

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ZIMINO 2,5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un ml de solution à diluer pour perfusion 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.

Solution transparente jaune à orange pour dilution avant administration.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

ZIMINO est indiqué dans le traitement à court terme de l'insuffisance cardiaque chronique sévère en décompensation aiguë (ICDA) lorsque le traitement habituel est insuffisant et lorsque l'utilisation d'un agent inotrope est approprié (voir rubrique 5.1).

ZIMINO est indiqué chez les adultes.

4.2. Posologie et mode d'administration

ZIMINO doit être utilisé exclusivement à l'hôpital. Il doit être administré en milieu hospitalier, dont les équipements de surveillance sont adéquats et l'utilisation des agents inotropes bien maîtrisée.

Posologie

La dose et la durée du traitement seront adaptées à l'état clinique et à la réponse du 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/minute (voir rubrique 5.1).

La dose de charge la plus faible, de 6 microgrammes/kg, est recommandée pour les patients recevant simultanément des vasodilatateurs ou des agents inotropes ou les deux par voie intraveineuse au début de la perfusion.

Les doses de charge les plus élevées produiront une réponse hémodynamique plus importante mais pourront être associées à une augmentation transitoire de l'incidence des effets indésirables.

La réponse du patient doit être évaluée avec la dose de charge ou dans les 30 à 60 minutes suivant l'adaptation posologique, et en fonction de son état clinique.

Si la réponse est jugée excessive (hypotension, tachycardie), la vitesse de perfusion pourra être réduite à 0,05 microgramme/kg/minute ou la perfusion pourra être arrêtée (voir rubrique 4.4).

Si la dose initiale est tolérée et un effet hémodynamique plus important est nécessaire, la vitesse de perfusion pourra être portée à 0,2 microgramme/kg/minute.

La durée de perfusion recommandée chez les patients présentant une décompensation aiguë d'une insuffisance cardiaque sévère est de 24 heures.

Aucun signe de développement d'une tolérance ni de 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 après l'arrêt d'une perfusion de 24 heures (voir rubrique 4.4).

L'expérience relative à l'administration répétée de lévosimendan est limitée. L'expérience de l'utilisation concomitante d'agents vasoactifs, incluant des agents inotropes (sauf la digoxine), est limitée. Dans le programme REVIVE (Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy, évaluation randomisée multicentrique de l'efficacité du lévosimendan en intraveineuse), une dose de charge faible (6 microgrammes/kg) a été administrée concomitamment à des agents vasoactifs (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1).

Surveillance du traitement

Conformément à la pratique médicale actuelle, l'EGC, la pression artérielle et la fréquence cardiaque doivent être surveillés pendant le traitement et le débit urinaire doit être mesuré. Il est recommandé de surveiller ces paramètres pendant au moins 3 jours après la fin de la perfusion ou jusqu'à ce que le patient soit cliniquement stable (voir rubrique 4.4). Chez les adultes atteints d'insuffisance rénale légère à modérée ou d'insuffisance hépatique légère à modérée, la durée de surveillance recommandée est d'au moins 5 jours.

Patients âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

Patients atteints d'insuffisance rénale

ZIMINO doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. ZIMINO ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Patients atteints d'insuffisance hépatique

ZIMINO doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée, bien qu'aucune adaptation de la dose ne semble nécessaire pour ces patients. ZIMINO ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

ZIMINO doit être dilué avant administration (voir rubrique 6.6).

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

Le tableau ci-dessous détaille les vitesses de perfusion pour les doses de charge et d'entretien d'une **préparation à 0,05 mg/ml** de ZIMINO 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 | 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 détaille les vitesses de perfusion pour les doses de charge et d'entretien d'une **préparation à 0,025 mg/ml** de ZIMINO 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 sévère et tachycardie (voir rubriques 4.4 et 5.1) ;

Obstructions mécaniques significatives 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 ; le lévosimendan doit donc être utilisé avec prudence chez les patients présentant une pression artérielle systolique ou diastolique initiale basse ou ceux à risque d'hypotension. Des schémas posologiques plus prudents sont recommandés pour ces patients.

Les médecins devront adapter la dose et la durée du traitement en fonction de l'état clinique et de la réponse du patient au traitement (voir rubriques 4.2, 4.5 et 5.1).

Toute hypovolémie sévère devra être corrigée avant la perfusion de lévosimendan.

Si des variations importantes de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque sont observées, la vitesse de perfusion devra être réduite ou la perfusion devra être arrêtée.

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

Le lévosimendan doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée. Les données concernant l'élimination des métabolites actifs chez les patients atteints d'insuffisance rénale sont limitées. L'insuffisance rénale peut conduire à une augmentation

des concentrations des métabolites actifs entraînant un effet hémodynamique plus prononcé et plus long (voir rubrique 5.2).

Le lévosimendan doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée. L'insuffisance hépatique pourrait entraîner 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 conduire à une diminution de la concentration sérique de potassium. En conséquence, toute hypokaliémie devra être corrigée avant administration de lévosimendan et la kaliémie surveillée pendant le traitement.

Comme tous les autres médicaments destinés au traitement de l'insuffisance cardiaque, une diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite peut survenir. Il conviendra d'être particulièrement prudent avec les patients présentant une pathologie cardiovasculaire ischémique et une anémie concomitante.

Le lévosimendan pour perfusion doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant de tachycardie, de fibrillation auriculaire avec réponse ventriculaire rapide ou d'arythmies pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

L'expérience relative à l'administration répétée de lévosimendan est limitée.

L'expérience de l'utilisation concomitante d'agents vasoactifs, incluant des agents inotropes (sauf la digoxine), est limitée. Le rapport bénéfice-risque pour chaque patient doit être évalué.

Le lévosimendan doit être utilisé avec prudence et sous surveillance étroite de l'ECG chez les patients présentant une ischémie coronarienne en cours, un intervalle QTc long indépendamment de l'étiologie, ou en cas d'administration concomitante avec des médicaments qui allongent l'intervalle QTc (voir rubrique 4.9). (Intervalle QTc = intervalle QT corrigé).

L'utilisation de lévosimendan dans le choc cardiogénique n'a pas été étudiée.

Aucune information n'est disponible concernant l'utilisation de lévosimendan dans les troubles suivants : cardiomyopathie restrictive, cardiomyopathie hypertrophique, insuffisance mitrale sévère, rupture du myocarde, tamponnade cardiaque, et infarctus ventriculaire droit.

L'expérience de l'utilisation de lévosimendan chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque après chirurgie et chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère en attente d'une transplantation cardiaque est limitée.

Ce médicament contient 98 % vol. d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu'à 3 925 mg par flacon de 5 ml, soit l'équivalent de 99,2 ml de bière, 41,3 ml de vin par flacon de 5 ml.

L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et dans les groupes à haut risque, tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques. La quantité d'alcool contenue dans ce médicament peut modifier les effets des autres médicaments.

Population pédiatrique

Le lévosimendan ne doit pas être administré à l'enfant car l'expérience de son utilisation chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans est très limitée (voir rubrique 5.2).

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

Conformément à la pratique médicale actuelle, le lévosimendan doit être utilisé avec prudence lorsqu'il est administré concomitamment à d'autres médicaments agents vasoactifs par voie intraveineuse du fait d'un risque d'augmentation du risque d'hypotension (voir rubrique 4.4).

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

L'analyse d'une population de patients recevant de la digoxine et une perfusion de lévosimendan n'a pas mis en évidence d'interaction pharmacocinétique. Le lévosimendan en perfusion peut être utilisé chez des patients recevant des bétabloquants sans perte d'efficacité.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune expérience concernant l'utilisation du lévosimendan chez la femme enceinte n'est disponible. Des études chez l'animal ont mis en évidence un effet toxique sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par conséquent, le lévosimendan ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte, sauf si les bénéfices pour la mère sont supérieurs aux risques éventuels pour le fœtus.

Allaitement

Le passage du lévosimendan dans le lait humain n'est pas connu. Des études chez le rat ont montré que le lévosimendan passait dans le lait maternel ; par conséquent les femmes recevant du lévosimendan ne doivent pas allaiter.

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 versus placebo chez des patients présentant une Insuffisance Cardiaque en Décompensation Aiguë (programme REVIVE [Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy, évaluation randomisée multicentrique de l'efficacité du lévosimendan en intraveineuse]), 53 % des patients ont présenté des effets indésirables ; les plus fréquents ont été une tachycardie ventriculaire, une hypotension et des céphalées.

Dans une étude clinique contrôlée par dobutamine pour l'ICDA (SURVIVE [Survival of Patients with Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support, survie des patients atteints d'insuffisance cardiaque aiguë nécessitant un agent inotrope en intraveineuse]), 18 % des patients ont présenté des effets indésirables ; les plus fréquents ont été une tachycardie ventriculaire, une fibrillation auriculaire, une hypotension, des extrasystoles ventriculaires, une tachycardie et des céphalées.

