

Склад

діюча речовина: левосимендан;

1 мл розчину містить 2,5 мг левосимендану;

допоміжні речовини: повідон, кислота лимонна безводна, етанол безводний

Лікарська форма

Концентрат для приготування розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин від жовтого, оранжево-жовтого до оранжевого кольору.

Фармакотерапевтична група

Лікарські засоби, що застосовуються при захворюваннях серцево-судинної системи. Лікарські засоби, що застосовуються при захворюваннях серця. Неглікозидні кардіотонічні засоби. Інші кардіотонічні засоби. Левосимендан. Код АТХ C01C X08.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка. Левосимендан посилює чутливість скорочувальних білків до кальцію, зв'язуючись із кардіотропоніном С кальцієзалежним способом. Левосимендан збільшує силу скорочень, але не порушує вентрикулярної релаксації. Крім того, левосимендан відкриває АТФ-чутливі калієві канали у гладких м'язах судин, таким чином стимулюючи вазодилатацію системних артерій, коронарних артерій та системних вен. Левосимендан є селективним інгібітором фосфодіестерази III *in vitro*. У пацієнтів із серцевою недостатністю позитивні інотропні та судинорозширювальні ефекти левосимендану призводять до збільшення скорочувальної сили міокарда та зменшення переднавантаження та постнавантаження без побічного впливу на діастолічну функцію. Левосимендан активує уражений міокард у пацієнтів після коронарної ангіопластики або тромболізу.

Вивчення фармакодинаміки за участю здорових добровольців та пацієнтів зі стабільною та нестабільною серцевою недостатністю показали дозозалежний ефект левосимендану, призначеного внутрішньовенно у дозі насичення (від 3 до 24 мкг/кг) та у вигляді безперервної інфузії в дозі 0,05–0,2 мкг/кг. Порівняно з плацебо левосимендан збільшує хвилинний об'єм серця, ударний об'єм, фракцію

викиду, частоту серцевих скорочень та знижує систолічний та діастолічний тиск, тиск у кінцевих капілярах легенів, тиск у правому передсерді та периферичний судинний опір.

Інфузія препарату збільшує коронарний кровотік у пацієнтів, які одужують після коронарних хірургічних операцій, та поліпшує перфузію міокарда у пацієнтів із серцевою недостатністю. Ці переваги досягаються без значного підвищення споживання кисню міокардом. Лікування левосименданом значно знижує рівні циркулюючого ендотеліну-1 у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю. Це не сприяє підвищенню рівня катехоламіну в плазмі крові при рекомендованих швидкостях інфузії.

Фармакокінетика. Фармакокінетика левосимендану є лінійною у діапазоні терапевтичних доз 0,05–0,2 мкг/кг/хв.

Розподіл. Об'єм розподілу левосимендану (V_{ss}) становить приблизно 0,2 л/кг. Левосимендан на 97–98 % зв'язується з білками плазми, головним чином з альбуміном. Для OR-1855 та OR-1896 значення ступеня зв'язування метаболіту з білком становить 39 % і 42 % відповідно.

Метаболізм. Левосимендан метаболізується переважно шляхом кон'югації до циклічних або N-ацетильованих цистеїнілгліцинових та цистеїнових кон'югатів. Приблизно 5 % дози метаболізується у кишечнику до амінофенілпіридазину (OR-1855), який після реабсорбції метаболізується N-ацетилтрансферазою до активного метаболіту ацетамінофенілпіридазину (OR-1896). Концентрації метаболіту OR-1896 дещо вищі у пацієнтів з генетично високим рівнем ацетилювання порівняно з такими у пацієнтів, рівні ацетилювання яких нижчі. Але це не має значення для клінічного гемодинамічного ефекту при рекомендованих дозах.

У системному кровообігу у значних кількостях виявляються тільки два метаболіти – OR-1855 і OR-1896. Ці метаболіти *in vivo* досягають рівноваги шляхом ацетилювання та деацетилювання, які регулюються N-ацетилтрансферазою-2, поліморфним ферментом. У пацієнтів з генетично низьким рівнем ацетилювання переважає метаболіт OR-1855, тоді як у пацієнтів з генетично високим рівнем ацетилювання переважає метаболіт OR-1896. Сумарна кількість цих двох метаболітів та частота розвитку гемодинамічних ефектів однакова у пацієнтів обох груп. Ці метаболіти можуть чинити тривалий вплив на показники гемодинаміки (протягом 7–9 днів після припинення 24-годинної інфузії Симдаксу).

