

核准日期:2022年07月07日
修改日期:2022年07月22日
修改日期:2022年08月19日
修改日期:2022年11月07日
修改日期:2023年11月03日



阿加曲班注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

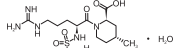
【警告】 本品在缺血性脑梗死急性期的临床试验时,发生过出血性脑梗死。用于缺血性脑梗死患者时,通过临床症状及计算机断层扫描充分进行观察,发生出血时,应立即停止用药,并采取适当的处置。

【药品名称】

通用名称:阿加曲班注射液
英文名称:Argatroban Injection
汉语拼音:Ajiaquban Zhusheyeyefu

【成分】

本品主要成份为阿加曲班。
化学名称:(2R,4R)-4-甲基-1-[N⁺-(RS)-3-甲基-1,2,3,4-四氢-8-噻嗪磺酰基]-L-精氨酸基]-2-嘧啶羧酸一水合物。
化学结构式:



分子式:C₂₁H₂₆N₄O₅·H₂O
分子量:526.65

辅料:甘油、无水乙醇、氯化钠、稀盐酸和注射用水。

性状:本品为无色澄明液体。

【适应症】

1. 用于发病48小时内的缺血性脑梗死急性期病人的神经症状(运动麻痹)、日常活动(步行、起立、坐位保持、饮食)的改善。
2. 用于对慢性动脉闭塞症(血栓闭塞性脉管炎、闭塞性动脉硬化症)患者的四肢溃疡、静息痛及冷感等的改善。

规格:12ml:10mg

【用法用量】

静脉滴注
1. 用于发病48小时内的缺血性脑梗死急性期病人的神经症状(运动麻痹)、日常活动(步行、起立、坐位保持、饮食)的改善。
通常对成人开始的2日内1日6次(阿加曲班60mg)以适当量的输液稀释,按24小时持续静脉滴注。其后的5日中1日2次(阿加曲班20mg),以适当量的输液稀释,每日早晚各1次,每次1支(阿加曲班10mg),1次以3小时的静脉滴注。可根据年龄、症状适当增减。请在医生指导下进行。
2. 用于对慢性动脉闭塞症(血栓闭塞性脉管炎、闭塞性动脉硬化症)患者的四肢溃疡、静息痛及冷感等的改善。
成人常用量1次1支(阿加曲班10mg),1日2次(阿加曲班20mg),每次用输液稀释后,进行2~3小时的静脉滴注。另,可依年龄、症状酌情减量。请在医生指导下进行。
注:慢性动脉闭塞症患者使用时,因用药疗程超过4周的经验不足,故本品的用药疗程在4周以内。

【不良反应】

1. 严重不良反应
1) 出血性脑梗死(1.2%缺血性脑梗死急性期的调查)
用于缺血性脑梗死急性期患者时,因可发生出血性脑梗死,应充分进行观察。发现异常时,应停止用药,并采取适当的处置。(参见【警告】项)
2) 脑出血(0.1%),消化道出血(0.2%)
因可发生脑出血、消化道出血,应充分进行观察。发现异常时,应停止用药,并采取适当的处置。
3) 休克、过敏反应(发生率不详)
因可发生休克、过敏反应(荨麻疹、血压降低、呼吸困难等),应充分进行观察。发现异常时,应停止用药,并采取适当的处置。
4) 重症肝炎(发生率不详)、肝功能障碍(0.02%、对慢性动脉闭塞症的调查)、黄疸(0.03%、对缺血性脑梗死急性期的调查)
因可发生重症肝炎等严重的肝功能障碍、黄疸,应充分进行观察。发现异常时,应立即停止用药,并采取适当的处置。
2. 其他不良反应

种类	发生率	0.1~小于5%	小于0.1%
血液 ^{注1)}	凝固时间的延长、出血、血尿、贫血、贫血(红细胞、血红蛋白、红细胞压积的减少)、白细胞增多、白细胞减少、血小板减少		
过敏症 ^{注2)}	皮疹(红斑性发疹等)	瘙痒、荨麻疹	
血管		血管痛、血管炎	
肝脏	AST(GOT)升高、ALT(GPT)升高、Al-P升高、LDH升高	总胆红素升高、γ-GTP升高	
肾脏	BUN升高、肌酐升高		
消化器官	呕吐、腹泻	食欲不振、腹痛	
其他	头痛	四肢疼痛、四肢麻木、运动性眩晕、心律不齐、心悸、热感、潮红、恶寒、发冷、出汗、胸痛、过度换气综合征、呼吸困难、血压升高、血压降低、浮肿、神经、疲倦感、血清总蛋白减少	

