



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-6825-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 7 de Septiembre de 2020

Referencia: 1-0047-2000-000433-18-9

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000433-18-9 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma INSTITUTO BIOLOGICO ARGENTINO SAIC solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO SAIC la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial LEVOSIMENDAN BIOL y nombre/s genérico/s LEVOSIMENDAN , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO SAIC .

ARTÍCULO 2º.- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 27/08/2019 15:19:10, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 28/12/2018 12:42:46, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 28/12/2018 12:42:46, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 28/12/2018 12:42:46, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF - 28/12/2018 12:42:46 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años 5 años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000433-18-9

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2020.09.07 15:20:57 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2020.09.07 15:21:15 -03:00



INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

Proyecto de Prospecto

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

LEVOSIMENDÁN BIOL
LEVOSIMENDAN 2,5 mg/ml
Solución concentrada para infusión IV

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada ml contiene:

Levosimendán	2,5 mg
Etanol	785 mg
Povidona	10,0 mg
Ácido cítrico anhidro	2,0 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inotrópico.

Grupo farmacoterapéutico: otros estimulantes cardiacos (sensibilizadores del calcio), código ATC: C01CX08

INDICACIONES

Levosimendán BIOL está indicado para el tratamiento a corto plazo de la descompensación aguda severa de la insuficiencia cardiaca crónica en situaciones donde el tratamiento convencional no es suficiente o en casos donde se considere apropiado un soporte inotrópico.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Farmacodinamia



INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

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 angioplastía coronaria transluminal percutánea o trombólisis.

Levosimendán genera, dentro del rango posológico recomendado, un solo metabolito terapéuticamente activo que produce efectos hemodinámicos similares a los de Levosimendán. Sin embargo, estos efectos duran hasta 7-9 días después de suspender la infusión de 24 hs de Levosimendán. El tratamiento con la infusión de Levosimendán reduce significativamente los niveles circulantes de endotelina-1 con insuficiencia cardíaca congestiva. Levosimendán no aumenta los niveles plasmáticos de las catecolaminas a las velocidades de infusión recomendadas.

Estudios clínicos

El Levosimendán ha demostrado producir elevaciones dosis-dependientes del gasto cardíaco y el volumen sistólico, así como disminuciones dosis-dependientes de la presión capilar pulmonar, presión arterial media y resistencia periférica total.

Farmacocinética

Generales

La farmacocinética de Levosimendán es lineal en el rango terapéutico de dosis 0,05-0,2 microgramos/kg/min.



INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

Distribución

El volumen de distribución de Levosimendán (V_{ss}) es aproximadamente 0,2 l/kg. Levosimendán se une a proteínas plasmáticas en un 97-98 %, principalmente a albúmina. La unión del metabolito activo (OR-1896) a las proteínas es del orden del 40 %.

Metabolismo

Levosimendán se metaboliza completamente y cantidades insignificantes de producto se eliminan en la orina o heces sin modificar. Levosimendán se metaboliza principalmente mediante conjugación a conjugados cíclicos o de N-acetil cisteinilglicina y cisteína. Aproximadamente el 5% de la dosis se metaboliza en el intestino por reducción a aminofenilpiridazinona (OR-1855), que después de la reabsorción se metaboliza por la N-acetiltransferasa hasta el metabolito activo OR-1896. El nivel de acetilación se determina genéticamente. En acetiladores rápidos, las concentraciones del metabolito OR-1896 son visiblemente mayores que en los acetiladores lentos. Sin embargo, esto no tiene implicaciones en el efecto hemodinámico clínico a 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 de acetilación y de de-acetilación, que son dirigidas por una enzima polimórfica, la N-acetiltransferasa-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 Levosimendán 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 el Levosimendán no inhibe a CYP1A1 y ni OR-1855 ni OR-1896 inhiben a CYP2C9. Los resultados de los estudios de interacción del medicamento con warfarina, felodipina e itraconazol realizados en humanos confirmaron que el Levosimendán no inhibe a CYP3A4 ni a CYP2C9, y el metabolismo de Levosimendán no se ve afectado por los inhibidores de CYP3A.



INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

Eliminación y excreción

El clearance es de unos 3,0 ml/min/kg y la semivida de aproximadamente 1 hora. El 54 % de la dosis se elimina en la orina, y el 44 % en las heces. Más del 95 % de la dosis se elimina en 1 semana. Cantidades insignificantes (< 0,05 % de la dosis) se eliminan como Levosimendán intacto en orina. Los metabolitos circulantes OR-1855 y OR-1896 se forman y se eliminan lentamente. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente 2 días después de terminar la perfusión con Levosimendán. La vida media de los metabolitos son aproximadamente de 75-80 horas. Los metabolitos activos de Levosimendán, OR-1855 y OR-1896, sufren conjugación y filtración renal, y se excretan principalmente por la orina.

Poblaciones especiales

Niños:

No se debe administrar Levosimendán en niños.

Datos limitados indican que la farmacocinética de Levosimendán después de una dosis única en niños (entre 3 meses – 6 años de edad) es similar a la de los adultos. No se ha investigado la farmacocinética del metabolito activo en niños.

Insuficiencia renal:

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

En comparación con sujetos sanos, la fracción libre de Levosimendán aparecía ligeramente incrementada, y las AUCs de los metabolitos (OR-1855 y OR-1896) fueron 170 % superiores 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 los de la insuficiencia renal grave.

Levosimendán no es dializable. Aunque OR-1855 y OR-1896 son dializables, el clearance 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.



INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

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

Los análisis de población han demostrado que ni la edad, ni la raza, ni el sexo influyen en la farmacocinética de Levosimendán. Sin embargo, el mismo análisis reveló que el volumen de distribución y el clearance total dependen del peso.

POSOLOGÍA – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Levosimendán BIOL es sólo de uso hospitalario. Se debe administrar en una unidad de hospitalización donde existan instalaciones de monitorización y experiencia con el uso de agentes inotrópicos.

