

## **Annexe I**

**Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché**

## **Conclusions scientifiques**

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant le lévosimendan, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

### **Allaitement**

Au vu des données disponibles dans la littérature concernant les cas rapportés d'excrétion de métabolites actifs du lévosimendan dans le lait humain, le PRAC estime que les recommandations pour l'utilisation du lévosimendan pendant l'allaitement doivent être révisées de façon à spécifier que les femmes recevant du lévosimendan ne doivent pas allaiter afin d'éviter des effets indésirables cardiovasculaires potentiels chez le nourrisson. Le PRAC a conclu que l'information produit des médicaments contenant du lévosimendan doit être modifiée en conséquence.

### **Opalescence/précipitation à forte concentration**

Au vu des données disponibles issues des cas rapportés d'erreurs médicamenteuses après la commercialisation, dans lesquelles une opalescence et une précipitation ont été décrites après que le lévosimendan a été dilué à une concentration supérieure à la concentration maximale de 0,05 mg/mL, le PRAC estime que les conséquences de la mauvaise solubilité du lévosimendan dans l'eau, quand dilué à une concentration supérieure à celle recommandée, doivent être incluses dans l'information produit au niveau des précautions particulières d'élimination et de manipulation.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

## **Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché**

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au lévosimendan, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant du lévosimendan demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant du lévosimendan sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les Etats membres concernés et le demandeur/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

## **Annexe II**

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national**

<Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~)>

#### <Résumé des caractéristiques du produit>

##### 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Mise à jour de la rubrique 4.6 du RCP pour modifier l'information existante concernant la lactation et les recommandations d'utilisation pendant l'allaitement.

##### 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.~~  
**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.**

#### <Notice>

##### Section 2

##### Grossesse et allaitement

L'information concernant l'allaitement doit être modifiée comme suit :

~~On ne sait pas si Il y a des preuves que ZIMINO passe dans le lait maternel, mais il a été montré qu'il passait dans le lait maternel des rates. C'est pourquoi~~ **Vous ne devez pas allaiter pendant que vous utilisez ZIMINO- afin d'éviter des effets indésirables cardiovasculaires potentiels chez le nourrisson.**

#### <Résumé des caractéristiques du produit>

##### Opalescence/précipitation à forte concentration

##### 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

L'information concernant l'apparition d'une opalescence et d'une précipitation lorsque le lévosimendan est dilué à une concentration supérieure à la concentration maximale de 0,05 mg/mL doit être incluse :

**ZIMINO 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.**

**<Annexe III>**

**<Conditions des autorisations de mise sur le marché>**

**Annexe <III> <IV>**

**Calendrier de mise en œuvre de cet avis**

### **Calendrier de mise en œuvre de cet avis**

|                                                                                                                                         |                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Adoption de l'avis du CMDh :                                                                                                            | Réunion du CMDh de Mai 2020 |
| Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:                                                | 12/07/2020                  |
| Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché): | 10/09/2020                  |