



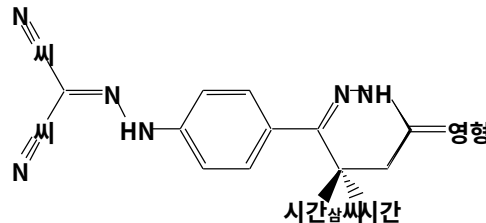
Express Medicine Shipments, Globally!

FOR PUBLIC INTEREST & INFORMATION ONLY.
NO BRAND OR GENERIC MEDICINE IS BEING PROMOTED
FOR SALES FROM THE CONTENT OF THIS DOCUMENT.**뉴질랜드 데이터 시트****1. SIMDAX 2.5mg/mL 주사 농축액****2. 질적 및 양적 구성** 각 mL에는 2.5mg의 레보시멘단이 들어 있습니다.

Levosimendan은 독특한 작용 방식을 가진 수축성 작용제입니다. 칼슘에 대한 심근의 민감도를 높여 심장 수축력을 높이는 칼슘 증감제입니다. 결과적으로 레보시멘단은 베타 수용체 또는 순환 AMP와 무관한 긍정적인 수축 효과를 나타냅니다.

또한 혈관 평활근에서 ATP에 민감한 칼륨 채널을 열어 평활근 이완을 유발함으로써 혈관 확장 효과가 있습니다. 수축력 및 혈관 확장 작용의 조합은 심근의 예압 및 후부하를 감소시키면서 수축력을 증가시킵니다.

Levosimendan은 화학적으로 (-)-(아르 자형)-[[4-(1,4,5,6-테트라히드로-4-메틸-6-옥소-3-피리다지닐)-페닐]히드라조노]-프로판디니트릴. 분자량 280.3의 황색 내지 황갈색 분말로서 실험식은 $C_{14}H_{12}N_6O$ 및 다음 구조:



Levosimendan은 적당히 친유성 화합물입니다. 증류수에서의 용해도는 0.04mg/mL, 에탄올 7.8mg/mL, pH 8에서 인산 완충액(67mM) 0.9mg/mL입니다.

부형제의 전체 목록은 섹션 6.1을 참조하십시오.

삼. 제약 형태

농축액은 투여 전에 희석하기 위한 투명한 노란색 또는 주황색 용액입니다.

4. 임상 세부 사항**4.1 치료 적응증**

Simdax는 기존 요법이 충분하지 않고 수축성 지지가 적절하다고 간주되는 상황에서 급성 비대상성 만성 심부전(ADHF)의 단기 치료에 사용됩니다(섹션 5.1, 약력학 참조).

4.2 용량 및 투여방법 투여방법

Simdax는 병원 내에서만 사용할 수 있습니다. 적절한 모니터링 시설과 수축성 제제 사용에 대한 전문 지식이 있는 병원 환경에서 투여해야 합니다.

Simdax 2.5mg/mL 주사 농축액은 투여 전에 희석되어야 합니다.

Simdax 2.5mg/mL 주사 농축액은 일회용입니다. 모든 비경구용 의약품은 투여 전에 희석액에 입자상 물질 및 변색 여부를 육안으로 검사한다.

농축액의 색은 보관 중 주황색으로 변할 수 있으나 효능의 손실은 없으며 보관 지침을 따랐다면 표시된 사용 기한까지 제품을 사용할 수 있습니다.

주입은 정맥내 사용만을 위한 것이며 말초 또는 중추 경로로 투여할 수 있습니다.

투약 일정

치료의 용량과 기간은 환자의 임상 상태와 반응에 따라 개별화되어야 합니다.

치료는 10분에 걸쳐 주입된 6-12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 로딩 용량으로 시작될 수 있고 이어서 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 의 연속 주입이 뒤따를 수 있습니다(섹션 5.1, 약력학 참조). 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 더 낮은 부하 용량은 주입 시작 시 정맥 내 혈관 확장제 또는 수축 촉진제 또는 둘 모두를 병용하는 환자에게 권장됩니다. 이 범위 내에서 더 높은 부하 용량은 더 강한 혈역학적 반응을 나타내지만 일시적으로 이상반응의 발생률 증가와 관련될 수 있습니다. 환자의 반응은 부하 용량으로 평가하거나 용량 조정 후 30~60분 이내에 임상적으로 지시된 대로 평가해야 합니다. 반응이 과도하다고 판단되는 경우(저혈압, 빈맥), 주입 속도를 0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 으로 낮추거나 중단할 수 있습니다(섹션 4.4, 사용에 대한 특별 경고 및 주의 사항 참조).

중증 만성 심부전의 급성 대상부전 환자에서 권장되는 주입 기간은 24시간이다. Simdax 주입 중단 후 내성이나 반동 현상의 징후는 관찰되지 않았습니다. 혈역학적 영향은 최소 24시간 동안 지속되며 24시간 주입 중단 후 최대 9일까지 나타날 수 있습니다(섹션 5.1, 약력학, 섹션 4.4, 사용에 대한 특별 경고 및 주의사항, 섹션 4.5, 다른 의약품 및 기타 형태와의 상호 작용 참조 상호 작용).

Simdax의 반복 투여 경험은 제한적입니다. 수축 촉진제(디곡신 제외)를 포함한 혈관 활성제의 병용 사용 경험은 제한적입니다. REVIVE 프로그램에서 베이스라인에 수반되는 혈관 활성제와 함께 더 낮은 부하 용량(6 $\mu\text{g}/\text{kg}$)이 투여되었습니다.

연세가 드신

고령자에게는 용량 조절이 필요하지 않습니다.

신장 장애

Simdax는 경증에서 중등도의 신장장애 환자에게 주의해서 사용해야 합니다. Simdax는 중증의 신장장애(크레아티닌 청소율 <30mL/min) 환자에게 사용해서는 안 됩니다(섹션 5.2, 약동학, 섹션 4.3, 금기, 섹션 4.4, 사용에 대한 특별 경고 및 주의사항 참조).

간장애

Simdax는 경증에서 중등도의 간장애 환자에게 주의해서 사용해야 합니다. Simdax는 중증 간 장애가 있는 환자에게 사용해서는 안 됩니다(섹션 5.2, 약동학, 섹션 4.3, 금기, 섹션 4.4, 사용에 대한 특별 경고 및 주의사항 참조).

어린이들

Simdax는 18세 미만의 어린이 및 청소년에게 투여해서는 안 됩니다(섹션 5.2, 약동학, 섹션 4.4, 사용에 대한 특별 경고 및 주의 사항 참조).

주입 준비 및 일정

0.05mg/mL 주입을 준비하려면 Simdax 2.5mg/mL 주입 농축액 10mL를 5% 포도당 (덱스트로스) 용액 500mL와 혼합합니다.

표 1은 Simdax 주입의 0.05 mg/mL 제제의 로딩 및 유지 주입 용량 모두에 대한 자세한 주입 속도를 제공합니다.

1 번 테이블:

환자의 무게 (킬로그램)	로딩 용량은 아래의 주입 속도(mL/h)로 10분에 걸쳐 주입으로 주어집니다.		연속 주입 속도(mL/h)		
	로딩 중 정량 6µg/kg	적재량 12µg/kg	0.05 µg/kg/분	0.1 µg/kg/분	0.2 µg/kg/분
40	29	58	2	5	10
50	36	72	삼	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

0.025mg/mL 주입을 준비하려면 Simdax 2.5mg/mL 주입 농축액 5mL를 5% 포도당 (덱스트로스) 용액 500mL와 혼합합니다.

표 2는 Simdax 주입의 0.025 mg/mL 제제에 대한 로딩 및 유지 주입 용량 모두에 대한 자세한 주입 속도를 제공합니다.

표 2:

환자의 무게 (킬로그램)	로딩 용량은 아래의 주입 속도(mL/h)로 10분에 걸쳐 주입으로 주어집니다.		연속 주입 속도(mL/h)		
	로딩 중 정량 6µg/kg	적재량 12µg/kg	0.05 µg/kg/분	0.1 µg/kg/분	0.2 µg/kg/분
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

호환성

연결된 정맥 라인에서 Simdax 및 다음 약물과의 비호환성은 관찰되지 않았습니다.

- 프루세미드 10mg/mL
- 디곡신 0.25mg/mL
- 글리세릴 트리니트레이트 0.1mg/mL

비호환성

이 의약품은 용량 및 투여 - 주입 준비 및 일정에 명시된 경우를 제외하고 다른 의약품 또는 희석제와 혼합되어서는 안 됩니다. 복용량 및 관리 - 호환성.

희석 후

화학적 및 물리적 사용 중 안정성은 25에서 24시간 동안 입증되었습니다.영형씨.

미생물학적 관점에서 제품은 즉시 사용해야 합니다. 미생물학적 위험을 줄이기 위해 희석 후 가능한 한 빨리 사용하십시오. 저장에 필요한 경우 2에서 유지영형-8영형C는 24시간을 넘지 않도록 합니다. 즉시 사용하지 않을 경우 사용 전 보관 시간 및 조건은 사용자의 책임입니다.

희석 후 보관 및 사용 시간은 24시간을 초과해서는 안 됩니다.

항균제가 들어있지 않습니다. 제품은 1명의 환자에게만 1회용입니다. 잔여물을 버리십시오.

치료 모니터링

현재 의료 관행에 따라 치료 중 ECG, 혈압 및 심박수를 모니터링하고 소변량을 측정해야 합니다. 주입 종료 후 최소 3일 동안 또는 환자가 임상적으로 안정될 때까지 이러한 매개변수를 모니터링하는 것이 권장됩니다(섹션 4.4, 사용에 대한 특별 경고 및 주의사항 참조). 경증에서 중등도의 신장 또는 경증에서 중등도의 간장애 환자의 경우 최소 5일 동안 모니터링이 권장됩니다.

4.3 금기 사항

Simdax 또는 모든 부형제에 과민증.

심각한 저혈압 및 빈맥(섹션 5.1, 약력학, 섹션 4.4, 사용에 대한 특별 경고 및 주의사항 참조). 심실 충만 또는 유출 또는 둘 다에 영향을 미치는 중대한 기계적 장애. 중증의 신장 장애 (크레아티닌 청소율 <30mL/min) 및 중증의 간장애. Torsades de Pointes의 역사.

4.4 사용에 대한 특별 경고 및 주의 사항

심박수의 혈역학적 효과는 치료 초기에 더 두드러질 수 있으며 수축기 및 이완기 혈압의 감소일 수 있으므로, 이 약은 기준선 수축기 또는 이완기 혈압이 낮거나 위험이 있는 환자에서 주의하여 사용해야 합니다. 저혈압 에피소드의 경우. 이러한 환자에게는 보다 보수적인 투여 요법이 권장됩니다. 의사는 환자의 상태와 반응에 따라 투여량과 치료 기간을 조정해야 합니다(섹션 5.1, 약력학, 섹션 4.2, 용량 및 투여 방법 - 투여 일정, 섹션 4.5, 다른 약물과의 상호 작용 및 기타 상호 작용 형태 참조).

심장 충전압의 과도한 감소는 Simdax에 대한 반응을 제한할 수 있으므로 Simdax 주입 전에 비경구 수액을 투여하여 심각한 저혈량증을 교정해야 합니다. 혈압이나 심박수의 과도한 변화가 관찰되면 주입 속도를 줄이거나 주입을 중단해야 합니다.

심박출량 및 폐 모세혈관 폐기압에 대한 혈역학적으로 유리한 효과는 (24시간) 주입 중단 후 최소 24시간 동안 지속됩니다. 모든 혈역학적 영향의 정확한 지속 기간은 결정되지 않았지만 일반적으로 혈압에 대한 영향은 3-4일 동안 지속되고 심박수에 대한 영향은 7-9일 동안 지속됩니다. 이것은 부분적으로 주입이 중단된 후 약 48시간 후에 최대 혈장 농도에 도달하는 활성 대사물의 존재 때문입니다. 활성 대사 산물의 제거와의 상호 작용은 혈역학적 효과를 더욱 뚜렷하고 연장시킬 수 있습니다. 주입 종료 후 또는 환자가 임상적으로 안정될 때까지 최소 3일 동안 비침습적 모니터링이 권장됩니다.

Simdax는 경증에서 중증도의 신장 또는 경증에서 중증도의 간 장애 환자에게 주의해서 사용해야 합니다. 신장 기능이 손상된 환자에 대한 데이터는 제한적입니다. 간 또는 신장 기능이 손상되면 대사 산물의 농도가 증가하여 혈역학적 효과가 더 뚜렷하고 연장될 수 있습니다.

Simdax 주입은 혈청 칼륨 농도를 감소시킬 수 있습니다. 따라서 낮은 혈청 칼륨 농도는 Simdax 투여 전에 교정해야 하며 치료 중 혈청 칼륨을 모니터링해야 합니다. 심부전에 대한 다른 의약품과 마찬가지로 Simdax의 주입은 헤모글로빈 및 헤마토크릿의 감소를 동반할 수 있습니다.

허혈성 심혈관 질환 및 동반 빈혈이 있는 환자는 주의해야 합니다.

심박수 주입은 빈맥, 심실 반응이 빠른 심방 세동 또는 잠재적으로 생명을 위협하는 부정맥이 있는 환자에서 주의해서 사용해야 합니다.

Simdax의 반복 투여 경험은 제한적입니다. 수축 촉진제(디곡신 제외)를 포함한 혈관 활성제의 병용 사용 경험은 제한적입니다. 개별 환자에 대한 이점과 위험을 평가해야 합니다. 현재 의료 관행과 일치하게, Simdax는 잠재적으로 저혈압 위험이 증가할 수 있으므로 다른 정맥 내 혈관 작용성 의약품과 함께 사용할 때 주의해서 사용해야 합니다.

심박스는 관상동맥 허혈이 진행 중인 환자, 병인에 관계없이 긴 QTc 간격이 있는 환자 또는 QTc 간격을 연장하는 약물과 함께 투여되는 경우 면밀한 ECG 모니터링 하에 신중하게 사용해야 합니다(섹션 4.9, 과량투여 참조).

심인성 쇼크에서 Simdax의 사용은 연구되지 않았습니다. 제한성 심근병증, 비대성 심근병증, 중증 승모판 기능 부전, 심근 파열, 심장 압전 및 우심실 경색과 같은 장애에서의 Simdax 사용에 대한 정보는 없습니다.

Simdax는 18세 미만의 어린이 및 청소년에게 Simdax를 사용한 경험이 매우 제한적이므로 어린이에게 투여해서는 안 됩니다(섹션 5.2, 약동학 참조).

심장 이식을 기다리는 환자에게 Simdax 중증 심부전을 사용한 경험은 제한적입니다.

이 약은 각 5ml 바이알에 3925mg의 알코올(무수 에탄올)을 함유하고 있으며 이는 약 98부피%에 해당합니다. 이 약 5ml 바이알 1병의 양은 맥주 99.2ml 또는 와인 41.3ml에 해당합니다. 알코올 중독으로 고통받는 사람들에게 해롭습니다.