Forma de administración

LEVOSIMENDÁN BIOL se debe diluir antes de su administración.

La perfusión debe realizarse exclusivamente por vía intravenosa, tanto por vía periférica como por vía central.

El concentrado de LEVOSIMENDÁN BIOL está diseñado exclusivamente para uso único. Como con otros productos parenterales hay que inspeccionar la solución diluida para ver si hay partículas y decoloración antes de su administración.

El color del concentrado puede cambiar a anaranjado durante el almacenamiento sin existir pérdida de potencia y el producto puede ser utilizado hasta la fecha de vencimiento si se han seguido las instrucciones de almacenamiento.

Para preparar una perfusión de 0,05 mg/ml, mezclar 10 ml de LEVOSIMENDÁN BIOL con 500 ml de solución de glucosa al 5 %.

La Tabla 1 proporciona las velocidades de perfusión detalladas para las dosis de carga y de mantenimiento de la preparación de LEVOSIMENDÁN BIOL para perfusión de 0,05 mg/ml:



INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

Tabla 1:

Peso del paciente (kg)	La dosis de carga se da para la perfusión durante 10 min con la velocidad (ml/h) indicada abajo		Velocidad de perfusión continua (ml/h)		
	Dosis de carga		0,05 microgramos /kg/min	0,1 microgramos /kg/min	0,2 microgramos/kg/min
	6 microgramos/kg	12 microgramos/kg			
40	29 ml/h	58 ml/h	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 una perfusión de 0,025 mg/ml, mezclar 5 ml de LEVOSIMENDÁN BIOL con 500 ml de solución de glucosa al 5 %.

La Tabla 2 proporciona las velocidades de perfusión detalladas para dosis de carga y de mantenimiento de la preparación de LEVOSIMENDÁN BIOL para perfusión de 0,025 mg/ml:

Tabla 2:

Peso del paciente (kg)	La dosis de carga se da para la perfusión durante 10 min con la velocidad (ml/h) indicada abajo.		Velocidad de perfusión continua (ml/h)		
	Dosis de carga		0,05 microgramos /kg/min	0,1 microgramos /kg/min	0,2 microgramos /kg/min
	6 microgramos/kg	12 microgramos/kg			
40	58 ml/h	115 ml/h	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

Posología

La dosis y la duración de la terapia deben ser individualizadas de acuerdo con la situación clínica y la respuesta del paciente.

El tratamiento se debe iniciar con una dosis de carga de 6-12 microgramos/kg perfundida durante 10 minutos y se debe continuar con una perfusión continua de 0,1 microgramos/kg/min (ver **Forma de administración**). La dosis de carga mínima recomendada es de 6 microgramos/kg, en pacientes sometidos a tratamientos concomitantes con vasodilatadores intravenosos, inotrópicos o ambos al comienzo de la perfusión. Dentro de este rango, dosis de carga superiores producirían una respuesta hemodinámica más intensa pero que puede estar asociada con un aumento transitorio de la incidencia de reacciones adversas. Se debe evaluar la respuesta del paciente a la dosis de carga o en el plazo de 30 a 60 minutos tras el ajuste de la dosis y tal y como esté indicado clínicamente. Si la respuesta se considerase excesiva (hipotensión, taquicardia),



INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

se debe disminuir la velocidad de perfusión a 0,05 microgramos/kg/min o suspenderla (ver **Advertencias y precauciones**). Si la dosis inicial es tolerada y se necesita un mayor efecto hemodinámico, la velocidad de perfusión se puede aumentar a 0,2 microgramos/kg/min.

La duración de la perfusión que se recomienda a pacientes con descompensación aguda de una insuficiencia cardíaca crónica severa es de 24 horas. No se han observado signos de desarrollo de tolerancia ni efecto rebote después de suspender la perfusión de Levosimendán. Los efectos hemodinámicos persisten durante al menos 24 horas y se pueden observar durante 9 días después de suspender una perfusión 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 cardíaca, 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 **Contraindicaciones y Advertencias y precauciones**). En pacientes con daño renal o hepático de leve a moderado, se recomienda la monitorización durante al menos 5 días.

Ancianos

No se requiere ajuste de dosis en ancianos.

Insuficiencia renal

LEVOSIMENDÁN BIOL se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. LEVOSIMENDÁN BIOL no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia renal grave -clearance de creatinina < 30 ml/min- (ver **Contraindicaciones, Advertencias y precauciones, y Farmacocinética**).

Insuficiencia hepática

LEVOSIMENDÁN BIOL se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, a pesar de no ser necesario un ajuste de dosis. LEVOSIMENDÁN BIOL no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver **Contraindicaciones, Advertencias y precauciones, y Farmacocinética**).



INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

Niños

Levosimendán BIOL no se debe administrar a niños y adolescentes menores de 18 años (**ver Contraindicaciones y Advertencias y precauciones**).

Compatibilidades

Los siguientes medicamentos se pueden utilizar simultáneamente con LEVOSIMENDÁN BIOL en líneas intravenosas conectadas:

- Furosemida 10 mg/ml
- Digoxina 0,25 mg/ml
- Nitroglicerina 0,1 mg/ml

Incompatibilidades

Este producto medicinal no debe mezclarse con otros productos medicinales o diluyentes excepto aquellos especificados en **Forma de administración**.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a Levosimendán o a alguno de los excipientes. Obstrucción mecánica significativa del llenado ventricular, volumen sistólico o ambos. Insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 30 ml/min) e insuficiencia hepática severa. Hipotensión severa o taquicardia. Historia de Torsades de Pointes.

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de 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.



INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

Lactancia:

No se ha determinado si Levosimendán se excreta en la leche materna. Por lo tanto, las mujeres tratadas con Levosimendán no deberán amamantar dentro de los 14 días después de la infusión.

