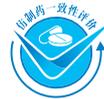




核准日期：2023年06月21日
修改日期：2023年09月07日

护佑® 扬子江® 坦贝乐®



左西孟旦注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用
警示语：请严格按照说明书中的配制方法和用法用量使用本品。

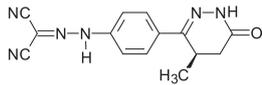
【药品名称】

通用名称：左西孟旦注射液
英文名称：Levosimendan Injection
汉语拼音：Zuoximengdan Zhusheyey

【成份】

本品活性成份为左西孟旦。
化学名称：(R)-[[4-(1,4,5,6-四氢-4-甲氧基-6-氧代-3-吡嗪基)苯基]-亚胍基]-丙二腈

化学结构式：



分子式：C₁₄H₁₄N₄O
分子量：280.28

辅料：聚维酮 C12、无水枸橼酸、无水乙醇。

【性状】

本品为黄色至橙黄色或橙色的澄明液体。

【适应症】

本品适用于传统治疗疗效不佳，并且需要增加心肌收缩力的急性失代偿心力衰竭(ADHF)的短期治疗。

【规格】

5ml:12.5mg

【用法用量】

本品仅用于住院患者，应当在有适当医疗监测设备并且具有阳性肌力药物应用经验的医院用药。

本品在给药前需稀释。本品仅用于静脉输注，可通过外周或中央静脉输注给药。治疗剂量和持续时间应根据患者的一般情况和临床表现进行调整。

治疗的初始负荷剂量为 6~12 μg/kg，时间应大于 10 分钟，之后应持续输注 0.1 μg/kg/min(见表 1、2)。对于同时应用血管扩张剂和/或阳性肌力药物的患者，治疗初期的推荐负荷剂量为 6 μg/kg。较高的负荷剂量会产生较强的血流动力学效应，并可能伴有暂时的不良反应发生率升高。在负荷剂量给药时以及持续给药开始 30~60 分钟内，应观察患者的反应，如反应过度(低血压、心动过速)，应将输注速率减至 0.05 μg/kg/min 或停止给药。如初始剂量耐受性好且需要增强血流动力学效应，则输注速率可增至 0.2 μg/kg/min。

对处于急性失代偿期的严重慢性心衰患者，持续给药时间通常为 24 小时。在左西孟旦停药后，未发现耐药和反弹现象。血流动力学效应至少可维持 24 小时，停药后，此效应可能持续 9 天。

重复使用左西孟旦的经验有限。联合其他血管活性药物包括阳性肌力药物(地高辛除外)的使用经验也是有限的，与血管活性药物联合应用时需较低的负荷剂量(6 μg/kg)。

使用前，应观察稀释液中是否含有微粒杂质和变色情况。稀释后的左西孟旦输液单独输注。输液配制后应在 24 小时内使用。

0.025mg/ml 输液的配制方法：将 5ml 左西孟旦注射液与 500ml 5% 葡萄糖注射液混合；

0.05mg/ml 输液的配制方法：将 10ml 左西孟旦注射液与 500ml 5% 葡萄糖注射液混合。

表 1. 0.05mg/ml 左西孟旦输液的负荷剂量以及维持剂量时的输注速率

患者体重 (kg)	负荷剂量输注时间应不小于 10 分钟 (ml/h)		持续输注速率 (ml/h)		
	6 μg/kg	12 μg/kg	0.05 μg/kg/min	0.1 μg/kg/min	0.2 μg/kg/min
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

表 2. 0.025mg/ml 左西孟旦输液的负荷剂量以及维持剂量时的输注速率

患者体重 (kg)	负荷剂量输注时间应不小于 10 分钟 (ml/h)		持续输注速率 (ml/h)		
	6 μg/kg	12 μg/kg	0.05 μg/kg/min	0.1 μg/kg/min	0.2 μg/kg/min
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

