

SIMDAX[®]
(levosimendana)

Solução Injetável
2,5 mg/mL

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

APRESENTAÇÃO:

Solução injetável de 2,5 mg/mL: embalagens com 1 frasco-ampola de 5 mL
Volume líquido por unidade: 5 mL

VIA INTRAVENOSA USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Simdax® (levosimendana) solução injetável de 2,5 mg/mL:
Cada mL contém:
levosimendana. 2,5 mg
Excipientes: povidona, ácido cítrico e álcool etílico.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Simdax® (levosimendana) é destinado para tratamento a curto prazo de descompensação aguda da insuficiência cardíaca crônica grave em situações em que a terapia convencional não é suficiente, e em casos em que suporte inotrópico é indicado.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O uso de Simdax® (levosimendana) foi avaliado em ensaios clínicos envolvendo mais de 2800 pacientes com insuficiência cardíaca. A eficácia e segurança de Simdax® (levosimendana) para o tratamento de insuficiência cardíaca aguda descompensada (ICAD) foram avaliadas em diversos estudos clínicos randomizados, duplo-cego e multicêntricos:

Estudos clínicos em insuficiência cardíaca aguda

Programa “Revive”

- Estudo Revive I ¹

Em um estudo piloto duplo-cego, placebo-controlado, realizado em 100 pacientes com ICAD que receberam uma infusão por 24 horas de Simdax® (levosimendana), foi observada uma resposta benéfica nos pacientes tratados com Simdax® (levosimendana), em relação ao placebo, associado aos cuidados médicos padrão.

- Estudo Revive II ²

Em estudo duplo-cego, placebo-controlado, realizado em 600 pacientes, nos quais foi administrado uma dose de ataque de 6-12 microgramas/kg durante 10 minutos, seguido por uma administração de 0,05-0,2 microgramas/kg/minuto, durante um período máximo de 24 horas, foi observado um benefício no *status* clínico em pacientes com ICAD que permaneceram com dispneia após terapia intravenosa com diurético. O programa clínico REVIVE foi planejado para comparar a eficácia da levosimendana adicionada ao tratamento padrão *versus* placebo mais terapia padrão no tratamento da ICAD.

Os critérios de inclusão no estudo foram pacientes hospitalizados com ICAD, fração de ejeção inferior ou igual a 35% nos 12 meses que precederam a randomização e dispneia em repouso. Todas as terapias instituídas antes do início do estudo tiveram continuidade, com exceção do uso da milrinona endovenosa. Os critérios de exclusão incluíram grave obstrução do fluxo ventricular, choque cardiogênico, pressão arterial sistólica ≤ 90 mmHg ou uma frequência cardíaca ≥ 120 batimentos por minuto (persistente durante pelo menos cinco minutos), ou necessidade de ventilação mecânica.

Os resultados demonstraram que uma maior proporção de pacientes teve melhora em relação a proporção de pacientes que piorou ($p=0,015$) medido por um desfecho clínico composto que refletiu benefícios para

o estado clínico dos pacientes durante três momentos: 06 horas, 24 horas e 05 dias após a infusão de Simdax® (levosimendana).

O peptídeo natriurético tipo B sofreu uma significativa redução em comparação ao placebo mais terapia padrão após 24 horas e ao longo de 05 dias ($p = 0,001$).

O grupo ao qual foi administrado Simdax® (levosimendana) apresentou um ligeiro aumento, embora não estatisticamente significativo, na taxa de mortalidade em comparação com o grupo controle (15% vs 12%) após 90 dias.

Análises posteriores identificaram a pressão arterial sistólica < 100 mmHg ou pressão arterial diastólica < 60 mmHg no início do estudo como fatores que aumentaram o risco de mortalidade.

“Estudo Survive”³

Estudo multicêntrico duplo-cego, duplo simulado, com grupo paralelo que comparou levosimendana *versus* dobutamina, avaliando a mortalidade em 180 dias em 1327 pacientes com ICAD que necessitaram de uma terapia adicional após uma reposta inadequada ao tratamento com diuréticos intravenosos ou vasodilatadores. A população de pacientes era basicamente similar aos pacientes do estudo “REVIVE II”. No entanto, pacientes sem antecedentes de insuficiência cardíaca foram incluídos (por exemplo, infarto agudo do miocárdio), assim como os pacientes necessitados de ventilação mecânica. Aproximadamente 90% dos pacientes entraram no estudo devido à dispneia em repouso.