Виведення. Кліренс левосимендану становить приблизно 3 мл/хв/кг, а період напіввиведення – приблизно одну годину. 54 % дози виводиться з сечею та 44 % –

з фекаліями. Понад 95 % дози виводиться протягом одного тижня. Незначні кількості у вигляді незміненого левосимендану ($< 0,05$ % дози) виводяться з сечею. Циркулюючі метаболіти OR-1855 та OR-1896 повільно утворюються та повільно виводяться. Пікові концентрації метаболітів у плазмі досягаються через 2 дні після припинення інфузії левосимендану. Період напіввиведення метаболітів становить 75–80 годин. Активні метаболіти OR-1855 та OR-1896 піддаються кон'югації або ниркової фільтрації та виводяться переважно з сечею.

Пацієнти з порушенням функції нирок.

Фармакокінетика левосимендану була вивчена у пацієнтів з різними ступенями порушень функції нирок при відсутності серцевої недостатності. Вплив левосимендану був подібний у пацієнтів з порушеннями від легкого до помірного ступеня і у пацієнтів, що знаходяться на гемодіалізі, тоді як вплив левосимендану, можливо, може бути незначно нижчим у пацієнтів з тяжкими порушеннями нирок.

Порівняно з відповідними показниками у здорових добровольців вільна фракція левосимендану була дещо збільшена і AUC (площа левосимендану, що обмежується графіком концентрація в плазмі-час) метаболітів (OR-1855 і OR-1896) була на 170 % вищою у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок і у пацієнтів, що знаходяться на гемодіалізі. Фармакокінетичні ефекти OR-1855 і OR-1896 у пацієнтів з легким і середнім ступенем порушення функції нирок очікуються менш вираженими, ніж у пацієнтів з тяжким ступенем порушень. Вплив гемодіалізу на фармакокінетику левосимендану не визначений. Тоді як OR-1855 і OR-1896 піддаються діалізу, їх кліренс низький (приблизно 8–23 мл/хв) і загальний ефект виведення цих метаболітів при 4-годинному діалізі дуже низький.

Пацієнти з порушенням функції печінки.

Ніяких відмінностей у фармакокінетиці або у зв'язуванні левосимендану з білком не спостерігалось у пацієнтів з легким і помірним ступенем цирозу печінки порівняно з такими у здорових добровольців. Фармакокінетика левосимендану, OR-1855 і OR-1896 подібна до такої у здорових добровольців і пацієнтів із середнім ступенем порушень функції печінки (Child-Pugh, клас B), за винятком того, що період напіввиведення OR-1855 і OR-1896 дещо збільшений у пацієнтів з помірним ступенем порушень печінки.

Діти.

Обмежені дані свідчать, що у дітей (віком від 3 місяців до 6 років) фармакокінетика левосимендану після введення разової дози подібна до

фармакокінетики дорослих. Фармакокінетика активного метаболіту у дітей не досліджена.

Популяційний аналіз не виявив впливу віку, етнічного походження або статі на фармакокінетику левосимендану. Однак цей же аналіз дав змогу виявити, що об'єм розподілу та загальний кліренс залежать від маси тіла дитини.

Показання

Нетривале лікування гострої декомпенсованої хронічної серцевої недостатності тяжкого ступеня при неефективності традиційної терапії і при станах, коли необхідна інотропна підтримка.

Протипоказання

Підвищена чутливість до левосимендану або до будь-якої з допоміжних речовин.

Тяжка артеріальна гіпотензія та тахікардія.

Значні механічні перешкоди, які впливають на наповнення шлуночків серця кров'ю та/або утруднюють відтік крові з них.

Тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).

Тяжке порушення функції печінки.

Шлуночкова тахікардія типу «пірует» в анамнезі.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії

Левосимендан слід застосовувати з обережністю одночасно з іншими внутрішньовенними вазоактивними препаратами через підвищений ризик розвитку артеріальної гіпотензії.

Симдакс можна без втрати ефективності застосовувати пацієнтам, які приймають β -адреноблокатори і дигоксин. Супутнє застосування ізосорбїду мононітрату та левосимендану здоровим добровольцям призводив до значного потенціювання ортостатичної гіпотензії.

