



安瑞克芬注射液说明书

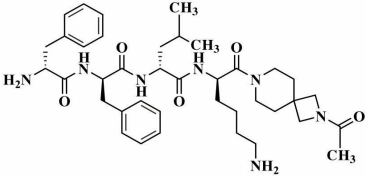
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称: 安瑞克芬注射液
商品名称: 思舒静
英文名称: Anrikefon Injection
汉语拼音: Anruikufen Zhusheyey

【成份】

本品活性成份为安瑞克芬。
化学名称: 7-(D-苯丙氨酰基-D-苯丙氨酰基-D-亮氨酰基-D-赖氨酰基)-2-乙酰基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷
[3.5]壬烷
化学结构式:



分子式: C₃₉H₅₇N₇O₅
分子量: 703.93
辅 料: 冰醋酸、醋酸钠、注射用水。

【性状】

本品为无色至微黄色的澄明液体。

【适应症】

本品适用于治疗腹部手术后的轻、中度疼痛。

【规格】

1ml: 0.1mg

【用法用量】

用法:
建议按照体重计算单次给药剂量并进行5~20倍稀释后静脉给予本品, 建议每次给药时间为2min左右。

使用前, 应使用酒精喷洒或酒精棉签清洁安瓿颈部。打开安瓿后, 应立即抽入无菌注射器, 稀释后迅速开始注射。打开使用后的安瓿必须废弃。稀释后的安瑞克芬注射液应在24小时内使用, 超时应废弃, 不得冷冻。

稀释剂相容性: 本品与0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液配伍相容性良好。

用量:

成年人:

成人单次推荐剂量为1.0 μg/kg, 术后视需要一天可给药1~3次, 间隔8小时给药1次。按照体重计算单次给药剂量并进行稀释后静脉给药。

婴幼儿/青少年:

尚无本品用于18岁以下患者的临床研究资料。

老年人:

无需根据年龄进行剂量调整, 参见【老年用药】部分。

肝功能不全患者:

肝功能不全患者无需进行剂量调整。

肾功能不全患者:

轻度和中度肾功能不全患者无需进行剂量调整, 重度肾功能不全患者的使用剂量调整为肾功能正常患者临床治疗剂量的1/2。

【不良反应】

以下描述了在临床研究中观察到的判断为可能由安瑞克芬引起的不良反应及发生率。由于临床研究是在各种不同条件下进行的, 在一个临床研究中观察到的不良反应的发生率不能与另一个临床研究中观察到的不良反应发生率直接比较, 也可能不能反映临床实践中的实际发生率。

安全性特征总结:

本品在腹部手术术后患者中的安全性数据来自于2项用于全身麻醉下行腹部手术患者术后镇痛的III期临床研究(HSK21542-301和HSK21542-303)。

在腹腔镜手术术后镇痛(HSK21542-301)研究中, 共136例受试者接受本品1.0μg/kg给药, 135例受试者接受安慰剂给药。安瑞克芬常见(≥1%)不良反应包括: 恶心(5.1%)、呕吐(2.2%)、血促甲状腺激素降低(3.7%)、游离三碘甲状腺原氨酸降低(1.5%)、血钾降低(2.2%)。

表1列出了腹腔镜手术术后镇痛研究中任意一组发生率≥1%的各系统不良反应的发生情况。

表1 腹腔镜手术术后镇痛研究中各系统不良反应的发生情况
(任意一组发生率≥1%)

不良反应	安瑞克芬组 (N=136)	安慰剂组 (N=135)
胃肠道系统疾病		
恶心	5.1%	11.1%
呕吐	2.2%	12.6%
腹部不适	0%	1.5%
各类检查		
血促甲状腺激素降低	3.7%	0
游离三碘甲状腺原氨酸降低	1.5%	0
血钾降低	2.2%	0.7%
代谢及营养类疾病		
低钾血症	0.7%	1.5%
各类神经系统疾病		
头晕	0	1.5%

在腹部手术术后镇痛(HSK21542-303)研究中, 共129例受试者接受本品1.0μg/kg给药, 129例受试者接受盐酸曲马多注射液, 129例受试者接受安慰剂。

安瑞克芬常见(≥1%)不良反应包括: 恶心(7.8%)、呕吐(8.5%)、血促甲状腺激素降低(8.5%)、游离三碘甲状腺原氨酸降低(3.9%)、游离甲状腺素升高(2.3%)、低钾血症(2.3%)。