Os resultados do estudo “SURVIVE” não demonstraram diferença significativa entre levosimendana e dobutamina em todas as causas de mortalidade em 180 dias (razão de risco para óbito {HR = 0,91 (IC 95% [0,74-1,13] $p = 0,401$)}). No entanto, houve uma tendência favorecendo levosimendana em termos de mortalidade no Dia 5 (4% para levosimendana contra 6% para dobutamina). Esta vantagem persistiu até o período de 31 dias (12% para levosimendana contra 14% para dobutamina), e foi mais perceptível nos pacientes que receberam terapia com betabloqueadores. Em ambos os grupos de tratamento, pacientes com baixa pressão arterial apresentaram maiores taxas de mortalidade em comparação àqueles com maior pressão arterial.

“Estudo LIDO”⁴

A levosimendana demonstrou aumentar o débito cardíaco e volume sistólico e diminuir a pressão capilar pulmonar, pressão arterial média e resistência periférica total de maneira dose-dependente. Neste estudo multicêntrico, duplo-cego, 203 pacientes com insuficiência cardíaca grave de baixo débito (fração de ejeção $\leq 0,35$, índice cardíaco menor do que $2,5$ L/min/m², pressão capilar pulmonar (PCP) maior do que 15 mmHg) e com necessidade de suporte inotrópico, receberam levosimendana (dose de ataque de 24 µg/kg durante 10 minutos seguida de infusão contínua de $0,1$ a $0,2$ µg/kg/min) ou dobutamina (5 a 10 µg/kg/min) durante 24 horas. A etiologia da insuficiência cardíaca era isquêmica em 47% dos pacientes; 45% tinham cardiomiopatia dilatada idiopática. 76% dos pacientes tinham dispneia ao repouso. Os principais critérios de exclusão foram pressão arterial sistólica abaixo de 90 mmHg e frequência cardíaca acima de 120 batimentos/minuto. O objetivo primário foi um aumento no débito cardíaco em $\geq 30\%$ e uma diminuição simultânea da PCP em $\geq 25\%$ em 24 horas. Este desfecho foi alcançado em 28% dos pacientes tratados com levosimendana comparados com 15% após o tratamento com dobutamina ($p=0,025$). 68% dos pacientes sintomáticos apresentaram melhora nas pontuações de dispneia após o tratamento com levosimendana, comparados com 59% após o tratamento com dobutamina. Após o tratamento com levosimendana e dobutamina, houve melhora no quadro de fadiga em 63% e 47% dos pacientes, respectivamente. A mortalidade em 31 dias por todas as causas foi de 7,8% para a levosimendana e de 17% para os pacientes tratados com dobutamina.

“Estudo RUSSLAN”⁵

Em um outro estudo multicêntrico duplo-cego, conduzido principalmente para avaliar a segurança, 504 pacientes com insuficiência cardíaca descompensada após infarto agudo do miocárdio, com necessidade de suporte inotrópico, foram tratados com levosimendana ou placebo por 6 horas. Não houve diferenças significativas na incidência de hipotensão e isquemia entre os grupos de tratamento.

Nenhum evento adverso da levosimendana foi observado, considerando sobrevida de até 06 meses, em uma análise retrospectiva dos estudos LIDO e RUSSLAN.

Referências Bibliográficas:

- 1 e 2. Data on file at Abbott (REVIVE II study).
- 3. Mebazaa A et al. Levosimendan vs Dobutamine for Patients

With Acute Decompensated Heart Failure. The SURVIVE Randomized Trial JAMA 2007; 297: 1883-91.

- 4. Follath F et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure: a randomised double-blind trial The LIDO Study. Lancet 2002; 360: 196-202.

- 5. Moiseyev VS. Et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. The Russian Study. European Heart Journal 2002; 23:1422-32.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição:

A levosimendana é um agente inotrópico com mecanismo de ação único. A levosimendana é um agente sensibilizador de cálcio, que aumenta a contratilidade cardíaca pela intensificação da sensibilidade do miocárdio ao cálcio. Como resultado, a levosimendana produz efeitos inotrópicos positivos que são independentes dos receptores beta ou AMP-cíclico. A levosimendana tem também um efeito vasodilatador, através da abertura dos canais de potássio sensíveis a ATP na musculatura lisa vascular, o que resulta no relaxamento da musculatura lisa.

A combinação das ações inotrópica e vasodilatadora resulta em uma maior força contrátil com redução na pré-carga e pós-carga miocárdica.

A levosimendana é quimicamente denominada (-)-(R)-[[4-(1,4,5,6,-tetraidro-4-metil-6-oxo-3-piridazinil)-fenil]hidrazono]-propanodinitrila. É um pó amarelo a amarelo-acastanhado com peso molecular de 280,3, e fórmula empírica $C_{14}H_{12}N_6O$. A levosimendana é um composto moderadamente lipofílico. A solubilidade em água destilada é 0,04 mg/mL, em etanol 7,8 mg/mL e em tampão fosfato pH 8 (67 mM) 0,9 mg/mL.

