

# Министерство здравоохранения Республики Беларусь

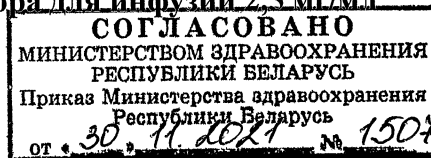
## ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

**Левосимендан Фармлэнд**

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

**Регистрационное удостоверение РБ:**



**Торговое название:** Левосимендан Фармлэнд

**Международное непатентованное название:** левосимендан

**Фармакотерапевтическая группа:** Средства, применяемые при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Негликозидные кардиотонические средства.

Код АТХ: С01СХ08

**Форма выпуска:** концентрат для приготовления раствора для инфузий

**Описание:** прозрачный раствор от желтого, оранжево-желтого до оранжевого цвета

**Состав на флакон 5 мл:**

*Действующее вещество:* левосимендан 12,5 мг.

*Вспомогательные вещества:* повидон К12, кислота лимонная безводная, этанол безводный.

### Фармакологические свойства

#### Фармакодинамика

Левосимендан усиливает чувствительность сократительных белков к кальцию, связываясь с кардиотропонином С кальциезависимым способом. Левосимендан увеличивает силу сокращений, но не нарушает расслабление желудочков. Кроме того, левосимендан открывает АТФ-чувствительные калиевые каналы в гладких мышцах сосудов, что приводит к вазодилатации системных артерий, коронарных артерий и системных вен. Левосимендан является селективным ингибитором фосфодиэстеразы III *in vitro*. Клиническая значимость этого эффекта в терапевтических концентрациях не определена. У пациентов с сердечной недостаточностью положительные инотропные и сосудорасширяющие эффекты левосимендана приводят к увеличению силы сокращений миокарда и уменьшению преднагрузки и постнагрузки без побочного влияния на диастолическую функцию. Левосимендан активизирует пораженный миокард у пациентов после коронарной ангиопластики или тромбоза.

Исследования гемодинамики у здоровых добровольцев и пациентов со стабильной и нестабильной сердечной недостаточностью показали дозозависимый эффект левосимендана, вводимого внутривенно в дозе насыщения (от 3 до 24 мкг/кг), а также в виде непрерывной инфузии в дозе 0,05-0,2 мкг/кг/мин. По сравнению с плацебо левосимендан увеличивает минутный объем сердца, ударный объем, фракцию выброса, частоту сердечных сокращений и снижает систолическое и диастолическое давление, давление в легочных капиллярах, давление в правом предсердии и периферическое сосудистое сопротивление.

Инфузия препарата увеличивает коронарный кровоток у пациентов, выздоравливающих после хирургических операций на коронарных сосудах, и улучшает перфузию миокарда у пациентов с сердечной недостаточностью. Эти преимущества достигаются без существенного повышения потребления кислорода миокардом. Лечение левосименданом значительно снижает уровни циркулирующего эндотелина-1 у пациентов с застойной сердечной недостаточностью. При рекомендованных скоростях инфузии уровни катехоламинов в плазме крови не увеличиваются.

## Клинические испытания

Левосимендан прошел клинические испытания с участием более 2800 пациентов с сердечной недостаточностью. Эффективность и безопасность левосимендана в лечении острой декомпенсированной сердечной недостаточности (ОДСН) оценивались в следующих рандомизированных двойных слепых многонациональных клинических исследованиях

### REVIVE I

В двойном слепом плацебо-контролируемом пилотном исследовании с участием 100 пациентов с ОДСН было продемонстрировано положительное действие 24-часовой инфузии левосимендана по комбинированной клинической конечной точке в сравнении с плацебо плюс стандартная терапия.

### REVIVE II

Двойное слепое плацебо-контролируемое опорное исследование с участием 600 пациентов, которым вводили нагрузочную дозу левосимендана 6-12 мкг/кг в течение 10 минут с последующим ступенчатым титрованием в соответствии с протоколом до 0,05-0,2 мкг/кг/минуту в течение 24 часов, продемонстрировало улучшение клинического статуса пациентов с ОДСН, у которых сохранялась одышка после внутривенной терапии диуретиками.

Программа клинических испытаний REVIVE была разработана для сравнения эффективности левосимендан плюс стандарт лечения с плацебо плюс стандарт лечения при лечении ОДСН.

Критерии включения: пациенты, госпитализированные с ОДСН, фракция выброса левого желудочка менее или равная 35% в течение предыдущих 12 месяцев и одышка в покое. Были разрешены все стандартные виды лечения, за исключением милринона внутривенно. Критерии исключения: тяжелая обструкция выводящих трактов желудочков, кардиогенный шок, систолическое артериальное давление  $\leq 90$  мм рт. ст. или частота сердечных сокращений  $\geq 120$  ударов в минуту (сохраняется не менее пяти минут) или потребность в механической вентиляции.

По первичной конечной точке, отражающей устойчивое улучшение клинического статуса в течение трех временных точек 6 часов, 24 часа и 5 дней, большая часть пациентов была классифицирована как с улучшением состояния и меньшая доля пациентов – с ухудшением состояния ( $p$ -значение = 0,015). Натрийуретический пептид В-типа был существенно снижен по сравнению с плацебо плюс стандартное лечение через 24 часа и через пять дней ( $p$ -значение = 0,001).

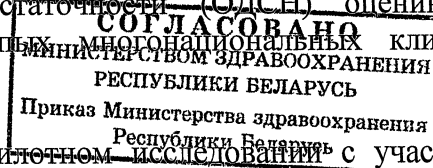
В группе пациентов, получавших левосимендан, смертность через 90 дней была немного выше, по сравнению с контрольной группой, хотя отличия и не были статистически значимыми (15% против 12%). Апостериорные анализы выявили, что исходное систолическое артериальное давление  $< 100$  мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление  $< 60$  мм рт. ст., являются факторами, повышающими риск смерти.

### SURVIVE

В двойном слепом, с двумя плацебо, параллельном, многоцентровом исследовании, сравнивали влияние левосимендана и добутамина на 180-дневную смертность у 1327 пациентов с ОДСН, которым потребовалась дополнительная терапия после неадекватного ответа на внутривенные диуретики или вазодилататоры.

Популяция пациентов, в целом, была похожа на пациентов в исследовании REVIVE II. При этом, были включены пациенты без анамнеза сердечной недостаточности (например, с острым инфарктом миокарда), а также пациенты, которым требовалась искусственная вентиляция легких. Примерно 90% пациентов были включены в исследование из-за одышки в покое.

Результаты исследования SURVIVE не продемонстрировали статистически значимой разницы между левосименданом и добутином в отношении общей смертности через 180 дней {Отношение рисков = 0,91 (95% ДИ [0,74, 1,13]  $p$ -значение = 0,401)}. При этом, у



левосимендана было преимущество в отношении смертности на 5-ый день (4% в группе левосимендана против 6% в группе добутамина). Это преимущество сохранялось в течение 31 дня (12% для левосимендана против 14% для добутамина) и было наиболее выражено у пациентов, которые получали сопутствующую терапию бета-адреноблокаторами. В обеих группах лечения группы пациентов с низким исходным артериальным давлением имели более высокие показатели смертности, чем пациенты с более высоким исходным артериальным давлением.

#### LIDO

Левосимендан продемонстрировал дозозависимое увеличение сердечного выброса и ударного объема, а также дозозависимое снижение давления заклинивания в легочных капиллярах (ДЗЛК), среднего артериального давления и общего периферического сопротивления.

В двойном слепом многоцентровом исследовании приняли участие 203 пациента с тяжелой сердечной недостаточностью и низким выбросом (фракция выброса  $\leq 0,35$ , сердечный индекс  $< 2,5$  л/мин/м<sup>2</sup>, ДЗЛК  $> 15$  мм рт. ст.) и с необходимостью инотропной поддержки. Пациенты получали левосимендан (нагрузочная доза 24 мкг/кг в течение 10 минут с последующим переходом на непрерывную инфузию 0,1-0,2 мкг/кг/мин) или добутамин (5-10 мкг/кг/мин) в течение 24 часов. Этиология сердечной недостаточности была ишемической у 47% пациентов; 45% пациентов страдали идиопатической дилатационной кардиомиопатией, у 76% пациентов в покое была одышка. Основные критерии исключения: систолическое кровяное давление ниже 90 мм рт. ст. и ЧСС выше 120 ударов в минуту.

Первичной конечной точкой было увеличение сердечного выброса на  $\geq 30\%$  и одновременное снижение ДЗЛК на  $\geq 25\%$  через 24 часа. Она была достигнута у 28% пациентов, получавших левосимендан, по сравнению с 15% после лечения добутамином ( $p = 0,025$ ). У 68% пациентов с симптомами наступило улучшение одышки после лечения левосименданом, по сравнению с 59% после лечения добутамином. Улучшение показателей утомляемости составило 63% и 47% после лечения левосименданом и добутамином, соответственно. 31-дневная смертность от всех причин составила 7,8% для левосимендана и 17% для добутамина.

#### RUSSLAN

В дальнейшем двойном слепом многоцентровом исследовании, проведенном в первую очередь для оценки безопасности, 504 пациента с ОДСН вследствие инфаркта миокарда и требующие проведение инотропной поддержки, получали левосимендан или плацебо в течение 6 часов. Существенных различий в частоте развития гипотонии и ишемии между группами лечения не было.

В ретроспективном анализе клинических испытаний LIDO и RUSSLAN не наблюдалось неблагоприятного влияния левосимендана на 6-месячную выживаемость.

#### Фармакокинетика

Фармакокинетика левосимендана является линейной в диапазоне терапевтических доз 0,05-0,2 мкг/кг/мин.

*Распределение.* Объем распределения левосимендана ( $V_{ss}$ ) составляет приблизительно 0,2 л/кг. Левосимендан на 97-98 % связывается с белками плазмы, главным образом с альбумином. Для OR-1855 и OR-1896 значение степени связывания метаболита с белком составляет 39 % и 42 % соответственно.

*Метаболизм.* Левосимендан метаболизируется главным образом до циклических или N-ацетилированных цистеинилглициновых и цистеиновых конъюгатов. Около 5 % дозы метаболизируется в кишечнике до аминофенилпиридазиона (OR-1855), который после реабсорбции метаболизируется N-ацетилтрансферазой до активного метаболита ацетаминофенилпиридазиона (OR-1896). Концентрации метаболита OR-1896 слегка выше у пациентов с генетически высоким уровнем ацетилирования по сравнению с

такими у пациентов, уровни ацетилирования которых ниже. Но это не имеет значения для клинического гемодинамического эффекта при рекомендуемых дозах. В системном кровотоке в значительных количествах определяются только два метаболита - OR-1855 и OR-1896. Эти метаболиты *in vivo* достигают равновесия путем ацетилирования и деацетилирования, которые регулируются м-ацетилтрансферазой-2, полиморфным ферментом. У пациентов с генетически низким уровнем ацетилирования преобладает метаболит OR-1855, тогда как у пациентов с генетически высоким уровнем ацетилирования преобладает метаболит OR-1896. Суммарное количество этих метаболитов и частота развития гемодинамических эффектов одинакова у пациентов обеих групп. Эти метаболиты могут оказывать длительное влияние на показатели гемодинамики (в течение 7-9 дней после прекращения 24-часовой инфузии Симдакса). *Выведение.* Клиренс левосимендана составляет приблизительно 3 мл/мин/кг, а период полувыведения - приблизительно один час. 54 % дозы выводится с мочой и 44 % - с фекалиями. Более чем 95 % дозы выводится на протяжении одной недели. Незначительные количества в виде неизмененного левосимендана (< 0,05 % дозы) выводятся с мочой. Циркулирующие метаболиты OR-1855 и OR-1896 медленно образуются и медленно выводятся. Пиковые концентрации метаболитов в плазме достигаются через 2 дня после прекращения инфузии левосимендана. Период полувыведения метаболитов составляет 75-80 часов. Активные метаболиты OR-1855 и OR-1896 подвергаются конъюгации или почечной фильтрации и выводятся преимущественно с мочой.