Особливості щодо застосування

Початковий гемодинамічний ефект левосимендану може спричинити зниження систолічного і діастолічного тиску, отже, левосимендан слід застосовувати з обережністю пацієнтам з низьким рівнем систолічного і діастолічного тиску або

з ризиком виникнення епізодів артеріальної гіпотензії. Гіповолемію тяжкого ступеня необхідно усунути до початку інфузії левосимендану. Якщо спостерігаються надмірні зміни показників артеріального тиску або серцевого ритму, необхідно зменшити швидкість інфузії або припинити її.

Гемодинамічно сприятливий вплив на хвилинний об'єм серця та тиск у кінцевих легеневих капілярах зберігається щонайменше 24 години після припинення 24-годинної інфузії. Точну тривалість усіх гемодинамічних ефектів не визначено, але загалом вплив зберігається від 7 до 10 діб. Частково це пов'язано з циркуляцією активного метаболіту, концентрація якого в плазмі крові досягає максимуму приблизно через 48 годин після завершення інфузії. Неінвазивний контроль рекомендується продовжувати протягом принаймні 4–5 днів після припинення інфузії доти, доки знову не почне підвищуватися артеріальний тиск після періоду його максимального зниження. Період контролю може бути більше 5 днів, якщо триває зниження артеріального тиску, але може бути і менше 5 днів, якщо стан хворого стабілізувався. Пацієнтам із легким або середнім ступенем тяжкості печінкової або ниркової недостатності рекомендується більш тривалий період моніторингу.

Необхідно з обережністю призначати Симдакс пацієнтам з нирковою або печінковою недостатністю легкого та середнього ступенів тяжкості. Доступні обмежені дані щодо виведення активних метаболітів у пацієнтів з порушеннями функції нирок. Порушення функції печінки або нирок можуть призвести до підвищення концентрацій метаболітів, результатом чого може стати більш виражений та триваліший вплив на серцевий ритм.

Інфузія препарату може призвести до зниження концентрацій калію у сироватці крові. Таким чином, необхідно коригувати низькі концентрації калію в сироватці крові перед введенням препарату та контролювати калій у сироватці крові під час лікування. Як і у разі застосування інших лікарських препаратів для лікування серцевої недостатності, інфузії препарату можуть супроводжуватися зниженням гемоглобіну та гематокриту, тому необхідно бути обережними при застосуванні пацієнтам з ішемічною хворобою серця та супутньою анемією.

Інфузію Симдаксу слід проводити обережно хворим з тахікардією або тахісистолічною формою миготливої аритмії або потенційно небезпечними для життя аритміями.

Пацієнтів з тривалою шлуночковою тахікардією, нетривалою тахікардією, що не пов'язана з реперфузією, або небезпечною для життя аритмією до початку введення препарату необхідно пролікувати з приводу аритмії.

Досвід повторного введення препарату обмежений. Досвід введення інших вазоактивних засобів, включаючи інотропні засоби (за винятком дигоксину), одночасно з левосименданом або після інфузії левосимендану обмежений. Перевагу та ризик при одночасному застосуванні необхідно оцінювати для кожного окремого пацієнта.

Симдакс необхідно вводити з обережністю і під пильним ЕКГ-моніторингом пацієнтам з коронарною ішемією, подовженим інтервалом QT незалежно від етіології або у разі, коли препарат вводиться одночасно з лікарськими засобами, що подовжують інтервал QT.

Симдакс необхідно з обережністю застосовувати пацієнтам з тахікардією, фібриляцією передсердь, швидкою відповіддю шлуночків або аритміями, що потенційно можуть загрожувати життю.

Застосування левосимендану при кардіогенному шоці не вивчалось.

Немає даних щодо застосування Симдаксу при таких порушеннях: рестриктивна кардіоміопатія, гіпертрофічна кардіоміопатія, недостатність мітрального клапана тяжкого ступеня, розрив міокарда, тампонада серця, інфаркт правого шлуночка.

Наявний лише обмежений досвід застосування препарату у таких випадках: гостра серцева недостатність, обумовлена некардіальними причинами, серйозне погіршення серцевої недостатності після хірургічної операції та тяжка серцева недостатність у пацієнтів, які очікують пересадки серця. Тому необхідні спеціальні заходи безпеки.

Симдакс містить як допоміжну речовину 785 мг/мл етанолу, тому застосування препарату може бути шкідливим для пацієнтів, хворих на алкоголізм. Слід бути обережним при застосуванні лікарського засобу вагітним та жінкам, які годують груддю, дітям та пацієнтам із захворюваннями печінки або епілепсією.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Досвіду застосування левосимендану вагітним жінкам немає. Під час вагітності левосимендан слід застосовувати тільки у разі, коли очікувана користь для жінки перевищує потенційну небезпеку для плода.