Farmacodinâmica

A levosimendana intensifica a sensibilidade das proteínas contráteis ao cálcio através da ligação com a troponina C cardíaca, de modo dependente do cálcio. A levosimendana melhora a força de contração, mas não prejudica o relaxamento ventricular. Além disso, a levosimendana abre os canais de potássio sensíveis ao ATP no músculo liso vascular, induzindo assim à vasodilatação de vasos arteriais sistêmicos e coronarianos, bem como de vasos de capacitância venosa sistêmica. A levosimendana mostrou ser um inibidor seletivo da fosfodiesterase III *in vitro*. Não está clara a relevância deste fato nas concentrações terapêuticas. Em pacientes com insuficiência cardíaca, as ações vasodilatadoras e inotrópicas positivas cálcio-dependentes da levosimendana resultam numa maior força contrátil e redução na pré-carga e pós-carga, sem afetar adversamente a função diastólica. A levosimendana ativa o miocárdio atordado (*stunned*) em pacientes após angioplastia coronária transluminal percutânea ou trombólise.

Estudos hemodinâmicos em voluntários saudáveis e em pacientes com insuficiência cardíaca estável e instável demonstraram um efeito dose-dependente de levosimendana administrada via intravenosa como dose de ataque (3 a 24 µg/kg) e infusão contínua (0,05 a 0,2 µg/kg/min). Comparado com placebo, a levosimendana aumenta o débito cardíaco, o volume sistólico, a fração de ejeção e a frequência cardíaca e reduz a pressão sistólica e diastólica sanguínea, pressão capilar pulmonar, pressão atrial direita e resistência vascular periférica.

A infusão de Simdax® (levosimendana) aumenta o fluxo sanguíneo coronário em pacientes que estão se recuperando de cirurgia coronária e melhora a perfusão miocárdica em pacientes com insuficiência cardíaca. Estes benefícios são alcançados sem aumento significativo no consumo de oxigênio do miocárdio. O tratamento com a infusão de levosimendana diminui significativamente os níveis circulantes de endotelina-1 em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva. Não aumenta os níveis plasmáticos de catecolaminas nos índices de infusão recomendados.

Como o medicamento é administrado por via intravenosa, é esperado que sua ação se inicie imediatamente após a administração.

Farmacocinética

Gerais: a farmacocinética da levosimendana é linear na faixa terapêutica de 0,05 a 0,2 µg/kg/min.

Distribuição: o volume de distribuição da levosimendana (V_{ss}) é de aproximadamente 0,2 L/kg. A levosimendana liga-se de 97% a 98% às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina. Para os

metabólitos OR-1855 e OR-1896, os valores médios de ligação à proteína são de 39% e 42%, respectivamente.

Metabolismo: levosimendana é completamente metabolizada e quantidades insignificantes do fármaco original inalterado são excretadas na urina e nas fezes. Levosimendana é primariamente metabolizada por conjugação a cisteinilglicina N-acetilada ou cíclica e conjugados cisteínicos. Aproximadamente 5% da dose é metabolizada no intestino por redução a aminofenilpiridazinona (OR-1855), que, após a reabsorção pela circulação sistêmica, é metabolizada no plasma pela N-acetiltransferase no metabólito ativo OR-1896. O nível de acetilação é geneticamente determinado. Em acetiladores rápidos, as concentrações do metabólito OR-1896 são ligeiramente mais elevadas do que em acetiladores mais lentos. Entretanto, isto não tem implicações para o efeito hemodinâmico clínico nas doses recomendadas.

Na circulação sistêmica os únicos metabólitos significativos detectáveis após a administração de levosimendana são OR-1855 e OR-1896. Estes metabólitos *in vivo* atingem o equilíbrio, como resultado da acetilação e desacetilação das vias metabólicas, que são regidas pela N-acetiltransferase-2, uma enzima polimórfica. Em uma acetilação lenta, o metabólito OR-1855 predomina, enquanto na acetilação rápida o metabólito OR-1896 predomina. A soma da exposição aos dois metabólitos é similar entre acetiladores lentos e rápidos, e não há nenhuma diferença nos efeitos hemodinâmicos entre os dois grupos. Os efeitos hemodinâmicos prolongados (com duração de até 7-9 dias após a descontinuação da infusão de levosimendana por 24 horas) são atribuídos a estes metabólitos.

Estudos *in vitro* demonstraram que a levosimendana, OR-1855 ou OR-1896 não inibem CYP1A2, 2A6, 2C19, 2E1 nem 3A4 nas concentrações alcançadas pela dosagem recomendada. Além disso, a levosimendana não inibe a CYP1A1 e nem OR-1855 ou OR-1896 inibe CYP2C9. Levosimendana demonstrou ser um inibidor do CYP2C8 *in vitro* (vide **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**). Os resultados dos estudos de interação medicamentosa em seres humanos com varfarina, felodipina e itraconazol confirmaram que a levosimendana não inibe CYP3A nem CYP2C9, e o metabolismo da levosimendana não é afetado por inibidores da CYP3A.

