

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЛЕВОСИМЕНДАН



Регистрационный номер:

Торговое наименование: Левосимендан

Международное непатентованное наименование: Левосимендан

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав на 1 мл:

<i>Действующее вещество:</i>	
Левосимендан	2,5 мг
<i>Вспомогательные вещества:</i>	
Повидон К12	10,00 мг
Лимонная кислота безводная	2,00 мг
Этанол (спирт этиловый абсолютный)	до 1,0 мл

Описание: от желтого или оранжево-желтого до оранжевого цвета прозрачный раствор.

Фармакологическая группа: кардиотоническое средство негликозидной структуры.

Код АТХ: C01CX08

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Левосимендан повышает чувствительность к кальцию сократительных белков, связываясь с тропонином С миокарда (связывание зависит от кальция), увеличивает силу сердечных сокращений, открывает АТФ-чувствительные калиевые каналы в гладких мышцах сосудов и индуцирует расширение артерий, в том числе коронарных, и вен. *In vitro* продемонстрирована селективная ингибирующая активность левосимендана в отношении фосфодиэстеразы III. Значение этого эффекта при применении препарата в терапевтических концентрациях не установлено. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) положительное кальцийзависимое инотропное и вазодилатирующее действие левосимендана приводит к увеличению силы сердечных сокращений и снижению преднагрузки и постнагрузки, не ухудшая диастолическую функцию. Активирует ишемизированный миокард у пациентов после чрескожной транслюминальной ангиопластики коронарных артерий или тромболитизиса.

Изучения гемодинамики у здоровых добровольцев и у пациентов с ХСН показали дозозависимый эффект нагрузочной дозы (3 мкг/кг массы тела) и длительной инфузии (0,05-0,2 мкг/кг массы тела за 1 мин). Левосимендан повышает сердечный выброс, ударный объем, увеличивает фракцию выброса и частоту сердечных сокращений (ЧСС), снижает систолическое и диастолическое артериальное давление (АД), давление заклинивания в капиллярах легких, давление в правом предсердии и общее периферическое сосудистое сопротивление. При введении препарата в рекомендуемой дозе образуется один активный метаболит, который дает сходные с левосименданом гемодинамические эффекты. Они сохраняются в течение 7-9 дней после прекращения 24-часовой инфузии левосимендана.

Инфузия левосимендана вызывает увеличение коронарного кровотока у пациентов, перенесших вмешательство на коронарных артериях и улучшает перфузию миокарда у пациентов с ХСН. Эти положительные эффекты не сопровождаются значительным увеличением потребления миокардом кислорода. Значительно снижает содержание эндотелина 1 у пациентов с ХСН. При соблюдении рекомендованной скорости введения препарат не увеличивает концентрацию катехоламинов в плазме крови.

Клинические исследования при острой сердечной недостаточности

Программы REVIVE I и REVIVE II

Программы REVIVE сравнивали эффективность левосимендана и плацебо в сочетании со стандартной терапией у пациентов с острой декомпенсацией ХСН с фракцией выброса левого желудочка $\leq 35\%$ и одышкой в покое. Разрешалось продолжение предшествующей терапии за исключением внутривенного введения милринона.

Результаты показали, что у большей части пациентов наступило улучшение, у меньшего числа пациентов состояние ухудшилось. В группе левосимендана наблюдалось незначительное увеличение частоты смертности на 90-ый день по сравнению с контрольной группой (15 % и 12 % соответственно). Показано, что исходный уровень систолического АД <100 мм рт. ст. или диастолического АД <60 мм рт. ст. повышают риск смертности.

SURVIVE

В двойном слепом многоцентровом сравнительном исследовании левосимендана и добутамина у 1327 пациентов с острой декомпенсированной ХСН и с неэффективностью предшествующей терапии диуретиками и вазодилататорами сравнивали показатели 180-дневной смертности. В процентной частоте преимущество было за левосименданом на 5-ый день (4 % левосимендан, 6 % добутамин). Это преимущество сохранялось по 31-ый день (12 % левосимендан, 14 % добутамин), особенно у тех пациентов, которые исходно получали бета-адреноблокаторы. У пациентов с исходно более низким уровнем АД показатели смертности были хуже в обеих группах.

LIDO

В двойном слепом многоцентровом исследовании 203 пациента с тяжелой ХСН с низким сердечным выбросом (фракция выброса $\leq 0,35$, сердечный индекс $< 2,5$ л/мин/м², давление заклинивания в легочных капиллярах > 15 мм рт. ст.), нуждавшихся в инотропной терапии, получали левосимендан (нагрузочная доза 24 мкг/кг в течение 10 мин, а затем непрерывная инфузия 0,1-0,2 мкг/кг/мин в течение 24 часов) или добутамин 5-10 мкг/кг/мин в течение 24 ч. Увеличения сердечного выброса ≥ 30 % и одновременного снижения давления заклинивания в легочных капиллярах на 25 % и более через 24 ч удалось добиться у 28 % пациентов, получавших левосимендан, и у 15 % пациентов, получавших добутамин ($p = 0,025$). Одышка уменьшилась у 68 % и 59 % пациентов, соответственно, утомляемость — у 63 % и 47 %. Показатели 31-дневной смертности составили 7,8 % в группе левосимендана и 17 % в группе добутамина.

RUSSLAN

В двойном слепом многоцентровом исследовании, первичной целью которого было изучение безопасности, 504 пациента с декомпенсированной ХСН после острого инфаркта миокарда, нуждавшихся в инотропной терапии, получали левосимендан или плацебо в течение 6 часов. Группы достоверно не различались по частоте развития артериальной гипотензии и ишемии миокарда.

При ретроспективном анализе результатов двух исследований LIDO и RUSSLAN нежелательного влияния левосимендана на 6-месячную выживаемость не выявлено.

Клинические исследования в кардиохирургии

Ниже представлены два крупнейших плацебо-контролируемых исследования.

LEVO-CTS

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 882 пациентов, перенесших операцию на сердце, инфузию левосимендана (0,2 мкг/кг/мин в течение 60 мин с последующим введением 0,1 мкг/кг/мин в течение 23 ч) начинали при индукции анестезии у пациентов с предоперационной фракцией выброса левого желудочка менее или равной 35 %. Исследование не достигло комбинированных первичных конечных точек. Первичная конечная точка, состоящая из 4 компонентов (30-дневная летальность, заместительная почечная терапия в течение 30 суток, периперационный инфаркт миокарда в течение 5 суток или применение устройства для механической поддержки кровообращения в течение 5 суток) была достигнута у 24,5 % пациентов в группе лечения левосименданом и у 24,5 % в группе плацебо (скорректированное ОШ, 1,00; 99 % ДИ, от 0,66 до 1,54). Первичная конечная точка, состоящая из 2 компонентов (30-дневная летальность или применение устройства для механической поддержки кровообращения в течение 5 суток) была достигнута у 13,1 % пациентов в группе лечения левосименданом и у 11,4 % пациентов в группе плацебо

(скорректированное ОШ, 1,18; 96 % ДИ, от 0,76 до 1,82). 90 дневная летальность была зарегистрирована у 4,7 % пациентов в группе левосимендана и у 7,1 % в группе плацебо (скорректированное ОШ, 0,64; 95 % ДИ, от 0,37 до 1,13). Гипотензия наблюдалась у 36 % пациентов в группе левосимендана и у 33 % в группе плацебо. Фибрилляция предсердий наблюдалась у 38 % пациентов в группе левосимендана и у 33 % в группе плацебо.

LICORN

Иницированное исследователем многоцентровое плацебо-контролируемое двойное слепое клиническое исследование с участием 336 взрослых пациентов с фракцией выброса левого желудочка ≤ 40 %, которым было запланировано аортокоронарное шунтирование (с операцией на клапанах или без нее). Инфузия левосимендана 0,1 мкг/кг/мин без нагрузочной дозы продолжалась в течение 24 часов после индукции анестезии.

