  $< 100$  mmHg oder einen diastolischen Blutdruck  $< 60$  mmHg als Faktoren für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko.

#### SURVIVE

Eine doppelt-blinde, doppelt-dummy, multizentrische Studie mit Parallelgruppendesign verglich Levosimendan mit Dobutamin und evaluierte die 180 Tage Mortalität bei 1.327 Patienten mit ADHF, welche eine zusätzliche Therapie nach schlechtem Ansprechen auf intravenöse Diuretika oder Vasodilatoren benötigten. Das untersuchte Kollektiv ähnelte im Allgemeinen den Patienten der REVIVE II-Studie, allerdings wurden Patienten ohne vorangegangene Herzinsuffizienz in der Anamnese (z. B. akuter Myokardinfarkt) und Patienten, die eine 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 180-Tages-Mortalität 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 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. Bei 47 % war eine Ischämie die Ursache der Herzinsuffizienz und bei 45 % eine idiopathische dilatative Kardiomyopathie. 76 % der Patienten hatten eine Ruhe-Dyspnoe. Die Hauptausschlusskriterien waren ein systolischer Blutdruck unter 90 mmHg und eine Herzfrequenz über 120 Schläge pro Minute. Der primäre Endpunkt war eine

Erhöhung des Cardiac Output  $\geq 30\%$  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 zeigten 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 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 Monate beobachtet.

#### *Klinische Studien in der Herzchirurgie*

Zwei der größten placebokontrollierten Studien werden unten dargestellt.

#### *LEVO-CTS*

In einer doppelblinden placebokontrollierten Studie mit 882 Patienten, die sich einer Herzoperation unterzogen, wurde 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 Induktion der Anästhesie bei Patienten mit einer präoperativen linksventrikulären Auswurffraktion von weniger oder gleich 35 % gestartet. Der primäre Endpunkt wurde nicht erreicht. Der aus vier Komponenten bestehende primäre Endpunkt (Tod bis Tag 30, Nierenersatztherapie bis Tag 30, perioperativer Myokardinfarkt bis Tag 5 oder Anwendung eines mechanischen Herzunterstützungssystems bis Tag 5) trat bei 24,5 % in der Levosimendan-Gruppe und bei 24,5 % in der Placebo-Gruppe auf (angepasstes Quotenverhältnis/Odds-Ratio (OR), 1,00; 99 % KI, 0,66 bis 1,54). Der aus zwei Komponenten bestehende primäre Endpunkt (Tod bis Tag 30 oder Anwendung eines mechanischen Herzunterstützungssystems bis Tag 5) trat bei 13,1 % der Levosimendan-Gruppe und bei 11,4 % der Placebo-Gruppe auf (angepasstes OR, 1,18; 96 % KI, 0,76 bis 1,82). Bis Tag 90 traten bei 4,7 % der Patienten in der Levosimendan-Gruppe Todesfälle auf und bei 7,1 % in der Placebo-Gruppe (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 Investigator-initiierte, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde klinische Studie schloss 336 erwachsene Patienten mit einer LVEF  $\leq 40\%$ , für die eine Koronararterien-Bypassstransplantation geplant war (mit oder ohne Klappenoperation), ein. Eine Levosimendan-Infusion  $0,1\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  wurde ohne Aufsättigungsdosis für 24 Stunden nach Induktion der Anästhesie verabreicht. Der primäre Endpunkt war eine Kombination aus einer Katecholamininfusion, die über 48 Stunden anhielt, der Bedarf einer mechanischen Kreislaufunterstützung in der postoperativen Phase oder der Bedarf einer Nierenersatztherapie. Der primäre Endpunkt trat bei 52 % der Levosimendan-Patienten und bei 61 % der Placebo-Patienten auf (absolute Risikodifferenz, -7 %; 95 % KI, -17 % bis 3 %). Die geschätzte Risikoreduktion von 10 % bezog sich hauptsächlich auf den Bedarf einer Katecholamininfusion bei 48 h. Die Mortalität zum Tag 180 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 l/kg. Levosimendan wird zu 97–98 % an Plasmaproteine gebunden, hauptsächlich an Albumin. Die durchschnittlichen Proteinbindungswerte von OR-1855 und OR-1896 (aktive Metaboliten) bei Patienten waren 39 % und 42 %.

