

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Левосимендан-Дж, 2,5 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: левосимендан

Каждый миллилитр концентрата содержит 2,5 мг левосимендана.

Каждый флакон объемом 5 мл содержит 12,5 мг левосимендана.

Каждый флакон объемом 10 мл содержит 25 мг левосимендана.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: этанол (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Острая декомпенсация тяжелой хронической сердечной недостаточности (для кратковременной терапии при неэффективности стандартной терапии и необходимости в инотропной терапии).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Только для применения в стационаре!

Препарат Левосимендан-Дж с дозировкой 2,5 мг/мл является концентратом и его следует применять только в разведенном виде!

Режим дозирования

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 ниже). 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 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.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы у пациентов пожилого и старшего возрастов не требуется.

Пациенты с нарушениями функции почек

Препарат Левосимендан-Дж 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 (КК) менее 30 мл/мин) (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.2).

Пациенты с нарушениями функции печени

Препарат Левосимендан-Дж 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 Левосимендан-Дж не следует вводить пациентам с нарушениями функции печени тяжелой степени (>9 баллов по классификации Чайлд-Пью) (см. разделы см. разделы 4.3, 4.4 и 5.2).

Дети

Опыт применения препарата Левосимендан-Дж в данной возрастной группе весьма ограничен. Препарат Левосимендан-Дж не следует применять у детей и подростков в возрасте до 18 лет (см. разделы 4.4 и 5.2).

Способ применения

Внутривенно.

Инфузию можно проводить через периферические или центральные вены.

Препарат Левосимендан-Дж предназначен только для однократного применения!

Инструкцию по приготовлению лекарственного препарата перед использованием см. в разделе 6.6.

Далее приведена рекомендуемая скорость инфузии для нагрузочной и поддерживающей дозы 0,05 мг/мл и 0,025 мг/мл (см. таблицу 1 и 2) раствора левосимендана в зависимости от массы тела.

Таблица 1. Подбор скорости введения нагрузочной и поддерживающей дозы 0,05 мг/мл препарата Левосимендан-Дж в зависимости от массы тела

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

Таблица 2. Подбор скорости введения нагрузочной и поддерживающей дозы 0,025 мг/мл препарата Левосимендан-Дж в зависимости от массы тела

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

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.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к левосимендану или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Механическая обструкция, препятствующая заполнению желудочков и/или выбросу крови из желудочков.
- Тяжелая почечная недостаточность (КК <30 мл/мин).
- Тяжелая печеночная недостаточность (>9 баллов по классификации Чайлд-Пью).
- Выраженная артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление (АД) менее 90 мм рт.ст.).
- Выраженная тахикардия (частота сердечных сокращений (ЧСС) более 120 уд/мин).
- Желудочковая тахикардия типа «пируэт» в анамнезе.
- Нескорректированная гипокалиемия.
- Нескорректированная гиповолемия.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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 сердечная недостаточность у пациентов, ожидающих трансплантацию сердца.
- Одновременное применение с вазоактивными лекарственными препаратами, включая инотропные средства (кроме дигоксина).

Особые указания

Препарат Левосимендан-Дж 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 Левосимендан-Дж можно применять, если не истек срок годности, а хранение проводилось в соответствии с разделами 6.3 и 6.4.

Гемодинамика

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 препарата Левосимендан-Дж, скорость введения и длительность терапии в зависимости от состояния пациента и его ответа на терапию.

Выраженную гиповолемию необходимо устранить до проведения инфузии препарата Левосимендан-Дж. 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.

Печеночная и почечная недостаточность

Инфузию препарата Левосимендан-Дж 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.

Гипокалиемия

Инфузия препарата Левосимендан-Дж может вызвать снижение сывороточной концентрации калия, поэтому перед инфузией следует устранить гипокалиемию и контролировать сывороточный уровень калия во время лечения.

Анемия

Инфузии препарата Левосимендан-Дж, 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.

Аритмии

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

Повторное применение

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

Инотропные средства

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.

Удлинение интервала QT

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

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

Несовместимость

Опыт повторных инфузий левосимендана и его применения в комбинации с другими инотропными лекарственными средствами (за исключением дигоксина) ограничен. Препарат Левосимендан-Дж нельзя смешивать с другими лекарственными средствами или растворами, за исключением перечисленных в разделе 6.2.

Содержания этанола

Данный лекарственный препарат содержит до 98 об. % этанола (алкоголя), то есть до 785 мг на дозу, что эквивалентно примерно 20 мл пива или 8,3 мл вина на дозу. Вреден для лиц с алкоголизмом. Необходимо учитывать беременным и кормящим грудью женщинам, детям и таким группам высокого риска, как пациенты с заболеваниями печени и эпилепсией.

Дети

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Следует соблюдать осторожность при сочетании препарата Левосимендан-Дж 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. Препарат Левосимендан-Дж 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.

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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Опыта применения левосимендана у беременных женщин нет. В связи с этим препарат Левосимендан-Дж у беременных женщин можно применять только в том случае, если польза для матери превышает возможный риск для плода и/или ребенка.

Лактация

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.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Сведения отсутствуют.

4.8. Нежелательные реакции

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.

Резюме нежелательных реакций

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 лекарственные реакции приведены в соответствии с системно-органной классификацией ВОЗ и перечислены по частоте. Частота развития нежелательных реакций,

перечисленных ниже, определялась соответственно следующей градацией: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

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 нарушения: часто – тошнота, запор, диарея, рвота.