Le tableau ci-dessous décrit les effets indésirables observés chez 1 % ou plus des patients pendant les études cliniques REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO ([Levosimendan Infusion versus Dobutamine], perfusion de lévosimendan versus dobutamine), RUSSLAN ([Randomized Study On Safety and Effectiveness of Levosimendan in Patients with Left Ventricular Failure after an Acute Myocardial Infarct], étude randomisée évaluant la tolérance et l'efficacité du lévosimendan chez des patients atteints d'insuffisance ventriculaire gauche après infarctus du myocarde), et les études 300105 et 3001024. Si l'incidence d'un effet indésirable dans une des études a été supérieure à celle observée dans les autres études, c'est l'incidence la plus élevée qui est indiquée dans le tableau.

Les effets indésirables considérés comme potentiellement liés au lévosimendan sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence, suivant la convention ci-dessous :

Très fréquent (≥ 1/10)

Fréquent (≥ 1/100, <1/10)

Tableau 3

Résumé des effets indésirables

Etude clinique SURVIVE, programme REVIVE et études cliniques LIDO/RUSSLAN/300105/3001024 combinées

| Système d'organe | Fréquence | Terme préféré |
|---|------------------|---------------------------|
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Fréquent | Hypokaliémie |
| Troubles psychiatriques | Fréquent | Insomnie |
| Affections du système nerveux | Très fréquent | Céphalées |
| | Fréquent | Étourdissements |
| Troubles cardiaques | Très fréquent | Tachycardie ventriculaire |

| | | |
|---------------------------------------|---------------|------------------------------|
| | Fréquent | Fibrillation auriculaire |
| | | Tachycardie |
| | | Extrasystoles ventriculaires |
| | | Insuffisance cardiaque |
| | | Ischémie myocardique |
| | | Extrasystoles |
| Troubles vasculaires | Très fréquent | Hypotension |
| Affections gastro-intestinales | Fréquent | Nausées |
| | | Constipation |
| | | Diarrhées |
| | | Vomissements |
| Investigations | Fréquent | Diminution de l'hémoglobine |

Effets indésirables en post-marketing :

Au cours de l'expérience en post-marketing, une fibrillation ventriculaire a été rapportée chez les 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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Un surdosage en lévosimendan peut entraîner une hypotension et une tachycardie. Dans les études cliniques avec le lévosimendan, l'hypotension a été résolue par des vasopresseurs (ex. dopamine chez les patients avec insuffisance cardiaque congestive et adrénaline après une opération cardiaque). Des diminutions excessives des pressions de remplissage du cœur peuvent limiter la réponse au lévosimendan et peuvent être traitées par administration de solutés de remplissage par voie parentérale. Des doses élevées (0,4 microgramme/kg/minute ou plus) et des perfusions durant plus de 24 heures augmentent la fréquence cardiaque et sont parfois associées à un allongement de l'intervalle QTc. En cas de surdosage de lévosimendan, une surveillance continue de l'ECG, des dosages répétés des électrolytes sériques et une surveillance hémodynamique poussée devront être entrepris. Un surdosage de lévosimendan entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques du métabolite actif qui peut avoir pour conséquence un effet plus prononcé et prolongé sur la fréquence cardiaque pouvant nécessiter un allongement de la période d'observation.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres stimulants cardiaques, code ATC : C01CX08.

Effets pharmacodynamiques

Le lévosimendan augmente la sensibilité au calcium des protéines contractiles par liaison à la troponine C cardiaque de façon calcium-dépendante. Le lévosimendan augmente la force contractile sans affecter la relaxation ventriculaire.

De plus, le lévosimendan ouvre les canaux potassiques sensibles à l'ATP des muscles lisses vasculaires, induisant ainsi une vasodilatation du système artériel, notamment coronarien et du système veineux. Le lévosimendan est un inhibiteur sélectif de la phosphodiesterase III in vitro. La pertinence de cette propriété à ces concentrations thérapeutiques n'est pas claire. Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, les effets inotropes positifs et vasodilatateurs du lévosimendan entraînent une augmentation de la force contractile et une diminution de la précharge et de la postcharge sans impact négatif sur la fonction diastolique. Le lévosimendan est utilisé dans la prise en charge de la sidération myocardique chez les patients ayant subi une ACTP (angioplastie coronaire transluminale percutanée) ou une thrombolyse.

