

附件：

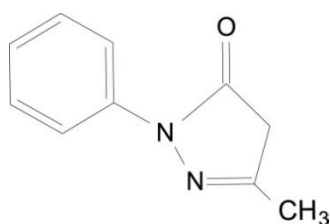
关于修订依达拉奉注射液说明书的公告附件

【成份】 变更为：

本品主要成份为依达拉奉。

化学名称：3-甲基-1-苯基-2-吡唑啉-5-酮

化学结构式：



分子式：C₁₀H₁₀N₂O

分子量：174.20

辅料：亚硫酸氢钠，盐酸半胱氨酸，氯化钠，磷酸，氢氧化钠，注射用水。

【性状】 变更为：

本品为无色的澄明液体。

【适应症】 变更为：

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。抑制肌萎缩侧索硬化（ALS）所致功能障碍的进展。。

【用法用量】 变更为：

1、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。静脉滴注。一次 30mg，临用前以适量的生理盐水稀释后使用，每天早、晚静脉滴注各一次，30 分钟内滴完。发病后 24 小时内开始用药，用药时间 14 天，可根据症状相应缩短给药时间。

2、抑制肌萎缩侧索硬化（ALS）所致功能障碍的进展

成人一次 60mg，以适量的生理盐水稀释后使用，每天静脉滴注一次，60 分钟内滴完。

通常将给药期与停药期组合的 28 天作为一个疗程，重复此疗程。第一疗程在连续 14 天给药后，停药 14 天；第二疗程以后在给药期的 14 天中给药 10 天，之

后停药 14 天。

【不良反应】变更为：

以下内容根据相关文献报道

脑梗死急性期

获得批准时：总计 569 例中有 26 例（4.57%）30 件不良反应报告。主要的不良反应为肝功能障碍 16 件（2.81%），皮疹 4 件（0.70%）等。另外 569 例中有 122 例（21.4%）临床检查值有异常变化，主要为 AST（GOT）升高 7.71%（43/558），ALT（GPT）升高 8.23%（46/559）等肝功能检查值异常。

获批后的调查（再审查结束时）：

调查结果：3882 例中有 431 例（11.10%）发生了共 709 件不良反应。主要为肝损伤、肝功能异常 160 件（4.12%），AST（GOT）升高 79 件（2.04%），ALT（GPT）升高 59 件（1.52%），LDH 升高 34 件（0.88%）， γ -GTP 升高 33 件（0.85%），ALP 升高 24 件（0.62%），肾功能障碍 22 件（0.57%）等。

上市后临床试验：194 例中有 20 例（10.31%）发生了共 30 件不良反应。主要为肝损伤、肝功能障碍 5 件（2.58%），失眠 2 件（1.03%），发热 2 件（1.03%）等。另外，194 例中 52 例（26.80%）出现临床检查值异常，主要为 AST（GOT）升高 17 件（8.76%），ALT（GPT）升高 12 件（6.19%），血清尿酸升高 10 件（5.15%），肌酐升高 9 件（4.64%）等。

以儿童脑梗死患者为对象的特殊人群使用调查结果：118 例中有 5 例（4.24%）发生了共 6 件不良反应。主要不良反应为肝损伤、肝功能异常 4 件（3.39%）。

肌萎缩侧索硬化（ALS）

日本临床试验

在总计 317 例病例中报告了 37 例（11.7%）共 46 件不良反应。主要不良反应为皮疹 4 件（1.3%）、肝功能障碍 4 件（1.3%）、高血压 3 件（0.9%）、 γ -GTP 升高 3 件（0.9%）、尿糖阳性 3 件（0.9%）等。

（1）严重不良反应

1) 急性肾功能不全（0.26%）、肾病综合征（0.02%）：可出现急性肾功能不全、肾病综合征，应密切监测肾功能，予以充分的观察。发现肾功能下降或少尿等症状时，应中止给药，并进行适当的处理（参见【注意事项】）。