Лабораторные и инструментальные данные: часто – снижение гемоглобина.

Описание отдельных нежелательных реакций

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: + 7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

При передозировке препарата Левосимендан-Дж может возникать артериальная гипотензия и тахикардия. При введении высоких доз (0,4 мкг/кг/мин и выше), а также при длительной инфузии (более 24 часов) возможно увеличение ЧСС и, в некоторых случаях, удлинение интервала QTc.

Передозировка препаратом Левосимендан-Дж приводит к увеличению концентрации активных метаболитов и более выраженным и стойким гемодинамическим эффектам.

Следовательно, в этом случае показано увеличение периода наблюдения.

Лечение

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

В клинических исследованиях левосимендана 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 Левосимендан-Дж; в этом случае показано парентеральное введение жидкости.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства для лечения заболеваний сердца; кардиотонические средства, кроме сердечных гликозидов; другие кардиотонические средства.

Код АТХ: C01CX08

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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 ХСН положительное кальцийзависимое 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 ХСН 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 ЧСС, снижает систолическое и диастолическое 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 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 левосимендан не увеличивает концентрацию катехоламинов в плазме крови.

Клиническая эффективность и безопасность

Программы REVIVE I и REVIVE II

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

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

SURVIVE

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

получали β -адреноблокаторы. У пациентов с исходно более низким уровнем АД показатели смертности были хуже в обеих группах.

LIDO

В двойном слепом многоцентровом исследовании 203 пациента с тяжелой ХСН с низким сердечным выбросом (фракция выброса $\leq 0,35$, сердечный индекс $< 2,5$ л/мин/м², давление заклинивания в легочных капиллярах > 15 мм рт. ст.), нуждавшихся в инотропной терапии, получали левосимендан (нагрузочная доза 24 мкг/кг в течение 10 мин, а затем непрерывная инфузия 0,1–0,2 мкг/кг/мин в течение 24 часов) или добутамин 5–10 мкг/кг/мин в течение 24 часов. Увеличения сердечного выброса ≥ 30 % и одновременного снижения давления заклинивания в легочных капиллярах на 25 % и более через 24 часа 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 по частоте развития артериальной гипотензии и достоверно не различались по 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 часов) начинали при индукции анестезии у пациентов с предоперационной фракцией выброса левого желудочка менее или равной 35 %. Исследование не достигло комбинированных первичных конечных точек. Первичная конечная точка, состоящая из 4 компонентов (30-дневная летальность, заместительная почечная терапия в течение 30 суток, 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 отношение шансов (ОШ), 1,18; 96 % доверительный интервал (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 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция 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 - 39 % и 42 % соответственно.

Биотрансформация

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 аминифенилпиридазинона (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» ацетилираторов 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» ацетилираторов преобладает OR-1855, а у «быстрых» - OR-1896. Однако суммарное количество этих метаболитов и частота развития гемодинамических эффектов одинаковые у «быстрых» и «медленных» ацетилираторов. 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.

Элиминация

Клиренс левосимендана составляет около 3,0 мл/мин/кг, а период полувыведения - около 1 ч. Более 95 % дозы левосимендана выводится в течение 1 недели в виде неактивных метаболитов. Незначительная часть дозы (<0,05%) выводится почками в неизменном виде. Циркулирующие метаболиты OR-1855 и OR-1896 образуются и выводятся медленно, их период полувыведения около 75-80 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.

Линейность (нелинейность)

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

Особые группы пациентов

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.

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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Повидон 12 PF

Лимонная кислота (безводная)

Этанол (безводный)

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года.

После вскрытия

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

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

Условия хранения после разбавления лекарственного препарата см. в подразделе 6.3 настоящего раздела.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5 мл или 10 мл препарата во флакон прозрачного стекла USP тип I, укупоренный пробкой из бромбутиловой резины, обкатанной алюминиевым кольцом, возможно наличие пластикового колпачка.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Для стационаров: по 4, 7, 10 или 16 флаконов вместе с соответствующим количеством инструкций по применению в картонную коробку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Инструкция по приготовлению раствора для инфузии

Левосимендан-Дж необходимо развести непосредственно перед введением следующим образом:

- Для приготовления инфузионного раствора с концентрацией 0,025 мг/мл следует смешать 5 мл Левосимендана-Дж (2,5 мг/мл концентрата для приготовления раствора для инфузий) с 500 мл 5 % раствора декстрозы (глюкозы).
- Для приготовления инфузионного раствора с концентрацией 0,05 мг/мл следует смешать 10 мл Левосимендана-Дж (2,5 мг/мл концентрата для приготовления раствора для инфузий) с 500 мл 5 % раствора декстрозы (глюкозы).

Совместимость

Одновременно с Левосименданом-Дж можно вводить:

- Фуросемид 10 мг/мл
- Дигоксин 0,25 мг/мл
- Нитроглицерин 0,1 мг/мл

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Джодас Экспоим»

140200, Россия, Московская обл., Воскресенский р-он, г. Воскресенск, ул. Московская, д. 45м, офис 4.

Телефон: +7 (499) 503-01-92

E-mail: info@jodas.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Джодас Экспоим»

140200, Россия, Московская обл., Воскресенский р-он, г. Воскресенск, ул. Московская, д. 45м, офис 4.

Телефон: +7 (499) 503-01-92

E-mail: info@jodas.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Левосимендан-Дж доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.