

RÉSUMÉ DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Simdax 2,5 mg/ml solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Un flacon de 5 ml contient 12,5 mg de lévosimendan.

Excipient à effet notoire : éthanol.

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.

Le concentré est une solution transparente, de couleur jaune à orange, pour dilution avant administration.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Simdax 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).

Simdax est indiqué chez les adultes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Simdax est à usage hospitalier uniquement. Il doit être administré en milieu hospitalier où des installations 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).

La 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 (Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy), 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

Simdax doit être utilisé avec prudence chez les patients en insuffisance rénale légère à modérée. Simdax 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 de utilisation de Simdax chez des patients en insuffisance hépatique légère à modérée, bien qu'un ajustement de la dose ne semble pas nécessaire pour ces patients. Simdax ne peut être utilisé chez les patients en insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de Simdax n'ont pas encore été établies chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Simdax 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 indique en détail les vitesses de perfusion, tant pour la dose de charge que pour les doses d'entretien, **d'une préparation pour perfusion à 0,05 mg/ml** de Simdax.

Poids du patient (kg)	La dose de charge est administrée en perfusion de 10 minutes à la vitesse de perfusion indiquée ci-dessous (ml/h)		Vitesse de perfusion continue (ml/h)		
	Dose de charge 6 microgrammes /kg	Dose de charge 12 microgrammes /kg	0,05 microgrammes /kg/minute	0,1 microgrammes /kg/minute	0,2 microgrammes /kg/minute
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 indique en détail les vitesses de perfusion, tant pour la dose de charge que pour les doses d'entretien, **d'une préparation pour perfusion à 0,025 mg/ml** de Simdax.

Poids du patient (kg)	La dose de charge est administrée en perfusion de 10 minutes à la vitesse de perfusion indiquée ci-dessous (ml/h)		Vitesse de perfusion continue (ml/h)		
	Dose de charge 6 microgrammes /kg	Dose de charge 12 microgrammes /kg	0,05 microgrammes /kg/minute	0,1 microgrammes /kg/minute	0,2 microgrammes /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 au principe actif 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.

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).

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.

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). (Intervalle QTc = intervalle QT corrigé).

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.

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.

Ce médicament contient jusqu'à 3925 mg d'alcool (éthanol anhydre) par flacon de 5 ml, ce qui correspond à 98 vol%. La quantité d'alcool est l'équivalent de 99,2 ml de bière ou 41,3 ml de vin par flacon de 5 ml.

Nocif pour les sujets souffrant d'alcoolisme.

Cette teneur en alcool doit être prise en compte chez la femme enceinte ou qui allaite, chez l'enfant et dans les groupes à risque élevé, comme les patients atteints d'une maladie du foie ou souffrant d'épilepsie. La quantité d'alcool contenue dans ce médicament peut modifier les effets d'autres médicaments.

Comme ce médicament est généralement administré lentement pendant 24 heures, les effets de l'alcool peuvent être limités.

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 a montré pour être un inhibiteur du CYP2C8 *in vitro*, et il ne peut donc pas être exclu que le lévosimendan puisse augmenter l'exposition aux médicaments qui sont principalement métabolisés par le CYP2C8 administrés et qui sont administrés en concomitance. Par conséquent, la co-administration du lévosimendan avec des substrats sensibles à CYP2C8 tels que le lopéramide, la pioglitazone, le répaglinide et l'enzalutamide devrait 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.

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 [Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy]), 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 [Survival of Patients with Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support]), 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 décrit les réactions indésirables observées chez 1% ou plus des patients pendant les études cliniques REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO (Levosimendan Infusion versus Dobutamine), RUSSLAN (Randomized Study on Safety and Effectiveness of Levosimendan in Patients with Left Ventricular Failure after an Acute Myocardial Infarct), 300105 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 ($\geq 1/100, <1/10$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

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 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
Troubles du système immunitaire	Indéterminée	Hypersensibilité

Effets indésirables post-marketing:

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 effectuées. 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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : 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 (*preload*) et de la postcharge (*afterload*), 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.

Etudes cliniques sur l'insuffisance cardiaque aiguë

Le lévosimendan a été évalué dans des essais cliniques incluant plus de 2800 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 mm Hg 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 1327 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% vs dobutamine 14% levosimendan) 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/mn/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 $\geq 30\%$ et une réduction simultanée de la PCP de $\geq 25\%$ 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.

Etudes cliniques en chirurgie cardiaque

Deux des études contrôlées par placebo les plus complètes sont présentées ci-dessous.

LEVO-CTS

Dans une étude en double aveugle, contrôlée par placebo, menée auprès de 882 patients subissant une chirurgie cardiaque, le lévosimendan (0,2 µg/kg/min pendant 60 minutes, suivi de 0,1 µg/kg/min pendant 23 heures) a été instauré à l'induction de l'anesthésie chez des patients souffrant d'une fraction d'éjection ventriculaire gauche préopératoire de 35 % ou moins.

L'étude n'atteignait pas les critères d'évaluation primaires 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 mécanique pour soutenir le rythme cardiaque au jour 5) est survenu dans 24,5 % du groupe lévosimendan et dans 24,5 % du groupe placebo (OR ajusté 1,00 ; 99%-IC 0,66 à 1,54). Le critère d'évaluation primaire à deux composantes (décès au jour 30 ou utilisation d'un dispositif d'assistance cardiaque mécanique au jour 5) est survenu chez 13,1 % du groupe lévosimendan et chez 11,4 % du groupe placebo (OR ajusté 1,18 ; 96% - IC 0,76 à 1,82). Au jour 90, la mortalité est survenue chez 4,7 % des patients du groupe lévosimendan et chez 7,1 % des patients du groupe placebo (rapport de risque non ajusté de 0,64 ; IC 95 % 0,37 à 1,13). Une hypotension a été observée dans 36% du groupe lévosimendan et dans 33% du groupe placebo. Une fibrillation auriculaire a été observée dans 38% du groupe lévosimendan et dans 33% du groupe placebo.