Eliminação: O clearance é de cerca de 3,0 mL/min/kg e a meia-vida é de cerca de 1 hora. 54% da dose é excretada na urina e 44% nas fezes. Mais de 95% da dose é excretada em uma semana. Quantidades desprezíveis (menos do que 0,05% da dose) são excretadas como levosimendana inalterada na urina. Os metabólitos circulantes OR-1855 e OR-1896 são formados e eliminados lentamente, com meias-vidas de cerca de 75-80 horas. Os picos de concentrações plasmáticas para OR-1855 e OR-1896 são alcançados aproximadamente 48 horas após o término da infusão. Nos metabólitos ativos da levosimendana, OR-1855 e OR-1896, submetidos à conjugação ou filtração renal, são excretados predominantemente na urina.

Populações Especiais:

Uma análise populacional não mostrou efeitos da idade, origem étnica ou sexo sobre a farmacocinética de levosimendana.

Crianças: a levosimendana não deve ser administrada a crianças e adolescentes, pois há estudos muito limitados de administração em pacientes com idade abaixo de 18 anos. Dados limitados indicam que a farmacocinética da levosimendana após uma dose única em crianças (idades de 3 meses a 6 anos) é semelhante à do adulto. A farmacocinética dos metabólitos ativos não foi investigada em crianças.

Insuficiência Renal: a farmacocinética da levosimendana foi estudada em pacientes com graus variados de insuficiência renal que não tiveram parada cardíaca.

A exposição à levosimendana foi semelhante entre pacientes com insuficiência renal leve a moderada e pacientes submetidos à hemodiálise, enquanto, que em pacientes com insuficiência renal grave, esta exposição pode ser ligeiramente inferior.

Em comparação com indivíduos saudáveis, a fração livre da levosimendana pareceu ser ligeiramente aumentada, e as ASCs dos metabólitos (OR-1855 e OR-1896) foram de até 170% superiores em indivíduos com insuficiência renal grave e pacientes em hemodiálise. É esperado que os efeitos da insuficiência renal levem a moderada na farmacocinética dos metabólitos OR-1855 e OR-1896 sejam inferiores aos efeitos da insuficiência renal grave.

A levosimendana não é passível de diálise, enquanto os metabólitos OR-1855 e OR-1896 são. Os clearances das diálises são baixos (cerca de 8-23 mL/min) e o efeito de uma sessão de diálise de 4 horas na exposição a estes metabólitos geralmente é pequeno.

Insuficiência Hepática: nenhuma diferença na farmacocinética ou na ligação às proteínas de levosimendana foi encontrada em indivíduos com cirrose leve ou moderada, quando comparados com indivíduos saudáveis. A farmacocinética da levosimendana, OR-1855 e OR-1896 são semelhantes entre indivíduos saudáveis e indivíduos com insuficiência hepática moderada (*Child-Pugh* Classe B), com

exceção de que as meias-vidas de eliminação de OR-1855 e OR-1896 são ligeiramente mais prolongadas nos indivíduos com insuficiência hepática moderada.

Análise farmacocinética populacional: uma análise populacional não mostrou efeitos da idade, origem étnica ou sexo sobre a farmacocinética da levosimendana. Entretanto, a mesma análise revelou que o volume de distribuição e o clearance total dependem do peso.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Simdax® (levosimendana) é contraindicado a pacientes com:

- hipersensibilidade a levosimendana ou a qualquer um dos excipientes da fórmula;
- hipotensão grave;
- taquicardia (vide **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**);
- obstruções mecânicas importantes que afetem o preenchimento e/ou o esvaziamento ventricular;
- comprometimento renal grave (clearance de creatinina menor do que 30 mL/min);
- comprometimento hepático grave;
- histórico de *Torsades de Pointes*.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano: este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O efeito hemodinâmico de levosimendana, que pode ser mais pronunciado no início do tratamento, pode provocar um decréscimo na pressão sanguínea sistólica ou diastólica, portanto, Simdax® (levosimendana) deve ser utilizado com cuidado em pacientes com baixa pressão sanguínea sistólica ou diastólica ou pacientes com risco de episódios de hipotensão. Recomendam-se regimes de dose mais conservadores a estes pacientes.

O médico deve adequar a dose e duração da terapia às condições e resposta do paciente.

Hipovolemia grave deve ser corrigida antes da infusão de Simdax® (levosimendana). Se forem observadas alterações excessivas na pressão sanguínea ou na frequência cardíaca, a taxa de infusão deve ser reduzida ou descontinuada.

