

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Levosimendan Kalceks 2,5 mg/ml solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de concentré contient 2,5 mg de lévosimendan.

Chaque flacon de 5 ml de solution contient 12,5 mg de lévosimendan.

Excipient à effet notoire

Ce médicament contient 785 mg/ml d'éthanol (alcool).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (concentré stérile).

Solution limpide, jaune ou orange, pratiquement exempte de particules visibles.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Levosimendan Kalceks est destiné au traitement de courte durée de l'insuffisance cardiaque aiguë décompensée (ICAD) sévère chronique ne répondant pas aux traitements conventionnels, et lorsque le soutien par agent inotrope est jugé approprié (voir rubrique 5.1).

Levosimendan Kalceks est indiqué chez les adultes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Levosimendan Kalceks est à usage hospitalier uniquement. Il doit être administré en milieu hospitalier où des équipements de surveillance adéquates et une expérience suffisante avec l'utilisation d'agents inotropes sont disponibles.

Posologie

La dose et la durée du traitement doivent être adaptées à l'état clinique et la réponse de chaque patient.

Le traitement doit être instauré avec une dose de charge de 6 à 12 microgrammes/kg en perfusion de 10 minutes, suivie d'une perfusion continue de 0,1 microgramme/kg/min (voir rubrique 5.1). Une dose de charge plus faible de 6 microgrammes/kg est recommandée pour les patients recevant au début de la perfusion un traitement concomitant de vasodilatateurs intraveineux ou d'agents inotropes intraveineux, ou les deux. Les doses de charge supérieures de cette fourchette entraîneront une réponse hémodynamique plus importante, mais peuvent être associées à une augmentation temporaire de l'incidence d'effets indésirables.

La réponse du patient doit être évaluée selon la dose de charge ou dans les 30 à 60 minutes suivant l'ajustement de la dose et si cliniquement indiqué. Lorsque la réponse est jugée excessive (hypotension, tachycardie), la vitesse de la perfusion peut être réduite à 0,05 microgramme/kg/min ou la perfusion peut être arrêtée (voir rubrique 4.4). Si la dose initiale est bien tolérée et qu'un effet

hémodynamique plus important est nécessaire, le débit de la perfusion peut être augmenté jusqu'à 0,2 microgramme/kg/min.

La durée de perfusion recommandée chez les patients présentant une décompensation aiguë d'une insuffisance cardiaque chronique sévère est de 24 heures. Aucun signe de développement d'une tolérance ni d'un phénomène de rebond n'a été observé après l'arrêt de la perfusion de lévosimendan. Les effets hémodynamiques persistent pendant au moins 24 heures et peuvent être visibles jusqu'à 9 jours suivant l'arrêt d'une perfusion de 24 heures (voir rubrique 4.4).

L'expérience avec l'administration répétée de lévosimendan est limitée. L'expérience avec l'utilisation concomitante d'agents vasoactifs, y compris les agents inotropes (à l'exception de la digoxine) est limitée. Dans le programme REVIVE, une dose de charge inférieure (6 microgrammes/kg) a été administrée avec des médicaments vasoactifs concomitants à l'état initial (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1).

Suivi du traitement

Selon la pratique médicale actuelle, l'ECG, la tension artérielle et le rythme cardiaque doivent être surveillés pendant le traitement et la production urinaire doit être mesurée. Un suivi de ces paramètres pendant au moins 3 jours suivant l'arrêt de la perfusion ou jusqu'à ce que le patient soit cliniquement stable est recommandé (voir rubrique 4.4). Chez des patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique légère à modérée, une surveillance pendant au moins 5 jours est recommandée.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucune adaptation de la dose n'est requise chez les patients âgés.

Patients en insuffisance rénale

Levosimendan Kalceks doit être utilisé avec prudence chez les patients en insuffisance rénale légère à modérée. Levosimendan Kalceks ne peut être utilisé chez des patients en insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30ml/min) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Patients en insuffisance hépatique

La prudence est de mise lors d'utilisation de Levosimendan Kalceks chez des patients en insuffisance hépatique légère à modérée, bien qu'un ajustement de la dose ne semble pas nécessaire pour ces patients. Levosimendan Kalceks ne peut être utilisé chez les patients en insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

Levosimendan Kalceks ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Levosimendan Kalceks doit être dilué avant administration (voir rubrique 6.6).

La perfusion est destinée à une utilisation en intraveineuse uniquement et peut être administrée par voie périphérique ou centrale.

Le tableau ci-dessous (Tableau 1) détaille les vitesses de perfusion pour les doses de charge et d'entretien d'une préparation à 0,05 mg/ml de Levosimendan Kalceks pour perfusion.

Tableau 1 Vitesses de perfusion d'une préparation à 0,05 mg/ml de Levosimendan Kalceks pour perfusion

Poids du patient	La dose de charge est administrée en perfusion de 10 minutes à la vitesse de	Vitesse de perfusion continue (ml/h)
------------------	--	--------------------------------------

(kg)	perfusion (ml/h) ci-dessous		0,05 microgramme/kg/ minute	0,1 microgramme/kg/ minute	0,2 microgramme/kg/ minute
	Dose de charge 6 microgrammes/ kg	Dose de charge 12 microgrammes/ kg			
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

Le tableau ci-dessous (Tableau 2) détaille les vitesses de perfusion pour les doses de charge et d'entretien d'une préparation à 0,025 mg/ml de Levosimendan Kalceks pour perfusion.

Tableau 2 Vitesses de perfusion d'une préparation à 0,025 mg/ml de Levosimendan Kalceks pour perfusion

Poids du patient (kg)	La dose de charge est administrée en perfusion de 10 minutes à la vitesse de perfusion (ml/h) ci-dessous		Vitesse de perfusion continue (ml/h)		
	Dose de charge 6 microgrammes/ kg	Dose de charge 12 microgrammes/ kg	0,05 microgramme/ kg/minute	0,1 microgramme/ kg/minute	0,2 microgramme/ kg/minute
40	58	115	5	10	19
50	72	144	6	12	24
60	86	173	7	14	29
70	101	202	8	17	34
80	115	230	10	19	38
90	130	259	11	22	43
100	144	288	12	24	48
110	158	317	13	26	53
120	173	346	14	29	58

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Hypotension et tachycardie sévère (voir rubriques 4.4 et 5.1).
- Obstructions mécaniques importantes affectant le remplissage ou l'éjection ventriculaire ou les deux.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- Insuffisance hépatique sévère.
- Antécédents de torsades de pointes.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Un effet hémodynamique initial du lévosimendan peut être une diminution de la pression artérielle systolique et diastolique ; de ce fait, le lévosimendan doit être utilisé avec prudence chez les patients avec une tension systolique ou diastolique initiale basse ou chez les patients à risque de développer un épisode d'hypotension. Des schémas posologiques plus conservatrices sont recommandés pour ces patients. Les médecins doivent ajuster la dose et la durée de la thérapie en fonction de l'état et de la réponse du patient (voir rubriques 4.2, 4.5 et 5.1).

Une hypovolémie sévère doit être corrigée avant l'administration de la perfusion de lévosimendan. Si des variations excessives de la tension artérielle ou du rythme cardiaque sont observées, le débit de la perfusion doit être réduite ou la perfusion interrompue.

La durée exacte de tous les effets hémodynamiques n'a pas été déterminée mais les effets hémodynamiques durent généralement 7-10 jours. Ceci est en partie du fait de la présence de métabolites actifs, atteignant leur concentration plasmatique maximale environ 48 heures après l'arrêt de la perfusion. Une surveillance non-invasive pendant au moins 4-5 jours après la fin de la perfusion est recommandée. Il est recommandé de poursuivre la surveillance jusqu'à ce que la diminution de la pression sanguine ait atteint son maximum et la tension artérielle recommence à augmenter ; la surveillance pourra devoir dépasser 5 jours en présence de signes d'une poursuite de la diminution de la tension artérielle, mais pourra durer moins de 5 jours si le patient est cliniquement stable. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale légère à modérée une période de surveillance plus longue peut être nécessaire.

Le lévosimendan doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. Des données limitées sur l'élimination des métabolites actifs sont disponibles chez les patients atteints d'insuffisance rénale. L'insuffisance rénale peut conduire à des concentrations augmentées de métabolites actifs pouvant avoir pour résultat un effet hémodynamique plus prononcé et plus long (voir rubrique 5.2).

Le lévosimendan doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. L'insuffisance hépatique peut conduire à une exposition prolongée aux métabolites actifs pouvant avoir pour résultat un effet hémodynamique plus prononcé et plus long (voir rubrique 5.2).

La perfusion de lévosimendan peut entraîner une diminution de la concentration sérique de potassium. Ainsi, de faibles concentrations sériques de potassium doivent être corrigées avant l'administration de lévosimendan et les concentrations sériques de potassium doivent être surveillées pendant le traitement.

Comme avec d'autres médicaments destinés au traitement de l'insuffisance cardiaque, une diminution de l'hémoglobine et l'hématocrite peuvent survenir, dès lors la prudence est de mise chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires ischémiques et d'une anémie concomitante.

La perfusion de lévosimendan doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de tachycardie, de fibrillation auriculaire avec réponse ventriculaire rapide ou d'arythmies potentiellement mortelles.

