

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Levosimendán Carinopharm 12,5 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial contiene 12,5 mg de levosimendán.

Después de la reconstitución con 5 ml de agua para inyectables, cada mililitro contiene 2,5 mg de levosimendán.

Excipiente(s) con efecto conocido:

- 2,63 mmol (60,5 mg) de sodio

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión

Levosimendán Carinopharm es un polvo amarillo. La solución reconstituida es un concentrado transparente y amarillento para solución para perfusión, con un pH de entre 5 y 7 y una osmolalidad de entre 450 y 550 mOsmol/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Levosimendán Carinopharm está indicado para el tratamiento a corto plazo de la descompensación aguda de la insuficiencia cardíaca crónica grave en situaciones en las que el tratamiento convencional no es suficiente o en casos en los que se considere apropiado un soporte inotrópico (ver sección 5.1).

Levosimendán Carinopharm está indicado para adultos.

4.2. Posología y forma de administración

Levosimendán Carinopharm es solo de uso hospitalario. Se debe administrar en una unidad de hospitalización que cuente con instalaciones de monitorización y experiencia con el uso de agentes inotrópicos.

Posología

La dosis y la duración del tratamiento deben ser individualizadas de acuerdo con la situación clínica y la respuesta del paciente.

El tratamiento se debe iniciar con una dosis de carga de 6-12 microgramos/kg, perfundida durante 10 minutos, y se debe continuar con una perfusión continua de 0,1 microgramos/kg/min (ver sección 5.1). La dosis de carga mínima recomendada es de 6 microgramos/kg, en pacientes sometidos a tratamientos concomitantes con vasodilatadores intravenosos, inotrópicos o ambos al comienzo de la perfusión. Dentro de este rango, las dosis de carga superiores producirían una respuesta hemodinámica más intensa, pero que

puede estar asociada a un aumento transitorio de la incidencia de reacciones adversas. Se debe evaluar la respuesta del paciente a la dosis de carga o en el plazo de 30 a 60 minutos tras el ajuste de la dosis, y tal y como esté indicado clínicamente. Si la respuesta se considerase excesiva (hipotensión, taquicardia), se debe disminuir la velocidad de perfusión a 0,05 microgramos/kg/min o suspenderla (ver sección 4.4). Si se tolera la dosis inicial y se necesita un mayor efecto hemodinámico, la velocidad de perfusión se puede aumentar a 0,2 microgramos/kg/min.

La duración de la perfusión que se recomienda a pacientes con descompensación aguda de la insuficiencia cardiaca crónica grave es de 24 horas. No se han observado signos de desarrollo de tolerancia ni efecto rebote después de suspender la perfusión de levosimendán. Los efectos hemodinámicos persisten durante al menos 24 horas y se pueden observar durante 9 días después de suspender una perfusión de 24 horas (ver sección 4.4).

La experiencia de administración repetida de levosimendán es limitada. La experiencia de uso simultáneo con otros agentes vasoactivos, incluidos los agentes inotrópicos (excepto la digoxina), es limitada. En el programa REVIVE (evaluación aleatorizada y multicéntrica sobre la eficacia de levosimendán por vía intravenosa), se administró la dosis de carga inferior (6 microgramos/kg) simultáneamente con agentes vasoactivos (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.1).

Monitorización del tratamiento

De acuerdo con la práctica médica actual, durante el tratamiento se debe monitorizar el electrocardiograma y la tensión arterial, así como realizar una cuantificación de la diuresis. Es recomendable hacer una monitorización de estos parámetros durante al menos 3 días después del final de la perfusión o hasta que el paciente esté clínicamente estable (ver sección 4.4).

En pacientes con insuficiencia renal o hepática leve o moderada, se recomienda la monitorización durante al menos 5 días.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

Levosimendán Carinopharm se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Levosimendán Carinopharm no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).(ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

Levosimendán Carinopharm se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, a pesar de que no es necesario un ajuste de dosis. Levosimendán Carinopharm no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

Levosimendán Carinopharm no se debe administrar a niños y adolescentes menores de 18 años (ver secciones 4.4 y 5.2).

Forma de administración

Levosimendán Carinopharm se debe reconstituir y diluir antes de su administración. La solución reconstituida es un concentrado transparente y amarillento para solución para perfusión. Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

La perfusión debe realizarse exclusivamente por vía intravenosa, tanto por vía periférica como central.