Первичный исход оценивался по комбинации необходимости инфузии катехоламинов, продолжавшейся более 48 часов, необходимости применения устройств для механической поддержки кровообращения в послеоперационном периоде или необходимости заместительной почечной терапии. Первичная конечная точка была достигнута у 52 % пациентов, получавших левосимендан, и у 61 % пациентов, получавших плацебо (абсолютная разница рисков, -7 %; 95 % ДИ, от -17 % до 3 %). Расчетное 10 % снижение риска было главным образом связано с необходимостью инфузии катехоламинов через 48 ч. Смертность через 180 дней составила 8 % в группе лечения левосименданом и 10 % в группе плацебо. Гипотензия наблюдалась у 57 % пациентов в группе левосимендана и у 48 % в группе плацебо. Фибрилляция предсердий возникла у 50 % пациентов в группе лечения левосименданом и у 40 % в группе плацебо.

Фармакокинетика

Фармакокинетика левосимендана в терапевтических дозах от 0,05 до 0,2 мкг/кг/мин является линейной.

Распределение

Объем распределения левосимендана (V_{ss}) составляет примерно 0,2 л/кг. Левосимендан на 97-98 % связывается с белками плазмы крови, в основном с альбуминами. Связывание активных метаболитов (OR-1855 и OR-1896) с белками составляет 39 % и 42 % соответственно.

Метаболизм

Левосимендан метаболизируется, в основном, путём конъюгирования с циклическим или N-ацетилированным цистеинилглицином и конъюгатами цистеина. Только 5 % от введенной дозы левосимендана метаболизируется в тонком кишечнике путем окисления до ами-

нофенилпиридазиона (OR-1855), который после реабсорбции в системный кровоток биотрансформируется в плазме крови под действием N-ацетилтрансферазы до фармакологически активного метаболита OR-1896. Скорость ацетилирования генетически детерминирована. У «быстрых ацетиляторов» концентрации метаболита OR-1896 несколько выше, чем у «медленных». Однако, это не отражается на клинически значимых гемодинамических эффектах препарата в рекомендуемых дозах.

В системном кровотоке в значительных количествах определяются только 2 метаболита - OR-1855 и OR-1896. У «медленных» ацетиляторов преобладает OR-1855, а у «быстрых» - OR-1896. Однако суммарное количество этих метаболитов и частота развития гемодинамических эффектов одинаковые у «быстрых» и «медленных» ацетиляторов. Эти метаболиты могут оказывать длительное влияние на показатели гемодинамики (в течение 7-9 дней после прекращения 24-часовой инфузии левосимендана).

In vitro левосимендан и метаболиты OR-1855 и OR-1896 в концентрации, создающейся при применении рекомендуемых доз препарата, не ингибируют CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2E1, CYP2C9, CYP2D6 или CYP3A4. Левосимендан не ингибирует CYP1A1, а его метаболизм не нарушается под воздействием CYP3A ингибиторов.

Выведение

Клиренс левосимендана составляет около 3,0 мл/мин/кг, а период полувыведения - около 1 ч. Более 95 % дозы левосимендана выводится в течение 1 недели в виде неактивных метаболитов. Незначительная часть дозы (<0,05 %) выводится почками в неизменном виде. Циркулирующие метаболиты OR-1855 и OR-1896 образуются и выводятся медленно, их период полувыведения около 75-80 ч. Концентрации OR-1855 и OR-1896 в плазме крови достигают максимума примерно через 2 дня после прекращения инфузии левосимендана. Активные метаболиты OR-1855 и OR-1896 подвергаются конъюгации или почечной фильтрации и выводятся преимущественно почками.

Особые группы пациентов

Дети: немногочисленные данные свидетельствуют о том, что фармакокинетика левосимендана после однократного введения у детей (в возрасте от 3 месяцев до 6 лет) сходна с таковой у взрослых. Фармакокинетика активного метаболита у детей не изучалась. Левосимендан не следует применять у детей.

Пациенты с нарушением функции почек: фармакокинетика левосимендана сходна у пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции почек и у пациентов, находящихся на гемодиализе. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью фармакокинетические показатели могут быть несколько снижены. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью и у тех, которые находятся на гемодиализе, свободная фракция левосимендана слегка повышена, а AUC (площадь под кривой («концентрация-время») метаболитов

OR-1855 и OR-1896 выше на 170 %. Предполагается, что легкая и умеренная почечная недостаточность оказывают меньшее влияние на фармакокинетику метаболитов OR-1855 и OR-1896. Левосимендан не выводится при гемодиализе. Хотя метаболиты OR-1855 и OR-1896 выводятся при гемодиализе, их клиренс низкий (приблизительно 8-23 мл/мин).

Пациенты с нарушением функции печени: у пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью при циррозе печени фармакокинетика левосимендана и его связывание с белками не отличаются от таковых у здоровых добровольцев. Фармакокинетика левосимендана и метаболитов OR-1855 и OR-1896 одинаковая у здоровых добровольцев и у пациентов с умеренным нарушением функции печени (класс В по классификации Чайлд-Пью) за исключением того, что период полувыведения этих метаболитов несколько удлиняется при умеренной печеночной недостаточности.

При популяционном анализе не выявлено, что возраст, этническая принадлежность или пол влияют на фармакокинетику левосимендана. Однако, объем распределения и общий клиренс зависят от массы тела.

Показания к применению

Краткосрочное лечение острой декомпенсации тяжелой хронической сердечной недостаточности (ХСН) у взрослых при неэффективности стандартной терапии и необходимости в проведении инотропной терапии.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к левосимендану или к любому из вспомогательных веществ препарата;
- Механическая обструкция, препятствующая заполнению и/или выбросу крови из желудочков;
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин);
- Тяжелая печеночная недостаточность (> 9 баллов по классификации Чайлд-Пью);
- Выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст.);
- Выраженная тахикардия (ЧСС более 120 уд/мин);
- Желудочковая тахикардия по типу «пируэт» в анамнезе;
- Нескорректированная гипокалиемия;
- Нескорректированная гиповолемия.

С осторожностью

Нарушения функции почек и печени легкой и средней степени тяжести; тахикардия; артериальная гипотензия; фибрилляция желудочков; потенциально опасные для жизни арит-

мии; ишемическая болезнь сердца с сопутствующей анемией; гипокалиемия; удлинение интервала QT независимо от этиологии; одновременное применение с лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT; ишемическая болезнь сердца; сердечная недостаточность после хирургических вмешательств; тяжелая хроническая недостаточность у пациентов, ожидающих трансплантацию сердца; одновременное применение с вазоактивными лекарственными препаратами, включая инотропные средства (кроме дигоксина).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Опыт применения левосимендана у беременных отсутствует. В связи с этим левосимендан у беременных можно применять только в том случае, если польза для матери превышает возможный риск для плода и/или ребенка.

Период грудного вскармливания

Информация по данным пострегистрационного применения у женщин, кормящих грудью, указывает, что активные метаболиты левосимендана OR-1896 и OR-1855 проникали в грудное молоко и определялись в молоке в течение по меньшей мере 14 дней после начала 24-часового инфузионного введения левосимендана. Женщинам, получающим левосимендан, следует отказаться от грудного вскармливания во избежание возможных нежелательных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы у ребенка.

Способ применения и дозы

Только для применения в стационаре!

Концентрат препарата левосимендана 2,5 мг/мл следует применять только в разведенном виде!

Приготовление раствора для инфузии и скорость инфузии

Чтобы приготовить раствор для инфузии 0,05 мг/мл, следует 10 мл концентрата левосимендана 2,5 мг/мл развести в 500 мл 5 % раствора декстрозы (глюкозы).