L'expérience avec l'administration répétée de lévosimendan est limitée.

L'expérience avec l'utilisation concomitante d'agents vasoactifs, y compris les agents inotropes (sauf la digoxine), est limitée. Les avantages et les risques doivent être évalués pour chaque patient.

Le lévosimendan doit être utilisé avec précaution et sous surveillance étroite de l'ECG chez les patients présentant une ischémie coronarienne en cours, un intervalle QTc long, quelle que soit l'étiologie, ou en cas d'administration concomitante de médicaments qui allongent l'intervalle QTc (voir rubrique 4.9).

L'utilisation du lévosimendan en cas de choc cardiogénique n'a pas été étudiée. Aucune information n'est disponible sur l'utilisation de lévosimendan dans les troubles suivants : cardiomyopathie restrictive, cardiomyopathie hypertrophique, insuffisance mitrale sévère, rupture myocardique, tamponnade cardiaque et infarctus du ventricule droit.

Le lévosimendan ne peut pas être administré aux enfants étant donné l'expérience très limitée avec l'utilisation chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans (voir rubrique 5.2).

Une expérience limitée est disponible avec l'utilisation de lévosimendan en cas d'insuffisance cardiaque sévère en attente d'une transplantation cardiaque.

Excipients

Une dose de 20,86 mg (8,3 ml) de ce médicament administrée à un adulte de 70 kg entraînerait une exposition à 93 mg/kg d'éthanol susceptible de provoquer une augmentation de l'alcoolémie d'environ 15,5 mg/100 ml.

Ce médicament étant généralement administré lentement sur une durée de 24 heures, les effets de l'alcool peuvent être réduits.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Selon la pratique médicale actuelle, le lévosimendan doit être utilisé avec prudence lorsqu'il est utilisé en combinaison avec d'autres médicaments intraveineux vasoactifs en raison d'un éventuel risque accru d'hypotension (voir rubrique 4.4).

L'administration concomitante d'isosorbide mononitrate et de lévosimendan chez des volontaires sains a entraîné une potentialisation significative de la réponse hypotensive orthostatique.

Dans une analyse d'une population constituée de patients recevant de la digoxine et une perfusion de lévosimendan, aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée. Le lévosimendan en perfusion peut être utilisé chez les patients recevant des bêta-bloquants sans perte d'efficacité.

Le lévosimendan s'est révélé être un inhibiteur du CYP2C8 *in vitro*, et il ne peut donc pas être exclu que le lévosimendan puisse augmenter l'exposition aux médicaments administrés de façon concomitante qui sont principalement métabolisés par le CYP2C8. Par conséquent, la co-administration du lévosimendan avec des substrats sensibles du CYP2C8, tels que le lopéramide, la pioglitazone, le répaglinide et l'enzalutamide, doit être évitée dans la mesure du possible.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a aucune expérience avec l'utilisation de lévosimendan chez les femmes enceintes. Les études animales ont montré des effets toxiques sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par conséquent, le lévosimendan ne sera utilisé chez les femmes enceintes que si le bénéfice pour la mère l'emporte sur les risques potentiels pour le fœtus.

Allaitement

L'information concernant l'utilisation après commercialisation chez les femmes allaitantes indique que les métabolites actifs du lévosimendan OR-1896 et OR-1855 sont excrétés dans le lait maternel et ont été détectés dans le lait pendant au moins 14 jours après le début de la perfusion de 24 heures. Les femmes recevant du lévosimendan ne doivent pas allaiter afin d'éviter des effets indésirables cardiovasculaires potentiels chez le nourrisson. Vous ne devez pas allaiter pendant que vous utilisez du lévosimendan afin d'éviter des effets indésirables cardiovasculaires potentiels chez le nourrisson.

Fertilité

Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence des effets toxiques sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Dans des études cliniques contrôlées par placebo portant sur des patients souffrant d'insuffisance cardiaque aiguë décompensée (ICAD) (programme REVIVE), 53 % des patients ont présenté des effets indésirables, les plus fréquents étant la tachycardie ventriculaire, l'hypotension et des céphalées. Dans un essai clinique contrôlé par la dobutamine sur la DAIC (SURVIVE), 18 % des patients ont présenté des effets indésirables, les plus fréquents étant la tachycardie ventriculaire, la fibrillation auriculaire, l'hypotension, des extrasystoles ventriculaires, la tachycardie et des céphalées.

Le tableau ci-dessous (Tableau 3) décrit les réactions indésirables observées chez 1 % ou plus des patients pendant les études cliniques REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO, RUSSLAN, 300105 et 3001024. Si l'incidence d'un événement particulier dans une étude a été supérieure à celle observée dans l'ensemble des autres études, l'incidence la plus élevée est indiquée dans le tableau.

Les événements considérés comme au moins potentiellement liés au lévosimendan sont présentés par classe de système d'organes et fréquence, selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Tableau 3 Résumé des effets indésirables identifiés avec lévosimendan dans les essais cliniques et les données de pharmacovigilance

Classe d'organe	Fréquence	Terme préféré
Troubles du système immunitaire	Fréquence indéterminée	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Hypokaliémie
Affections psychiatriques	Fréquent	Insomnie
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Fréquent	Vertiges
Affections cardiaques	Très fréquent	Tachycardie ventriculaire
	Fréquent	Fibrillation auriculaire Tachycardie Extrasystoles ventriculaires Insuffisance cardiaque Ischémie myocardique Extrasystoles
Affections vasculaires	Très fréquent	Hypotension
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausées Constipation Diarrhée Vomissements
Investigations	Fréquent	Taux d'hémoglobine bas

Effets indésirables post-commercialisation

Au cours de l'expérience en post-marketing, une fibrillation ventriculaire a été rapportée chez des patients ayant reçu du lévosimendan.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Un surdosage de lévosimendan peut induire une hypotension et une tachycardie. Dans des essais cliniques avec le lévosimendan, l'hypotension a été traitée avec succès par les vasopresseurs (par exemple la dopamine chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive et la noradrénaline chez les patients après une chirurgie cardiaque). Des diminutions excessives de la pression de remplissage cardiaque peuvent limiter la réponse au lévosimendan et peuvent être traitées par

administration de fluides par voie parentérale. Des doses élevées (0,4 microgrammes/kg/min ou plus) et des perfusions de plus de 24 heures augmentent le rythme cardiaque et sont parfois associées à un allongement de l'intervalle QTc. En cas de surdosage de lévosimendan, une surveillance continue de l'ECG, une détermination répétée des électrolytes sériques et une surveillance hémodynamique invasive devront être effectuée. Un surdosage de lévosimendan provoque une augmentation des concentrations plasmatiques du métabolite actif qui peut avoir pour conséquence un effet plus prononcé et prolongé sur la fréquence cardiaque, nécessitant une période d'observation correspondante.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments en cardiologie, autres stimulants cardiaques, code ATC : C01CX08

Effets pharmacodynamiques

Le lévosimendan améliore la sensibilité calcique des protéines contractiles par liaison à la troponine C cardiaque de façon calcium-dépendante. Le lévosimendan renforce la contraction cardiaque sans affecter la relaxation ventriculaire.

En outre, le lévosimendan ouvre les canaux potassiques sensibles à l'ATP des muscles lisses vasculaires, induisant ainsi une vasodilatation des vaisseaux de résistance systémique et artérielle coronarienne et des vaisseaux capacitifs veineux systémiques. Le lévosimendan est un inhibiteur sélectif de la phosphodiesterase III *in vitro*. La pertinence de cette propriété à des concentrations thérapeutiques n'est pas claire. Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque les effets positifs inotropes et vasodilatateurs du lévosimendan entraînent une augmentation de la force contractile et une réduction de la précharge et de la postcharge, sans compromettre la fonction diastolique. Le lévosimendan active la sidération du myocarde chez les patients après une angioplastie coronaire transluminale percutanée (ACPT) ou une thrombolyse.

Des études hémodynamiques effectuées chez des volontaires sains et des patients souffrant d'insuffisance cardiaque stable et instable ont démontré un effet dose-dépendant du lévosimendan administré par voie intraveineuse en dose de charge (3 microgrammes/kg à 24 microgrammes/kg) et en perfusion continue (0,05 à 0,2 microgrammes/kg par minute). Comparé au placebo, le lévosimendan a augmenté le débit cardiaque, le volume systolique, la fraction d'éjection et le rythme cardiaque, et il a diminué la pression systolique et diastolique, la pression capillaire pulmonaire, la pression auriculaire droite et la résistance vasculaire périphérique.

La perfusion de lévosimendan augmente le débit sanguin coronarien chez les patients en convalescence après une intervention coronarienne et améliore la perfusion myocardique chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque. Ces avantages sont obtenus sans augmentation significative de la consommation en oxygène du myocarde. Le traitement lévosimendan en perfusion réduit significativement le taux sanguin d'endothéline-1 chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive. Aux vitesses de perfusion recommandées les taux plasmatiques de catécholamine n'augmentent pas.

