

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
29.07.2014 № 528
Реєстраційне посвідчення
№ UA/1812/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

СИМДАКС
(SIMDAX)

Склад:

діюча речовина: левосимендан;

1 мл розчину містить 2,5 мг левосимендану;

допоміжні речовини: повідон, кислота лимонна безводна, етанол безводний.

Лікарська форма. Концентрат для приготування розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин від жовтого до оранжево-жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група. Неглікозидні кардіотонічні засоби. Код АТХ С01С Х08.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Левосимендан посилює чутливість скорочувальних білків до кальцію, зв'язуючись із кардіотропоніном С кальцієзалежним способом. Левосимендан збільшує силу скорочень, але не порушує вентрикулярної релаксації. Крім того, левосимендан відкриває АТФ-чутливі калієві канали у гладких м'язах судин, таким чином стимулюючи вазодилатацію системних артерій, коронарних артерій та системних вен. Левосимендан є селективним інгібітором фосфодіестерази III *in vitro*. У пацієнтів із серцевою недостатністю позитивні інотропні та судинорозширювальні ефекти левосимендану призводять до збільшення скорочувальної сили міокарда та зменшення переднавантаження та постнавантаження без побічного впливу на діастолічну функцію. Левосимендан активує уражений міокард у пацієнтів після коронарної ангіопластики або тромболізу.

Вивчення фармакодинаміки за участю здорових добровольців та пацієнтів зі стабільною та нестабільною серцевою недостатністю показали дозозалежний ефект левосимендану, призначеного внутрішньовенно у дозі насичення (від 3 до 24 мкг/кг) та у вигляді безперервної інфузії в дозі 0,05-0,2 мкг/кг. Порівняно з плацебо левосимендан збільшує хвилинний об'єм серця, ударний об'єм, фракцію викиду, частоту серцевих скорочень та знижує систолічний та діастолічний тиск, тиск у кінцевих капілярах легенів, тиск у правому передсерді та периферичний судинний опір.

Інфузія препарату збільшує коронарний кровотік у пацієнтів, які одужують після коронарних хірургічних операцій, та поліпшує перфузію міокарда у пацієнтів із серцевою недостатністю. Ці переваги досягаються без значного підвищення споживання кисню міокардом. Лікування левосименданом значно знижує рівні циркулюючого ендотеліну-1 у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю. Це не сприяє підвищенню рівнів катехоламіну в плазмі крові при рекомендованих швидкостях інфузії.

Фармакокінетика. Фармакокінетика левосимендану є лінійною у діапазоні терапевтичних доз 0,05-0,2 мкг/кг/хв.

Розподіл. Об'єм розподілу левосимендану (V_{ss}) становить приблизно 0,2 л/кг. Левосимендан на 97 – 98 % зв'язується з білками плазми, головним чином з альбуміном.

Для OR-1855 та OR-1896 значення ступеня зв'язування метаболіту з білком становить 39 % і 42 % відповідно.

Метаболізм. Левосимендан метаболізується переважно шляхом кон'югації до циклічних або N-ацетильованих цистеїнілгліцинових та цистеїнових кон'югатів. Приблизно 5 % дози метаболізується у кишечнику шляхом відновлення до амінофенілпіридазину (OR-1855), який після реабсорбції метаболізується N-ацетилтрансферазою до активного метаболіту OR-1896. Концентрації метаболіту OR-1896 дещо вищі у пацієнтів з генетично високим рівнем ацетилування порівняно з такими у пацієнтів, рівні ацетилування яких нижчі. Але це не має значення для клінічного гемодинамічного ефекту при рекомендованих дозах.

Виведення. Кліренс левосимендану становить приблизно 3 мл/хв/кг, а період напіввиведення – приблизно одну годину. 54 % дози виводиться з сечею та 44 % – з фекаліями. Понад 95 % дози виводиться протягом одного тижня. Незначні кількості у вигляді незміненого левосимендану (< 0,05 % дози) виводяться з сечею. Циркулюючі метаболіти OR-1855 та OR-1896 повільно утворюються та повільно виводяться. Пікові концентрації метаболітів у плазмі досягаються через 2 дні після припинення інфузії левосимендану. Період напіввиведення метаболітів становить 75–80 годин. Активні метаболіти OR-1855 та OR-1896 піддаються кон'югації або ниркової фільтрації та виводяться переважно з сечею.

Пацієнти з порушенням функції нирок.

Фармакокінетика левосимендану була вивчена у пацієнтів з різними ступенями порушень функції нирок при відсутності серцевої недостатності. Вплив левосимендану був подібний у пацієнтів з порушеннями від легкого до помірного ступеня і у пацієнтів, що знаходяться на гемодіалізі, тоді як вплив левосимендану, можливо, може бути незначно нижчим у пацієнтів з тяжкими порушеннями нирок.

