

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Simdax 2,5 mg/ml concentrado para solução para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de concentrado contém 2,5 mg de levossimendano.
Um frasco de 5 ml contém 12,5 mg de levossimendano.

Excipiente com efeito conhecido: Etanol.

Este medicamento contém 785 mg/ml de etanol (álcool).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão.

O concentrado é uma solução transparente amarela ou laranja para diluição antes da administração.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Simdax é indicado no tratamento a curto prazo da insuficiência cardíaca grave crónica com descompensação aguda (ADHF) em situações nas quais a terapêutica convencional não é suficiente e nos casos em que o suporte inotrópico é considerado adequado (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Simdax destina-se exclusivamente a uso hospitalar. Deve ser administrado em meio hospitalar onde estão disponíveis meios de monitorização e experiência com o uso de fármacos inotrópicos.

Posologia

A dose e a duração do tratamento devem ser individualizadas de acordo com o estado clínico e a resposta do doente.

O tratamento deve ser iniciado com uma dose de carga de 6 a 12 microgramas/kg perfundida durante 10 minutos, seguida por uma perfusão contínua de 0,1 microgramas/kg/min (ver secção 5.1). Nos doentes tratados com vasodilatadores intravenosos ou inotrópicos concomitantes ou ambos, recomenda-se a dose de carga mais baixa de 6 microgramas/kg, no início da perfusão. Doses de carga mais

elevadas dentro deste limite produzirão uma resposta hemodinâmica mais forte mas podem estar associadas a uma incidência aumentada transitória de reações adversas. A resposta do doente deve ser avaliada com a dose de carga ou no período de 30 a 60 minutos após o ajuste da dose e quando clinicamente indicado. Se a resposta for considerada excessiva (hipotensão, taquicardia), a taxa de perfusão pode ser reduzida para 0,05 microgramas/kg/min ou suspensa (ver secção 4.4). Se a dose inicial for tolerada e se for necessário um efeito hemodinâmico aumentado, a taxa de perfusão pode ser aumentada para 0,2 microgramas/kg/min.

A duração recomendada da perfusão em doentes com insuficiência cardíaca crónica grave com descompensação aguda é de 24 horas. Não se observaram quaisquer sinais de desenvolvimento de tolerância ou fenómeno de ressalto após a suspensão da perfusão de Simdax. Os efeitos hemodinâmicos persistem durante pelo menos 24 horas e podem ser observados até 9 dias após a suspensão de uma perfusão de 24 horas (ver secção 4.4).

É limitada a experiência com a administração repetida de Simdax. É limitada a experiência com o uso concomitante de fármacos vasoativos, incluindo fármacos inotrópicos (exceto digoxina). No programa REVIVE foi administrada uma dose de carga mais baixa (6 microgramas/kg) com os fármacos vasoativos concomitantes iniciais (ver secções 4.4, 4.5 e 5.1).

Monitorização do tratamento

De acordo com a prática clínica atual, o ECG, a pressão arterial e a frequência cardíaca devem ser monitorizados durante o tratamento e o débito urinário deve ser determinado. Recomenda-se a monitorização destes parâmetros durante pelo menos 3 dias após terminada a perfusão ou até que o doente esteja clinicamente estável (ver secção 4.4). Em doentes com insuficiência hepática ou renal, ligeira ou moderada, recomenda-se monitorização durante pelo menos 5 dias.

Idosos

Não é necessário qualquer ajustamento da dose nos doentes idosos.

Insuficiência renal

Simdax deve ser utilizado com precaução nos doentes com insuficiência renal ligeira a moderada. Simdax não deve ser usado em doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min) (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

Insuficiência hepática

Simdax deve ser utilizado com precaução nos doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada, embora não pareça necessário qualquer ajustamento da dose nestes doentes. Simdax não deve ser usado em doentes com insuficiência hepática grave (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

População pediátrica

Simdax não deve ser administrado a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade (ver secções 4.4 e 5.2).

Modo de administração

Simdax deve ser diluído antes da administração (ver secção 6.6).

A perfusão destina-se apenas a uso intravenoso e pode ser administrada por via intravenosa central ou periférica.