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

Фармакокинетика левосимендана была изучена у пациентов с различными степенями нарушений функции почек при отсутствии сердечной недостаточности. Влияние левосимендана было подобно у пациентов с нарушениями от легкой до умеренной степени и у пациентов, находящихся на гемодиализе, в то время как влияние левосимендана, возможно, может быть незначительно ниже у пациентов с тяжелыми нарушениями почек.

По сравнению с соответствующими показателями у здоровых добровольцев свободная фракция левосимендана была несколько увеличена и AUC (площадь левосимендана, которая ограничивается графиком концентрация в плазме-время) метаболитов (OR-1855 и OR-1896) была на 170 % выше у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек и у пациентов, находящихся на гемодиализе. Фармакокинетические эффекты OR-1855 и OR-1896 у пациентов с легкой и умеренной степенью нарушения функции почек ожидаются менее выраженными, чем у пациентов с тяжелой степенью нарушений. Влияние гемодиализа на фармакокинетику левосимендана не определено. В то время как OR-1855 и OR-1896 подвержены диализу, их клиренс низкий (приблизительно 8-23 мл/мин) и общий эффект выведения этих метаболитов при 4-часовом диализе очень низкий.

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

Никаких отличий в фармакокинетики или в связывании левосимендана с белком не наблюдалось у пациентов с легкой и умеренной степенью цирроза печени по сравнению с такими у здоровых добровольцев. Фармакокинетика левосимендана, OR-1855 и OR-1896 подобна таковой у здоровых добровольцев и у пациентов со средней степенью нарушений функции печени (Child-Pugh, класс B), за исключением того, что период полувыведения OR-1855 и OR-1896 несколько увеличен у пациентов с умеренной степенью нарушений печени.

#### *Дети*

Левосимендан Фармлэнд не рекомендуется применять у детей.

Ограниченные данные свидетельствуют о том, что у детей (в возрасте от 3 месяцев до 6 лет) фармакокинетика левосимендана после введения разовой дозы подобна фармакокинетики взрослых.

Фармакокинетика активного метаболита у детей не исследована.

### **Данные доклинической безопасности**

Проведенные исследования по изучению общетоксического действия и генотоксичности не выявили какого-либо значительного риска для человека при краткосрочном применении.

В исследованиях на животных левосимендан не оказывал генотоксического действия, но приводил к генерализованному снижению степени пролиферации у плодов крыс и кроликов, а также аномальному развитию верхнезатылочной кости у кроликов.

Левосимендан при введении самкам крыс до и в начале беременности, снижал фертильность (снижение количества желтых тел и имплантатов) и оказывал эмбриофетотоксическое действие (уменьшение количества детенышей в помете и увеличение количества ранних резорбций и постимплантационных отторжений). Эти эффекты наблюдались у животных в дозах эквивалентных человеческим дозам.

В исследованиях на животных левосимендан выделялся с грудным молоком.

### **Показания к применению**

Краткосрочное лечение острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности тяжелой степени при неэффективности традиционной терапии и при состояниях, когда необходима инотропная поддержка.

### **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к левосимендану или к любому из вспомогательных веществ.

Тяжелая артериальная гипотензия и тахикардия.

Значительные механические препятствия, влияющие на наполнение желудочков сердца кровью и/или затрудняющие отток крови из них.

Тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин).

Тяжелое нарушение функции печени.

Желудочковая тахикардия типа «пируэт» в анамнезе.

### **Способ применения и дозы**

Левосимендан Фармлэнд предназначен для применения только в специализированных медицинских учреждениях. Его можно применять в больницах, где есть необходимое оборудование для контроля и оценки состояния пациента и персонал имеет опыт применения инотропных средств.

Концентрат стерильный. Перед введением концентрат необходимо развести. Разведение следует проводить в асептических условиях.

Раствор для инфузий Левосимендан Фармлэнд предназначен для введения в центральные и периферические вены.

Как и все парентеральные лекарственные средства, разведенный раствор необходимо тщательно осматривать до введения на наличие твердых частиц и изменение цвета.

Доза и продолжительность лечения определяются индивидуально, в соответствии с клиническим состоянием пациента и ответом на лечение.