### Biotransformation

Levosimendan wird vollständig metabolisiert und vernachlässigbare Mengen an unveränderter Ausgangssubstanz werden über Urin und Faezes 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 aktiven Metaboliten verstoffwechselt: Aminophenylpyridazinon (OR-1855), das nach Reabsorption durch N-Acetyl-Transferase zu 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, geregelt werden. Bei langsamen Acetylierern herrscht OR-1855 vor, bei schnellen Acetylierern hingegen OR-1896. In Summe ist die Exposition an beiden Metaboliten ähnlich zwischen langsamen und schnellen Acetylierern, und es gibt keinen Unterschied hinsichtlich hämodynamischer Effekte zwischen den beiden Gruppen. Die verlängerten hämodynamischen Effekte (diese können bis zu 7 bis 9 Tage nach Beendigung der 24-Stunden-Levosimendan-Infusion andauern) sind auf diese Metaboliten zurückzuführen.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Levosimendan sowie seine Metaboliten OR-1855 und OR-1896 bei Konzentrationen, die bei der angegebenen 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 Faezes 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. OR-1855 und OR-1896 sind einer Konjugation oder renalen Filtration ausgesetzt und werden vorwiegend im Urin ausgeschieden.

### Spezielle 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.

#### *Beeinträchtigungen der Nierenfunktion*

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Levosimendan wurden bei Patienten mit unterschiedlichem Grad der Nierenerkrankung untersucht, die keine Herzinsuffizienz hatten. Die Exposition mit Levosimendan war bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenerkrankung und bei Patienten mit Hämodialyse ähnlich, während die Exposition mit Levosimendan bei Patienten mit schwerer Nierenerkrankung 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 schwerer Nierenfunktionsstörung 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 schwerer Nierenfunktionsstörung.

Levosimendan ist nicht dialysierbar. Obwohl OR-1855 und OR-1896 dialysierbar sind, sind die Dialyse-Clearances niedrig (ca. 8 bis 23 ml/min) und der Netto-Effekt einer 4-h-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 festgestellt. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Levosimendan, OR-1855 und OR-1896 sind zwischen gesunden Probanden und Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh Class B) ähnlich, mit Ausnahme der Eliminationshalbwertszeit von OR-1855 und OR-1896, die bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung etwas verzögert ist.

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

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

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

In Tierversuchen war Levosimendan nicht teratogen, es verursachte jedoch eine allgemeine Verringerung der Ossifikation bei Ratten- und Kaninchenfoeten 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 Tierversuchen wurde Levosimendan in der Muttermilch nachgewiesen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

Povidon (K12 )  
Citronensäure  
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**

*Vor Anbruch der Flasche*  
2 Jahre

*Nach Verdünnung*  
Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurden für 24 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die verdünnte Infusionslösung sofort verwendet werden. Bei nicht sofortiger Verwendung liegen die Lagerungsbedingungen nach der Zubereitung in der Verantwortung des Anwenders und würden normalerweise eine Aufbewahrungszeit von 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung ist unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt. Lagerung und Verwendungszeit nach Verdünnung sollten 24 Stunden nie überschreiten.

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

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

Die Farbe des Konzentrats kann sich während der Lagerung zu orange verändern, es tritt jedoch kein Wirkungsverlust auf und das Produkt kann bei sachgemäßer Lagerung bis zu dem angegebenen Verfalldatum verwendet werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

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

Durchstechflasche (Glastyp I) Chlorobutyl-Gummistopfen und Flip-off-Kappe aus Aluminium.

*Packungsgrößen:*

Packungen mit 1, 4 und 10 Durchstechflaschen (Glastyp I) zu 5 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

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

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

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

Zur Herstellung einer Infusionslösung von 0,025 mg/ml werden 5 ml Levosimendan Waymade 2,5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung mit 500 ml einer 5%igen Glukoselösung gemischt.

Zur Herstellung einer Infusionslösung von 0,05 mg/ml werden 10 ml Levosimendan Waymade 2,5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung mit 500 ml einer 5%igen Glukoselösung gemischt.

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

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

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Waymade B.V.  
Herikerbergweg 88  
1101 CM Amsterdam  
Niederlande

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

7008494.00.00

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

Zustelldatum: 14. Oktober 2025

## **10. STAND DER INFORMATION**

Oktober 2025

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig