

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Левосимендан

Регистрационный номер:

Торговое наименование

Левосимендан

Международное непатентованное или группировочное наименование

Левосимендан

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав на 1 мл:

Действующее вещество: левосимендан – 2,5 мг.

Вспомогательные вещества: повидон К-17 – 10,0 мг, лимонная кислота – 2,0 мг, этанол (спирт этиловый абсолютный) – 785,0 мг.

Описание

Прозрачный раствор от желтого или оранжево-желтого до коричнево-оранжевого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Средства для лечения заболеваний сердца; кардиотонические средства, кроме сердечных гликозидов; другие кардиотонические средства.

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 левосимендана в терапевтических концентрациях не установлено. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью положительное кальций зависимое инотропное и вазодилатирующее действие левосимендана приводит к увеличению силы сердечных сокращений и снижению преднагрузки и постнагрузки, не ухудшая диастолическую функцию. Левосимендан активизирует ишемизированный миокард у пациентов после чрескожной транслюминальной ангиопластики коронарных артерий или тромболизиса.

Изучения гемодинамики у здоровых добровольцев и у пациентов с хронической сердечной недостаточностью показали дозозависимый эффект нагрузочной дозы (3 мкг/кг массы тела) и длительной инфузии (0,05–0,2 мкг/кг массы тела за 1 минуту). 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 левосимендана 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 хронической сердечной недостаточностью. Эти положительные эффекты не сопровождаются значительным увеличением потребления миокардом кислорода. Значительно снижает содержание эндотелина 1 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. При соблюдении рекомендованной скорости введения левосимендан не увеличивает концентрацию катехоламинов в плазме крови. Применение левосимендана в сочетании со стандартной терапией (за исключением внутривенного введения милринона) у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточностью с фракцией выброса левого желудочка < 35 % и одышкой в покое, показало, в большинстве случаев, улучшение, у меньшего числа пациентов состояние ухудшилось. У пациентов наблюдалось незначительное увеличение частоты смертности на 90 день по сравнению с плацебо (15 % и 12 % соответственно). Показано, что исходный уровень систолического АД < 100 мм рт. ст. или диастолического АД < 60 мм рт. ст. повышают риск смертности.

Фармакокинетика

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

Всасывание и 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 плазмы крови - 39 % и 42 % соответственно.

Метаболизм

Левосимендан в основном метаболизируется путем конъюгирования с циклическим или N-ацетилированным цистеинилглицином и конъюгатами цистеина. Только около 5 % дозы левосимендана метаболизируется в тонком кишечнике путем окисления до аминофенилпиридазинона (OR-1855), который после реабсорбции в системный кровоток биотрансформируется в плазме крови под действием N-ацетилтрансферазы до активного метаболита OR-1896. Скорость ацетилирования генетически детерминирована. У «быстрых ацетилаторов» концентрации метаболита OR-1896 несколько выше, чем у «медленных». Однако это не отражается на клинически значимых гемодинамических эффектах левосимендана в рекомендуемых дозах.

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

In vitro левосимендан и метаболиты OR-1855 и OR-1896 в концентрации, создающейся при применении рекомендуемых доз левосимендана, 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 ($T_{1/2}$) – около 1 часа. 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 $T_{1/2}$ около 75-80 часов. 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.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

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.

Пациенты с нарушениями функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести при циррозе печени фармакокинетика левосимендана и его связывание с белками плазмы крови не отличаются от таковых у здоровых добровольцев. Фармакокинетика левосимендана и метаболитов OR-1855 и OR-1896 одинакова у здоровых добровольцев и у пациентов с нарушениями функции печени средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью), за исключением того, что период полувыведения этих метаболитов несколько удлиняется при печеночной недостаточности средней степени тяжести.

Пациенты с нарушениями функции почек

Фармакокинетика левосимендана сходна у пациентов с нарушениями функции почек легкой или средней степени тяжести и у пациентов, находящихся на гемодиализе. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени фармакокинетические показатели могут быть несколько снижены. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени и у тех, которые находятся на гемодиализе, свободная фракция левосимендана слегка повышена, а площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) метаболитов OR-1855 и OR-1896 выше на 170 %. Предполагается, что почечная недостаточность легкой и средней степени тяжести оказывает 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).

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.

