МИНЗДРАВ РОССИИ
П N014971/01-140422
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата

Симдакс

наименование лекарственного препарата

концентрат для приготовления раствора для инфузий

лекарственная форма, дозировка

Орион Корпорейшн, Финляндия

наименование производителя, страна

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «____» 140422 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
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)	**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)

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.	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	Инфузия левосимендана вызывает увеличение коронарного кровотока у пациентов, перенесших вмешательство на коронарных артериях и улучшает перфузию

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.
<u>Программы REVIVE I и REVIVE II</u>	Клинические исследования при острой сердечной недостаточности
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.	<u>Программы REVIVE I и REVIVE II</u>
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.	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.
<u>SURVIVE</u>	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.
В двойном слепом многоцентровом сравнительном исследовании левосимендана и добутамина у 1327 пациентов с острой	<u>SURVIVE</u>
	В двойном слепом многоцентровом

Старая редакция	Новая редакция
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	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,

Старая редакция	Новая редакция
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	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

Старая редакция	Новая редакция
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	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, периоперационный 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 Инициированное исследователем многоцентровое плацебо-контролируемое двойное слепое клиническое исследование с

Старая редакция	Новая редакция
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	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.

Старая редакция	Новая редакция
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. ри популяционном анализе не выявлено, что возраст, этническая принадлежность или пол	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

Старая редакция	Новая редакция
влияют на фармакокинетику левосимендана. Однако, объем распределения и общий клиренс зависят от массы тела.	«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, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, или CYP3A4CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2E1, CYP2C9, CYP2D6 или CYP3A4. Левосимендан не ингибирует CYP1A1, а его метаболизм не нарушается под воздействием CYP3A ингибиторов. Метаболиты OR-1855 и OR-1896 не ингибируют CYP2C8 или CEP2C9. В исследованиях *in vitro* было показано, что левосимендан является ингибитором CYP2C8.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

Старая редакция	Новая редакция
	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

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

Старая редакция	Новая редакция
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.	**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 норадреналин 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 P450 (CYP), благодаря низкой аффинности к различным изоферментам CYP. При популяционном фармакокинетическом анализе не было выявлено признаков взаимодействия между дигоксином и левосименданом. Левосимендан может	**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

Старая редакция	Новая редакция
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».	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	**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

Старая редакция	Новая редакция
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	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

Старая редакция	Новая редакция
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	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

Старая редакция	Новая редакция
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*	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. Данное лекарственное средство содержит

Старая редакция	Новая редакция
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.	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 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.

Менеджер по регистрации
ООО «Орион Фарма» Раев И.В.