



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.*

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN Nº

**8571**

BUENOS AIRES, 16 OCT 2015

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-008242-15-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ABBVIE S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada SIMDAX / LEVOSIMENDAN, Forma farmacéutica y concentración: CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION, LEVOSIMENDAN 2,5 mg/ml (12,5 mg/5ml), aprobada por Certificado Nº 49.532.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

R. P. S.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A. 7.*

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN Nº **8571**

Que a fojas 74 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada SIMDAX / LEVOSIMENDAN, Forma farmacéutica y concentración: CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION, LEVOSIMENDAN 2,5 mg/ml (12,5 mg/5ml), aprobada por Certificado N° 49.532 y Disposición N° 1313/01, propiedad de la firma ABBVIE S.A., cuyos textos constan de fojas 42 a 65.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1313/01 los prospectos autorizados por las fojas 42 a 49, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

RP. / S. C.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **8571**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 49.532 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-008242-15-9

DISPOSICIÓN N°

Jfs

**8571**

**ING. ROGELIO LOPEZ**  
ADMINISTRADOR NACIONAL  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº **8.571** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 49.532 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ABBVIE S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: SIMDAX / LEVOSIMENDAN, Forma farmacéutica y concentración: CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION, LEVOSIMENDAN 2,5 mg/ml (12,5 mg/5ml).

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 1313/01.

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-011499-00-3.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACIÓN AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición Nº 4313/09.	Prospectos de fs. 42 a 65, corresponde desglosar de fs. 42 a 49.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM  
a la firma ABBVIE S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 49.532  
en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de..... **16 OCT 2015**

Expediente N° 1-0047-0000-008242-15-9

DISPOSICIÓN N°

**857.11**

Jfs

**ING. ROGELIO LOPEZ**  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

Rp  
7.

abbvie

SIMDAX

LEVOSIMENDÁN 2,5mg /mL (12,5mg /5mL)

Concentrado para solución para infusión

Expendio bajo receta médica - Industria Finlandesa

8571

LISTA N°: M974



### FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

16 OCT 2015

Cada mL de Simdax contiene: Levosimendán 2,5 mg, Etanol 785 mg, Povidona 10,0 mg, Acido cítrico anhidro 2,0 mg. Cada 5 mL contienen: Levosimendán 12,5 mg, Etanol 3925 mg, Povidona 50 mg, Acido cítrico anhidro 10 mg.

### ACCION TERAPEUTICA

Levosimendan es un agente inotrópico con un modo de acción único. Es un sensibilizador del calcio, el cual incrementa la contractilidad cardíaca mediante el mejoramiento de la sensibilidad del miocardio al calcio. Como resultado, levosimendan produce efectos inotrópicos positivos que son independientes de los beta receptores o del AMP cíclico. También tiene un efecto vasodilatador, mediante la apertura de los canales de potasio sensibles al ATP en el músculo liso vascular, lo cual provoca una relajación del músculo liso. La combinación de acciones inotrópicas y vasodilatadoras provocan un aumento de la fuerza de contracción con disminución de la pre y de la post carga en el miocardio.

### INDICACIONES

Simdax / Levosimendán Solución Concentrada para Infusión, está indicado para el tratamiento a corto plazo de la insuficiencia cardíaca crónica severa, agudamente descompensada; en situaciones en las que la terapéutica convencional no es suficiente, y en aquellos casos en los que se considera apropiado el apoyo inotrópico.

### PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

#### Farmacodinamia

Levosimendán aumenta la sensibilidad cálcica de las proteínas contráctiles al unirse a la troponina C cardíaca en forma calcio-dependiente. Levosimendán aumenta la fuerza de contracción pero no altera la relajación ventricular. Además, Levosimendán abre los canales de potasio sensibles a adenosintrifosfato (ATP) en el músculo liso vascular e induce vasodilatación de los vasos arteriales coronarios y sistémicos y de los vasos venosos sistémicos. Levosimendán demostró propiedades como inhibidor *in vitro* selectivo de la fosfodiesterasa III. No se ha definido la relevancia de esta inhibición a concentraciones terapéuticas. En pacientes con insuficiencia cardíaca, las acciones calcio-dependientes vasodilatadoras e inotrópicas positivas de Levosimendán aumentan la fuerza contráctil y reducen la precarga y postcarga, sin alterar la función diastólica. Levosimendán activa al miocardio deprimido en los pacientes después de una angioplastia coronaria transluminal percutánea o una trombólisis.