Порівняно з відповідними показниками у здорових добровольців вільна фракція левосимендану була злегка збільшена і AUC (площа левосимендану, що обмежується графіком концентрація в плазмі-час) метаболітів (OR-1855 і OR-1896) була на 170 % вищою у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок і у тих пацієнтів, що знаходяться на гемодіалізі. Фармакокінетичні ефекти OR-1855 і OR-1896 у пацієнтів з легким і середнім ступенем порушення функції нирок очікуються менш вираженими, ніж у пацієнтів з тяжким ступенем порушень. Ефект гемодіалізу на фармакокінетику левосимендану не визначений. Тоді як OR-1855 і OR-1896 піддаються діалізу, кліренс його низький (приблизно 8-23 мл/хв) і загальний ефект виведення цих метаболітів при 4-годинному діалізі дуже низький.

Пацієнти з порушенням функції печінки.

Ніяких відмінностей у фармакокінетиці або у зв'язуванні левосимендану з білком не спостерігалось у пацієнтів з легким і помірним ступенем цирозу печінки порівняно з такими у здорових добровольців. Фармакокінетика левосимендану, OR-1855 і OR-1896 подібна до такої у здорових добровольців і пацієнтів із середнім ступенем порушень функції печінки (Child-Pugh, клас B), за винятком того, що період напіввиведення OR-1855 і OR-1896 дещо збільшений у пацієнтів з помірним ступенем порушень печінки.

Діти.

Обмежені дані свідчать, що у дітей (віком від 3 місяців до 6 років) фармакокінетика левосимендану після введення разової дози подібна до фармакокінетики дорослих. Фармакокінетика активного метаболіту у дітей не досліджена.

Популяційний аналіз не виявив впливу віку, етнічного походження або статі на фармакокінетику левосимендану. Однак цей же аналіз дав змогу виявити, що об'єм розподілу та загальний кліренс залежать від маси тіла хворого.

Клінічні характеристики.

Показання.

Нетривале лікування гострої декомпенсованої хронічної серцевої недостатності тяжкого ступеня при неефективності традиційної терапії і при станах, коли необхідна інотропна підтримка.

Противоказання.

Підвищена чутливість до левосимендану або до будь-якої з допоміжних речовин.

Тяжка артеріальна гіпотензія та тахікардія.

Значні механічні перешкоди, які впливають на наповнення шлуночків серця кров'ю та/або затруднюють відтік крові з них.

Тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).

Тяжке порушення функції печінки.

Torsades de Pointes в анемії.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Левосимендан слід застосовувати з обережністю одночасно з іншими внутрішньовенними вазоактивними препаратами через підвищений ризик розвитку артеріальної гіпотензії.

Симдакс можна без втрати ефективності застосовувати пацієнтам, які приймають β-адреноблокатори і дигоксин. Супутнє застосування ізосорбїду мононітрату та левосимендану здоровим добровольцям призводив до значного потенціювання ортостатичної гіпотензії.

Особливості застосування.

Початковий гемодинамічний ефект левосимендану може спричинити зниження систолічного і діастолічного тиску, отже, левосимендан слід застосовувати з обережністю пацієнтам з низьким рівнем систолічного і діастолічного тиску або з ризиком виникнення епізодів артеріальної гіпотензії. Гіповолемію тяжкого ступеня необхідно усунути до початку інфузії левосимендану. Якщо спостерігаються надмірні зміни показників артеріального тиску або серцевого ритму, необхідно зменшити швидкість інфузії або припинити її.

Гемодинамічно сприятливі ефекти на хвилинний об'єм серця та тиск у кінцевих легневих капілярах тривають щонайменше 24 години після припинення 24-годинної інфузії. Точну тривалість усіх гемодинамічних ефектів не визначено, але загалом вплив триває від 7 до 10 діб. Рекомендується неінвазивний контроль рівня артеріального тиску, ЧСС, моніторинг ЕКГ, контроль діурезу щонайменше протягом 4–5 днів після припинення інфузії або до клінічної стабілізації пацієнта. У пацієнтів із легким або середнім ступенем тяжкості печінкової або ниркової недостатності моніторинг рекомендується проводити протягом не менше 5 днів.

Необхідно з обережністю призначати Симдакс пацієнтам з нирковою або печінковою недостатністю легкого та середнього ступенів тяжкості. Порушення функції печінки або нирок можуть призвести до підвищення концентрацій метаболіту, результатом чого може стати більш виражений та триваліший вплив на серцевий ритм.

Інфузія препарату може призвести до зниження концентрацій калію у сироватці крові. Таким чином, необхідно коригувати низькі концентрації калію в сироватці крові перед введенням препарату та контролювати калій у сироватці крові під час лікування. Як і у разі застосування інших лікарських препаратів для лікування серцевої недостатності, інфузії препарату можуть супроводжуватися зниженням гемоглобіну та гематокриту, тому необхідно бути обережними при застосуванні пацієнтам з ішемічною хворобою серця та супутньою анемією.