임산부나 수유부, 어린이, 간질환이나 간질 환자와 같은 고위험군에서 고려한다.

발암, 돌연변이, 생식능력 손상

일반 독성 및 유전 독성에 대한 기존 연구에서는 단기간 사용 시 인체에 특별한 위험이 없는 것으로 나타났습니다.

동물 연구에서 레보시멘단은 기형을 유발하지 않았으나 토끼에서 후두상골의 비정상적인 발달과 함께 랫트 및 토끼 태아에서 골화 정도의 일반적인 감소를 야기했습니다. 임신 전과 임신 초기에 레보시멘단을 투여했을 때 한배 새끼당 황체, 착상 및 새끼 수를 감소시켰고 암컷 랫드에서 조기 흡수 및 착상 후 손실을 증가시켰습니다. 효과는 임상 노출 수준에서 나타났습니다.

동물 연구에서 레보시멘단은 모유로 분비되었습니다.

4.5 다른 의약품과의 상호작용 및 기타 상호작용 형태

인간 간 마이크로솜을 사용한 시험관 내 연구에 따르면 레보시멘단은 다양한 CYP 동형에 대한 낮은 친화도로 인해 시토크롬 P450(CYP) 효소에 의해 대사되는 약제와 상당한 약물-약물 상호작용을 일으키지 않을 것으로 나타났습니다(섹션 5.2, 약동학 참조).

레보시멘단은 시험관 내에서 CYP2C8의 억제제인 것으로 나타났으므로 레보시멘단이 CYP2C8에 의해 주로 대사되는 병용 투여 약물의 노출을 증가시킬 수 있다는 점을 배제할 수 없습니다. 따라서 로페라미드, 피오글리타존, 레파글리니드 및 엔잘루타미드와 같은 민감한 CYP2C8 기질과 레보시멘단의 병용투여는 가능한 한 피해야 합니다.

활성 대사 산물 OR-1855 및 OR-1896과 혈액학적 효과가 있는 기타 약물 사이의 가능한 상호작용은 더 뚜렷하고 연장된 혈액학적 효과를 초래할 수 있습니다. 이 효과의 지속 시간은 Simdax 주입 후 일반적으로 나타나는 7-9일보다 더 길 수 있습니다.

디곡신과 Simdax 주입을 받는 환자의 집단 분석에서 약동학적 상호작용이 관찰되지 않았습니다. Simdax 주입은 효능 손실 없이 베타 차단제를 투여받는 환자에게 사용할 수 있습니다. 건강한 지원자에게 이소소르비드 모노나이트레이트와 레보시멘단을 병용 투여하면 기립성 저혈압 반응이 크게 강화되었습니다. 캅토프릴과의 병용투여는 이 약의 약동학이나 혈액학에 영향을 미치지 않았다.

이 약에 포함된 알코올의 양은 다른 약의 효과를 변경할 수 있습니다. 이 약은 일반적으로 24시간에 걸쳐 천천히 투여되기 때문에 알코올의 영향이 감소될 수 있습니다.

현재 의료 관행과 일치하게, 레보시멘단은 잠재적으로 저혈압 위험이 증가할 수 있으므로 다른 정맥 내 혈관 작용 약물과 함께 사용할 때 주의해서 사용해야 합니다.

4.6 불임, 임신 및 수유 불임

자료 없음.

임신

임산부에게 Simdax를 사용한 경험은 없습니다. 동물 연구에서 생식에 대한 독성 영향이 나타났습니다(섹션 4.4, 사용에 대한 특별 경고 및 주의 사항: 발암, 돌연변이 및 생식 능력 손상 참조). 따라서 Simdax는 산모에 대한 이점이 태아에 대한 가능한 위험보다 클 경우에만 임산부에게 사용해야 합니다.

젖 분비

Simdax가 모유로 배설되는지 여부는 알려져 있지 않으므로 Simdax를 투여받는 여성은 모유 수유를 해서는 안 됩니다.

4.7 운전 및 기계 사용 능력에 미치는 영향 자료 없음.

4.8 바람직하지 않은 영향

ADHF(REVIVE 프로그램)에 대한 위약 대조 임상 시험에서 환자의 53%가 이상반응을 경험했으며 그 중 가장 빈번한 것은 심실성 빈맥, 저혈압 및 두통이었습니다.

도부타민 대조 임상 시험 ADHF(SURVIVE)에서 환자의 18%가 이상 반응을 경험했으며, 그 중 가장 빈번한 것은 심실 빈맥, 심방 세동, 저혈압, 심실 수축기, 빈맥 및 두통이었습니다.

다음 표는 REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO, RUSSLAN, 300105 및 3001024 임상 시험 동안 1% 이상의 환자에서 관찰된 이상반응을 설명합니다. 개별 시험에서 특정 사건의 발생률이 다른 시험에서 나타난 것보다 큰 경우 더 높은 발생률이 표에 보고됩니다.

