MEDICAMENTO ANULADO

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Levosimendán Kabi 2,5 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de concentrado contiene 2,5 mg de levosimendán.
Un vial de 5 ml contiene 12,5 mg de levosimendán.

Excipiente con efecto conocido: Etanol.
Este medicamento contiene 785 mg/ml, es decir 98% de etanol (alcohol).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

El concentrado es una solución clara, de color amarillo o naranja, para dilución antes de su administración.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Levosimendán Kabi está indicado para el tratamiento a corto plazo de la descompensación aguda severa de la insuficiencia cardiaca crónica en situaciones donde el tratamiento convencional no es suficiente o en casos donde se considere apropiado un soporte inotrópico (ver sección 5.1).

Levosimendán Kabi está indicado en adultos.

4.2. Posología y forma de administración

Levosimendán Kabi es sólo de uso hospitalario. Se debe administrar en una unidad de hospitalización donde existan instalaciones de monitorización y experiencia con el uso de agentes inotrópicos.

Posología
La dosis y la duración de la terapia 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 de 6 microgramos/kg está recomendada en pacientes sometidos a tratamientos concomitantes con vasodilatadores intravenosos, inotropos o ambos al comienzo de la perfusión. Dentro de este rango, dosis de carga superiores producirían una respuesta hemodinámica más intensa pero que puede estar asociada con un aumento transitorio de la incidencia de reacciones adversas. Se debe de 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 la dosis inicial es tolerada 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 una insuficiencia cardiaca crónica severa es de 24 horas. No se han observado signos de desarrollo de tolerancia ni efecto rebote después de suspender la perfusión de Levosimendán Kabi. 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, incluyendo agentes inotrópicos (excepto digoxina) es limitada. En el programa REVIVE, 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, la tensión arterial, la frecuencia cardiaca, 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 daño renal o hepático leve a moderado, se recomienda la monitorización durante al menos 5 días.

Ancianos
No se requiere ajuste de dosis en ancianos.

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

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

Forma de administración
Levosimendán Kabi se debe diluir antes de su administración (ver sección 6.6).

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

La tabla 1 proporciona las velocidades de perfusión detalladas para las dosis de carga y de mantenimiento de la preparación de Levosimendán Kabi para perfusión de 0,05 mg/ml:

Tabla 1

Peso del paciente (kg)	La dosis de carga se administra en perfusión durante 10 min con la velocidad (ml/h) indicada abajo	Velocidad de perfusión continua (ml/h)

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Dosis de carga 6 microgramos/kg	Dosis de carga 12 microgramos/ kg	0,05 microgramos/ kg/min	0,1 microgramos/ kg/min	0,2 microgramos/ kg/min
40	29	58	2	5	10
50	36	72	3	6	12
60	43	86	4	7	14
70	50	101	4	8	17
80	58	115	5	10	19
90	65	130	5	11	22
100	72	144	6	12	24
110	79	158	7	13	26
120	86	173	7	14	29

La tabla 2 proporciona las velocidades de perfusión detalladas para dosis de carga y de mantenimiento de la preparación de Levosimendán Kabi para perfusión de 0,025 mg/m:

Tabla 2

Peso del paciente (kg)	La dosis de carga se administra en perfusión durante 10 min 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 microgramos/ kg/min	0,1 microgramos/ kg/min	0,2 microgramos/ kg/min
40	58	115	5	10	19
50	72	144	6	12	24
60	86	173	7	14	29
70	101	202	8	17	34
80	115	230	10	19	38
90	130	259	11	22	43
100	144	288	12	24	48
110	158	317	13	26	53
120	173	346	14	29	58

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a levosimendán o a cualquiera de los excipientes descritos 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.
- Historia 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 levosimendán debe usarse con precaución en pacientes con tensión arterial

MEDICAMENTO ANULADO
MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

sistólica y diastólica basal baja, o en aquellos en riesgos de episodios hipotensivos. Para estos pacientes se recomienda un régimen de dosificación más conservador. El médico debe adaptar la dosis y duración del tratamiento a las condiciones y la respuesta del paciente (ver secciones 4.2, 4.5 y 5.1).