В таблице 1 приведена скорость инфузии для нагрузочной и поддерживающей дозы 0,05 мг/мл раствора левосимендана в зависимости от массы тела:

Таблица 1. Расчет доз для раствора 0,05 мг/мл

Масса тела (кг)	Скорость инфузии нагрузочной дозы в течение 10 мин (мл/ч)		Скорость непрерывной инфузии (мл/ч)		
	6 мкг/кг	12 мкг/кг	0,05 мкг/кг/мин	0,1 мкг/кг/мин	0,2 мкг/кг/мин
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

Чтобы приготовить раствор для инфузии 0,025 мг/мл, следует 5 мл концентрата левосимендана 2,5 мг/мл развести в 500 мл 5 % раствора декстрозы (глюкозы).

В таблице 2 приведена скорость инфузии для нагрузочной и поддерживающей дозы 0,025 мг/мл препарата левосимендан в зависимости от массы тела:

Таблица 2. Расчет доз для раствора 0,025 мг/мл

Масса тела (кг)	Скорость инфузии нагрузочной дозы в течение 10 мин (мл/ч)		Скорость непрерывной инфузии (мл/ч)		
	6 мкг/кг	12 мкг/кг	0,05 мкг/кг/мин	0,1 мкг/кг/мин	0,2 мкг/кг/мин
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

Концентрат препарата левосимендан 2,5 мг/мл предназначен только для однократного применения!

Концентрат препарата левосимендан 2,5 мг/мл не следует разводить до концентраций выше 0,05 мг/мл, согласно приведенным инструкциям, поскольку в противном случае возможно возникновение опалесценции и осадка.

Перед инфузией разведенный раствор, как и другие препараты для парентерального применения, следует проверить на наличие посторонних частиц и изменения цвета. При хранении цвет концентрата может измениться на оранжевый, что не сопровождается снижением активности препарата.

Инфузию можно проводить через периферические или центральные вены.

Дозу и длительность лечения подбирают индивидуально с учетом клинического состояния больного и терапевтического эффекта.

Лечение начинают с нагрузочной дозы 6-12 мкг/кг, которую вводят в течение 10 минут (см. таблицу 1 и 2). Затем проводят непрерывную инфузию со скоростью 0,1 мкг/кг/мин. Более

низкая доза 6 мкг/кг рекомендуется у пациентов, получающих сопутствующую внутривенную терапию вазодилататорами и/или инотропными средствами. Назначение более высокой нагрузочной дозы 12 мкг/кг будет сопровождаться более сильным гемодинамическим эффектом, но при этом не исключено, что частота преходящих побочных эффектов также увеличится.

Реакцию пациента на терапию оценивают при введении нагрузочной дозы или в течение 30-60 минут после корректировки дозы или в зависимости от клинической картины.

При выраженных изменениях показателей гемодинамики (артериальная гипотензия, тахикардия) следует снизить скорость инфузии до 0,05 мкг/кг/мин или прекратить инфузию. При хорошей переносимости начальной дозы и необходимости в более выраженном гемодинамическом эффекте скорость инфузии можно увеличить до 0,2 мкг/кг/мин.

Рекомендуемая длительность инфузии составляет 24 ч. После прекращения инфузии препарата левосимендан признаков развития толерантности или синдрома «отмены» выявлено не было. Гемодинамические эффекты наблюдаются в течение по крайней мере 24 ч и могут сохраняться в течение 9 дней после завершения 24-часовой инфузии.

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы у пациентов пожилого возраста не требуется.

Нарушение функции почек

Препарат левосимендан следует применять с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. Его не следует вводить пациентам с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) (см. разделы «Фармакокинетика», «Противопоказания», «Особые указания»).

Нарушение функции печени

Препарат левосимендан следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени легкой (5-6 баллов по классификации Чайлд-Пью) или средней (7-9 баллов по классификации Чайлд-Пью) степени тяжести, однако коррекции дозы не требуется. Его не следует вводить пациентам с тяжелым нарушением функции печени (>9 баллов по классификации Чайлд-Пью) (см. разделы «Фармакокинетика», «Противопоказания», «Особые указания»).