Оскільки невідомо, чи виділяється левосимендан із грудним молоком, жінкам, яким застосовують препарат, необхідно утримуватися від годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Враховуючи стан пацієнта, при якому призначають препарат, не можна очікувати, що пацієнт буде спроможним керувати транспортними засобами або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози

Симдакс призначений лише для застосування у спеціалізованих медичних закладах. Його можна застосовувати у лікарнях, де є необхідне обладнання для контролю та оцінки стану пацієнта та персонал має досвід застосування інотропних засобів.

Концентрат стерильний. Перед введенням концентрат необхідно розвести. Розведення слід проводити в асептичних умовах.

Розчин для інфузій Симдакс призначений для введення в центральні та периферичні вени.

Як і всі парентеральні лікарські засоби, розбавлений розчин необхідно ретельно оглядати до введення на наявність твердих часток і зміну кольору.

Дозу та тривалість лікування визначають індивідуально, відповідно до клінічного стану пацієнта та відповіді на лікування.

Лікування необхідно розпочати з дози насичення 6–12 мкг/кг, яку вводять протягом не менш ніж 10 хвилин з подальшим безперервним введенням зі швидкістю 0,1 мкг/кг/хв. Зниження дози насичення до 6 мкг/кг рекомендовано пацієнтам із супутньою внутрішньовенною терапією судинорозширювальними та/або інотропними засобами на початку інфузії. Вищі дози насичення призведуть до сильнішої гемодинамічної відповіді, що може бути пов'язане з нетривалим збільшенням частоти побічних реакцій. Клінічно виражена реакція пацієнта на лікування оцінюється при введенні дози насичення або протягом 30–60 хвилин від моменту корекції дози.

Якщо клінічна відповідь пацієнта на введення вважається надмірною (гіпотензія, тахікардія), швидкість, із якою вводиться розчин, можна зменшити до 0,05 мкг/кг/хв або припинити введення. Якщо початкова доза добре переноситься і необхідно посилити гемодинамічний ефект, швидкість введення можна збільшити до 0,2 мкг/кг/хв.

Рекомендована тривалість введення при гострій декомпенсованій тяжкій хронічній серцевій недостатності становить 24 години. Після припинення введення препарату не спостерігалось жодних ознак розвитку звикання або феномену зворотного ефекту. Гемодинамічні ефекти зберігаються щонайменше 24 години і можуть спостерігатися до 9 днів після припинення 24-годинної

інфузії.

Пацієнти літнього віку.

Корекція дози не потрібна.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Необхідно з обережністю призначати Симдакс пацієнтам із порушенням функції нирок легкого та середнього ступенів, не можна застосовувати пацієнтам з тяжким ступенем порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).

Пацієнти з печінковою недостатністю.

Необхідно з обережністю призначати Симдакс пацієнтам із порушенням функції печінки легкого та середнього ступенів, не можна застосовувати пацієнтам з тяжким ступенем порушення функції печінки.

Повторне застосування.

Досвід повторного введення препарату обмежений. Досвід введення інших вазоактивних засобів, включаючи інотропні засоби (за винятком дигоксину), одночасно з левосименданом або після інфузії левосимендану обмежений. Під час дослідження REVIVE застосовували найнижчу дозу насичення 6 мкг/кг із супутнім введенням вазоактивних засобів.

Щоб приготувати розчин для інфузій з концентрацією 0,05 мг/мл, змішують 10 мл концентрату з 500 мл 5 % розчину глюкози. У таблиці 1 представлено швидкості інфузії для розчину з концентрацією 0,05 мг/мл для дози насичення та підтримуючої дози.

Таблиця 1

Маса тіла пацієнта, кг	Швидкість насичувальної інфузії тривалістю не менше ніж 10 хвилин (мл/годину)		Швидкість підтримуючої інфузії (мл/годину)		
	доза насичення 6 мкг/кг	доза насичення 12 мкг/кг	0,05 мкг/кг/хв	0,1 мкг/кг/хв	0,2 мкг/кг/хв
40	29	58	2	5	10
50	36	72	3	6	12
60	43	86	4	7	14
70	50	101	4	8	16
80	58	115	5	10	18
90	65	130	5	11	20

100	72	144	6	12	
110	79	158	7	13	
120	86	173	7	14	

Щоб приготувати розчин для інфузій з концентрацією 0,025 мг/мл, змішують 5 мл концентрату з 500 мл 5 % розчину глюкози. У таблиці 2 представлено швидкості інфузії для розчину з концентрацією 0,025 мг/мл для дози насичення та підтримуючої дози.