Estudios hemodinámicos en voluntarios sanos y en pacientes con insuficiencia cardíaca estable e inestable, demostraron un efecto dosis dependiente de Levosimendán administrado por vía intravenosa como una dosis de carga (3 microgramos a 24 microgramos por kilogramo de peso corporal), y una infusión continua (0.05 a 0.2 microgramos por kilogramo por minuto). Comparado contra placebo, Levosimendán aumentó el volumen minuto cardíaco, el volumen sistólico, la fracción de eyección y la frecuencia cardíaca, y redujo la presión arterial sistólica y diastólica, la presión capilar pulmonar enclavada, la presión auricular derecha y la resistencia vascular periférica.

La infusión de Simdax / Levosimendán Solución Concentrada para Infusión aumenta el flujo coronario sanguíneo en pacientes que se recuperan de una cirugía coronaria y mejora la perfusión miocárdica en pacientes con insuficiencia cardíaca. Estos beneficios se obtienen sin elevación significativa del consumo de oxígeno miocárdico. El tratamiento con la infusión de Simdax / Levosimendán Solución Concentrada para Infusión reduce significativamente los niveles circulantes de la endotelina-1 en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. Simdax / Levosimendán Solución Concentrada para Infusión no aumenta los niveles plasmáticos de las catecolaminas a las velocidades de infusión recomendadas.

**Estudios clínicos:** Simdax /Levosimendán ha sido evaluado en estudios clínicos que incluyeron 2800 pacientes con insuficiencia cardíaca. Se ha evaluado la eficacia y seguridad de Simdax /Levosimendán para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca agudamente descompensada fue evaluada en los siguientes ensayos clínicos, aleatorizados, doble-ciego, multinacionales.(Estudios REVIVE I y II, SURVIVE y LIDO, y RUSSLAN)

#### Farmacocinética

AbbVie S.A.  
Ing. Butty 240- Piso 13  
Ciudad Autónoma de Bs. As. - C1001AFB/Argentina

Maria Pilar Barrera  
Co- Directora Técnica

Maria Alejandra Blanc  
Directora Técnica

**Generales:** La farmacocinética de Levosimendán es lineal en el rango de dosificación terapéutica de 0,05-0,2 mcg/kg/min.

**Distribución:** El volumen de distribución de Levosimendán ( $V_{ss}$ ) es de aproximadamente 0,2 L/kg. Levosimendán se une en un 97-98% a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. Para los metabolitos activos OR-1855 y OR-1896, el valor promedio de la unión a proteínas fue de 39% y 42%, respectivamente.

**Metabolismo:** Una parte importante de dosis de Levosimendán se metaboliza por conjugación a conjugados de cisteína y cisteinilglicina N-acetilada o cíclica. Sólo el 5% de Levosimendán se metaboliza en el intestino por reducción a aminofenilpiridazinona (OR-1855), que tras la reabsorción al sistema circulatorio es metabolizada en el plasma, por la N-acetiltransferasa al metabolito activo OR-1896. El nivel de acetilación es genéticamente determinado. La concentración del metabolito OR-1896 es ligeramente superior en acetiladores rápidos que en acetiladores lentos. Sin embargo, esto no repercute en el efecto hemodinámico clínico con las dosis recomendadas.

En la circulación sistémica los únicos metabolitos detectables de forma significativa tras la administración de Levosimendán son OR-1855 y OR-1896. Estos metabolitos *in vivo* alcanzan el equilibrio a consecuencia de las vías metabólicas acetilación y de-acetilación, que son dirigidas por una enzima polimórfica, la N-acetil transferasa-2. En los sujetos acetiladores lentos, predomina el metabolito OR-1855 mientras que en los acetiladores rápidos predomina el metabolito OR-1896. La suma de las exposiciones para los dos metabolitos es similar entre acetiladores lentos y rápidos, y no hay ninguna diferencia en los efectos hemodinámicos de los dos grupos. Los efectos hemodinámicos prolongados (los que duran hasta 7-9 días después de la interrupción de una infusión de Simdax de 24 horas) son atribuidos a estos metabolitos.