Études cliniques dans l'insuffisance cardiaque aiguë

Le lévosimendan a été évalué dans des essais cliniques incluant plus de 2 800 patients souffrant d'insuffisance cardiaque. L'efficacité et la sécurité d'emploi du lévosimendan pour le traitement de l'ICDA ont été évaluées dans les études cliniques randomisées, en double aveugle, multinationales suivantes :

Programme REVIVE

REVIVE I

Dans une étude pilote en double aveugle, contrôlée par placebo chez 100 patients atteints d'ICDA ayant reçu une perfusion de 24 heures de lévosimendan, une réponse positive, mesurée par le critère d'efficacité clinique combiné a été observée chez les patients traités par le lévosimendan, comparativement au placebo plus thérapie standard.

REVIVE II

Dans une étude pivot en double aveugle contrôlée par placebo, 600 patients ont reçu en 10 minutes une dose de charge de 6-12 microgrammes/kg sur, suivie d'une titration de lévosimendan par paliers spécifiée dans le protocole de 0,05 à 0,2 microgrammes/kg/minute jusqu'à 24 heures, qui a une influence favorable sur l'état clinique des patients atteints d'ICDA restés dyspnéiques après traitement par des diurétiques intraveineux.

Le programme clinique REVIVE a été conçu pour comparer l'efficacité du lévosimendan associé à la thérapie standard à celle d'un placebo associé à la thérapie standard dans le traitement de l'ICDA.

Les critères d'inclusion étaient des patients hospitalisés avec ICDA, avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure ou égale à 35 % au cours des 12 derniers mois, et une dyspnée au repos. Tous les traitements étaient autorisés à l'état initial, à l'exception de la milrinone en intraveineuse. Les critères d'exclusion comprenaient entre autres une obstruction sévère des voies d'éjection ventriculaire, un choc cardiogénique, une pression artérielle systolique de ≤ 90 mmHg ou une fréquence cardiaque ≥ 120 battements par minute (persistant pendant au moins cinq minutes), ou la nécessité d'une ventilation mécanique.

Les résultats du critère d'évaluation principal, mesurée sur base d'un critère composite clinique, ont montré une proportion plus importante de patients classés comme améliorés, et une plus petite proportion de patients aggravés (valeur p 0,015), reflétant un effet bénéfique sur l'état clinique à trois moments : six heures, 24 heures et tous les cinq jours. Le taux de peptide natriurétique de type B était significativement réduite par rapport au placebo plus thérapie standard après 24 heures et après cinq jours (valeur p=0,001).

Dans le groupe lévosimendan, la mortalité à 90 jours était légèrement plus élevée que dans le groupe témoin, sans pour autant que la différence soit statistiquement significative (15 % vs 12 %). Une analyse post hoc a déterminé qu'une tension artérielle systolique < 100 mmHg ou tension artérielle diastolique < 60 mmHg à l'état initial constituent des facteurs augmentant le risque de mortalité.

SURVIVE

Une étude en double aveugle, en double placebo, en groupes parallèles, multicentrique comparant le lévosimendan à la dobutamine, a évalué la mortalité à 180 jours chez 1 327 patients atteints d'ICDA et nécessitant un traitement supplémentaire après une réponse insuffisante aux diurétiques ou aux vasodilatateurs en intraveineuse. Cette population de patients était généralement similaire à celle de l'étude Revive II. Cependant, des patients sans antécédents d'insuffisance cardiaque ont été inclus (par exemple, infarctus aigu du myocarde) ainsi que des patients nécessitant une ventilation mécanique. Environ 90 % des patients ont été inclus dans l'étude en raison d'une dyspnée au repos.

Les résultats de SURVIVE n'ont montré aucune différence statistiquement significative entre le lévosimendan et la dobutamine pour la mortalité toutes causes confondues à 180 jours {rapport de hasard = 0,91 (IC 95 % [0,74 ; 1,13] valeur p 0,401)}. Cependant, un avantage numérique a été observé dans le groupe lévosimendan pour la mortalité au jour 5 (4 % lévosimendan vs dobutamine 6 %). Cet avantage a été maintenu pendant la période de 31 jours (12 % lévosimendan vs dobutamine 14 %) et a été particulièrement marqué chez les patients ayant reçu un traitement par bêta-bloquants à l'état initial. Dans les deux groupes de traitement, la mortalité a été plus élevée chez les patients ayant une pression artérielle initiale basse que chez les patients ayant une pression artérielle initiale plus élevée.