La siguiente tabla proporciona las velocidades de perfusión para las dosis de carga y de mantenimiento de una **preparación de 0,05 mg/ml** de Levosimendán Carinopharm para perfusión:

Peso del paciente (kg)	La dosis de carga se da para la perfusión durante 10 minutos con la velocidad (ml/h) indicada abajo	Velocidad de perfusión continua (ml/h)
------------------------	---	--

	Dosis de carga: 6 microgramos/kg	Dosis de carga: 12 microgramos/kg	0,05	0,1	0,2
			microgramos/kg/minuto		
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

La siguiente tabla proporciona las velocidades de perfusión detalladas para la dosis de carga y de mantenimiento de una **preparación de 0,025 mg/ml** de Levosimendán Carinopharm para perfusión:

Peso del paciente (kg)	La dosis de carga se da para la perfusión durante 10 minutos con la velocidad (ml/h) indicada abajo		Velocidad de perfusión continua (ml/h)		
	Dosis de carga: 6 microgramos/kg	Dosis de carga: 12 microgramos/kg	0,05	0,1	0,2
			microgramos/kg/minuto		
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. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al levosimendán o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipotensión grave y taquicardia (ver secciones 4.4 y 5.1).
- Obstrucciones mecánicas significativas que afecten al llenado o al vaciado ventricular o a ambos.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).
- Insuficiencia hepática grave.
- Antecedentes de *torsades de pointes*.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Un descenso en la tensión arterial sistólica y diastólica puede ser un efecto hemodinámico inicial del levosimendán; por lo tanto, el levosimendán debe usarse con precaución en pacientes con tensión arterial sistólica y diastólica basal baja, o en aquellos con riesgo de sufrir episodios hipotensivos. Para estos pacientes se recomienda una pauta posológica más conservadora. El médico debe adaptar la dosis y la duración del tratamiento a las condiciones y la respuesta del paciente (ver secciones 4.2, 4.5 y 5.1).

La hipovolemia grave debe corregirse antes de la perfusión con levosimendán. Si se observan cambios excesivos en la tensión arterial o en la frecuencia cardíaca, se debe reducir o suspender la perfusión.

No se ha determinado la duración exacta de todos los efectos hemodinámicos; sin embargo, generalmente duran de 7 a 10 días. Esto se debe en parte a la presencia de metabolitos activos, que alcanzan su concentración plasmática máxima alrededor de 48 horas después de detener la perfusión. Se recomienda la monitorización no invasiva durante al menos 4-5 días después del final de la perfusión. Se recomienda continuar con la monitorización hasta que la reducción de la tensión arterial haya alcanzado su máximo y

comience a aumentar otra vez; es posible que la monitorización tenga que durar más de 5 días si hay algún signo de disminución persistente de la tensión arterial, pero se puede reducir a menos de 5 días si el paciente se encuentra clínicamente estable. En pacientes con insuficiencia renal o hepática leve o moderada, puede ser necesario un periodo de monitorización más prolongado.

Levosimendán Carinopharm se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Existen datos limitados sobre la eliminación de los metabolitos activos en pacientes con la función renal dañada. El daño en la función renal puede llevar a un incremento de la concentración de los metabolitos activos, que puede resultar en un efecto hemodinámico más pronunciado y prolongado (ver sección 5.2).

Levosimendán Carinopharm se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. El daño en la función hepática puede llevar a una exposición prolongada a los metabolitos activos, que puede resultar en un efecto hemodinámico más prolongado y pronunciado (ver sección 5.2).

La perfusión de Levosimendán Carinopharm puede producir una disminución en la concentración de potasio sérico. Por lo tanto, las concentraciones bajas de potasio sérico deben corregirse antes de la administración de Levosimendán Carinopharm y se debe monitorizar el potasio sérico durante el tratamiento. Como con otros medicamentos que se utilizan para tratar la insuficiencia cardíaca, se puede producir un descenso en la hemoglobina y el hematocrito. Se debe tener especial precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular isquémica y anemia coincidente.

La perfusión con Levosimendán Carinopharm se debe utilizar con precaución en pacientes con taquicardia, fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida o arritmias potencialmente mortales.

La experiencia de administración repetida de levosimendán es limitada. La experiencia del uso simultáneo con otros agentes vasoactivos, incluidos los agentes inotrópicos (excepto la digoxina), es limitada. Se debe evaluar el beneficio y el riesgo de forma individualizada para cada paciente.

Levosimendán Carinopharm se debe utilizar con precaución y bajo una estricta monitorización electrocardiográfica en pacientes con isquemia coronaria en curso, con alargamiento del intervalo QT independientemente de su etiología, o cuando se administra junto con medicamentos que prolongan el intervalo QT (ver sección 4.9).

No se ha estudiado el uso de levosimendán en el shock cardiogénico. No hay información disponible sobre el uso de Levosimendán Carinopharm en las siguientes enfermedades: miocardiopatía restrictiva, miocardiopatía hipertrófica, insuficiencia valvular mitral grave, rotura miocárdica, taponamiento cardiaco e infarto de ventrículo derecho.

La experiencia es limitada en cuanto al uso de levosimendán en pacientes con insuficiencia cardíaca grave en pacientes a la espera de trasplante cardíaco.

Población pediátrica

Levosimendán Carinopharm no se debe administrar a niños, ya que la experiencia de uso de levosimendán en niños y adolescentes menores de 18 años es muy limitada (ver sección 5.2).

Excipientes

Este medicamento contiene 60,5 mg de sodio por vial equivalente al 3% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

De acuerdo con la práctica médica actual, el levosimendán debe usarse con precaución cuando se administre con otros medicamentos vasoactivos intravenosos, debido a un potencial incremento del riesgo de hipotensión (ver sección 4.4).

No se han observado interacciones farmacocinéticas en el análisis de pacientes que recibieron digoxina y una perfusión de levosimendán. Se puede utilizar la perfusión de Levosimendán Carinopharm en pacientes que reciban agentes betabloqueantes, sin pérdida de eficacia. La administración conjunta de mononitrato de isosorbida y levosimendán en voluntarios sanos dio como resultado una potenciación significativa de la respuesta hipotensora ortostática.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de levosimendán en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Por lo tanto, solo se debe utilizar Levosimendán Carinopharm en mujeres embarazadas si el beneficio para la madre supera cualquier riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Según los datos poscomercialización sobre el uso de levosimendán en mujeres lactantes, los metabolitos activos OR-1896 y OR-1855 se excretan en la leche materna y se han detectado en la leche durante al menos 14 días después de iniciar la perfusión de 24 horas de levosimendán. Las mujeres que reciban levosimendán no deben dar el pecho para evitar posibles efectos adversos cardiovasculares en el lactante.

Fertilidad

Los estudios en animales han mostrado efectos tóxicos para la reproducción (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8. Reacciones adversas

En ensayos clínicos controlados con placebo sobre la descompensación aguda de la insuficiencia cardiaca (programa REVIVE), el 53% de los pacientes presentaron reacciones adversas; las más frecuentes fueron taquicardia ventricular, hipotensión y cefalea.

En un ensayo clínico controlado con dobutamina sobre la descompensación aguda de la insuficiencia cardiaca (SURVIVE), el 18% de los pacientes presentaron reacciones adversas; las más frecuentes fueron taquicardia ventricular, fibrilación auricular, hipotensión, extrasístoles ventriculares, taquicardia y cefalea.

En la siguiente tabla se describen las reacciones adversas observadas en un 1% o más de los pacientes durante los ensayos clínicos REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO, RUSSLAN, 300105 y 3001024. En los casos en los que la incidencia de un evento particular en un ensayo individual fue superior a la obtenida en los otros ensayos, la incidencia mostrada en la tabla es la más alta.

Los eventos que se consideran posiblemente relacionados con el levosimendán se presentan por clase de órgano o sistema y frecuencia según la siguiente clasificación:

Muy frecuente ($\geq 1/10$)

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

Resumen de los efectos adversos: estudios clínicos SURVIVE, REVIVE, y combinación de los estudios clínicos LIDO/RUSSLAN/300105/3001024.

Órgano o sistema	Frecuencia	Término preferente
Trastornos del metabolismo y de	Frecuente	Hipocalcemia

la nutrición		
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Cefalea
	Frecuente	Mareo
Trastornos cardiacos	Muy frecuente	Taquicardia ventricular
	Frecuente	Fibrilación auricular Taquicardia Extrasístoles ventriculares Insuficiencia cardiaca Isquemia de miocardio Extrasístoles
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Náuseas Estreñimiento Diarrea Vómitos
Exploraciones complementarias	Frecuente	Hemoglobina disminuida

Reacciones adversas poscomercialización:

En la experiencia poscomercialización, se ha notificado fibrilación ventricular en pacientes que estaban siendo tratados con levosimendán.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Una sobredosis de Levosimendán Carinopharm puede provocar hipotensión y taquicardia. En los ensayos clínicos con levosimendán, la hipotensión fue tratada con éxito con vasopresores (por ejemplo, dopamina en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva y noradrenalina en pacientes tras cirugía cardiaca). Los descensos excesivos en la presión de llenado cardiaca pueden limitar la respuesta a Levosimendán Carinopharm y pueden tratarse con fluidos parenterales. Las dosis altas ($\geq 0,4$ microgramos/kg/min) y las perfusiones de más de 24 horas aumentan la frecuencia cardiaca y a veces están asociadas a prolongaciones del intervalo QT. En caso de una sobredosis de Levosimendán Carinopharm, se debe llevar a cabo una continua monitorización electrocardiográfica, repetidas determinaciones de los electrolitos séricos y una monitorización hemodinámica invasiva. La sobredosis de levosimendán conlleva un aumento de la concentración plasmática de su metabolito activo, lo que puede dar lugar a un efecto más pronunciado y prolongado en la frecuencia cardiaca, que requerirá la correspondiente extensión del periodo de observación.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros estimulantes cardiacos (sensibilizadores del calcio), código ATC: C01CX08; C01 Terapia cardiaca; C01CX Otros estimulantes cardiacos

Efectos farmacodinámicos

El levosimendán potencia la sensibilidad al calcio de las proteínas contráctiles, mediante la unión a la troponina C cardiaca por un mecanismo dependiente del calcio. El levosimendán aumenta la fuerza de contracción, pero sin afectar a la relajación ventricular. Además, el levosimendán abre los canales de potasio sensibles al ATP en el músculo liso vascular, provocando la vasodilatación de los vasos arteriales

de resistencia sistémicos y coronarios, así como los vasos venosos sistémicos de capacidad. *In vitro*, el levosimendán es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa III. No está clara la importancia clínica de esto a concentraciones terapéuticas. En pacientes con insuficiencia cardíaca, las acciones inotrópicas y vasodilatadoras del levosimendán producen un aumento de la fuerza contráctil y una reducción tanto de la precarga como de la poscarga, sin afectar de forma negativa a la función diastólica. El levosimendán activa el miocardio aturdido en pacientes que han sufrido angioplastia coronaria transluminal percutánea o trombólisis.

Los estudios hemodinámicos realizados en voluntarios sanos y en pacientes con insuficiencia cardíaca estable e inestable han mostrado un efecto dependiente de la dosis de levosimendán administrado por vía intravenosa, con una dosis de carga (3 microgramos/kg a 24 microgramos/kg) seguida de una perfusión continua (0,05 a 0,2 microgramos/kg/min). Comparado con el placebo, el levosimendán aumentó el gasto cardíaco, el volumen sistólico, la fracción de eyección y la frecuencia cardíaca, y redujo la tensión arterial sistólica, la presión de enclavamiento capilar pulmonar, la presión de la aurícula derecha y la resistencia vascular periférica.

La perfusión de levosimendán aumenta el flujo sanguíneo coronario en pacientes que se recuperan de una operación coronaria y mejora la perfusión miocárdica en pacientes con insuficiencia cardíaca. Estos beneficios se consiguen sin causar un aumento significativo en el consumo de oxígeno del miocardio. El tratamiento con perfusión de levosimendán disminuye significativamente el nivel circulante de endotelina-1 en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. A las velocidades de perfusión recomendadas no se produce un aumento del nivel de catecolamina plasmática.

Ensayos clínicos

El levosimendán ha sido evaluado en ensayos clínicos que incluían 2800 pacientes con insuficiencia cardíaca. Se ha evaluado la eficacia y la seguridad del levosimendán para el tratamiento de la descompensación aguda de la insuficiencia cardíaca en los siguientes ensayos clínicos multinacionales, aleatorizados y con doble enmascaramiento:

Programa REVIVE

REVIVE I

En un estudio piloto con doble enmascaramiento y controlado con placebo, 100 pacientes con descompensación aguda de la insuficiencia cardíaca recibieron una perfusión de levosimendán durante 24 horas. Se observó una respuesta beneficiosa, valorada según la variable compuesta del estudio, en los pacientes tratados con levosimendán frente a los pacientes tratados con placebo junto con el tratamiento estándar.

REVIVE II

En un estudio pivotal con doble enmascaramiento y controlado con placebo, se administró a 600 pacientes una dosis de carga de 6-12 microgramos/kg durante 10 minutos, seguida de una dosificación escalonada de levosimendán, especificada en el protocolo, de 0,05-0,2 microgramos/kg/minuto durante 24 horas, que proporcionó una mejora en el estado clínico de los pacientes con descompensación aguda de la insuficiencia cardíaca que continuaban disneicos tras ser tratados con diuréticos intravenosos.

El programa clínico REVIVE se diseñó para comparar la eficacia del levosimendán junto al tratamiento estándar frente al placebo junto al tratamiento estándar en el tratamiento de la descompensación aguda de la insuficiencia cardíaca.

Los criterios de inclusión fueron pacientes hospitalizados con descompensación aguda de la insuficiencia cardíaca, fracción de eyección del ventrículo izquierdo inferior o igual al 35% dentro de los 12 meses previos y disnea en reposo. Se permitieron todos los tratamientos basales, a excepción de la milrinona intravenosa. Los criterios de exclusión fueron obstrucción grave del tracto de salida ventricular, shock cardiogénico, tensión arterial sistólica ≤ 90 mmHg o frecuencia cardíaca ≥ 120 latidos por minuto (persistente como mínimo durante 5 minutos) o requerimiento de ventilación mecánica.

Los resultados del objetivo principal mostraron que se consideró que una mayor proporción de pacientes mejoraron respecto a una proporción menor de pacientes que empeoraron (valor de $p=0,015$), según la variable compuesta, reflejando beneficios en el estado clínico constantes en tres momentos: 6 horas, 24 horas y 5 días. El péptido natriurético de tipo B disminuyó de forma significativa, en comparación con el placebo junto al tratamiento estándar, a las 24 horas y durante 5 días (valor de $p=0,001$).

La tasa de mortalidad en el grupo de levosimendán fue ligeramente superior, aunque no estadísticamente significativa, a los 90 días, en comparación con el grupo de control (15% frente a 12%). Los análisis realizados posteriormente identificaron los valores basales de tensión arterial sistólica < 100 mmHg o los valores de tensión arterial diastólica < 60 mmHg como factores que incrementan el riesgo de la mortalidad.

SURVIVE

En un estudio multicéntrico con grupos paralelos, doble enmascaramiento y doble simulación, que comparaba el levosimendán y la dobutamina, se evaluó la mortalidad tras 180 días en 1327 pacientes con descompensación aguda de la insuficiencia cardiaca que requerían tratamiento adicional después de una respuesta inadecuada a diuréticos intravenosos o vasodilatadores. La población de pacientes fue, en términos generales, similar a la del estudio REVIVE II. Sin embargo, se incluyeron pacientes sin antecedentes de insuficiencia cardiaca (por ejemplo, infarto agudo de miocardio), así como pacientes que requerían ventilación mecánica. Aproximadamente el 90% de los pacientes entraron en el estudio debido a la disnea en reposo.

Los resultados de SURVIVE no demostraron una diferencia estadísticamente significativa entre el levosimendán y la dobutamina en la mortalidad a los 180 días {Razón de riesgos instantáneos, *hazard ratio*=0,91 (IC del 95% [0,74; 1,13] valor de $p=0,401$)}, aunque el levosimendán presentó una ventaja numérica en la mortalidad en el día 5 (4% para el levosimendán frente a 6% para la dobutamina). Esta diferencia persistió durante el periodo de 31 días (12% para el levosimendán frente a 14% para la dobutamina) y fue más importante en aquellos pacientes que habían recibido un tratamiento de partida con betabloqueantes. En ambos grupos de tratamiento, los pacientes con una tensión arterial basal baja experimentaron mayores tasas de mortalidad que aquellos con mayor tensión arterial basal.

LIDO

Se ha demostrado que el levosimendán da lugar a un incremento dependiente de la dosis del gasto cardiaco y del volumen sistólico, así como una disminución dependiente de la dosis de la presión de enclavamiento capilar pulmonar, la presión arterial media y la resistencia periférica total.

En un ensayo multicéntrico con doble enmascaramiento, 203 pacientes con insuficiencia cardiaca de bajo gasto grave (fracción de eyección $\leq 0,35$, índice cardiaco $< 2,5$ l/min/m², presión de enclavamiento capilar pulmonar (PCP) > 15 mmHg) y con necesidad de soporte inotrópico recibieron levosimendán (dosis de carga de 24 microgramos/kg durante 10 minutos, seguida de perfusión continua de 0,1-0,2 microgramos/kg/min) o dobutamina (5-10 microgramos/kg/min) durante 24 horas. La etiología de la insuficiencia cardiaca era isquémica en el 47% de los pacientes; el 45% tenía una miocardiopatía dilatada idiopática. El 76% de los pacientes tenía disnea en reposo. Los principales criterios de exclusión fueron tensión arterial sistólica por debajo de 90 mmHg y frecuencia cardiaca por encima de 120 latidos por minuto. La variable de valoración principal fue el aumento del gasto cardiaco $\geq 30\%$ y el descenso simultáneo de la PCP $\geq 25\%$ a las 24 horas. Esto se consiguió en el 28% de los pacientes tratados con levosimendán, comparado con el 15% de los pacientes tratados con dobutamina ($p=0,025$). El 68% de los pacientes sintomáticos tuvieron una mejoría en la disnea después del tratamiento con levosimendán, comparado con el 59% después del tratamiento con dobutamina. La mejoría en los parámetros de fatiga fue del 63% y del 47% después del tratamiento con levosimendán y con dobutamina, respectivamente. La mortalidad por cualquier causa a los 31 días fue del 7,8% para el levosimendán y del 17% para el grupo tratado con dobutamina.

RUSSLAN

En otro ensayo multicéntrico con doble enmascaramiento, que se llevó a cabo para evaluar la seguridad, 504 pacientes con descompensación de la insuficiencia cardiaca después de infarto agudo de miocardio, que se consideró que necesitaban soporte inotrópico, recibieron levosimendán o placebo durante 6 horas.

No hubo diferencias significativas en la incidencia de hipotensión e isquemia entre los grupos de tratamiento.

En un análisis retrospectivo de los ensayos clínicos LIDO y RUSSLAN, no se observaron efectos adversos sobre la supervivencia durante 6 meses.

Ensayos clínicos en cirugía cardíaca

A continuación se presentan dos de los mayores estudios controlados con placebo.

LEVO-CTS

En un estudio doble ciego, controlado con placebo en 882 pacientes sometidos a cirugía cardíaca, se inició levosimendán (0,2 µg/kg/min durante 60 minutos, seguido de 0,1 µg/kg/min durante 23 h) en la inducción de la anestesia en pacientes con una fracción de eyección ventricular izquierda preoperatoria menor o igual a 35%. El estudio no logró cumplir los criterios de valoración primarios compuestos. La variable principal compuesta por cuatro componentes (muerte hasta el día 30, terapia de sustitución renal hasta el día 30, infarto de miocardio perioperatorio hasta el día 5 o uso de un dispositivo de asistencia cardíaca mecánica hasta el día 5) se alcanzó en el 24,5% en el grupo de levosimendán y en el 24,5% en el grupo de placebo (OR ajustado, 1,00; IC del 99%, 0,66 a 1,54). La variable principal compuesta por dos componentes (muerte hasta el día 30 o uso de un dispositivo de asistencia cardíaca mecánica hasta el día 5) se alcanzó en el 13,1% del grupo de levosimendán y en el 11,4% del grupo de placebo (odds ratio ajustada, 1,18; IC del 96%, 0,76 a 1,82). A los 90 días, se había producido la muerte en el 4,7% de los pacientes en el grupo de levosimendán y en el 7,1% de los pacientes en el grupo de placebo (hazard ratio no ajustado, 0,64; IC del 95%, 0,37 a 1,13). Se observó hipotensión en el 36% de los pacientes en el grupo de levosimendán y en el 33% del grupo de placebo. Se observó fibrilación auricular en el 38% de los pacientes tratados con levosimendán y en el 33% de los pacientes en el grupo de placebo.

LICORN

Un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego, iniciado por el investigador, que incluyó a 336 pacientes adultos con FEVI \leq 40% programados para someterse a un bypass arterial coronario (con o sin cirugía valvular). Se administró una perfusión de levosimendán de 0,1 µg/kg/min, sin dosis de carga, durante 24 horas tras la inducción de la anestesia. La variable principal primaria compuesta incluía perfusión de catecolaminas que persistía más allá de las 48 horas, la necesidad de dispositivos de asistencia mecánica circulatoria en el período postoperatorio o la necesidad de tratamiento de sustitución renal. La variable principal se alcanzó en el 52% de los pacientes con levosimendán y en el 61% de los pacientes con placebo (diferencia de riesgo absoluta, -7%; IC del 95%, -17% a 3%). La reducción del riesgo estimada en un 10% estaba relacionada principalmente con la necesidad de perfusión de catecolamina a las 48 horas. La mortalidad a 180 días fue del 8% en el grupo de levosimendán y 10% en el grupo de placebo. Se observó hipotensión en el 57% de los pacientes en el grupo de levosimendán y el 48% del grupo de placebo. Se observó fibrilación auricular en el 50% de los pacientes tratados con levosimendán y en el 40% de los pacientes en el grupo de placebo.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

General

Las propiedades farmacocinéticas del levosimendán son lineales en el rango terapéutico de dosis 0,05-0,2 microgramos/kg/min.