O quadro seguinte apresenta dados pormenorizados sobre as taxas de perfusão para as doses de perfusão de impregnação e de manutenção de uma preparação para perfusão de Simdax a 0,05 mg/ml:

Quadro 1:

Peso do doente (kg)	A dose de carga é administrada por perfusão durante 10 minutos na taxa de perfusão abaixo (ml/h)		Taxa de perfusão contínua (ml/h)		
	Dose de carga 6 microgramas/kg	Dose de carga 12 microgramas/kg	0,05 microgramas/kg/minuto	0,1 microgramas/kg/minuto	0,2 microgramas/kg/minuto
40	29	58	2	5	10
50	36	72	3	6	12
60	43	86	4	7	14
70	50	101	4	8	17
80	58	115	5	10	19
90	65	130	5	11	22
100	72	144	6	12	24
110	79	158	7	13	26
120	86	173	7	14	29

O quadro seguinte apresenta dados pormenorizados sobre as taxas de perfusão para as doses de perfusão de impregnação e de manutenção de uma preparação para perfusão de Simdax a 0,025 mg/ml:

Quadro 2:

Peso do doente (kg)	A dose de carga é administrada por perfusão durante 10 minutos na taxa de perfusão abaixo (ml/h)		Taxa de perfusão contínua (ml/h)		
	Dose de carga 6 microgramas/kg	Dose de carga 12 microgramas/kg	0,05 microgramas/kg/minuto	0,1 microgramas/kg/minuto	0,2 microgramas/kg/minuto
40	58	115	5	10	19
50	72	144	6	12	24
60	86	173	7	14	29
70	101	202	8	17	34
80	115	230	10	19	38

90	130	259	11	22	43
100	144	288	12	24	48
110	158	317	13	26	53
120	173	346	14	29	58

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade a levossimendano ou a qualquer um dos excipientes.
 Hipotensão grave e taquicardia (ver secções 4.4 e 5.1). Obstruções mecânicas significativas que afetam o enchimento ou o esvaziamento ventriculares ou ambos.
 Insuficiência renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min) e insuficiência hepática grave. Antecedentes de Torsades de Pointes.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Um efeito hemodinâmico inicial do levossimendano pode ser uma diminuição na pressão sanguínea sistólica e diastólica, pelo que o levossimendano deve ser usado com precaução em doentes com pressões sanguíneas sistólica e diastólica iniciais baixas ou nos doentes em risco de um episódio hipotensivo. Nestes doentes recomendam-se regimes posológicos mais conservadores. O médico deverá adequar a dose e a duração do tratamento ao estado e à resposta do doente (ver secções 4.2, 4.5 e 5.1).

A hipovolémia grave deve ser corrigida antes da perfusão com levossimendano. Caso se observem alterações excessivas na pressão sanguínea ou na frequência cardíaca, deve diminuir-se a taxa de perfusão ou suspender a perfusão.

Ainda não foi determinada a duração exata de todos os efeitos hemodinâmicos. No entanto, os efeitos hemodinâmicos persistem geralmente durante 7-10 dias. Tal é explicado parcialmente pela presença de metabolitos ativos, que alcançam as suas concentrações plasmáticas máximas cerca de 48 horas após a paragem da perfusão. Recomenda-se monitorização não-invasiva durante, pelo menos, 4-5 dias após o final da perfusão. Recomenda-se a continuação da monitorização até que a redução da pressão arterial atinja o seu máximo e a pressão arterial comece a subir novamente, e pode necessitar de ir além dos 5 dias se existirem quaisquer sinais de continuação da redução da pressão arterial. Pode ser inferior a 5 dias se o doente estiver clinicamente estável. Nos doentes com insuficiência renal ou hepática, ligeira a moderada, pode ser necessário alargar o período de monitorização.

Simdax deve ser usado com precaução em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada. Estão disponíveis dados limitados sobre a eliminação dos metabolitos ativos em doentes com função renal diminuída. A função renal diminuída pode levar ao aumento das concentrações dos metabolitos ativos, que pode resultar num efeito hemodinâmico mais pronunciado e prolongado (ver secção 5.2).

Simdax deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada. A função hepática diminuída pode provocar exposição prolongada aos metabolitos ativos, que pode resultar num efeito hemodinâmico mais pronunciado e prolongado (ver secção 5.2). A perfusão de Simdax pode causar uma diminuição na concentração de potássio sérico. Consequentemente, as concentrações

baixas de potássio sérico devem ser corrigidas antes da administração de Simdax e o potássio sérico deve ser monitorizado durante o tratamento. Tal como sucede com outros medicamentos para a insuficiência cardíaca, as perfusões de Simdax podem ser acompanhadas de reduções na hemoglobina e no hematócrito e deverá ter-se precaução nos doentes com doença isquémica cardiovascular e anemia concomitante.

A perfusão de Simdax deve ser usada com precaução nos doentes com taquicardia, fibrilação auricular com resposta ventricular rápida ou arritmias com potencial compromisso vital.

É limitada a experiência com a administração repetida de Simdax. É limitada a experiência com o uso concomitante de fármacos vasoativos, incluindo fármacos inotrópicos (exceto digoxina). O benefício e risco devem ser avaliados para cada doente.

Simdax deve ser usado com precaução e sob monitorização ECG rigorosa em doentes com isquemia coronária em curso, intervalo QTc longo independentemente da etiologia, ou quando administrado simultaneamente com medicamentos que prolongam o intervalo QTc (ver secção 4.9).