Лечение необходимо начинать с дозы насыщения 6-12 мкг/кг, которая вводится на протяжении не менее 10 минут с последующим непрерывным введением со скоростью 0,1 мкг/кг/мин. Снижение дозы насыщения до 6 мкг/кг рекомендуется пациентам с сопутствующей внутривенной терапией сосудорасширяющими и/или инотропными средствами в начале инфузии. Более высокие дозы насыщения приведут к более сильному гемодинамическому ответу, что может быть связано с кратковременным увеличением частоты побочных реакций. Клинически выраженная реакция пациента на лечение оценивается при введении дозы насыщения или в течение 30-60 минут с момента коррекции дозы.

Если клинический ответ пациента на введение считается слишком сильным (гипотензия, тахикардия), скорость, с которой вводится раствор, можно уменьшить до 0,05 мкг/кг/мин или прекратить введение. Если начальная доза хорошо переносится и необходимо усилить гемодинамический эффект, скорость введения можно увеличить до 0,2 мкг/кг/мин. Рекомендуемая продолжительность введения при острой декомпенсированной тяжелой хронической сердечной недостаточности составляет 24 часа. После прекращения введения препарата не наблюдалось никаких признаков развития гиповolemии или феномена обратного эффекта. Гемодинамические эффекты сохраняются по меньшей мере 24 часа и могут наблюдаться до 9 дней после прекращения 24-часовой инфузии.

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

Мониторинг лечения.

ЭКГ, артериальное давление, частоту сердечных сокращений и диурез следует контролировать в период введения левосимендана в соответствии с существующей практикой во время лечения.

После прекращения инфузии рекомендуется контролировать эти параметры не менее 3 дней или до стабилизации клинического состояния пациента.

Пациенты с легкой и средней степенью почечной недостаточности и/или легкой или умеренной печеночной недостаточностью следует контролировать как минимум в течение 5 дней.

Пациенты пожилого возраста.

Коррекция дозы не нужна.

Пациенты с почечной недостаточностью.

Необходимо с осторожностью назначать Левосимендан Фармлэнд пациентам с нарушением функции почек легкой и средней степени, нельзя применять пациентам с тяжелой степенью нарушения функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин).

Пациенты с печеночной недостаточностью.

Необходимо с осторожностью назначать Левосимендан Фармлэнд пациентам с нарушением функции печени легкой и средней степени, нельзя применять пациентам с тяжелой степенью нарушения функции печени.

Повторное применение

Опыт повторного применения препарата ограничен. Опыт введения других вазоактивных средств, включая инотропные средства (за исключением дигоксина), одновременно с левосименданом или после инфузии левосимендана ограничен. Во время исследования REVIVE применялась самая низкая нагрузочная доза 6 мкг/кг с сопутствующим введением вазоактивных средств.

Дети.

Левосимендан Фармлэнд не рекомендуется для лечения детей (до 18 лет), поскольку опыт применения препарата этим возрастным категориям ограничен.

**Таблица 1.** В таблице 1 представлены скорости инфузии для раствора с концентрацией 0,05 мг/мл для нагрузочной и поддерживающей дозы.

| Масса тела пациента, кг | Скорость нагрузочной инфузии продолжительностью не менее 10 минут (мл/час) |                             | Скорость поддерживающей инфузии (мл/час) |                   |                   |
|-------------------------|--|-----------------------------|--|-------------------|-------------------|
|                         | доза насыщения<br>6 мкг/кг   | доза насыщения<br>12 мкг/кг | 0,05<br>мкг/кг/мин                       | 0,1<br>мкг/кг/мин | 0,2<br>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 | 14 | 26 |
| 120 | 86 | 173 | 7 | 14 | 29 |

**СОГЛАСОВАНО**  
 7/МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
 Приказ Министерства здравоохранения  
 для расфасовки концентрации