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

**Eliminación y excreción:** Levosimendán tiene un aclaramiento de alrededor de 3 mL/min/kg y una vida media de eliminación es de alrededor de 1 hora. El 54% de la dosis es excretada en la orina y 44% en las heces. Más del 95% de la dosis de Levosimendán se excreta en el lapso de 1 semana. Cantidades insignificantes (<0,05% de la dosis) se excretan como Levosimendán inalterado en la orina. Los metabolitos circulantes OR-1855 y OR-1896 se forman y eliminan lentamente con vidas medias de alrededor de 75 a 80 horas. Las concentraciones plasmáticas máximas para OR-1855 y OR-1896 se alcanza en aproximadamente 2 días de finalizada la infusión de Levosimendán. Los metabolitos activos de Levosimendán, OR-1855 y OR-1896, sufren conjugación o filtración renal, y son excretados principalmente por la orina.

### Poblaciones especiales

**Niños:** Levosimendán no debe administrarse en niños debido a la escasa experiencia utilizando Levosimendán en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Los escasos datos disponibles indican que la farmacocinética de Levosimendán luego de una única dosis administrada en niños entre 3 meses y 6 años es similar a la de los adultos. No se ha evaluado la farmacocinética del metabolito activo en niños.

**Insuficiencia renal:** Se ha estudiado la farmacocinética de Levosimendán en sujetos con grados variables de insuficiencia renal y que no han sufrido insuficiencia cardiaca. La exposición de Levosimendán fue similar en sujetos con una insuficiencia renal de leve a moderada que en sujetos sometidos a hemodiálisis, mientras que pudo ser ligeramente menor en pacientes con insuficiencia renal severa.

En comparación con sujetos sanos, la fracción desligada de Levosimendán aparecía ligeramente incrementada, y las ABCs de los metabolitos (OR-1855 y OR-1896) fueron un 170% superior en sujetos con insuficiencia renal grave y en pacientes sometidos a hemodiálisis. Se espera que los efectos de la insuficiencia renal de leve a moderada en la farmacocinética de OR-1855 y OR-1896 sean menores que la insuficiencia renal severa.

Levosimendán no es dializable. Aunque OR-1855 y OR-1896 son dializables, el aclaramiento en diálisis es bajo (aproximadamente 8-23 mL/min) y el efecto neto de una sesión de 4 horas de diálisis en la exposición global a estos metabolitos es bajo.

**Insuficiencia hepática:** No se han encontrado diferencias en la farmacocinética o en la unión a proteínas de Levosimendán en sujetos con cirrosis de leve a moderada frente a sujetos sanos. La farmacocinética de Levosimendán, OR-1855 y OR-1896 es similar en sujetos sanos y en sujetos con insuficiencia hepática de leve a moderada (Child-Pugh clase B), con una excepción, la vida media de elimi-

nación de OR-1855 y OR-1896 se prolonga ligeramente en sujetos con insuficiencia hepática moderada.

**Análisis de Farmacocinética de la Población:** Los análisis de población han demostrado que ni la edad, ni la raza, ni el género influyen en la farmacocinética de Levosimendán. Sin embargo, el mismo análisis reveló que el volumen de distribución y el aclaramiento total dependen del peso.

**POSOLOGIA - FORMA DE ADMINISTRACION**

**Método de administración**

Simdax / Levosimendán Solución Concentrada para Infusión es para utilización intrahospitalaria solamente. Será administrado en una instalación hospitalaria donde estén disponibles facilidades para el monitoreo y dónde se tenga experiencia con la utilización de agentes inotrópicos.

Simdax / Levosimendán Solución Concentrada para Infusión debe diluirse antes de su administración.

Simdax / Levosimendán Solución Concentrada para Infusión está diseñado para dosis única solamente. Como para todos los productos medicinales de uso parenteral, se debe inspeccionar visualmente la solución para descartar partículas o decoloración.

