

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: левосимендан

Каждый мл концентрата содержит 2,5 мг левосимендана.

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

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведён в разделе 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

От жёлтого или оранжево-жёлтого до оранжевого цвета прозрачный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Препарат Левосимендан показан к применению у взрослых для краткосрочного лечения острой декомпенсации тяжёлой хронической сердечной недостаточности (ХСН) при неэффективности стандартной терапии и необходимости в проведении инотропной терапии.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Только для применения в стационаре!

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

Режим дозирования

Дозу и длительность лечения подбирают индивидуально с учётом 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 пациентам, получающим сопутствующую внутривенную терапию вазодилататорами и/или инотропными лекарственными препаратами.

Назначение более высокой нагрузочной дозы 12 мкг/кг будет сопровождаться более сильным гемодинамическим эффектом, но при этом не исключено, что частота возникновения нежелательных реакций также увеличится.

Реакцию пациента на терапию оценивают при введении нагрузочной дозы, или в течение 30–60 минут после корректировки дозы, или в зависимости от клинической картины.

При выраженных изменениях показателей гемодинамики (артериальная гипотензия, тахикардия) следует снизить скорость инфузии до 0,05 мкг/кг/мин или прекратить инфузию. При хорошей переносимости начальной дозы и необходимости в более выраженном гемодинамическом эффекте скорость инфузии можно увеличить до 0,2 мкг/кг/мин.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста коррекции дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функций почек

Препарат Левосимендан должен применяться с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью лёгкой и средней степени тяжести. Его не следует вводить пациентам с тяжёлой почечной недостаточностью с клиренсом креатинина (КК) <30 мл/мин (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.2).

Пациенты с нарушением функций печени

Препарат Левосимендан следует применять с осторожностью у пациентов с нарушениями функции печени лёгкой (5–6 баллов по классификации Чайлд-Пью) или средней (7–9 баллов по классификации Чайлд-Пью) степенью тяжести, однако для этих пациентов не требуется коррекции режима дозирования. Препарат Левосимендан не следует вводить пациентам с тяжёлой печёночной недостаточностью (>9 баллов по классификации Чайлд-Пью) (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность левосимендана у пациентов моложе 18 лет на данный момент не установлены. Препарат Левосимендан 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 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 и 0.025 мг/мл (см. таблицы 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 в зависимости от массы тела

Масса тела, (кг)	Скорость инфузии нагрузочной дозы в течение 10 мин (мл/ч) нагрузочная доза		Скорость непрерывной инфузии (мл/час)		
	6 мкг/кг	12 мкг/кг	поддерживающая доза		
			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 в зависимости от массы тела

Масса тела, (кг)	Скорость инфузии нагрузочной дозы в течение 10 мин (мл/ч) нагрузочная доза		Скорость непрерывной инфузии (мл/час)		
	6 мкг/кг	12 мкг/кг	поддерживающая доза		
			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

Масса тела, (кг)	Скорость инфузии нагрузочной дозы в течение 10 мин (мл/ч) нагрузочная доза		Скорость непрерывной инфузии (мл/час) поддерживающая доза		
	6 мкг/кг	12 мкг/кг	0,05 мкг/кг/мин	0,1 мкг/кг/мин	0,2 мкг/кг/мин
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 продолжительность инфузии составляет 24 часа (см. раздел 4.4).

После прекращения введения 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 прекращения 24-часовой инфузии (см. раздел 4.4).

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;
- тяжёлая почечная недостаточность (КК <30 мл/мин);
- тяжёлая 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 ударов в минуту;
- желудочковая тахикардия по типу «пируэт» в анамнезе;
- нескорректированная гипокалиемия;
- нескорректированная гиповолемия.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- нарушения функции почек и печени лёгкой 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 препаратами, удлиняющими интервал QT.
- ишемическая болезнь сердца.
- сердечная недостаточность после хирургических вмешательств.
- тяжёлая ХСН у пациентов, ожидающих трансплантацию сердца.
- одновременное применение с вазоактивными и инотропными (кроме дигоксина) лекарственными препаратами.

Особые указания

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

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

Гемодинамика

Первоначальный гемодинамический эффект препарата Левосимендан может проявляться снижением систолического и диастолического АД, поэтому левосимендан назначают с осторожностью пациентам с исходно низким давлением, а также пациентам со склонностью к артериальной гипотензии. Этим пациентам рекомендуется применение более низких доз препарата.

Необходимо подбирать дозу и продолжительность терапии в зависимости от состояния пациента и его ответа на терапию.

Тяжёлая гиповолемия должна быть скорректирована перед инфузией левосимендана. Если наблюдаются значительные изменения или колебания АД и ЧСС, скорость инфузии следует уменьшить или даже прекратить.

Точная продолжительность гемодинамических эффектов не определена, но, как правило, они наблюдаются в течение 7–10 дней, частично это связано с наличием активных метаболитов, максимальная концентрация которых в плазме крови достигается примерно через 48 часов после прекращения 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.