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

No se ha determinado la duración exacta de todos los efectos hemodinámicos. Sin embargo, los efectos hemodinámicos generalmente duran de 7 a 10 días. Esto es debido en parte a la presencia de metabolitos activos, que alcanzan sus concentraciones plasmáticas máximas 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 presión sanguínea haya alcanzado su máximo y la presión sanguínea comience a aumentar otra vez y puede tener que durar más de 5 días si hay algún signo de la disminución de tensión arterial persistente, pero puede reacortar a menos de 5 días si el paciente se encuentra clínicamente estable. En pacientes con insuficiencia renal o hepática leve o moderada puede necesitarse periodo de monitorización más prolongado.

Levosimendán Kabi 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 las concentraciones de los metabolitos activos, que puede resultar en un efecto hemodinámico más pronunciado y prolongado (ver sección 5.2).

Levosimendán Kabi se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. La eliminación del metabolito activo se ha investigado en pacientes con afectación de la función hepática. El daño en la función hepática puede llevar a una exposición prolongada a los metabolitos, que puede resultar en un efecto hemodinámico más prolongado y pronunciado (ver sección 5.2). La perfusión de Levosimendán Kabi 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 Kabi y, durante el tratamiento se debe monitorizar el potasio sérico. Como con otros medicamentos que se utilizan en el fallo cardiaco, las perfusiones de Levosimendán Kabi pueden ir acompañadas de descensos en la hemoglobina y el hematocrito y debe ponerse especial precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular isquémica y anemia coincidentes.

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

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

Levosimendán Kabi 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 Kabi en las siguientes patologías: miocardiopatía restrictiva, miocardiopatía hipertrófica, insuficiencia valvular mitral grave, rotura miocárdica, taponamiento cardiaco e infarto de ventrículo derecho.

Levosimendán Kabi no debe ser administrado en niños, ya que la experiencia de uso en niños y adolescentes menores de 18 años es muy limitada (ver sección 5.2).

Sólo hay una experiencia limitada con el uso de Levosimendán Kabi en pacientes con fallo cardiaco grave en pacientes en espera de trasplante cardíaco.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Este medicamento contiene 98 % de etanol que se corresponde con una cantidad de 3.925 mg de alcohol (etanol anhidro) en cada vial de 5 ml.

Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia. La cantidad de alcohol en este medicamento puede disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

De acuerdo con la práctica médica actual, 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 visto interacciones farmacocinéticas en el análisis de pacientes que recibieron digoxina y perfusión de Levosimendán Kabi. Se puede utilizar la perfusión de Levosimendán Kabi en pacientes que reciban agentes betabloqueantes, sin pérdida de eficacia. La administración conjunta de mononitrato de isosorbide y levosimendán en voluntarios sanos, dio como resultado una potenciación significativa de la respuesta hipotensora ortostática.

Levosimendan ha demostrado ser un inhibidor de CYP2C8 in vitro y, por lo tanto, no se puede descartar que levosimendan pueda aumentar la exposición de fármacos administrados concomitantemente que son metabolizados principalmente por CYP2C8. Por tanto, cuando sea posible, debe evitarse la coadministración de levosimendan con sustratos sensibles del CYP2C8 como loperamida, pioglitazona, repaglinida y enzalutamida.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de levosimendán en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Por lo tanto, sólo se debe utilizar levosimendán en mujeres embarazadas si el beneficio para la madre supera cualquier riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Según datos poscomercialización sobre el uso en mujeres lactantes de levosimendán indican que 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 hayan sido tratadas con levosimendán no deben amamantar, para evitar posibles efectos adversos cardiovasculares en el lactante.

Fertilidad

Los estudios en animales han demostrado efectos tóxicos sobre la reproducción (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No aplicable.