Efecto sobre la capacidad de conducir y operar maquinarias:

No se han observado efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinarias.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Los efectos hemodinámicos favorables sobre el gasto cardíaco y la presión capilar pulmonar persisten 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 y 9 días. Esto se debe en parte a la presencia de un metabolito activo, que alcanza su concentración plasmática máxima alrededor de 48 horas después de suspendida la infusión. No es posible predecir las interacciones con la eliminación del metabolito activo y en consecuencia podría producirse un efecto más pronunciado y prolongado sobre la frecuencia cardíaca (ver: Interacciones medicamentosas). Se recomienda monitoreo no invasivo por lo menos durante 3 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 5 días.

Se recomienda efectuar monitoreo continuo ECG, de la frecuencia cardíaca y presión arterial durante el tratamiento y evaluar la excreción urinaria. Durante la infusión, se recomienda seguimiento de los síntomas de insuficiencia cardíaca y monitoreo hemodinámico invasivo.

LEVOSIMENDÁN BIOL debe ser utilizado con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática leve a moderada. La eliminación del metabolito activo no ha sido investigada en pacientes con función hepática comprometida y solamente existen datos limitados en pacientes con función renal comprometida. La insuficiencia hepática o renal pueden llevar a concentraciones aumentadas del metabolito, por lo cual puede resultar en



INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

un efecto más pronunciado y prolongado sobre la frecuencia cardíaca (ver **Farmacodinamia**).

La infusión de LEVOSIMENDÁN BIOL puede disminuir la concentración de potasio sérico. Por lo tanto, deberán corregirse las concentraciones bajas de potasio sérico antes de administrar LEVOSIMENDÁN BIOL 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 LEVOSIMENDÁN BIOL pueden verse acompañadas de disminuciones en la hemoglobina y el hematocrito; por lo tanto deberán extremarse las precauciones en pacientes con enfermedad cardiovascular isquémica y anemia concurrente.

LEVOSIMENDÁN BIOL será utilizado con precaución en pacientes con hipotensión, taquicardia o fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida. La hipovolemia severa debe ser corregida antes de comenzar la infusión de LEVOSIMENDÁN BIOL. Si se observaran cambios excesivos en la presión arterial o en la frecuencia cardíaca la velocidad de infusión será reducida o suspendida.

Es muy limitada la experiencia de la administración concomitante de agentes inotrópicos (salvo digoxina) con Levosimendán o después de la infusión de Levosimendán (ver **Interacciones medicamentosas**). Por lo tanto, no se recomienda dicha administración y los riesgos y beneficios deberán ser evaluados para cada paciente individualmente.

En pacientes con función cardíaca severamente comprometida, LEVOSIMENDÁN BIOL debe ser administrado con monitoreo continuo del gasto cardíaco y presión de llenado.

Los pacientes con taquicardia ventricular sostenida, taquicardia no sostenida y no relacionada con reperfusión o arritmia potencialmente mortal deberán ser tratados por la arritmia y tener una condición estable antes de la administración de LEVOSIMENDÁN BIOL.

LEVOSIMENDÁN BIOL debe ser administrado con precaución y con estrecho monitoreo ECG en pacientes con isquemia coronaria en curso, intervalo QT prolongado independientemente de la etiología o cuando se administre concomitantemente con agentes que prolongan el intervalo QT (ver: Sobredosis).

No se dispone de información sobre el empleo de LEVOSIMENDÁN BIOL en los siguientes trastornos: miocardiopatía restrictiva o hipertrófica, insuficiencia mitral severa, ruptura miocárdica, taponamiento cardíaco, infarto ventricular derecho y arritmias potencialmente fatales dentro de los últimos 3 meses.



INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

No existe experiencia sobre la utilización de LEVOSIMENDÁN BIOL en niños y adolescentes de menos de 18 años de edad.

Existe experiencia solamente limitada en el uso de Levosimendán en las siguientes condiciones, por lo que deberá tenerse una precaución especial: insuficiencia cardíaca aguda relacionada con el comienzo reciente de una patología no cardíaca, deterioro serio de la falla cardíaca luego de la cirugía e insuficiencia cardíaca severa en pacientes que están esperando un trasplante cardíaco.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Estudios in vitro realizados con microsomas de hígado humano han demostrado que es poco probable que 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.

No se ha evaluado la eliminación del metabolito activo en forma suficiente, y, por lo tanto, no es posible predecir interacciones potenciales con la eliminación de este metabolito.

Una posible interacción podría provocar un efecto más pronunciado y prolongado sobre la frecuencia cardíaca. Este efecto podría durar más de los 7-9 días normalmente observados después de la infusión de Levosimendán.

No se han observado interacciones farmacocinéticas en un análisis demográfico de pacientes tratados con digoxina e infusión de Levosimendán.

La infusión de LEVOSIMENDÁN BIOL puede emplearse en pacientes tratados con betabloqueantes sin pérdida de eficacia.

La coadministración de mononitrato de isosorbide y Levosimendán en voluntarios sanos produjo una significativa potenciación de la respuesta hipotensora ortostática. En los pacientes, no se observó potenciación del descenso de la presión arterial después de la administración concomitante de nitratos y Levosimendán.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comúnmente registradas en los estudios clínicos fueron cefalea e hipotensión (5 % en ambos casos).

En pacientes tratados con infusión de Levosimendán se registraron extrasístoles en 1,3 % de los pacientes, fibrilación auricular en 1,4 %, taquicardia en 2,4 %, taquicardia ventricular en 1 %, palpitaciones en 0,9 % e isquemia miocárdica en el 2 %. De todas las



INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

reacciones observadas, el 83 % se produjo durante el tratamiento y el 17 % después de finalizado el mismo. La mayoría de las reacciones adversas (98,6 %) fueron observadas dentro de los 3 días después del comienzo de la infusión.

