FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Levosimendán Zentiva 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 anhidro
Este medicamento contiene 769,5 mg/ml, correspondiente a aproximadamente el 98% de alcohol por volume.

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.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Levosimendán Zentiva 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 Zentiva está indicado en adultos.

4.2. Posología y forma de administración

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

Levosimendán está indicado en adultos.

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

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

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 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. 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 una dosis de carga inferior (6 microgramos/kg) simultáneamente con agentes vasoactivos desde el inicio (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.

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

Levosimendán se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Levosimendán Zentiva 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. Levosimendán Zentiva no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

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

Forma de administración

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

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

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 microgra-mos/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 siguiente tabla proporciona las velocidades de perfusión detalladas para dosis 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 microgra-mos/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

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

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a levosimendán o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1..
- Hipotensión grave y taquicardia (ver secciones 4.4 y 5.1).
- Obstrucciones mecánicas significativas que afecten al llenado o al vaciado ventricular o a ambos.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30ml/min)
- Insuficiencia hepática grave.
- Historial 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 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 tensión arterial haya alcanzado su máximo y la tensión arterial 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 se 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 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 se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. 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 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. Como con otros medicamentos que se utilizan en el fallo cardiaco, las perfusiones de levosimendán 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 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 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).

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

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 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).

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

Advertencias sobre excipientes:
Este medicamento contiene aproximadamente un 98% de etanol por volumen, que se corresponde con una cantidad demás de 3.848 mg por vial de 5 ml, equivalente a 98 ml de cerveza o 41 ml de vino.

Perjudicial para personas con adicción al alcohol.

El cotenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de 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 ser menores.

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. 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.

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 poscomercialización sobre el uso de levosimendán en mujeres lactantes 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.

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La cantidad de alcohol contenida en este medicamento puede afectar a su capacidad para conducir y utilizar máquinas debido a que puede alterar su criterio y capacidad de reacción.

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.

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).

Resumen de los efectos adversos identificados con levosimendan en ensayos clínicos y en los datos post-comercialización.

Órgano o Sistema MedDRA	**Frecuencia**	**Reacción adversa**
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Frecuente	Hipopotasemia
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	Náuseas, estreñimiento, diarrea, vómitos
Exploraciones Complementarias	Frecuente	Disminución de la hemoglobina
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuencia no conocida	Hipersensibilidad

Reacciones adversas poscomercialización:

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales

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 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 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, 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 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:terapia cardiaca: 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 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 (ACTP) 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 de enclavamiento capilar pulmonar, 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 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

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

levosimendán ha sido evaluado en ensayos clínicos que incluían 2.800 pacientes con insuficiencia cardiaca. Se ha evaluado la eficacia y seguridad de levosimendán para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda descompensada (ICAD) en los siguientes ensayos clínicos, aleatorizados, doble-ciego, multinacionales:

Programa REVIVE

REVIVE I
En un estudio piloto, con doble ciego, controlado con placebo, 100 pacientes con ICAD 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, con 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 durante un máximo de 24 horas, proporcionando una mejora en el estado clínico de los pacientes con ICAD 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 la ICAD.

Los criterios de inclusión fueron pacientes hospitalizados con insuficiencia cardíaca aguda descompensada (ICAD), 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 criterio principal de valoración 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, con doble ciego, con doble simulación, con grupos paralelos de tratamiento, comparando levosimendán frente a dobutamina, evaluando la mortalidad tras 180 días en 1.327 pacientes con ICAD 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 {cociente de riesgos instantáneos = 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 de 31 días (12 % levosimendán frente a 14% dobutamina) y fue más importante en aquellos individuos que habían recibido un tratamiento de partida con betabloqueantes. En ambos

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

grupos de tratamiento, los pacientes con una tensión arterial 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 dependiente de la dosis del gasto cardiaco y de la fuerza de eyección y a una disminución dependiente de la dosis de la presión de enclavamiento capilar pulmonar, la presión arterial media y la resistencia periférica total.

En un estudio clínico multicéntrico, con 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 de enclavamiento capilar pulmonar (PECP) > 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 tensión arterial sistólica por debajo de 90 mmHg y frecuencia cardiaca por encima de 120 latidos por minuto. La variable principal de valoración fue el aumento del gasto cardiaco ≥ 30 % y el descenso simultaneo de PECP > 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, con doble ciego, que se llevó a cabo principalmente para evaluar la seguridad, se trató con levosimendán o placebo durante 6 horas a 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 con 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 (cociente de riesgos instantáneo no ajustado, 0,64; IC del 95 %, 0,37 a 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.

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

LICORN
Un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo y con 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 principal se alcanzó en el 52 % de los pacientes con levosimendán y en el 61 % de los pacientes con placebo (diferencia de riesgo absoluta, -7 %; IC del 95 %, -17 % a 3 %). La reducción del riesgo estimada en un 10 % estaba relacionada principalmente con la necesidad de perfusión de catecolamina a las 48 horas. La mortalidad a 180 días fue del 8% en el grupo de levosimendán y 10 % en el grupo placebo. Se observó hipotensión en el 57 % de los pacientes en el grupo levosimendán y en 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

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, en los pacientes.

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 conjugados de 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 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 acetilación y de-acetilación, que son dirigidas por una enzima polimórfica, la N-acetyl 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 de 24 horas) son atribuidos a estos metabolitos.

Estudios *in vitro* han demostrado que levosimendán, OR-1855 y OR-1896 no inhiben a CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2PE1, o CYP3A4 a las concentraciones conseguidas con las dosis recomendadas. Además, levosimendán no inhibe CYP1A1 y ni OR-1855 ni OR-1896 inhibe CYP2C9. Los resultados de los estudios de interacción del medicamento con warfarina, felodipina e itraconazol, realizados en humanos, confirmaron que levosimendán no inhibe CYP3A4 ni CYP2C9, y el metabolismo de levosimendán no se ve afectado por los inhibidores de CYP3A.

Eliminación

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

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
Niños:

No se debe administrar levosimendán en niños (ver sección 4.4).

Datos limitados indican que la farmacocinética de levosimendán después de una dosis única en niños (desde 3 meses a 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 hemodiálisis, mientras que pudo ser ligeramente menor en pacientes con insuficiencia renal grave.

En comparación con sujetos sanos, la fracción desligada de levosimendán aparecía ligeramente incrementada, y 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 moderada (Child-Pugh clase B), con 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 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.

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

Cuando se administra 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 post implantación) en ratas hembra. 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 (E1201)

Ácido cítrico (E330)
Etanol anhidro(E1510)

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

2 años para el producto sin abrir.

Después de la dilución

Se ha demostrado la estabilidad química y física durante 48 horas a 25ºC.

Desde el punto de vista microbiológico,a menos que el método de apertura / reconstitución / dilución evite el riesgo de contaminación microbiana,el producto se debe utilizar inmediatamente.
Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de almacenamiento durante el uso y las condiciones antes de su uso, son responsabilidad del usuario.

6.4. Precauciones especiales de conservación

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

- Vial de vidrio incoloro de 5 ml, con tapón de caucho de clorobutilo y precinto flip-off.
- Presentaciones: 1 vial.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Levosimendán Zentiva 2,5 mg/ml concentrado para solución para perfusión está diseñado para un único uso.

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

Levosimendán Zentiva 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.

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

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

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

Los siguientes medicamentos se pueden utilizar simultáneamente con Levosimendán Zentiva 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

Zentiva, k.s.,

U kabelovny 130,

Praga 10 – Dolní Měcholupy,

102 37 República Checa

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Mayo 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10/2025
La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es/

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