4.8. Reacciones adversas

En ensayos clínicos controlados con placebo para 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.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En un ensayo clínico controlado con dobutamina para 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.

La tabla 3 describe los efectos adversos observados 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.

Las reacciones adversas posiblemente relacionadas con levosimendán se presentan por clase de órgano o sistema y frecuencia según la siguiente clasificación:
Muy frecuente (≥ 1/10)
Frecuente (≥ 1/100, < 1/10)

Tabla 3
Resumen de los efectos adversos identificacos con levosimendán en ensayos clínicos y en los datos post-comercialización

Órgano o Sistema	**Frecuencia**	**Término preferente**
Transtornos del sistema inmunológico	Frecuencia no conocida	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Frecuente	Hipocaliemia
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Cefalea
	Frecuente	Mareo
Trastornos cardiacos	Muy frecuente	Taquicardia ventricular
	Frecuente	Fibrilación auricular, Taquicardia, Extrasístoles ventricular, Insuficiencia cardiaca, Isquemia miocárdica, Extrasístoles
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Náusea, Estreñimiento, Diarrea, Vómitos
Exploraciones complementarias	Frecuente	Disminución de la hemoglobina

Reacciones adversas poscomercialización:
En la experiencia postcomercialización 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

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 Kabi puede provocar hipotensión y taquicardia. En los ensayos clínicos con Levosimendán Kabi, la hipotensión fue tratada con éxito con vasopresores (por ejemplo dopamina en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva y noradrenalina en pacientes tras cirugía cardiaca). Descensos excesivos en las presiones de llenado cardiacas pueden limitar la respuesta a Levosimendán Kabi y pueden tratarse con fluidos parenterales. Dosis altas (hasta o por encima de 0,4 microgramos/kg/min) y perfusiones de más de 24 horas, aumentan la frecuencia cardiaca y a veces están asociadas con prolongaciones del intervalo QT. En caso de una sobredosis de Levosimendán Kabi, se debe llevar a cabo una continua monitorización electrocardiográfica, repetidas determinaciones de los electrolitos séricos y monitorización hemodinámica invasiva. La sobredosis por Levosimendán Kabi conlleva un aumento de las concentraciones plasmáticas de su metabolito activo, que puede dar lugar a un efecto más pronunciado y prolongado en la frecuencia cardiaca requiriendo 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.

Efectos farmacodinámicos
Levosimendán potencia la sensibilidad al calcio de las proteínas contráctiles, mediante la unión a la troponina C cardiaca, por un mecanismo calcio-dependiente. Levosimendán aumenta la fuerza de contracción pero sin afectar a la relajación ventricular. Además, 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, levosimendán es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa III. No está clara la importancia de esto a concentraciones terapéuticas. En pacientes con fallo cardiaco, las acciones inotrópica positiva y vasodilatadora de levosimendán producen un aumento de la fuerza contráctil y una reducción, tanto de la precarga como de la postcarga, sin afectar de forma negativa a la función diastólica. Levosimendán activa el miocardio aturdido en pacientes que han sufrido angioplastia coronaria transluminal percutánea o trombolisis.

Los estudios hemodinámicos realizados en voluntarios sanos y en pacientes con insuficiencia cardiaca estable e inestable, han mostrado un efecto dosis-dependiente 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 2 microgramos/kg/min). Comparado con placebo, levosimendán aumenta el gasto cardiaco, volumen de eyección, la fracción de eyección y la frecuencia cardiaca, y reduce la tensión arterial sistólica, la tensión arterial diastólica, la presión capilar pulmonar de enclavamiento, presión de la aurícula derecha y 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 fallo cardiaco. Estos beneficios se consiguen sin causar un aumento significativo en el consumo de oxígeno del miocardio. El tratamiento con perfusión de Levosimendán Kabi disminuye significativamente los niveles circulantes de endotelina-1 en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva. A las velocidades de perfusión recomendadas no se produce un aumento los niveles de catecolaminas plasmáticas.