Пацієнтів з тривалою шлуночковою тахікардією, нетривалою тахікардією, що не пов'язана з реперфузією, або небезпечною для життя аритмією до початку введення препарату

необхідно пролікувати з приводу аритмії.

Досвід повторного введення препарату обмежений. Досвід введення інших вазоактивних засобів, включаючи інотропні засоби (за винятком дигоксину), одночасно з левосименданом або після інфузії левосимендану обмежений. Перевагу та ризик при одночасному застосуванні необхідно оцінювати для кожного окремого пацієнта.

Симдакс необхідно вводити з обережністю і під пильним ЕКГ-моніторингом пацієнтам з коронарною ішемією, подовженим інтервалом QT незалежно від етіології або у разі, коли препарат вводиться одночасно з лікарськими засобами, що подовжують інтервал QT.

Симдакс необхідно з обережністю застосовувати пацієнтам з тахікардією, фібриляцією передсердь, швидкою відповіддю шлуночків або аритміями, що потенційно можуть загрожувати життю.

Застосування левосимендану при кардіогенному шоці не вивчалось.

Немає даних щодо застосування Симдаксу при таких порушеннях: рестриктивна кардіоміопатія, гіпертрофічна кардіоміопатія, недостатність мітрального клапана тяжкого ступеня, розрив міокарда, тампонада серця, інфаркт правого шлуночка.

Наявний лише обмежений досвід застосування препарату у таких випадках: гостра серцева недостатність, обумовлена некардіальними причинами, серйозне погіршення серцевої недостатності після хірургічної операції та тяжка серцева недостатність у пацієнтів, які очікують пересадки серця. Тому необхідні спеціальні заходи безпеки.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Досвіду застосування левосимендану вагітним жінкам немає. Під час вагітності левосимендан слід застосовувати тільки у разі, коли очікувана користь для жінки перевищує потенційну небезпеку для плода.

Оскільки невідомо, чи виділяється левосимендан із грудним молоком, жінкам, яким застосовують препарат, необхідно утримуватися від годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Враховуючи стан пацієнта, при якому призначають препарат, не можна очікувати, що пацієнт буде спроможним керувати транспортними засобами або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Симдакс призначений лише для застосування у спеціалізованих медичних закладах. Його можна застосовувати у лікарнях, де є необхідне обладнання для контролю та оцінки стану пацієнта та персонал має досвід застосування інотропних засобів.

Перед введенням концентрат необхідно розвести.

Симдакс призначений для введення в центральні та периферичні вени.

Як і всі парентеральні лікарські засоби, розбавлений розчин необхідно ретельно оглядати до введення на наявність твердих часток і зміну кольору.

Дозу та тривалість лікування визначають індивідуально, відповідно до клінічного стану пацієнта та відповіді на лікування.

Лікування необхідно розпочати з дози насичення 6-12 мкг/кг, яку вводять протягом не менш ніж 10 хвилин з подальшим безперервним введенням зі швидкістю 0,1 мкг/кг/хв.

Зниження дози насичення до 6 мкг/кг рекомендовано пацієнтам із супутньою внутрішньовенною терапією судинорозширювальними та/або інотропними засобами на початку інфузії. Вищі дози насичення призведуть до сильнішої гемодинамічної відповіді, що може бути пов'язане з нетривалим збільшенням частоти побічних реакцій. Клінічно виражена реакція пацієнта на лікування оцінюється при введенні дози насичення або протягом 30-60 хвилин від моменту корекції дози.

Якщо клінічна відповідь пацієнта на введення вважається надмірною (гіпотензія, тахікардія), швидкість, із якою вводиться розчин, можна зменшити до 0,05 мкг/кг/хв або

припинити введення. Якщо початкова доза добре переноситься і необхідно посилити гемодинамічний ефект, швидкість введення можна збільшити до 0,2 мкг/кг/хв.

Рекомендована тривалість введення при гострій декомпенсованій тяжкій хронічній серцевій недостатності становить 24 години. Після припинення введення препарату не спостерігалось жодних ознак розвитку звикання або феномену зворотного ефекту. Гемодинамічні ефекти зберігаються щонайменше 24 години і можуть спостерігатися до 9 днів після припинення 24-годинної інфузії.

Пацієнти літнього віку.

Корекція дози не потрібна.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Необхідно з обережністю призначати Симдакс пацієнтам із порушенням функції нирок легкого та середнього ступенів, не можна застосовувати пацієнтам з тяжким ступенем порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).

Пацієнти з печінковою недостатністю.

Необхідно з обережністю призначати Симдакс пацієнтам із порушенням функції печінки легкого та середнього ступенів, не можна застосовувати пацієнтам з тяжким ступенем порушення функції печінки.

Повторне застосування.

Досвід повторного введення препарату обмежений. Досвід введення інших вазоактивних засобів, включаючи інотропні засоби (за винятком дигоксину), одночасно з левосименданом або після інфузії левосимендану обмежений. Під час дослідження REVIVE застосовували найнижчу дозу насичення 6 мкг/кг із супутнім введенням вазоактивних засобів.

Щоб приготувати розчин для інфузій з концентрацією 0,05 мг/мл, змішують 10 мл концентрату з 500 мл 5 % розчину глюкози. У таблиці 1 представлено швидкості інфузії для розчину з концентрацією 0,05 мг/мл для дози насичення та підтримуючої дози.

Таблиця 1

Маса тіла пацієнта, кг	Швидкість насичувальної інфузії тривалістю не менше ніж 10 хвилин (мл/годину)		Швидкість підтримуючої інфузії (мл/годину)		
	доза насичення 6 мікрограм/кг	доза насичення 12 мікрограм/кг	0,05 мкг/кг/хв	0,1 мкг/кг/хв	0,2 мкг/кг/хв
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

Щоб приготувати розчин для інфузій з концентрацією 0,025 мг/мл, змішують 5 мл концентрату з 500 мл 5 % розчину глюкози. У таблиці 2 представлені швидкості інфузії для розчину з концентрацією 0,025 мг/мл для дози насичення та підтримуючої дози.

Таблиця 2

Маса тіла пацієнта, кг	Швидкість насичувальної інфузії тривалістю не менше ніж 10 хвилин (мл/годину)		Швидкість підтримуючої інфузії (мл/годину)		
	доза насичення 6 мікрограм/кг	доза насичення 12 мікрограм /кг	0,05 мкг/кг/хв	0,1 мкг/кг/хв	0,2 мкг/кг/хв
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

Під час зберігання концентрат може набути оранжевого кольору, але це не означає, що він втратив ефективність. При зміні кольору препарат можна застосовувати до вказаної дати терміну придатності, якщо були дотримані умови зберігання.

Зберігання та час до використання після розведення не повинні перевищувати 24 години. Розведення слід проводити в асептичних умовах. Відповідальність за умови та термін зберігання розведеного препарату несе медичний персонал.

Такі препарати, як фуросемід 10 мг/мл, дигоксин 0,25 мг/мл, нітрогліцерин 0,1 мг/мл, можна вводити одночасно з Симдаксом.

Симдакс не можна змішувати з іншими медичними препаратами або розчинниками, крім тих, що наведені у даному розділі.

Діти.

Симдакс не рекомендується застосовувати для лікування дітей (віком до 18 років), оскільки досвід застосування препарату цим віковим категоріям обмежений.

Передозування.

Передозування левосимендану може спричинити артеріальну гіпотензію та тахікардію. У ході клінічних досліджень артеріальна гіпотензія, яка була спричинена левосименданом, успішно коригувалася судинозвужувальними засобами (наприклад допаміном – у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та адреналіном – у пацієнтів після хірургічної операції на серці). Надмірне зниження тиску наповнення шлуночків серця може обмежити клінічну відповідь на Симдакс і може коригуватися парентеральним введенням рідини. Високі дози левосимендану при інфузії тривалістю більше 24 годин збільшують частоту пульсу, інколи вони призводять до подовження інтервалу QT.

У разі передозування левосименданом необхідно проводити тривалий контроль ЕКГ, повторне визначення електролітів сироватки крові та інвазивний гемодинамічний моніторинг. Передозування левосимендану може призвести до підвищення концентрацій активного метаболіту в плазмі крові, що, в результаті, може мати більш виражений та триваліший вплив на частоту пульсу, що, відповідно, потребує подовження періоду спостереження.

Побічні реакції.

Наведено побічні реакції, які спостерігалися більш ніж у 1 % пацієнтів під час клінічних досліджень.

Частота виникнення побічних реакцій має таку класифікацію: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Порушення обміну речовин та метаболізму.

Часто: гіпокаліємія.

Психічні розлади.

Часто: безсоння.

Порушення з боку нервової системи.

Дуже часто: головний біль.

Часто: запаморочення.

Порушення з боку серцево-судинної системи.

Дуже часто: шлуночкова тахікардія, артеріальна гіпотензія.

Часто: фібриляція передсердь, тахікардія, шлуночкова екстрасистолія, серцева недостатність, ішемія міокарда, екстрасистоли.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту.

Часто: нудота, запор, діарея, блювання.

Загальні порушення і реакції у місці введення.

Реакції гіперчутливості.

Лабораторні дослідження.

Часто: зниження рівня гемоглобіну.

Під час постмаркетингового застосування повідомлялося про мерехтіння шлуночків у пацієнтів, яким застосовували Симдакс.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі від 2 до 8 °С в недоступному для дітей місці. Не заморожувати.

Зберігання після розведення. Приготовлений розчин можна зберігати протягом 24 годин при температурі 25 °С. З мікробіологічної точки зору розчин рекомендовано використати одразу після приготування.

