

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Levosimendan wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

STILLZEIT

In Anbetracht der verfügbaren Daten aus der Literatur zu Fallberichten über den Übertritt aktiver Metaboliten von Levosimendan in die Muttermilch ist der PRAC der Ansicht, dass die Empfehlungen zur Anwendung von Levosimendan während der Stillzeit überarbeitet werden sollten, um zu präzisieren, dass Frauen, die Levosimendan erhalten, nicht stillen sollten, um mögliche kardiovaskuläre Nebenwirkungen beim Säugling zu vermeiden. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Produkten, die Levosimendan enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

OPALESZENZ / AUSFÄLLUNG IN HOHER KONZENTRATION

In Anbetracht der verfügbaren Daten aus Fallberichten über Medikationsfehler nach Markteinführung, in denen über Opaleszenz und Ausfällungen berichtet wurde, nachdem Levosimendan auf eine höhere Konzentration als die maximale Konzentration von 0,05 mg/ml verdünnt wurde, ist der PRAC der Ansicht, dass die Folgen der schlechten Wasserlöslichkeit von Levosimendan bei Verdünnung auf eine höhere als die empfohlene Konzentration im Abschnitt „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung“ in der Produktinformation aufgeführt werden sollten.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Levosimendan der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Levosimendan enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Levosimendan enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

STILLZEIT

- Abschnitt 4.6

Aktualisierung des Abschnitts 4.6 in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC), um die bisherigen Informationen bezüglich der Anwendung während der Stillzeit zu überarbeiten.

Stillzeit:

~~Es ist nicht bekannt, ob Levosimendan oder seine Metaboliten in die Muttermilch übertreten. Verfügbare pharmakodynamische/ toxikologische Daten aus Tierstudien zeigten einen Übertritt von Levosimendan in die Milch. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Simdax sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.~~

Informationen aus der Anwendung nach der Markteinführung bei stillenden Frauen deuten darauf hin, dass die aktiven Metaboliten von Levosimendan OR-1896 und OR-1855 in die Muttermilch übertreten, und diese wurden mindestens 14 Tage nach Beginn der 24-stündigen Levosimendan-Infusion in der Milch nachgewiesen. Frauen, die Levosimendan erhalten, sollten nicht stillen, um mögliche kardiovaskuläre Nebenwirkungen beim Säugling zu vermeiden.

Packungsbeilage

Abschnitt 2

Schwangerschaft und Stillzeit

Die Informationen zum Stillen sollten wie folgt geändert werden:

Schwangerschaft und Stillzeit

~~Es ist nicht bekannt, ob~~ **Es gibt Hinweise darauf, dass** Simdax in die Muttermilch übertritt. ~~Jedoch~~ Sie **sollten** während der Behandlung mit Simdax nicht stillen, **um mögliche kardiovaskuläre Nebenwirkungen beim Säugling zu vermeiden.**

OPALESZENZ / AUSFÄLLUNG IN HOHER KONZENTRATION

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 6.6

Eine Erklärung sollte hinzugefügt werden, die über das Auftreten von Opaleszenz und Ausfällung informiert, wenn Levosimendan auf eine höhere Konzentration als die maximale Konzentration von 0,05 mg/mL verdünnt wird:

<Produktname> 2,5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sollte, wie unten angegeben, nicht zu einer höheren Konzentration als 0,05 mg/ml verdünnt werden, da es sonst zu Opaleszenz und Ausfällung kommen kann.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Mai 2020
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	12.07.2020
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	10.09.2020