Дети

Опыт применения препарата левосимендан в данной возрастной группе весьма ограничен. Препарат левосимендан не следует применять у детей и подростков в возрасте до 18 лет (см. разделы «Фармакокинетика», «Особые указания»).

Повторные инфузии

Опыт повторных инфузий препарата левосимендан и его применения в комбинации с другими инотропными средствами (за исключением дигоксина) ограничен.

Совместимость

Одновременно с препаратом левосимендан можно вводить:

- фуросемид 10 мг/мл;
- дигоксин 0,25 мг/мл;
- нитроглицерин 0,1 мг/мл.

Побочное действие

Резюме профиля безопасности

По данным плацебо-контролируемых исследований, посвященных изучению острой декомпенсации тяжелой ХСН (программа исследований REVIVE), у 53 % были зарегистрированы нежелательные реакции, из которых наиболее часто наблюдались желудочковая тахикардия, артериальная гипотензия и головная боль.

В исследовании SURVIVE (клиническое исследование острой декомпенсации тяжелой ХСН с применением добутамина в качестве препарата контроля) нежелательные реакции были зарегистрированы у 18 % пациентов, при этом наиболее часто наблюдались желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий, артериальная гипотензия, желудочковая экстрасистолия, тахикардия и головная боль.

Табличное резюме нежелательных реакций

В Таблице 3 ниже перечислены нежелательные реакции, которые были зарегистрированы не менее чем у 1 % пациентов во время клинических исследований REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO, RUSSLAN, 300105 и 3001024. Если в отдельном исследовании какое-либо явление наблюдалось с более высокой частотой по сравнению с другими исследованиями, то в таблице указано наиболее высокое значение.

Нежелательные реакции, имеющие по меньшей мере возможную связь с применением левосимендана, сгруппированы по классам систем органов и частоте возникновения.

Неблагоприятные реакции распределялись по частоте следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Таблица 3. Обобщенные данные о нежелательных реакциях в клиническом исследовании SURVIVE, программе исследований REVIVE, клинических исследованиях LIDO, RUSSLAN, 300105, 3001024 (объединенные данные)

Система органов	Частота возникновения	Термин предпочтительного употребления
Нарушения метаболизма и питания	Часто	Гипокалиемия

Система органов	Частота возникновения	Термины предпочтительного употребления
Психические нарушения	Часто	Бессонница
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль
	Часто	Головокружение
Нарушения со стороны сердца	Очень часто	Желудочковая тахикардия
	Часто	Фибрилляция предсердий Тахикардия Желудочковая экстрасистолия Сердечная недостаточность Ишемия миокарда Экстрасистолия
Нарушения со стороны сосудов	Очень часто	Артериальная гипотензия
Желудочно-кишечные нарушения	Часто	Тошнота Запор Диарея Рвота
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	Снижение гемоглобина

Описание отдельных нежелательных реакций

В пострегистрационном периоде у пациентов, получавших препарат левосимендан, была зарегистрирована фибрилляция желудочков.

Передозировка

Симптомы: может возникать артериальная гипотензия и тахикардия.

При введении высоких доз (0,4 мкг/кг/мин и выше), а также при длительной инфузии (более 24 часов) возможно увеличение ЧСС и, в некоторых случаях, удлинение интервала QTc.

Передозировка препаратом левосимендан приводит к увеличению концентрации активных метаболитов и более выраженным и стойким гемодинамическим эффектам.

Следовательно, в этом случае показано увеличение периода наблюдения.

Лечение

При передозировке препарата левосимендан необходимо проводить постоянный контроль ЭКГ, повторное определение электролитов в сыворотке крови и инвазивный контроль показателей гемодинамики.

В клинических исследованиях препарата левосимендан для коррекции артериальной гипотензии применялись вазопрессорные средства (например, допамин у пациентов с ХСН и эпинефрин (адреналин) у пациентов, перенесших операции на сердце).