Упаковка. По 5 мл у флаконі. По 1 флакону у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Оріон Корпорейшн/Orion Corporation.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.
Оріонієтіє 1, 02200 Еспоо, Фінляндія/Orionintie 1, 02200 Espoo, Finland.

Дата останнього перегляду. 29.07.2014.

УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
29.07.2014 № 528
Регистрационное удостоверение
№ UA/1812/01/01

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

СИМДАКС
(SIMDAX)

Состав:

действующее вещество: левосимендан;

1 мл раствора содержит 2,5 мг левосимендана;

вспомогательные вещества: повидон, кислота лимонная безводная, этанол безводный.

Лекарственная форма. Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Основные физико-химические свойства: прозрачный раствор от желтого до оранжево-жёлтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа. Негликозидные кардиотонические средства.

Код АТХ С01С Х08.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика. Левосимендан усиливает чувствительность сократительных белков к кальцию, связываясь с кардиотропонином С кальциезависимым способом. Левосимендан увеличивает силу сокращений, но не нарушает вентрикулярной релаксации. Кроме того, левосимендан открывает АТФ-чувствительные калиевые каналы в гладких мышцах сосудов, таким образом стимулируя вазодилатацию системных артерий, коронарных артерий и системных вен. Левосимендан является селективным ингибитором фосфодиэстеразы III *in vitro*. У пациентов с сердечной недостаточностью положительные инотропные и сосудоразширяющие эффекты левосимендана приводят к увеличению сократительной силы миокарда и уменьшению преднагрузки и постнагрузки без побочного влияния на диастолическую функцию. Левосимендан активизирует пораженный миокард у пациентов после коронарной ангиопластики или тромболитической терапии.

Изучение фармакодинамики при участии здоровых добровольцев и пациентов со стабильной и нестабильной сердечной недостаточностью показали дозозависимый эффект левосимендана, назначенного внутривенно в дозе насыщения (от 3 до 24 мкг/кг) и в виде непрерывной инфузии в дозе 0,05 – 0,2 мкг/кг. По сравнению с плацебо левосимендан увеличивает минутный объем сердца, ударный объем, фракцию выброса, частоту сердечных сокращений и снижает систолическое и диастолическое давление, давление в конечных капиллярах легких, давление в правом предсердии и периферическое сосудистое сопротивление.

Инфузия препарата увеличивает коронарный кровоток у пациентов, выздоравливающих после коронарных хирургических операций, и улучшает перфузию миокарда у пациентов с сердечной недостаточностью. Эти преимущества достигаются без значительного повышения потребления кислорода миокардом. Лечение левосименданом значительно снижает уровни циркулирующего эндотелина-1 у пациентов с застойной сердечной недостаточностью. Это не способствует повышению уровней катехоламина в плазме крови при рекомендованных скоростях инфузии.

Фармакокинетика. Фармакокинетика левосимендана является линейной в диапазоне

терапевтических доз 0,05 – 0,2 мкг/кг/мин.

Распределение. Объем распределения левосимендана (V_{ss}) составляет приблизительно 0,2 л/кг. Левосимендан на 97–98 % связывается с белками плазмы, главным образом с альбумином. Для OR-1855 и OR-1896 значение степени связывания метаболита с белком составляет 39 % и 42 % соответственно.

Метаболизм. Левосимендан метаболизируется главным образом путем конъюгации до циклических или N-ацетилированных цистеинилглициновых и цистеиновых конъюгатов. Около 5 % дозы метаболизируется в кишечнике путем восстановления до аминофенилпиридазинона (OR-1855), который после реабсорбции метаболизируется N-ацетилтрансферазой до активного метаболита OR-1896. Концентрации метаболита OR-1896 слегка выше у пациентов с генетически высоким уровнем ацетилирования по сравнению с такими у пациентов, уровни ацетилирования которых ниже. Но это не имеет значения для клинического гемодинамического эффекта при рекомендованных дозах.

Выведение. Клиренс левосимендана составляет приблизительно 3 мл/мин/кг, а период полувыведения – приблизительно один час. 54 % дозы выводится с мочой и 44 % – с фекалиями. Более чем 95 % дозы выводится на протяжении одной недели. Незначительные количества в виде неизмененного левосимендана (< 0,05 % дозы) выводятся с мочой. Циркулирующие метаболиты OR-1855 и OR-1896 медленно образуются и медленно выводятся. Пиковые концентрации метаболитов в плазме достигаются через 2 дня после прекращения инфузии левосимендана. Период полувыведения метаболитов составляет 75–80 часов. Активные метаболиты OR-1855 и OR-1896 подвергаются конъюгации или почечной фильтрации и выводятся преимущественно с мочой.