Distribución

El volumen de distribución de levosimendán (V_{ss}) es aproximadamente 0,2 l/kg. El levosimendán se une a proteínas plasmáticas en un 97-98%, principalmente a la albúmina. Para OR-1855 y OR-1896, los valores medios de unión a proteínas en los pacientes son del 42% y del 39%, respectivamente.

Biotransformación

El levosimendán se metaboliza por completo, y una cantidad insignificante de medicamento original inalterado se secreta en la orina y las heces. El levosimendán se metaboliza principalmente mediante la

conjugación a conjugados cíclicos inactivos o N-acetilado cisteinilglicina y cisteína. Aproximadamente el 5% de la dosis de levosimendán se metaboliza en el intestino por reducción a aminofenilpiridazinona (OR-1855), que después de la reabsorción se metaboliza por la N-acetiltransferasa hasta el metabolito activo OR-1896. El nivel de acetilación se determina genéticamente. En acetiladores rápidos, la concentración del metabolito OR-1896 es ligeramente superior que en los acetiladores lentos. Sin embargo, esto no tiene implicaciones en el efecto hemodinámico clínico a las dosis recomendadas.

En la circulación sistémica, los únicos metabolitos detectables de forma significativa tras la administración de levosimendán son OR-1855 y OR-1896. Estos metabolitos *in vivo* alcanzan el equilibrio a consecuencia de las vías metabólicas de acetilación y desacetilación, dirigidas por la enzima polimórfica N-acetiltransferasa-2. En los acetiladores lentos, predomina el metabolito OR-1855, mientras que en los acetiladores rápidos predomina el metabolito OR-1896. La suma de la exposición para los dos metabolitos es similar entre acetiladores lentos y rápidos, y no hay ninguna diferencia en los efectos hemodinámicos de los dos grupos. Los efectos hemodinámicos prolongados (que duran hasta 7-9 días después de la interrupción de una perfusión de levosimendán de 24 horas) se atribuyen a estos metabolitos.

Se ha observado en estudios *in vitro* que el levosimendán y sus metabolitos OR-1855 y OR-1896 no inhiben el CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4 a las concentraciones conseguidas con las dosis recomendadas. Además, el levosimendán no inhibe el CYP1A1, y ni OR-1855 ni OR-1896 inhiben el CYP2C9. Los resultados de los estudios sobre la interacción del fármaco con warfarina, felodipina e itraconazol, realizados en humanos, confirmaron que el levosimendán no inhibe el CYP3A4 ni el CYP2C9, y que el metabolismo de levosimendán no se ve afectado por los inhibidores de CYP3A.

Eliminación

El aclaramiento de levosimendán es de unos 3,0 ml/min/kg y la semivida es de aproximadamente 1 hora. El 54% de la dosis de levosimendán se elimina en la orina, y el 44% en las heces. Más del 95% de la dosis se elimina en 1 semana. Una cantidad insignificante (< 0,05% de la dosis) se elimina como levosimendán inalterado en la orina. Los metabolitos menores OR-1855 y OR-1896 (aproximadamente el 5% de la dosis de levosimendán) se forman y se eliminan lentamente de la circulación. La concentración plasmática máxima de los metabolitos activos de levosimendán, OR-1855 y OR-1896, se alcanza aproximadamente 2 días después de terminar la perfusión con levosimendán. La semivida de los metabolitos es de unas 75-80 horas. OR-1855 y OR-1896 sufren conjugación y filtración renal y se excretan principalmente por la orina.

Poblaciones especiales

Niños y adolescentes:

No se debe administrar levosimendán a niños ni adolescentes (ver sección 4.4).

Los datos limitados indican que la farmacocinética del levosimendán después de una dosis única en niños (entre 3 meses y 6 años de edad) es similar a la de los adultos. No se ha investigado la farmacocinética del metabolito activo en niños.

Insuficiencia renal:

Se ha estudiado la farmacocinética del levosimendán en sujetos con grados variables de insuficiencia renal que no han sufrido insuficiencia cardíaca. La exposición de levosimendán fue similar en sujetos con insuficiencia renal leve o moderada que en sujetos sometidos a hemodiálisis, mientras que pudo ser ligeramente menor en pacientes con insuficiencia renal grave.

