

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Levosimendán Kalceks 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.

Cada vial de 5 ml de solución contiene 12,5 mg de levosimendán.

#### Excipiente con efecto conocido

Este medicamento contiene 785 mg/ml de etanol (alcohol).

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

Solución transparente, amarilla o naranja, prácticamente sin partículas visibles.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Levosimendán Kalceks 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 y en casos en los que se considere adecuado un soporte inótropo (ver sección 5.1).

Levosimendán Kalceks está indicado en adultos.

#### 4.2. Posología y forma de administración

Levosimendán Kalceks es solo para uso hospitalario. Debe administrarse en un entorno hospitalario que disponga de suficientes instalaciones de monitorización y experiencia práctica con el uso de inótropos.

#### Posología

La dosis y la duración del tratamiento deben ser individualizadas conforme al estado clínico 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 más baja de 6 microgramos/kg se recomienda para los pacientes que reciben vasodilatadores intravenosos concomitantes o inótropos, o ambos, al inicio de la perfusión. Una dosis de carga más alta dentro de este intervalo producirá una respuesta hemodinámica más fuerte, pero está asociada a un aumento transitorio de la incidencia de las reacciones adversas.

La respuesta del paciente debe evaluarse con la dosis de carga o dentro de los 30 a 60 minutos siguientes al ajuste de la dosis y según esté clínicamente indicado. Si la respuesta se considera excesiva (hipotensión, taquicardia), se puede disminuir la velocidad de perfusión a 0,05 microgramos/kg/min o suspenderse (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 recomendada de la perfusión en pacientes con descompensación aguda de la insuficiencia cardíaca crónica grave es de 24 horas. No se han observado signos de desarrollo de tolerancia ni efecto

rebote tras la interrupción de la perfusión del levosimendán. Los efectos hemodinámicos persisten durante al menos 24 horas y pueden observarse hasta 9 días después de la interrupción de una perfusión de 24 horas (ver sección 4.4).

La experiencia de la administración repetida de levosimendán es limitada, así como la experiencia con el uso concomitante de vasoactivos, incluidos los inótrpos (excepto la digoxina). En el programa REVIVE, se administró una dosis de carga más baja (6 microgramos/kg) con vasoactivos simultáneos al inicio del estudio (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.1).

### Monitorización del tratamiento

En consonancia con la práctica médica actual, durante el tratamiento deben controlarse el ECG, la presión arterial y la frecuencia cardíaca y también, medirse la diuresis. Se recomienda la monitorización de estos parámetros durante al menos 3 días después de finalizar la perfusión o hasta que el paciente esté clínicamente estable (ver sección 4.4). En pacientes con insuficiencia renal o hepática de leve a moderada se recomienda la monitorización durante al menos 5 días.

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

No es necesario ningún ajuste de la dosis en pacientes ancianos.

#### *Insuficiencia renal*

Levosimendán Kalceks debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Levosimendán Kalceks 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 Kalceks debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, aunque no es necesario ningún ajuste de la dosis en estos pacientes. Levosimendán Kalceks no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

#### *Población pediátrica*

Levosimendán Kalceks no debe administrarse a niños ni a adolescentes menores de 18 años de edad (ver secciones 4.4 y 5.2).

### Forma de administración

#### Uso intravenoso.

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

La perfusión es sólo para uso intravenoso y puede administrarse por vía periférica o central.

La siguiente tabla (Tabla 1) aporta el detalle de las velocidades de perfusión, tanto para las dosis de carga como para las de mantenimiento, de una preparación de 0,05 mg/ml de Levosimendán Kalceks para perfusión.

**Tabla 1 Velocidad de perfusión para una preparación de 0,05 mg/ml de Levosimendán Kalceks para perfusión**

| Peso corporal (kg) | La dosis de carga se administra con una perfusión durante 10 minutos con la velocidad de perfusión (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/minuto             | 0,1 microgramos/kg/minuto | 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 (Tabla 2) aporta el detalle de las velocidades de perfusión, tanto para las dosis de carga como para las de mantenimiento, de una preparación de 0,025 mg/ml de Levosimendán Kalceks para perfusión.