Ensayos clínicos en insuficiencia cardiaca aguda

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Programa REVIVE:

REVIVE I
En un estudio piloto doble-ciego controlado con placebo, 100 pacientes con descompensación aguda de insuficiencia cardiaca recibieron una perfusión de levosimendán durante 24 horas. Se observó una respuesta beneficiosa valorada por el objetivo compuesto del estudio en los pacientes tratados con levosimendán frente a los pacientes tratados con placebo junto con el tratamiento estándar.

REVIVE II
En el estudio pivotal doble-ciego controlado con placebo, se administró a 600 pacientes una dosis de carga de 6-12 microgramos/kg durante 10 minutos, seguido de un protocolo especifico de dosificación escalonada de levosimendán de 0.05-2 microgramos/kg/minuto, proporcionando una mejora en el estado clínico de los pacientes con descompensación aguda de la insuficiencia cardiaca que continuaban disneicos tras ser tratados con diuréticos intravenosos.

El programa clínico REVIVE se diseñó para comparar la eficacia de levosimendán más tratamiento estándar frente a placebo más tratamiento estándar, en el tratamiento de descompensación aguda de la insuficiencia cardiaca.

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

Los resultados del objetivo primario demostraron que una proporción mayor de pacientes se consideraron como mejoría respecto a una proporción menor de pacientes que empeoraron (valor p 0.015) reflejando beneficios sustanciales de su estado clínico en tres tiempos: 6 horas, 24 horas y durante 5 días. El péptido natriurético tipo-B disminuyó de forma significativa frente placebo y tratamiento estándar a las 24 horas, y durante 5 días (valor p = 0.001).

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

SURVIVE
Se realizó un estudio multicéntrico doble-ciego, doble-enmascarado con grupos paralelos de tratamiento comparando levosimendán frente a dobutamina evaluando la mortalidad tras 180 días en 1327 pacientes con descompensación aguda de una insuficiencia cardiaca que requerían tratamientos adicionales después de una respuesta inadecuada a diuréticos intravenosos o vasodilatadores. Los pacientes fueron, en términos generales similares a los del estudio REVIVE II, aunque se incluyeron pacientes sin historia previa de insuficiencia cardiaca (por ejemplo infarto agudo de miocardio) y pacientes que requerían ventilación mecánica. Aproximadamente el 90% de los pacientes entraron en el estudio debido a disnea en reposo.

Los resultados del SURVIVE no demostraron diferencias estadísticamente significativas entre levosimendán y dobutamina en la mortalidad por cualquier causa a los 180 días {Hazard ratio = 0.91 (95% CI [0.74, 1.13] valor p 0.401)}, aunque había una ventaja numérica en cuanto a la mortalidad en el día 5 (4% levosimendán frente a 6% dobutamina) para levosimendán. Esta diferencia persistió durante el periodo

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

de 31 días (12% levosimendán frente a 14% dobutamina) y fue más importante en aquellos individuos que habían recibido un tratamiento de partida con beta-bloqueantes. En ambos grupos de tratamiento, los pacientes con una tensión arterial sanguínea basal baja experimentaron mayores tasas de mortalidad que aquellos que tenían una mayor tensión arterial basal.

LIDO
Levosimendán ha demostrado dar lugar a un incremento dosis-dependiente del gasto cardiaco y de la fuerza de eyección y a una disminución dosis-dependiente de la presión capilar pulmonar de enclavamiento, la presión arterial media y la resistencia periférica total..