LIDO

Il a été démontré que le lévosimendan provoque des augmentations dose-dépendantes du débit cardiaque et du volume systolique, ainsi qu'une diminution dose-dépendante de la pression capillaire pulmonaire, de la pression artérielle moyenne et de la résistance périphérique totale. Dans une étude multicentrique en double aveugle, 203 patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère à bas débit (fraction d'éjection $\leq 0,35$, index cardiaque $< 2,5$ l/min/m², pression capillaire pulmonaire (PCP) > 15 mmHg) et nécessitant un soutien par agent inotrope ont reçu du lévosimendan (dose de charge de 24 microgrammes/kg en 10 minutes, suivie d'une perfusion continue de 0,1-0,2 microgrammes/kg/min) ou la dobutamine (5-10 microgrammes/kg/min) pendant 24 heures. L'étiologie de l'insuffisance cardiaque était ischémique dans 47 % des patients ; 45 % avaient une cardiomyopathie idiopathique dilatée. 76 % des patients souffraient de dyspnée au repos. Les principaux critères d'exclusion incluaient une pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg et une fréquence cardiaque supérieure à 120 battements par minute. Le critère d'évaluation principal était une augmentation du débit cardiaque de ≥ 30 % et une réduction simultanée de la PCP de ≥ 25 % après 24 heures. Ce critère a été atteint dans 28 % des patients traités par le lévosimendan par rapport à 15 % des patients traités par la dobutamine ($p=0,025$). 68 % des patients symptomatiques présentaient une amélioration des scores de dyspnée après le traitement par le lévosimendan, comparativement à 59 % après le traitement par la dobutamine. L'amélioration des scores de fatigue s'élevait à 63 % après le traitement par lévosimendan et à 47 % après le traitement par la dobutamine. La mortalité toutes causes confondues à 31 jours était de 7,8 % pour le lévosimendan et 17 % pour les patients traités par la dobutamine.

RUSSLAN

Dans une autre étude multicentrique en double aveugle réalisée principalement afin d'évaluer la sécurité d'emploi, 504 patients souffrant d'insuffisance cardiaque décompensée suite à un infarctus aigu du myocarde et exigeant un soutien par agent inotrope, ont été traités par le lévosimendan ou placebo pendant 6 heures. Aucune différence significative n'a été observée pour l'incidence d'hypotension et d'ischémie entre les groupes de traitement.

Aucun effet indésirable sur la survie jusqu'à 6 mois n'a été observé dans une analyse rétrospective des études LIDO et RUSSLAN.

Études cliniques en chirurgie cardiaque

Deux grandes études contrôlées par placebo sont présentées ci-dessous :

LEVO-CTS

Dans une étude en double aveugle contrôlée par placebo, menée chez 882 patients subissant une chirurgie cardiaque, le lévosimendan (0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ pendant 60 min, puis 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ pendant 23 h) a été instauré à l'induction de l'anesthésie chez des patients présentant une fraction d'éjection ventriculaire gauche préopératoire inférieure ou égale à 35 %. L'étude n'a pas atteint les critères d'évaluation principaux composites. Le critère d'évaluation principal à quatre composantes (décès au jour 30, traitement de substitution rénale au jour 30, infarctus du myocarde périopératoire au jour 5 ou utilisation d'un dispositif d'assistance cardiaque mécanique au jour 5) est survenu dans 24,5 % des cas dans le groupe lévosimendan et dans 24,5 % des cas dans le groupe placebo (OR ajusté, 1,00 ; IC 99 %, 0,66 à 1,54). Le critère d'évaluation principal à deux composantes (décès au jour 30 ou utilisation d'un dispositif d'assistance cardiaque mécanique au jour 5) est survenu dans 13,1 % des cas dans le groupe lévosimendan et dans 11,4 % des cas dans le groupe placebo (odds ratio ajusté, 1,18 ; IC 96 %, 0,76 à 1,82). Au jour 90, le décès était survenu chez 4,7 % des patients du groupe lévosimendan et chez 7,1 % de ceux du groupe placebo (rapport de hasard non ajusté, 0,64 ; IC 95 %, 0,37 à 1,13). Une hypotension a été observée dans 36 % des cas dans le groupe lévosimendan et dans 33 % des cas dans le groupe placebo. Une fibrillation auriculaire a été observée dans 38 % des cas dans le groupe lévosimendan et dans 33 % des cas dans le groupe placebo.

LICORN

Un essai clinique multicentrique, randomisé, contrôlé par placebo et en double aveugle, initié par un investigateur, incluant 336 patients adultes ayant une FEVG ≤ 40 % et devant subir un pontage aorto-coronarien (avec ou sans chirurgie valvulaire). Une perfusion de lévosimendan de 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, sans dose de charge, a été administrée pendant 24 heures après l'induction de l'anesthésie. Le résultat

principal était un composite de la perfusion de catécholamines persistant au-delà de 48 heures, de la nécessité de dispositifs d'assistance mécanique circulatoire dans la période postopératoire ou de la nécessité d'un traitement de substitution rénale. Le critère d'évaluation principal est survenu chez 52 % des patients sous lévosimendan et 61 % des patients sous placebo (différence de risque absolu, -7 % ; IC 95 %, -17 % à 3 %). La réduction du risque estimée à 10 % était principalement liée à la nécessité d'une perfusion de catécholamines à 48 h. La mortalité à 180 jours était de 8 % dans le groupe lévosimendan et de 10 % dans le groupe placebo. Une hypotension a été observée dans 57 % des cas dans le groupe lévosimendan et dans 48 % des cas dans le groupe placebo. Une fibrillation auriculaire a été observée dans 50 % des cas dans le groupe lévosimendan et dans 40 % des cas dans le groupe placebo.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Général

La pharmacocinétique du lévosimendan est linéaire dans l'intervalle des doses thérapeutiques 0,05-0,2 microgrammes/kg/min.

