

核准日期: 2010年04月14日
修改日期: 2014年06月29日
修改日期: 2015年09月21日
修改日期: 2015年12月01日



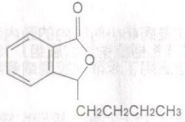
6114

丁苯酞氯化钠注射液说明书

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: 丁苯酞氯化钠注射液
英文名称: Butylphthalide and Sodium Chloride Injection
汉语拼音: Dingbentaili nuanua Zhusheyey
【成份】本品活性成份为丁苯酞, 其化学名称: dl-3-丁基-1(3H)-异苯并呋喃酮。
化学结构式:



分子式: C₁₂H₁₄O₂
分子量: 190.24

辅料: 氯化钠(供注射用)、羟丙基倍他环糊精、注射用水。

【性状】本品为无色的澄明液体。
【适应症】用于急性缺血性卒中患者神经功能缺损的改善。
【规格】100ml: 丁苯酞25mg+氯化钠0.9g。

【用法用量】本品应在发病后48小时内开始给药。静脉滴注, 每日2次, 每次25mg(100ml), 每次滴注时间不少于50分钟, 两次用药时间间隔不少于6小时, 疗程14天。PVC输液器对丁苯酞有明显的吸附作用, 故输注本品时仅允许使用PE或聚丙烯弹性输液器。本品在发病48小时后开始给药的疗效、安全性尚无研究数据。

【不良反应】不良事件
临床试验中, 丁苯酞氯化钠注射液组(n=606)和对照组(n=243)不良事件总体发生率分别为24.59%和26.75%, 研究者判断不良事件与试验药物的关系多为无关或可能无关, 其中, 多形红斑形疹可能与试验药物有关, 未发生与试验药物有关的严重不良事件。发生的不利事件如下:

不良事件名称	丁苯酞氯化钠注射液 (n=606)		对照组 (n=243)	
	例数	发生比例	例数	发生比例
转氨酶异常	20	3.30%	9	3.70%
呼吸道感染	14	2.31%	4	1.65%
症状加重	13	2.15%	3	1.23%
泌尿系感染	8	1.32%	1	0.41%
纤维蛋白原升高	7	1.16%	5	2.06%
心率减慢	6	0.99%	0	0.00%
皮疹	5	0.83%	2	0.82%
腹泻	5	0.83%	0	0.00%
血糖升高	5	0.83%	1	0.41%
再发脑梗	4	0.66%	2	0.82%
头痛	4	0.66%	0	0.00%
便秘后出血	4	0.66%	1	0.41%
心电图改变	4	0.66%	1	0.41%
发热	3	0.50%	2	0.82%
头痛	3	0.50%	0	0.00%
胸闷	3	0.50%	0	0.00%
尿红细胞计数异常	3	0.50%	1	0.41%
尿白细胞计数异常	2	0.33%	1	0.41%
血小板异常	2	0.33%	1	0.41%
便潜血	2	0.33%	0	0.00%
心肌梗塞	2	0.33%	0	0.00%
血脂升高	2	0.33%	0	0.00%
脑疝	2	0.33%	0	0.00%
左侧头部紧张感	1	0.17%	0	0.00%
困倦思睡	1	0.17%	0	0.00%

不良反应如下:

I 期临床试验(n=84): 不良反应仅在单次给予丁苯酞较大剂量时出现, 80mg组1例受试者出现轻度双眼不适(1/6), 100mg组1例受试者出现困倦思睡(1/4), 2例受试者出现肢体酸软(2/4), 1例受试者出现头部昏沉感(1/4), 120mg及180mg组共有6例受试者出现心率减慢(6/10), 最慢心率42次/分钟, 多于停药后逐渐恢复正常。多次给药组10例受试者, 用药方法为每次50mg每日二次连续给药, 其中2例受试者出现AST升高, 1例受试者出现ALT升高, 1例受试者出现肢体酸软。

II、III期临床研究: 丁苯酞组(n=522)和对照组(n=229)不良反应发生率分别为7.47%和6.99%, 按系统分类, 两组间不良反应发生率及实验室检查均无统计学差异(P>0.05)。不良反应发生率采用下列方法表示: 非常常见(>1/10); 常见(>1/100, <1/10); 不常见(>1/1000, <1/100); 罕见(>1/10000, <1/1000); 非常罕见(<1/10000)。

神经系统: 不常见, 包括头晕(丁苯酞组0.19%, 对照组0.00%)、头痛(丁苯酞组0.57%, 对照组0.44%)、昏迷脑疝(丁苯酞组0.38%, 对照组0.00%)。

呼吸系统: 不常见, 包括胸闷(丁苯酞组0.57%, 对照组0.00%)、呼吸困难(丁苯酞组0.19%, 对照组0.00%)。

胃肠系统: 不常见, 腹泻(丁苯酞组0.57%, 对照组0.00%)。

皮肤及附件: 不常见, 包括皮肤瘙痒(丁苯酞组0.19%, 对照组0.44%)、过敏性皮炎(丁苯酞组0.19%, 对照组0.44%)、输液部位局部皮肤发红(丁苯酞组0.19%, 对照组0.00%)、皮疹(丁苯酞组0.57%, 对照组0.87%)。

全身异常: 不常见, 肢体无力加重(丁苯酞组0.19%, 对照组0.00%)、症状加重(丁苯酞组0.19%, 对照组0.00%)。

实验室检查结果异常:
谷丙转氨酶升高(>2倍), 丁苯酞组2.49%(停药后恢复), 对照组1.32%。
肌酐升高: 丁苯酞组0.38%, 对照组0.00%。
尿素氮升高: 丁苯酞组0.19%, 对照组0.44%。
出血、凝血障碍: 血小板计数升高, 丁苯酞组0.19%, 对照组0.44%。
血小板计数降低, 丁苯酞组0.19%, 对照组0.44%。

【禁忌】

1、对本品任何成份过敏者。

【注意事项】

- 心动过缓、病窦综合征患者慎用。
- 肝功能损害者慎用。
- 有严重出血倾向者慎用。
- 羟丙基倍他环糊精通过肾小球滤过清除, 因此, 肌酐清除率<30ml/min的患者慎用本品。

【孕妇及哺乳期妇女用药】本品用于妊娠期和哺乳期妇女的安全性尚未建立。

【儿童用药】本品用于儿童的疗效、安全性尚未建立。

【药物相互作用】尚不明确。

【药物过量】尚无药物过量的报道。单次给药耐受性提示本品在剂量过大时可导致心动过缓, 应予以关注(参见不良反应)。

【临床试验】

II 期临床试验

II 期临床试验采用多中心、随机、双盲、多剂量平行对照的研究方法。共入组首次发病48小时内的颈内动脉系统脑梗死受试者199例, 结果显示2次/日, 25mg/次剂量组疗效与其它剂量组相比具有优势。

III 期临床试验

III 期临床试验采用多中心、随机、双盲双模拟、阳性药对照设计。共入组首次发病48小时以内的颈内动脉系统脑梗死受试者(NIHSS 6-25分)552例, 其中试验组(丁苯酞氯化钠注射液组)370例, 对照组(奥扎格雷钠注射液组)182例。受试者接受了丁苯酞氯化钠注射液或者奥扎格雷钠注射液治疗14天后, 试验组受试者分为两组分别继续服用丁苯酞软胶囊或者阿司匹林片治疗, 对照组受试者服用阿司匹林片治疗。

全分析集(FAS集)(n=552, 试验组370例, 对照组182例)统计分析结果:
治疗后第15天, 试验组NIHSS总评分较基线的下降值为3.65±3.29, 对照组为3.25±2.66, 组间比较差异有统计学意义(P=0.034)。试验组治疗前后NIHSS变化率(总评分差值/治疗前总评分)为44.05±40.90%, 对照组为41.24±34.22%, 组间比较差异无统计学意义(P=0.088)。以治疗前的NIHSS总评分为协变量, 治疗前后两组NIHSS总评分变化值的协方差分析结果显示, 差异有统计学意义(P=0.035)。

治疗后第15天, 试验组B总评分较基线的增加值为18.51±20.44, 对照组为16.15±18.10, 组间比较差异无统计学意义(P=0.085)。试验组治疗前后B总评分变化率(总评分差值/治疗前总评分)为53.12±70.21%, 对照组为43.85±58.37%, 组间比较差异有统计学意义(P=0.041); 以治疗前的B总评分为协变量, 治疗前后两组B总评分变化值的协方差分析结果显示, 差异无统计学意义(P=0.024)。

治疗后第90天, 治疗前后Barthel指数总评分变化值组间差异无统计学意义(P=0.097)。

治疗后第90天, mRS 0-1级患者所占比例组间比较差异有统计学意义(P=0.004), 试验组优于对照组。

符合方案集(PPS集)(n=489, 试验组324例, 对照组165例。)统计分析结果:
治疗后第15天, 试验组治疗前后NIHSS变化率为49.14±39.90%, 对照组为44.88±33.54%, 组间比较差异有统计学意义(P=0.024)。

治疗后第15天, 试验组B总评分较基线的增加值为20.42±20.84, 对照组为17.52±18.33, 组间比较差异有统计学意义(P=0.024)。

其他各项指标的统计结论与FAS集结论一致。

【药理毒理】

药理作用

丁苯酞为人工合成的消旋正丁基苯酞, 与天然的左旋芹菜素的结构相同。临床研究结果显示, 丁苯酞对急性缺血性卒中患者中枢神经功能的损伤有改善作用, 可促进患者神经功能缺损的改善。动物药效学研究显示, 丁苯酞可阻断缺血性卒中所致脑损伤的多个病理环节, 具有较强的抗缺血作用, 可明显缩小大鼠局部缺血区的梗塞面积, 减轻脑水肿, 改善脑能量代谢和缺血脑区的微循环和血流量, 抑制神经细胞凋亡, 并具有抗脑血栓形成和抗血小板聚集的作用。丁苯酞可能通过降低花生四烯酸含量, 提高脑血管内皮NO和Pgi₂的水平, 抑制谷氨酸释放, 降低细胞内钙浓度, 抑制自由基和提高抗氧化酶活性等机制发挥上述药效作用。

毒理研究

重复给药毒性: 大鼠腹腔注射给予丁苯酞20、40、80mg/kg, 连续2个月, 病理检查可见各脏肺泡上皮细胞明显损伤, 表现为肺泡上皮增生、肿胀、脱落等。高剂量组动物肝脏可见被膜增厚, 纤维索膜增生包绕, 慢性炎症细胞增生。各给药组及对照组可见肾小管出现明显损伤, 表现为肾小管肿胀、体积增大, 胞浆淡染等, 停药后逐渐恢复。Beagle犬静脉注射给予丁苯酞2、6、10mg/kg, 连续2个月。病理检查可见高、中剂量组动物肺部出现局灶性片状肺泡上皮增生、肿胀、脱落, 支气管炎症改变。高中剂量组动物可见肾小管上皮细胞出现轻度水肿, 胞体肿胀、胞浆淡染、核固缩, 间质轻度扩张充血, 停药后恢复。

遗传毒性: 丁苯酞Ames试验、中国仓鼠肺细胞(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: 丁苯酞育力与早期胚胎发育试验中, 雌、雄动物经口给药(雌性动物为交配前给药二周, 受孕后继续给药15天; 雄性动物连续给药8周)80、200和500mg/kg, 结果对亲代动物生育力未见明显影响, 未表现出明显的胚胎毒性和致畸作用, 仅高剂量组动物接水量明显增加, 给药后前几天出现流涎、爬伏症状。围产期生殖毒性试验中, 经口给予80、200和500mg/kg, 高剂量组动物出现妊娠期延长趋势, 其中一只孕鼠难产(剖检为死胎), 少数动物无乳汁分泌, 并出现幼仔(4日龄)存活率下降, 幼仔(4日至3周龄)体重明显下降, 高剂量组F1代大鼠斜板试验和悬垂试验分数降低(反映协调平衡能力), F2代幼仔骨骼发育有一定延迟; 中、低剂量组未见明显影响。

【药代动力学】

单次给药药代动力学研究: 中国健康受试者静脉输注含丁苯酞20mg、40mg和80mg的丁苯酞氯化钠注射液100ml, T_{max}的中位数分别为0.84、0.84和1.00小时; T_{1/2}的平均值分别为6.10±3.13、8.84±2.98、和9.63±2.59小时; C_{max}的平均值分别为199.5±76.7、378.7±134.1和847.4±356.6ng/ml; AUC_{0-t}的平均值分别为246.5±65.5、591.2±126.0和1261.8±259.0ng·hr/ml。统计分析结果显示, C_{max}、AUC_{0-t}和AUC_{0-∞}随剂量增加而成比例增加。

多次给药药代动力学研究: 中国健康受试者连续静脉输注丁苯酞氯化钠注射液, 在第1天和第8天静脉输注50mg/次, 1次/日, 第3-7天静脉输注50mg/次, 2次/日。在第1天和第8天单次给药后取血, 丁苯酞的血浆平均达峰时间中位数均为1.00小时; 平均消除半衰期分别为9.16±3.76和16.70±7.20小时; 平均峰浓度分别为1319.5±703.0和635.8±226.2ng/ml; 平均AUC_{0-t}分别为907.4±192.2和1363.5±326.6ng·hr/ml; 平均AUC_{0-∞}分别为942.5±186.6和1700.3±689.9ng·hr/ml。肾排泄量为18.81±8.95ug, 肾清除率为21.2±10.4ml/hr, 肾排泄剂量百分比为0.04±0.02%, 说明尿中原形药物排泄比例小, 大多数药物在体内被转化成代谢产物。稳态时的平均药物浓度(C_{avg})为78.50±12.50ng/ml, 波动度(%F)为779.98±286.30%。在给予含丁苯酞50mg的氯化钠注射液100ml, 每12小时1次的情况下, 第五次连续给药起丁苯酞谷浓度不再增加, 已达到稳态, 观察蓄积比(R₀)为1.19±0.32, 稳态蓄积比Rs为1.02±0.18, 基本没有蓄积现象。

【贮藏】

密封保存。

【包装】玻璃瓶, 100ml/每瓶。

【有效期】24个月。

【执行标准】国家食品药品监督管理局标准YBH01342010

【批准文号】国药准字H20100041

【生产企业】

企业名称: 石药集团恩必普药业有限公司
生产地址: 石家庄经济技术开发区扬子路88号
邮政编码: 052180
电话: 4006038825
传真: 0311-83092777
网址: www.nbp.com.cn