

心得適濃縮注射劑 Simdax 2.5mg/mL Concentrate for Solution for Infusion

本藥限由醫師使用

衛署藥輸字第 025395 號

【成分與劑型】

Simdax 2.5 mg/mL注射液每毫升含2.5毫克Levosimendan。

Simdax 8毫升小瓶裝含12.5毫克Levosimendan(內含5毫升注射液)；

Simdax 10毫升小瓶裝含25 毫克Levosimendan。

賦形劑：請參考賦形劑欄。

【性狀】

亮黃至橘色的點滴輸注用濃縮液，需於使用前稀釋。

【臨床特性】

適應症：

短期治療因傳統治療方式無效且適用強心劑治療之急性失代償性慢性心衰竭。

說明：

Simdax僅可於醫院內使用。醫院內應有適當的監測設備及使用強心劑治療的經驗。

使用方法：

僅供周邊靜脈或中央靜脈點滴輸注用，使用前必須稀釋。

投與劑量：

應依病人的個別臨床狀況與反應來決定治療劑量與時間。

給藥時，應先給予起始劑量6-12微克/公斤靜脈輸注超過10分鐘，接續以0.1微克/公斤/分鐘的劑量連續輸注。本品不建議與血管擴張劑(Vasodilator)或強心劑(Inotropes)併用。若臨床判斷確有併用必要性時，開始輸注時即合併使用靜脈注射血管舒張劑或強心劑或兩者皆使用者，建議使用較低的起始劑量6微克/公斤(參考特殊警語及注意事項)。劑量範圍內較高的起始劑量會產生較強的血液動力學反應，但也可能短暫的增加不良反應的發生率。給予起始劑量時或於劑量調整的30-60分鐘內，應評估病人的臨床反應，若病人產生過於強烈的反應（如：低血壓、心跳過速），可將輸注速率調降至0.05微克/公斤/分鐘，或停止輸注。若病人可耐受起始劑量，且需要增加其血液動力學作用，則可將輸注速率增加至0.2微克/公斤/分鐘。

對於急性失代償性嚴重慢性心衰竭病人的建議輸注時間為24小時。在Simdax輸注停止後，並未觀察到產生耐受性或反彈現象的症狀。血液動力學作用在輸注24小時停藥後會持續至少24小時，且可能持續至9天。

Simdax重複給藥的經驗有限。

合併使用包含強心劑(毛地黃除外)的血管治療藥物之經驗有限。僅於REVIVE Programme臨床試驗中，使用較低的起始劑量（6微克/公斤）和基礎強心劑併用。

治療監測：

需與現行的治療程序相符，治療期間必須監測如：ECG、血壓、心跳、尿流量，監測需持續到停止輸注後至少3天或直到病人臨床表現穩定為止。輕度至中度腎或肝功能不全的病人建議至少監測5天。

老年病患：

對老年病患無需調整劑量。

腎功能不全：

對於輕度至中度腎功能不全病患必須小心使用。Simdax不可使用於重度腎功能不全病人(肌酸酐清除率小於30毫升/分鐘)。

肝功能不全：

對於輕度至中度肝功能不全病患，雖然無需調整使用劑量，仍須小心使用。Simdax不可使用於重度肝功能不全病人。

兒童：

Simdax不可使用於兒童和18歲以下青少年。

下表提供製備成0.05 mg/mL Levosimendan輸注液之詳細的起始劑量與維持劑量的輸注速率：

| 病人體重 (公斤) | 以10分鐘以上的時間輸注之起始劑量輸注速率 (ml/h) | | 連續輸注速率 (ml/h) | | |
|-----------|------------------------------|----------|---------------|--------------|------------|
| | 6 微克/公斤 | 12 微克/公斤 | 0.05 微克/公斤/分鐘 | 0.1 微克/公斤/分鐘 | 2 微克/公斤/分鐘 |
| 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 |

下表提供製備成0.025 mg/mL Levosimendan 輸注液之詳細的起始劑量與維持劑量的輸注速率：

| 病人體重 (公斤) | 以10分鐘以上的時間輸注之起始劑量輸注速率 (ml/h) | | 連續輸注速率 (ml/h) | | |
|-----------|------------------------------|----------|---------------|--------------|--------------|
| | 6 微克/公斤 | 12 微克/公斤 | 0.05 微克/公斤/分鐘 | 0.1 微克/公斤/分鐘 | 0.2 微克/公斤/分鐘 |
| 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 |