Distribution

Le volume de distribution (V_{ss}) du lévosimendan est d'environ 0,2 l/kg. La liaison du lévosimendan aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine, s'élève à 97-98 %. Pour OR-1855 et OR-1896 (métabolites actifs), les valeurs moyennes de liaison aux protéines s'élevaient chez les patients à 39 % et 42 %, respectivement.

Biotransformation

Le lévosimendan est complètement métabolisé et des quantités négligeables de la molécule mère inchangée sont excrétées dans l'urine et les fèces. Le lévosimendan est métabolisé principalement par conjugaison pour former des conjugués cycliques ou N-acétylés de la cystéinylglycine et la cystéine. Environ 5 % de la dose est métabolisée dans l'intestin par réduction à l' amino-phénylpyridazinone (OR-1855) qui, après avoir été réabsorbé par le N-acétyltransférase, est métabolisé en son métabolite actif OR-1896. Le niveau d'acétylation est déterminé génétiquement. Les concentrations du métabolite OR-1896 chez les acétylateurs rapides sont légèrement supérieures que chez les acétylateurs lents. Aux doses recommandées ceci n'a aucune influence sur les effets cliniques hémodynamiques.

Dans la circulation systémique OR-1855 et OR-1896 sont les seuls métabolites détectables principaux après l'administration de lévosimendan. Ces métabolites atteignent *in vivo* un équilibre suite au processus d'acétylation et désacétylation métaboliques, qui sont réglés par N-acétyltransférase-2, une enzyme polymorphe. Chez les acétylateurs lents le métabolite OR-1855 prédomine, tandis que chez les acétylateurs rapides OR-1896 est le métabolite prédominant. La somme des expositions aux deux métabolites est similaire chez les acétylateurs lents et rapides, et il n'y a pas différence dans l'effet hémodynamique entre les deux groupes. Les effets hémodynamiques prolongées (qui durent jusqu'à 7-9 jours après l'arrêt d'une perfusion de 24 heures de lévosimendan) sont attribués à ces métabolites.

Des études *in vitro* ont montré que le lévosimendan, OR-1855 et OR-1896 n'ont pas d'effet inhibiteur sur les enzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 à des concentrations obtenues à la posologie recommandée. De plus, le lévosimendan n'inhibe pas l'enzyme CYP1A1, et aucun des métabolites OR-1855 ou OR-1896 n'inhibe les cytochromes CYP2C8 ou CYP2C9. Le lévosimendan s'est révélé être un inhibiteur du CYP2C8 *in vitro* (voir rubrique 4.5). Les résultats des études sur les interactions médicamenteuses chez l'homme avec la warfarine, la fêlodipine et l'itraconazole confirment que le lévosimendan n'inhibe pas le CYP3A4 ou CYP2C9 et le métabolisme de levosimendan n'est pas affectée par les inhibiteurs du CYP3A.

Élimination

La clairance est d'environ 3,0 ml/min/kg et la demi-vie d'environ 1 heure. 54 % de la dose est excrété dans l'urine et 44 % dans les fèces. Plus de 95 % de la dose est excrété endéans une semaine. Des quantités négligeables (< 0,05 % de la dose) sont excrétées dans l'urine sous forme inchangée de lévosimendan. Les métabolites circulants OR-1855 et OR-1896 sont formés et excrétés lentement. La concentration plasmatique maximale est atteinte environ 2 jours après la fin d'une perfusion de

lévosimendan. La demi-vie des métabolites est environ 75-80 heures. Les métabolites actifs de lévosimendan OR-1855 et OR-1896, subissent une conjugaison ou une filtration rénale, et sont excrétés principalement dans l'urine.

Populations particulières

Enfants et adolescents

Lévosimendan ne doit pas être administré aux enfants et aux adolescents (voir rubrique 4.4).

Des données limitées indiquent que la pharmacocinétique du lévosimendan après une seule dose chez les enfants (âgés de 3 mois à 6 ans) est comparable à celle des adultes. La pharmacocinétique du métabolite actif n'a pas été étudiée chez les enfants.