**Tabla 2 Velocidad de perfusión para una preparación de 0,025 mg/ml de Levosimendán Kalceks para perfusión**

| Peso corporal del paciente (kg) | La dosis de carga se administra con una perfusión durante 10 minutos con una velocidad de perfusión (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/minuto             | 0,1 microgramos/kg/minuto | 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 principio activo 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 importantes 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 en riesgo de episodios hipotensivos. Para estos pacientes se recomienda una pauta posológica más conservadora. El médico debe adaptar la dosis y la duración del tratamiento al estado y la respuesta del paciente (ver secciones 4.2, 4.5 y 5.1).

La hipovolemia intensa debe corregirse antes de la perfusión de 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, aunque, por lo general, estos efectos 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 tensión arterial haya alcanzado su máximo y comience a aumentar otra vez y puede tener que durar más de 5 días si hay algún signo de disminución de tensión arterial persistente, pero puede durar menos de 5 días si el paciente se encuentra clínicamente estable. En pacientes con insuficiencia renal o hepática leve o moderada puede ser necesario extender el periodo de monitorización.

El levosimendán debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Existen datos escasos 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).

El levosimendán se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a 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 extenso y pronunciado (ver sección 5.2). La perfusión del levosimendán puede producir una disminución en la concentración de potasio en suero. Por lo tanto, las concentraciones bajas de potasio sérico deben corregirse antes de la administración del levosimendán y durante el tratamiento se debe vigilar el potasio sérico.

Al igual que con otros medicamentos para la insuficiencia cardíaca, las perfusiones de levosimendán pueden ir acompañadas de disminuciones de la hemoglobina y el hematocrito, por lo que debe tenerse precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular isquémica y anemia simultáneas.

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

Hay poca experiencia sobre la administración repetida del levosimendán.

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

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

No se ha estudiado el uso del levosimendán en el choque cardiógeno. No se dispone de información sobre el uso del levosimendán en las siguientes patologías: miocardiopatía restrictiva, miocardiopatía hipertrófica, insuficiencia valvular mitral grave, rotura miocárdica, taponamiento cardíaco e infarto de ventrículo derecho.

El levosimendán no debe ser administrado en niños, dado que se dispone de muy pocos datos sobre la experiencia de uso en niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección 5.2).

También es muy limitada la experiencia disponible sobre el uso de levosimendán en la insuficiencia cardíaca grave en pacientes que esperan un trasplante cardíaco.

#### *Excipientes*

Una dosis de 20,86 mg (8,3 ml) de este medicamento, administrada a un adulto con un peso de 70 kg, sería igual a la exposición a 93 mg/kg de etanol, que podría producir un aumento en la concentración del alcohol en sangre de aproximadamente 15,5 mg/100 ml.

Como este medicamento se administra normalmente de forma lenta durante 24 horas, los efectos del alcohol pueden ser menores.

#### **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 posible incremento del riesgo de hipotensión (ver sección 4.4).

La administración conjunta de mononitrato de isosorbida y levosimendán en voluntarios sanos dio lugar a una potenciación importante de la respuesta hipotensora ortostática.

No se han observado interacciones farmacocinéticas en una población de pacientes que recibieron digoxina y una perfusión de levosimendán. Se puede utilizar la perfusión de levosimendán en pacientes que reciban bloqueantes  $\beta$ , sin pérdida de eficacia.

Estudios *in vitro* han demostrado que levosimendán inhibe a CYP2C8, por lo que no puede descartarse que levosimendán pueda aumentar la exposición de los fármacos administrados de forma concomitante que se metabolizan principalmente por CYP2C8. De este modo, se recomienda evitar cuando sea posible el uso concomitante de levosimendán junto a fármacos sensibles a CYP2C8, como loperamida, pioglitazona, repaglinida y enzalutamida.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No hay experiencia del uso del levosimendán en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales mostraron toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Por lo tanto, solo se debe utilizar el levosimendán en mujeres embarazadas si el beneficio para la madre supera cualquier posible riesgo para el feto.