최소한 레보시멘단과 관련이 있을 수 있는 것으로 간주되는 이상반응은 매우 흔함($\geq 1/10$), 흔함($\geq 1/100, < 1/10$) 규칙을 사용하여 시스템 기관 등급 및 빈도별로 표시됩니다.

표 3
요약 불리한 반응
SURVIVE 임상 연구, REVIVE 프로그램 및 LIDO/RUSSLAN/
300105/3001024 임상 연구 결합

바디 시스템	빈도	우선 기간
대사 및 영양 장애	흔한	저칼륨혈증
정신 장애	흔한	불명증
신경계 장애	매우 흔한 흔한	두통 현기증
심장 장애	매우 흔한	심실 빈맥
	흔한	심근 허혈 심부전 심방세동 빈맥 심실 수축기외 수축기외
혈관 장애	매우 흔한	저혈압
위장 장애	흔한	설사 구토 메스꺼움 변비
조사	흔한	헤모글로빈 감소

시판 후 이상반응:

시판 후 경험에서 Simdax를 투여받은 환자에서 심실 세동이 보고되었습니다.

의심되는 이상반응 보고

의약품 허가 후 의심되는 이상반응을 보고하는 것이 중요합니다. 이를 통해 약의 유익성/위해성 균형을 지속적으로 모니터링할 수 있습니다. 의료 전문가는 의심되는 부작용을 보고해야 합니다. <https://nzphvc.otago.ac.nz/reporting/>

4.9과다 복용

Simdax의 과다 복용은 저혈압과 빈맥을 유발할 수 있습니다. Simdax를 사용한 임상 시험에서 저혈압은 승압제로 성공적으로 치료되었습니다(예: 울혈성 심부전 환자의 도파민 및 심장 수술 후 환자의 노르아드레날린). 심장 충전압의 과도한 감소는 Simdax에 대한 반응을 제한할 수 있으며 비경구 수액으로 치료할 수 있습니다. 고용량($0.4\mu\text{g/kg/min}$ 이상) 및 24시간에 걸친 주입은 심박수를 증가시키고 때때로 QTc 간격의 연장과 관련이 있습니다. Simdax 과량투여의 경우, 지속적인 ECG 모니터링, 혈청 전해질의 반복적인 측정 및 침습적

혈역학적 모니터링을 수행해야 합니다. Simdax 과량투여는 활성 대사산물의 혈장 농도를 증가시키며, 이는 관찰 기간의 상응하는 연장이 필요한 심박수에 보다 뚜렷하고 장기간 영향을 미칠 수 있습니다.

과다 복용 관리에 대한 조언은 0800 POISON(0800 764766)으로 국립 독극물 센터에 문의하십시오.

5.약리학적 특성

5.1 약력학적 특성

레보시멘단은 칼슘 의존적 방식으로 심장 트로포닌 C에 결합하여 수축성 단백질의 칼슘 감수성을 향상시킵니다. 레보시멘단은 수축력을 증가시키지만 심실 이완을 손상시키지는 않습니다. 또한, 레보시멘단은 혈관 평활근에서 ATP에 민감한 칼륨 채널을 열어 전신 및 관상 동맥 혈관 및 전신 정맥 혈관의 혈관 확장을 유도합니다. 레보시멘단은 시험관 내에서 선택적 포스포디에스테라제 III 억제제 특성을 입증했습니다. 치료 농도에서 이것의 관련성은 불분명합니다. 심부전 환자에서 레보시멘단의 긍정적인 칼슘 의존성 수축 및 혈관 확장 작용은 이완기 기능에 악영향을 미치지 않으면서 수축력을 증가시키고 사전 부하와 부하 후 모두를 감소시킵니다.

건강한 지원자와 안정적이고 불안정한 심부전 환자를 대상으로 한 혈역학 연구에서 부하 용량($3\mu\text{g/kg} \sim 24\mu\text{g/kg}$)과 지속적인 주입($0.05 \sim 0.2\mu\text{g/kg}$)으로 정맥 주사한 레보시멘단의 용량 의존적 효과가 나타났습니다. 분). 위약에 비해 레보시멘단은 심박출량, 일회성 박출량, 박출률 및 심박수를 증가시켰고 수축기 혈압, 이완기 혈압, 폐모세혈관 폐기압, 우심방압 및 말초혈관 저항을 감소시켰습니다.

Levosimendan 주입은 관상 동맥 수술에서 회복하는 환자의 관상 혈류를 증가시키고 심부전 환자의 심근 관류를 개선합니다. 이러한 이점은 심근 산소 소비량의 상당한 증가 없이 달성됩니다. 레보시멘단 주입 치료는 울혈성 심부전 환자에서 순환하는 엔도텔린-1 수준을 유의하게 감소시킵니다. 권장 주입 속도에서 혈장 카테콜아민 수치를 증가시키지 않습니다.

5.2약동학적 특성 일반

레보시멘단의 약동학은 치료 용량 범위 0.05-0.2 μ g/kg/min에서 선형입니다.