El color del concentrado puede cambiar a anaranjado durante el almacenamiento, pero no existe pérdida de la potencia y el producto puede ser utilizado hasta la fecha de vencimiento si se han seguido las instrucciones de almacenamiento.

La infusión es para uso intravenoso solamente y puede administrarse por vía central o periférica.

**Dosificación**

La dosis y la duración del tratamiento deberán individualizarse de acuerdo con el estado clínico y la respuesta del paciente.

Debido a que una disminución excesiva en la presión de llenado cardiaco puede limitar la respuesta de Levosimendán, la hipovolemia severa debe corregirse antes de la infusión de Levosimendán mediante la administración de fluidos parenterales.

El tratamiento deberá iniciarse con una dosis de carga de 6 a 12 mcg/kg administrada durante 10 minutos, seguida de una infusión continua de 0,1 mcg/kg/min.

La dosis de carga más baja, de 6 microgramos/ kg, se recomienda para pacientes bajo tratamiento concomitante con vasodilatadores o inotrópicos intravenosos, o ambos, al comienzo de la infusión.

Dosis de carga más altas dentro de este rango producirán una respuesta hemodinámica más potente, pero pueden estar asociadas con una incidencia aumentada y transitoria de las reacciones adversas. Deberá evaluarse la respuesta del paciente con la dosis de carga o dentro de los 30 a 60 minutos del ajuste de la dosis y como esté clínicamente indicado. Si la respuesta es excesiva (hipotensión, taquicardia), deberá reducirse la velocidad de infusión a 0,05 mcg/kg/min o suspender la administración (Ver Advertencias y Precauciones). Si la dosis inicial es tolerada, en caso de requerirse mayor efecto hemodinámico podrá aumentarse la velocidad de infusión a 0,2 mcg/kg/min.

La duración recomendada de la infusión en pacientes con descompensación aguda de insuficiencia cardíaca crónica severa es de 24 horas. No se han observado signos de desarrollo de tolerancia ni efectos de rebote tras la suspensión de la infusión de Simdax / Levosimendán Solución Concentrada para Infusión. Los efectos hemodinámicos persisten durante por lo menos 24 horas y pueden ser observados hasta por 9 días después de suspender la infusión de 24 horas.

**Monitorización del tratamiento**

De acuerdo con la práctica médica actual, durante el tratamiento se debe monitorizar el electrocardiograma, la tensión arterial, la frecuencia cardiaca, así como realizar una cuantificación de la diuresis. Es recomendable hacer una monitorización de estos parámetros durante al menos 3 días después del final de la perfusión o hasta que el paciente esté clínicamente estable (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). En pacientes con daño renal o hepático leve a moderado, se recomienda la monitorización durante al menos 5 días.

**Pacientes geriátricos:** No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

**Insuficiencia renal:** Simdax / Levosimendán Solución Concentrada para Infusión deberá emplearse con precaución en pacientes con deterioro renal de leve a moderado.



abbvie

85710



Simdax / Levosimendán Solución Concentrada para Infusión no debe ser utilizado en pacientes con insuficiencia renal severa (eliminación de creatinina <30 mL/min) (Ver Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Farmacocinética).

**Insuficiencia hepática:** Simdax / Levosimendán Solución Concentrada para Infusión deberá emplearse con precaución en pacientes con disfunción hepática leve a moderada.

Simdax / Levosimendán Solución Concentrada para Infusión no será utilizado en pacientes con insuficiencia hepática severa (Ver Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Farmacocinética).

**Niños:** Simdax / Levosimendán Solución Concentrada para Infusión no deberá administrarse en niños y adolescentes menores de 18 años (Ver Advertencias y Precauciones y Farmacocinética).

**Administración repetida y medicaciones concomitantes:**

La experiencia con la administración repetida de Levosimendán es limitada.

La experiencia con el uso concomitante de fármacos vasoactivos incluyendo agentes inotrópicos (excepto digoxina) es limitada.

En el estudio REVIVE, se administró una dosis de carga más baja (6 microgramos /kilogramo), con agentes vasoactivos concomitantes basales (Ver Advertencias y Precauciones, Interacciones Medicamentosas, y Propiedades Farmacológicas).

