|  |  |
| --- | --- |
|  | УТВЕРЖДЕНА  Приказом председателя  Комитета фармации  Министерство здравоохранения  Республики Казахстан  от «\_\_»\_\_\_\_\_\_201\_ г.  № \_\_\_\_\_ |

**Инструкция по медицинскому применению**

**лекарственного средства**

**СИМДАКС**

**Торговое название**

Симдакс

**Международное непатентованное название**

Левосимендан

**Лекарственная форма**

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

**Состав**

1 мл концентрата содержит

*активное вещество* ***-*** левосимендан 2,5 мг,

*вспомогательные вещества:* повидон, кислота лимонная безводная, этанол безводный.

**Описание**

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

**Фармакотерапевтическая группа**

Кардиотонические средства негликозидного происхождения.

Прочие кардиотонические средства.

Код АТХ С01С Х08

**Фармакологические свойства**

***Фармакокинетика***

В диапазоне терапевтических доз 0,05-0,2 мкг/кг/мин характеризуется линейной фармакокинетикой.

Максимальная концентрация (Cmax) левосимендана в плазме крови достигается примерно через 2 дня после прекращения введения препарата. Объем распределения (Vss) составляет около 0.2 л/кг.

Связывание с белками плазмы крови (преимущественно с альбумином) составляет 97-98%. Связывание с белками активного метаболита составляет 40%.

Левосимендан практически полностью метаболизируется. Первичный метаболизм левосимендана осуществляется путем конъюгации с циклическим или N-ацетилированным цистеинилглицином и цистеиновыми конъюгатами. Около 5% введеной дозы метаболизируется в тонкой кишке путем восстановления до аминофенилпиридазинона, который после реабсорбции метаболизируется при участии N-ацетилтрансферазы до активного метаболита. Степень ацетилирования генетически детерминирована.

Клиренс левосимендана составляет около 3 мл/мин/кг. Период полувыведения (T1/2) около 1 ч. Выводится практически полностью в виде метаболитов: с мочой - 54%, с калом - 44%. Менее 0.05% выводится с мочой в неизмененном виде.

Период полувыведения (T1/2) метаболитов составляет около 75-80 ч.

Активные метаболиты подлежат конъюгации или почечной фильтрации, и выводятся преимущественно с мочой.

***Фармакодинамика***

Симдакс повышает чувствительность сократительных белков к кальцию путем связывания с тропонином С миокарда в кальциево-зависимой фазе. Симдакс повышает силу сердечных сокращений, но не влияет на расслабление желудочков. Оказывает вазодилатирующее действие на артерии (включая коронарные) и вены. Симдакс является селективным ингибитором фосфодиэстеразы - III in vitro.

Благодаря наличию положительного инотропного и вазодилатирующего действия, при сердечной недостаточности повышает силу сердечных сокращений и уменьшает как преднагрузку, так и постнагрузку.

Симдакс активирует ишемизированный миокард у пациентов после коронарной ангиопластики или тромболизиса.

Симдакс увеличивает коронарный кровоток у пациентов, перенесших операции на сердце, и улучшает перфузию миокарда у пациентов с сердечной недостаточностью. Эти положительные эффекты достигаются без значительного повышения потребления миокардом кислорода. Симдакс значительно снижает циркулирующий уровень эндотелина-1 при хронической сердечной недостаточности.

Вызывает дозозависимое увеличение сердечного выброса и ударного объема, а также дозозависимое снижение систолического и диастолического давления, давления в легочно-капиллярной сети, давление в правом предсердии и периферическое сосудистое сопротивление.

**Показания к применению**

- краткосрочное лечение остро декомпенсированной хронической

сердечной недостаточности тяжелой степени при неэффективности

традиционной терапии, и при состояниях, когда необходима инотропная

поддержка

**Способ применения и дозы**

Доза и продолжительность лечения должны определяться 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 беспрерывным введением со скоростью 0.1 мкг/кг/мин. Снижение дозы насыщения до 6 мкг/кг рекомендовано пациентам с сопутствующей внутривенной терапией сосудорасширяющими и/или инотропными средствами в начале инфузий. Клинически выраженная реакция пациента на лечение оценивается при введении дозы насыщения или в течение 30 - 60 минут с момента коррекции дозы.