Les études hémodynamiques effectuées chez des volontaires sains et des patients atteints d'insuffisance cardiaque stable et instable ont montré 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 microgramme/kg par minute).

Comparativement au placebo, le lévosimendan a augmenté le débit cardiaque, le débit systolique, la fraction d'éjection et la fréquence cardiaque et il a diminué la pression artérielle systolique, la pression artérielle diastolique, la pression capillaire pulmonaire bloquée, la pression auriculaire droite et les résistances vasculaires périphériques.

La perfusion de lévosimendan augmente le débit sanguin coronarien chez les patients en convalescence après une intervention coronarienne et améliore la perfusion du myocarde chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque. Ces bénéfices sont obtenus sans augmentation significative de la consommation en oxygène du myocarde.

Le traitement par lévosimendan en perfusion diminue significativement les taux circulants d'endothéline-1 chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive. Il n'augmente pas les taux plasmatiques de catécholamine aux vitesses de perfusion recommandées.

Etudes cliniques

Le lévosimendan a été évalué dans des études cliniques incluant plus de 2 800 patients atteints 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, multicentriques suivants :

Programme REVIVE

REVIVE I

Dans une étude clinique pilote, en double aveugle, contrôlée versus placebo, incluant 100 patients présentant une ICDA ayant reçu une perfusion de 24 heures de lévosimendan, un bénéfice, mesuré par le critère d'évaluation clinique combiné, a été observé chez les patients recevant du lévosimendan comparativement aux patients recevant le placebo associé aux soins standards.

REVIVE II

Dans une étude clinique pivot en double aveugle, contrôlée versus placebo, 600 patients ont reçu en 10 minutes une dose de charge de 6 à 12 microgrammes/kg, suivie d'une titration de lévosimendan telle que spécifiée dans le protocole par paliers de 0,05 à 0,2 microgramme/kg/minute pendant 24 heures, qui a apporté un bénéfice clinique chez les patients présentant une ICDA et dyspnéiques malgré un traitement diurétique en intraveineuse.

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

Les critères d'inclusion incluaient des patients hospitalisés avec ICDA, une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure ou égale à 35 % au cours des 12 mois précédents et une dyspnée au repos. Tous les traitements étaient autorisés à l'état initial, hormis la milrinone en intraveineuse.

Les critères d'exclusion comprenaient une obstruction sévère de la voie d'éjection ventriculaire, un choc cardiogénique, une pression artérielle systolique \leq 90 mmHg ou une fréquence cardiaque \geq 120 battements par minute (persistant pendant au moins cinq minutes) ou un recours nécessaire à la ventilation mécanique.

Une amélioration du critère principal d'évaluation a été observée dans une grande proportion de patients et une faible proportion de patients a montré une détérioration (valeur de $p = 0,015$) de ce critère d'évaluation clinique combiné reflétant la persistance de l'efficacité clinique du traitement à trois moments différents : 6 heures, 24 heures et cinq jours. Le peptide natriurétique B a été significativement réduit dans le groupe lévosimendan comparativement au groupe placebo associé aux soins standards, à 24 heures et jusqu'à cinq jours (valeur de $p = 0,001$).

Dans le groupe lévosimendan, le taux de décès a été légèrement supérieur, bien que statistiquement non significatif, à celui du groupe contrôle à 90 jours (15 % vs. 12 %). Les analyses *post-hoc* ont déterminé qu'une pression artérielle systolique $<$ 100 mmHg ou une pression artérielle diastolique $<$ 60 mmHg à l'état initial constituaient des facteurs augmentant le risque de mortalité.

SURVIVE

Une étude en double aveugle, double placebo, en groupes parallèles, multicentrique, comparant le lévosimendan à la dobutamine, a évalué la mortalité à 180 jours chez 1 327 patients présentant une ICDA et nécessitant un traitement supplémentaire après une réponse inadéquate aux diurétiques ou

aux vasodilatateurs par voie intraveineuse. Cette population de patients était quasi similaire à celle de l'étude REVIVE II. Cependant, des patients sans antécédents d'insuffisance cardiaque ont été inclus (ex. infarctus aigu du myocarde), ainsi que des patients nécessitant une ventilation mécanique. Environ 90 % des patients sont entrés dans l'étude en raison de la présence d'une dyspnée au repos.