LICORN

Essai clinique multicentrique, randomisé, contrôlé par placebo, en double aveugle, initié par un investigateur et portant sur 336 patients adultes présentant une fraction d'éjection ventriculaire gauche ≤ 40 % et devant subir un pontage aorto-coronarien (avec ou sans chirurgie valvulaire). Une perfusion de lévosimendan (0,1 µg/kg/min, sans dose de charge) a été administrée pendant 24 heures après l'induction de l'anesthésie. Le critère d'évaluation principal était un composite de la persistance de la perfusion de catécholamines après 48 heures, de la nécessité d'un dispositif mécanique pour soutenir la fréquence cardiaque pendant 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 chez 61% des patients sous placebo (différence de risque absolu -7% ; 95% IC -17% à 3%). La réduction du risque estimée à 10 % était principalement liée à la nécessité d'une perfusion de catécholamines à 48 heures. 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% du groupe lévosimendan et 48% du groupe placebo. Une fibrillation auriculaire a été observée dans 50% du groupe lévosimendan et 40% du groupe placebo.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

Après administration en IV, des taux sanguins appropriés sont atteints en environ 1 heure. L'état d'équilibre est atteint dans les 5 heures suivant la perfusion d'une dose constante.

Le volume de distribution (V_{ss}) du lévosimendan est d'environ 0,3 l/kg et augmente de façon linéaire avec le poids corporel. Les taux de concentration sanguine, de globules rouges, et les concentrations salivaires s'élèvent à 60%, 10% et 20% de la concentration plasmatique, respectivement.

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. Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, la pharmacocinétique du lévosimendan est linéaire entre 0,05 et 0,2 mg/kg/min pendant

24 h.

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'aminophénylpyridazinone (OR-1855) qui, après avoir été réabsorbé par le N-acétyltransférase, est métabolisé en son métabolite actif OR-1896. Le niveau d'acétylation est déterminée génétiquement. Les concentrations du métabolite OR-1896 chez les acétylateurs rapides sont légèrement supérieures au 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 Levosimendan Orion) 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. En outre, le lévosimendan n'inhibe pas l'enzyme CYP1A1, et ni OR-1855 ni OR-1896 n'inhibent l'enzyme CYP2C8 ou CYP2C9. Le levosimendan s'a montré pour 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 félodipine et l'itraconazole confirment que la lévosimendan n'inhibe pas le CYP3A4 ou CYP2C9 et le métabolisme de levosimendan n'est pas affectée par les inhibiteurs du CYP3A.

Elimination

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.

Linéarité/non-linéarité

Le profil pharmacocinétique de lévosimendan est linéaire pour une gamme de doses thérapeutiques variant de 0,05 à 0,2 microgramme/kg/min.

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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Povidone (Kollidon PF12)

Acide citrique

Ethanol 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

Flacons munis d'un bouchon en caoutchouc de chlorobutyle : 3 ans.

Flacons munis d'un bouchon en caoutchouc de bromobutyle : 2 ans.

Après dilution

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

Du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement, sauf si la méthode d'ouverture/de reconstitution/de dilution exclut le risque de contamination microbiologique. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

La couleur du concentré peut tourner 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

- Flacon en verre de type I de 5 ml
- Bouchon en caoutchouc de chlorobutyle ou bromobutyle scellé par une capsule en fluoropolymère.

Présentations

- 1, 4, 10 flacons de 5 ml munis d'un bouchon en caoutchouc de chlorobutyle
- 1, 4, 10 flacons de 5 ml munis d'un bouchon en caoutchouc de bromobutyle

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Simdax 2,5 mg/ml solution à diluer pour perfusion est destiné à un usage unique.

Simdax 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.

Comme avec tous les médicaments parentéraux, la solution diluée doit être contrôlée visuellement avant administration sur la présence de particules et de changement de couleur.

- Pour préparer la perfusion à 0,025 mg/ml, mélangez 5 ml de Simdax 2,5 mg/ml solution à diluer pour perfusion avec 500 ml de solution de glucose à 5%.
- Pour préparer la perfusion à 0,05 mg/ml, mélangez 10 ml de Simdax 2,5 mg/ml solution à diluer pour perfusion avec 500 ml de solution de glucose à 5%.

Il a été démontré que Simdax est compatible avec des solutions de glucose à 5% dans différents récipients en verre, PVC, PE, PP et copolymère PE/PP, sur une période de 24 heures à température réfrigérée ou ambiante. La compatibilité avec des sacs et tubes intraveineux en PVC et non-PVC IV a également été démontrée. Le produit diluée ne nécessite pas de protection de la lumière.

La compatibilité de Simdax avec les concentrations des médicaments suivants lorsqu'ils sont administrés en concomitance dans des voies intraveineuses connectées, a également été démontrée:

- Furosémide 1 mg/ml et 10 mg/ml
- Digoxine 0,25 mg/ml
- Nitroglycérine (glycéryltrinitrate) 0,1 mg/ml
- Dopamine 2 mg/ml

- Dobutamine 5 mg/ml
- Milrinone 0,4 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 MARCHÉ

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo
Finlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

5 ml: BE472631 (bouchon caoutchouc chlorobutyle)
BE497324 (bouchon caoutchouc bromobutyle)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 16 mars 2015
Date de dernier renouvellement : 08 octobre 2019

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 08/2025
Date d'approbation du texte : 09/2025