Если у пациента при введении препарата развилась гипотензия, тахикардия, то 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 остро декомпенсации тяжелой хронической сердечной недостаточности составляет 24 часа. После прекращения введения препарата не наблюдалось никаких признаков развития привыкания или феномена обратного эффекта. Гемодинамические эффекты сохраняются по меньшей мере 24 часа и могут наблюдаться до 9 дней после прекращения инфузии.

Чтобы приготовить раствор для инфузии в концентрации 0,05 мг/мл, смешивают 10 мл концентрата с 500 мл 5 % раствора глюкозы.

В таблице 1 представлены скорости инфузии для раствора в концентрации 0,05 мг/мл для дозы насыщения и поддерживающей дозы.

Таблица 1

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Масса тела пациента, кг | Доза насыщения вводится не менее 10 минут со скоростью (мл/час) | | Скорость поддерживающей инфузии (мл/час) | | |
| 6 мкг/кг | 12 мкг/кг | 0,05 мкг/кг/мин | 0,1 мкг/кг/мин | 0,2  кг/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 |

Чтобы приготовить раствор для инфузии в концентрации 0,025 мг/мл, смешивают 5 мл концентрата с 500 мл 5 % раствора глюкозы.

В таблице 2 представлены скорости инфузии для раствора в концентрации 0,025 мг/мл для дозы насыщения и поддерживающей дозы.

Таблица 2

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Масса тела пациента, кг | Доза насыщения вводится не менее 10 минут со скоростью (мл/час) | | Скорость поддерживающей инфузии (мл/час) | | |
| 6 мкг/кг | 12 мкг/кг | 0,05 мкг/кг/мин | 0,1 мкг/кг/мин | 0,2  кг/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 |

**Побочные действия**

*Часто*

- гипокалиемия

- бессонница

- головокружение

- тошнота, рвота, запор, диарея

- тахикардия, экстрасистолы, фибрилляция предсердий, желудочковая

экстрасистолия, сердечная недостаточность, ишемия миокарда

- снижение уровня гемоглобина

*Очень часто*

- головная боль

- желудочковая тахикардия

- артериальная гипотензия

**Противопоказания**

- гиперчувствительность к какому-либо компоненту препарата

- тяжелая артериальная гипотензия и тахикардия

- тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин)

- тяжелые нарушения функции печени

- значительная механическая обструкция, влияющая на наполнение

желудочков сердца кровью и/или затрудняющая отток крови из них

- torsades de pointes в анамнезе

**Лекарственные взаимодействия**

Симдакс следует применять с осторожностью одновременно с другими внутривенными вазоактивными препаратами, из-за повышенного риска развития артериальной гипотензии. Исследования *in vitro* показали, что Симдакс вызывает взаимодействие с другими лекарственными средствами, которые метаболизируются ферментами цитохрома Р450 (CYP) из-за его низкой афинности к разным CYP - изоформам.

Выведение активного метаболита не было окончательно оценено. Возможное взаимодействие может привести к четкому и продленному эффекту на сердечный ритм. Длительность этого эффекта может быть дольше, чем 7 - 9 дней, что обычно наблюдается после инфузии препарата Симдакс.

Симдакс можно без потери эффективности вводить пациентам, которые принимают β-адреноблокаторы и дигоксин.

**Особые указания**

Симдакс предназначен для применения только в специализированных медицинских учреждениях. Его можно применять в больницах, где есть необходимое оборудование для контроля и оценки состояния пациента, а также, если есть опыт применения инотропных средств.

Симдакс предназначен для введения в центральные и периферические вены. Как и все парентеральные лекарственные средства, необходимо тщательно осматривать разведённый раствор до введения на наличие твёрдых частиц и изменение цвета.