Les résultats de l'étude SURVIVE n'ont pas montré de différence statistiquement significative entre le lévosimendan et la dobutamine pour la mortalité toutes causes confondues à 180 jours {risque relatif = 0,91 (IC 95 % [0,74 ; 1,13], valeur de p = 0,401)}. Toutefois, un avantage numérique relatif à la mortalité au jour 5 a été observé pour le lévosimendan (4 % lévosimendan vs. 6 % dobutamine). Cet avantage était maintenu pendant 31 jours (12 % lévosimendan vs. 14 % dobutamine) et était particulièrement marqué chez les sujets ayant reçu initialement un traitement par bêtabloquants. Dans les deux groupes de traitement, le taux de mortalité était plus élevé chez les patients présentant une pression artérielle initiale basse que chez ceux présentant une pression artérielle initiale plus élevée.

LIDO

Il a été montré que le lévosimendan entraînait des augmentations dose-dépendantes du débit cardiaque et du débit systolique, ainsi qu'une diminution dose-dépendante de la pression capillaire pulmonaire bloquée, de la pression artérielle moyenne et des résistances périphériques totales. Dans une étude multicentrique en double aveugle, 203 patients présentant une insuffisance cardiaque sévère à bas débit (fraction d'éjection \leq 0,35, indice cardiaque $<$ 2,5 L/min/m², pression capillaire pulmonaire bloquée (PCPB) $>$ 15 mmHg) et nécessitant l'administration d'un 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 microgramme/kg/minute) ou de la dobutamine (5-10 microgrammes/kg/minute) pendant 24 heures. L'étiologie de l'insuffisance cardiaque était ischémique chez 47 % des patients ; 45 % avaient une myocardiopathie idiopathique dilatée. 76 % des patients souffraient de dyspnée au repos. Les principaux critères d'exclusion étaient 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 diminution simultanée de la PCPB de \geq 25 % à 24 heures. Ce critère a été atteint pour 28 % des patients recevant le lévosimendan contre 15 % des patients recevant la dobutamine (p = 0,025). Soixante-huit pour cent des patients symptomatiques recevant le lévosimendan présentaient une amélioration de la dyspnée, contre 59 % des patients recevant la dobutamine. La fatigue était améliorée de 63 % et 47 % après l'administration de lévosimendan et de dobutamine, respectivement. La mortalité toutes causes confondues à 31 jours était de 7,8 % pour les patients recevant le lévosimendan et de 17 % pour les patients recevant la dobutamine.

RUSSLAN

Dans une autre étude multicentrique en double aveugle destinée principalement à évaluer la sécurité d'emploi du lévosimendan, 504 patients présentant une insuffisance cardiaque décompensée après un infarctus aigu du myocarde et nécessitant un agent inotrope ont reçu le lévosimendan ou un placebo pendant 6 heures. Aucune différence significative n'a été observée quant à la survenue d'hypotensions et d'ischémies entre les groupes de traitement.

Une analyse rétrospective des études LIDO et RUSSLAN n'a mis en évidence aucun effet délétère sur la survie à 6 mois.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

Après administration IV, des taux sanguins de la molécule mère 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 (Vd) du lévosimendan est d'environ 0,3 L/kg et augmente linéairement avec le poids du corps. Les concentrations dans le sang total, dans les globules rouges, et dans la salive correspondent à 60 %, 10 % et 20 % de la concentration plasmatique, respectivement.

La liaison du lévosimendan aux protéines plasmatiques s'élève à 97-98 % ; il s'agit principalement d'une liaison à l'albumine. Pour les métabolites actifs, OR-1855 et OR-1896, les liaisons aux protéines plasmatiques sont de 34 % et 42 %, respectivement chez les patients. Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque, la pharmacocinétique du lévosimendan est linéaire entre 0,05 et 0,2 µg/kg/min pendant 24 h.

Biotransformation

Le lévosimendan est complètement métabolisé et des quantités négligeables de la molécule mère sont excrétées dans l'urine et les fèces. Le lévosimendan est principalement métabolisé par

conjugaison à la cystéinylglycine cyclique ou N-acétylée inactive et aux conjugués cystéine. Environ 5 % de la dose de lévosimendan est métabolisée dans l'intestin par réduction en métabolites actifs, l'aminophénylpyridazinone (OR-1855), qui, après réabsorption, est métabolisée par la N-acétyltransférase en OR-1896. Le taux d'acétylation est déterminé génétiquement. Chez les acétylateurs rapides, les concentrations du métabolite OR-1896 sont légèrement plus élevées que chez les acétylateurs lents. Toutefois, cela n'a pas d'impact hémodynamique clinique aux doses recommandées.