En comparación con sujetos sanos, la fracción desligada de levosimendán aparecía ligeramente incrementada y la AUC de los metabolitos (OR-1855 y OR-1896) fue un 170% superior en sujetos que insuficiencia renal grave y en pacientes sometidos a hemodiálisis. Se espera que los efectos de la insuficiencia renal leve o moderada en la farmacocinética de OR-1855 y OR-1896 sean menores que los de la insuficiencia renal grave.

El levosimendán no es dializable. Aunque OR-1855 y OR-1896 son dializables, el aclaramiento en diálisis es bajo (aproximadamente 8-23 ml/min) y el efecto neto de una sesión de 4 horas de diálisis en la exposición global a estos metabolitos es bajo.

Insuficiencia hepática:

No se han observado diferencias en la farmacocinética o en la unión a proteínas del levosimendán en sujetos con cirrosis leve o moderada frente a sujetos sanos. La farmacocinética del levosimendán, de OR-1855 y OR-1896 es similar en sujetos sanos y en sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B), a excepción de que la semivida de eliminación de OR-1855 y OR-1896 se prolonga ligeramente en sujetos con insuficiencia hepática moderada.

Los análisis de población han demostrado que ni la edad, ni el origen étnico, ni el sexo influyen en la farmacocinética del levosimendán. Sin embargo, el mismo análisis reveló que el volumen de distribución y el aclaramiento total dependen del peso.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios convencionales de toxicidad general y genotoxicidad no han revelado un peligro especial para humanos en el uso a corto plazo.

En estudios en animales, el levosimendán no fue teratogénico, pero causó una reducción generalizada en el grado de osificación en fetos de rata y conejo con desarrollo anormal del hueso supraoccipital en el conejo. Administrado antes o durante las primeras etapas del embarazo, el levosimendán redujo la fertilidad (disminuyó el número de cuerpos lúteos y de implantaciones) y mostró toxicidad en el desarrollo (disminuyó las crías por camada y aumentó el número de reabsorciones tempranas y pérdidas postimplantación) en ratas hembras. Los efectos se vieron a niveles clínicos de exposición.

En estudios en animales, el levosimendán se excretó a través de la leche materna.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Sulfobutiléter betaciclodextrina de sodio
Hidróxido de sodio para ajuste del pH

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos o diluyentes, excepto los indicados en la sección 6.6

6.3. Periodo de validez

24 meses.

Después de la reconstitución y la dilución

Se ha demostrado la estabilidad química y física durante 24 horas a 25 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de almacenamiento durante el uso y las condiciones antes de su uso son responsabilidad del usuario y no deberán ser mayores de 24 horas a 2-8 °C. El almacenamiento y el tiempo de uso después de la dilución y la reconstitución no debe exceder nunca las 24 horas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

Para consultar las condiciones de almacenamiento después de la reconstitución y dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los viales están fabricados con vidrio incoloro (tipo I, Ph. Eur.) y están cerrados con un tapón de goma de bromobutilo y una cápsula de cierre de aluminio de tipo *flip-off* con un disco amarillo de polipropileno.

Levosimendán Carinopharm se envasa en cajas que contienen 1 vial cada una.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Levosimendán Carinopharm está destinado únicamente para un solo uso.

Como con otros productos parenterales, hay que inspeccionar visualmente la solución reconstituida y diluida para comprobar si hay partículas y decoloración antes de su administración. La solución reconstituida es un concentrado transparente y amarillento para solución para perfusión.

Para preparar la perfusión de **0,025 mg/ml**, reconstituir el contenido de **un vial** con 5 ml de agua para inyectables y transferir el concentrado resultante a 500 ml de una solución de cloruro sódico al 0,9% o solución de Ringer.

Para preparar la perfusión de **0,05 mg/ml**, reconstituir el contenido de **dos viales** con 5 ml de agua para inyectables cada uno y transferir el concentrado resultante a 500 ml de una solución de cloruro sódico al 0,9% o solución de Ringer.

Los siguientes medicamentos se pueden utilizar simultáneamente con Levosimendán Carinopharm en líneas intravenosas conectadas:

- Furosemida 10 mg/ml
- Digoxina 0,25 mg/ml
- Gliceril trinitrato 0,1 mg/ml

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Carinopharm GmbH
Unter den Tannen 6
31036 Eime , Lower Saxony
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

86126

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Octubre 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

07/2022