

核准日期:2019年11月18日  
修改日期:2020年02月06日  
修改日期:



请乐泰®

# 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,发现出血时,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

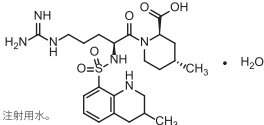
汉语拼音:AJiaquban Zhusheye

## 【成份】

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-6-喹啉酮基]乙基]-L-精氨酸基]-2-吡啶羧酸二水合物。

化学结构式:



分子式: $C_{25}H_{38}N_{6}O_{5} \cdot 2H_2O$

分子量:526.65

辅料:山梨醇、氢氧化钠/盐酸、注射用水。

## 【性状】

本品为白色澄明液体。

## 【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(运动障碍)、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(血管闭塞性脉管炎,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】

20ml : 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(运动障碍)、日常活动(步行、起立、坐位保持、饮食)的改善。

通常对老年人在开始的2日内1日6次(阿加曲班60mg)以适当量的输液稀释,经24小时持续静脉滴注。其后于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2次,每次1次(阿加曲班10mg),1次以3小时静脉滴注。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(血管闭塞性脉管炎,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2次(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、症状酌情增减药量。请在医生指导下进行。

注:慢性动脉闭塞症患者使用有时,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,应立即停药,并采取适当的处置。(参见【警告】项)
- 2) 贫血(0.1%), 消化道出血(0.2%)
- 因可发生贫血、消化道出血,应充分进行观察。发现异常时,应立即停药,并采取适当的处置。
- 3) 休克、过敏性休克(发生率不详)
- 因可发生休克、过敏性休克(荨麻疹、血压降低、呼吸困难等),应充分进行观察。发现异常时,应立即停药,并采取适当的处置。
- 4) 肝功能异常(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

发生率	0.1~小于5%	小于0.1%
种类		
血液 <sup>[1]</sup>	凝固时间的延长、出血、血尿、贫血(红细胞数、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	
过敏反应 <sup>[2]</sup>	皮疹(红斑性皮疹等)	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、 $\gamma$ -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、心悸不齐、心悸、热感、潮红、鼻塞、发烧、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、肿胀、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、血友病及其他凝血障碍,自经静脉、手术时,消化道出血、尿道出血、咯血、流产、早产及分娩后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. 脑栓塞或有血栓性风险的患者(有引起出血性脑梗死的危险)。(参见【警告】及【注意事项】项)
3. 伴有严重意识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. 慎重用药(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,消化性憩室炎,大肠炎,亚急性细菌性心内膜炎,有脑动脉狭窄的患者,血小板减少患者,严重高血压病,严重糖尿病患者,术后的患者等(有引起出血的危险)。
  - 2) 正在使用抗凝剂、具有抑制血小板聚集作用的药物、血液检测剂或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(本品的血药浓度有升高的风险)。
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、脑内出血的可能性,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“易折安瓿”,应将安瓿颈部上端的白色标识朝上,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:

本品可直接静脉给药,需稀释后使用(如果未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. 孕妇或有可能妊娠的妇女最好不使用本品。(尚未确立怀孕期用药的安全性)。

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】

老年药药

随着年龄增长,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本药调查为7.8%(134/2,357例),在慢性动脉闭塞症使用本药调查为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】

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)	有加剧出血倾向的风险, 应注意减量等。	通过阻碍血液凝固, 导致凝血时间延长, 从而加剧出血倾向。
抑制血小板聚集作用药物(阿司匹林、奥扎格雷特、盐酸噻氯匹定、硫酸氯奥格雷富、西洛他唑、双嘧达莫等)	有加剧出血倾向的风险, 应注意减量等。	通过抑制血小板聚集, 从而加剧出血倾向。
溶栓剂(重组组织纤溶酶原激活剂、尿激酶等)	有加剧出血倾向的风险, 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, 从而加剧出血倾向。
具有降低纤维蛋白原作用的抑制剂(巴曲酶等)	有加剧出血倾向的危险, 应注意减量等。	通过降低纤维蛋白原, 加剧出血倾向。