2) 重型肝炎 (发生率不明)、肝功能障碍 (0.24%)、黄疸 (发生率不详): 可出现急性重型肝炎等严重的肝炎、伴有 AST (GOT), ALT (GPT), ALP, γ -GTP, LDH, 胆红素等显著升高的肝功能障碍、黄疸, 应密切监测肝功能, 予以充分的观察。发现异常时, 应中止给药, 并进行适当的处理 (参见【注意事项】)。

3) 血小板减少 (0.08%)、粒细胞减少 (发生率不明): 可发生血小板减少、粒细胞减少, 应密切监测血液系统检查, 予以充分的观察。当发现异常时, 应中止给药, 并进行适当的处理 (参见【注意事项】)。

4) 弥散性血管内凝血综合征 (DIC) (0.08%): 可出现弥散性血管内凝血综合征, 应定期进行血液学检查。当出现疑似弥散性血管内凝血综合征的表现时, 应中止给药, 并进行适当的处理。

5) 急性肺损伤 (发生率不明): 可出现伴发热、咳嗽、呼吸困难、胸部 X 线异常的急性肺损伤, 应充分观察患者的状态, 出现上述症状时, 应中止给药, 给予肾上腺皮质激素类药物等适当的处理。

6) 横纹肌溶解 (发生率不明): 可出现横纹肌溶解, 应进行充分观察, 当发现肌痛、乏力、CK (CPK) 升高、血和尿中的肌红蛋白升高时, 应中止给药, 并进行适当的处理。

7) 休克、过敏性反应 (发生率均不明): 可出现休克、过敏性反应 (荨麻疹、血压降低、呼吸困难等), 应进行充分观察, 当发现异常时, 应中止给药, 并进行适当的处理。

(2) 其他不良反应

发生率 种类	0.1~5%	<0.1%	发生率不明
过敏症 ^{注)} *	皮疹	潮红、肿胀、 疱疹、瘙痒感	红斑 (多形渗出性红 斑等)
血液	红细胞减少、白细胞增多、 白细胞减少、红细胞压积值 减少、血红蛋白减少、血小 板增加、血小板减少		
注射部位*		注射部位皮疹、注射部位 发红、肿胀	
肝脏*	总胆红素升高、尿胆原阳 性、AST (GOT) 升高、ALT (GPT) 升高、LDH 升高、 ALP 升高、 γ -GTP 升高	胆红素尿	

肾脏*	BUN 升高、血清尿酸升高、蛋白尿、血尿、肌酐升高	血清尿酸降低	多尿
消化系统*		恶心、呕吐	
其他*	发热、血清胆固醇升高、甘油三酯升高、血清总蛋白减少、CK(CPK)升高、CK(CPK)降低、血清钾降低、血清钾升高、尿糖阳性	热感、血压升高、血清胆固醇降低、血清钙降低、头痛	

*发生率是根据脑梗死急性期患者的临床试验、批准后调查结果和肌萎缩侧索硬化(ALS)患者的临床试验计算得出。

注) 此情况下应采取中止给药等措施进行适当的处理。

【禁忌】变更为:

(1) 本品有致肾功能障碍恶化的风险, 严重肾功能障碍的患者禁用。(参见【注意事项】)。(2) 对本品成分有既往过敏史的患者禁用。

【注意事项】变更为:

1. 慎重用药(以下患者应慎用本品)

- (1) 肾功能障碍、脱水患者。本品可致急性肾功能不全或肾功能障碍恶化。特别是在给药前 BUN/CRE 比值较高的患者中已有多例致命性事件的报告。
- (2) 感染患者。全身状态的恶化可导致急性肾功能不全或肾功能障碍恶化。
- (3) 肝功能障碍患者。本品有肝功能障碍恶化的风险。
- (4) 心脏疾病患者。本品有心脏疾病恶化的风险, 并有发生肾功能障碍的风险。
- (5) 重度意识障碍(Japan Coma Scale 100 以上: 施加刺激后仍无法唤醒)患者。该类患者已有较多发生致命性事件的报告。
- (6) 老年人。已有较多致命性事件的报告。

2. 重要注意事项

- (1) 应在对本品具有充分了解和适应症治疗经验的医生指导下进行给药。
- (2) 在给药时应向患者或患者代理人充分说明本品的不良反应等信息。
- (3) 可发生急性肾功能不全或肾功能障碍恶化、严重肝功能障碍、弥散性血管内凝血(DIC), 导致致命性后果。在这些病例中有同时出现肾功能障碍、肝功能障碍、血液系统障碍等危重病例的报告。

1) 由于检查值的急剧恶化多见于开始给药初期, 故应在给药前或开始给药后尽快进行 BUN、CRE、AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、CK(CPK)、红细胞、血小板等

肾功能、肝功能及血液学检查。在本品给药过程中也应密切监测肾功能、肝功能和血液学检查，发现检查值出现异常或少尿等时，应立即中止给药，进行适当的处理。在给药后也应继续进行充分的观察。

2) 在给药前 BUN/CRE 比值较高等脱水状态的患者中，已有较多致命性事件的报告，在给药时应全面进行评估。

3) 对于肌萎缩侧索硬化 (ALS) 患者，随着病情的进展，肌萎缩可能伴有血清肌酐值的降低，因此不应将单个时间点的血清肌酐值与基准值进行比较，而应确定血清肌酐值的变化过程，确认有无恶化的趋势。此外，由于 BUN 值可随体内含水量等因素发生变化，因此不应将单个时间点的 BUN 值与基准值进行比较，而应确认 BUN 值的变化过程，确认有无恶化的趋势。

4) 对于肌萎缩患者，在给药开始前和给药期间应定期在测定血清肌酐值/BUN 值的基础上增加血清胱抑素 C 等检查，估算肾小球滤过率和内生肌酐清除率，进行不易受肌肉量影响的肾功能评价。

5) 在给药过程中出现肾功能障碍时，应立即中止给药，在有丰富治疗知识和经验的医生指导下进行适当的处置。

6) 在给药过程中出现感染等并发症需要合并使用抗生素时，应慎重考虑是否可以继续给药，继续给药时应特别注意进行密切的监测。此外，给药结束后也应进行密切的监测予以充分的观察（参见【药物相互作用】）。

7) 在合并感染的患者、重度意识障碍 (Japan Coma Scale 100 以上) 患者中有较多导致致命性事件的报告，所以在给药时应充分考虑风险和获益。

8) 特别在老年人中，已有较多致命性事件的报告，应予以注意。

3. 使用注意事项

(1) 原则上用生理盐水稀释（与含糖类液体混合后，会降低依达拉奉的浓度）。

(2) 不能与高热量的输液、氨基酸制剂混合或经同一途径输注（混合后可导致依达拉奉浓度降低）。

(3) 不能与抗痉挛药注射液（地西洋、苯妥英钠等）混合（可产生白色浑浊）。

(4) 不能与坎利酸钾混合（可产生白色浑浊）。

4. 其他注意事项

(1) 使用依达拉奉注射液过程中或者给药后，有再次发生脑栓塞或脑内出血的

报告。

(2) 在犬 24 小时连续静脉输注的 28 天给药毒性试验中，当剂量>60 mg/kg/天时可见四肢活动受限、步态异常等症状以及组织病理学检查可见末梢神经和脊髓（背索）神经纤维变性。

【孕妇及哺乳期妇女用药】 变更为：

(1) 妊娠期或有妊娠可能性的女性尽量不使用本品（尚不清楚妊娠期用药的安全性）。

(2) 哺乳期女性在本品用药期间应禁止哺乳（在动物试验（大鼠）中本品可通过乳汁分泌）。

【儿童用药】 变更为：

尚未确定儿童用药的安全性（脑梗死急性期：使用经验少；ALS：无用药经验）。

【老年用药】 变更为：

通常，老年人的生理功能有所降低，当出现不良反应时，应中止给药，进行适当的处理。特别在老年人中已有较多致命性事件的报告，应予以注意（参见【注意事项】）。

【药物相互作用】 变更为：

合并用药注意事项

药物名称等	临床症状、措施方法	机制、危险因素
抗生素 （头孢唑 啉钠、盐酸头孢 替安、哌拉西林 钠等）	有致肾功能障碍恶化的风险，合并用药时应频繁进行肾功能检查，予以充分的观察（参见【注意事项】）。	机制尚不明确，但由于本品主要经肾脏排泄，所以与肾排泄型抗生素联合用药时，有增加肾脏负担的可能性。

【药物过量】 变更为：

未进行该项试验且无可靠参考文献。

【药理毒理】 变更为：

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，可抑制梗塞周围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,抑制迟发性神经元死亡。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。

依达拉奉治疗肌萎缩性侧索硬化症(ALS)的作用机制尚不明确。

毒理研究

遗传毒性

依达拉奉 Ames 试验、体外中国仓鼠肺细胞染色体畸变试验、小鼠体内骨髓微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

雄性大鼠于交配前至交配期、雌性大鼠于交配前至妊娠第 7 天静脉注射给予依达拉奉 3、20、200mg/kg,未见对生育力的影响,但是高剂量组大鼠可见动情周期延长、交配率降低。生殖功能的无影响剂量为 20mg/kg,按体表面积(mg/m²)计算,相当于人推荐剂量(RHD)60mg 的 3 倍。

妊娠大鼠于器官发生期静脉注射给予依达拉奉 3、30、300mg/kg,各剂量均可使胎仔体重降低,高剂量组可见母体毒性、子代体重降低,未见对子代生殖功能的影响。未确定胚胎-胎仔发育毒性的无影响剂量。按 mg/m² 计算,低剂量 3mg/kg 低于 RHD 60mg。

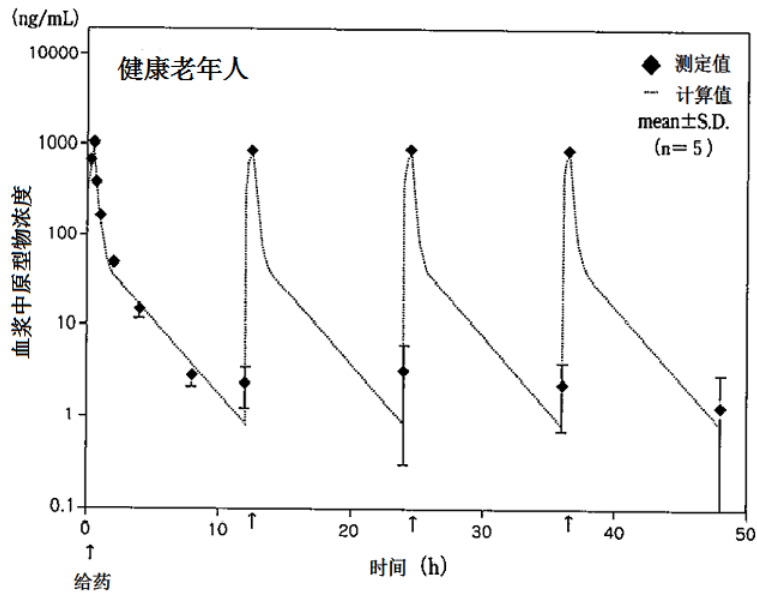
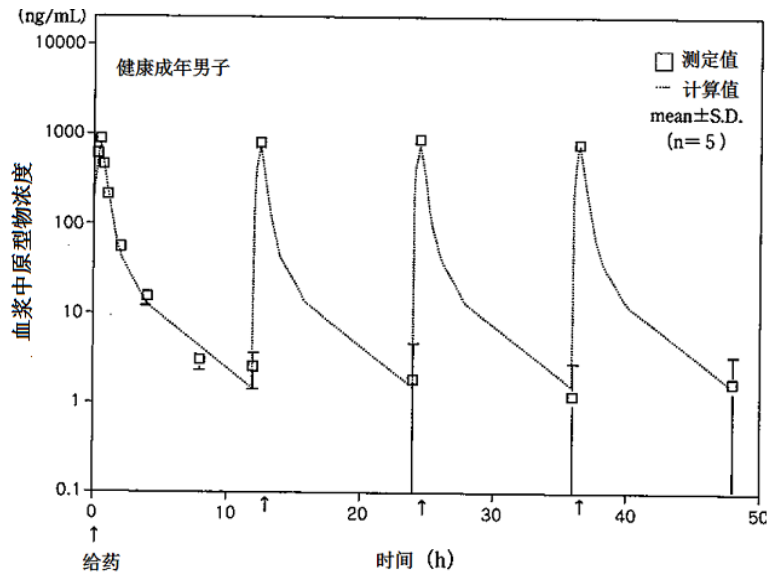
妊娠兔于器官发生期静脉注射给予依达拉奉 3、20、100mg/kg,高剂量组可见与母体毒性相关的胚胎/胎仔死亡。按 mg/m² 计算,胚胎-胎仔发育毒性的无影响剂量 20mg/kg 约相当于 RHD 的 6 倍。

在两项试验中,妊娠大鼠于妊娠第 17 天至哺乳期静脉注射给予依达拉奉 3、20、200mg/kg,评估对子代的影响。第一项试验中,高剂量时观察到子代死亡,高、中剂量时活动增加。第二项试验中,高剂量时组可见死产、子代死亡率增加,身体发育(阴道张开)迟缓。两项试验中,均未见对子代生殖功能的影响,高、中剂量组可见明显母体毒性。按 mg/m² 计算,发育毒性的无影响剂量 3mg/kg/天低于 RHD。

【药代动力学】变更为:

对于健康成年男性(5 例)和 65 岁以上健康老年人(5 例),本品以 0.5 mg/kg 的剂量静脉输注 30 分钟,每日两次,连续输注 2 天。根据原型药物的浓度变化

和首次给药时的原型药物血浆浓度变化计算的参数如下所示。



药代动力学参数	健康成年男性 (5例)(平均值±S.D.)	健康老年人 (5例)(平均值±S.D.)
C_{max} (ng/ml)	888±171	1041±106
$t_{1/2\alpha}$ (h)	0.27±0.11	0.17±0.03
$t_{1/2\beta}$ (h)	2.27±0.80	1.84±0.17

健康成年男性和健康老年人的血浆中原型物浓度均以相同的方式消除，未见蓄积。

2. 血清蛋白结合率

体外试验结果表明：依达拉奉（5 μ M 及 10 μ M）的人血清蛋白和人血清白蛋白的结合率分别为 92% 和 89-91%。

3. 代谢

健康成年男性和健康老年人血浆中的主要代谢产物为硫酸盐结合物，也可检测出葡萄糖醛酸结合物。此外，尿液中的主要代谢产物为葡萄糖醛酸结合物，也可见硫酸盐结合物。

4. 排泄

向健康成年男性和健康老年人以每日 2 次连续 2 天静脉给药时（0.5 mg/kg/30 分钟×2 次/天），在各次给药后 12 小时内经尿液排泄的原型药物占 0.7-0.9%、代谢产物占 71.0-79.9%。

【贮藏】 变更为：

遮光，不超过 25℃ 密闭保存。

【包装】 变更为：

1、中硼硅玻璃安瓿，每盒 1 支。2、中硼硅玻璃安瓿，每盒 3 支。

【有效期】 变更为：

18 个月。

【执行标准】 变更为：

YBH11182021