**Таблица 2.** В таблице 2 представлены скорости инфузии 0,025 мг/мл для нагрузочной и поддерживающей дозы.

| Масса тела пациента, кг | Скорость нагрузочной инфузии продолжительностью не менее 10 минут (мл/час) |                          | Скорость поддерживающей инфузии (мл/час) |                |                |
|-------------------------|--|--------------------------|--|----------------|----------------|
|                         | доза насыщения 6 мкг/кг  | доза насыщения 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             |

### Меры предосторожности и особые указания

Начальный гемодинамический эффект левосимендана может вызвать снижение систолического и диастолического давления, поэтому левосимендан следует применять с осторожностью пациентам с низким уровнем систолического и диастолического давления или с риском возникновения эпизодов артериальной гипотензии. Гиповолемию тяжелой степени необходимо устранить до начала инфузии левосимендана. Если наблюдаются чрезмерные изменения показателей артериального давления или сердечного ритма, необходимо уменьшить скорость инфузии или прекратить ее.

Гемодинамически благоприятное влияние на минутный объем сердца и давление в конечных легочных капиллярах сохраняется по меньшей мере 24 часа после прекращения 24-часовой инфузии. Точная продолжительность всех гемодинамических эффектов не определена, однако в общем влияние сохраняется от 7 до 10 суток. Частично это связано с циркуляцией активного метаболита, концентрация которого в плазме крови достигает максимума примерно через 48 часов после завершения инфузии. Неинвазивный контроль рекомендуется продолжать в течение по крайней мере 4-5 дней после прекращения инфузии до тех пор, пока вновь не начнет повышаться артериальное давление после периода его максимального снижения. Период контроля может быть более 5 дней, если продолжается снижение артериального давления, но может быть и менее 5 дней, если состояние больного стабилизировалось. У пациентов с легкой или средней степенью тяжести печеночной или почечной недостаточности мониторинг рекомендуется проводить более длительный период. Необходимо с осторожностью назначать Левосимендан Фармлэнд пациентам с почечной или печеночной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести. Доступны ограниченные данные относительно выведения активных метаболитов у пациентов с нарушениями функции почек. Нарушения функции печени или почек могут привести к повышению концентраций метаболитов, результатом чего может стать более выраженное и продолжительное влияние на сердечный ритм. Инфузия препарата может привести к снижению концентрации калия в сыворотке крови. Таким образом, необходимо корректировать низкие концентрации калия в сыворотке перед введением препарата и контролировать калий в сыворотке крови во время лечения. Как и в случае применения других лекарственных препаратов для лечения сердечной

недостаточности, инфузии препарата могут сопровождаться снижением гемоглобина и гематокрита, поэтому необходимо быть осторожными при применении пациентам с ишемической болезнью сердца и сопутствующей анемией. Инфузию Левосимендан Фармлэнд следует проводить с осторожностью, особенно с тахикардией или тахисистолической формой мерцательной аритмии. Пациенты с продолжительной желудочковой тахикардией, непродолжительной тахикардией, которая не связана с реперфузией, или опасной для жизни аритмией до начала введения препарата должны быть пролечены по поводу аритмии. Опыт повторного введения препарата ограничен. Опыт введения других вазоактивных средств, включая инотропные средства (за исключением дигоксина), одновременно с левосименданом или после инфузии левосимендана ограничен. Преимущество и риск при одновременном применении необходимо оценивать для каждого отдельного пациента. Левосимендан Фармлэнд необходимо применять с осторожностью и под тщательным ЭКГ-мониторингом пациентам с коронарной ишемией, удлинением интервалом QT независимо от этиологии или в том случае, если препарат вводится одновременно с лекарственными средствами, которые удлиняют интервал QT. Левосимендан Фармлэнд необходимо с осторожностью вводить пациентам с тахикардией, фибрилляцией предсердий, быстрым ответом желудочков или аритмиями, которые потенциально могут угрожать жизни.

Применение левосимендана при кардиогенном шоке не изучено.

Нет данных о применении Левосимендан Фармлэнд при следующих нарушениях: рестриктивная кардиомиопатия, гипертрофическая кардиомиопатия, недостаточность митрального клапана тяжелой степени, разрыв миокарда, тампонада сердца, инфаркт правого желудочка. Имеется лишь ограниченный опыт применения препарата в следующих случаях: острая сердечная недостаточность, обусловленная некардиальными причинами, серьезное ухудшение сердечной недостаточности после хирургической операции и тяжелая сердечная недостаточность у пациентов, которые ожидают пересадки сердца. Поэтому необходимы специальные меры безопасности.

