FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Levosimendán EQL Pharma 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(s) con efecto conocido
Este medicamento contiene 780 mg/ml de etanol (alcohol).

Para consultar lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).
El concentrado es una solución clara, de color amarillo o naranja, prácticamente libre de partículas visibles.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Levosimendán está indicado para el tratamiento a corto plazo de la descompensación aguda grave 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 está indicado para su uso en adultos.

4.2. Posología y forma de administración

Este medicamento es solo de uso hospitalario. Se debe administrar en una unidad de hospitalización donde existan instalaciones de monitorización adecuadas 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 más baja de 6 microgramos/kg está recomendada en pacientes sometidos a tratamientos concomitantes con vasodilatadores intravenosos, inótropos 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 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.

MEDICAMENTO ANULADO

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

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

La experiencia de administración repetida de levosimendán es limitada. La experiencia de uso concomitante con otros agentes vasoactivos, incluidos agentes inotrópicos (excepto digoxina) es limitada. En el programa REVIVE, se administró una dosis de carga inferior (6 microgramos/kg) de manera concomitante 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 insuficiencia renal o hepática de leve a moderada, se recomienda la monitorización durante al menos 5 días.

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

Ancianos
No se requiere ajuste de dosis en ancianos.

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

Forma de administración
Este medicamento se debe diluir antes de su administración. Consultar la sección 6.6 para obtener instrucciones sobre cómo diluir los medicamentos antes de proceder a su administración.

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

La siguiente tabla proporciona las velocidades de perfusión detalladas para las dosis de perfusión de carga y de mantenimiento de la preparación de levosimendán para perfusión de **0,05 mg/ml**:

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/minuto	0,1 microgramos/ kg/minuto	0,2 microgramos/ kg/minuto
40	29	58	2	5	10
50	36	72	3	6	12

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

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 las dosis de perfusión de carga y de mantenimiento de la preparación de levosimendán para perfusión de **0,025 mg/ml**:

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/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 cualquiera de los excipientes indicados 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 sistólica o diastólica basal baja o en aquellos con riesgo de sufrir 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 grave debe corregirse antes de la perfusión con levosimendán.

MEDICAMENTO ANULADO

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

Si se observan cambios excesivos en la tensión arterial o en la frecuencia cardiaca, se debe reducir la velocidad de la perfusión o suspenderse.

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 de finalizar la perfusión. Se recomienda continuar con la monitorización hasta que la reducción de la presión sanguínea haya alcanzado su máximo y comience a aumentar otra vez. Es posible que dure más de 5 días si hay algún signo de la disminución de tensión arterial persistente, pero puede reducirse a menos de 5 días si el paciente se encuentra clínicamente estable. En pacientes con insuficiencia renal o hepática de leve o moderada puede necesitarse periodo de monitorización más prolongado.

Levosimendán se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal de 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 provocar un efecto hemodinámico mucho más pronunciado y prolongado (ver sección 5.2).

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 provocar un efecto hemodinámico mucho más prolongado y pronunciado (ver sección 5.2).

La perfusión de levosimendán 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 y, durante el tratamiento, se debe monitorizar el potasio sérico. Al igual que con otros medicamentos indicados para el fallo cardiaco, las perfusiones de levosimendán pueden ir acompañadas de descensos en la hemoglobina y el hematocrito, por lo que debe ponerse especial precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular isquémica y anemia coincidentes.

Levosimendán 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 concomitante con otros agentes vasoactivos, incluidos los agentes inotrópicos (excepto con digoxina), es limitada. Se debe evaluar el beneficio y el riesgo de forma individualizada para cada paciente.

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

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

Hay una experiencia limitada con el uso de levosimendán en pacientes con fallo cardiaco grave en pacientes en espera de trasplante cardíaco.

Este medicamento contiene 3883 mg de alcohol (etanol) en cada vial de 5 ml, que equivale a aproximadamente el 98,1 % v. La cantidad de cada vial de este medicamento es equivalente a 98,2 ml de

MEDICAMENTO ANULADO

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

cerveza o 39,3 ml de vino. Perjudicial para personas con adicción al alcohol. Debe tenerse en cuenta en las mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, en los niños y en los grupos de alto riesgo, como los pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia. La cantidad de alcohol contenida en este medicamento puede alterar el efecto de otros medicamentos. Dado que este medicamento suele administrarse lentamente a lo largo de 24 horas, los efectos del alcohol pueden verse reducidos.

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

No se han observado interacciones farmacocinéticas en el análisis de pacientes que recibieron digoxina y perfusión de levosimendán. Se puede utilizar la perfusión de levosimendán 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.