**Instrucciones de uso y preparación**

Para preparar la infusión de 0,05 mg/mL, mezclar 10 mL de Simdax / Levosimendán Solución Concentrada para Infusión (2.5 mg/mL) con 500 mL de solución de glucosa al 5% (dextrosa).

La Tabla No. 1 proporciona las velocidades de infusión recomendadas para las dosis de carga y de mantenimiento de una preparación de 0,05 mg/mL de infusión de Simdax / Levosimendán Solución Concentrada para Infusión:

**Tabla No. 1: Velocidades de infusión (0,05 mg/mL)**

Peso del paciente (kg)	Velocidad de infusión para la dosis de carga durante 10 minutos (mL/h)		Velocidad de infusión para la administración continua (mL/h)		
	6 mcg/kg	12 mcg/kg	0,05 mcg/ kg/min	0,1 mcg/kg/min	0,2 mcg/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

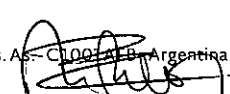
Para preparar la infusión de 0,025 mg/mL, mezclar 5 mL de Simdax / Levosimendán Solución Concentrada para Infusión (2.5 mg/mL) con 500 mL de solución de glucosa al 5% (dextrosa).

La Tabla No. 2 proporciona las velocidades de infusión recomendadas para las dosis de carga y de mantenimiento de una preparación de 0,025 mg/mL de infusión de Simdax / Levosimendán Solución Concentrada para Infusión:

**Tabla No. 2: Velocidades de infusión (0,025 mg/mL)**

Peso del paciente (kg)	Velocidad de infusión para la dosis de carga durante 10 minutos (mL/h)		Velocidad de infusión para la administración continua (mL/h)		
	6 mcg/kg	12 mcg/kg	0,05 mcg/kg/min	0,1 mcg/kg/min	0,2 mcg/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

AbbVie S.A.  
Ing. Butty 240 - Piso 13  
Ciudad Autónoma de Bs. As. - C1002AFB - Argentina

  
María Pilar Barrera  
Co- Directora Técnica



  
María Alejandra Blanc  
Directora Técnica

**Compatibilidades**

No se han observado incompatibilidades con Levosimendán y los siguientes medicamentos en líneas intravenosas conectadas:

- Furosemida 10 mg/mL
- Digoxina 0,25 mg/mL
- Nitroglicerina (o Trinitrato de glicerilo) 0,1 mg/mL

**Incompatibilidades**

Este producto medicinal no debe mezclarse con otros productos medicinales o diluyentes excepto aquellos ya especificados en "Compatibilidades".

**Después de la dilución**

Se ha comprobado estabilidad fisicoquímica durante 24 horas a 25° C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse de inmediato; de lo contrario, las condiciones y períodos de conservación previos a su empleo serán responsabilidad del usuario. El almacenamiento y el tiempo de utilización después de la dilución nunca deben exceder las 24 horas.

**CONTRAINDICACIONES**

Levosimendán, concentrado para solución por infusión está contraindicado en:

- Hipersensibilidad a Levosimendán o a cualquiera de los excipientes.
- Hipotensión severa y taquicardia (Ver Advertencias y Precauciones y Propiedades Farmacológicas)
- Obstrucciones mecánicas significativas que comprometen el llenado ventricular, el volumen sistólico, o ambos.
- Insuficiencia renal severa (eliminación de creatinina < 30 mL/minuto), e insuficiencia hepática severa.
- Historial de Torsades de Pointes.

**Carcinogénesis, Mutagénesis, Daño a la fertilidad**

Los estudios convencionales de genotoxicidad y toxicidad general no revelaron riesgos específicos para los seres humanos en el uso a corto plazo.

**Embarazo**

No se han llevado a cabo estudios con Levosimendán en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado efectos tóxicos sobre la reproducción. En consecuencia, Levosimendán sólo podrá emplearse durante el embarazo si el beneficio para la madre justifica los posibles riesgos para el feto.