A duração exata de todos os efeitos hemodinâmicos não foi determinada. Entretanto, os efeitos hemodinâmicos geralmente duram 7 a 10 dias. Isto se deve, em parte, à presença de metabólitos ativos, que alcançam suas concentrações plasmáticas máxima cerca de 48 horas após a interrupção da infusão. O monitoramento não invasivo, por pelo menos 4 a 5 dias, após o final da infusão é recomendado. Interações com a eliminação de metabólitos ativos poderiam provocar efeitos hemodinâmicos mais pronunciados e prolongados (vide **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**). É recomendado continuar o monitoramento até que a redução da pressão arterial atinja seu máximo e a pressão arterial comece a aumentar novamente, e pode ser necessário mais de 5 dias se houver qualquer sinal de queda contínua da pressão arterial, mas pode ser menor que 5 dias se o paciente é clinicamente estável. Em pacientes com comprometimento renal ou hepático leve a moderado, pode ser necessário o monitoramento por um período estendido.

Simdax® (levosimendana) deve ser utilizado com cautela e sob monitoração cuidadosa por ECG em pacientes com isquemia coronariana em andamento, intervalo QTc longo de qualquer etiologia, ou quando administrado concomitantemente com produtos medicinais que prolongam o intervalo QTc (vide **SUPERDOSE**).

A infusão de Simdax® (levosimendana) deve ser realizada cuidadosamente em pacientes com taquicardia, fibrilação atrial com resposta ventricular rápida ou arritmia com potencial risco de morte.

De acordo com práticas médicas atuais, durante o tratamento devem ser monitorados o ECG, a pressão

sanguínea e a frequência cardíaca. O débito urinário deve ser avaliado. Recomenda-se o monitoramento desses parâmetros por pelo menos três dias depois do término da infusão ou até que o paciente esteja clinicamente estável. Em pacientes com comprometimento renal ou hepático leve a moderado, o monitoramento é recomendado por pelo menos cinco dias.

A levosimendana deve ser usada com cautela em pacientes com comprometimento renal ou hepático leve a moderado. Apenas dados limitados estão disponíveis em pacientes com comprometimento da função renal. A insuficiência renal ou hepática pode levar ao acúmulo do metabólito, que pode resultar em efeitos hemodinâmicos mais acentuados e prolongados.

A infusão de Simdax® (levosimendana) pode produzir uma diminuição da concentração de potássio sérico. Por isso, baixas concentrações de potássio sérico devem ser corrigidas antes da administração de Simdax® (levosimendana) e também devem ser monitoradas durante o tratamento. Assim como para outros produtos medicamentosos para insuficiência cardíaca, as infusões de Simdax® (levosimendana) podem ser acompanhadas de diminuições nas taxas de hemoglobina e hematócrito e deve-se ter cautela em relação a pacientes com doença cardiovascular isquêmica e anemia concomitante.

Há experiência limitada com administrações repetidas de Simdax® (levosimendana).

O uso de Simdax® (levosimendana) em choque cardiogênico não foi estudado.

Não existem informações disponíveis sobre o uso de Simdax® (levosimendana) nos seguintes distúrbios: cardiomiopatia restritiva, cardiomiopatia hipertrófica, insuficiência grave da válvula mitral, ruptura cardíaca, tamponamento cardíaco e infarto ventricular direito.

Existe experiência limitada disponível sobre o uso de Simdax® (levosimendana) em insuficiência cardíaca grave em pacientes que aguardam transplante cardíaco.

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo "torsades de pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita).

Carcinogênese, mutagênese e fertilidade: estudos convencionais sobre a toxicidade geral e a genotoxicidade não revelaram perigo especial para humanos no uso em curto prazo. Em estudos animais, a levosimendana não foi teratogênica, mas produziu uma redução generalizada no grau de ossificação dos fetos de rato e coelho com desenvolvimento anômalo do osso supraoccipital em coelhos. Quando administrado antes e durante o início da gestação, a levosimendana diminuiu o número de corpos lúteos, implantações e filhotes por cria, aumentando o número de reabsorções espontâneas e perdas pós-implantação em ratas fêmeas. Esses efeitos foram observados sob níveis de exposição clínica.

Cuidados e advertências para populações especiais:

Uso em idosos: Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes idosos.

Uso em crianças: Simdax® (levosimendana) não deve ser administrado em crianças e adolescentes, pois há experiências muito limitadas sobre seu uso em pacientes com idade inferior a 18 anos de idade (vide **ADVERTÊNCIA E PRECAUÇÕES** e **FARMACOCINÉTICA**).

Insuficiência renal: Simdax® (levosimendana) deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência renal leve a moderada e não deve ser usado em pacientes com insuficiência renal grave (clearance da creatinina menor do que 30 mL/min) (vide **CONTRAINDICAÇÕES, ADVERTÊNCIA E PRECAUÇÕES** e **FARMACOCINÉTICA**).

