

**SIMDAX[®]**
levosimendana**IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:****Formas Farmacêuticas, vias de administração e apresentações:**

SIMDAX[®] (levosimendana) 2,5 mg/mL: embalagens com 1 frasco-ampola de 5 mL (Lista nº M974) – Via intravenosa.

USO ADULTO**Composição:**

Cada mL contém:

levosimendana. 2,5 mg

Excipientes: polividona, ácido cítrico e etanol.

Volume líquido por unidade: 5 mL

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:**

Descrição: a levosimendana, substância ativa de SIMDAX[®] solução concentrada para infusão 2,5 mg/mL, é membro de uma nova classe de agentes cardiotônicos, os sensibilizadores de cálcio, que aumentam a contratilidade cardíaca pela intensificação da sensibilidade do coração ao cálcio. Como resultado, a levosimendana produz efeitos inotrópicos positivos que são independentes dos receptores beta ou AMP-cíclico. 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 C₁₄H₁₂N₆O. 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. A solução injetável de SIMDAX[®] (levosimendana) é límpida, amarela ou laranja para diluição antes da administração.

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 sadios 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 mcg/kg) e infusão contínua (0,05 a 0,2 mcg/kg/min). Comparado com placebo, levosimendana aumenta o débito cardíaco, o volume sistólico, a fração de ejeção e a frequência cardíaca e reduz a pressão sistólica e diastólica sangüínea, pressão capilar pulmonar, pressão atrial direita e resistência vascular periférica.

A levosimendana gera, na faixa de dosagem recomendada, um metabólito terapeuticamente ativo que produz efeitos hemodinâmicos semelhantes aos da levosimendana. Estes efeitos duram por até 7 a 9 dias após a descontinuação de uma infusão de 24 horas de SIMDAX® (levosimendana). A infusão de SIMDAX® (levosimendana) aumenta o fluxo sangüíneo 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 catecolamina nos índices de infusão recomendados.

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. A ligação à proteína do metabólito ativo (OR-1896) é de 40%.



Metabolismo: grande parte da levosimendana é 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. Estudos *in vitro* demonstraram que a levosimendana poderia apresentar um efeito inibidor leve da CYP2D6 (K_i : 5 μ M), entretanto levosimendana, OR-1855 e 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 ou CYP2D6. Os resultados dos estudos de interação medicamentosa em seres humanos com varfarina, felodipina e itraconazol confirmaram que a levosimendana não inibe CYP3A4 nem CYP2C9.

Eliminação e excreção: a depuração é de cerca de 3,0 mL/min/kg e a meia-vida é de cerca de 1 hora. Mais de 95% da dose é excretada em uma semana como metabólitos inativos. OR-1896 é principalmente excretado na urina como OR-1896 ou OR-1855 e como seus derivados hidroxilados e conjugados. 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. O pico da concentração plasmática é alcançado aproximadamente 48 horas após o término da infusão. As meias-vidas de eliminação dos metabólitos são cerca de 75-80 horas.

Populações Especiais:

Crianças: 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 do metabólito ativo não foi investigada em crianças. SIMDAX[®] (levosimendana) não deve ser administrado em crianças.

Insuficiência Renal: a farmacocinética da levosimendana é semelhante em voluntários saudáveis e indivíduos com insuficiência renal leve a moderada. O efeito da hemodiálise sobre a farmacocinética da levosimendana não foi determinado. Os dados da farmacocinética do metabólito ativo na insuficiência renal são limitados.

Insuficiência Hepática: a eliminação da levosimendana é levemente reduzida em pacientes com insuficiência hepática leve devido à cirrose. O efeito da insuficiência hepática moderada a grave sobre a farmacocinética da levosimendana não foi avaliado. A farmacocinética do metabólito ativo não foi investigada na insuficiência hepática.



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 a depuração total dependem do peso.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos Clínicos: 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 avaliados no seguinte estudo clínico randomizado, duplo-cego e multicêntrico:

PROGRAMA “REVIVE”

REVIVE I

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 entre os pacientes tratados com SIMDAX[®] (levosimendana), em relação ao placebo, associado aos cuidados médicos padrão.