분포

레보시멘단의 분포 부피(Vss)는 대략 0.2 L/kg이다. 레보시멘단은 혈장 단백질, 주로 알부민에 97-98% 결합합니다. OR-1855 및 OR-1896의 경우 평균 단백질 결합 값은 환자에서 각각 39% 및 42%였습니다.

대사

레보시멘단 투여량의 대부분은 고리형 또는 N-아세틸화 시스테인일글리신 및 시스테인 접합체와의 접합에 의해 대사됩니다. 레보시멘단의 약 5%만이 장에서 다음으로 환원되어 대사됩니다.

아미노페닐피리다지논(OR-1855)은 전신 순환으로 재흡수된 후 N-아세틸트랜스퍼라제에 의해 활성 대사물 OR-1896으로 혈장에서 대사됩니다. 아세틸화 수준은 유전적으로 결정됩니다. 빠른 아세틸화제에서 대사산물 OR-1896의 농도는 느린 아세틸화제보다 약간 높습니다. 그러나 이것은 권장 용량에서 임상적 혈액학적 효과에 대한 의미가 없습니다.

전신 순환계에서 레보시멘단 투여 후 감지할 수 있는 유일한 대사 산물은 OR-1855 및 OR-1896입니다. 생체 내 이러한 대사 산물은 N-아세틸에 의해 지배되는 아세틸화 및 탈아세틸화 대사 경로의 결과로 평형에 도달합니다.

트랜스퍼라제-2, 다형성 효소. 느린 아세틸화제에서는 OR-1855 대사체가 우세하고 빠른 아세틸화제에서는 OR-1896 대사체가 우세합니다. 두 대사체에 대한 노출의 합은 느린 아세틸화제와 빠른 아세틸화제 간에 유사하며 두 그룹 사이의 혈액학적 효과에는 차이가 없습니다. 장기간의 혈액학적 영향(24시간 레보시멘단 주입 중단 후 최대 7-9일 지속)은 이러한 대사 산물에 기인합니다.

시험관 내 연구에 따르면 레보시멘단, OR-1855 및 OR-1896은 권장 용량에 의해 달성된 농도에서 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 또는 CYP3A4를 억제하지 않습니다. 또한 레보시멘단은 CYP1A1을 억제하지 않으며 OR-1855와 OR-1896 모두 CYP2C8 또는 CYP2C9를 억제하지 않습니다. 레보시멘단은 시험관 내에서 CYP2C8의 억제제인 것으로 나타났습니다(섹션 4.5 – 다른 의약품과의 상호 작용 및 기타 형태의 상호 작용 참조). 와파린, 펠로디핀 및 이트라코나졸과 인간에 대한 약물 상호 작용 연구 결과, 레보시멘단이 CYP3A 또는 CYP2C9를 억제하지 않으며 레보시멘단의 대사가 CYP3A 억제제에 의해 영향을 받지 않는 것으로 확인되었습니다.

제거 및 배설

클리어런스는 약 3.0mL/min/kg이고 반감기는 약 1시간입니다. 복용량의 54%는 소변으로, 44%는 대변으로 배설됩니다. 복용량의 95% 이상이 1주일 이내에 배설됩니다. 무시할 수 있는 양(용량의 <0.05%)은 소변으로 변하지 않은 레보시멘단으로 배설됩니다. 순환 대사산물 OR-1855 및 OR-1896은 천천히 형성되고 제거됩니다. OR-1855 및 OR-1896의 최고 혈장 농도는 레보시멘단 주입 종료 후 약 2일 후에 도달합니다. 대사 산물의 반감기는 약 75-80시간입니다. 레보시멘단, OR-1855 및 OR-1896의 활성 대사산물은 접합 또는 신장 여과를 거쳐 주로 소변으로 배설됩니다.

잠재적인 상호 작용은 예측할 수 없습니다.

특수 인구:

어린이들: Simdax는 18세 미만의 어린이 및 청소년에게 Simdax를 사용한 경험이 매우 제한적이므로 어린이에게 투여해서는 안 됩니다. 제한된 데이터에 따르면 어린이(3개월에서 6세)의 단일 투여 후 Simdax의 약동학은 성인과 유사합니다. 활성 대사 산물의 약동학은 소아에서 조사되지 않았습니다. (섹션 5.2, 약동학, 섹션 4.4, 사용에 대한 특별 경고 및 예방 조치 참조).

신장장애: 심부전이 없는 다양한 정도의 신장장애를 가진 피험자를 대상으로 심탁스의 약동학이 연구되었습니다. Simdax에 대한 노출은 경증에서 중등도의 신장장애가 있는 피험자와 혈액투석을 받는 피험자에서 유사했지만 Simdax에 대한 노출은 중증의 신장장애가 있는 피험자에서 약간 낮을 수 있습니다.

건강한 피험자에 비해 심탁스의 결합되지 않은 분획은 약간 증가한 것으로 나타났고, 대사 산물(OR-1855 및 OR-1896)의 AUC는 중증 신장장애가 있는 피험자와 혈액투석을 받는 환자에서 최대 170% 더 높았다. OR-1855 및 OR-1896의 약동학에 대한 경증 및 중등도 신장 손상의 영향은 중증 신장 손상의 영향보다 적을 것으로 예상됩니다.