Insuficiência Hepática: Simdax® (levosimendana) deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada e não deve ser usado em pacientes com insuficiência hepática grave (vide **CONTRAINDICAÇÕES, ADVERTÊNCIA E PRECAUÇÕES** e **FARMACOCINÉTICA**).

Uso na gravidez: não há experiência no uso de levosimendana em mulheres grávidas. Estudos com animais demonstraram efeitos tóxicos sobre a reprodução (vide **Carcinogênese, mutagênese e**

fertilidade). Portanto, Simdax® (levosimendana) somente deve ser usado em mulheres grávidas se os possíveis benefícios justificarem os possíveis riscos ao feto.

Categoria de risco: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso na lactação: dados de pós-comercialização em mulheres lactantes indicam que os metabólitos ativos de levosimendana OR-1896 e OR-1855 são excretados no leite materno e foram detectados no leite por pelo menos 14 dias após o início da infusão de levosimendana por 24 horas. Mulheres recebendo levosimendana não devem amamentar de forma a evitar potenciais efeitos adversos cardiovasculares no lactente.

Este medicamento contém 98% de álcool (etanol) e pode causar intoxicação.

Este medicamento contém 3925 mg de álcool (etanol anidro) em cada frasco-ampola de 5 mL, equivalente a aproximadamente 98% em volume. A quantidade em um frasco-ampola de 5 mL é equivalente a 99,2 mL de cerveja ou 41,3 mL de vinho.

Esse medicamento pode ser prejudicial para quem sofre de alcoolismo. Adicionalmente, essa quantidade deve ser levada em consideração em mulheres grávidas ou amamentando, crianças e grupos de alto risco, como pacientes com doença hepática ou epilepsia. A quantidade de álcool neste medicamento pode alterar os efeitos de outros medicamentos. Uma vez que este medicamento é normalmente administrado lentamente ao longo de 24 horas, os efeitos do álcool podem ser reduzidos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As interações medicamentosas por potencial de significância clínica são apresentadas a seguir:

- A infusão de Simdax® (levosimendana) pode ser feita em pacientes recebendo agentes betabloqueadores sem perda de eficácia.

- Uma possível interação entre os metabólitos ativos OR-1855 e OR-1896 e outras drogas com efeitos hemodinâmicos poderia levar a efeitos hemodinâmicos mais acentuados e prolongados. A duração deste efeito poderia ser maior do que 7-9 dias, o que é normalmente observado após uma infusão de Simdax® (levosimendana).

A levosimendana demonstrou *in vitro* ser um inibidor do CYP2C8 e, assim, não pode ser descartado que a levosimendana pode aumentar a exposição de fármacos administrados concomitantemente que são metabolizados principalmente pelo CYP2C8. Portanto, a coadministração de levosimendana com substratos sensíveis do CYP2C8, como loperamida, pioglitazona, repaglinida e enzalutamida, deve ser evitada sempre que possível.

- O tratamento concomitante com captopril não afetou a farmacocinética ou hemodinâmica da levosimendana. Nenhuma interação farmacocinética foi observada numa análise populacional de pacientes que estavam recebendo digoxina e infusão de Simdax® (levosimendana).

- A coadministração de mononitrato de isossorbida e levosimendana em voluntários sadios resultou em potencialização significativa da resposta hipotensora ortostática.

É limitada também a experiência do uso concomitante de agentes vasoativos, incluindo agentes inotrópicos (exceto digoxina).

O potencial risco/benefício deve ser avaliado para cada paciente. De acordo com as práticas médicas atuais, Simdax® (levosimendana) deve ser usado com precaução quando utilizado com outras drogas vasoativas intravenosas devido ao potencial aumento do risco de hipotensão.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Simdax[®] (levosimendana) deve ser mantido sob refrigeração, de 2 e 8°C. Não congelar.

Prazo de validade: Se armazenado nas condições indicadas, o medicamento se manterá próprio para utilização pelo prazo de validade de 24 meses, a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após a diluição

O uso por 24 horas, a 25°C, demonstrou estabilidade físico-química. Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser usado imediatamente; caso contrário, o tempo de uso e as condições de armazenamento pré-infusão são de responsabilidade do profissional que utiliza o produto. O tempo de armazenagem e de uso após a diluição nunca deve exceder 24 horas.

Após preparo, este medicamento pode ser utilizado em até 24 horas.

Características físicas e organolépticas

Simdax[®] (levosimendana) é uma solução límpida de coloração amarela, para diluição antes da administração. A cor da solução pode modificar-se para laranja durante o armazenamento, mas essa alteração não comprometerá na potência e o produto poderá ser utilizado até a data de validade indicada, se as instruções de armazenamento foram seguidas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Simdax[®] (levosimendana) deve ser administrado somente nas dependências hospitalares, onde se encontram disponíveis instalações de monitoramento adequadas, e por profissionais com experiência no uso de agentes inotrópicos.