## 【药物过血】

症状:本品过量给药可增加出血的危险性。

处置:发生出血合并症时须中止本品的给药,确认出血的原因。通常适当减压,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2~4小时内恢复到基线水平,肾功能不全患者的可逆性凝血异常作用可能延长。  
阿加曲班尚无特殊的解毒剂,如果疑似发生致命性的出血和血块中过量的阿加曲班,应立即使用阿加曲班并测定PT和PT/APTT等抗凝血参数。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。

小鼠、大鼠、家兔和人的单次静脉给药致死剂量分别为200、124、150和200mg/kg,急性毒性症状包括正向运动丧失、震颤、四肢性痉挛、后肢瘫痪和昏迷。

## 【药理毒理】

### 药理作用

1. 使人凝血时间延长的作用  
1) 使用本品2.25mg对健康成人进行30分钟的静脉滴注,部分凝血激酶时间(PT)延长至1.57倍,凝血酶时间(PT)延长至1.18倍。  
2) 使用本品60mg对缺血性脑梗死急性期患者进行2日的连续静脉滴注,活化部分凝血激酶时间(aPTT)延长至1.53倍。  
3) 使用本品10mg对慢性动脉闭塞症患者进行3小时的静脉滴注,活化部分凝血激酶时间(aPTT)延长至1.38倍。

2. 对缺血性脑梗死急性期超进展状态的作用  
纤维蛋白溶解急性期患者使用本品后,纤维蛋白原(A-FPA)显著性降低。  
3. 对患组织纤维蛋白沉着的作用  
慢性动脉闭塞症患者使用本品后,患处的经皮组织氧分压、皮肤温度、深度温度均显著性升高。  
4. 选择性抗凝血酶作用  
在体外试验中,本品可强有力地抑制凝血酶诱导的纤维蛋白的生成、血小板聚集以及血管收缩。但对其他类胰凝乳酶的丝氨酸蛋白酶的抑制作用较弱,故该抑制作用对凝血酶是有选择性的。  
5. 对凝血时间的延长作用  
在体外试验中,本品随阿加曲班的浓度增加而延长,但未发现如肝素样的急剧延长。  
6. 对各种模型的作用  
1) 缺血性脑梗死  
脑缺血反应引起的大脑中动脉血栓栓塞模型(大鼠),显示了改善缺血半暗带(ischemic Penumbra)局部脑血流量的,抑制纤维蛋白溶酶小血栓生成、和抑制梗死区域扩大以及改善半身麻痹性神经后遗症的作用。  
2) 慢性动脉闭塞症  
对股动脉注射乳鼠引起的未梢动脉闭塞症模型(大鼠),抑制了其病变的发展。  
毒理研究

### 1. 单次给药毒性试验

#### 【LD50值】

动物种属	性别	静脉内	腹腔内	皮下	经口
小鼠	♂	81	475	3,750	15,000
	♀	81	640	3,900	15,000
大鼠	♂	81	320	700	15,000
	♀	81	409	620	15,000
狗	♂	200			
	♀	200			

### 2. 重复给药毒性试验

#### 1) 亚急性毒性

将阿加曲班以3, 9, 27mg/kg/日向wistar大鼠、Beagle犬静脉内给药一个月。  
①在wistar大鼠的3及9mg/kg给药组,未见任何药物引起的外观体征、临床检查及病理学检查的变化,但在27mg/kg给药组的雄性大鼠见到了给药初期的体重增加抑制、红细胞压积值的增加,毒性学的无作用剂量为9mg/kg。  
②在Beagle犬的3mg/kg给药组,各试验项目均未见到药物引起的变化,但在9及27mg/kg给药组见到了厌食和呕吐,毒性学的无作用剂量为3mg/kg。

#### 2) 慢性毒性

将阿加曲班以3, 9, 27mg/kg/日向CD(SD)大鼠静脉内给药6个月,另以1, 3, 9mg/kg/日向Beagle犬静脉内给药6个月。  
①在CD(SD)大鼠的3及9mg/kg给药组,各试验项目均未见到药物引起的变化,但在27mg/kg给药组的雄性大鼠见到了从15周左右开始的饮水量增加和在26周检查时尿量的增加,还见到了增性肾病变的增强。毒性学的无作用剂量为9mg/kg。  
②在Beagle犬,在3mg/kg以上的给药组见到了单发至散发的剂量相关趋势的给药后呕吐。这与在犬的1个月单次给药毒性试验所见到的变化相同,并未见到本品给药所引起变化。毒性学的无作用剂量为1mg/kg。

#### 3. 遗传毒性试验

在人类胎儿细胞的非程序DNA合成试验,中国仓鼠培养细胞的染色体异常试验以及S.typhimurium和E.coli的回复突变试验中,未见致突变型。

#### 4. 生殖毒性试验

1) 妊娠前、妊娠初期  
将阿加曲班以3, 9, 27mg/kg/wistar大鼠静脉内给药时,虽然在27mg/kg给药组的雌性大鼠见到了体重增加抑制和在雄性大鼠的饮水量增加,但未见到本品对亲代动物的生殖能力及胎仔的影响。

#### 2) 器官形成期

将阿加曲班以3, 9, 27mg/kg/wistar大鼠静脉内给药,另以0.5, 1.0, 2.0, 10.8mg/kg向新西兰白种兔

进行了静脉内给药。

①在wistar大鼠,至27mg/kg的用量时仍未见到对母亲动物的给药所致影响。也未见到对胎仔的致畸或致死作用,对于胎仔出生后的生长发育,除雄鼠27mg/kg的给药组有肾上腺重量增加以外,其行动、学习能力、生殖能力及F2胎仔未见出现异常。

②在荷兰兔种兔,在母亲动物的1.0, 2.0mg/kg给药组见到了摄食量的增加,在胎仔的2.0mg/kg给药组见到了雄性体重量的增加,但未见到对胎仔的致畸作用。另在10.8mg/kg给药组也未见到异常。

#### 3) 围产、哺乳期

将阿加曲班以3, 9, 27mg/kg/wistar大鼠静脉内给药时,在母亲动物的27mg/kg给药组见到了饮水量的增加,但在出生胎仔的成活发育、功能行动、生殖能力及F2胎仔未见见到阿加曲班的影响。

#### 5. 溶血性试验

将阿加曲班制剂(10mg/2ml)用生理盐水稀释,调节至0.05, 0.1, 0.5, 1以及5mg/ml,将该液与5ml血液量混合,对溶血性进行了研究。虽然在5mg/ml(原液)见到了溶血性,但在1mg/ml以下(稀释5倍以上)的溶液未见溶血。

供试品		溶血率(%)
阿加曲班	生理盐水	0.0±0.0
	0.05mg/ml	-0.1±0.2
	0.1mg/ml	-0.1±0.2
	0.5mg/ml*	0.0±0.1
	1mg/ml	0.0±0.1
	(高浓度注射液)5mg/ml	150.9±20.7
注射用水	100.0±0.0	

\*相当于阿加曲班注射液10mg/20ml。

## 【药代药力学】

### 1. 药代动力学

健康成人给予本品25mg进行30分钟静脉滴注时,血药浓度达峰值为0.08μg/ml(0.144μm),药物从血液中的消失亦迅速,其半衰期分别为15分钟(30分),30分钟(8倍)。

使用本品0.9mg,对健康成人进行1次1, 1次3小时的静脉滴注,连续注射3天时,其血药浓度在迅速上升后达稳态浓度,但未见到蓄积性。

### 2. 血浆蛋白结合率

14C-阿加曲班(5×10<sup>-7</sup>M)与人类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小时止排泄至原中的药物原型物和代谢产物的代谢物分别为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,常温(10~30℃)密闭保存。

【包装】中瓶装玻璃安瓿:2支/盒,5支/盒,10支/盒。

【有效期】24个月

【执行标准】YBH02492019

【批准文号】国药准字H20193333

【上市许可持有人及生产企业名称】南京正大天晴制药有限公司

【上市许可持有人及生产企业地址】南京经济技术开发区惠康路9号

邮政编码:210038

电话号码:025-85109999

传真号码:025-85803122

网 址:www.njctt.com