注1) 发现该症状时,应减少药量或停止用药。 注2) 发现该症状时,应停止用药。

【禁忌】

下列患者禁用:
1. 出血性患者:颅内出血、出血性脑梗死、血小板减少性紫癜。由于血管障碍导致的出血现象、友病及其他凝血障碍、月经期间、手术时,消化道出血、尿道出血、咯血、流产、早产及分娩后伴有生殖器出血的孕妇等(本品用于出血性患者时,有难以止血的危险)。(参见【警告】项)
2. 脑出血或颅内出血高风险的患者(有引起出血性脑梗死的危险)。(参见【警告】及【注意事项】项)
3. 伴有严重识别障碍的心源性脑梗死患者(用于心源性脑梗死患者时,有引起出血性脑梗死的危险)。(参见【警告】项)
4. 对本品成份有过敏既往史的患者。

【注意事项】

1. 慎用药物(下列患者慎用)
1) 有出血可能性的患者:消化道溃疡、内脏肿瘤、消化憩室炎、大肠炎、急性细菌性心内膜炎、有脑出血既往史的患者、血小板减少患者、严重高血压病、严重糖尿病患者、手术后的患者等(有引起出血的危险)。
2) 正在使用抗凝药物、具有抑制血小板聚集作用的药物、血栓溶解剂或有降低纤维蛋白原作用的酶制剂的患者(与上述药物并用时,有引起出血倾向增强的危险)。(参见【药物相互作用】项)
3) 患有严重肝功能障碍的患者(本品的血液浓度有升高的风险)。
2. 重要的基本注意事项
1) 使用时应严格进行血液凝固功能检查等出血管理。
2) 用于缺血性脑梗死患者时,使用本品有增加出血性脑梗死、颅内出血的可能性,应通过临床症状及计算机断层扫描充分进行观察,发现出血时,应立即停止给药。(参见【警告】项)
3. 使用方法注意事项
1) 开封时:
本品使用“悬折安部”,应将安瓿颈上端的白色标志朝上,然后向相反方向折断。
注意:为避免在折断安瓿时混入异物,应用酒精消毒棉等擦净后再折断。
2) 给药时:
本品不可直接静脉给药,需稀释后使用(如果不稀释而直接使用本品原液,有引起溶血的风险)。
【孕妇及哺乳期妇女用药】
1) 孕知或有可能妊娠的妇女最好不要使用本品(尚未确立怀孕期间用药的安全性)。
2) 哺乳期妇女在使用本品时应避免哺乳(动物实验(大鼠)报告表明,乳汁中有药物成份分布)。
【儿童用药】
对小儿童的安全性尚未确立(无使用经验)。
【老年用药】
通常老年人的生理机能下降,需注意减量等。65岁以上老年人的不良反应发生率在缺血性脑梗死急性期使用成绩调查为7.8%(184/2,357例),在慢性动脉闭塞症使用成绩调查为3.4%(117/3,392例)。
【药物相互作用】
并用注意(并用时应予以注意)

药物名称	临床症状、处理方法	机理、危险因素
抗凝剂(肝素、华法林等)	有增加出血倾向的风险,应注意减量等。	通过阻碍血液凝固,导致凝血时间延长,从而增加出血倾向。
抑制血小板凝集作用药物(阿司匹林、奥扎格雷钠、盐酸噻氯匹定、硫酸氯吡格雷、西洛他唑、双嘧达莫等)	有增加出血倾向的风险,应注意减量等。	通过抑制血小板聚集,从而增加出血倾向。
溶栓剂(重组组织型纤溶酶原激活剂、尿激酶等)	有增加出血倾向的风险,应注意减量等。	使纤维蛋白溶酶原转变为纤维蛋白溶酶,形成的纤维蛋白溶酶可分解纤维蛋白,并溶解血栓,从而增加出血倾向。
具有降低纤维蛋白原作用的酶制剂(巴曲酶等)	有增加出血倾向的危险,应注意减量等。	通过降低纤维蛋白原,增加出血倾向。

【药物过量】

症状:本品过量给药可增加出血的危险性。
处置:发生出血性合并症时须中止本品的给药,确认出血的原因。通过过度抗凝,有或无出血,都可以通过停止使用阿加曲班或降低阿加曲班剂量进行控制。在临床研究中,抗凝血参数一般在停止治疗后2~4h从治疗水平恢复到基线水平,肝功能不全患者的可逆性抗凝作用可延长。
阿加曲班没有特殊的解毒剂。如果疑似发生致命的出血和血凝中过量的阿加曲班,应立即使用阿加曲班并测定APTT和其它凝血参数。在血液透析前和4h血液透析过程中,阿加曲班以连续滴注(2μg/kg/d)给药,大约20%阿加曲班经透析清除。
【药物毒理】

【药理作用】

阿加曲班是一种凝血酶抑制剂,可逆地与凝血酶活性位点结合。阿加曲班的抗血栓作用不需要辅因子抗凝血酶III。阿加曲班通过抑制凝血酶催化或诱导的反应,包括纤维蛋白的形成、凝血因子V、VIII(XIII)的活化、蛋白C的活化及血小板聚集,发挥其抗凝血作用。阿加曲班对凝血的抑制常数(Ki)为0.04μM。治疗浓度时,阿加曲班对相关的丝氨酸蛋白酶(胰蛋白酶、因子Xa、血浆酶和激肽释放酶)几乎没有影响。阿加曲班对游离的及与血凝块相联的凝血酶均具有抑制作用。
毒理研究
遗传毒性
在Ames试验、中国仓鼠卵巢细胞(CHO/HGRT)正向突变试验、中国仓鼠肺成纤维细胞染色体畸变试验、大鼠肝细胞及WI-38人胚肺细胞程序外DNA合成(UDS)试验、小鼠微核试验中,阿加曲班结果均为阴性。
生殖毒性
大鼠经静脉给予阿加曲班剂量达27mg/kg/天(以mg/m²计,相当于人最大推荐剂量60mg/天的4.4倍),未见对雄性和雌性大鼠的生育力及生殖功能的影响。
大鼠在器官发生期经静脉给予阿加曲班27mg/kg/天(以mg/m²计,相当于人最大推荐剂量60mg/天的4.4倍)、免在器官发生期经静脉给予阿加曲班10.8mg/kg/天(以mg/m²计,相当于人最大推荐剂量60mg/天的3.5倍),未见对胎仔的损害。
致癌性
阿加曲班未开展致癌性试验。

【药代动力学】

1. 血液浓度
使剂量达2.25mg,对健康成人进行30分钟静脉滴注时,血液浓度达峰值为0.08μg/ml(0.144μm),药物从血液中的消失亦很迅速,其半衰期分别为15分钟(α相)、30分钟(β相)。
使用本品5.0mg,对健康成人进行1次1次、1次3小时的静脉滴注,连续注射3天时,其血液浓度在迅速上升后达到稳态期,但未见到蓄积性。
2. 血浆蛋白结合率
³C-阿加曲班(5×10⁶M)与人血清蛋白及人血清白蛋白的结合率分别为53.7%和20.3%。
3. 代谢、排泄
将本品以300μg/分的速度对健康成人进行30分钟的静脉滴注时,至用药后24小时后排泄至原中的药物原型物和噻嗪环氧化的代谢物分别为22.8%和1.7%,排泄至粪便中的分别为12.4%和13.1%。参与氧化代谢的主要药物代谢物为CYP3A4。

【贮藏】遮光,不超过25℃密闭保存。

【包装】中瓶玻璃安瓿(棕色),6支/盒。

【有效期】36个月。

【执行标准】国家药品监督管理局药品注册标准

YB08222022

【批准文号】国药准字H20227090

【上市许可持有人】名称:湖南赛隆药业股份有限公司 地址:湖南省华容县工业园

【生产企业】湖南赛隆药业(长沙)有限公司

生产地址:湖南省长沙经济技术开发区星沙

产业基地(长龙街道)红枫路1号

电话号码:0731-86689809

网 址:http://www.sailong.cn