治疗的监测：

治疗过程中必须对心电图、血压、心率进行监测，同时测定尿量。对这些参数的监测应持续到输注结束后至少 3 天或直到患者临床症状较为稳定。对于轻、中度肾功能损害或轻、中度肝功能损害的患者，建议至少监测 5 天。

肾功能损害患者：轻、中度肾功能损害患者要谨慎使用本品，对于严重肾功能损害(肌酐清除率 < 30ml/min) 的患者应禁用。

肝功能损害患者：轻、中度肝功能损害患者要谨慎使用本品，但无需调整剂量，对于严重肝功能损害的患者应禁止使用。

下列药物可与左西孟旦同时使用(但不可混合输注)：

咪唑米 10mg/ml
地高辛 0.25mg/ml
硝酸甘油 0.1mg/ml

【不良反应】

在 ADHF 的安慰剂对照临床试验中(REVIVE)，53% 的患者出现不良反应，其中最常见不良反应为室性心动过速、低血压和头痛。

在 ADHF 的多巴酚丁胺对照临床试验中(SURVIVE)，18% 的患者出现不良反应，其中最常见的不良反应为室性心动过速、房颤、低血压、室性早搏、心动过速和头痛。

REVIVE I、REVIVE II、SURVIVE、LIDO、RUSLAN、300105 以及 3001024 临床试验中 1% 或更多患者出现的不良反应见表 3。如果任何特定不良反应在一项临床试验中的发生率高于其他临床试验，则应列出更高发生率。

根据器官系统分类及发生率，列出了至少为可能与左西孟旦相关的不良事件，发生频率分类的定义如下：十分常见(≥1/10)，常见(≥1/100，<1/10)。

表 3. 不良反应总结(综合 SURVIVE、REVIVE 以及 LIDO/RUSLAN/300105/3001024 临床研究)

系统/器官	常见 (≥1/100, <1/10)	十分常见 (≥1/10)
代谢和营养系统	低钾血症	
精神系统	失眠	
神经系统	头晕	头痛
心脏	房颤 心动过速 室性早搏 心衰 心肌缺血 早搏	室性心动过速
血管系统		低血压
胃肠系统	恶心 便秘 腹泻 呕吐	
其他	血红蛋白减少	

上市后不良反应：

已有患者使用左西孟旦注射液后发生心室颤动的临床报告。

【禁忌】

- 对左西孟旦或其它任何辅料过敏的患者。
- 严重低血压和心动过速的患者。
- 显著影响心室充盈和/或射血功能的机械性阻塞性疾病的患者。
- 严重肝、肾(肌酐清除率 < 30ml/min) 功能损害的患者。
- 有尖端扭转型室性心动过速(TdP) 病史的患者。

【注意事项】

1. 左西孟旦初期的血流动力学效应可能引起收缩压和舒张压的降低，因此，对于基础收缩压或舒张压较低的患者，或存有低血压风险的患者应谨慎使用，推荐使用较保守的剂量范围，应根据患者的自身状况和反应来调整剂量和用药时间。

2. 左西孟旦用药前应纠正严重的血容量减少症状，如果出现血压或心率过度变化，应降低输注速率或停止输注。

3. 左西孟旦血流动力学效应确切的持续时间尚未确定，一般持续 7~10 天。部分归因于活性代谢物的存在，其在停止输注后 48 小时达到最大血药浓度。输注结束后，无创监测至少应持续 4~5 天，监测应持续至血压降到最低值并开始升高。如果出现血压持续下降的迹象则需监测 5 天以上，如果患者的临床症状稳定，监测期可少于 5 天。轻中度肾功能损害和肝功能损害患者需要延长监测期。