In vitro, levosimendán ha demostrado ser un inhibidor de CYP2C8 y, por lo tanto, no se puede excluir que levosimendán pueda aumentar la exposición de fármacos administrados concomitantemente que sean metabolizados principalmente por CYP2C8. Por lo tanto, siempre que sea posible, debe evitarse la coadministración de levosimendán 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, solo se debe utilizar levosimendán en mujeres embarazadas si el beneficio para la madre supera cualquier riesgo potencial para el feto.

Lactancia
Según datos postcomercialización sobre el uso en mujeres lactantes indican que los metabolitos activos OR-1896 y OR-1855 de levosimendán se excretan en la leche materna y se han detectado en la leche durante al menos 14 días tras 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 mostrado toxicidad reproductiva (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 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 siguiente tabla 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)
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

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

Órgano o sistema	Frecuencia	Término preferente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Hipopotasiemia
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 cardíaca Isquemia miocárdica Extrasístoles
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Nauseas Estreñimiento Diarrea Vómitos
Exploraciones complementarias	Frecuente	Disminución de la hemoglobina
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuencia no conocida	Hipersensibilidad

Reacciones adversas postcomercialización:
En la experiencia postcomercialización se ha notificado fibrilación ventricular en pacientes que estaban siendo tratados con levosimendán.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

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 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). Descensos excesivos en las presiones de llenado cardiacas pueden limitar la respuesta a levosimendán y pueden tratarse con fluidos parenterales. Dosis altas (hasta 0,4 microgramos/kg/min o por encima de este valor) y perfusiones de más de 24 horas, aumentan la frecuencia cardiaca y a veces están asociadas con prolongaciones del intervalo QTc. En caso de una sobredosis de levosimendán, se debe llevar a cabo una continua monitorización electrocardiográfica, repetidas determinaciones de los electrolitos séricos y monitorización hemodinámica invasiva. La sobredosis por levosimendán conlleva un aumento de las concentraciones plasmáticas del metabolito activo, lo que puede dar lugar a un efecto mucho más pronunciado y prolongado en la frecuencia cardiaca con la consiguiente extensión del periodo de observación.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros estimulantes cardiacos, código ATC: C01CX08.

Efectos farmacodinámicos
Levosimendán potencia la sensibilidad al calcio de las proteínas contráctiles mediante la unión a la troponina C cardiaca en un mecanismo calcio-dependiente. Levosimendán aumenta la fuerza de contracción, pero no afecta a la relajación ventricular. Además, levosimendán abre los canales de potasio sensibles al ATP en el músculo liso vascular, lo que induce 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 poscarga, sin afectar de forma negativa a la función diastólica. 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 cardiaca estable e inestable han mostrado un efecto dosis-dependiente de levosimendán administrado por vía intravenosa como dosis de carga (de 3 a 24 microgramos/kg) y perfusión continua (de 0,05 a 0,2 microgramos/kg por minuto). Comparado con el placebo, levosimendán aumenta el gasto cardiaco, el volumen sistólico, la fracción de eyección y la frecuencia cardiaca, y reduce la tensión arterial sistólica, la tensión arterial diastólica, la presión capilar pulmonar de enclavamiento, 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 intervención quirúrgica 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 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 de los niveles de catecolaminas plasmáticas.

MEDICAMENTO ANULADO

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

Ensayos clínicos en insuficiencia cardiaca aguda
Levosimendán se ha evaluado en ensayos clínicos que incluían a 2800 pacientes con insuficiencia cardiaca. Se ha evaluado la eficacia y la seguridad de levosimendán para el tratamiento de la descompensación aguda de la insuficiencia cardiaca en los siguientes ensayos clínicos, aleatorizados, con doble enmascaramiento y 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 un estudio pivotal doble ciego y controlado con placebo, se administró a 600 pacientes una dosis de carga de 6-12 microgramos/kg durante 10 minutos seguida de un protocolo especifico de dosificación escalonada de levosimendán de 0,05-0,2 microgramos/kg/minuto durante 24 horas, lo que proporcionó una mejora en el estado clínico de los pacientes con descompensación aguda de insuficiencia cardíaca que continuaban disneicos tras recibir 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 la 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 al 35 % dentro de los 12 meses previos y disnea en reposo. Se permitieron todos los tratamientos basales, a 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) según un criterio de valoración clínico compuesto, lo que refleja determinados beneficios sustanciales para su estado clínico en tres tiempos: seis horas, 24 horas y cinco días. El péptido natriurético tipo B disminuyó de forma significativa frente al placebo y el tratamiento estándar a las 24 horas y durante cinco días (valor p = 0,001).

La tasa de mortalidad en el grupo del levosimendán fue ligeramente mayor; aunque en comparación con el grupo de control a los 90 días (15 % frente al 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
Estudio multicéntrico doble ciego y doble enmascarado con grupos paralelos de tratamiento en el que se comparó levosimendán frente a dobutamina y se evaluó la mortalidad tras 180 días en 1327 pacientes con descompensación aguda de una insuficiencia cardiaca que requerían tratamientos adicionales después de registrar una respuesta inadecuada a vasodilatadores o diuréticos intravenosos.
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 participaron en el estudio debido a disnea en reposo.