REVIVE II

Um estudo duplo-cego, placebo-controlado em 600 pacientes em que foi administrado uma dose 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 forneceram um benefício no status clínico em pacientes com ICAD que permaneceram com dispnéia após terapia intravenosa com diurético.

O programa clínico REVIVE foi planejado para comparar a eficácia da adição da levosimendana sobre o tratamento padrão com placebo mais terapia padrão para insuficiência cardíaca aguda descompensada.

Os critérios de inclusão no estudo foram pacientes hospitalizados com ICAD, contração ventricular esquerda inferior ou igual a 35% nos 12 meses que precederam a randomização e dispnéia em repouso. Todas as terapias 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 tiveram 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: seis horas, 24 horas e cinco dias.

O peptídeo natriurético tipo B sofreu uma significativa redução em comparação ao placebo e padrões comuns de terapia, durante os tratamentos por 24 horas ou cinco dias.

O grupo de estudo administrando levosimendana por 90 dias apresentou um ligeiro aumento, embora não estatisticamente significativo, na taxa de mortalidade, em comparação com o grupo controle (15% vs 12%).

Análises posteriores identificaram a pressão arterial sistólica < 100 mmHg ou pressão arterial diastólica < 60 mmHg como fatores que aumentaram o risco de mortalidade.

“SURVIVE”

Estudo multicêntrico duplo-cego, 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 resposta 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), como eram os pacientes necessitados de ventilação mecânica. Aproximadamente 90% dos pacientes entraram no estudo devido à dispnéia 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 para 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 beta-bloqueadores. Em ambos os grupos de tratamento, pacientes com baixa pressão arterial apresentaram maiores taxas de mortalidade em comparação àqueles com maior pressão arterial.

“LIDO”

A levosimendana demonstrou aumentar o débito cardíaco e volume sistólico



e diminuir 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 $2,5 \text{ L/min/m}^2$, pressão do capilar pulmonar (PCWP) maior do que 15 mmHg) e com necessidade de suporte inotrópico, receberam levosimendana (dose de ataque de $24 \mu\text{g/kg}$ durante 10 minutos seguida de infusão contínua de 0,1 a $0,2 \mu\text{g/kg/min}$) ou dobutamina (5 a $10 \mu\text{g/kg/min}$) durante 24 horas. A etiologia da insuficiência cardíaca era isquêmica em 47% dos pacientes; 45% tinham cardiomiopatia dilatada idiopática. Setenta e seis por cento dos pacientes tinham dispnéia 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 PCWP 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 ($p=0,025$). Sessenta e oito por cento dos pacientes sintomáticos apresentaram melhora nas pontuações de dispnéia 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.

“RUSSLAN”

Num 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 relacionado à levosimendana sobre a sobrevivência até 6 meses foi observado, numa análise retrospectiva dos estudos LIDO e RUSSLAN.

Maiores informações sobre os resultados de eficácia estão disponíveis em referências bibliográficas.

Referências Bibliográficas:

Caso haja interesse em conhecer as referências bibliográficas e/ou estudos clínicos disponíveis para este medicamento, por favor entre em contato com



nosso Serviço de Atendimento ao Consumidor – Abbott Center através do telefone 0800 7031050.

INDICAÇÕES:

SIMDAX[®] (levosimendana) é indicado 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 considerado apropriado.

CONTRA-INDICAÇÕES:

SIMDAX[®] (levosimendana) é contra-indicado a pacientes com hipersensibilidade a levosimendana ou qualquer um dos excipientes da fórmula, assim como a pacientes com hipotensão grave, taquicardia (ver Advertências e Farmacologia Clínica) e obstruções mecânicas importantes que afetem o preenchimento e/ou o esvaziamento ventricular. SIMDAX[®] (levosimendana) é contra-indicado a pacientes com comprometimento renal grave (clearance de creatinina menor do que 30 mL/min), comprometimento hepático grave e histórico de *Torsades de Pointes*.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO:

SIMDAX[®] (levosimendana) deve ser mantido sob refrigeração, de 2 a 8°C. Não congelar. A cor do concentrado pode se tornar laranja durante o armazenamento, mas não há perda de potência e o produto pode ser usado até o prazo de validade indicado, se as instruções de armazenamento tiverem sido seguidas.

Método de Administração

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.

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

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%.

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%.

