

核准日期: 2020.02.20
修改日期: 2020.03.20

依达拉奉注射液说明书

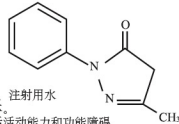
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称: 依达拉奉注射液
英文名称: Etlaravone Injection
汉语拼音: Yidalafeng Zhusheyey

【成份】

本品主要成份为依达拉奉。
化学名称: 3-甲基-1-苯基-2-吡啶啉-5-酮
化学结构式:



分子式: C₁₀H₉N₂O
分子量: 174.20

辅料: 亚硫酸氢钠、氯化钠、枸橼酸、氢氧化钠、磷酸、注射用水

【性状】

本品为无色至微黄色(或微黄绿色)的澄明液体。

【适应症】

用于改善急性脑梗死所致的神经症状、日常生活活动能力和功能障碍。

【规格】

10ml:15mg

【用法用量】

静脉滴注。一次 30mg, 临用前加入适量生理盐水中稀释后静脉滴注, 30 分钟内滴完。每日两次, 14 日为一个疗程。尽可能在发病后 24 小时内开始给药。

【不良反应】

据日本临床病例 569 例观察, 26 例 (4.57%) 出现不良反应。主要表现为肝功能异常 16 例 (2.81%), 皮疹 4 例 (0.70%)。569 例中临床检测值异常变化的有 122 例 (21.4%), 主要是 AST 上升 7.71% (43/558), ALT 上升 8.23% (46/559) 等肝功能检测值异常。

【严重不良反应】

1. 急性肾功能衰竭(程度不明) 用药过程中进行多次肾功能检测并密切观察, 出现肾功能低下表现或尿量等症时, 停止用药并正确处理。

2. 肝功能异常、黄疸(均程度不明) 伴有 AST、ALT、ALP、γ-GTP、LDH 上升等肝功能异常和黄疸, 用药过程中需检测肝功能并密切观察, 出现异常情况, 停止给药并正确处理。

3. 血小板减少(程度不明) 有血小板减少表现, 用药过程中需密切观察, 出现异常情况, 停止给药并正确处理。

4. 弥漫性血管内凝血(DIC)(程度不明) 可出现弥漫性血管内凝血的表现, 用药过程中定期检测, 出现疑为弥漫性血管内凝血的实验室表现和临床症状时, 停止给药并进行正确处理。

【其他不良反应(发生率)及主要表现为】

1. 过敏症 (0.1% ~ 5%); 主要表现为皮疹、潮红、肿胀、疱疹、痒痒感;

2. 白细胞系统 (0.1% ~ 5%); 主要表现为红细胞减少、白细胞增多、白细胞减少、红细胞压积减少、血红蛋白减少、血小板增加、血小板减少;

3. 注射部位 (0.1% ~ 5%); 主要表现为注射部位皮疹、红肿;

4. 肝脏(发生率 > 5%); 主要表现为 AST 升高、ALT 升高、LDH 升高、ALP 升高、γ-GTP 升高;

5. 肾脏(发生率 0.1% ~ 5%); 总胆红素升高、尿酸原阳性、胆红素尿;

6. 消化系统 (0.1% ~ 5%); 主要表现为 BUN 升高, 血清尿酸升高, 血清尿酸下降, 蛋白尿、血尿、肌酐升高(程度不明);

7. 其他 (0.1% ~ 5%); 发热、热感、血压升高, 血清胆固醇升高, 血清胆固醇降低, 甘油三酯升高, 血清总蛋白减少, CK (CPK) 降低, 血清钾下降, 血清钙下降。

【禁忌】

1. 重度肾功能衰竭的患者(有致肾功能衰竭加重的可能)。

2. 既往对本品有过敏史的患者。

【注意事项】

1. 轻、中度肾功能损害的患者慎用(有致肾功能衰竭加重的可能)。

2. 肝功能损害者慎用(有致肝功能衰竭加重的可能)。

3. 心脏病患者慎用(有致心脏病加重的可能, 或可能伴有肾功能不全)。

4. 高龄患者慎用。据日本厚生劳动省 2002 年 10 月 28 日安全性通报, 该产品在日本上市销售 15 个月内, 累计使用患者约 146, 000 人, 发生加重急性肾功能不全或肾功能衰竭病例报告 29 例(约占 0.02%), 其中 12 人死亡, 分别是 50 ~ 60 岁 1 人、70 ~ 80 岁 3 人、80 ~ 90 岁 7 人、90 岁以上 1 人, 是否与本品的使用有因果关系尚不能确认; 自此安全性通报后, 未再见到类似报道。建议临床使用本品时应患者的肾功能进行密切观察, 在给药过程中进行多次肾功能检测, 出现肾功能下降的表现或尿量等症的情况下, 立即停止给药, 进行适当处理, 尤其针对年龄高于 80 岁的患者, 应特别注意。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

1. 孕妇或有妊娠可能的妇女禁用本品(尚不能确定关于妊娠期给药的安全性)。

2. 哺乳期的妇女禁用。必须应用时, 用药期间应停止哺乳(动物实验中有向乳汁中分布的报告)。

【儿童用药】

儿童不应使用本品(因没有使用经验, 尚不能确定儿童用药的安全性)。

【老年用药】

因老年患者生理机能低下, 出现不良反应时应停止给药并适当处理。一般而言, 高龄患者(80 岁以上)应慎用。

【药物相互作用】

1. 与头孢唑林钠、盐酸哌拉西林钠、头孢唑林钠等抗生素合用时, 有致肾功能衰竭加重的可能, 因此合并用药时需进行多次肾功能检测等观察。

2. 本品原则上必须用生理盐水稀释(与各种含有糖分的输液混合时, 可使依达拉奉的浓度降低)。

3. 不可和高能性的输液、氨基酸制剂混用或由同一通道静滴(混合后可致依达拉奉的浓度降低)。

4. 勿与抗癫痫药(地西洋、苯妥英钠等)混合(产生混浊)。

5. 勿与坎利酸钾混合(产生混浊)。

【药物过量】

未进行该项实验且无可靠参考文献。

【药理毒理】

药理作用: 依达拉奉是一种脑保护剂(自由基清除剂)。临床研究提示 N-乙酰门冬氨酸(NAA)是特异性的存活神经细胞的标志, 脑梗塞发病初期含量急剧减少, 脑梗塞急性期患者给予依达拉奉, 可抑制梗塞期局部脑血流量的减少, 使发病后第 28 天脑中 NAA 含量较甘油对照组明显升高。临床前研究提示, 大鼠在缺血、缺血再灌注后静脉给予依达拉奉, 可阻止脑水肿和脑梗塞的进展, 并缓解所伴随的神经症状, 抑制迟发性神经死亡。机理研究提示, 依达拉奉可清除自由基, 抑制脂质过氧化, 从而抑制脑细胞、血管内皮细胞、神经细胞的氧化损伤。

毒理研究

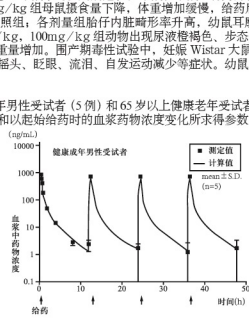
遗传毒性: 依达拉奉 Ames 试验, CHL 染色体畸变试验及小鼠微核试验结果均为阴性。

生殖毒性: 一般生殖毒性试验中, 大鼠给予依达拉奉 3、20、200mg/kg, 20、200mg/kg 组的动物出现尿色橙褐、流泪、流涎和自主活动减少, 体重和食量轻微下降; 200mg/kg 组雌鼠平均性周期延长, 雌鼠、雄鼠生育力降低, 胎仔胸腺残留率升高。致畸敏感期毒性试验中, 妊娠大鼠静脉注射给予依达拉奉 3、30、300mg/kg、300mg/kg 组母鼠胎重下降, 体重增加缓慢, 给药后出现伏卧、步态不稳、自发运动减少、流泪等; 各剂量组雄性胎仔体重及 30mg/kg 组雌性胎仔体重均低于对照组; 各剂量组胎仔内脏畸形率升高, 幼鼠耳廓展开、眼睑开裂、睾丸下垂、阴道开口有延迟阻碍。妊娠新西兰白兔静脉注射给予依达拉奉 3、20、100mg/kg、100mg/kg 组动物出现尿液橙褐色、步态失调、流泪、瞳孔缩小、呼吸异常、后肢麻痹、给药部位充血、水肿、坏死及炎症; 3、100mg/kg 组动物胎盘重量增加。围产期毒性试验中, 妊娠 Wistar 大鼠静脉注射给予依达拉奉 3、20、200mg/kg, 200mg/kg 组动物给药期间, 摄食量下降, 体重增加量降低, 出现摇头、眨眼、流泪、自发运动减少等症。幼鼠出生后 28 天旷场实验结果显示 20、200mg/kg 组幼鼠移动次数增高。

【药代动力学】

据国外文献报道:

健康成年男性受试者(5 例)和 65 岁以上健康老年受试者(5 例), 以 0.5mg/kg 体重剂量, 1 日 2 次, 每次 30 分钟内静脉滴注, 连续给药 2 天后, 血浆中药物浓度的变化和以起始给药时的血浆药物浓度变化所求得参数, 如下图、表所示。



药代参数	健康成年男性受试者 (5 例)	健康老年受试者 (5 例)
C _{max} (ng/ml)	888 ± 171	1041 ± 106
t _{1/2α} (h)	0.27 ± 0.11	0.17 ± 0.03
t _{1/2β} (h)	2.27 ± 0.80	1.84 ± 0.17

(平均值 ± 标准差)

健康成年男性受试者和健康老年受试者两者血浆中药物浓度几乎都同样消失, 没有蓄积性。

血清蛋白结合率 体外试验结果表明: 依达拉奉的人血清蛋白和血清白蛋白结合率分别为 92% 和 89% ~ 91%。

代谢 在健康成年男性受试者和健康老年受试者中的研究结果表明: 依达拉奉在血浆中的代谢物为硫酸结合物、葡萄糖醛酸结合物。在尿中主要代谢物为葡萄糖醛酸结合物、硫酸结合物。

排泄 健康成年男性受试者和健康老年受试者使用本品 1 日 2 次, 每次 0.5mg/kg, 30 分钟内静滴, 连续 2 天给药, 每次给药至 12 小时排泄尿液中含 0.7% ~ 0.9% 原药, 71.0% ~ 79.9% 代谢物。

【贮藏】遮光, 密闭保存。

【包装】中硼玻璃安瓿, 3 支/盒、4 支/盒、5 支/盒、6 支/盒、8 支/盒和 10 支/盒。

【有效期】24 个月

【执行标准】国家药品监督管理局药品标准 YBH00272020

【批准文号】国药准字 H20203037

【生产企业】

企业名称: 山东新华制药股份有限公司

生产地址: 山东省淄博市高新区鲁泰大道 1 号

邮政编码: 255086

电话号码: 0533-2196361

传真号码: 0533-2196365

网址: www.xhzy.com

【药品上市许可持有人】

企业名称: 山东新华制药股份有限公司

注册地址: 淄博市高新技术产业开发区化工区

邮政编码: 255000

电话: 0533-2166666

传真号码: 0533-2184991

网址: www.xhzy.com

301031001A

品名规格	依达拉奉注射液说明书	改版项目	说明书
包装材质		版本号	301031001A
成品尺寸	120mm × 130mm	印刷颜色	(印刷与提供色样有偏差, 以最后印刷稿为准。)
修订日期		字体	

签字及日期

马建华 2020.03.26