Não foi estudado o uso de levossimendano no choque cardiogénico. Não está disponível qualquer informação sobre o uso de Simdax nas seguintes situações: cardiomiopatia restritiva, cardiomiopatia hipertrófica, insuficiência grave da válvula mitral, rutura do miocárdio, tamponamento cardíaco e enfarte ventricular direito.

Simdax não deve ser administrado em crianças, uma vez que a experiência do uso em crianças e adolescentes, com menos de 18 anos de idade, é muito limitada (ver secção 5.2).

Existe experiência limitada sobre o uso de Simdax em doentes com insuficiência cardíaca grave em doentes a aguardar transplante do coração.

Este medicamento contém 3925 mg de álcool (etanol anidro) em cada frasco para injetáveis de 5 ml, que é equivalente a cerca de 98 vol %. A quantidade em um frasco para injetáveis de 5 ml deste medicamento é equivalente a 99,2 ml de cerveja ou 41,3 ml de vinho.

Prejudicial para quem sofre de alcoolismo.

Deve ser tido em consideração em mulheres grávidas ou a amamentar, crianças e em grupos de alto risco, tais como doentes com patologia hepática ou epilepsia. A quantidade de álcool presente neste medicamento pode alterar os efeitos de outros medicamentos.

Dado que este medicamento é geralmente administrado lentamente ao longo de 24 horas, os efeitos do álcool podem ser reduzidos.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

De acordo com a prática clínica atual, o levossimendano deve ser usado com precaução quando administrado com outros medicamentos vasoativos intravenosos devido a um potencial risco aumentado de hipotensão (ver secção 4.4).

Não se observaram quaisquer interações farmacocinéticas numa análise populacional de doentes a receber digoxina e perfusão de Simdax. A perfusão de Simdax pode ser utilizada em doentes a receber fármacos beta-bloqueantes sem qualquer perda de eficácia. A coadministração de mononitrato de isossorbido e levossimendano em voluntários saudáveis teve como resultado uma potenciação significativa na resposta hipotensora ortostática.

O levossimendano mostrou ser um inibidor da CYP2C8 in vitro e, por conseguinte, não pode excluir-se que o levossimendano possa aumentar a exposição a fármacos concomitantemente administrados que são principalmente metabolizados pela CYP2C8. Deste modo, deve ser evitada, quando possível, a coadministração de levossimendano com substratos sensíveis à CYP2C8 tais como loperamida, pioglitazona, repaglinida e enzalutamida.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existe qualquer experiência sobre o uso de levossimendano em grávidas. Estudos em animais demonstraram a presença de efeitos tóxicos na reprodução (ver secção 5.3). Por conseguinte, levossimendano só deve ser utilizado em grávidas se os benefícios para a mãe compensarem os possíveis riscos para o feto.

Aleitamento

A informação da utilização pós-comercialização em mulheres a amamentar indica que os metabolitos ativos do levossimendano OR-1896 e OR-1855 são excretados no leite materno e foram detetados no leite durante pelo menos 14 dias após o início da perfusão de 24 h de levossimendano. As mulheres que recebem levossimendano não devem amamentar para evitar potenciais efeitos cardiovasculares adversos no bebé.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não aplicável.

4.8 Efeitos indesejáveis

Em estudos clínicos controlados com placebo na ADHF (programa REVIVE), 53% dos doentes tiveram reações adversas, sendo as mais frequentes taquicardia ventricular, hipotensão e cefaleias.

Num estudo clínico controlado com dobutamina na ADHF (SURVIVE), 18% dos doentes tiveram reações adversas, sendo as mais frequentes taquicardia ventricular, fibrilação auricular, hipotensão, extrassístoles ventriculares, taquicardia e cefaleias.

O quadro seguinte descreve as reações adversas observadas em 1% ou mais dos doentes nos estudos clínicos REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO, RUSSLAN, 300105 e 3001024. Se a incidência de um determinado evento num determinado ensaio for superior à observada entre os outros ensaios, então a incidência mais elevada é descrita no quadro.

Os eventos considerados como pelo menos relacionados com o levossimendano são apresentados por classes de sistemas de órgãos e frequência, usando a seguinte convenção: muito frequentes ($\square$ 1/10), frequentes ($\square$ 1/100, $\square$ 1/10).

Quadro 3
 Resumo das Reações Adversas
 Estudo Clínico SURVIVE, Programa REVIVE e Estudos Clínicos
 LIDO/RUSSLAN/300105/3001024 combinados

Classe de Sistemas de Órgãos	Frequência	Efeitos Adversos
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequente	Hipocaliemia
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequente	Insónia
Doenças do sistema nervoso	Muito frequente Frequente	Cefaleias Tonturas
Cardiopatias	Muito frequente	Taquicardia ventricular
	Frequentes	Fibrilação auricular Taquicardia Extrassístoles ventriculares Insuficiência cardíaca Isquemia do miocárdio Extrassístoles
Vasculopatias	Muito frequentes	Hipotensão
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Náuseas Obstipação Diarreia Vómitos
Exames complementares de diagnóstico	Frequente	Redução na hemoglobina

Reações adversas pós-comercialização:

Na experiência pós-comercialização foram descritos casos de fibrilação ventricular nos doentes tratados com Simdax.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
 Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
 1749-004 Lisboa
 Tel: +351 21 798 73 73
 Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
 E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A sobredosagem de Simdax pode induzir hipotensão e taquicardia. Em ensaios clínicos com Simdax, a hipotensão foi tratada com êxito com vasopressores (por ex., dopamina em doentes com insuficiência cardíaca congestiva e noradrenalina em doentes após cirurgia cardíaca). Reduções excessivas nas pressões de enchimento cardíaco podem limitar a resposta a Simdax, podendo ser tratadas com fluidos parentéricos. Doses elevadas (0,4 microgramas/kg/min ou superiores) e perfusões durante 24 horas aumentam a frequência cardíaca e, por vezes, estão associadas a um prolongamento no intervalo QTc. Na eventualidade de uma sobredosagem de Simdax, é necessário assegurar uma monitorização ECG contínua, proceder a determinações repetidas nos eletrólitos séricos e efetuar uma monitorização hemodinâmica invasiva. A sobredosagem de Simdax produz um aumento nas concentrações plasmáticas do metabolito ativo, o que pode levar a um efeito mais marcado e prolongado na frequência cardíaca, requerendo um alargamento correspondente no período de observação.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.1.2 – Aparelho cardiovascular. Cardiotónicos. Outros cardiotónicos.

Código ATC: C01CX08

Efeitos farmacodinâmicos

Levossimendano aumenta a sensibilidade das proteínas contrácteis para o cálcio através da ligação à troponina C cardíaca de uma forma dependente do cálcio. Levossimendano aumenta a força de contração mas não diminui o relaxamento ventricular. Além disso, levossimendano abre os canais de potássio sensíveis à ATP nos músculos lisos vasculares, induzindo, assim, a vasodilatação dos vasos sistémicos e coronários de resistência arterial e dos vasos sistémicos de capacitância venosa. Levossimendano é um inibidor seletivo da fosfodiesterase III in vitro. Permanece por esclarecer a relevância deste facto em concentrações terapêuticas. Nos doentes com insuficiência cardíaca, as ações inotrópicas e vasodilatadoras positivas de levossimendano resultam num aumento da força contráctil e numa diminuição tanto da pré-carga como da pós-carga, sem afetar de forma adversa a função diastólica. Levossimendano ativa o miocárdio inativo nos doentes após PTCA ou trombólise.

Estudos hemodinâmicos efetuados em voluntários saudáveis e em doentes com insuficiência cardíaca estável e instável mostraram um efeito dependente da dose do levossimendano administrado por via intravenosa em dose de carga (3 microgramas/kg a 24 microgramas/kg) e perfusão contínua (0,05 a 0,2 microgramas/kg por minuto). Comparado com placebo, o levossimendano aumentou o débito cardíaco, o volume sistólico, fração de ejeção e frequência cardíaca e diminuiu a pressão sanguínea sistólica, a pressão sanguínea diastólica, a pressão de encravamento capilar pulmonar, a pressão da aurícula direita e a resistência vascular periférica.

A perfusão de Simdax aumenta o fluxo sanguíneo coronário nos doentes a recuperar de uma cirurgia coronária e melhora a perfusão no miocárdio nos doentes com

insuficiência cardíaca. Estes benefícios são alcançados sem um aumento significativo no consumo de oxigénio pelo miocárdio. O tratamento com a perfusão de Simdax reduz significativamente os níveis circulantes da endotelina-1 nos doentes com insuficiência cardíaca congestiva. Não aumenta os níveis plasmáticos de catecolamina nas taxas de perfusão recomendadas.

Ensaio clínico na insuficiência cardíaca aguda

Simdax foi avaliado em estudos clínicos que incluíram mais de 2800 doentes com insuficiência cardíaca. A eficácia e segurança de Simdax para o tratamento da ADHF foram avaliadas nos seguintes estudos aleatorizados, de dupla ocultação e multinacionais:

Programa REVIVE

REVIVE I

Num estudo clínico piloto, de dupla ocultação, controlado com placebo, efetuado em 100 doentes com ADHF que receberam uma perfusão de 24 horas de Simdax, verificou-se uma resposta benéfica medida pelo endpoint clínico combinado versus placebo mais terapêutica padrão nos doentes tratados com Simdax.

REVIVE II

Um estudo clínico piloto, de dupla ocultação, controlado com placebo, efetuado em 600 doentes nos quais se administrou uma dose de carga de 6-12 microgramas/kg durante 10 minutos, seguido de uma titulação de levossimendano escalonada de acordo com o estabelecido no protocolo para 0,05-0,2 microgramas/kg/minuto durante 24 horas que proporcionou um benefício no estado clínico dos doentes com ADHF que permaneceram dispneicos após tratamento com diurético por via intravenosa.

O programa clínico REVIVE foi desenhado para comparar a eficácia do levossimendano mais terapêutica padrão versus placebo mais terapêutica padrão no tratamento da ADHF.

Os critérios de inclusão abrangiam doentes hospitalizados com ADHF, fração de ejeção ventricular esquerda inferior ou igual a 35% nos 12 meses anteriores, e dispneia em repouso. Todas as terapêuticas iniciais foram aceites, com exceção de milrinona intravenosa. Os critérios de exclusão abrangiam obstrução grave do fluxo ventricular, choque cardiogénico, uma pressão sanguínea sistólica $\leq$ 90 mmHg ou uma frequência cardíaca $\leq$ 120 batimentos por minuto (persistente durante pelo menos cinco minutos), ou uma necessidade de ventilação mecânica.

Os resultados do objetivo primário demonstraram que uma maior proporção de doentes foi categorizada como melhorados, com uma menor proporção de doentes categorizados como agravados (valor p 0,015) medido por um endpoint clínico combinado refletindo benefícios mantidos para um estado clínico em três períodos de tempo: seis horas, 24 horas e cinco dias. O péptido natriurético tipo B diminuiu significativamente versus placebo e terapêutica padrão às 24 horas e durante cinco dias (valor p = 0,001).

O grupo Simdax apresentou uma taxa de mortalidade ligeiramente mais elevada, embora não estatisticamente significativa, comparativamente com o grupo controlo aos 90 dias (15% vs. 12%). As análises post hoc identificaram pressão sanguínea

sistólica $\geq$ 100 mmHg ou pressão sanguínea diastólica $\geq$ 60 mmHg no início como fatores que aumentaram o risco de mortalidade.

SURVIVE

Um estudo multicêntrico, paralelo, de dupla ocultação e double-dummy que comparou o levossimendano com a dobutamina, avaliou a mortalidade aos 180 dias em 1327 doentes com ADHF que necessitaram de terapêutica adicional após uma resposta inadequada a diuréticos intravenosos ou vasodilatadores. A população de doentes foi geralmente semelhante à dos doentes no estudo REVIVE II. No entanto, foram incluídos doentes sem antecedentes prévios de insuficiência cardíaca (por ex. enfarte agudo do miocárdio), assim como doentes requerendo ventilação mecânica. Aproximadamente 90% dos doentes participaram no ensaio devido a dispneia em repouso.

Os resultados do SURVIVE não demonstraram uma diferença estatisticamente significativa entre o levossimendano e dobutamina na mortalidade por todas as causas aos 180 dias $\square$ Hazard Ratio=0,91 (95% IC $\square$ 0,74; 1,13 $\square$ valor p 0,401) $\square$. No entanto, verificou-se uma vantagem numérica na mortalidade ao 5º dia para o levossimendano (4% levossimendano vs. 6% dobutamina). Esta vantagem persistiu durante o período de 31 dias (12% levossimendano vs 14% dobutamina) e foi de maior relevo nos indivíduos que receberam tratamento inicial com beta-bloqueantes. Em ambos os grupos de tratamento, os doentes com pressão sanguínea inicial baixa apresentaram taxas mais elevadas de mortalidade do que aqueles com pressão sanguínea inicial mais elevada.

LIDO

Foi demonstrado que levossimendano produz aumentos no débito cardíaco e no volume sistólico de uma forma dependente da dose, assim como uma diminuição na pressão de encravamento capilar pulmonar, na pressão arterial média e na resistência periférica total, de uma forma dependente da dose.