Dans la circulation systémique, les seuls métabolites significatifs détectables après administration de lévosimendan sont OR-1855 et OR-1896. Ces métabolites atteignent l'équilibre *in vivo* par les voies métaboliques de l'acétylation et de la désacétylation, qui sont médiées par la N-acétyl transférase-2, une enzyme polymorphique. Chez les acétylateurs lents, le métabolite OR-1855 est prédominant tandis que c'est le métabolite OR-1896 chez les acétylateurs rapides. L'exposition aux deux métabolites est similaire chez les acétylateurs lents et rapides et il n'y a pas de différence entre ces deux groupes en terme hémodynamique. Les effets hémodynamiques prolongés (durant jusqu'à 7-9 jours après l'arrêt d'une perfusion de lévosimendan de 24 heures) sont attribués à ces métabolites.

Des études *in vitro* ont montré que le lévosimendan et ses métabolites OR-1855 et OR-1896 n'inhibaient pas les cytochromes CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ni CYP3A4 aux concentrations thérapeutiques. De plus, le lévosimendan n'inhibe pas le cytochrome CYP1A1 et aucun des métabolites OR-1855 ou OR-1896 n'inhibe le cytochrome CYP2C9. Les résultats des études d'interactions médicamenteuses chez l'homme réalisées avec la warfarine, la féléodipine et l'itraconazole ont confirmé que le lévosimendan n'inhibait pas les cytochromes CYP3A4 ni CYP2C9 et que le métabolisme du lévosimendan n'était pas affecté par les inhibiteurs du cytochrome CYP3A.

Élimination

La clairance du lévosimendan est d'environ 3,0 ml/min/kg et sa demi-vie d'élimination est d'environ 1 heure. 54 % de la dose de lévosimendan est excrétée dans les urines et 44 % dans les fèces principalement sous forme de dérivés conjugués inactifs. Plus de 95 % de la dose est excrétée en une semaine. Des quantités négligeables (< 0,05 % de la dose) sont excrétées sous forme de lévosimendan inchangé dans l'urine. Les métabolites mineurs OR-1855 et OR-1896 (environ 5 % de la dose de lévosimendan) sont formés et éliminés lentement de la circulation. Les concentrations plasmatiques maximales des métabolites actifs du lévosimendan, OR-1855 et OR-1896, sont atteintes environ 2 jours après l'arrêt d'une perfusion de lévosimendan. La demi-vie des métabolites est d'environ 75 à 80 heures. Les métabolites OR-1855 et OR-1896 sont conjugués ou filtrés au niveau rénal, et sont éliminés principalement dans l'urine

Linéarité/non-linéarité

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

Populations particulières

Enfants et adolescents :

Le lévosimendan ne doit pas être administré à l'enfant ni à l'adolescent (voir rubrique 4.4).

Des données limitées indiquent que la pharmacocinétique du lévosimendan après une dose unique chez l'enfant (de 3 mois à 6 ans) est similaire à celle observée chez l'adulte. La pharmacocinétique du métabolite actif n'a pas été étudiée chez l'enfant.

Insuffisance rénale :

La pharmacocinétique du lévosimendan a été étudiée chez des sujets présentant divers stades d'insuffisance rénale et ne souffrant pas d'insuffisance cardiaque. L'exposition au lévosimendan a été similaire chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère à modérée et chez les sujets sous hémodialyse, tandis que l'exposition au lévosimendan serait sensiblement plus basse chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère.

Comparativement aux sujets sains, la fraction libre du lévosimendan est sensiblement accrue et l'ASC des métabolites (OR-1855 et OR-1896) a représenté jusqu'à 170 % celle des sujets présentant une insuffisance rénale sévère et chez les patients sous hémodialyse. Les conséquences d'une insuffisance rénale légère et modérée sur la pharmacocinétique d'OR-1855 et d'OR-1896 sont probablement moins importantes que ceux d'une insuffisance rénale sévère.

Le lévosimendan n'est pas dialysable. Bien que OR-1855 et OR-1896 soient dialysables, les clairances de dialyse sont faibles (environ 8-23 ml/minute) et l'impact d'une session de dialyse de 4 heures sur l'exposition globale à ces métabolites est limité.