Показания к применению

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

Противопоказания

- Гиперчувствительность к левосимендану или к любому из вспомогательных веществ.
- Механическая обструкция, препятствующая заполнению и/или выбросу крови из желудочков.
- Выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин).
- Выраженная 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.
- Возраст до 18 лет.
- Нескорректированная гипокалиемия.
- Нескорректированная гиповолемия.
- Период грудного вскармливания.

С осторожностью

Почечная и печеночная недостаточность легкой и средней степени тяжести, тахикардия, артериальная гипотензия, фибрилляция предсердий с высокой частотой сокращения желудочков, потенциально опасные для жизни аритмии, сопутствующая ишемия миокарда, анемия, гипокалиемия, удлинение интервала QT независимо от этиологии, одновременное применение с лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT, ишемическая болезнь сердца, беременность.

Нет достаточного опыта повторного применения левосимендана, а также опыта применения при сердечной недостаточности после хирургических вмешательств, при тяжелой хронической сердечной недостаточности у пациентов, ожидающих трансплантацию сердца, в сочетании с вазоактивными лекарственными средствами, включая лекарственные средства с инотропным эффектом (кроме дигоксина).

Нет данных по применению левосимендана при кардиогенном шоке, рестриктивной кардиомиопатии, гипертрофической кардиомиопатии, тяжелой недостаточности

митрального клапана, разрыве миокарда, тампонаде сердца, остром инфаркте миокарда правого желудочка.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Опыта применения левосимендана у беременных женщин нет. В связи с этим левосимендан у беременных женщин можно применять только в том случае, если польза для матери превышает возможный риск для плода и/или ребенка. Сведений о выведении левосимендана с грудным молоком нет. Женщины не должны кормить грудью при применении и в течение 14 дней после инфузии левосимендана.

Способ применения и дозы

Только для применения в стационаре!

Препарат Левосимендан 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

Масса тела (кг)	Скорость инфузии нагрузочной дозы в течение 10 минут (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 левосимендана в зависимости от массы тела.

Таблица 2

Масса тела (кг)	Скорость инфузии нагрузочной дозы в течение 10 минут (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

Препарат Левосимендан 2,5 мг/мл предназначен только для однократного применения!

Перед инфузией разведенный раствор, как и другие лекарственные средства 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 пациента и терапевтического эффекта.

Лечение начинают с нагрузочной дозы 6–12 мкг/кг, которую вводят в течение 10 минут (см. таблицы 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 лекарственными средствами. Назначение более высокой нагрузочной дозы 12 мкг/кг будет сопровождаться

более сильным гемодинамическим эффектом, но при этом не исключено, что частота преходящих нежелательных реакций 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 часа.

После прекращения инфузии левосимендана признаков развития толерантности или синдрома «отмены» не выявлено. Гемодинамические эффекты наблюдаются в течение, по крайней мере, 24 часов и могут сохраняться в течение 9 дней после завершения 24-часовой инфузии.

Пациенты пожилого и старшего возрастов

Коррекции дозы у пациентов пожилого и старшего возрастов не требуется.

Пациенты с нарушениями функции почек

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

Пациенты с нарушениями функции печени

Препарат Левосимендан следует применять с осторожностью у пациентов с нарушениями 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. Препарат не следует вводить пациентам с нарушениями функции печени тяжелой степени (> 9 баллов по классификации Чайлд-Пью) (см. разделы «Фармакокинетика», «Противопоказания», «Особые указания»).

Дети

Препарат Левосимендан не следует применять у детей и подростков в возрасте до 18 лет (см. разделы «Фармакокинетика», «Противопоказания», «Особые указания»).

Совместимость

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

Одновременно с левосименданом можно вводить:

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

Побочное действие

В данном разделе указаны нежелательные реакции, которые были зафиксированы у пациентов в ходе клинических исследований и в процессе использования левосимендана в клинической практике.

Частоту нежелательных реакций на лекарственное средство оценивали, используя следующую шкалу: очень частые (1/10), частые (1/100 - <1/10), нечастые (1/1000 - <1/100), редкие (1/10 000 - <1/1000) и очень редкие (<1/10 000), неуточненная частота (не может быть подсчитана по имеющимся данным).

Нарушения метаболизма и питания: часто - гипокалиемия.