Inspecione o conteúdo do frasco-ampola antes do uso, verificando se há



material particulado ou descoloração. Não utilize o produto se houver partículas presentes na solução.

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

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.

Via de administração: vide item “Posologia”.

POSOLOGIA

A dose e a duração do tratamento devem ser individualizadas de acordo com o quadro clínico do paciente e com sua resposta.

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 deve ser descontinuada. 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.

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%.

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 %.

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

Os seguintes medicamentos podem ser administrados simultaneamente a SIMDAX[®] (levosimendana) em cateteres intravenosos conectados:

furosemda 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.

ADVERTÊNCIAS

Como efeito hemodinâmico inicial de levosimendana, pode haver decréscimo na pressão sanguínea sistólica ou diastólica, portanto, levosimendana deve ser utilizada 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 esses pacientes.

O médico deve adequar a dose e duração da terapia às condições e resposta do paciente (ver POSOLOGIA, INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS e CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

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.

Efeitos hemodinamicamente favoráveis sobre o débito cardíaco e sobre a pressão capilar pulmonar de cunha persistem por pelo menos 24 horas após a descontinuação de uma infusão (de 24 horas). A duração exata de todos os efeitos hemodinâmicos não foi determinada. Entretanto, os efeitos sobre a pressão sanguínea geralmente duram por 3 a 4 dias e os efeitos sobre a frequência cardíaca, de 7 a 9 dias. Isto se deve, em parte, à presença de um metabólito ativo, que alcança sua concentração plasmática máxima cerca de 48 horas depois do término da infusão. Interações com a eliminação do metabólito ativo não podem ser previstas e poderiam levar a um efeito mais pronunciado e prolongado sobre a frequência cardíaca (ver



INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). É recomendado o monitoramento não invasivo por pelo menos 3 dias após o 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 5 dias.

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 (ver SUPERDOSAGEM).

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 sangüínea 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.

Há experiência limitada com administrações repetidas de SIMDAX[®] (levosimendana). 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.

Em um dos estudos clínicos, uma dose de ataque mais baixa (6 µg/kg) foi administrada com agentes vasoativos concomitantes no início do tratamento.

A levosimendana deve ser usada com cautela em pacientes com comprometimento renal ou hepático leve a moderado. A eliminação do metabólito ativo não foi investigada em pacientes com comprometimento da função hepática e existem apenas dados limitados sobre estes pacientes. A insuficiência renal ou hepática pode levar ao acúmulo do metabólito, o que pode resultar num efeito mais acentuado e prolongado sobre a frequência cardíaca (ver **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**).

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.

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.

Não há experiência sobre o uso de SIMDAX[®] (levosimendana) em crianças e adolescentes abaixo de 18 anos de idade.

Existe experiência limitada disponível sobre o uso de SIMDAX[®] (levosimendana) em pacientes com insuficiência cardíaca após cirurgia e insuficiência cardíaca grave em pacientes que aguardam transplante cardíaco.

Disfunção renal e/ou hepática: SIMDAX[®] (levosimendana) deve ser usado com cautela em pacientes com comprometimento renal ou hepático (ver **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**).

Crianças: SIMDAX[®] (levosimendana) não deve ser administrado em crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade.

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 ratos fêmeas. Esses efeitos foram observados sob níveis de exposição clínica.

Em estudos animais, a levosimendana foi excretada no leite materno.

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.

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



Ver item “Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco” para ajuste de dose em pacientes idosos e cuidados na gravidez.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO:

Uso em idosos: uma análise populacional não mostrou efeitos da idade, origem étnica ou sexo sobre a farmacocinética de levosimendana. Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes idosos.

Uso em crianças: SIMDAX[®] (levosimendana) não deve ser administrada em crianças e adolescentes menores de 18 anos.

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) (ver **CONTRA-INDICAÇÕES, ADVERTÊNCIAS e CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**).

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 (ver **CONTRA-INDICAÇÕES, ADVERTÊNCIAS e CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**).