Таблиця 2

Маса тіла пацієнта, кг	Швидкість насичувальної інфузії тривалістю не менше ніж 10 хвилин (мл/годину)		Швидкість підтримуючої інфузії (мл/годину)		
	доза насичення 6 мкг/кг	доза насичення 12 мкг/кг	0,05 мкг/кг/хв	0,1 мкг/кг/хв	
40	58	115	5	10	
50	72	144	6	12	
60	86	173	7	14	
70	101	202	8	17	
80	115	230	10	19	
90	130	259	11	22	
100	144	288	12	24	
110	158	317	13	26	
120	173	346	14	29	

Такі препарати, як фуросемід 10 мг/мл, дигоксин 0,25 мг/мл, нітрогліцерин 0,1 мг/мл, можна вводити одночасно з Симдаксом.

Під час зберігання концентрат може набути оранжевого кольору, але це не означає, що він втратив ефективність. При зміні кольору препарат можна застосовувати до вказаної дати терміну придатності, якщо були дотримані умови зберігання.

Термін зберігання готового розчину після розведення не повинен перевищувати 24 години. Відповідальність за умови та термін зберігання розведеного препарату несе медичний персонал.

Діти.

Симдакс не рекомендується застосовувати для лікування дітей (віком до 18 років), оскільки досвід застосування препарату цим віковим категоріям обмежений.

Передозування

Передозування левосимендану може спричинити артеріальну гіпотензію та тахікардію. У ході клінічних досліджень артеріальна гіпотензія, яка була спричинена левосименданом, успішно коригувалася судинозвужувальними засобами (наприклад допаміном – у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та адреналіном – у пацієнтів після хірургічної операції на серці). Надмірне зниження тиску наповнення шлуночків серця може обмежити клінічну відповідь на Симдакс і може коригуватися парентеральним введенням рідини. Високі дози левосимендану (0,4 мкг/кг/хв або вище) при інфузії тривалістю більше 24 годин збільшують частоту пульсу, інколи вони призводять до подовження інтервалу QT.

У разі передозування левосименданом необхідно проводити тривалий контроль ЕКГ, повторне визначення електролітів сироватки крові та інвазивний гемодинамічний моніторинг. Передозування левосимендану може призвести до підвищення концентрацій активного метаболіту в плазмі крові, що, в результаті, може мати більш виражений та триваліший вплив на частоту пульсу, що, відповідно, потребує подовження періоду спостереження.

Побічні ефекти

Наведено побічні реакції, які спостерігалися більш ніж у 1 % пацієнтів під час клінічних досліджень.

Частота виникнення побічних реакцій має таку класифікацію: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Порушення обміну речовин та метаболізму.

Часто: гіпокаліємія.

Психічні розлади.

Часто: безсоння.

Порушення з боку нервової системи.

Дуже часто: головний біль.

Часто: запаморочення.

Порушення з боку серцево-судинної системи.

Дуже часто: шлуночкова тахікардія, артеріальна гіпотензія.

Часто: фібриляція передсердь, тахікардія, шлуночкова екстрасистолія, серцева недостатність, ішемія міокарда, екстрасистоли.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту.

Часто: нудота, запор, діарея, блювання.

Загальні порушення.

Реакції гіперчутливості, реакції у місці введення.

Лабораторні дослідження.

Часто: зниження рівня гемоглобіну.

Під час постмаркетингового застосування повідомлялося про мерехтіння шлуночків у пацієнтів, яким застосовували Симдакс.

Термін придатності

2 роки.

Зберігання після розведення. Приготовлений розчин можна зберігати протягом 24 годин при температурі 25 °С. З мікробіологічної точки зору розчин рекомендовано використати одразу після приготування.

Умови зберігання

Зберігати при температурі від 2 до 8 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці. Не заморожувати.

Несумісність

Симдакс не можна змішувати з іншими медичними препаратами або розчинниками, крім тих, що наведені у розділі «Спосіб застосування та дози».

Упаковка

По 5 мл во флаконе. По 1 флакону в картонной коробке.

Виробник

Оріон Корпорейшн/Orion Corporation.