MEDICAMENTO ANULADO

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

Los resultados del estudio SURVIVE no demostraron diferencias estadísticamente significativas entre levosimendán y la dobutamina en la mortalidad por cualquier causa a los 180 días { Hazard ratio = 0,91 (IC del 95 % [0,74, 1,13] valor p 0,401)}, aunque hubo una ventaja numérica en cuanto a la mortalidad en el día 5 (4 % de levosimendán frente al 6 % de dobutamina) para levosimendán. Esta ventaja persistió durante el periodo de 31 días (12 % de levosimendán frente al 14 % de dobutamina) y fue más importante en aquellos sujetos que habían recibido un tratamiento inicial con betabloqueantes. 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 del volumen sistólico y 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 un bajo gasto (fracción de eyección ≤0,35, índice cardiaco <2,5 l/min/m^2, presión capilar pulmonar de enclavamiento >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 % de los pacientes padecían una miocardiopatía dilatada idiopática. El 76 % de los pacientes referían disnea en reposo.
Los criterios principales 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 la presión capilar pulmonar de enclavamiento ≥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 tras el tratamiento con levosimendán, comparado con el 59 % de los pacientes tratados con dobutamina. La mejoría en los parámetros de fatiga fue del 63 % y del 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 tratado con dobutamina.

RUSSLAN
En otro ensayo multicéntrico doble ciego, que se llevó a cabo principalmente para evaluar la seguridad, 504 pacientes con descompensación de insuficiencia cardiaca tras infarto agudo de miocardio en los que se determinó que requerían 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 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 y controlado con placebo realizado con 882 pacientes sometidos a cirugía cardiaca, se administró levosimendán (0,2 µg/kg/min durante 60 minutos seguidos de 0,1 µg/kg/min durante 23 horas) en la inducción de la anestesia a pacientes con una fracción de eyección ventricular izquierda preoperatoria menor o igual al 35 %. El estudio no logró cumplir los criterios de valoración primarios compuestos. La variable principal compuesta por cuatro componentes (muerte hasta el día 30, tratamiento 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 % de los pacientes del grupo de levosimendán y en el 24,5 % de los pacientes del grupo de placebo (OR ajustada, 1,00; IC del 99 %, de 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 % de los pacientes del grupo de levosimendán y en el 11,4 % de los pacientes del grupo de placebo (OR ajustada, 1,18; IC del 96 %, de 0,76 a 1,82). A los 90 días, se había producido la muerte en el 4,7 % de los pacientes del grupo de

MEDICAMENTO ANULADO

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

levosimendán y en el 7,1 % de los pacientes del grupo placebo (Hazard ratio no ajustado, 0,64; IC del 95 %, de 0,37 a 1,13). Se observó hipotensión en el 36 % de los pacientes del grupo levosimendán y en el 33 % del grupo placebo. Se observó fibrilación auricular en el 38 % de los pacientes del grupo levosimendán y en el 33 % del grupo placebo.

LICORN
Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego e iniciado por el investigador realizado en 336 pacientes adultos con FEVI ≤40 % programados para someterse a una revascularización arterial coronaria (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 incluía perfusión de catecolaminas que persistía más allá de las 48 horas, la necesidad de disponer de dispositivos de asistencia mecánica circulatoria en el período posoperatorio o la necesidad de tratamiento de sustitución renal. La variable principal se alcanzó en el 52 % de los pacientes tratados con levosimendán y en el 61 % de los pacientes tratados con placebo (diferencia de riesgo absoluta, -7 %; IC del 95 %, de -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 del 10 % en el grupo tratado con placebo. Se observó hipotensión en el 57% de los pacientes del grupo levosimendán y en el 48% del grupo placebo. Se observó fibrilación auricular en el 50% de los pacientes del grupo levosimendán y en el 40% del grupo placebo.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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 la albúmina. En lo que respecta a 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 medicamento 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 de levosimendán se metaboliza en el intestino por reducción a aminofenilpiridazinona (OR-1855), que tras 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 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 de levosimendán son OR-1855 y OR-1896. Estos metabolitos *in vivo* alcanzan el equilibrio a consecuencia de las vías metabólicas de acetilación y de desacetilación, 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 existe ninguna diferencia en los efectos hemodinámicos de los dos grupos. Los efectos hemodinámicos prolongados (los que duran hasta 7-9 días tras la interrupción de una perfusión de levosimendán de 24 horas) se atribuyen a estos metabolitos.