Não é conhecido o risco de uso de Simdax[®] (levosimendana) por via de administração não recomendada. Deste modo, recomenda-se que Simdax[®] (levosimendana) só seja utilizado por via intravenosa.

Simdax[®] (levosimendana) solução concentrada para infusão 2,5 mg/mL deve ser diluído antes da administração.

Simdax[®] (levosimendana) solução concentrada para infusão 2,5 mg/mL destina-se apenas a dose única. Como para todos os medicamentos de uso parenteral, inspecione a solução que deve estar visualmente livre de partículas e descoloração antes da administração.

A infusão deverá ser administrada apenas por via intravenosa, podendo ser utilizada via periférica ou central.

Posologia

A dose e a duração do tratamento devem ser individualizadas de acordo com o quadro clínico do paciente e com sua resposta. A dose máxima diária teórica é de 0,3 mg/kg.

Como a diminuição excessiva da pressão de enchimento cardíaco pode limitar a resposta à levosimendana, hipovolemia grave deve ser corrigida antes da infusão de levosimendana, através da administração de fluidos parenterais.

A administração de Simdax[®] (levosimendana) deve ser iniciada com uma dose inicial de 6 a 12 µg/kg, infundidos durante 10 minutos, seguida por uma infusão contínua de 0,1 µg/kg/min.

A dose inicial mais baixa de 6 µg/kg é recomendada a pacientes que fazem uso de vasodilatadores intravenosos concomitantes, inotrópicos ou ambos no início da infusão.

Doses mais elevadas dentro dessa faixa posológica produzirão uma resposta hemodinâmica mais acentuada, mas podem estar associadas com uma incidência transitória aumentada de reações adversas. A resposta do paciente deve ser avaliada com a dose de ataque ou dentro dos 30 ou 60 minutos de período de

ajuste da dose e conforme indicação clínica. Se a resposta for julgada excessiva (hipotensão, taquicardia), o índice de infusão deverá ser diminuído para 0,05 µg/kg/min, ou a infusão deve ser descontinuada (vide **ADVERTÊNCIA E PRECAUÇÕES**). Se a dose inicial for tolerada e um maior efeito hemodinâmico for necessário, o índice de infusão pode ser aumentado para 0,2 µg/kg/min.

A duração recomendada da infusão em pacientes com descompensação aguda de insuficiência cardíaca crônica grave é de 24 horas. Nenhum sinal de desenvolvimento de tolerância ou fenômenos de rebote foi observado após a descontinuação da infusão de Simdax® (levosimendana). Os efeitos hemodinâmicos persistem por pelo menos 24 horas e podem ser notados até 9 dias após a descontinuação de uma infusão durante 24 horas.

Simdax® 2,5 mg/mL para infusão não deve ser diluído em uma concentração superior a 0,05 mg/mL, conforme as instruções a seguir, caso contrário, pode ocorrer opalescência e precipitação.

Para preparar a infusão 0,05 mg/mL, misturar 10 mL de Simdax® (levosimendana) solução injetável concentrada para infusão 2,5 mg/mL com 500 mL de solução glicosada 5%. O volume total será de 510 mL.

A tabela seguinte oferece os índices detalhados de infusão tanto para a dose inicial, quanto para a de manutenção de uma preparação de infusão de Simdax® (levosimendana) **0,05 mg/mL**:

Peso do paciente (kg)	Dose inicial infundida durante 10 minutos (mL/h)		Índice de infusão contínua (mL/h)		
	6 µg /kg	12 µg /kg	0,05 µg/kg/min	0,1 µg/kg/min	0,2 µg/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

Para preparar a infusão 0,025 mg/mL, misturar 5 mL de Simdax® (levosimendana) solução injetável concentrada para infusão 2,5 mg/mL com 500 mL de solução glicosada 5 %. O volume final será de 505 mL.

A tabela seguinte oferece os índices detalhados de infusão tanto para a dose inicial, quanto para a de manutenção de uma preparação de infusão Simdax® (levosimendana) **0,025 mg/mL**:

Peso do paciente (kg)	Dose inicial infundida durante 10 minutos (mL/h)		Índice de infusão contínua (mL/h)		
	6 µg /kg	12 µg /kg	0,05 µg /kg/min	0,1 µg /kg/min	0,2 µg /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

Não foram observadas incompatibilidades da levosimendana com os medicamentos a seguir em cateteres intravenosos conectados:

furosemida 10 mg/mL

digoxina 0,25 mg/mL

nitroglicerina 0,1 mg/mL

Este produto não deve ser misturado com outros produtos ou diluentes, exceto os declarados acima.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em estudos clínicos de insuficiência cardíaca controlados com placebo (programa “REVIVE”), 53% dos pacientes apresentaram reações adversas, tendo sido as mais frequentes taquicardia ventricular, hipotensão e dor de cabeça.