En un estudio clínico multicéntrico, doble-ciego, 203 pacientes con fallo cardiaco grave asociado a bajo gasto (fracción de eyección < 0,35, índice cardiaco < 2,5 l/min/m2, presión capilar pulmonar de enclavamiento (PCWP) > 15 mmHG) y con necesidad de soporte inotrópico, recibieron levosimendán (dosis de carga de 24 microgramos/kg durante 10 minutos seguidos 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% tenían una miocardiopatía dilatada idiopática. El 76% de los pacientes tenían disnea en reposo. Los criterios mayores de exclusión fueron presión sistólica sanguínea por debajo de 90 mmHg y frecuencia cardiaca por encima de 120 latidos minuto. La variable principal de valoración fue el aumento del gasto cardiaco ≥ 30% y el descenso simultaneo de PCWP > 25% a las 24 horas. Esto se alcanzó 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 su 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 47% después del tratamiento con levosimendán y dobutamina, respectivamente. La mortalidad por cualquier causa a los 31 días fue del 7,8% para levosimendán y del 17% para el grupo tratado con dobutamina.

RUSSLAN
En otro ensayo multicéntrico doble-ciego, que se llevó a cabo principalmente para evaluar la seguridad, se trataron con levosimendán o placebo durante 6 horas, 504 pacientes con descompensación cardiaca tras infarto agudo de miocardio, en los que se determinó que requerían soporte inotrópico. 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 el periodo evaluado de 6 meses.

Ensayos clínicos en cirugía cardiaca
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 cardiaca, 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 cardiaca 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 cardiaca 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 placebo (hazard ratio no ajustado, 0,64; IC del 95% al 1,13). Se observó hipotensión en el 36% de los pacientes en el grupo levosimendán y en el 33% del grupo placebo. Se observó fibrilación auricular en el 38% de los pacientes tratados con levosimendán y en el 33% de los pacientes en el grupo placebo.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

LICORN
Un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego, iniciado por el investigador, que incluyó a 336 pacientes adultos con FEVI ≤ 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 principla 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 placebo. Se observó hipotensión en el 57% de los pacientes en el grupo levosimendán y el 48% del grupo placebo. Se observó fibrilación auricular en el 50% de los pacientes tratados con levosimendán y en el 40% de los pacientes en el grupo placebo.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

General
La farmacocinética de levosimendán es lineal en el rango terapéutico de dosis 0,05-0,2 microgramos/kg/min.

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

Biotransformación
Levosimendán se metaboliza completamente y cantidades insignificantes de producto se eliminan en la orina o heces sin modificar. Levosimendán se metaboliza principalmente mediante conjugación a conjugados cíclicos o de N-acetilado cisteinilglicina y cisteína. Aproximadamente el 5% de la dosis 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, las concentraciones del metabolito OR1896 son visiblemente mayores 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 acetilación y de-acetilación, que son dirigidas por una enzima polimórfica, la Nacetyl transferasa-2. En los sujetos acetiladores lentos, predomina el metabolito OR-1855 mientras que en los acetiladores rápidos predomina el metabolito OR-1896. La suma de las exposiciones 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 (los que duran hasta 7-9 días después de la interrupción de una perfusión de Levosimendán Kabi de 24 horas) son atribuidos a estos metabolites.

Estudios in vitro han demostrado que levosimendan, OR-1855 y OR-1896 no inhiben CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4 a las concentraciones alcanzadas con la dosis recomendada. Además, levosimendan no inhibe CYP1A1 y ni OR-1855 ni OR-1896 inhiben CYP2C8 o CYP2C9. Levosimendan ha demostrado ser un inhibidor de CYP2C8 in vitro (ver sección 4.5.). Los resultados de los estudios de interacción farmacológica en humanos con warfarina, felodipina e itraconazol confirmaron que levosimendan no inhibe CYP3A4 o CYP2C9 y que los inhibidores de CYP3A no afectan el metabolismo de levosimendan.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Eliminación

El aclaramiento es de unos 3,0 ml/min/kg y la semivida de aproximadamente 1 hora. El 54% de la dosis se elimina en la orina, y el 44% en las heces. Más del 95% de la dosis se elimina en 1 semana. Cantidades insignificantes (< 0,05% de la dosis) se eliminan como levosimendán intacto en orina. Los metabolitos circulantes OR-1855 y OR-1896 se forman y se eliminan lentamente. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente 2 días después de terminar la perfusión con levosimendán. Las semividas de los metabolitos son aproximadamente de 75-80 horas. Los metabolitos activos de levosimendán, OR-1855 y OR-1896, sufren conjugación y filtración renal, y se excretan principalmente por la orina.