Пациенты с нарушением функции почек

Фармакокинетика левосимендана была изучена у пациентов с различными степенями нарушений функции почек при отсутствии сердечной недостаточности. Влияние левосимендана было подобно у пациентов с нарушениями от легкой до умеренной степени и у пациентов, находящихся на гемодиализе, в то время как влияние левосимендана, возможно, может быть незначительно ниже у пациентов с тяжелыми нарушениями почек.

По сравнению с соответствующими показателями у здоровых добровольцев свободная фракция левосимендана была слегка увеличена и AUC (площадь левосимендана, которая ограничивается графиком концентрация в плазме-время) метаболитов (OR-1855 и OR-1896) была на 170 % выше у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек и у пациентов, находящихся на гемодиализе. Фармакокинетические эффекты OR-1855 и OR-1896 у пациентов с легкой и умеренной степенью нарушения функции почек ожидаются менее выраженные, чем у пациентов с тяжелой степенью нарушений. Эффект гемодиализа на фармакокинетику левосимендана не определен. В то время как OR-1855 и OR-1896 подвержены диализу, клиренс его низкий (приблизительно 8–23 мл/мин) и общий эффект выведения этих метаболитов при 4-часовом диализе очень низкий.

Пациенты с нарушением функции печени.

Никаких отличий в фармакокинетики или в связывании левосимендана с белком не наблюдалось у пациентов с легкой и умеренной степенью цирроза печени по сравнению с такими у здоровых добровольцев. Фармакокинетика левосимендана, OR-1855 и OR-1896 подобна таковой у здоровых добровольцев и у пациентов со средней степенью нарушений функции печени (Child-Pugh, класс B), за исключением того, что период полувыведения OR-1855 и OR-1896 несколько увеличен у пациентов с умеренной степенью нарушений печени.

Дети.

Ограниченные данные свидетельствуют о том, что у детей (в возрасте от 3 месяцев до 6 лет) фармакокинетика левосимендана после введения разовой дозы подобна фармакокинетики взрослых.

Фармакокинетика активного метаболита у детей не исследована.

Популяционный анализ не показал влияния возраста, этнического происхождения или пола на фармакокинетику левосимендана. Однако этот же анализ выявил зависимость объема распределения и общего клиренса от массы тела больного.

Клинические характеристики.

Показания.

Краткосрочное лечение острой декомпенсированной хронической сердечной недостаточности тяжелой степени при неэффективности традиционной терапии и при состояниях, когда необходима инотропная поддержка.

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к левосимендану или к любому из вспомогательных веществ.

Тяжелая артериальная гипотензия и тахикардия.

Значительные механические препятствия, влияющие на наполнение желудочков сердца кровью и/или затрудняющие отток крови из них.

Тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин).

Тяжелое нарушение функции печени.

Torsades de Pointes в анамнезе.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Левосимендан следует применять с осторожностью одновременно с другими внутривенными вазоактивными препаратами из-за повышенного риска развития артериальной гипотензии.

Симдакс можно без потери эффективности применять пациентам, которые принимают β -адреноблокаторы и дигоксин. Сопутствующее применение изосорбида мононитрата и левосимендана здоровым добровольцам приводил к значительному потенцированию ортостатической гипотензии.

Особенности применения.

Начальный гемодинамический эффект левосимендана может вызвать снижение систолического и диастолического давления, поэтому левосимендан следует применять с осторожностью пациентам с низким уровнем систолического и диастолического давления или с риском возникновения эпизодов артериальной гипотензии. Гиповолемию тяжелой степени необходимо устранить до начала инфузии левосимендана. Если наблюдаются чрезмерные изменения показателей артериального давления или сердечного ритма, необходимо уменьшить скорость инфузии или прекратить ее.

Гемодинамически благоприятные эффекты на минутный объем сердца и давление в конечных легочных капиллярах длятся по меньшей мере, 24 часа после прекращения 24-часовой инфузии. Точная продолжительность всех гемодинамических эффектов не определена, однако в общем влияние длится от 7 до 10 суток. Рекомендуется неинвазивный контроль уровня артериального давления, ЧСС, мониторинг ЭКГ, контроль диуреза по меньшей мере на протяжении 4-5 дней после прекращения инфузии или до тех пор, пока не настанет клиническая стабилизация пациента. У пациентов с легкой или средней степенью тяжести печеночной или почечной недостаточности мониторинг рекомендуется проводить на протяжении не менее 5 дней.

Необходимо с осторожностью назначать Симдакс пациентам с почечной или печеночной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести. Нарушения функции печени или почек могут привести к повышению концентраций метаболита, результатом чего может стать более выраженное и продолжительное влияние на сердечный ритм.

Инфузия препарата может привести к снижению концентрации калия в сыворотке крови. Таким образом, необходимо корректировать низкие концентрации калия в сыворотке перед введением препарата и контролировать калий в сыворотке крови во время лечения. Как и в случае применения других лекарственных препаратов для лечения сердечной недостаточности, инфузии препарата могут сопровождаться снижением гемоглобина и гематокрита, поэтому необходимо быть осторожными при применении пациентам с ишемической болезнью сердца и сопутствующей анемией.