4. 由于肾功能损害患者体内活性代谢物消除的数据有限，因此左西孟旦在用于有轻、中度肾功能损害的患者时应特别谨慎，肾功能损害可能会导致活性代谢物浓度增加，从而引起更明显、更持久的血流动力学效应。严重肾功能损害(肌酐清除率 < 30ml/min) 患者禁止使用本品。用于轻中度肾功能损害的患者时要特别谨慎，肝功能损害可能导致活性代谢物暴露时间延长，从而引起更明显、更持久的血流动力学效应。严重肝功能损害患者禁止使用本品。

5. 本品可能会引起血钾浓度的降低，因此在用药前应纠正患者的血钾浓度异常且在治疗中应监测血钾浓度。与其它治疗心衰药物同时应用时，输注左西孟旦可能会引起血红蛋白和红细胞压积降低，因此缺血性心脏病合并贫血的患者应谨慎使用。

6. 心动过速、房颤伴有室率增快或致命性心律失常的患者应谨慎使用本品。

7. 重复使用左西孟旦注射液的经验有限；左西孟旦与其他血管活性药物包括阳性肌力药物(地高辛除外) 联合使用的经验有限。应对患者进行获益风险评估后确定用药方案。

8. 对于冠状动脉缺血性疾病、任何原因的长 QTc 间期患者，或同时使用延长 QTc 间期药物的患者，应谨慎使用本品，并应进行心电图监测。

9. 尚未进行左西孟旦用于心源性休克的研究。没有以下疾病使用左西孟旦注射液的信息：限制性心肌病、肥厚型心肌病、严重二尖瓣关闭不全、心肌梗裂、心脏阻塞、右心室心肌梗死。

10. 由于用于儿童和 18 岁以下青少年的经验非常有限，因此，左西孟旦注射液不能用于儿童。

11. 左西孟旦注射液用于术后心衰、待进行心脏移植的严重心衰患者的经验较少。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

左西孟旦尚无用于孕妇的经验。动物实验表明左西孟旦对胎儿形成期有毒性，因此孕妇使用时应权衡利弊后再使用。

扬子江药业集团 四川海蓉药业有限公司 上市许可持有人
广州海瑞药业有限公司 生产企业

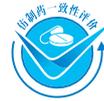


尺寸：260×200mm
识别码：正面59#，反面60#

20mm



护佑 扬子江® 坦贝乐®



左西孟旦注射液说明书

目前尚不知左西孟旦是否在人乳中有排泄。大鼠的研究表明左西孟旦在母乳中有排泄，因此正在接受左西孟旦治疗的妇女不可哺乳。

【儿童用药】

本品不能用于儿童或18岁以下青少年。

【老年用药】

老年患者使用，无须调整剂量。

【药物相互作用】

由于左西孟旦有引起低血压的风险，与其他血管活性药物同时输注时应谨慎。同时使用左西孟旦和地高辛的患者，未发现药代动力学的相互影响。使用β-受体阻滞剂的患者同时使用左西孟旦不影响疗效。健康志愿者同时使用左西孟旦与单硝酸异山梨酯时发生体位性低血压的反应明显增强。

【药物过量】

左西孟旦过量使用会导致低血压和心动过速。在左西孟旦注射液临床试验中，使用升压药(如：充血性心衰的患者用多巴胺，心脏手术后的患者用肾上腺素)已成功治疗左西孟旦引起的低血压。心脏充盈压过度下降可能会降低患者对本品的反应，可通过静脉补液治疗。高剂量($>0.4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)和输注超过24小时，可使心率加快，有时会出现QTc间期延长。一旦发生药物过量，应立即进行心电图连续监测、重复检测血清电解质和有创血流动力学监测。本品过量会导致血浆中活性代谢物浓度升高，可能会导致对心率的影响更明显和更持久，因此需相应地延长监测期。

【临床试验】

已在2800多例心衰患者的临床试验中对左西孟旦注射液进行了评价。下列随机、双盲、国际多中心临床试验评估了该药治疗ADHF的有效性和安全性：

REVIVE 试验

REVIVE I

在一项纳入了100例ADHF患者的双盲、安慰剂对照的初步研究中，通过临床复合终点评估表明，在标准治疗基础上，接受静脉输注24小时左西孟旦治疗患者获益优于安慰剂治疗患者。

