МИНЗДРАВ РОССИИ
П N014971/01-261021
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА СИМДАКС

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕПАРАТА: Симдакс

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАНЕТНОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: левосимендан

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: концентрат для приготовления раствора для инфузий

СОСТАВ:

1 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит:

Действующее вещество: левосимендан 2,5 мг;

Вспомогательные вещества: повидон К12 (для парентерального введения) 10,0 мг, лимонная кислота (для парентерального введения) 2,0 мг, этанол 785,0 мг.

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

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ 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 тромболизиса.

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.

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 ≤ 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 Симдакса 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 ≤0,35, сердечный индекс <2,5 л/мин/м^2, 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.

Фармакокинетика

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

Распределение

Объем распределения левосимендана (Vss) 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 – 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 аминофенил-пиридазинона (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» 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 неизмененном 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

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 у взрослых при неэффективности стандартной терапии и необходимости в 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 аритмии; 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 Симдакс 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 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 Симдакс в зависимости от массы тела:

Таблица 2

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

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

Повторные инфузии

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

Совместимость

Одновременно с препаратом Симдакс 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 (≥1/10), часто (≥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
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	Часто	Тошнота

нарушения		Запор Диарея Рвота
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	Снижение гемоглобина

Описание отдельных нежелательных реакций

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

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы

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

В клинических исследованиях препарата Симдакс 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 Симдакс; 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 Р450 (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.

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 Симдакс. 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 Симдакса 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 Симдакс может вызвать снижение сывороточной концентрации калия, поэтому перед инфузией следует устранить гипокалиемию и контролировать сывороточный уровень калия во время лечения. Инфузии препарата Симдакс, 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 Симдакс следует проводить осторожно у пациентов с тахикардией или тахисистолической формой мерцательной аритмии или потенциально опасными для жизни аритмиями.

Опыт повторного применения препарата Симдакс, применения препарата Симдакс 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 Симдакс также недостаточен. В каждом индивидуальном случае необходимо оценивать пользу и риск назначения подобных лекарственных средств.

Применение препарата Симдакс при кардиогенном шоке не изучено.

Инфузию препарата Симдакс 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 Симдакс отсутствует при следующих

заболеваниях: рестриктивная кардиомиопатия, гипертрофическая кардиомиопатия, тяжелая недостаточность митрального клапана, разрыв миокарда, тампонада сердца, инфаркт миокарда правого желудочка.

Дети

Опыт применения препарата Симдакс 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 Симдакс 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 во флаконе из прозрачного бесцветного стекла типа I (Евр. Ф.) с резиновой пробкой из хлорбутилкаучука или бромбутилкаучука, покрытой фторполимерной пленкой, и алюминиевым колпачком под обкатку с отрывающейся крышечкой. По 1, 4 или 10 флаконов в картонную пачку с инструкцией по применению.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре от 2 °С до 8 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года – для препарата во флаконе, укупоренном резиновой пробкой из хлорбутилкаучука.

2 года – для препарата во флаконе, укупоренном резиновой пробкой из бромбутилкаучука.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ЮРИДИЧЕСКОЕ ЛИЦО, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

Орион Корпорейшн,

Орионинтие 1, 02200 Эспоо, Финляндия.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:

Орион Корпорейшн,

Орионинтие 1, 02200 Эспоо, Финляндия.

ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ

ООО «Орион Фарма»

119034, Россия, г. Москва, Сеченовский пер., дом 6, стр. 3

тел.: (495) 363-50-71/72/73,

факс: (495) 363-50-74

Менеджер по регуляторным вопросам Раев И.В.