При резком снижении давления заполнения желудочков может наблюдаться снижение ответа на введение препарата левосимендан; в этом случае показано парентеральное введение жидкости.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Левосимендан следует применять с осторожностью в сочетании с внутривенными вазодилататорами вследствие возможного повышения риска артериальной гипотензии.

Исследования *in vitro* на микросомах печени человека показали, что левосимендан не должен взаимодействовать с препаратами, метаболизирующимися под действием изоферментов цитохрома P450 (CYP), благодаря низкой аффинности к различным изоферментам CYP. При популяционном фармакокинетическом анализе не было выявлено признаков взаимодействия между дигоксином и левосименданом. Левосимендан может применяться у пациентов, получающих бета-адреноблокаторы, что не отражается на эффективности лечения. Одновременное применение изосорбида мононитрата и левосимендана у здоровых добровольцев вызывало значительное усиление ортостатической гипотензии.

В исследованиях *in vitro* было показано, что левосимендан является ингибитором CYP2C8 и поэтому нельзя исключать, что левосимендан может увеличивать воздействие одновременно применяемых препаратов, которые в основном метаболизируются CYP2C8. Таким образом, по возможности следует избегать одновременного применения левосимендана с субстратами, чувствительными к CYP2C8, такими как лоперамид, пиоглитазон, репаглинид и энзалутамид.

Несовместимость

Препарат нельзя смешивать с другими лекарственными средствами или растворами за исключением перечисленных в разделе «Способ применения и дозы».

Особые указания

Препарат может применяться только в условиях стационара, располагающего необходимым оборудованием для контроля за жизненно важными функциями и имеющего медицинский персонал с опытом работы с инотропными средствами.

Препарат можно применять, если не истек срок годности, а хранение проводилось в соответствии с инструкцией по применению.

Первоначальный гемодинамический эффект левосимендана заключается в снижении систолического и диастолического АД, поэтому он должен применяться с осторожностью у пациентов с исходно низким систолическим и диастолическим АД или со склонностью к артериальной гипотензии. Для этих пациентов рекомендуется применение низких доз препарата.

Необходимо подбирать дозу, скорость введения и длительность терапии в зависимости от состояния пациента и его ответа на терапию.

Выраженную гиповолемию необходимо устранить до проведения инфузии препарата левосимендан. Если наблюдаются значительные изменения или колебания АД и ЧСС, то необходимо снизить скорость инфузии или прекратить инфузию.

Точная продолжительность гемодинамических эффектов не определена, но, как правило, они наблюдаются в течение 7-10 дней. Частично это связано с циркуляцией активного метаболита, концентрация которого в плазме крови достигает максимума примерно через 48 ч после завершения инфузии.

Неинвазивное мониторирование рекомендуется продолжать в течение, по крайней мере, 4-5 дней после прекращения инфузии до тех пор, пока вновь не начнет повышаться АД после периода его максимального снижения. Период контроля может быть длительнее 5 дней, если продолжается снижение АД, но может быть и менее 5 дней, если состояние пациента стабилизировалось.

Инфузию левосимендана следует проводить с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек или печени легкой или средней степени тяжести. Имеющиеся данные о выведении активных метаболитов при нарушении функции почек недостаточны. Нарушения функции почек и печени могут привести к увеличению концентрации активных метаболитов и более выраженным и стойким гемодинамическим эффектам. Следует проводить наблюдение за функциональным состоянием печени и почек в течение не менее 5 дней после окончания инфузии.

Во время лечения целесообразно проводить непрерывный контроль ЭКГ, АД и ЧСС и измерять диурез в течение, по крайней мере, 3 дней после прекращения инфузии или до стабилизации состояния пациента.

Инфузия препарата левосимендан может вызвать снижение сывороточной концентрации калия, поэтому перед инфузией следует устранить гипокалиемию и контролировать сывороточный уровень калия во время лечения. Инфузии препарата левосимендан, как и других

средств, предназначенных для лечения ХСН, могут сопровождаться снижением концентрации гемоглобина и гематокрита, поэтому следует соблюдать осторожность у пациентов с ишемической болезнью сердца и сопутствующей анемией.

Инфузию препарата левосимендан следует проводить осторожно у пациентов с тахикардией или тахисистолической формой мерцательной аритмии или потенциально опасными для жизни аритмиями.

Опыт повторного применения препарата левосимендан, применения препарата левосимендан при сердечной недостаточности после хирургического вмешательства и при тяжелой сердечной недостаточности у пациентов, ожидающих трансплантацию сердца, ограничен.

Опыт применения инотропных средств (исключая дигоксин) одновременно с препаратом левосимендан также недостаточен. В каждом индивидуальном случае необходимо оценивать пользу и риск назначения подобных лекарственных средств.

Применение препарата левосимендан при кардиогенном шоке не изучено.

Инфузию препарата левосимендан следует проводить под постоянным контролем ЭКГ у пациентов с сохраняющейся ишемией миокарда и увеличенным интервалом QT независимо от этиологии или при одновременном применении других лекарственных средств, которые вызывают удлинение интервала QT.

Информация о применении препарата левосимендан отсутствует при следующих заболеваниях: рестриктивная кардиомиопатия, гипертрофическая кардиомиопатия, тяжелая недостаточность митрального клапана, разрыв миокарда, тампонада сердца, инфаркт миокарда правого желудочка.

Данное лекарственное средство содержит 3925 мг спирта (безводного этанола) в каждом флаконе, что эквивалентно примерно 98 об.%. Количество спирта в одном флаконе эквивалентно 99,2 мл пива или 41,3 мл вина.

Вреден для пациентов, страдающих от алкоголизма. Следует учитывать наличие спирта в препарате при применении у беременных и кормящих женщин, детей и пациентов из групп высокого риска, таких как пациенты с заболеванием печени или эпилепсией. Количество спирта в данном лекарственном средстве может изменять действие других лекарственных средств.

Поскольку данное лекарственное средство обычно вводят медленно в течение 24 часов, влияние спирта может быть снижено.

Дети

Опыт применения препарата левосимендан у детей и подростков в возрасте до 18 лет весьма ограничен, поэтому его не следует применять у пациентов до 18 лет.

Готовый раствор

Хотя приготовленный раствор препарата левосимендан сохраняет стабильность в течение 24 ч при температуре 25 °С, его следует вводить сразу после приготовления. Если раствор сразу не был использован, то медицинский персонал отвечает за длительность и условия его хранения. В любом случае, длительность хранения готового раствора не должна превышать 24 ч.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Не применимо.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 2,5 мг/мл.

По 5 мл концентрата во флаконы бесцветного стекла 1 гидролитического класса вместимостью 8 мл, укупоренные пробками из резины и алюминиевыми колпачками типа «флип-офф».

По 1, 4, или 10 флаконов с инструкцией по применению в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение/Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «Лайф Сайнсес ОХФК», Россия

249033, Калужская область, г. Обнинск, ул. Горького, д. 4

Тел. (495) 984-28-40/41, e-mail: info@mirpharm.ru

Производитель

ООО «Фармидея»,

ул. Рупницу, 4, г. Олайне, Латвия, LV-2114

Тел.: +371 67069889, e-mail: pharmidea@pharmidea.lv

Упаковщик/Выпускающий контроль качества

ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания» (ЗАО «ОХФК»), Россия.

Адрес места производства:

Калужская обл., г. Обнинск, Киевское шоссе, зд. 107;

Калужская обл., г.о. «Город Обнинск», г. Обнинск, Киевское шоссе, зд. 3а, стр. 3.

Тел./факс: (484) 396-47-41, 396-35-84, 396-65-35, e-mail: obninsk@mirpharm.ru

Генеральный директор ООО «Лайф Сайнсес ОХФК»

Л.А. Фомин



136663