La siguiente tabla indica las reacciones adversas:

Frecuentes ($>1/100, < 1/10$)	Trastornos de glóbulos rojos: disminución de la hemoglobina. Trastornos metabólicos y nutricionales: hipokalemia. Trastornos del sistema nervioso central y periférico: mareos. Trastornos cardiovasculares generales: hipotensión. Trastornos mio-pericárdicos, endo-pericárdicos y valvulares: isquemia miocárdica. Frecuencia cardíaca y trastornos del ritmo: extrasístoles, fibrilación auricular, taquicardia, taquicardia ventricular. Trastornos del sistema gastrointestinal: náuseas, vómitos. Generales: cefalea.
Infrecuentes ($>1/1000, < 1/100$)	Frecuencia cardíaca y trastornos del ritmo: palpitaciones

SOBREDOSIS

"Ante la eventualidad de una Sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2237

Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/ 4658-7777

Optativamente, otros Centros de Intoxicación".

La sobredosis de LEVOSIMENDÁN BIOL puede producir hipotensión y taquicardia. En los estudios clínicos con Levosimendán, la hipotensión fue bien controlada con vasopresores



INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

(por ejemplo, dopamina en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, y con adrenalina en pacientes luego de la cirugía cardíaca). Una disminución excesiva de la presión de llenado cardíaco puede limitar la respuesta a Levosimendán, pudiendo ser tratada con soluciones parenterales. Las dosis altas (0,4 microgramos/kg/min o superiores) y las infusiones durante más de 24 horas aumentan la frecuencia cardíaca y a veces se encuentran asociadas con prolongación del intervalo QTc.

No se han registrado casos de Torsades de Pointes.

Ante la eventualidad de una sobredosis, se procederá al monitoreo ECG continuo, determinación frecuente de electrolitos séricos y monitoreo hemodinámico invasivo. La sobredosis eleva las concentraciones plasmáticas del metabolito activo, que puede producir un efecto más pronunciado y prolongado sobre la frecuencia cardíaca con la correspondiente extensión del período de observación.

CONSERVACIÓN

Conservar en refrigerador entre 2 y 8 °C.

El color del concentrado puede virar al anaranjado durante su almacenamiento. 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.

El producto diluido en solución de dextrosa al 5% es estable durante 24 horas a temperatura ambiente.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 1 frasco ampolla de 5 ml, 4 frasco ampollas de 5 ml, 10 frasco ampollas de 5 ml y 25 frasco ampollas de 5 ml, estos tres últimos de USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Envases conteniendo 1 frasco ampolla de 10 ml, 4 frasco ampollas de 10 ml, 10 frasco ampollas de 10 ml y 25 frasco ampollas de 10 ml, estos tres últimos de USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”.

MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.



INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

Administración: Pte. José E. Uriburu 153 C1027AAC Capital Federal, República Argentina. Tel.: (+5411) 4953 7215/17. Email: biol@biol.com.ar

Planta Industrial: Calle 606 Dr. Silvio Dessy 351 B1867DWE Florencio Varela, Provincia de Buenos Aires, República Argentina. Email: planta@biol.com.ar

Fecha última revisión:

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N°

Dirección Técnica: Anabela M. Martínez – Farmacéutica



MARTINEZ Anabela Marisa
CUIL 27165601500



Instituto Biológico Argentino S.A.I.C.
Directorio



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

Proyecto de Prospecto

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

LEVOSIMENDÁN BIOL
LEVOSIMENDAN 2,5 mg/ml
Solución concentrada para infusión IV

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada ml contiene:

Levosimendán	2,5 mg
Etanol	785 mg
Povidona	10,0 mg
Ácido cítrico anhidro	2,0 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inotrópico.

Grupo farmacoterapéutico: otros estimulantes cardiacos (sensibilizadores del calcio), código ATC: C01CX08

INDICACIONES

Levosimendán BIOL está indicado para el tratamiento a corto plazo de la descompensación aguda severa de la insuficiencia cardiaca crónica en situaciones donde el tratamiento convencional no es suficiente o en casos donde se considere apropiado un soporte inotrópico.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Farmacodinamia



INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

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 angioplastía coronaria transluminal percutánea o trombólisis.

Levosimendán genera, dentro del rango posológico recomendado, un solo metabolito terapéuticamente activo que produce efectos hemodinámicos similares a los de Levosimendán. Sin embargo, estos efectos duran hasta 7-9 días después de suspender la infusión de 24 hs de Levosimendán. El tratamiento con la infusión de Levosimendán reduce significativamente los niveles circulantes de endotelina-1 con insuficiencia cardíaca congestiva. Levosimendán no aumenta los niveles plasmáticos de las catecolaminas a las velocidades de infusión recomendadas.

Estudios clínicos

El Levosimendán ha demostrado producir elevaciones dosis-dependientes del gasto cardíaco y el volumen sistólico, así como disminuciones dosis-dependientes de la presión capilar pulmonar, presión arterial media y resistencia periférica total.

Farmacocinética

Generales

La farmacocinética de Levosimendán es lineal en el rango terapéutico de dosis 0,05-0,2 microgramos/kg/min.



INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

Distribución

El volumen de distribución de Levosimendán (V_{ss}) es aproximadamente 0,2 l/kg. Levosimendán se une a proteínas plasmáticas en un 97-98 %, principalmente a albúmina. La unión del metabolito activo (OR-1896) a las proteínas es del orden del 40 %.

Metabolismo

Levosimendán se metaboliza completamente y cantidades insignificantes de producto se eliminan en la orina o heces sin modificar. Levosimendán se metaboliza principalmente mediante conjugación a conjugados cíclicos o de N-acetil cisteinilglicina y cisteína. Aproximadamente el 5% de la dosis se metaboliza en el intestino por reducción a aminofenilpiridazinona (OR-1855), que después de la reabsorción se metaboliza por la N-acetiltransferasa hasta el metabolito activo OR-1896. El nivel de acetilación se determina genéticamente. En acetiladores rápidos, las concentraciones del metabolito OR-1896 son visiblemente mayores que en los acetiladores lentos. Sin embargo, esto no tiene implicaciones en el efecto hemodinámico clínico a 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 de acetilación y de deacetilación, que son dirigidas por una enzima polimórfica, la N-acetiltransferasa-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 Levosimendán 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 el Levosimendán no inhibe a CYP1A1 y ni OR-1855 ni OR-1896 inhiben a CYP2C9. Los resultados de los estudios de interacción del medicamento con warfarina, felodipina e itraconazol realizados en humanos confirmaron que el Levosimendán no inhibe a CYP3A4 ni a CYP2C9, y el metabolismo de Levosimendán no se ve afectado por los inhibidores de CYP3A.



INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

Eliminación y excreción

El clearance es de unos 3,0 ml/min/kg y la semivida de aproximadamente 1 hora. El 54 % de la dosis se elimina en la orina, y el 44 % en las heces. Más del 95 % de la dosis se elimina en 1 semana. Cantidades insignificantes (< 0,05 % de la dosis) se eliminan como Levosimendán intacto en orina. Los metabolitos circulantes OR-1855 y OR-1896 se forman y se eliminan lentamente. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente 2 días después de terminar la perfusión con Levosimendán. La vida media de los metabolitos son aproximadamente de 75-80 horas. Los metabolitos activos de Levosimendán, OR-1855 y OR-1896, sufren conjugación y filtración renal, y se excretan principalmente por la orina.

Poblaciones especiales

Niños:

No se debe administrar Levosimendán en niños.

Datos limitados indican que la farmacocinética de Levosimendán después de una dosis única en niños (entre 3 meses – 6 años de edad) es similar a la de los adultos. No se ha investigado la farmacocinética del metabolito activo en niños.

Insuficiencia renal:

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

En comparación con sujetos sanos, la fracción libre de Levosimendán aparecía ligeramente incrementada, y las AUCs de los metabolitos (OR-1855 y OR-1896) fueron 170 % superiores 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 los de la insuficiencia renal grave.

Levosimendán no es dializable. Aunque OR-1855 y OR-1896 son dializables, el clearance 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.



INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

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

Los análisis de población han demostrado que ni la edad, ni la raza, ni el sexo influyen en la farmacocinética de Levosimendán. Sin embargo, el mismo análisis reveló que el volumen de distribución y el clearance total dependen del peso.

POSOLOGÍA – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Levosimendán BIOL es sólo de uso hospitalario. Se debe administrar en una unidad de hospitalización donde existan instalaciones de monitorización y experiencia con el uso de agentes inotrópicos.

Forma de administración

LEVOSIMENDÁN BIOL se debe diluir antes de su administración.

La perfusión debe realizarse exclusivamente por vía intravenosa, tanto por vía periférica como por vía central.

El concentrado de LEVOSIMENDÁN BIOL está diseñado exclusivamente para uso único. Como con otros productos parenterales hay que inspeccionar la solución diluida para ver si hay partículas y decoloración antes de su administración.

El color del concentrado puede cambiar a anaranjado durante el almacenamiento sin existir pérdida de potencia y el producto puede ser utilizado hasta la fecha de vencimiento si se han seguido las instrucciones de almacenamiento.

Para preparar una perfusión de 0,05 mg/ml, mezclar 10 ml de LEVOSIMENDÁN BIOL con 500 ml de solución de glucosa al 5 %.

La Tabla 1 proporciona las velocidades de perfusión detalladas para las dosis de carga y de mantenimiento de la preparación de LEVOSIMENDÁN BIOL para perfusión de 0,05 mg/ml:



INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

Tabla 1:

Peso del paciente (kg)	La dosis de carga se da para la perfusión durante 10 min con la velocidad (ml/h) indicada abajo		Velocidad de perfusión continua (ml/h)		
	Dosis de carga		0,05 microgramos /kg/min	0,1 microgramos /kg/min	0,2 microgramos/kg/min
	6 microgramos/kg	12 microgramos/kg			
40	29 ml/h	58 ml/h	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 una perfusión de 0,025 mg/ml, mezclar 5 ml de LEVOSIMENDÁN BIOL con 500 ml de solución de glucosa al 5 %.

La Tabla 2 proporciona las velocidades de perfusión detalladas para dosis de carga y de mantenimiento de la preparación de LEVOSIMENDÁN BIOL para perfusión de 0,025 mg/ml:

Tabla 2:

Peso del paciente (kg)	La dosis de carga se da para la perfusión durante 10 min con la velocidad (ml/h) indicada abajo.		Velocidad de perfusión continua (ml/h)		
	Dosis de carga		0,05 microgramos /kg/min	0,1 microgramos /kg/min	0,2 microgramos /kg/min
	6 microgramos/kg	12 microgramos/kg			
40	58 ml/h	115 ml/h	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

Posología

La dosis y la duración de la terapia deben ser individualizadas de acuerdo con la situación clínica y la respuesta del paciente.

El tratamiento se debe iniciar con una dosis de carga de 6-12 microgramos/kg perfundida durante 10 minutos y se debe continuar con una perfusión continua de 0,1 microgramos/kg/min (ver **Forma de administración**). La dosis de carga mínima recomendada es de 6 microgramos/kg, en pacientes sometidos a tratamientos concomitantes con vasodilatadores intravenosos, inotrópicos o ambos al comienzo de la perfusión. Dentro de este rango, dosis de carga superiores producirían una respuesta hemodinámica más intensa pero que puede estar asociada con un aumento transitorio de la incidencia de reacciones adversas. Se debe evaluar la respuesta del paciente a la dosis de carga o en el plazo de 30 a 60 minutos tras el ajuste de la dosis y tal y como esté indicado clínicamente. Si la respuesta se considerase excesiva (hipotensión, taquicardia),



INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

se debe disminuir la velocidad de perfusión a 0,05 microgramos/kg/min o suspenderla (ver **Advertencias y precauciones**). Si la dosis inicial es tolerada y se necesita un mayor efecto hemodinámico, la velocidad de perfusión se puede aumentar a 0,2 microgramos/kg/min.