表2列出了腹部手术术后镇痛研究中任意一组发生率≥1%的各系统不良反应的发生情况。

表2 腹部手术术后镇痛研究中各系统不良反应的发生情况

(任意一组发生率≥1%)

不良反应	安瑞克芬组 (N=129)	曲马多组 (N=129)	安慰剂组 (N=129)
胃肠道系统疾病			
恶心	7.8%	41.1%	17.8%
呕吐	8.5%	37.2%	13.2%
各类检查			
血促甲状腺激素降低	8.5%	0	0
游离三碘甲状腺原氨酸降低	3.9%	0.8%	0.8%
游离甲状腺素升高	2.3%	0	0.8%
代谢及营养类疾病			
低钾血症	2.3%	4.7%	4.7%
皮肤及皮下组织类疾病			
多汗	0	2.3%	0

以上2项研究中均未发生≥3级的不良反应, 亦未见严重不良反应和因不良反应提前退出研究的情况。

【禁忌】

对本品活性成份或辅料过敏者禁用。

【注意事项】

1、由于静脉注射(IV)给药以外的其他给药方式(如关节内给药、肌肉注射、硬膜内给药)的研究缺乏, 因此不推荐使用其他给药方式。

2、使用本品后可能会出现催乳素、甲状腺功能等内分泌指标异常, 因此建议用药期间对相关指标进行适当监测。

3、本品可能会引起嗜睡、头晕等症状, 因此建议正在使用本品的患者不要从事汽车驾驶及机械操作等需集中精力的活动。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

本品尚未开展孕妇及哺乳期妇女用药的临床研究(动物研究数据参见【药理毒理】)。

目前安瑞克芬对孕妇的安全性尚不明确, 建议孕妇慎用。仅在对母体及胎儿的潜在获益大于风险时才可以考虑使用本品, 应告知患者可能对母体和胎儿产生的危害。

目前尚不清楚安瑞克芬是否经人母乳分泌, 对新生儿的安全性尚不明确, 建议哺乳期妇女在使用本品期间停止母乳喂养。

【儿童用药】

尚无18岁以下患者应用安全性和有效性资料。

【老年用药】

本品在术后镇痛II期和III期的安慰剂对照研究中, 接受安瑞克芬注射液的≥65岁的老年患者共21例, 所有患者剂量均未调整。

本品的对照临床研究未纳入足够数量的65岁及以上的受试者, 以确定他们的反应是否与年轻受试者不同。

开展的群体药代动力学分析显示, 年龄对本品的暴露量影响预期没有临床意义(见【临床药理】)。

【药物相互作用】

体外研究表明, 安瑞克芬在人肝细胞不发生代谢转化, 在治疗剂量下, 对CYP1A2、CYP2B6和CYP3A4 无诱导作用; 对CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6和CYP3A4/5无抑制作用。

体外研究表明, 安瑞克芬不是乳腺癌耐药蛋白(BCRP)、P-糖蛋白(P-gp)、有机阴离子转运多肽(OATP)1B1、OATP1B3、有机阴离子转运体(OAT)1、OAT3、有机阳离子转运体(OCT)2、多药及毒性化合物外排转运体(MATE)1和MATE2-K的底物, 治疗剂量下对上述转运体没有抑制作用。

【药物过量】

截止目前, 本品在腹部手术术后镇痛临床研究中共1例受试者发生药物过量, 该受试者在第2次给药过程中由于手腕活动, 造成输液管堵塞, 导致药物过量0.16mL(含安瑞克芬约1.888μg), 未发生不良反应。

在I期健康受试者剂量爬坡研究中的最大给药剂量为3.375μg/kg, 主要发生的不良反应为异常感觉(66.7%, 4/6), 其次为尿酸升高(33.3%, 2/6), 其余不良反应为头晕、尿白细胞阳性和尿白细胞酯酶阳性, 发生率均为(16.7%, 1/6)。

以上不良反应均为轻度, 且未经任何处理自行恢复。

一旦发生药物过量, 应根据患者临床表现或检查结果给予对症处理以及适当支持治疗。

【临床药理】

作用机制

参见【药理毒理】相关内容。

药效学

C-QT建模分析结果表明, 安瑞克芬注射液在治疗剂量下无QTc延长风险。

药代动力学

在中国健康成年受试者单次静脉给予0.2~3.375μg/kg安瑞克芬注射液, 药物暴露与剂量呈线性特征。健康受试者单次2min或15min静脉注射1μg/kg安瑞克芬注射液后, 峰浓度(C_{max})分别为10.2ng/mL和8.13ng/mL, 药时曲线下面积(AUC₀₋₁)分别为10.13ng·h/mL和9.89ng·h/mL。本品注射时长为2min或15min, 其暴露水平无明显差异。群体药代动力学结果表明, 本品在健康受试者和腹部手术术后镇痛患者中药代动力学特征相似。