##### Lactancia

Según datos posteriores a la comercialización 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 realizados en animales han mostrado efectos tóxicos en 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 descompensación aguda de la insuficiencia cardíaca (ADHF) (programa REVIVE), el 53% de los pacientes presentaron reacciones adversas, siendo las más frecuentes, taquicardia ventricular, hipotensión y cefalea.

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

La siguiente tabla (Tabla 3) describe 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. Si la incidencia de un acontecimiento particular en un ensayo concreto fue superior a la observada en los otros ensayos, en la tabla se muestra la incidencia más alta.

Las reacciones adversas posiblemente relacionadas con el levosimendán se presentan conforme a la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia, utilizando la siguiente convención: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ).

**Tabla 3**      **Resumen de las reacciones adversas**  
 Estudio clínico SURVIVE, Programa REVIVE y estudios clínicos combinados  
 LIDO/RUSSLAN/300105/3001024

| Sistema corporal                             | Frecuencia     | Término preferido   |
|--|----------------|---|
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Frecuentes     | Hipopotasiemia  |
| Trastornos psiquiátricos                     | Frecuentes     | Insomnio  |
| Trastornos del sistema nervioso              | Muy frecuentes | Cefalea   |
|  | Frecuentes     | Mareo   |
| Trastornos cardíacos                         | Muy frecuentes | Taquicardia ventricular   |
|  | Frecuentes     | Fibrilación auricular<br>Taquicardia<br>Extrasístoles ventriculares<br>Insuficiencia cardíaca<br>Isquemia miocárdica<br>Extrasístoles |
| Trastornos vasculares                        | Muy frecuentes | Hipotensión   |
| Trastornos gastrointestinales                | Frecuentes     | Náuseas<br>Estreñimiento<br>Diarrea<br>Vómitos  |
| Exploraciones complementarias                | Frecuentes     | Disminución de la hemoglobina   |

#### *Reacciones adversas posteriores a la comercialización*

En la experiencia posterior a la comercialización se ha notificado fibrilación ventricular en pacientes que estaban siendo tratados con el 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](http://www.notificaRAM.es).

#### **4.9. Sobredosis**

Una sobredosis de levosimendán 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 cardíaca congestiva y noradrenalina, en pacientes después de una cirugía cardíaca). Las disminuciones excesivas de las presiones de llenado cardíaco pueden limitar la respuesta al levosimendán y

pueden tratarse con líquidos parenterales. Las dosis altas (mayores o iguales a 0,4 microgramos/kg/min) y perfusiones de más de 24 horas, aumentan la frecuencia cardíaca y, a veces, están asociadas con prolongaciones del intervalo QTc. En caso de una sobredosis de levosimendán, se debe llevar a cabo una monitorización electrocardiográfica continua, repetidas determinaciones de los electrolitos séricos y monitorización hemodinámica invasiva. La sobredosis por levosimendán conlleva un aumento de la concentración plasmática de su metabolito activo, que puede dar lugar a un efecto más pronunciado y prolongado en la frecuencia cardíaca requiriendo la correspondiente extensión del periodo de observación.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Terapia cardíaca, otros estimulantes cardíacos, código ATC: C01CX08