Insuffisance hépatique :

Aucune différence relative à la pharmacocinétique ou à la liaison du lévosimendan aux protéines plasmatiques n'a été observée chez les sujets présentant une cirrhose légère à modérée comparativement aux sujets sains. La pharmacocinétique du lévosimendan, d'OR-1855 et d'OR-1896 est similaire entre les sujets sains et les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (classe Child-Pugh B), hormis le fait que les demi-vies d'élimination d'OR-1855 et d'OR-1896 sont sensiblement prolongées chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée.

Une analyse de population n'a révélé aucun effet de l'âge, de l'origine ethnique ou du sexe sur la pharmacocinétique du lévosimendan. Toutefois, cette même analyse a révélé que le volume de distribution et la clairance totale dépendaient du poids.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études conventionnelles de toxicologie générale et de génotoxicité n'ont révélé aucun risque particulier pour l'homme dans le cadre d'une utilisation à court terme.

Au cours des études précliniques, le lévosimendan n'a pas été tératogène, 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 supraoccipital chez le lapin. Le lévosimendan administré avant la grossesse et en début de grossesse a réduit la fertilité (diminution du nombre de corps jaunes et d'implantations) et a entraîné une toxicité sur le développement (diminution du nombre de petits par portée et augmentation du nombre de résorptions précoces et de pertes post-implantation) chez la rate. Ces effets ont été constatés à des niveaux d'exposition clinique.

Au cours des études précliniques, le lévosimendan est passé dans le lait maternel.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Povidone (Kollidon PF12), acide citrique anhydre, éthanol anhydre.

6.2. Incompatibilités

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

6.3. Durée de conservation

Flacons avec bouchon en caoutchouc de chlorobutyle : 3 ans

Flacons avec bouchon en caoutchouc de bromobutyle : 2 ans

Après dilution

La stabilité physico-chimique de la solution diluée a été démontrée pendant 24 heures à 25°C et pendant 24 heures entre 2°C et 8°C.

Toutefois, d'un point de vue microbiologique, la solution diluée doit être utilisée immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après dilution et avant utilisation relèvent de la seule 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 de la solution diluée 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 indiquée à condition que les instructions de conservation aient été respectées.

Pour les conditions de conservation de la solution diluée, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

- Flacons en verre de type I de 5 ml ;
- Bouchon en caoutchouc de chlorobutyle ou de bromobutyle avec revêtement en fluoropolymère.

Présentations

- 1, 4, 10 flacons de 5 ml avec bouchon en caoutchouc de chlorobutyle
- 1, 4, 10 flacons de 5 ml avec bouchon en caoutchouc de bromobutyle.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

ZIMINO est à usage unique.

Comme pour tous les médicaments à usage parentéral, inspecter visuellement la solution diluée pour vérifier l'absence de particules et de changement de couleur avant administration.

Pour préparer la perfusion à 0,025 mg/ml, mélanger 5 ml de ZIMINO 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, mélanger 10 ml de ZIMINO 2,5 mg/ml solution à diluer pour perfusion avec 500 ml de solution de glucose à 5 %.

Il a été démontré que ZIMINO est compatible avec des solutions de glucose à 5 % dans différents types de conditionnement : en verre, PVC, PE, PP et en copolymère PE/PP pendant une période de 24 heures à des températures réfrigérées ou ambiantes. La compatibilité avec différents types de poches et de tubulures en PVC et non PVC a également été démontrée. La solution diluée n'a pas besoin d'être conservée à l'abri de la lumière.

Il a été démontré que ZIMINO est compatible avec les médicaments suivants lorsqu'ils sont administrés simultanément en perfusion intraveineuse :

- furosémide 1 mg/ml et 10 mg/ml ;
- digoxine 0,25 mg/ml ;
- trinitrate de glycéryle 0,1 mg/ml ;
- dopamine 2 mg/ml ;
- dobutamnie 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
FI-02200 ESPOO
FINLANDE

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

- 34009 300 210 4 0 : Boîte de 1 flacon de 5 ml en verre (type I).
- 34009 550 078 0 7 : Boîte de 4 flacons de 5 ml en verre (type I).
- 34009 550 078 1 4 : Boîte de 10 flacons de 5 ml en verre (type I).

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

Date de première autorisation : 20 octobre 2015.

Date du dernier renouvellement : 08 octobre 2019

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Novembre 2019

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.