Печёночная и почечная недостаточность

Инфузию препарата Левосимендан следует проводить с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек или печени лёгкой 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 может вызвать снижение концентрации калия в сыворотке крови. Перед введением левосимендана следует устранить гипокалиемию и контролировать уровень калия в сыворотке во время лечения.

Анемия

Инфузии препарата Левосимендан, 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 следует проводить осторожно у пациентов с тахикардией, 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 тяжёлой сердечной недостаточности у пациентов, ожидающих трансплантацию сердца, ограничен.

Инотропные средства

Опыт применения вазоактивных и инотропных препаратов (исключая дигоксин) одновременно с левосименданом ограничен. 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 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.

Отсутствует информация о применении препарата Левосимендан при следующих заболеваниях: рестриктивная кардиомиопатия, гипертрофическая кардиомиопатия, тяжёлая недостаточность митрального клапана, разрыв миокарда, тампонада сердца, инфаркт миокарда правого желудочка.

Несовместимость

Препарат Левосимендан нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами или растворами, за исключением перечисленных в разделе 6.2.

Вспомогательные вещества

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 и таким группам высокого риска, как пациенты с заболеваниями печени и эпилепсией.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

Исследования *in vitro* на микросомах печени человека показали, что левосимендан не должен взаимодействовать с лекарственными 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.

Препарат Левосимендан может применяться у пациентов, получающих β-адреноблокаторы, что не отражается на эффективности лечения. Одновременное применение изосорбида мононитрата и левосимендана у здоровых добровольцев вызывало значительное усиление ортостатической гипотензии.

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, 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. Левосимендан следует применять беременным женщинам только в том случае, если польза для матери превышает возможные риски для плода.

Лактация

Информация о постмаркетинговом применении левосимендана у кормящих грудью женщин показывает, что активные метаболиты левосимендана OR-1896 и OR-1855 выделяются с грудным молоком и обнаруживаются в молоке в течение как минимум 14 дней после начала 24-часовой инфузии левосимендана. Женщины, получающие левосимендан, должны прекратить грудное вскармливание во избежание возможных нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы у ребёнка.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с потенциально опасными механизмами
Сведения отсутствуют.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях острой декомпенсации тяжелой ХСН (программа исследований REVIVE), у 53 % пациентов наблюдались побочные реакции, наиболее частыми из которых были желудочковая тахикардия, гипотензия и головная боль.

В исследовании SURVIVE [Выживание пациентов с острой сердечной недостаточностью, нуждающихся в внутривенной инотропной поддержке], клиническом исследовании 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, наблюдаемые не менее чем у 1 % пациентов во время клинических исследований REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO, RUSSLAN, 300105, 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 в соответствии со следующими критериями: 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 (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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 опыте сообщалось о фибрилляции желудочков у пациентов, которым вводили левосимендан.

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 (Росздравнадзор)

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

Телефон (справочная Росздравнадзора): +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

При передозировке препарата Левосимендан 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 приводит к увеличению концентрации активных метаболитов и более выраженным и стойким гемодинамическим эффектам. Следовательно, в этом случае показано увеличение периода наблюдения.

Лечение

В случае передозировки левосимендана следует проводить непрерывный мониторинг ЭКГ, повторные определения электролитов в сыворотке крови и инвазивный мониторинг гемодинамики.

В клинических исследованиях левосимендана, гипотензия успешно устранялась путем применения вазопрессоров (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; 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 препарата в терапевтических концентрациях не установлено. У пациентов с ХСН положительное кальций-зависимое инотропное и вазодилатирующее действие левосимендана приводит к увеличению силы сердечных сокращений, а также к снижению преднагрузки и постнагрузки, не ухудшая диастолическую функцию. Активирует ишемизированный миокард у пациентов после чрескожной транслюминальной ангиопластики коронарных артерий или тромболизиса.

Изучение гемодинамики у здоровых добровольцев и у пациентов с ХСН показало дозозависимый эффект нагрузочной дозы (3 мкг/кг) и длительной инфузии (0,05–0,2 мкг/кг/мин). Левосимендан повышает сердечный выброс, ударный объем, увеличивает фракцию выброса и ЧСС; снижает систолическое и диастолическое АД, давление заклинивания в капиллярах лёгких, 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, сохраняющиеся 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 существенным 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.

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 (<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 выбросом (фракция выброса $\leq 35\%$, сердечный индекс $<2,5$ л/мин/м², давление заклинивания в легочных капиллярах >15 мм рт), нуждавшихся в инотропной терапии, получали левосимендан (нагрузочная доза 24 мкг/кг в течение 10 минут с последующей непрерывной инфузией 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 $\geq 30\%$ 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, проведенном в первую очередь для оценки безопасности, 504 пациента с декомпенсированной ХСН после острого инфаркта миокарда, которым требовалась инотропная поддержка, получали терапию и левосименданом или плацебо в течение 6 часов.

Не было установлено значительных различий в частоте гипотонии и ишемии между группами лечения.

При ретроспективном анализе результатов двух исследований LIDO и RUSSLAN неблагоприятного воздействия на выживаемость до 6 месяцев не наблюдалось.

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

Иницированное 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 часов. 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, в первую очередь с альбумином. Для активных метаболитов (OR-1855 и OR-1896) средние значения связывания с белками у пациентов составляют 39 % и 42 %, соответственно.