#### Efectos farmacodinámicos

El levosimendán potencia la sensibilidad al calcio de las proteínas contráctiles mediante la unión a la troponina C cardíaca por un mecanismo dependiente del calcio. El levosimendán aumenta la fuerza de contracción pero sin alterar la relajación ventricular. Además, el levosimendán abre los canales de potasio sensibles al ATP en el músculo liso vascular, provocando la vasodilatación tanto de los vasos arteriales de resistencia sistémicos y coronarios, así como de los vasos venosos sistémicos de capacidad. *In vitro*, el levosimendán es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa III, aunque no está clara la importancia de esto a concentraciones terapéuticas. En pacientes con insuficiencia cardíaca, las acciones inótropa positiva y vasodilatadora del 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. El levosimendán activa el miocardio aturdido en pacientes que han sufrido angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA) 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 del levosimendán administrado por vía intravenosa como una dosis de carga (3 microgramos/kg a 24 microgramos/kg) y perfusión continua (0,05 a 0,2 microgramos/kg por minuto). En comparación 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 tensión arterial diastólica, la presión capilar pulmonar, 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 la cantidad circulante de endotelina-1 en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. A las velocidades de perfusión recomendadas no aumenta la concentración de las catecolaminas plasmáticas.

#### Ensayos clínicos en insuficiencia cardíaca aguda

El levosimendán fue evaluado en ensayos clínicos en los que participaron 2.800 pacientes con insuficiencia cardíaca. Se evaluó la eficacia y la seguridad del levosimendán para el tratamiento de la descompensación aguda de la insuficiencia cardíaca en los siguientes ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y multinacionales.

#### Programa REVIVE

##### REVIVE I

En un estudio piloto doble ciego y controlado con placebo en el que 100 pacientes con descompensación aguda de insuficiencia cardíaca recibieron una perfusión de levosimendán durante 24 horas, se observó una respuesta beneficiosa en los pacientes tratados con levosimendán medida por el criterio de valoración compuesto del estudio frente a los pacientes tratados con placebo junto con el tratamiento de referencia.

## REVIVE II

En un estudio fundamental doble ciego, controlado con placebo, se administró a 600 pacientes una dosis de carga de 6-12 microgramos/kg durante 10 minutos, seguida de un protocolo específico de ajuste escalonado de la dosis de levosimendán de 0,05-0,2 microgramos/kg/minuto hasta 24 horas que proporcionó una mejora en el estado clínico de los pacientes con descompensación aguda de la insuficiencia cardíaca que continuaban disneicos después de un tratamiento intravenoso con diuréticos.

El programa clínico REVIVE se diseñó para comparar la eficacia del levosimendán más el tratamiento de referencia frente a placebo más el tratamiento de referencia en el tratamiento de descompensación aguda de la insuficiencia cardíaca (ADHF).

Los criterios de inclusión fueron pacientes hospitalizados con descompensación aguda de la insuficiencia cardíaca (ADHF), 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 que se seguían en el momento basal, con excepción de la milrinona intravenosa. Los criterios de exclusión fueron las obstrucciones importantes de los infundíbulos ventriculares, choque cardiogénico, tensión arterial sistólica  $\leq 90$  mmHg o frecuencia cardíaca  $\geq 120$  latidos por minuto (persistente como mínimo durante 5 minutos), o necesidad de ventilación mecánica.

Los resultados del criterio de valoración principal demostraron que una proporción mayor de pacientes mejoraron respecto a una proporción menor de pacientes que empeoraron ( $p = 0,015$ ), según se determinó mediante un criterio de valoración compuesto, que reflejó beneficios sustanciales de su estado clínico en tres tiempos: a las seis horas, 24 horas y durante cinco días. El péptido natriurético tipo B disminuyó de forma significativa frente al placebo y tratamiento de referencia a las 24 horas y durante cinco días ( $p = 0,001$ ).

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

## SURVIVE

Un estudio multicéntrico, doble ciego, con doble simulación y con grupos paralelos en el que se comparó el levosimendán frente a la dobutamina, evaluó la mortalidad a los 180 días en 1.327 pacientes con descompensación aguda de una insuficiencia cardíaca que requerían tratamiento adicional tras una respuesta insuficiente a diuréticos intravenosos o vasodilatadores. La población de pacientes fue, en términos generales, similar a la del estudio REVIVE II. Sin embargo, se incluyeron tanto a los pacientes sin antecedentes de insuficiencia cardíaca (p. ej., infarto agudo de miocardio) como a aquellos que requerían ventilación mecánica. Alrededor del 90% de los pacientes entraron en el estudio por una disnea de reposo.