La duración de la perfusión que se recomienda a pacientes con descompensación aguda de una insuficiencia cardíaca crónica severa es de 24 horas. No se han observado signos de desarrollo de tolerancia ni efecto rebote después de suspender la perfusión de Levosimendán. Los efectos hemodinámicos persisten durante al menos 24 horas y se pueden observar durante 9 días después de suspender una perfusión 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 cardíaca, 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 **Contraindicaciones y Advertencias y precauciones**). En pacientes con daño renal o hepático de leve a moderado, se recomienda la monitorización durante al menos 5 días.

Ancianos

No se requiere ajuste de dosis en ancianos.

Insuficiencia renal

LEVOSIMENDÁN BIOL se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. LEVOSIMENDÁN BIOL no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia renal grave -clearance de creatinina < 30 ml/min- (ver **Contraindicaciones, Advertencias y precauciones, y Farmacocinética**).

Insuficiencia hepática

LEVOSIMENDÁN BIOL se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, a pesar de no ser necesario un ajuste de dosis. LEVOSIMENDÁN BIOL no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver **Contraindicaciones, Advertencias y precauciones, y Farmacocinética**).



INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

Niños

Levosimendán BIOL no se debe administrar a niños y adolescentes menores de 18 años (**ver Contraindicaciones y Advertencias y precauciones**).

Compatibilidades

Los siguientes medicamentos se pueden utilizar simultáneamente con LEVOSIMENDÁN BIOL en líneas intravenosas conectadas:

- Furosemida 10 mg/ml
- Digoxina 0,25 mg/ml
- Nitroglicerina 0,1 mg/ml

Incompatibilidades

Este producto medicinal no debe mezclarse con otros productos medicinales o diluyentes excepto aquellos especificados en **Forma de administración**.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a Levosimendán o a alguno de los excipientes. Obstrucción mecánica significativa del llenado ventricular, volumen sistólico o ambos. Insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 30 ml/min) e insuficiencia hepática severa. Hipotensión severa o taquicardia. Historia de Torsades de Pointes.

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de 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.



INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

Lactancia:

No se ha determinado si Levosimendán se excreta en la leche materna. Por lo tanto, las mujeres tratadas con Levosimendán no deberán amamantar dentro de los 14 días después de la infusión.

Efecto sobre la capacidad de conducir y operar maquinarias:

No se han observado efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinarias.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Los efectos hemodinámicos favorables sobre el gasto cardíaco y la presión capilar pulmonar persisten 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 y 9 días. Esto se debe en parte a la presencia de un metabolito activo, que alcanza su concentración plasmática máxima alrededor de 48 horas después de suspendida la infusión. No es posible predecir las interacciones con la eliminación del metabolito activo y en consecuencia podría producirse un efecto más pronunciado y prolongado sobre la frecuencia cardíaca (ver: Interacciones medicamentosas). Se recomienda monitoreo no invasivo por lo menos durante 3 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 5 días.

Se recomienda efectuar monitoreo continuo ECG, de la frecuencia cardíaca y presión arterial durante el tratamiento y evaluar la excreción urinaria. Durante la infusión, se recomienda seguimiento de los síntomas de insuficiencia cardíaca y monitoreo hemodinámico invasivo.

LEVOSIMENDÁN BIOL debe ser utilizado con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática leve a moderada. La eliminación del metabolito activo no ha sido investigada en pacientes con función hepática comprometida y solamente existen datos limitados en pacientes con función renal comprometida. La insuficiencia hepática o renal pueden llevar a concentraciones aumentadas del metabolito, por lo cual puede resultar en



INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

un efecto más pronunciado y prolongado sobre la frecuencia cardíaca (ver **Farmacodinamia**).

La infusión de LEVOSIMENDÁN BIOL puede disminuir la concentración de potasio sérico. Por lo tanto, deberán corregirse las concentraciones bajas de potasio sérico antes de administrar LEVOSIMENDÁN BIOL 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 LEVOSIMENDÁN BIOL pueden verse acompañadas de disminuciones en la hemoglobina y el hematocrito; por lo tanto deberán extremarse las precauciones en pacientes con enfermedad cardiovascular isquémica y anemia concurrente.

LEVOSIMENDÁN BIOL será utilizado con precaución en pacientes con hipotensión, taquicardia o fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida. La hipovolemia severa debe ser corregida antes de comenzar la infusión de LEVOSIMENDÁN BIOL. Si se observaran cambios excesivos en la presión arterial o en la frecuencia cardíaca la velocidad de infusión será reducida o suspendida.

Es muy limitada la experiencia de la administración concomitante de agentes inotrópicos (salvo digoxina) con Levosimendán o después de la infusión de Levosimendán (ver **Interacciones medicamentosas**). Por lo tanto, no se recomienda dicha administración y los riesgos y beneficios deberán ser evaluados para cada paciente individualmente.

En pacientes con función cardíaca severamente comprometida, LEVOSIMENDÁN BIOL debe ser administrado con monitoreo continuo del gasto cardíaco y presión de llenado.

Los pacientes con taquicardia ventricular sostenida, taquicardia no sostenida y no relacionada con reperfusión o arritmia potencialmente mortal deberán ser tratados por la arritmia y tener una condición estable antes de la administración de LEVOSIMENDÁN BIOL.

LEVOSIMENDÁN BIOL debe ser administrado con precaución y con estrecho monitoreo ECG en pacientes con isquemia coronaria en curso, intervalo QT prolongado independientemente de la etiología o cuando se administre concomitantemente con agentes que prolongan el intervalo QT (ver: Sobredosis).

No se dispone de información sobre el empleo de LEVOSIMENDÁN BIOL en los siguientes trastornos: miocardiopatía restrictiva o hipertrófica, insuficiencia mitral severa, ruptura miocárdica, taponamiento cardíaco, infarto ventricular derecho y arritmias potencialmente fatales dentro de los últimos 3 meses.



INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

No existe experiencia sobre la utilización de LEVOSIMENDÁN BIOL en niños y adolescentes de menos de 18 años de edad.