Психические нарушения: часто - бессонница.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто - головокружение, головная боль.

Нарушения со стороны сердца: очень часто - фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, тахикардия, желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия, сердечная недостаточность, ишемия миокарда, экстрасистолия. Сообщалось о случаях возникновения фибрилляции желудочков.

Нарушения со стороны сосудов: очень часто - артериальная гипотензия вплоть до выраженной.

Желудочно-кишечные нарушения: часто - тошнота, запор, диарея, рвота.

Лабораторные и инструментальные данные: часто - снижение концентрации гемоглобина.

Передозировка

Симптомы: выраженное снижение артериального давления и тахикардия, увеличение содержания в крови активного метаболита, возможно удлинение интервала QT.

Лечение: при выраженном снижении АД возможно применение вазопрессорных лекарственных средств: допамин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и эпинефрин (адреналин) после операций на сердце.

Резкое снижение давления заполнения желудочков сердца может ограничить эффект левосимендана; с целью восстановления давления показано парентеральное введение жидкости.

Необходимо проводить постоянный ЭКГ-контроль, повторное определение электролитов сыворотки крови и инвазивное мониторирование показателей гемодинамики.

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 лекарственными средствами, 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 β -адреноблокаторы, что не отражается на эффективности лечения.

Одновременное применение изосорбида мононитрата и левосимендана у здоровых добровольцев вызывало значительное усиление ортостатической гипотензии.

Несовместимость

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

Особые указания

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

Препарат Левосимендан 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 левосимендана.

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.

Гемодинамические эффекты обычно наблюдаются в течение 7-10 суток. Частично это связано с циркуляцией активного метаболита, концентрация которого в плазме крови достигает максимума примерно через 48 часов после завершения инфузии. Неинвазивное мониторирование рекомендуется продолжать в течение, по крайней мере, 4-5 суток после прекращения инфузии до тех пор, пока вновь не начнет повышаться АД после периода его максимального снижения. Период контроля может быть длительнее 5 суток, если продолжается снижение АД, но может быть и менее 5 суток, если состояние пациента стабилизировалось.

Инфузию препарата Левосимендан следует проводить с осторожностью у пациентов с нарушениями функции почек или печени легкой или средней степени тяжести. Имеющиеся данные о выведении активных метаболитов при нарушениях 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 суток после окончания инфузии.

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

Инфузия препарата Левосимендан может вызвать снижение концентрации калия в плазме крови, поэтому перед инфузией следует устранить гипокалиемию и контролировать концентрацию калия в плазме крови во время лечения. Инфузии левосимендана, как и других лекарственных средств, предназначенных для лечения хронической сердечной недостаточности, 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 фибрилляции предсердий или потенциально опасными для жизни аритмиями.

Опыт повторного применения левосимендана, применения левосимендана 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 левосименданом также недостаточен.

В каждом индивидуальном случае необходимо оценивать пользу и риск назначения подобных лекарственных средств.

Применение левосимендана 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 левосимендана отсутствует при следующих заболеваниях: рестриктивная кардиомиопатия, гипертрофическая кардиомиопатия, тяжелая недостаточность митрального клапана, разрыв миокарда, тампонада сердца, инфаркт миокарда правого желудочка.

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

Готовый раствор

Хотя приготовленный раствор препарата Левосимендан сохраняет стабильность в течение 24 часов 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 часа.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Не применимо. Лекарственный препарат предназначен для терапии неотложного состояния.

Форма выпуска

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

По 5 или 10 мл раствора во флаконы из бесцветного стекла первого гидролитического класса, герметично укупоренные пробками резиновыми медицинскими, закрытые колпачками алюминиевыми или алюминий-пластиковыми.

На каждый флакон наносится этикетка из бумаги этикеточной или писчей или этикетки из бумаги самоклеящейся.

По 1, 4, 10 флаконов вместе с равным количеством инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Условия хранения

При температуре не выше 8 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Только для стационара.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение /

Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «БрейнФарм», Россия

142201, Московская область, г.о. Серпухов, г. Серпухов, ул. Дальняя, д. 2А

Тел.: 8 (916) 670-30-25

Производитель

АО «ЭкоФармПлюс», Россия

Адрес производственной площадки:

Московская обл., г.о. Серпухов, п. Оболенск, тер. Квартал А, д. 12.