Estudios *in vitro* han demostrado que el levosimendán y los metabolitos OR-1855 y OR-1896 no inhiben a CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4 a las concentraciones conseguidas con las dosis recomendadas. Además, levosimendán no inhibe a CYP1A1 y ni el metabolito OR-1855 ni el metabolito OR-1896 inhiben a CYP2C8 o CYP2C9. *In vitro*, levosimendán ha demostrado ser un inhibidor de CYP2C8 (ver sección 4.5). Los resultados de los estudios de interacción del medicamento con warfarina, felodipina e itraconazol realizados en humanos confirmaron que el levosimendán no inhibe a CYP3A4 ni a CYP2C9, y el metabolismo del levosimendán no se ve afectado por los inhibidores de CYP3A.

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 del levosimendán, OR-1855 y OR-1896, sufren conjugación o filtración renal, y se eliminan principalmente por la orina.

Linealidad/No linealidad
La farmacocinética del levosimendán es lineal en el intervalo de dosificación terapéutico de 0,05-0,2 microgramos/kg/min.

Poblaciones especiales
Niños y adolescentes:
Levosimendán no se debe administrar a niños y adolescentes (ver secciones 4.4 y 4.2).

Datos limitados indican que la farmacocinética del levosimendán tras una dosis única en niños (entre 3 meses y 6 años) 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 cardiaca. La exposición a levosimendán fue similar en sujetos con insuficiencia renal de leve a moderada que en sujetos sometidos a hemodiálisis, mientras que pudo ser ligeramente menor en pacientes con insuficiencia renal grave.

En comparación con los sujetos sanos, la fracción desligada de levosimendán aparecía ligeramente incrementada, y las ABC 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 sean menores que en la insuficiencia renal grave.

Levosimendán no es dializable. Aunque OR-1855 y OR-1896 sean 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 del levosimendán en sujetos con cirrosis leve o moderada frente a sujetos sanos. La farmacocinética del levosimendán, OR-1855 y OR-1896 es similar en sujetos sanos y en sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh, clase B), salvo por una excepción: la vida media 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 la raza, 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 ningún peligro especial para humanos en el uso a corto plazo.

MEDICAMENTO ANULADO

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

En estudios con animales, levosimendán no fue teratogénico, pero causó una reducción generalizada en el grado de osificación en fetos de rata y conejo con desarrollo anómalo del hueso supraoccipital en el conejo.

Al administrarse antes o durante las primeras etapas del embarazo, 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 resorciones tempranas y pérdidas postimplantación) en ratas hembra. Los efectos se observaron a niveles de exposición clínicos.

En estudios con 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, excepto los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

2 años

Después de la dilución
Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso durante 24 horas a 25 °C y durante 24 horas a una temperatura de entre 2 y 8 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de conservación durante el uso y las condiciones antes de su uso son responsabilidad del que lo utiliza.

6.4. Precauciones especiales de conservación

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

El color del concentrado puede cambiar a naranja durante su conservación. Sin embargo, esto no conlleva a que pierda su potencia, por lo que el medicamento puede seguir utilizándose hasta la fecha de caducidad indicada, siempre y cuando se hayan seguido las instrucciones de conservación.

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio incoloro con cierre de goma de butilo y sellado de aluminio extraíble.

Tamaños de envases:
1 vial de 5 ml.

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.
Este medicamento debe inspeccionarse visualmente antes de proceder a su uso. Solo deben emplearse aquellas soluciones claras que no presenten partículas.
Una vez abierto, el medicamento debe utilizarse inmediatamente. Cualquier contenido restante debe eliminarse.

Levosimendán EQL Pharma 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 la perfusión de 0,025 mg/ml, mezclar 5 ml de Levosimendán EQL Pharma 2,5 mg/ml concentrado para solución para perfusión con 500 ml de solución de glucosa al 5 %.
Para preparar la perfusión de 0,05 mg/ml, mezclar 10 ml de Levosimendán EQL Pharma 2,5 mg/ml concentrado para solución para perfusión con 500 ml de solución de glucosa al 5 %.

En lo que respecta a todos los medicamentos por vía parenteral, inspeccione visualmente la solución diluida en busca de materia particulada y decoloración antes de proceder a su administración.

Se ha demostrado la compatibilidad de Levosimendán EQL Pharma con las siguientes concentraciones de medicamentos en administraciones concomitantes en vías intravenosas conectadas:
- Furosemida 1 mg/ml y 10 mg/ml
- Digoxina 0,25 mg/ml
- Gliceril trinitrato 0,1 mg/ml
- Dopamina 2 mg/ml
- Dobutamina 5 mg/ml
- Milrinona 0,4 mg/ml

La eliminación del medicamento no utilizado o materiales de desecho se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EQL Pharma AB
Stortorget 1
222 23 Lund
Suecia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Marzo 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09/2025

MEDICAMENTO ANULADO

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