Existe experiencia solamente limitada en el uso de Levosimendán en las siguientes condiciones, por lo que deberá tenerse una precaución especial: insuficiencia cardíaca aguda relacionada con el comienzo reciente de una patología no cardíaca, deterioro serio de la falla cardíaca luego de la cirugía e insuficiencia cardíaca severa en pacientes que están esperando un trasplante cardíaco.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Estudios in vitro realizados con microsomas de hígado humano han demostrado que es poco probable que 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.

No se ha evaluado la eliminación del metabolito activo en forma suficiente, y, por lo tanto, no es posible predecir interacciones potenciales con la eliminación de este metabolito.

Una posible interacción podría provocar un efecto más pronunciado y prolongado sobre la frecuencia cardíaca. Este efecto podría durar más de los 7-9 días normalmente observados después de la infusión de Levosimendán.

No se han observado interacciones farmacocinéticas en un análisis demográfico de pacientes tratados con digoxina e infusión de Levosimendán.

La infusión de LEVOSIMENDÁN BIOL puede emplearse en pacientes tratados con betabloqueantes sin pérdida de eficacia.

La coadministración de mononitrato de isosorbide y Levosimendán en voluntarios sanos produjo una significativa potenciación de la respuesta hipotensora ortostática. En los pacientes, no se observó potenciación del descenso de la presión arterial después de la administración concomitante de nitratos y Levosimendán.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comúnmente registradas en los estudios clínicos fueron cefalea e hipotensión (5 % en ambos casos).

En pacientes tratados con infusión de Levosimendán se registraron extrasístoles en 1,3 % de los pacientes, fibrilación auricular en 1,4 %, taquicardia en 2,4 %, taquicardia ventricular en 1 %, palpitaciones en 0,9 % e isquemia miocárdica en el 2 %. De todas las



INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

reacciones observadas, el 83 % se produjo durante el tratamiento y el 17 % después de finalizado el mismo. La mayoría de las reacciones adversas (98,6 %) fueron observadas dentro de los 3 días después del comienzo de la infusión.

La siguiente tabla indica las reacciones adversas:

Frecuentes (>1/100,< 1/10)	Trastornos de glóbulos rojos: disminución de la hemoglobina. Trastornos metabólicos y nutricionales: hipokalemia. Trastornos del sistema nervioso central y periférico: mareos. Trastornos cardiovasculares generales: hipotensión. Trastornos mio-pericárdicos, endo-pericárdicos y valvulares: isquemia miocárdica. Frecuencia cardíaca y trastornos del ritmo: extrasístoles, fibrilación auricular, taquicardia, taquicardia ventricular. Trastornos del sistema gastrointestinal: náuseas, vómitos. Generales: cefalea.
Infrecuentes (>1/1000,< 1/100)	Frecuencia cardíaca y trastornos del ritmo: palpitaciones

SOBREDOSIS

"Ante la eventualidad de una Sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2237

Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/ 4658-7777

Optativamente, otros Centros de Intoxicación".

La sobredosis de LEVOSIMENDÁN BIOL puede producir hipotensión y taquicardia. En los estudios clínicos con Levosimendán, la hipotensión fue bien controlada con vasopresores



INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

(por ejemplo, dopamina en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, y con adrenalina en pacientes luego de la cirugía cardíaca). Una disminución excesiva de la presión de llenado cardíaco puede limitar la respuesta a Levosimendán, pudiendo ser tratada con soluciones parenterales. Las dosis altas (0,4 microgramos/kg/min o superiores) y las infusiones durante más de 24 horas aumentan la frecuencia cardíaca y a veces se encuentran asociadas con prolongación del intervalo QTc.

No se han registrado casos de Torsades de Pointes.

Ante la eventualidad de una sobredosis, se procederá al monitoreo ECG continuo, determinación frecuente de electrolitos séricos y monitoreo hemodinámico invasivo. La sobredosis eleva las concentraciones plasmáticas del metabolito activo, que puede producir un efecto más pronunciado y prolongado sobre la frecuencia cardíaca con la correspondiente extensión del período de observación.

CONSERVACIÓN

Conservar en refrigerador entre 2 y 8 °C.

El color del concentrado puede virar al anaranjado durante su almacenamiento. 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.

El producto diluido en solución de dextrosa al 5% es estable durante 24 horas a temperatura ambiente.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 1 frasco ampolla de 5 ml, 4 frasco ampollas de 5 ml, 10 frasco ampollas de 5 ml y 25 frasco ampollas de 5 ml, estos tres últimos de USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Envases conteniendo 1 frasco ampolla de 10 ml, 4 frasco ampollas de 10 ml, 10 frasco ampollas de 10 ml y 25 frasco ampollas de 10 ml, estos tres últimos de USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”.

MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.



INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

Administración: Pte. José E. Uriburu 153 C1027AAC Capital Federal, República Argentina. Tel.: (+5411) 4953 7215/17. Email: biol@biol.com.ar

Planta Industrial: Calle 606 Dr. Silvio Dessy 351 B1867DWE Florencio Varela, Provincia de Buenos Aires, República Argentina. Email: planta@biol.com.ar

Fecha última revisión:

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N°

Dirección Técnica: Anabela M. Martínez – Farmacéutica



MARTINEZ Anabela Marisa
CUIL 27165601500



Instituto Biológico Argentino S.A.I.C.
Directorio



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

Proyecto de Rótulo Envase primario: Frasco ampolla x 5 ml

Ind. Arg.

5 ml

LEVOSIMENDAN BIOL
LEVOSIMENDAN 2,5 MG/ML
Solución concentrada para infusión IV



LOTE: Va lote.(XXXX)

VENCIMIENTO: Va fecha.(XX/XXXX)



MARTINEZ Anabela Marisa
CUIL 27165601500



Instituto Biológico Argentino S.A.I.C.
Directorio



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

Proyecto de Rótulo Secundario

Industria Argentina

Venta bajo receta

LEVOSIMENDAN BIOL
LEVOSIMENDAN 2,5 MG/ML
Solución concentrada para infusión IV
Contenido: 1 frasco ampolla de 5 ml

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada ml contiene:

Levosimendan	2,5 mg
Etanol	785,0 mg
PVP	10,0 mg
Acido Cítrico anhidro	2,0 mg

POSOLÓGÍAY FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto adjunto.