Левосимендан Фармлэнд содержит в качестве вспомогательного вещества 785 мг/мл этанола, поэтому применение препарата может быть небезопасным для пациентов, больных алкоголизмом. Следует быть осторожным при применении лекарственного средства беременным и кормящим грудью, детям и пациентам с заболеваниями печени или эпилепсией.

Левосимендан Фармлэнд не следует применять у детей, так как Левосимендан Фармлэнд противопоказан детям и подросткам в возрасте до 18 лет. Имеется крайне ограниченный опыт применения в этой возрастной группе.

Опыт применения Левосимендан Фармлэнд при послеоперационной сердечной недостаточности и в период ожидания трансплантации сердца ограничен.

### **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.

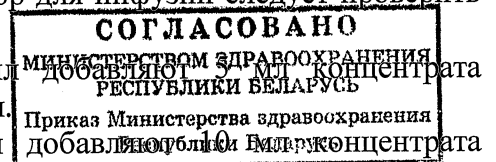
Левосимендан Фармлэнд можно без потери эффективности применять пациентам, которые принимают  $\alpha$ -адреноблокаторы и дигоксин. Сопутствующее применение изосорбида мононитрата и левосимендана здоровым добровольцам приводил к значительному потенцированию ортостатической гипотензии.

### **Особые меры предосторожности при медицинском применении и обращении**

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

Перед парентеральным введением разбавленный раствор для инфузий следует проверить на отсутствие частиц и чистоту раствора.

Для получения раствора концентрацией 0,025 мг/мл добавляют 5 мл концентрата Левосимендан Фармлэнд к 500 мл 5% раствора глюкозы.  
Для получения раствора концентрацией 0,05 мг/мл добавляют 10 мл концентрата Левосимендан Фармлэнд в 500 мл 5% раствора глюкозы.



Следующие препараты можно вводить через одну инфузионную линию:

- Фуросемид 10 мг/мл
- Дигоксин 0,25 мг/мл
- Глицерил тринитрат 0,1 мг/мл.

### **Беременность и лактация**

Опыта применения левосимендана беременным женщинам нет. Во время беременности левосимендан следует применять только в случаях, когда превышает потенциальную опасность для плода.

Поскольку неизвестно, выделяется ли левосимендан с грудным молоком, женщинам, которым применяют препарат, необходимо воздерживаться от кормления грудью.

### **Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами**

Учитывая состояние пациента, при котором назначают препарат, нельзя ожидать, что пациент будет способен управлять транспортными средствами или другими механизмами.

### **Побочное действие**

В плацебо-контролируемых клинических испытаниях у пациентов с ОДСН (REVIVE), нежелательные реакции возникли у 53% пациентов. Самыми распространенными нежелательными реакциями были желудочковая тахикардия, гипотензия и головная боль.

В добутамин-контролируемом исследовании у пациентов с ОДСН (SURVIVE) у 18% пациентов самыми частыми нежелательными реакциями были желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий, гипотензия, желудочковая тахикардия, тахикардия и головная боль.

Ниже перечислены нежелательные реакции с частотой не менее 1%, которые зафиксировали в клинических испытаниях REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO, RUSSLAN, 300105 и 3001024.

Если частота определенного события была выше в одном исследовании, чем в других, это событие, было указано в соответствии с более высокой частотой возникновения.

Ниже приведены нежелательные реакции, которые наблюдались более чем у 1% пациентов во время клинических исследований.

Нежелательные реакции перечислены ниже по системам и органам, частоте встречаемости. Частота встречаемости определяется как: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  и  $<1/100$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  и  $<1/100$ ), редко ( $\geq 1/10\ 000$  и  $<1/10\ 000$ ), очень редко ( $<1/10\ 000$ ), частота неизвестна (не может быть оценена по доступным данным).

### **Нарушения обмена веществ и метаболизма.**

*Часто:* гипокалиемия.