Gravidez: não há experiência no uso de levosimendana em mulheres grávidas. Estudos com animais demonstraram efeitos tóxicos sobre a reprodução (ver **ADVERTÊNCIAS**). Portanto, levosimendana somente deve ser usada em mulheres grávidas se os possíveis benefícios justificarem os possíveis riscos ao feto.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Lactação: não se sabe se a levosimendana é excretada no leite humano. Portanto, mulheres recebendo levosimendana não devem amamentar.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

De acordo com as práticas médicas atuais, SIMDAX[®] (levosimendana) a deve ser utilizado com cautela quando administrada concomitantemente com outras drogas vasoativas intravenosas, devido a um potencial aumento



do risco de hipotensão (ver ADVERTÊNCIAS).

Estudos *in vitro* utilizando microssoma do fígado mostraram que SIMDAX[®] (levosimendana) aparentemente não causa significativa interação com agentes metabolizados pelas enzimas do citocromo P450 (CYP) devido à baixa afinidade aparente pelas várias isoformas do CYP.

A eliminação do metabólito ativo OR – 1806 não foi completamente avaliada. Uma possível interação poderia levar a um efeito mais pronunciado e prolongado sobre a frequência cardíaca. A duração deste efeito poderia ser maior do que 7-9 dias, o que é normalmente observado após uma infusão de SIMDAX[®] (levosimendana).

Nenhuma interação farmacocinética foi observada numa análise populacional de pacientes que estavam recebendo digoxina e infusão de SIMDAX[®] (levosimendana). A infusão de SIMDAX[®] (levosimendana) pode ser feita em pacientes recebendo agentes beta-bloqueadores sem perda de eficácia. A co-administração de mononitrato de isossorbida e levosimendana em voluntários sadios resultou em potencialização significativa da resposta hipotensora ortostática.

REAÇÕES ADVERSAS:

Em estudos clínicos de insuficiência cardíaca controlados com placebo (programa “REVIVE”), 53% dos pacientes tiveram 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. A tabela abaixo descreve as reações adversas observadas em 1% ou mais dos pacientes durante os estudos clínicos.

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 na tabela.

Os eventos considerados pelo menos possivelmente relacionados a SIMDAX[®] (levosimendana) são mostrados por sistema e frequência utilizando a convenção: muito comum (maior ou igual a 1/10), comum (maior ou igual a 1/100, menor do que 1/10).

Tabela 1:
Sumário de reações adversas



Sistema	Frequência	Termo Preferido
Desordens do metabolismo e nutrição	Comum	Hipocalcemia
Desordens psiquiátricas	Comum	Insônia
Desordens do sistema nervoso	Muito comum Comum	Dor de Cabeça Vertigem
Desordens cardíacas	Muito comum	Taquicardia Ventricular
	Comum	Fibrilação Atrial Taquicardia Extrassístoles Ventriculares Insuficiência cardíaca Isquemia miocárdica Extrassístoles
Desordens vasculares	Muito comum	Hipotensão
Desordens gastrointestinais	Comum	Náusea Constipação Diarréia Vômito
Laboratório	Comum	Diminuição da Hemoglobina

SUPERDOSAGEM

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 adrenalina em pacientes após cirurgia cardíaca). Diminuições excessivas nas pressões cardíacas de preenchimento podem limitar a resposta a levosimendana e podem ser tratadas com fluidos parenterais. Doses altas (iguais ou acima de 0,4 mcg/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.



ARMAZENAGEM

SIMDAX[®] (levosimendana) deve ser mantido sob refrigeração, de 2 a 8°C. Não congelar. A cor do concentrado pode se tornar laranja durante o armazenamento, mas não há perda de potência e o produto pode ser usado até o prazo de validade indicado, se as instruções de armazenamento tiverem sido seguidas.

Prazo de validade

Se armazenado nas condições indicadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 36 meses, a partir da data de fabricação impressa na embalagem externa.

MS: 1.0553.0255

Farm. Resp.: Ana Paula Antunes Azevedo
CRF-RJ nº 6572

Fabricado por: Orion Corporation, ORION PHARMA
Espoo - Finlândia

Importado por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Estrada dos Bandeirantes, 2400 – Rio de Janeiro - RJ.
CNPJ nº 56.998.701/0012-79
INDÚSTRIA BRASILEIRA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Nº do lote, data de fabricação e validade: vide rótulo e cartucho.

ABBOTT CENTER
Central Interativa
0800 7031050
www.abbottbrasil.com.br

ABBOTT CENTER
Central Interativa
0800 7031050
www.abbottbrasil.com.br