禁忌：

對Levosimendan或任何賦形劑過敏。

低血壓(SBP<100 mmHg或DBP<60 mmHg)和心跳過快。影響心室充填或外流或兩者皆有之明顯機械性阻塞。

重度腎功能不全(肌酸酐清除率小於30毫升/分鐘)和肝功能不全病人。有Torsades de Pointes病史的人。

特殊警語和注意事項：

本品與靜脈血管擴張劑(vasodilator)或強心劑(inotrope)併用之經驗不多，由於vasodilator和dobutamine可能降低血壓，且本品之初始血液動力學作用也會降低心臟收縮壓和舒張壓，由此不建議本品與這些藥品併用。若臨床判斷確有併用之必要性時，要特別注意血壓及其他血行動力學參數之變化，並依病情適時調整劑量，若SBP<100mmHg或DBP<60mmHg，則應停止使用本品，並給予必要之治療。

於Levosimendan輸注前必須先改善嚴重低血容量症。若發現血壓或心跳過度變化，需降低輸注速率或停止輸注。

血液動力學確切的持續作用時間尚不清楚，但是其作用通常長達7-10天。部分導因於活性代謝物的存在，活性代謝物會在停止輸注約48小時達到最高血中濃度。因此建議於停止輸注後，給予非侵入性的監測至少4至5天。建議持續監測至達到血壓最大降幅且血壓開始上

升。若出現血壓持續下降，建議應監測多於5天，但是如果病人臨床病徵穩定，則可以監測少於5天。針對輕度至中度腎、或肝功能不全的病人，可能需延長監測時間。

使用於輕度至中度腎功能不全病人需特別注意。對於腎功能不全病人，排除Levosimendan活性代謝物的資料有限。腎功能不全，可能導致增加活性代謝物的濃度，因而使血液動力學的作用更明顯且延長作用時間，使用於輕度至中度肝功能不全病人需特別注意。使用於輕度至中度腎功能不全病人需特別注意。肝功能不全，可能延長Levosimendan活性代謝物暴露時間，導致血液動力學作用更加明顯且延長作用時間。

Simdax輸注可能造成血清中鉀濃度降低。因此，應於使用前修正低血清鉀濃度的狀況，並在治療期間監測血清鉀濃度。如同其他治療心衰竭的藥品一樣，Simdax輸注可能會伴隨血紅素及血容積比降低。因此，應小心使用於同時患有缺血性心臟病及貧血的病人。應小心使用於併有心室反應快速之心房纖維顫動或潛在致命性心律不整的病人。Simdax重複輸注的經驗有限。併用包含強心劑(毛地黃除外)的其他血管治療藥物的經驗也是有限的，必須針對個案評估利益與危險性。須小心使用於罹患進行中的冠狀動脈缺血、無論病因為何之長QT期間的病患或併用會延長QT期間的藥品之病患，並且應採取連續ECG監測。尚無研究Levosimendan使用於心原性休克。Simdax尚無用於治療下列疾病的相關資訊：限制性心肌病變、肥大型心肌病變、嚴重性僧帽瓣閉鎖不全、心肌破損、心包填塞和右心室梗塞。因為治療經驗有限，Simdax不建議使用於兒童或18歲以下青少年。Simdax已有少數使用於手術後的心衰竭和正等待心臟移植的嚴重心衰竭病人的經驗。

藥品交互作用：

和現行治療一致，併用Levosimendan和其他靜脈注射心臟血管治療藥物時須小心使用，因為有增加低血壓的風險。針對使用毛地黃和Simdax的病人進行族群分析，結果顯示未觀察到產生藥物動力學的交互作用。Simdax輸注於已使用beta-阻斷劑的病人，不會減少其效用。同時使用 isosorbide mononitrate 和 Levosimendan於健康受試者，明顯增加直立性低血壓的症狀。

懷孕及哺乳：

孕婦：

無使用於孕婦的經驗。動物試驗已顯示具生殖毒性，因此，Levosimendan應僅於對孕婦的利益超過對胎兒的潛在危險時，才能使用於孕婦。

授乳婦：

Levosimendan是否會分泌至母乳中仍未知，大鼠實驗已顯示Levosimendan會分泌至乳汁中，因此，接受 Levosimendan治療的婦女不應授乳。

駕車及機械操作：

不適用

非預期作用：

於安慰劑對照的急性失代償性心衰竭(ADHF)臨床試驗中(REVIVE programme)，53%病人發生不良反應。最常發生的是心室性心跳過速、低血壓和頭痛。於dobutamine對照的急性失代償性心衰竭(ADHF)臨床試驗中(SURVIVE)，18%病人發生不良反應。最常發生的是心室性心跳過速、心房纖顫、低血壓、心室期外收縮、心跳過速和頭痛。下表詳列在REVIVE I、II、SURVIVE、LIDO、RUSSLAN、300105和3001024等臨床試驗中大於等於1%的不良反應。如果在個別臨床試驗中的任一不良反應發生率大於其他試驗的不良反應，則以較高的發生率標示於下表中。下表依系統器官分類及發生頻率表示與Levosimendan治療至少為