Poblaciones especiales

Población pediátrica:

No se debe administrar levosimendán a pacientes pediátricos (ver sección 4.4).

Datos limitados indican que la farmacocinética de levosimendán después de una dosis única en niños (entre 3 meses – 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 de levosimendán en sujetos con grados variables de insuficiencia renal que no han sufrido insuficiencia cardiaca. La exposición a levosimendán fue similar en sujetos con insuficiencia renal de leve a moderada que en sujetos sometidos a hemodialisis, 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 las AUCs de los metabolitos (OR-1855 y OR-1896) fueron un 170% superiores en sujetos con insuficiencia renal grave y en pacientes sometidos a hemodiálisis. Se espera que los efectos de la insuficiencia renal de leve a moderada en la farmacocinética de OR-1855 y OR-1896 sea menor que la insuficiencia renal grave.

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 encontrado diferencias en la farmacocinética o en la unión a proteínas de levosimendán en sujetos con cirrosis de leve a moderada frente a sujetos sanos.

La farmacocinética de levosimendán, OR-1855 y OR-1896 es similar en sujetos sanos y en sujetos con insuficiencia hepática de leve a moderada (Child-Pugh clase B), con una excepción, la vida media de eliminación de OR-1855 y OR1896 se prolonga ligeramente en sujetos con insuficiencia hepática moderada.

Los análisis de población han demostrado que ni la edad, ni la raza, ni el sexo influyen en la farmacocinética de 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, 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. Cuando se administra antes o durante las primeras etapas del embarazo, levosimendán redujo la fertilidad

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

(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 resorciones tempranas y pérdidas post implantación) en ratas hembras. Los efectos se vieron a niveles de exposición clínicos. En estudios en animales, levosimendán se excretó a través de la leche materna.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Povidona
Ácido cítrico
Etanol, anhidro

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

30 meses

Después de la dilución
Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso durante 24 horas a 25ºC y durante 24 horas a 2-8°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 que lo utiliza y normalmente no será mayor de 24 horas a 2-8ºC, a menos que la dilución se haga en condiciones asépticas controladas y validadas. El almacenamiento y el tiempo de uso después de la dilución no debe exceder nunca las 24 horas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2ºC y 8ºC). No congelar.

El color del concentrado puede cambiar a naranja durante el almacenamiento, pero no hay una pérdida de potencia y si se siguen las instrucciones de almacenamiento, el producto se puede utilizar hasta la fecha de caducidad indicada en el envase.

Para las condiciones de almacenamiento del medicamento diluido, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

- Vial de vidrio tipo I
- Cierre de goma clorobutilo con cubierta de fluoropolímero y cápsula tipo flip-off.

Presentaciones
- 1, 4, 10 viales de 5 ml

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para un solo uso.
Levosimendán Kabi 2,5 mg/ml concentrado para solución para perfusión no debe diluirse en concentraciones superiores a 0,05 mg/ml como se indica más adelante, ya que de otra manera puede aparecer opalescencia y precipitación.

Como con otros productos parenterales hay que inspeccionar la solución diluida para ver si hay partículas y decoloración antes de su administración.

Para preparar una perfusión de 0,025 mg/ml, mezclar 5 ml de concentrado Levosimendán Kabi 2,5 mg/ml para solución para perfusión con 500 ml de solución de glucosa al 5%.
Para preparar una perfusión de 0,05 mg/ml, mezclar 10 ml de concentrado Levosimendán Kabi 2,5 mg/ml para solución para perfusión con 500 ml de solución de glucosa al 5%.
Los siguientes medicamentos se pueden utilizar simultáneamente con Levosimendán Kabi 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

Fresenius Kabi España, S.A.U
Torre Mapfre-Vila Olímpica
C/Marina 16-18
08005 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Febrero 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/ 2021

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios