

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Levossimendano EVER Pharma 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 para injetáveis 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 límpida, amarela a laranja, sem partículas visíveis, para diluição antes da administração.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Levossimendano EVER Pharma 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.).

Levossimendano EVER Pharma é indicado em adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

Levossimendano EVER Pharma 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 levossimendano.

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).

A experiência com a administração repetida de levossimendano é limitada. É limitada a experiência com o uso concomitante de fármacos vasoativos, incluindo fármacos inotrópicos (exceto digoxina). No programa REVIVE (Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy) 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 compromisso hepático ou renal, ligeiro ou moderado, recomenda-se monitorização durante pelo menos 5 dias.

Populações Especiais

Idosos

Não é necessário qualquer ajuste da dose nos doentes idosos.

Doentes com compromisso renal

Levossimendano EVER Pharma tem de ser utilizado com precaução nos doentes com compromisso renal ligeiro a moderado.

Levossimendano EVER Pharma não deve ser usado em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

Doentes com compromisso hepático

Levossimendano EVER Pharma tem de ser utilizado com precaução nos doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado, embora não pareça necessário qualquer ajuste da dose nestes doentes. Levossimendano EVER Pharma não deve ser usado em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Levossimendano EVER Pharma em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.2 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Modo de administração

Levossimendano EVER Pharma deve ser diluído antes da administração (ver secção 6.6).

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

A dose diária máxima de levossimendano é de 20,86 mg por dia para adultos com um peso corporal de 70 kg e de 35,8 mg por dia para adultos com um peso corporal de 120 kg.

A tabela seguinte apresenta dados pormenorizados sobre as taxas de perfusão para as doses de perfusão de carga e de manutenção de uma preparação para perfusão de Levossimendano EVER Pharma a 0,05 mg/ml:

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

A tabela seguinte apresenta dados pormenorizados sobre as taxas de perfusão para as doses de perfusão de carga e de manutenção de uma preparação para perfusão de Levossimendano EVER Pharma a 0,025 mg/ml:

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 ao levossimendano ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Hipotensão grave e taquicardia (ver secções 4.4 e 5.1).
- Obstruções mecânicas significativas que afetam o enchimento ou o esvaziamento ventriculares ou ambos.
- Compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min).

- Compromisso hepático 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 arterial 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 hipovolemia grave deve ser corrigida antes da perfusão com levossimendano.

Caso se observem alterações excessivas na pressão arterial 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 compromisso renal ou hepático, ligeiro a moderado, pode ser necessário alargar o período de monitorização.

Levossimendano deve ser usado com precaução em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado.

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).

Levossimendano deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. 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 levossimendano pode causar uma diminuição na concentração de potássio sérico. Consequentemente, as concentrações baixas de potássio sérico devem ser corrigidas antes da administração de levossimendano e o potássio sérico deve ser monitorizado durante o tratamento.

Tal como sucede com outros medicamentos para a insuficiência cardíaca, as perfusões de levossimendano 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 levossimendano deve ser usada com precaução nos doentes com taquicardia, fibrilação auricular com resposta ventricular rápida ou arritmias com potencial compromisso vital.

A experiência com a administração repetida de levossimendano é limitada.

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.

Levossimendano 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) (intervalo QTc = intervalo QT corrigido).

Não foi estudado o uso de levossimendano no choque cardiogénico.

Não está disponível qualquer informação sobre o uso de levossimendano nas seguintes situações: cardiomiopatia restritiva, cardiomiopatia hipertrófica, insuficiência grave da válvula mitral, rutura do miocárdio, tamponamento cardíaco e enfarte ventricular direito.

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

Existe experiência limitada sobre o uso de levossimendano em doentes com insuficiência cardíaca após cirurgia e insuficiência cardíaca grave em doentes a aguardar transplante do coração.

Excipientes

Este medicamento contém 98% (vol.) de etanol (álcool), ou seja, até 3925 mg por frasco para injetáveis de 5 ml, equivalente a 99,2 ml de cerveja ou 41,3 ml de vinho.

Prejudicial para os indivíduos que sofrem de alcoolismo.

Deve ser tido em consideração quando utilizado em mulheres grávidas ou a amamentar, crianças e em grupos de alto risco tais como doentes com problemas de fígado ou epilepsia. A quantidade de álcool presente neste medicamento pode alterar o efeito de outros medicamentos.

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).

A coadministração de mononitrato de isossorbida e levossimendano em voluntários saudáveis teve como resultado uma potenciação significativa na resposta hipotensora ortostática.

Não se observaram quaisquer interações farmacocinéticas numa análise populacional de doentes a receber digoxina e perfusão de levossimendano. A perfusão de levossimendano pode ser utilizada em doentes a receber fármacos beta-bloqueantes sem qualquer perda de eficácia.

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 a utilização de levossimendano em mulheres grávidas. Estudos em animais demonstraram efeitos tóxicos na reprodução (ver secção 5.3). Por conseguinte, levossimendano só deve ser utilizado em mulheres grávidas se os benefícios para a mãe compensarem os possíveis riscos para o feto.

Amamentação

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 adversos cardiovasculares no bebé.

Fertilidade

Estudos em animais demonstraram efeitos tóxicos na reprodução (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não aplicável

4.8 Efeitos indesejáveis

Em estudos clínicos controlados com placebo na Acute Decompensated Heart Failure (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 [Survival of Patients with Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support]), 18% dos doentes tiveram reações adversas, sendo as mais frequentes taquicardia ventricular, fibrilhação auricular, hipotensão, extrassístoles ventriculares, taquicardia e cefaleias.

A tabela seguinte descreve as reações adversas observadas em 1% ou mais dos doentes nos estudos clínicos REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO [Levosimendan Infusion versus Dobutamine], RUSSLAN [Randomized Study on Safety and Effectiveness of Levosimendan in Patients with Left Ventricular Failure after an Acute Myocardial Infarct], 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 na tabela.

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 ($\geq 1/10$),
Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

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

Sistema de órgãos	Frequência	Termo Preferido
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Hipocaliemia
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Insónia
Doenças do sistema nervoso	Muito Frequentes	Cefaleias
	Frequentes	Tonturas
Cardiopatias	Muito Frequentes	Taquicardia Ventricular
	Frequentes	Fibrilhação auricular Taquicardia Extrassístoles Ventricular Insuficiência cardíaca Isquemia do Miocárdio Extrassístoles
Vasculopatias	Muito Frequentes	Hipotensão
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Náuseas Obstipação Diarreia Vómitos
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes	Redução da hemoglobina

Reações adversas pós-comercialização:

Na experiência pós-comercialização foram descritos casos de fibrilhação ventricular nos doentes tratados com levossimendano.

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 através do 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 levossimendano pode induzir hipotensão e taquicardia. Em ensaios clínicos com levossimendano, 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 levossimendano, podendo ser tratadas com fluídos 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 levossimendano, é necessário assegurar uma monitorização ECG contínua, proceder a determinações repetidas dos eletrólitos séricos e efetuar uma monitorização hemodinâmica invasiva. A sobredosagem de levossimendano 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 (angioplastia coronária percutânea transluminal) ou trombólise.

Estudos hemodinâmicos efetuados em voluntários saudáveis e em doentes com insuficiência cardíaca estável e instável mostraram um efeito dependente da dose de 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 arterial sistólica, a pressão arterial diastólica, a pressão de encravamento capilar pulmonar, a pressão da aurícula direita e a resistência vascular periférica.

A perfusão de levossimendano 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 levossimendano 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 Clínicos na insuficiência cardíaca aguda

Levossimendano foi avaliado em estudos clínicos que incluíram mais de 2800 doentes com insuficiência cardíaca. A eficácia e segurança de levossimendano 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 levossimendano, verificou-se uma resposta benéfica medida pelo objetivo clínico combinado versus placebo mais terapêutica padrão nos doentes tratados com levossimendano.

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 arterial sistólica ≤ 90 mmHg ou uma frequência cardíaca ≥ 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 objetivo 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 levossimendano 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 arterial sistólica < 100 mmHg ou pressão arterial diastólica < 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 (Hazard Ratio = 0,91 [IC de 95% 0,74; 1,13; valor p 0,401]). 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 arterial inicial baixa apresentaram taxas mais elevadas de mortalidade do que aqueles com pressão arterial 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 $\leq 0,35$; 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 arterial sistólica inferior a 90 mmHg e frequência cardíaca acima de 120 batimentos por minuto. O principal objetivo era um aumento no débito cardíaco $\geq 30\%$ e uma diminuição simultânea da PCWP $\geq 25\%$ 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 cirurgia cardíaca

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

Distribuição

Após administração I.V., o fármaco original atinge níveis sanguíneos adequados em cerca de 1 h. O estado estacionário é atingido no espaço de 5 h de uma perfusão de dose constante.

O volume de distribuição de levossimendano (V_{ss}) é de aproximadamente 0,3 l/kg e aumenta de forma linear com o peso corporal. As concentrações no sangue total, glóbulos vermelhos e saliva são 60%, 10% e 20% das concentrações plasmáticas, respetivamente.

O levossimendano possui uma ligação às proteínas plasmáticas de 97-98%, principalmente à albumina. Para os OR-1855 e OR-1896 (metabolitos ativos), os valores médios de ligação às proteínas foram, respetivamente, 39% e 42%, em doentes. Em doentes com insuficiência cardíaca, a farmacocinética de levossimendano é linear entre 0,05 e 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ao longo de 24 h.

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-acetiltransferase-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 levossimendano) 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 CYP2C9. O levossimendano demonstrou ser um inibidor do 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 do levossimendano 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, OR1855 e OR-1896, sofrem conjugação ou filtração renal e são excretados predominantemente na urina.

Linearidade/não linearidade

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

Populações especiais

Crianças e adolescentes:

Levossimendano não deve ser administrado em crianças e adolescentes (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.

Compromisso renal:

A farmacocinética do levossimendano foi estudada em indivíduos com vários graus de compromisso renal que não tiveram insuficiência cardíaca. A exposição ao levossimendano foi semelhante nos indivíduos com compromisso renal ligeiro a moderado e em indivíduos submetidos a hemodiálise, enquanto a exposição ao levossimendano pode ser ligeiramente mais lenta nos indivíduos com compromisso 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 compromisso renal grave e em doentes submetidos a hemodiálise. É esperado que os efeitos do compromisso renal ligeiro a moderado na farmacocinética dos metabolitos OR-1855 e OR-1896 sejam menores do que os observados no compromisso 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.

Compromisso hepático:

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 é semelhante entre os indivíduos saudáveis e indivíduos com compromisso hepático moderado (Child-Pugh Classe B), com a exceção das semividas de eliminação dos metabolitos OR-1855 e OR-1896 serem ligeiramente prolongadas em indivíduos com compromisso hepático moderado.

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, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

2 anos

Após diluição

A estabilidade química e física em uso foi demonstrada durante 24 horas a 25 °C e a 2 °C – 8 °C.

De um ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os prazos de validade em utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem normalmente ultrapassar as 24 horas a 2 °C – 8 °C, exceto quando a diluição tenha sido efetuada em condições assépticas controladas e validadas.

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.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

5 ml de solução num frasco para injetáveis de vidro Tipo I de 8 ml transparente, incolor, fechado com rolha de borracha de clorobutilo ou bromobutilo cinzenta, com revestimento de fluoropolímero, uma cápsula de fecho em alumínio e um disco flip-off em PP branco.

Tamanho das embalagens

1, 4, 10 frascos para injetáveis de 5 ml embalados em embalagens de cartão incluindo um folheto.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Levossimendano EVER Pharma 2,5 mg/ml concentrado para solução para perfusão destina-se apenas a utilização única.

Como todos os medicamentos parentéricos, a solução diluída deve ser visualmente inspecionada para partículas em suspensão e descoloração antes da administração.

Levossimendano EVER Pharma 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.

Para preparar a perfusão a 0,025 mg/ml, misturar 5 ml de Levossimendano EVER Pharma 2,5 mg/ml concentrado para solução para perfusão com 500 ml de uma solução de glucose 5%.

Para preparar a perfusão a 0,05 mg/ml, misturar 10 ml de Levossimendano EVER Pharma 2,5 mg/ml concentrado para solução para perfusão com 500 ml de uma solução de glucose 5%.

Levossimendano EVER Pharma demonstrou ser compatível com soluções de glucose 5% em recipientes de PVC, PE, PP e copolímero de PE/PP ao longo de um período de 24 horas quer refrigerado quer a temperatura ambiente. Foi também demonstrada compatibilidade com diferentes tipos de sacos e tubos de I.V. de PVC e não-PVC. O produto diluído não precisa de proteção da luz.

Levossimendano EVER Pharma demonstrou ser compatível com as seguintes concentrações de medicamentos quando administrados simultaneamente em conexões de sistemas intravenosos:

- Furosemida 10 mg/ml
- Digoxina 0,25 mg/ml
- Trinitrato de glicerilo 0,1 mg/ml

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EVER Valinject GmbH

Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Áustria

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

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

Nº de registo: XXXXXXXX – 4 frascos para injetáveis de 5 ml de solução, 2,5 mg/ml, frasco de vidro tipo I

Nº de registo: XXXXXXXX – 10 frascos para injetáveis de 5 ml de solução, 2,5 mg/ml, frasco de vidro tipo I

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

Data da primeira autorização:

Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

[A ser completado nacionalmente]