Приготовленный раствор можно хранить в течение 24 часов при температуре не выше 25°С. С микробиологической точки зрения раствор рекомендуется использовать сразу после приготовления.

Начальный гемодинамический эффект Симдакса может вызвать снижение систолического и диастолического давления, следовательно, Симдакс следует применять с осторожностью пациентам с низким уровнем систолического и диастоличесого давления или с риском возникновения эпизодов гипотензии. Если наблюдаются чрезмерные изменения показателей артериального давления или сердечного ритма, необходимо уменьшить скорость инфузий или прекратить ее.

Рекомендуется неинвазивный контроль уровня артериального давления, ЧСС (числа сердечных сокращений), мониторинг ЭКГ, контроль диуреза по меньшей мере, на протяжении 4-5 дней после прекращения инфузий или до тех пор, пока не настанет клиническая стабилизация пациента. У пациентов с легкой или средней степенью тяжести печёночной или почечной недостаточности мониторинг рекомендуется проводить на протяжении не менее 5 дней.

Необходимо с осторожностью назначать Симдакс пациентам с почечной или печеночной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести.

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. Симдакс необходимо применять с осторожностью и под тщательным ЭКГ - мониторингом пациентам с коронарной ишемией, удлиненным интервалом QT независимо от этиологии, или в том случае, если препарат вводится одновременно с лекарственными средствами, которые удлиняют интервал QT.

Перед применением Симдакса следует купировать аритмию и стабилизировать клиническое состояние пациентов с постоянной формой желудочковой тахикардии, пароксизмальной тахикардией, не связанной с реперфузией или угрожающими жизни формами аритмии.

Использование Симдакс при кардиогенном шоке не изучено.

Нет данных о применении Симдакса 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 тяжёлая сердечная недостаточность у пациентов, которые ожидают пересадки сердца. Поэтому необходимы специальные меры безопасности.

*Применение в педиатрии*

Клинический опыт применения у детей ограничен.

*Пациенты пожилого возраста*

Коррекция дозы не нужна.

*Применение у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью*

Необходимо с осторожностью назначать Симдакс пациентам с нарушением функции почек и печени легкой и средней степени тяжести.

*Беременность и период лактации*

Препарат не должен применяться у беременных женщин, кроме случаев явной необходимости (при четких показаниях и анализе соотношения польза / риск для матери и плода).

Препарат выделяется с молоком, поэтому при применении препарата матерям следует прекратить кормление грудью

*Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять автотранспортом и потенциально опасными механизмами*

Учитывая побочные действия лекарственного средства следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и другими потенциально опасными механизмами.

**Передозировка**

*Симптомы:* артериальная гипотензия и тахикардия.

*Лечение:* продолжительный контроль ЭКГ, повторное определение сывороточных электролитов и инвазивный гемодинамический мониторинг.

**Форма выпуска и упаковка**

По 5 мл препарата разливают в стеклянные флаконы. По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную коробку.

**Условия хранения**

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

Хранить в недоступном для детей месте!

**Срок хранения**

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

**Производитель**

Орион Корпорейшн

Орионинтие 1, 02200 Эспоо, Финляндия

**Владелец регистрационного удостоверения**

Орион Корпорейшн, Финляндия

***Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей***

ТОО «ВИВА Фарм»

ул. 2-я Остроумова, 33, г. Алматы, РК

тел.: +7 (727) 383 74 63, факс: +7 (727) 383 74 56;

e-mail: p[v@vivapharm.kz](mailto:v@vivapharm.kz)

***Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан, ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства***

ТОО «ORION PHARMA EAST (ОРИОН ФАРМА ИСТ)»

050000, г. Алматы, ул. Толе Би, дом 69, офис 19.

Тел.: 8 (727) 272-61-10, 272-61-11

Факс: 8(727) 272-62-09

Электронная почта:  [assel.alshynbayeva@orionpharma.com](https://e.mail.ru/compose/?mailto=mailto%3aassel.alshynbayeva@orionpharma.com)