Пациенты с продолжительной желудочковой тахикардией, непродолжительной тахикардией, которая не связана с реперфузией, или опасной для жизни аритмией до начала введения препарата должны быть пролечены по поводу аритмии.

Опыт повторного введения препарата ограничен. Опыт введения других вазоактивных средств, включая инотропные средства (за исключением дигоксина), одновременно с левосименданом или после инфузии левосимендана ограничен. Преимущество и риск при одновременном применении необходимо оценивать для каждого отдельного пациента.

Симдакс необходимо применять с осторожностью и под тщательным ЭКГ-мониторингом пациентам с коронарной ишемией, удлинённым интервалом QT независимо от этиологии, или в том случае, если препарат вводится одновременно с лекарственными средствами, которые удлиняют интервал QT.

Симдакс необходимо с осторожностью вводить пациентам с тахикардией, фибрилляцией предсердий, быстрым ответом желудочков или аритмиями, которые потенциально могут угрожать жизни.

Использование левосимендана при кардиогенном шоке не изучено.

Нет данных о применении Симдакса при следующих нарушениях: рестриктивная кардиомиопатия, гипертрофическая кардиомиопатия, недостаточность митрального клапана тяжелой степени, разрыв миокарда, тампонада сердца, инфаркт правого желудочка.

Имеется лишь ограниченный опыт применения препарата в следующих случаях: острая сердечная недостаточность, обусловленная некардиальными причинами, серьезное ухудшение сердечной недостаточности после хирургической операции и тяжелая сердечная недостаточность у пациентов, которые ожидают пересадки сердца. Поэтому необходимы специальные меры безопасности.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Опыта применения левосимендана беременным женщинам нет. Во время беременности левосимендан следует применять только в случаях, когда ожидаемая польза для женщины превышает потенциальную опасность для плода.

Поскольку неизвестно, выделяется ли левосимендан с грудным молоком, женщинам, которым применяют препарат, необходимо воздерживаться от кормления грудью.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Учитывая состояние пациента, при котором назначают препарат, нельзя ожидать, что пациент будет способен управлять транспортными средствами или другими механизмами.

Способ применения и дозы.

Симдакс предназначен для применения только в специализированных медицинских учреждениях. Его можно применять в больницах, где есть необходимое оборудование для контроля и оценки состояния пациента и персонал имеет опыт применения инотропных средств.

Перед введением концентрат необходимо развести.

Симдакс предназначен для введения в центральные и периферические вены.

Как и все парентеральные лекарственные средства, разведенный раствор необходимо

тщательно осматривать до введения на наличие твердых частиц и изменение цвета. Доза и продолжительность лечения должны определяться индивидуально, в соответствии с клиническим состоянием пациента и ответом на лечение.

Лечение необходимо начинать с дозы насыщения 6-12 мкг/кг, которая вводится на протяжении не менее 10 минут с последующим непрерывным введением со скоростью 0,1 мкг/кг/мин. Снижение дозы насыщения до 6 мкг/кг рекомендуется пациентам с сопутствующей внутривенной терапией сосудорасширяющими и/или инотропными средствами в начале инфузии. Более высокие дозы насыщения приведут к более сильному гемодинамическому ответу, что может быть связано с кратковременным увеличением частоты побочных реакций. Клинически выраженная реакция пациента на лечение оценивается при введении дозы насыщения или в течение 30-60 минут с момента коррекции дозы.

Если клинический ответ пациента на введение считается слишком сильным (гипотензия, тахикардия), скорость, с которой вводится раствор, можно уменьшить до 0,05 мкг/кг/мин или прекратить введение. Если начальная доза хорошо переносится и необходимо усилить гемодинамический эффект, скорость введения можно увеличить до 0,2 мкг/кг/мин.

Рекомендуемая продолжительность введения при острой декомпенсированной тяжелой хронической сердечной недостаточности составляет 24 часа. После прекращения введения препарата не наблюдалось никаких признаков развития привыкания или феномена обратного эффекта. Гемодинамические эффекты сохраняются по меньшей мере 24 часа и могут наблюдаться до 9 дней после прекращения 24-часовой инфузии.

Пациенты пожилого возраста.

Коррекция дозы не нужна.

Пациенты с почечной недостаточностью.

Необходимо с осторожностью назначать Симдакс пациентам с нарушением функции почек легкой и средней степени, нельзя применять пациентам с тяжелой степенью нарушения функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин).

Пациенты с печеночной недостаточностью.

Необходимо с осторожностью назначать Симдакс пациентам с нарушением функции печени легкой и средней степени, нельзя применять пациентам с тяжелой степенью нарушения функции печени.

Повторное применение.