### **Психические нарушения.**

*Часто:* бессонница.

### **Со стороны нервной системы.**

*Очень часто:* головная боль.

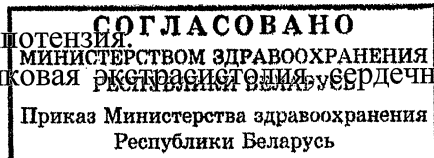
*Часто:* головокружение.

### **Со стороны желудочно-кишечного тракта.**

*Часто:* тошнота, запор, диарея, рвота.

### **Со стороны сердечно-сосудистой системы.**

*Очень часто:* желудочковая тахикардия, артериальная гипотензия.  
*Часто:* фибрилляция предсердий, тахикардия, желудочковая экстрасистолия, сердечная недостаточность, ишемия миокарда, экстрасистолы.



### **Общие расстройства и нарушения в месте введения.**

*Часто:* реакции гиперчувствительности, реакции в месте введения.

### **Лабораторные исследования.**

*Часто:* снижение уровня гемоглобина

При постмаркетинговом применении сообщалось о мерцании желудочков.

### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «риск-польза» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях и неэффективности лекарственных препаратов.

Сообщения о нежелательных реакциях могут быть направлены:

- производителю: СП ООО «Фармлэнд» по электронной почте [pharmacovigilance@pharmland.by](mailto:pharmacovigilance@pharmland.by) или по адресу 220037 г. Минск, ул. Восточная 129, тел/факс 237-26-93;

- в УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»: с использованием формы извещения о нежелательной реакции на сайте [www.rceth.by](http://www.rceth.by), по электронной почте [rcpl@rceth.by](mailto:rcpl@rceth.by) или по адресу 220037 г. Минск, Товарищеский пер. 2а, тел/факс 242-00-29.

### **Передозировка**

*Симптомы.* Передозировка левосимендана может вызвать артериальную гипотензию и тахикардию. Высокие дозы левосимендана (0,4 мкг/кг/мин или выше) при инфузии продолжительностью более 24 часов увеличивают частоту пульса, иногда они приводят к удлинению интервала QT.

*Лечение.* В ходе клинических исследований артериальная гипотензия, вызванная левосименданом, успешно корректировалась сосудосуживающими средствами (например допамином – для пациентов с хронической сердечной недостаточностью и адреналином - для пациентов после хирургической операции на сердце). Чрезмерное снижение давления наполнения желудочков сердца может ограничить клинический ответ на левосимендан и может корректироваться парентеральным введением жидкости.

В случае передозировки левосимендана необходимо проводить продолжительный контроль ЭКГ, повторное определение сывороточных электролитов и инвазивный гемодинамический мониторинг. Передозировка левосимендана может привести к повышению концентраций активного метаболита в плазме крови, что, в результате, может иметь более выраженное и продолжительное влияние на частоту пульса, что, соответственно, требует продления периода наблюдения.

### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света при температуре от 2°C до 8°C.

Не замораживать.

Готовый раствор для инфузий стабилен в течение 24 ч при температуре 25°C. Учитывая микробиологические аспекты, раствор для инфузий должен быть использован сразу после разведения. В случае если раствор не использован сразу после разведения, соблюдение сроков и условий хранения готового раствора во время инфузии и перед инфузией является ответственностью медицинского персонала; обычно хранение не должно занимать более 24 ч при температуре от 2 до 8°C, если только разведение не было

осуществлено в контролируемых и валидированных асептических условиях. Хранение перед инфузией и во время ее никогда не должно превышать 24 часов. Хранение в недоступном для детей месте.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

**Срок годности**

2 года. Не применять лекарственное средство по истечении срока годности.

**Условия отпуска**

По рецепту.

**Упаковка**

По 5 мл во флаконы. 1 или 10 флаконов вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной коробке.

**Производитель**

Белорусско-голландское совместное предприятие общество с ограниченной ответственностью «Фармлэнд», (СП ООО «Фармлэнд»), Республика Беларусь, Минская область, г. Несвиж, ул. Ленинская, 124 - 3, тел/факс +375 (17) 373-31-90.