可能相關的不良反應，發生頻率分為非常常見(≥1/10)，常見(≥1/100,<1/10)

| 生理系統 | 發生頻率 | 不良反應 |
|----------------|--------------------------|---|
| 代謝和營養不良 | 常見 | 低血鉀 |
| 心理疾患 | 常見 | 失眠 |
| 神經系統疾患 | 非常常見 常見 | 頭痛 暈眩 |
| 心臟疾病 | 非常常見 | 心室性心跳過速 |
| | 常見 | 心房纖顫、心跳過速、心室期外收縮、心衰竭、心肌局部缺血、心臟期外收縮 |
| 血管疾患 | 非常常見 | 低血壓 |
| 腸胃疾患 | 常見 | 噁心、便秘、腹瀉、嘔吐 |
| 生化檢查 | 常見 | 血紅素降低 |

上市後不良反應：

上市後經驗中，輸注Simdax中的病人有發生心室顫動的病例報告。

過量：

Levosimendan過量使用可能會導致低血壓及心跳過速。於Levosimendan的臨床試驗中，使用升壓劑可以成功治療低血壓（如使用dopamine於鬱血性心衰竭病人及使用adrenaline於心臟手術後的病人）。過度降低心臟充填壓可能會限制病人對Levosimendan的反應，但可以靜脈輸注液來治療。高劑量使用（劑量高於或等於0.4微克/公斤/分鐘）與輸注超過24小時，會使心跳增加，而且有時會與QTc間隔的延長有關。若發生Levosimendan過量，應採取連續ECG監測、重複血清電解質測定及侵入性的血液動力學監測。Levosimendan過量會導致血漿中活性代謝物的濃度增加，可能導致對心跳作用更顯著的及延長作用時間，因而需要延長觀察期。

【藥理學特性】

藥理治療分類：其他心臟刺激劑（鈣離子增敏劑），ATC code: C01CX08。

藥物藥效作用

Levosimendan藉由增加細胞內鈣離子與心肌的troponin C結合之敏感度而導致心臟收縮，因此，不會損害心室放鬆。此外，Levosimendan 打開位於血管平滑肌上對ATP敏感的鉀離子管道，藉此誘導全身、冠狀動脈及全身靜脈血管的擴張。體外試驗證實 Levosimendan為具選擇性的 phosphodiesterase III 抑制劑，但並不清楚其在治療濃度下的相關性。對於患有心衰竭的患者，Levosimendan之心收縮力增強及血管放鬆作用，可導致收縮力的增加，並且降低前負荷與後負荷，而不會對舒張期功能有不良的效應。在PTCA或血栓溶解之後，Levosimendan會活化患者之心肌。Simdax輸注可增加心臟手術後病人的冠狀動脈血流量和改善心衰竭病人的心肌灌注量，但不會增加心肌的氧氣消耗量。使用Simdax輸注治療，會明顯的降低鬱血性心衰竭病人循環系統中之 endothelin-1濃度。在建議的輸注速率下，則不會增加血漿中catecholamine的濃度。

臨床試驗：

目前已有超過2800位心衰竭病人的臨床試驗資料，下列的隨機、雙盲、多國臨床試驗，提供Simdax治療ADHF病人的效用和安全性評估：

REVIVE計畫

REVIVE I

一項雙盲、安慰劑對照、先導性試驗，受試者為100位急性失代償性心衰竭(ADHF)病人，結果顯示24小時輸注Simdax之治療組的綜合評估結果較安慰劑加標準治療組的更佳。

REVIVE II

一項雙盲、安慰劑對照的樞紐性試驗，受試者為600位經靜脈注射利尿劑後仍呼吸困難的急性失代償性心衰竭(ADHF)病人，治療組給予Levosimendan起始劑量6-12微克/公斤輸注10分鐘後，依計書步驟調整至維持劑量0.05-0.2微克