Los resultados de SURVIVE no demostraron diferencias estadísticamente significativas entre el levosimendán y la dobutamina en la mortalidad por cualquier causa a los 180 días {Cociente de riesgos instantáneos = 0,91 (IC del 95% [0,74; 1,13]  $p = 0,401$ )}, pero sí una ventaja numérica en cuanto a la mortalidad a Día 5 (4% en el grupo del levosimendán frente al 6% en el de la dobutamina) para el levosimendán. Esta diferencia persistió durante todo el periodo de 31 días (12% levosimendán frente al 14% dobutamina) y fue más patente en aquellos pacientes que habían recibido un tratamiento con bloqueante  $\beta$  al inicio del estudio. En ambos grupos de tratamiento, los pacientes con un valor inicial de tensión arterial bajo experimentaron una mayor tasa de mortalidad que aquellos con un valor inicial de la tensión arterial más alto.

## LIDO

Se ha demostrado que el levosimendán produce un aumento del gasto cardíaco y del volumen sistólico dependiente de la dosis, así como una disminución de la presión capilar pulmonar, la presión arterial media y la resistencia periférica total dependiente de la dosis.

En un estudio clínico multicéntrico, doble ciego, 203 pacientes con insuficiencia cardíaca grave asociada a muy bajo gasto (fracción de eyección  $\leq 0,35$ , índice cardíaco  $< 2,5$  l/min/m<sup>2</sup>, presión capilar pulmonar de enclavamiento (PCWP)  $> 15$  mmHg) y con necesidad de soporte inótropro, 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 cardíaca era isquémica en el 47% de los pacientes; el 45% tenían una miocardiopatía dilatada idiopática. El 76% de los pacientes presentaban disnea de reposo. Los criterios principales de exclusión fueron una tensión arterial sistólica inferior a 90 mmHg y frecuencia cardíaca superior a 120 latidos por minuto. El criterio principal de valoración fue el aumento del gasto cardíaco  $\geq 30\%$  y el descenso simultáneo de la presión capilar pulmonar de enclavamiento (PCWP)  $> 25\%$  a las 24 horas. Esto se alcanzó en el 28% de los pacientes tratados con levosimendán, en comparación con el 15% de los pacientes tratados con dobutamina ( $p = 0,025$ ). El 68% de los pacientes sintomáticos presentaron una mejoría en su disnea tras el tratamiento con levosimendán, en comparación con el 59% después del tratamiento con dobutamina. La mejoría en las puntuaciones de cansancio fue del 63% y 47% tras el 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 de pacientes tratado con dobutamina.

### RUSSLAN

En otro ensayo multicéntrico y doble ciego que se llevó a cabo principalmente para evaluar la seguridad, 504 pacientes con descompensación cardíaca tras infarto agudo de miocardio, que se consideró que requerían soporte inótropro, se trataron con 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 LIDO y RUSSLAN no se observó ningún efecto adverso sobre la supervivencia hasta los 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 y controlado con placebo en 882 pacientes sometidos a cirugía cardíaca, el levosimendán (0,2  $\mu\text{g/kg/min}$  durante 60 minutos, seguido de 0,1  $\mu\text{g/kg/min}$  durante 23 horas) se inició en la inducción de la anestesia en pacientes con una fracción de eyección ventricular izquierda preoperatoria inferior o igual al 35%. El estudio no logró cumplir los criterios de valoración primarios compuestos. El criterio de valoración principal de cuatro componentes (muerte hasta el día 30, tratamiento renal sustitutivo 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 del levosimendán y en el 24,5% en el grupo del placebo [cociente de posibilidades (OR) ajustado: 1,00; IC del 99%: 0,66-1,54]. El criterio principal de valoración de 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 del levosimendán y en el 11,4% del grupo del placebo [cociente de posibilidades (OR) ajustado: 1,18; IC del 96%: 0,76-1,82]. A los 90 días se había producido la muerte en el 4,7% de los pacientes del grupo del levosimendán y en el 7,1% de los pacientes del grupo del placebo (cociente de riesgos instantáneos no ajustado: 0,64; IC del 95%: 0,37-1,13). Se observó hipotensión en el 36% de los pacientes del grupo del levosimendán y en el 33% del grupo placebo. Se observó fibrilación auricular en el 38% de los pacientes del grupo del levosimendán y en el 33% de los pacientes del grupo placebo.