REVIVE II

在一项纳入了600例患者的双盲、安慰剂对照的关键性临床研究中，静脉输注左西孟旦(负荷剂量为6-12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，时间为10分钟，之后以0.05-0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 剂量持续输注至24小时)使利尿剂静脉给药后仍有呼吸困难的ADHF患者得到了临床获益。

REVIVE 临床试验旨在比较左西孟旦加标准治疗与安慰剂加标准治疗在ADHF治疗中的疗效。入选标准：ADHF住院患者，在之前12个月内左心室射血分数 $<35\%$ ；静息时呼吸困难。除静脉注射利尿剂外，允许其他的基础治疗。排除标准：严重心室流出道梗阻；源性性休克；收缩压 $<90\text{mmHg}$ ；心率 >120 次/分(持续至少5分钟)；需进行机械通气治疗。主要终点结果表明，通过3个时间点(6小时、24小时和5天)的临床复合终点指标对患者临床状态获益进行评估显示，较大比例患者归为“改善”类型，而较小比例患者归为“恶化”类型($P=0.015$)。在24小时和5天内，与安慰剂加标准治疗组比较，左西孟旦加标准治疗组B型利钠肽(BNP)显著降低($P=0.001$)。与对照组比较，左西孟旦组90天的死亡率略高(10% vs. 12%)，但差异无统计学意义。事后分析显示，基线收缩压 $<100\text{mmHg}$ 或舒张压 $<60\text{mmHg}$ 是增加死亡率的因素。

SURVIVE

一项在1327例给予静脉注射利尿剂或血管扩张剂疗效不佳的ADHF患者中进行的双盲、双模拟、平行对照、多中心的临床研究，比较了左西孟旦与多巴酚丁胺给药后180天的死亡率。该项研究的患者人群与REVIVE II研究的患者人群总体上相似，但包括了既往无心衰病史的患者(如急性心肌梗死)以及需要机械通气的患者，其中大约90%的患者有静息时呼吸困难。

SURVIVE 结果没有证实左西孟旦与多巴酚丁胺给药后180天的全因死亡率之间的差异具有统计学意义($HR=0.91$ ；95%CI: 0.74 ~ 1.13； $p=0.401$)。但在给药后5天左西孟旦组在死亡率方面有优势(左西孟旦组4%，多巴酚丁胺组6%)，且该优势一直持续到第31天(左西孟旦组12%，多巴酚丁胺组14%)，尤其是在接受β-受体阻滞剂基础治疗的患者中更加明显。两个治疗组中，基线血压低的患者死亡率高于基线血压高的患者。

LIDO

左西孟旦增加心输出量，每搏输出量的作用呈剂量依赖性，降低肺毛细血管楔压(PCWP)、平均动脉压、总外周血管阻力的作用也呈剂量依赖性。

在一项双盲多中心的临床试验中，203例严重低输出量性心力衰竭(射血分数 ≤ 0.35 ，心脏指数 $<2.5\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ ，PCWP $>15\text{mmHg}$)且需要增加心肌收缩力的患者，持续24小时静脉输注左西孟旦(初始负荷剂量为24 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，时间大于10分钟，之后持续输注0.1-0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)或多巴酚丁胺(5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)。其中，47%的患者有缺血性心力衰竭，45%的患者有原发性扩张型心肌病(IDCM)，76%的患者有静息时呼吸困难。主要排除标准包括收缩压 $<90\text{mmHg}$ 和心率 >120 次/分。左西孟旦组28%的患者达到主要终点(24小时的心输出量增加 $\geq 30\%$ 且PCWP降低 $\geq 25\%$)，而多巴酚丁胺组为15%($p=0.025$)。左西孟旦组68%的患者呼吸困难症状得到改善，而多巴酚丁胺组为59%。左西孟旦组和多巴酚丁胺组患者疲劳症状改善率分别为63%和47%。左西孟旦组31天的全因死亡率为7.8%，多巴酚丁胺组为17%。

RUSSLAN

在一项进一步的双盲多中心临床试验中，评价了504例急性心肌梗死后失代偿心力衰竭且需要增强心肌收缩力的患者给予左西孟旦或安慰剂治疗6小时后的安全性。两治疗组间的低血压和心肌缺血发生率无明显差异。

LIDO 和 RUSSLAN 试验的回顾性分析，未发现对患者6个月生存期的不良影响。

【药理毒理】

药理作用

左西孟旦是钙增敏剂，以钙离子浓度依赖的方式与心肌肌钙蛋白C结合而产生正性肌力作用，增强心肌收缩力，但并不影响心室舒张，同时可通过使ATP敏感的 K^+ 通道(K_{ATP})开放舒张血管，舒张冠状动脉阻力和静脉容量血管，改善冠脉的血流供应。

毒理研究

遗传毒性：

左西孟旦 Ames 试验、小鼠体内微核试验均为阴性；小鼠淋巴瘤 tk 基因突变试验中，左西孟旦 50-90 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (不代谢活化)或 75-90 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (代谢活化)可诱导染色体畸变；人外周血淋巴细胞染色体畸变试验中，左西孟旦 18.85-49.15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (不代谢活化)或 76.8-105.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (代谢活化)可诱导染色体畸变。

生殖毒性：

雄性大鼠从交配前71天至交配成功，经口给予左西孟旦1、5和20mg/kg，雌性大鼠从交配前15天至妊娠第7天，经口给予左西孟旦0.3、1和2mg/kg，未见对雄性大鼠的生育力影响；未见对雌性大鼠交配行为、生育和发情周期的影响；左西孟旦2mg/kg(相当于人体24小时初始+持续给药最大剂量的1.1倍)时，雌性大鼠的黄体数、胚胎植入数量减少，早期重吸收、死胎数增加。

大鼠妊娠第6天至第15天，经口给予左西孟旦1、6和40mg/kg，胎仔可见骨骼化延迟。

兔妊娠第6天至第19天，经口给予左西孟旦1、5和25mg/kg(相当于人体24小时初始+持续给药最大剂量的1.1-26.9倍)，胎仔可见骨骼化程度降低或发育异常。

大鼠妊娠第7天至哺乳期第20天，经口给予左西孟旦1、5和20mg/kg，未见对幼仔神经行为发育、生育力的影响；左西孟旦20mg/kg可见幼仔骨骼化程度降低。

【药代动力学】

一般药代动力学：

左西孟旦的药代动力学在临床治疗剂量范围(0.05-0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)内呈线性关系。

分布

左西孟旦的分布容积(V_{ss})约为0.2L/kg，97-98%的左西孟旦与血浆蛋白结合，主要是白蛋白。活性代谢产物OR-1855和OR-1896的蛋白结合率分别为39%和42%。

代谢

左西孟旦可完全代谢，以原形从尿和粪便中排泄量可忽略不计。主要通过与环化或N-乙酰化的半胱氨酸甘氨酸和半胱氨酸结合而代谢。约5%在肠道代谢还原成氨基吡啶酮(OR-1855)，其再吸收后通过N-乙酰基转移酶代谢为活性代谢产物OR-1896。乙酰化水平由遗传决定。快速乙酰化者的活性代谢物OR-1896的浓度略高于慢乙酰化者。然而，这对于推荐剂量范围的临床血流动力学效应无影响。

左西孟旦给药后在体循环中可检测到较高水平的代谢物为OR-1855和OR-1896。这些代谢产物在体内通过乙酰化和去乙酰化代谢途径达到平衡状态。这代谢途径是由一种多肽酶N-乙酰基转移酶2(NAT-2)调控的。在慢乙酰化中，OR-1855是主要的代谢产物，而在快速乙酰化中OR-1896为主要的代谢产物。但在慢速和快速乙酰化者中，两种代谢物暴露的总量一致，且其血流动力学效应无差异。这些代谢产物可延长血流动力学效应(在本品输注24小时停药后可持续7-9天)。

体外研究表明，在推荐治疗剂量下，左西孟旦、OR-1855及OR-1896对CYP1A2、CYP2A6、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1或CYP3A4酶无抑制作用。此外，左西孟旦对CYP1A1酶无抑制作用，OR-1855和OR-1896对CYP2C9酶无抑制作用。与华法林、非洛地平、伊曲康唑在人体中的药物相互作用研究结果表明，左西孟旦对CYP3A4及CYP2C9无抑制作用，且左西孟旦的代谢不会受到CYP3A抑制剂的抑制。

消除与排泄

清除率约为3.0ml/min/kg，半衰期约为1小时，其中54%经尿液排泄，44%经粪便排泄，大于95%的药物在一周内被排泄。左西孟旦以原形经尿液排出量可忽略($<0.05\%$)。循环代谢产物OR-1855及OR-1896形成和消除缓慢，血浆浓度达峰时间约为静注结束后2天，半衰期约为75-80小时，二者通过结合作用或肾过滤的方式，主要经尿液排出体外。

特殊人群：

儿童：左西孟旦禁止用于儿童。有限的数据显示，左西孟旦单次给药后，3个月-6岁儿童的体内药代动力学与成人相似。目前尚没有儿童中进行活性代谢产物的药代动力学研究。

肾功能损害患者：在有不同程度的肾功能损害但不伴有心衰的受试者中进行了左西孟旦的药代动力学研究。在轻、中度肾功能损害受试者以及接受血液透析的受试者中左西孟旦的暴露量相似，而在重度肾功能损害受试者中左西孟旦的暴露量稍低。

与健康受试者相比，在严重肾功能损害受试者及接受血液透析的受试者中，未结合的左西孟旦稍高，活性代谢物(OR-1855和OR-1896)的AUCs高达170%。轻、中度肾功能损害对OR-1855和OR-1896的药代动力学影响预计会小于重度肾功能损害。

左西孟旦无法通过透析清除。OR-1855及OR-1896可以通过透析清除，但清除率较低(约8-23ml/min)，4小时透析期对这些代谢产物总体暴露量的影响较小。

肝功能损害患者：轻、中度肝硬化受试者与健康受试者相比，未发现左西孟旦药代动力学或蛋白结合的差异。除OR-1895和OR-1896的清除半衰期在中度肝功能损害(Child-Pugh B)受试者中稍有延长外，左西孟旦、OR-1855及OR-1896在健康受试者和中度肝功能损害受试者中的药代动力学相似。

用人群分析结果表明，年龄、种族和性别对左西孟旦的药代动力学无影响。但是左西孟旦的分布容积和总清除率与体重相关。

【贮藏】遮光，密闭，2-8℃保存，不得冷冻。

【包装】

中硼硅玻璃管制注射剂瓶+注射液用乙烯-四氟乙烯共聚物覆膜氯化丁基橡胶塞(溴化)包装，1瓶/盒，10瓶/盒。

【有效期】

24个月

【执行标准】

国家药品监督管理局药品注册标准 YBH06152023

【批准文号】

国药准字 H20233743

【上市许可持有人】

名称：扬子江药业集团四川海蓉药业有限公司

注册地址：四川省成都市都江堰市彩虹大道南段802号

邮政编码：611830

电话号码：400-988-1999

传真号码：028-87229666

网址：www.schairong.com

【生产企业】

企业名称：扬子江药业集团广州海瑞药业有限公司

生产地址：广州高新技术产业开发区广州科学城香山路31号

邮政编码：510663

电话号码：400-988-1999

传真号码：020-32075005

网址：www.yangzijiang.com