Em estudos clínicos de insuficiência cardíaca controlados com dobutamina (programa “SURVIVE”), 18% dos pacientes apresentaram reações adversas, tendo sido as mais frequentes taquicardia ventricular, fibrilação atrial, hipotensão, extrassístoles ventriculares, taquicardia e dor de cabeça.

As reações adversas observadas em 1% ou mais dos pacientes durante os estudos clínicos estão descritas a seguir.

Se a incidência de algum evento particular em um estudo clínico individual tiver sido maior do que o observado nos outros estudos, a maior incidência é reportada a seguir.

Os eventos considerados pelo menos possivelmente relacionados a Simdax® (levosimendana) são mostrados por frequência utilizando a convenção: reação muito comum (> 1/10), reação comum (> 1/100, e < 1/10).

Reação muito comum (> 1/10): dor de cabeça, taquicardia ventricular, hipotensão.

Reação comum (> 1/100, e ≤ 1/10): hipocalcemia, insônia, tontura, fibrilação atrial, taquicardia, extrassístoles ventriculares, insuficiência cardíaca, isquemia miocárdica, extrassístoles, náusea, vômitos, constipação, diarreia, diminuição da hemoglobina.

Desconhecida: Hipersensibilidade.

Reações adversas Pós-comercialização:

Na experiência pós-comercialização, fibrilação ventricular foi relatada em pacientes que estão fazendo uso de levosimendana.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da ANVISA.

10. SUPERDOSE

A superdosagem de Simdax® (levosimendana) pode induzir hipotensão e taquicardia. Em estudos clínicos com levosimendana, a hipotensão foi tratada com sucesso com vasopressores (ex., dopamina em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva e noradrenalina em pacientes após cirurgia cardíaca).

Doses altas (iguais ou acima de 0,4 µg/kg/min) e infusões de mais de 24 horas aumentam a frequência cardíaca e estão algumas vezes associadas ao prolongamento do intervalo QTc. No caso de superdosagem com Simdax® (levosimendana), devem ser realizados monitoramento contínuo do ECG, determinações repetidas dos eletrólitos séricos e monitoramento hemodinâmico invasivo. A superdosagem com Simdax® (levosimendana) leva a maiores concentrações plasmáticas do metabólito ativo, o que pode conduzir a um efeito mais pronunciado e mais prolongado sobre a frequência cardíaca, necessitando de correspondente

extensão no período de observação.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisa de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro 1.0974.0246

Produzido por:

Orion Corporation, ORION PHARMA
Espoo - Finlândia

Importado e registrado por:

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.
Av. Paulo Ayres, 280
Taboão da Serra, SP
CEP: 06767-220
CNPJ 49.475.833/0001-06

SAC 0800 724 6522

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE



Histórico de alterações do texto de bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
NA	NA	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	3. Quando não devo usar este medicamento?	VP	Solução injetável 2,5 mg/mL: embalagem com 1 frasco- ampola de 5 mL.
19/12/2025	1627403/25-6	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 9. Reações AdversasDIZERES LEGAIS	VP / VPS	Solução injetável 2,5 mg/mL: embalagem com 1 frasco- ampola de 5 mL.
27/05/2024	0705880/24-9		11/01/2022	0139938/22-1	11315 - Alteração de texto de bula por	29/04/2024	3. Quando não devo usar este medicamento?	VP / VPS	Solução injetável 2,5 mg/mL:

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12			avaliação de dados clínicos - GESEF		4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas		embalagem com 1 frasco- ampola de 5 mL.
	0139938/22-1	11315 - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 5. Advertências e precauções	VP / VPS	Solução injetável 2,5 mg/mL: embalagem com 1 frasco- ampola de 5 mL.
17/12/2021	--	10451 – NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula –	N/A	N/A	N/A	N/A	5. Advertências e Precauções 6. Interações Medicamentosas	VP / VPS	Solução injetável 2,5 mg/mL: embalagem

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		publicação no Bulário RDC 60/12					4. O que devo saber antes de usar este medicamento?		com 1 frasco-ampola de 5 mL.
02/12/2020		10451 – NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 2. Resultados de Eficácia 5. Advertências e Precauções 8. Posologia e Modo de Usar 9. Reações Adversas	VP / VPS	Solução injetável 2,5 mg/mL: embalagem com 1 frasco-ampola de 5 mL .
10/01/2018	0020270/18-3	10458 – NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Versão Inicial	VP / VPS	Solução injetável 2,5 mg/mL: embalagem com 1 frasco-ampola de 5 mL