Simdax는 투석할 수 없습니다. OR-1855 및 OR-1896은 투석 가능하지만 투석 클리어런스는 낮고(약 8-23mL/min) 이러한 대사 산물에 대한 전체 노출에 대한 4시간 투석 세션의 순 효과는 작습니다. (섹션 5.2, 약동학, 섹션 4.4, 사용에 대한 특별 경고 및 주의사항, 섹션 4.3, 금기 참조).

간 장애: 경증 또는 중등도의 간경변증이 있는 피험자와 건강한 피험자에서 Simdax의 약동학 또는 단백질 결합의 차이는 발견되지 않았습니다. Simdax, OR-1855 및 OR-1896의 약동학은 OR-1855 및 OR-1896의 제거 반감기가 약간 연장된다는 점을 제외하고는 건강한 피험자와 중등도 간 장애(Child-Pugh Class B)가 있는 피험자 간에 유사합니다. 중등도의 간장애가 있는 피험자에서. (섹션 5.2, 약동학, 섹션 4.4, 사용에 대한 특별 경고 및 주의사항, 섹션 4.3, 금기 참조).

집단 약동학 분석: 인구 분석은 Simdax의 약동학에 대한 연령, 민족적 기원 또는 성별의 영향을 나타내지 않았습니다. 그러나 동일한 분석에서는 분포의 부피와 총 청소율이 무게에 의존한다는 것을 밝혔습니다.

5.3 전임상 안전성 데이터

Simdax는 2,800명 이상의 심부전 환자를 대상으로 한 임상 시험에서 평가되었습니다. ADHF 치료에 대한 Simdax의 효능 및 안전성은 다음 무작위 배정, 이중 맹검, 다국적 임상 시험에서 평가되었습니다.

리바이브 프로그램

리바이브 I

100명의 ADHF 환자를 대상으로 한 이중 맹검, 위약 대조 파일럿 연구에서

24시간 동안 Simdax를 주입했으며, 위약과 표준 치료에 대한 임상 종합 평가변수로 측정된 유익한 반응이 Simdax 치료 환자에서 관찰되었습니다.

리바이브 II

600명의 환자를 대상으로 10분 동안 6-12 μ g/kg의 부하 용량을 투여한 후 프로토콜을 시행한 이중 맹검, 위약 대조 중추 연구

레보시멘단을 최대 24시간 동안 0.05-0.2 μ g/kg/분으로 단계적으로 적정하여 정맥주사 이뇨제 치료 후에도 호흡곤란을 유지한 ADHF 환자의 임상 상태에 이점을 제공했습니다.

REVIVE 임상 프로그램은 ADHF 치료에서 레보시멘단과 표준 치료의 효과를 위약과 표준 치료와 비교하도록 설계되었습니다.

포함 기준에는 ADHF로 입원한 환자, 지난 12개월 이내에 좌심실 박출률이 35% 이하, 안정 시 호흡곤란이 포함되었습니다. 정맥내 밀리논을 제외한 모든 기준 요법이 허용되었습니다. 제외 기준에는 심실 유출로의 심각한 폐쇄, 심인성 쇼크, 수축기 혈압 $\leq$ 90mmHg 또는 분당 심박수 $\geq$ 120비트(최소 5분 동안 지속) 또는 기계적 환기 요구 사항이 포함되었습니다.

1차 평가변수의 결과는 다음 세 시점에 걸쳐 임상 상태에 대한 지속적인 이점을 반영하는 임상 복합 평가변수로 측정했을 때 더 적은 비율의 환자가 악화된 것으로 분류된 환자 비율(p-값 0.015)과 함께 더 큰 비율의 환자가 개선된 것으로 분류되었음을 입증했습니다. 6시간 24시간 5일. B형 나트륨 이뇨 펩티드는 24시간 및 5일 동안 위약 및 표준 치료에 비해 유의하게 감소했습니다(pvalue=0.001).

Simdax 그룹은 통계적으로 유의하지는 않지만 90일에 대조군에 비해 사망률이 약간 더 높았습니다(15% 대 12%). 사후 분석에서는 기준선에서 수축기 혈압 < 100 mmHg 또는 이완기 혈압 < 60 mmHg를 사망 위험을 증가시키는 요인으로 식별했습니다.

생존하다

레보시멘단과 도부타민을 비교한 이중 맹검, 이중 더미, 병렬 그룹, 다기관 연구에서 정맥 이뇨제 또는 혈관 확장제에 대한 부적절한 반응 후 추가 치료가 필요한 ADHF 환자 1327명의 180일 사망률을 평가했습니다. 환자 집단은 일반적으로 REVIVE II 연구의 환자와 유사했습니다. 그러나 이전에 심부전의 병력이 없는 환자(예: 급성 심근경색증)와 기계적 환기가 필요한 환자가 포함되었습니다. 약 90%의 환자가 휴식 시 호흡곤란으로 인해 시험에 참가했습니다.