Опыт повторного введения препарата ограничен. Опыт введения других вазоактивных средств, включая инотропные средства (за исключением дигоксина), одновременно с левосименданом или после инфузии левосимендана ограничен. Во время исследования REVIVE применялась самая низкая доза насыщения 6 мкг/кг с сопутствующим введением вазоактивных средств.

Чтобы приготовить раствор для инфузий с концентрацией 0,05 мг/мл, смешивают 10 мл концентрата с 500 мл 5 % раствора глюкозы. В таблице 1 представлены скорости инфузии для раствора с концентрацией 0,05 мг/мл для дозы насыщения и поддерживающей дозы.

Таблица 1

Масса тела пациента, кг	Скорость насыщающей инфузии продолжительностью не менее 10 минут (мл/час)		Скорость поддерживающей инфузии (мл/час)		
	доза насыщения 6 микрограмм/кг	доза насыщения 12 микрограмм/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 инфузий с концентрацией 0,025 мг/мл, смешивают 5 мл концентрата с 500 мл 5 % раствора глюкозы. В таблице 2 представлены скорости инфузии для раствора с концентрацией 0,025 мг/мл для дозы насыщения и поддерживающей дозы.

Таблица 2

Масса тела пациента, кг	Скорость насыщающей инфузии продолжительностью не менее 10 минут (мл/час)		Скорость поддерживающей инфузии (мл/час)		
	доза насыщения 6 микрограмм/кг	доза насыщения 12 микрограмм /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

Во время хранения концентрат может приобрести оранжевый цвет, но это не означает, что он потерял эффективность. При изменении цвета препарат можно использовать до указанной даты срока годности, если были соблюдены условия хранения.

Хранение и время до применения после разведения не должно превышать 24 часа. Разведение следует проводить в асептических условиях. Ответственность за условия и срок хранения разведенного препарата несет медицинский персонал.

Такие препараты, как фуросемид 10 мг/мл, дигоксин 0,25 мг/мл, нитроглицерин 0,1 мг/мл, можно вводить одновременно с Симдаксом.

Симдакс нельзя смешивать с другими медицинскими препаратами или растворителями, кроме указанных в данном разделе.

Дети. Симдакс не рекомендуется применять для лечения детей (до 18 лет), поскольку опыт применения препарата этим возрастным категориям ограничен.

Передозировка.

Передозировка левосимендана может вызвать артериальную гипотензию и тахикардию. В ходе клинических исследований артериальная гипотензия, вызванная левосименданом, успешно корректировалась сосудосуживающими средствами (например допамином – для пациентов с хронической сердечной недостаточностью и адреналином – для пациентов после хирургической операции на сердце). Чрезмерное снижение давления наполнения желудочков сердца может ограничить клинический ответ на Симдакс и может корректироваться парентеральным введением жидкости. Высокие дозы левосимендана при инфузии продолжительностью более 24 часов увеличивают частоту пульса, иногда они приводят к удлинению интервала QT.

В случае передозировки левосимендана необходимо проводить продолжительный контроль ЭКГ, повторное определение сывороточных электролитов и инвазивный гемодинамический мониторинг. Передозировка левосимендана может привести к повышению концентраций активного метаболита в плазме крови, что, в результате, может иметь более выраженное и продолжительное влияние на частоту пульса, что, соответственно, требует продления периода наблюдения.

Побочные реакции.

Приведены побочные реакции, которые наблюдались более чем у 1 % пациентов во время клинических исследований.

Частота возникновения побочных реакций имеет следующую классификацию: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $<1/10$).

Нарушения обмена веществ и метаболизма.

Часто: гипокалиемия.

Психические нарушения.

Часто: бессонница.

Нарушения со стороны нервной системы.

Очень часто: головная боль

Часто: головокружение.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы.

Очень часто: желудочковая тахикардия, артериальная гипотензия.

Часто: фибрилляция предсердий, тахикардия, желудочковая экстрасистолия, сердечная недостаточность, ишемия миокарда, экстрасистолы.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта.

Часто: тошнота, запор, диарея, рвота.

Общие нарушения и реакции в месте введения.

Реакции гиперчувствительности.

Лабораторные исследования.

Часто: снижение уровня гемоглобина.

При постмаркетинговом применении сообщалось о мерцании желудочков у пациентов, которые получали Симдакс.

Срок годности. 3 года.

Условия хранения. Хранить при температуре от 2 до 8 °С в недоступном для детей месте. Не замораживать.

Хранение после разведения. Приготовленный раствор можно хранить в течение 24 часов при температуре 25 °С. С микробиологической точки зрения раствор рекомендуется использовать сразу после приготовления.

Упаковка. По 5 мл во флаконе. По 1 флакону в картонной коробке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. Орион Корпорейшн/Orion Corporation.

Местонахождение производителя и его адрес места ведения деятельности. Орионинтие 1, 02200 Эспоо, Финляндия/Orionintie 1, 02200 Espoo, Finland.

Дата последнего пересмотра. 29.07.2014.