Биотрансформация

Левосимендан метаболизируется в основном путем конъюгации с циклическими или N-ацетилированными конъюгатами цистеинилглицина и цистеина. Примерно 5 % дозы метаболизируется в кишечнике с образованием аминоксифенилпиридазинона (OR-1855), который после реабсорбции метаболизируется N-ацетилтрансферазой до активного метаболита OR-1896. Уровень ацетилирования определен генетически. У «быстрых» ацетилираторов концентрации метаболита OR-1896 несколько выше, чем у «медленных». Однако, это не имеет значение для клинического гемодинамического эффекта в рекомендуемых дозах.

В системном кровотоке единственными обнаруживаемыми в значительном количестве метаболитами после введения левосимендана являются OR-1855 и OR-1896. Эти метаболиты *in vivo* достигают равновесия в результате ацетилирования и деацетилирования, эти метаболические пути регулируются N-ацетил-трансфераза-2 полиморфным ферментом. У медленных ацетилираторов преобладает метаболит OR-1855, в то время как у быстрых преобладает метаболит OR-

1896. Сумма воздействия 2-х метаболитов одинаково для медленных и быстрых ацетилирующих средств, и нет разницы в гемодинамических эффектах между двумя группами. Продолжительные гемодинамические эффекты (продолжаются до 7–9 дней после прекращения 24-часовой инфузии левосимендана) относятся к этим метаболитам.

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 мл/мин/кг, период полувыведения — около 1 часа. Более 95 % дозы левосимендана выводится в течение одной недели в виде неактивных метаболитов. Незначительные количества (<0,05 % дозы) выводятся в виде неизмененного левосимендана с мочой. Циркулирующие метаболиты OR-1855 и OR-1896 образуются и выводятся медленно. Пиковая концентрация в плазме крови достигается примерно через 2 дня после прекращения инфузии левосимендана. Период полувыведения метаболитов составляет около 75–80 часов. Активные метаболиты левосимендана OR-1855 и OR-1896 подвергаются конъюгации или почечной фильтрации и выводятся преимущественно с мочой.

Линейность/нелинейность

Фармакокинетика левосимендана линейна в диапазоне терапевтических доз 0,05–0,2 мкг/кг/мин.

Особые группы населения

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 тяжёлой почечной недостаточностью фармакокинетические показатели могут быть несколько снижены. У пациентов с тяжёлой почечной недостаточностью и у тех, которые находятся на гемодиализе, свободная фракция левосимендана слегка повышена, а площадь под кривой концентрация — время» метаболитов OR-1855 и OR-1896 выше на 170 %.

Предполагается, что лёгкая 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

Не было обнаружено различий в фармакокинетики или связывании с белками левосимендана у субъектов с лёгким или умеренным циррозом печени по сравнению со здоровыми пациентами. Фармакокинетика левосимендана OR-1855 и OR-1896 аналогична у здоровых лиц и лиц с умеренной печёночной недостаточностью (класс В по классификации Чайлд-Пью), за исключением того, что период полувыведения OR-1855 и OR-1896 был несколько увеличен у пациентов с умеренной печёночной недостаточностью.

Популяционный анализ не выявил влияния возраста, этнического происхождения или пола на фармакокинетику левосимендана. Однако тот же анализ показал, что объём распределения и общий клиренс зависят от веса.

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 K12

Лимонная кислота безводная

Этанол (спирт этиловый абсолютный)

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

2 года.

Готовый раствор

Хотя приготовленный раствор препарата Левосимендан сохраняет стабильность в течение 24 ч при температуре 25 °С, с микробиологической точки зрения 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.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

При температуре от 2–8 °С. Не замораживать.

Условия хранения после разбавления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5 мл концентрата во флаконы бесцветного стекла 1 гидролитического класса вместимостью 6 мл, укупоренные пробками из резины и алюминиевыми колпачками типа «флип-офф».

По 1, 4, или 10 флаконов с инструкцией по применению в пачку из картона.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Препарат Левосимендан, 2,5 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий предназначен только для однократного применения.

Перед инфузией разведённый раствор, как и другие лекарственные средства для парентерального применения, следует проверить на наличие посторонних частиц и изменения цвета.

Препарат Левосимендан, 2,5 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий не следует разбавлять до концентрации выше 0,05 мг/мл, в противном случае может возникнуть опалесценция и выпадение осадка.

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

Совместимость

Одновременно с левосименданом можно вводить:

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Лайф Сайнсес ОХФК» (ООО «Лайф Сайнсес ОХФК»)

249033, Калужская область, г. Обнинск, ул. Горького, д. 4

Тел.: +7 (495) 984-28-40;

Факс: +7 (495) 984-28-41;

E-mail: info@mirpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Лайф Сайнсес ОХФК» (ООО «Лайф Сайнсес ОХФК»)

249033, Калужская область, г. Обнинск, ул. Горького, д. 4

Тел.: +7 (495) 984-28-40;

Факс: +7 (495) 984-28-41;

E-mail: info@mirpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕ-РЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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