**Mujeres en período de lactancia**

No se ha determinado si Levosimendán se excreta en la leche materna. Por lo tanto, las mujeres tratadas con Levosimendán no deben amamantar.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

Como efecto hemodinámico, que puede ser más pronunciado al inicio de la terapia, el Levosimendán puede provocar un descenso de la presión arterial sistólica y diastólica, por lo tanto, se deberá utilizar con precaución en pacientes con hipotensión arterial sistólica o diastólica basal, o en aquellos con riesgo de presentar un episodio de hipotensión. Se recomiendan regímenes de dosificación más conservadores para este tipo de pacientes.

El médico deberá adecuar la dosis y la duración de la terapia, a la condición y respuesta particular del paciente. (Ver Dosis y Administración, Interacciones medicamentosas y Propiedades Farmacológicas). La hipovolemia severa deberá ser corregida antes de iniciar la infusión de Levosimendán. Si se observan cambios excesivos de la presión arterial o de la frecuencia cardíaca, la velocidad de la infusión deberá ser reducida o bien, se deberá suspender la infusión.

Los efectos hemodinámicos favorables sobre el gasto cardíaco y la presión capilar pulmonar en cuña persisten durante por lo menos 24 horas después de suspender la infusión de 24 horas. No se ha determinado la duración exacta de todos los efectos hemodinámicos. Sin embargo, los efectos sobre la presión arterial generalmente duran entre 3 y 4 días y los efectos sobre la frecuencia cardíaca entre 7

abbvie

85211



y 9 días. Esto se debe en parte a la presencia de metabolitos activos, que alcanzan su concentración plasmática máxima en alrededor de 48 horas después de suspendida la infusión. Las interacciones con la eliminación de los metabolitos activos podrían producir un efecto hemodinámico más pronunciado y prolongado (Ver Interacciones Medicamentosas). Se recomienda monitoreo no invasivo por lo menos durante tres días después de finalizada la infusión o hasta que el paciente esté clínicamente estable. Se recomienda el monitoreo no invasivo en pacientes con insuficiencia renal o hepática leve a moderada por lo menos durante cinco días.

Levosimendán deberá ser utilizado con precaución y bajo estrecho monitoreo electrocardiográfico, en pacientes con isquemia coronaria en curso, intervalo QTc prolongado independientemente de la etiología, o cuando se administren concomitantemente drogas que prolonguen el intervalo QTc. (Ver Sobre-dosis)

La infusión de Levosimendán deberá ser utilizada con precaución en pacientes con taquicardia, fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida, o con arritmias que potencialmente puedan comprometer la vida.

De acuerdo con las prácticas habituales, se deberá monitorear el ECG, la frecuencia cardíaca y presión arterial durante el tratamiento y evaluar la excreción urinaria.

Se recomienda continuar con el monitoreo de dichos parámetros durante un mínimo de tres días después de finalizada la infusión, o hasta que el paciente esté clínicamente estable.

En pacientes con insuficiencia renal o hepática leve a moderada, se recomienda continuar con dicho monitoreo por un mínimo de cinco días.

Simdax / Levosimendán Solución Concentrada para Infusión será utilizado con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática leve a moderada. Únicamente existen datos limitados en pacientes con función renal comprometida. La insuficiencia hepática o renal puede llevar a concentraciones aumentadas del metabolito, lo cual puede resultar en efectos hemodinámicos más pronunciados y prolongados (Ver Farmacodinamia).

La infusión de Simdax / Levosimendán Solución Concentrada para Infusión puede disminuir la concentración de potasio sérico. Por lo tanto, deberán corregirse las concentraciones bajas de potasio sérico antes de administrar Simdax / Levosimendán Solución Concentrada para Infusión y deberán controlarse los niveles séricos de potasio durante el tratamiento. Al igual que con otros agentes para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, las infusiones de Simdax / Levosimendán Solución Concentrada para Infusión pueden verse acompañadas de disminuciones en la hemoglobina y hematocrito; por lo tanto, deberán extremarse las precauciones en pacientes con enfermedad cardiovascular isquémica y anemia concurrente.

La experiencia con la administración repetida de Levosimendán es limitada. También es limitada la experiencia con el uso concomitante de fármacos vasoactivos, incluyendo agentes inotrópicos (excepto digoxina). Consistente con la práctica médica actual, Levosimendán debe utilizarse con precaución cuando es utilizado con otro medicamento vasoactivo intravenoso debido al potencial para aumentar el riesgo de hipotensión.