### LICORN

Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego e iniciado por el investigador, que incluyó a 336 pacientes adultos con FEVI  $\leq 40\%$ , programados para someterse a un injerto de revascularización coronaria (con o sin cirugía valvular). Se administró una perfusión de levosimendán de 0,1  $\mu\text{g/kg/min}$ , sin dosis de carga, durante 24 horas tras la inducción de la anestesia. El criterio principal de valoración compuesto incluyó la perfusión de catecolaminas más allá de las 48 horas, la necesidad de dispositivos de asistencia mecánica circulatoria en el período postoperatorio o el requerimiento de tratamiento renal sustitutivo. El criterio de valoración principal ocurrió 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% al 3%). La reducción del riesgo estimada en un 10% estaba relacionada principalmente con la necesidad de perfusión de catecolaminas a las 48 horas. La mortalidad a los 180 días fue del 8% en el grupo del levosimendán y del 10% en el grupo placebo. Se observó hipotensión en el 57% de los pacientes del grupo del levosimendán y en el 48% del grupo del placebo. Se observó fibrilación auricular en el 50% de los pacientes del grupo del levosimendán y en el 40% de los pacientes del grupo placebo.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### General

La farmacocinética del levosimendán es lineal en el intervalo terapéutico de dosis entre 0,05 y 0,2 microgramos/kg/min.

### Distribución

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

### Biotransformación

El levosimendán se metaboliza completamente y se excretan cantidades insignificantes del fármaco original inalterado en la orina y las heces. El levosimendán se metaboliza principalmente por conjugación en conjugados cíclicos o 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 grado de acetilación está determinado genéticamente. En acetiladores rápidos, las concentraciones del metabolito OR-1896 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 del levosimendán son OR-1855 y OR-1896. Estos metabolitos *in vivo* alcanzan el equilibrio como resultado de las rutas metabólicas de la acetilación y la desacetilación, que son dirigidas por una enzima polimórfica, la 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 las exposiciones para los dos metabolitos es similar entre acetiladores lentos y rápidos y no hay ninguna diferencia en los efectos hemodinámicos entre 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) son atribuidos a estos metabolitos.

Unos estudios *in vitro* han demostrado que el levosimendán, OR-1855 y OR-1896 no inhiben a CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2PE1, o CYP3A4 a las concentraciones alcanzadas con las dosis recomendadas. Además, el levosimendán no inhibe CYP1A1 ni los metabolitos OR-1855 o OR-1896 inhiben al CYP2C8 o CYP2C9. Estudios *in vitro* han demostrado que levosimendán inhibe a CYP2C8 (ver sección 4.5). Los resultados de los estudios de interacción del medicamento en el ser humano con la warfarina, la felodipina y el itraconazol confirmaron que el levosimendán no inhibe CYP3A4 ni CYP2C9 y el metabolismo del levosimendán no se ve afectado por los inhibidores del CYP3A.

### 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%, por las heces. Más del 95% de la dosis se elimina en una semana. Cantidades insignificantes (< 0,05% de la dosis) se eliminan como levosimendán inalterado en la orina. Los metabolitos circulantes OR-1855 y OR-1896 se forman y se eliminan lentamente. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente a los 2 días de terminar la perfusión con levosimendán. Las semividas de los metabolitos son aproximadamente de 75-80 horas. Los metabolitos activos del levosimendán, OR-1855 y OR-1896, sufren conjugación y filtración renal y se excretan principalmente por la orina.