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique du lévosimendan a été étudiée chez les patients présentant des degrés variables d'insuffisance rénale et qui ne sont pas atteints d'insuffisance cardiaque. L'exposition au lévosimendan était similaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et chez les patients hémodialysés, tandis que l'exposition au lévosimendan peut être un peu plus faible chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

Par rapport aux sujets sains, la fraction libre de lévosimendan semble légèrement augmentée et les aires sous la courbe des métabolites (OR-1855 et OR 1896) étaient jusqu'à 170 % plus élevées chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère et chez les patients subissant une hémodialyse. Les effets de l'insuffisance rénale légère à modérée sur la pharmacocinétique de OR-1855 et OR-1896 seraient inférieurs à ceux de l'insuffisance rénale sévère.

Lévosimendan n'est pas dialysable. Bien que OR-1855 et OR-1896 soient dialysables, les clairances dialytiques sont faibles (environ 8-23 ml/min) et l'effet net d'une séance de dialyse de 4 heures sur l'exposition totale à ces métabolites est faible.

Insuffisance hépatique

Il n'existe pas de différences dans la pharmacocinétique ou la capacité de liaison aux protéines du lévosimendan chez les patients atteints de cirrhose légère ou modérée comparativement aux sujets sains.

La pharmacocinétique du lévosimendan, OR-1855 et OR-1896 est similaire chez les sujets sains et les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh classe B), à l'exception que la demi-vie d'élimination de OR-1855 et OR-1896 est quelque peu prolongée chez les patients avec une insuffisance hépatique modérée.

Une analyse de la population a montré que l'âge, l'origine ethnique ou le sexe n'a pas d'influence sur la pharmacocinétique de lévosimendan. Cependant, la même analyse a montré que le volume de distribution et la clairance totale sont proportionnels au poids.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicité générale et de génotoxicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme en cas de traitement de courte durée.

Lévosimendan n'était pas tératogène chez l'animal, mais il a entraîné une réduction généralisée du degré d'ossification des fœtus de rat et de lapin, avec un développement anormal de l'os supra-occipital chez le lapin. Le lévosimendan administré avant et en début d'une grossesse a réduit la fertilité (diminution du nombre de corps jaunes et d'implantations) et a montré une toxicité sur le développement chez la rate (diminution du nombre de petits par portée et augmentation du nombre de résorptions précoces et de pertes après l'implantation). Ces effets ont été constatés à des niveaux d'exposition cliniques.

Dans les études animales, le lévosimendan a été excrété dans le lait maternel.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Povidone K 12
Acide citrique
Éthanol anhydre

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou diluants à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

18 mois.

Durée de conservation après dilution

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à une température de 2-8°C et de 25 °C.

Du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures entre 2-8°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (2 °C – 8 °C).

La couleur du concentré peut virer à l'orange pendant la conservation, mais sans perte d'effet et le produit peut être utilisé jusqu'à la date de péremption si les instructions de conservation ont été respectées.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Solution de 5 ml dans un flacon incolore en verre fermé par un bouchon en caoutchouc bromobutyle, recouvert d'une capsule flip-off en plastique et un joint en aluminium. Les flacons sont emballés dans des cartons.

Présentations : 1 ou 4 flacons

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

À usage unique.

Le médicament doit être inspecté visuellement avant l'utilisation. Seules les solutions claires et exemptes de particules doivent être utilisées.

Une fois ouvert, le médicament doit être utilisé immédiatement. Tout contenu restant doit être jeté.

Levosimendan Kalceks 2,5 mg/ml solution à diluer pour perfusion ne doit pas être dilué à une concentration supérieure à 0,05 mg/ml comme indiqué ci-dessous, sinon une opalescence et une précipitation peuvent apparaître.

Pour préparer une perfusion de 0,025 mg/ml, mélangez 5 ml de Levosimendan Kalceks 2,5 mg/ml solution à diluer pour perfusion avec 500 ml de solution pour perfusion de glucose à 5 % ou de chlorure de sodium à 0,9 %.

Pour préparer une perfusion de 0,05 mg/ml, mélangez 10 ml Levosimendan Kalceks 2,5 mg/ml solution à diluer pour perfusion avec 500 ml de solution pour perfusion de glucose à 5 % ou de chlorure de sodium à 0,9 %.

Comme pour tous les médicaments parentéraux, la solution diluée doit être visuellement contrôlée avant l'administration sur des impuretés et des changements de couleur.

Les médicaments suivants peuvent être administrés simultanément avec le lévosimendan dans des voies intraveineuses connectées :

- Furosémide 10 mg/ml
- Digoxine 0,25 mg/ml
- Trinitrate de glycéryle 0,1 mg/ml.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lettonie

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE596382

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 22/02/2022

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 09/2025

Date d'approbation du texte : 11/2025