Los riesgos y beneficios deberán ser evaluados para cada paciente individualmente.

La utilización de Levosimendán en el tratamiento de shock cardiogénico, no ha sido estudiada.

No se dispone de información sobre el empleo de Simdax / Levosimendán Solución Concentrada para Infusión en los siguientes trastornos: miocardiopatía restrictiva o hipertrófica, insuficiencia severa de la válvula mitral, ruptura miocárdica, taponamiento cardíaco e infarto ventricular derecho.

Levosimendán no debe ser administrado en niños debido a que hay experiencia bastante limitada del uso de Levosimendán en niños y adolescentes menores de 18 años de edad (Ver Propiedades Farmacológicas).

Existe experiencia limitada en el uso de Simdax / Levosimendán Solución Concentrada para Infusión en pacientes con insuficiencia cardíaca después de cirugía, y en la insuficiencia cardíaca severa en pacientes en espera para un transplante cardíaco.

AbbVie S.A.  
Ing. Butty 240- Piso 13  
Ciudad Autónoma de Bs. As. - C1001EPB Argentina

  
María Pilar Barrera  
Co- Directora Técnica

  
María Alejandra Blanc  
Directora Técnica

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

Estudios *in vitro* realizados con microsomas de hígado humano han demostrado que es poco probable que el Levosimendán cause interacciones medicamentosas significativas con agentes metabolizados por las enzimas del Citocromo P450 (CYP) debido a su aparente baja afinidad a varias isoformas CYP (ver Farmacocinética-Metabolismo).

Una posible interacción entre los metabolitos activos OR-1855 y OR-1896 y otros medicamentos con efectos hemodinámicos, podría provocar efectos más pronunciados y prolongados. Este efecto podría durar más de los 7-9 días normalmente observados después de la infusión de Simdax / Levosimendán Solución Concentrada para Infusión.

No se han observado interacciones farmacocinéticas en un análisis demográfico de pacientes tratados con digoxina e infusión de Simdax / Levosimendán Solución Concentrada para Infusión. La infusión de Simdax / Levosimendán Solución Concentrada para Infusión puede emplearse en pacientes tratados con betabloqueadores sin pérdida de la eficacia. La coadministración de mononitrato de isosorbide y Levosimendán en voluntarios sanos produjo una significativa potenciación de la respuesta hipotensora ortostática. El tratamiento concomitante con captopril no afecta la farmacocinética o hemodinámica del Levosimendán. No se observaron interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas entre el Levosimendán y el alcohol.

**REACCIONES ADVERSAS**

En estudios clínicos controlados contra placebo de insuficiencia cardíaca agudamente descompensada (REVIVE), 53% de los pacientes presentaron reacciones adversas, siendo las más frecuentes la taquicardia ventricular, hipotensión y cefalea.

En un estudio controlado contra Dobutamina (SURVIVE), de insuficiencia cardíaca agudamente descompensada, 18% de los pacientes experimentaron reacciones adversas, siendo las más frecuentes la taquicardia ventricular, fibrilación auricular, hipotensión, extrasístoles ventriculares, taquicardia y cefalea.

La Tabla No. 3 describe las reacciones adversas observadas en 1% o más de los pacientes durante los estudios REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO, RUSLAN, 300105 y 3001024. Si la incidencia de cualquier evento en particular en un estudio individual fue mayor que el observado en otros estudios, se informa el de incidencia mayor.

Los eventos considerados al menos posiblemente relacionados con el Levosimendán, se describen por sistema orgánico y frecuencia, utilizando el siguiente criterio: muy común ( $\geq 1/10$ ), común ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

**Tabla No. 3: Resumen de reacciones adversas en los estudios SURVIVE, REVIVE y LIDO / RUSLAN / 300105 / 3001024**

Sistema orgánico	Frecuencia	Término preferido
Trastornos metabólicos y nutricionales	Común	Hipokalemia
Trastornos psiquiátricos	Común	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy común Común	Cefalea Mareos
Trastornos cardíacos	Muy común Común	Taquicardia ventricular Isquemia miocárdica Insuficiencia cardíaca Fibrilación auricular Taquicardia Extrasístoles ventriculares Extrasístoles
Trastornos vasculares	Muy común	Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Común	Diarrea Vómitos Náusea Constipación
Análisis de laboratorio	Común	Disminución de las cifras de hemoglobina

**Reacciones adversas post-comercialización:** Se han reportado casos de fibrilación ventricular en pacientes que están recibiendo levosimendán.