Conservar entre 2 y 8 °C.

El color del concentrado puede virar al anaranjado durante su almacenamiento. 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.

VENCIMIENTO: Va fecha.

LOTE: Va lote.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”.

MANTENER ESTE MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°:.....

Dirección Técnica: Dra Anabela M. Martínez, Farmacéutica.

INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

Administración: Pte. José E. Urriburu 153 C1027AAC Capital Federal, República Argentina.

Tel.: (+5411) 4953 7215/17. Email: biol@biol.com.ar

Planta Industrial: Calle 606 Dr. Silvio Dessy 351 B1867DWE Florencio Varela, Provincia de Buenos Aires, República Argentina. Email: planta@biol.com.ar

*****Igual texto se corresponde para las presentaciones conteniendo 4, 10 y 25 frasco ampollas x 5 ml, siendo las tres últimas de uso hospitalario.*****

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



MARTINEZ Anabela Marisa
CUIL 27165601500



Instituto Biológico Argentino S.A.I.C.
Directorio





INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

Proyecto de Rótulo Secundario

Industria Argentina

Venta bajo receta

LEVOSIMENDAN BIOL
LEVOSIMENDAN 2,5 MG/ML
Solución concentrada para infusión IV

Contenido: 1 frasco ampolla de 10 ml

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada ml contiene:

Levosimendan	2,5 mg
Etanol	785,0 mg
PVP	10,0 mg
Acido Cítrico anhidro	2,0 mg

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto adjunto.

Conservar entre 2 y 8 °C.

El color del concentrado puede virar al anaranjado durante su almacenamiento. 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.

VENCIMIENTO: Va fecha.

LOTE: Va lote.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”.

MANTENER ESTE MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°:.....

Dirección Técnica: Dra Anabela M. Martínez, Farmacéutica.

INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

Administración: Pte. José E. Uriburu 153 C1027AAC Capital Federal, República Argentina.

Tel.: (+5411) 4953 7215/17. Email: biol@biol.com.ar

Planta Industrial: Calle 606 Dr. Silvio Dessy 351 B1867DWE Florencio Varela, Provincia de Buenos Aires, República Argentina. Email: planta@biol.com.ar

*****Igual texto se corresponde para las presentaciones conteniendo 4, 10 y 25 frasco ampollas x 10ml, siendo las tres últimas de uso hospitalario.*****



MARTINEZ Anabela Marisa
CUIL 27165601500



Instituto Biológico Argentino S.A.I.C.
Directorio



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

9 de Septiembre de 2020

DISPOSICIÓN N° 6825

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 59283

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000433-18-9

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

LEVOSIMENDAN 2,5 mg/ml - SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSION

662800



SIERRAS Roberto Daniel
CUIL 20182858685

Buenos Aires, 10 DE SEPTIEMBRE DE 2020.-

DISPOSICIÓN N° 6825

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)
CERTIFICADO N° 59283**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: INSTITUTO BIOLOGICO ARGENTINO SAIC

Nº de Legajo de la empresa: 6568

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: LEVOSIMENDAN BIOL

Nombre Genérico (IFA/s): LEVOSIMENDAN

Concentración: 2,5 mg/ml

Forma farmacéutica: SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSION

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

LEVOSIMENDAN 2,5 mg/ml

Excipiente (s)

ETANOL 785 mg/ml POVIDONA 10 mg/ml ACIDO CITRICO ANHIDRO 2 mg/ml
--

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) CON TAPÓN ELASTOMÉRICO, PRECINTO ALU PLASTICO Y TAPA NO RECUPERABLE FLIP TEAR OFF

Contenido por envase primario: X 5 ML

X 10 ML

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 1 FRASCO AMPOLLA X 5 ML CON PROSPECTO

4 FRASCO AMPOLLA X 5 ML CON PROSPECTO

10 FRASCO AMPOLLA X 5 ML CON PROSPECTO

25 FRASCO AMPOLLA X 5 ML CON PROSPECTO

1 FRASCO AMPOLLA X 10 ML CON PROSPECTO

4 FRASCO AMPOLLA X 10 ML CON PROSPECTO

10 FRASCO AMPOLLA X 10 ML CON PROSPECTO

25 FRASCO AMPOLLA X 10 ML CON PROSPECTO

Presentaciones: 1, 10 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 25 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 4 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 2º C hasta 8º C

Otras condiciones de conservación: EL COLOR DEL CONCENTRADO PUEDE VIRAR AL ANARANJADO DURANTE SU ALMACENAMIENTO. 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.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: 24 HS.

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: EL PRODUCTO DILUIDO PARA SU ADMINISTRACIÓN EN SOLUCIÓN DE DEXTROSA AL 5% ES ESTABLE DURANTE 24 HORAS A TEMPERATURA AMBIENTE.

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C01CX08

Acción terapéutica: Inotrópico.

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Indicaciones: Levosimendán BIOL está indicado para el tratamiento a corto plazo de la descompensación aguda severa de la insuficiencia cardiaca crónica en situaciones donde el tratamiento convencional no es suficiente o en casos donde se considere apropiado un soporte inotrópico.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO SAIC	5051/10	CALLE 6060 DR. SILVIO DESSY 351	FLORENCIO VARELA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
INSTITUTO BIOLOGICO ARGENTINO SAIC	5051/10	CALLE 606 DR. SILVIO DESSY N° 351	FLORENCIO VARELA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
INSTITUTO BIOLOGICO ARGENTINO SAIC	5051/10	CALLE 606 DR. SILVIO DESSY N° 351	FLORENCIO VARELA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2000-000433-18-9



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932