### Poblaciones especiales

### *Niños y adolescentes*

El levosimendán no debe administrarse a niños ni a adolescentes (ver sección 4.4).

Algunos datos 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 pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal que no han sufrido insuficiencia cardíaca. La exposición a levosimendán fue similar en sujetos con insuficiencia renal de leve a moderada que en sujetos sometidos a hemodiálisis, mientras que en pacientes con insuficiencia renal grave puede ser ligeramente menor.

En comparación con sujetos sanos, la fracción de levosimendán no unida aparecía ligeramente incrementada y las AUC de los metabolitos (OR-1855 y OR-1896) fueron hasta 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 sean menores que los que se observan en 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 pequeño.

### *Insuficiencia hepática*

No se han encontrado diferencias en la farmacocinética o en la unión a las proteínas del levosimendán en pacientes con cirrosis de leve a moderada frente a sujetos sanos.

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

Un análisis de población ha 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 han revelado que no existe ningún riesgo especial para el ser humano en el uso a corto plazo.

En estudios en animales, el levosimendán no fue teratógeno, 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 administró antes o durante las primeras fases 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 reabsorción fetales tempranas y pérdidas posteriores a la implantación) en ratas hembra. Estos efectos se observaron a concentraciones de exposición clínicas.

En los estudios en animales, el 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 debe mezclarse con otros medicamentos o diluyentes, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

## 6.3. Periodo de validez

18 meses.

### Periodo de validez tras la dilución

La estabilidad química y física en uso se ha demostrado durante 24 horas a 2-8 °C y a 25 °C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse de inmediato. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas a una temperatura de 2 a 8 °C.

## 6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en la nevera (entre 2 °C y 8 °C).

El color del concentrado puede cambiar a naranja durante el almacenamiento sin que ello signifique una pérdida de potencia y, si se siguen las instrucciones de almacenamiento, el producto se puede utilizar hasta la fecha de caducidad indicada.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

## 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Solución de 5 ml en vial de vidrio incoloro, cerrado con tapón de goma de bromobutilo, con tapa de plástico tipo *flip-off* y precinto de aluminio. Los viales se empaquetan en cajas de cartón.

Tamaños de envases: 1 o 4 viales

Puede que solamente estén comercializadas algunos tamaños de envases.

## 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para un solo uso.

El medicamento debe ser inspeccionado visualmente antes de su uso. Sólo debe utilizarse si la solución es transparente y sin partículas.

Una vez abierto, el medicamento debe usarse inmediatamente. Todo contenido no utilizado debe ser desechado.

Levosimendán Kalceks 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.

Para preparar una solución para perfusión de 0,025 mg/ml, mezclar 5 ml de Levosimendán Kalceks 2,5 mg/ml concentrado para solución para perfusión con 500 ml de solución de glucosa al 5% o de solución de cloruro sódico al 0,9% solución para perfusión.

Para preparar una solución para perfusión de 0,05 mg/ml, mezclar 10 ml de Levosimendán Kalceks 2,5 mg/ml concentrado para solución para perfusión con 500 ml de solución de glucosa al 5% o de solución de cloruro sódico al 0,9% solución para perfusión.

Como con otros medicamentos parenterales, hay que inspeccionar visualmente la solución diluida para comprobar si hay partículas y decoloración antes de su administración.

Los siguientes medicamentos se pueden utilizar simultáneamente con el levosimendán en líneas intravenosas conectadas:

- Furosemida 10 mg/ml
- Digoxina 0,25 mg/ml
- Trinitrato de glicerilo 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**

AS KALCEKS  
Krustpils iela 71E,  
Rīga, LV-1057,  
Letonia  
Tel.: +371 67083320  
E-mail: kalceks@kalceks.lv

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

86702

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

Marzo 2022

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

03/ 2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).