Num ensaio multicêntrico, de dupla ocultação, 203 doentes com insuficiência cardíaca grave e débito cardíaco baixo (fração de ejeção $\square$ 0,35; índice cardíaco $<$ 2,5 l/min/m², pressão de encravamento capilar pulmonar (PCWP) $>$ 15 mmHg) e com necessidade de suporte inotrópico receberam levossimendano (dose de carga 24 microgramas/kg durante 10 minutos seguida de uma perfusão contínua de 0,1-0,2 microgramas/kg/min.) ou dobutamina (5-10 microgramas/kg/min.) durante 24 horas. A etiologia da insuficiência cardíaca foi isquémica em 47% dos doentes; 45% apresentavam cardiomiopatia dilatativa idiopática; 76% dos doentes apresentavam dispneia em repouso. Os principais critérios de exclusão incluíram pressão sanguínea sistólica inferior a 90 mmHg e frequência cardíaca acima de 120 batimentos por minuto. O principal objetivo era um aumento no débito cardíaco $\square$ 30% e uma diminuição simultânea da PCWP $\square$ 25% às 24 horas. Isso foi conseguido em 28% dos doentes tratados com levossimendano relativamente a 15% após tratamento com dobutamina (p = 0,025). Sessenta e oito por cento dos doentes sintomáticos apresentaram uma melhoria nos valores de dispneia após tratamento com levossimendano, comparativamente com 59% após tratamento com dobutamina. A melhoria nos valores da fadiga foi de 63% e 47% após tratamento, respetivamente com levossimendano e dobutamina. A mortalidade por todas as causas ao 31º dia foi de 7,8% para os doentes tratados com levossimendano e de 17% para os tratados com dobutamina.

RUSSLAN

Num ensaio multicêntrico adicional de dupla ocultação, levado a cabo principalmente com o objetivo de avaliar a segurança, 504 doentes com insuficiência cardíaca descompensada após enfarte agudo do miocárdio, que foram avaliados para determinação da necessidade de suporte inotrópico, foram tratados com levossimendano ou placebo durante 6 horas. Não se observaram diferenças significativas em termos de incidência de hipotensão e isquemia entre os dois grupos de tratamento.

Não se observou qualquer efeito adverso na sobrevivência até 6 meses numa análise retrospectiva dos estudos LIDO e RUSSLAN.

Ensaio clínico na insuficiência cardíaca aguda

São apresentados em seguida dois dos maiores estudos controlados por placebo.

LEVO-CTS

Num estudo controlado por placebo realizado em dupla ocultação em 882 doentes submetidos a cirurgia cardíaca, o levossimendano (0,2 µg/kg/min durante 60 min, e depois 0,1 µg/kg/min durante 23 h) foi iniciado na indução da anestesia em doentes com uma fração de ejeção ventricular esquerda pré-operatória igual ou inferior a 35%. O estudo falhou no que diz respeito a atingir os objetivos finais primários compostos. O objetivo final primário de quatro-componentes (morte até ao dia 30, terapêutica de substituição renal até ao dia 30, enfarte do miocárdio peri-operatório até ao dia 5 ou uso de um dispositivo de assistência mecânica cardíaca até ao dia 5) foi obtido em 24,5% nos doentes do grupo do levossimendano e em 24,5% dos doentes no grupo do placebo (razão de probabilidade ajustada, 1,00; IC de 99%, 0,66 a 1,54). O objetivo final primário de dois-componentes (morte até ao dia 30 ou uso de um dispositivo de assistência mecânica cardíaca até ao dia 5) foi obtido em 13,1% nos doentes do grupo do levossimendano e em 11,4% dos doentes no grupo do placebo (razão de probabilidade ajustada, 1,18; IC de 96%, 0,76 a 1,82). Após 90 dias, tinham morrido 4,7% dos doentes no grupo do levossimendano e 7,1% dos doentes do grupo do placebo (razão do risco não ajustada, 0,64; IC de 95%, 0,37 a 1,13). Observou-se hipotensão em 36% dos doentes no grupo do levossimendano e em 33% dos doentes no grupo do placebo. Observou-se fibrilhação auricular em 38% dos doentes no grupo do levossimendano e em 33% dos doentes no grupo do placebo.

LICORN

Um estudo iniciado pelo investigador, multicêntrico, aleatorizado, controlado por placebo e realizado em dupla ocultação, envolveu 336 doentes adultos com FEVE ≤40% com uma cirurgia de bypass coronário programada (com ou sem cirurgia da válvula).

Foi efetuada uma perfusão de levossimendano 0,1 µg/kg/min, sem dose de carga, ao longo de 24 horas após a indução da anestesia. O objetivo primário era composto pela necessidade de uma perfusão de catecolaminas durante mais de 48 horas, necessidade de dispositivos de assistência mecânica cardíaca no período pós-operatório ou necessidade de terapêutica de substituição renal. O objetivo final primário foi obtido em 52% dos doentes no grupo do levossimendano e em 61% dos doentes no grupo do placebo (diferença no risco absoluto, -7%; IC de 95%, -17% a 3%). A redução estimada de 10% no risco esteve sobretudo relacionada com a necessidade de uma perfusão de catecolaminas às 48 horas. A mortalidade aos 180

dias foi de 8% no grupo do levossimendano e de 10% no grupo do placebo. Observou-se hipotensão em 57% dos doentes no grupo do levossimendano e em 48% dos doentes no grupo do placebo. Observou-se fibrilhação auricular em 50% dos doentes no grupo do levossimendano e em 40% dos doentes no grupo do placebo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Geral

A farmacocinética de levossimendano é linear em doses terapêuticas entre 0,05-0,2 microgramas/kg/min.