AbbVie S.A.  
Ing. Butty 240 - Piso 13  
Ciudad Autónoma de Bs. As. - C1002ARB Argentina

María Pilar Barrera  
Co- Directora Técnica




María Alejandra Blanc  
Directora Técnica



**SOBREDOSIFICACION**

La sobredosis de Simdax / Levosimendán Solución Concentrada para Infusión puede inducir hipotensión y taquicardia. En los estudios clínicos con Simdax / Levosimendán Solución Concentrada para Infusión, la hipotensión fue tratada exitosamente con vasopresores (por ejemplo, dopamina en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y con adrenalina en pacientes después de la cirugía cardíaca). Las dosis altas (0,4 mcg/kg/min ó superiores) y las infusiones durante más de 24 horas aumentan la frecuencia cardíaca y a veces se encuentran asociadas con prolongación del intervalo QTc. Ante la eventualidad de una sobredosis de Simdax / Levosimendán Solución Concentrada para Infusión, se procederá a un monitoreo ECG continuo, determinaciones repetidas de electrolitos séricos y monitoreo hemodinámico invasivo. La sobredosis de Simdax / Levosimendán Solución Concentrada para Infusión eleva las concentraciones plasmáticas del metabolito activo, lo que puede producir un efecto más pronunciado y prolongado sobre la frecuencia cardíaca con la correspondiente extensión del período de observación.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano.

En Argentina:

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse las 24 horas del día con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez. Ciudad de Buenos Aires-Teléfono: (011)4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas -Provincia de Buenos Aires - Teléfono: (011) 4654-6648 / 4658- 7777
- Hospital de Niños Pedro Elizalde - Ciudad de Buenos Aires - Teléfono: (011) 4300-2115
- Hospital de Niños Sor Maria Ludovica - La Plata - Teléfono: (0221) 451-5555
- Sanatorio de Niños -Rosario - Teléfono: (0341)-448-0202

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

En caso de sobredosis accidental consultar en Uruguay al Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (C.I.A.T):Hospital de Clínicas, Av Italia s/n, Piso 7°.Tel \*1722. Montevideo.

**CONSERVACION**

Conservar en refrigeración entre 2 y 8°C. No congelar.

El color del concentrado puede variar al anaranjado durante su almacenamiento pero esto no significa pérdida de potencia y el producto puede ser empleado hasta la fecha de vencimiento indicada si se han seguido las instrucciones de conservación.

**PRESENTACIONES**

Envase conteniendo 1 frasco ampolla de 3 mL, 4 frascos ampolla de 3 mL y 10 frascos ampolla de 3 mL.

Envase conteniendo 1 frasco ampolla de 5 mL, 4 frascos ampolla de 5 mL y 10 frascos ampolla de 5 mL.

Envase conteniendo 1 frasco ampolla de 10 mL, 4 frascos ampolla de 10 mL y 10 frascos ampolla de 10 mL.

**MANTENER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Elaborado por Orion Corporation, Finlandia.  
Orionintiel, FIN-02200 Espoo, Finlandia.

**Importado y Distribuido por:**

EN ARGENTINA: Importado y Distribuido por:

AbbVie S.A.,  
Ing. E. Butty 240 – Piso 13 – (C1001AFB)  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Directora Técnica: María Alejandra Blanc, Farmacéutica.

Medicamentos autorizado por el Ministerio de Salud – Certificado Nº. 49.532.

Fecha de última revisión: Julio 2015. Aprobado por Disposición ANMAT Nº.....

AbbVie S.A.  
Ing. Butty 240 -Piso 13  
Ciudad Autónoma de Bs. As. - C1001AFB Argentina

María Pilar Barrera  
Co- Directora Técnica

María Alejandra Blanc  
Directora Técnica