SURVIVE의 결과는 180일째 모든 원인으로 인한 사망률에서 레보시멘단과 도부타민 사이에 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았습니다{위험 비율 = 0.91(95% CI [0.74, 1.13] p-값 0.401)}. 그러나 레보시멘단의 경우 5일째 사망률에서 수치적 이점이 있었습니다(4% 레보시멘단 대 6% 도부타민). 이러한 이점은 31일 동안 지속되었으며(12% 레보시멘단 대 14% 도부타민) 기본 베타 차단제 요법을 받은 개인에서 가장 두드러졌습니다. 두 치료군에서 기준 혈압이 낮은 환자는 더 높은 비율을 경험했습니다.

기준 혈압이 높은 사람들보다 사망률이 높습니다.

리도

레보시멘단은 용량 의존적으로 심박출량과 일회박출량을 증가시킬 뿐만 아니라 폐에서 용량 의존적으로 감소하는 것으로 나타났습니다.

모세관 쐐기 압력, 평균 동맥압 및 총 말초 저항.

이중 맹검 다기관 시험에서 중증 저박출 심부전 환자 203명(박출률 ≤ 0.35 , 심장 지수 < 2.5 L/min/m², 폐 모세관 쐐기 압력(PCWP) > 15 mmHg) 및 수축성 지지가 필요한 경우 레보시멘단(10분에 걸쳐 24 μ g/kg의 부하 용량 후 0.1-0.2 μ g/kg/min의 연속 주입) 또는 도부타민(5- 24시간 동안 10 μ g/kg/분). 심부전의 병인은 환자의 47%에서 허혈성이었고; 45%는 특발성 확장성 심근병증이 있었습니다. 환자의 76%는 휴식 시 호흡곤란이 있었습니다. 주요 제외 기준은 수축기 혈압 90mmHg 미만 및 심박수 분당 120회 이상이었습니다. 1차 평가변수는 다음과 같은 심박출량의 증가였습니다. $\geq 30\%$ 및 PCWP 동시 감소 ≥ 24 시간에 25%. 이는 레보시멘단 치료 환자의 28%에서 도달한 반면 도부타민 치료 후 환자의 15%에서 도달했습니다($p=0.025$). 증상이 있는 환자의 68%는 레보시멘단 치료 후 호흡곤란 점수가 개선된 반면 도부타민 치료 후에는 59%가 개선되었습니다. 피로 점수의 개선은 레보시멘단과 도부타민 치료 후 각각 63%와 47%였습니다. 모든 원인으로 인한 31일 사망률은 레보시멘단의 경우 7.8%, 도부타민 치료 환자의 경우 17%였습니다.

리슬란

주로 안전성을 평가하기 위해 수행된 추가 이중 맹검 다기관 시험에서 급성 심근경색 후 대상성 없는 심부전 환자 중 수축성 지지가 필요한 것으로 평가된 504명의 환자를 6시간 동안 레보시멘단 또는 위약으로 치료했습니다. 저혈압과 허혈의 발생률은 치료군 간에 유의한 차이가 없었다.

LIDO 및 RUSSLAN 시험의 후향적 분석에서 최대 6개월까지 생존에 대한 부작용은 관찰되지 않았습니다.

6. 제약 분야

6.1 부형제 목록

포비돈, 구연산 및 무수 에탄올.

6.2 비호환성

자료 없음.

6.3 유통 기한

제조일로부터 24개월.

6.4 보관 시 특별한 주의사항 2시에 저장영형-8영형C. 냉

장 보관하십시오. 얼지 마십시오.

농축액의 색은 보관 중 주황색으로 변할 수 있으나 효능의 손실은 없으며 보관 지침을 따랐다면 표시된 사용 기한까지 제품을 사용할 수 있습니다.

6.5 용기의 성질 및 내용물

레보시멘단 2.5mg/mL 농축액은 5mL 및 10mL 바이알로 제공됩니다.

- 2.5mg 레보시멘단/mL를 함유하는 8 또는 10mL 유형 I 유리 바이알.
- 플루오로폴리머 코팅이 된 클로로부틸 또는 브로모부틸 고무 마개

팩 크기

- 5mL의 1, 4, 10 바이알
- 10 mL의 1, 4, 10 바이알

모든 팩 크기가 판매되는 것은 아닙니다.

6.6 폐기(및 기타 취급)에 대한 특별 예방 조치 자료 없음.

7.진료 일정

처방약.

8.스폰서

Pharmacy Retailing(NZ) 의료 물류
로 제한된 거래 58 Richard Pearse
Drive
에어포트 오크스
뉴질랜드 오크랜드

9.최초 승인 날짜 2010년 3월 29일

10.본문 개정일 2021년 12월 10일

변경 사항 요약표

섹션이 변경됨	새로운 정보 요약
모든 섹션 수정됨	SPC 스타일 형식으로 업데이트
4.5	정맥 내 혈관 작용 약물 상호 작용 추가
4.5, 5.2	사이토크롬에 관한 정보 추가
4.9	"아드레날린"을 "노르아드레날린"으로 바꾸는 인쇄상의 오류