Distribuição

O volume de distribuição de levossimendano (Vss) é de aproximadamente 0,2 l/kg. Levossimendano possui uma ligação às proteínas plasmáticas de 97-98%, principalmente à albumina. Para os metabolitos OR-1855 e OR-1896, os valores médios de ligação às proteínas foram, respetivamente, 39% e 42%, em doentes.

Biotransformação

Levossimendano é completamente metabolizado, sendo excretadas na urina e nas fezes quantidades insignificantes de fármaco original inalterado. Levossimendano é principalmente metabolizado pela conjugação em conjugados de cisteína ou cisteinilglicina N-acetilada ou cíclica. Cerca de 5 % da dose é metabolizada no intestino, pela redução para aminofenilpiridazinona (OR-1855) que, após reabsorção, é metabolizada pela N-acetiltransferase no metabolito ativo OR-1896. O nível de acetilação é geneticamente determinado. Nos acetiladores rápidos, as concentrações do metabolito OR-1896 são ligeiramente mais elevadas do que nos acetiladores lentos. No entanto, este facto não tem qualquer implicação no efeito clínico hemodinâmico, nas doses recomendadas.

Na circulação sistémica os únicos metabolitos importantes detetáveis após a administração de levossimendano são o OR-1855 e OR-1896. In vivo, estes metabolitos atingem equilíbrio em resultado das vias metabólicas de acetilação e desacetilação, que são determinadas pela N-acetil transferase-2, uma enzima polimórfica. Nos acetiladores lentos, predomina o metabolito OR-1855, enquanto nos acetiladores rápidos predomina o metabolito OR-1896. A soma das exposições para os dois metabolitos é semelhante entre os acetiladores lentos e os acetiladores rápidos e não existe qualquer diferença nos efeitos hemodinâmicos entre os dois grupos. Os efeitos hemodinâmicos prolongados (que se mantêm até 7-9 dias após suspensão de uma perfusão de 24 h de Simdax) são atribuídos a estes metabolitos.

Estudos in vitro demonstraram que o levossimendano, os metabolitos OR-1855 e OR-1896 não inibem a CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4 nas concentrações alcançadas com a posologia recomendada. Além disso, o levossimendano não inibe a CYP1A1 e tanto o metabolito OR-1855 como o metabolito OR-1896 não inibem a CYP2C8 ou a CYP2C9. O levossimendano mostrou ser um inibidor da CYP2C8 in vitro (ver secção 4.5). Os resultados dos estudos de interação farmacológica no Homem com varfarina, felodipina e itraconazol confirmaram que o levossimendano não inibe a CYP3A4 nem a CYP2C9 e o metabolismo do levossimendano não é afetado pelos inibidores da CYP3A.

Eliminação

A depuração é de cerca de 3,0 ml/min/kg e a semivida é de cerca de 1 hora. 54% da dose é excretada na urina e 44% nas fezes. Mais de 95% da dose é excretada no espaço de uma semana. Quantidades insignificantes (< 0,05% da dose) são excretadas sob a forma de levossimendano inalterado na urina. Os metabolitos circulantes OR-1855 e OR-1896 são formados e eliminados lentamente. A concentração plasmática máxima é alcançada cerca de 2 dias após o termo de uma perfusão de levossimendano. As semividas dos metabolitos correspondem aproximadamente a 75-80 horas. Os metabolitos ativos do levossimendano, OR-1855 e OR-1896, sofrem conjugação ou filtração renal e são excretados predominantemente na urina.

Populações especiais

Crianças: Levossimendano não deve ser administrado em crianças (ver secção 4.4).

Dados limitados indicam que a farmacocinética de levossimendano após uma dose única em crianças (idade entre 3 meses a 6 anos) é semelhante à observada nos adultos. A farmacocinética do metabolito ativo não foi estudada em crianças.

Insuficiência renal: A farmacocinética do levossimendano foi estudada em indivíduos com vários graus de insuficiência renal que não tiveram insuficiência cardíaca. A exposição ao levossimendano foi semelhante nos indivíduos com insuficiência renal ligeira a moderada e em indivíduos submetidos a hemodiálise, enquanto a exposição ao levossimendano pode ser ligeiramente mais lenta nos indivíduos com insuficiência renal grave.

Comparativamente aos indivíduos saudáveis, a fração não ligada do levossimendano pareceu estar ligeiramente aumentada e as AUCs dos metabolitos (OR-1855 e OR-1896) estiveram até 170% mais elevadas nos indivíduos com insuficiência renal grave e em doentes submetidos a hemodiálise. É esperado que os efeitos da insuficiência renal ligeira a moderada na farmacocinética dos metabolitos OR-1855 e OR-1896 sejam menores do que os observados da insuficiência renal grave.

O levossimendano não é dialisável. Enquanto os metabolitos OR-1855 e OR-1896 são dialisáveis, as depurações da diálise são baixas (aproximadamente 8-23 ml/min) e o efeito total de uma sessão de diálise de 4 horas na exposição geral a estes metabolitos é pequeno.

Insuficiência hepática: Não se observaram diferenças na farmacocinética ou na ligação às proteínas do levossimendano em indivíduos com cirrose ligeira ou moderada versus indivíduos saudáveis. A farmacocinética do levossimendano, metabolitos OR-1855 e OR-1896 são semelhantes entre os indivíduos saudáveis e indivíduos com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh Classe B), com a exceção das semividas de eliminação dos metabolitos OR-1855 e OR-1896 serem ligeiramente prolongadas em indivíduos com insuficiência hepática moderada.

A análise populacional demonstrou a inexistência de efeitos da idade, origem étnica ou sexo na farmacocinética de levossimendano. No entanto, a mesma análise revelou que o volume de distribuição e que a depuração total dependem do peso.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos convencionais efetuados sobre a toxicidade e genotoxicidade gerais não revelaram perigos especiais para os seres humanos no uso a curto prazo.

Em estudos efetuados em animais, levossimendano não foi teratogénico, embora tenha causado uma redução generalizada no grau de ossificação nos fetos do rato e do coelho com desenvolvimento anómalo do osso supraoccipital no coelho. Quando administrado antes e no início da gravidez, levossimendano reduziu a fertilidade (diminuiu o número de corpos lúteos e implantações) e apresentou toxicidade no desenvolvimento (diminuiu o número de crias por ninhada e aumentou o número de reabsorções precoces e perdas pós-implantação) no rato fêmea. Os efeitos foram observados em níveis de exposição clínica.

Em estudos efetuados em animais, levossimendano foi excretado no leite materno.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Povidona
Ácido cítrico
Etanol, anidro

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos ou diluentes, à exceção daqueles indicados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frascos com fecho em borracha de clorobutilo: 3 anos
Frascos com fecho em borracha de bromobutilo: 2 anos

Após diluição

A estabilidade química e física em uso foi demonstrada durante 24 horas a 25°C.

De um ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado de imediato. Se não for utilizado de imediato, os tempos e as condições de conservação em uso, antes da sua utilização, são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem exceder 24 horas, a 2-8°C, a não ser que a diluição tenha decorrido em condições assépticas controladas e validadas. A conservação e o tempo em uso após diluição nunca devem exceder 24 horas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.

A cor do concentrado pode passar a laranja durante a conservação, embora não se verifique perda de potência e o produto pode ser utilizado até ao fim do prazo de validade indicado, caso as instruções de conservação tenham sido respeitadas.

Para condições de conservação do medicamento diluído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de vidro Tipo I, de 8 ml

Fecho em borracha de clorobutilo ou de bromobutilo com revestimento de fluoropolímero

Tamanhos de embalagens

1, 4 e 10 frascos de 5 ml

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Simdax 2,5 mg/ml concentrado para solução para perfusão destina-se a uma única utilização.

Simdax 2,5 mg/ml concentrado para solução para perfusão não deve ser diluído para uma concentração superior a 0,05 mg/ml conforme indicado abaixo, pois pode ocorrer opalescência e precipitação.

Como para todos os medicamentos de uso parentérico, inspecione visualmente a solução diluída relativamente a partículas em suspensão e alterações na cor antes da administração.

Para preparar a perfusão a 0,025 mg/ml, misture 5 ml de Simdax 2,5 mg/ml concentrado para solução para perfusão com 500 ml de uma solução de glicose a 5%.

Para preparar a perfusão a 0,05 mg/ml, misture 10 ml de Simdax 2,5 mg/ml concentrado para solução para perfusão com 500 ml de uma solução de glicose a 5%.

Os seguintes medicamentos podem ser administrados simultaneamente com Simdax em conexões de sistemas intravenosos:

Furosemida 10 mg/ml

Digoxina 0,25 mg/ml

Trinitrato de glicerilo 0,1 mg/ml

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Orion Corporation

Orionintie 1, FI-02200 Espoo

Finlândia

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 5654272 – 5 ml de solução, 2,5 mg/ml, 1 frasco de vidro tipo I

Nº de registo: 5654348 – 5 ml de solução, 2,5 mg/ml, 4 frascos de vidro tipo I

Nº de registo: 5654306 – 5 ml de solução, 2,5 mg/ml, 10 frascos de vidro tipo I

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 18 de julho de 2001

Data da última renovação: 25 de maio de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Novembro 2021