分布: 健康成年受试者单次静脉给予0.2~3.375μg/kg安瑞克芬注射液后, 表观分布容积为227~274mL/kg, 全血和血浆中总放射性物质浓度均值在0.46~0.54之间, 表明¹⁴C安瑞克芬及其相关物质不倾向于分配到血细胞中。安瑞克芬与人的血浆蛋白结合率为14.3%, 且无浓度依赖。

代谢: 健康成年受试者单次静脉注射¹⁴C安瑞克芬后, 原形是血浆中的主要循环物质, 单个代谢物的血浆总放射性占比≤1.07%。尿液和粪便中安瑞克芬也主要以原形形式存在。

排泄: 健康成年受试者单次静脉给予0.2~3.375μg/kg安瑞克芬注射液, 平均t_{1/2}范围为1.39~2.24h。经肾的尿排泄是安瑞克芬的主要排泄途径, 尿排泄率和粪便排泄率分别为46.30±12.02%和35.60±5.66%。

特殊人群

肾功能不全患者

群体药代动力学结果表明, 轻度(N=159)和中度(N=13)肾功能不全受试者相比于肾功能正常受试者(N=281)的AUC分别增加7.88%和73.8%, C_{max}基本无变化, 整体暴露水平在肾功能正常受试者整体暴露范围内。

基于一项单次静脉注射本品在不同程度肾功能不全受试者中药代动力学研究表明, 健康受试者和不同程度肾功能不全受试者静脉给予1μg/kg安瑞克芬注射液后, 与肾功能正常(90≤GFR<130 mL/min, N=8)的受试者相比, 轻度(60≤GFR<90mL/min, N=8)、中度(30≤GFR<60mL/min, N=8)和重度(15≤GFR<30mL/min, N=9)肾功能不全受试者血浆中AUC_{0-∞}分别增加27.02%、62.79%和121.64%, C_{max}基本不受肾功能损伤程度影响。轻度和中度肾功能不全患者无需进行剂量调整, 重度肾功能不全患者使用时应进行剂量调整。(参见【用法用量】)。

肝功能不全患者

群体药代动力学分析结果表明,轻度(N=43)、中度(N=11)、重度(N=15)肝功能不全受试者相比于肝功能正常受试者(N=447) AUC分别增加13.6%、51.2%和30.5%,轻度、中度、重度肝功能不全受试者的AUC范围均在肝功能正常受试者AUC范围内。肝功能不全患者无需进行剂量调整。

性别

群体药代动力学分析结果表明,性别对安瑞克芬的PK特征无明显影响。

老年

群体药代动力学分析结果表明,老年人(≥65岁)相比于非老年人(<65岁)AUC增加38.5%,无需根据年龄进行剂量调整。

遗传药理学

本品未对基因多态性开展研究。

【临床试验】

腹部腔镜手术术后镇痛:

在一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的III期临床研究中,ASA分级I-II级、年龄18-70岁的择期全身麻醉下行腹部腔镜手术的患者共有271例受试者随机入组并至少接受一次研究药物给药,安瑞克芬组136例,安慰剂组135例。本品给药方式为静脉注射,术后每8h给药一次,共给药3次。本品给药剂量为1.0μg/kg,给药时间为2min。

研究结果显示:在FAS分析中,安瑞克芬组和安慰剂组术后首次给药后0-24h静息疼痛的时间加权的SPID (SPID_{0-24h})的最小二乘均值分别为-39.1分*h和-27.4分*h,两组最小二乘均值差值及其95%置信区间(CI)为-11.7(-17.0,-6.5)。在FAS分析中,安瑞克芬组的镇痛持续时间有长于安慰剂组的趋势(均值:22.0hvs20.3h);受试者术后镇痛满意度评分(均值:9.0分vs8.4分)及研究医生术后镇痛满意度评分(均值:8.9分vs7.8分)有高于安慰剂组的趋势;术后首次给药后0-24h内使用补救镇痛的受试者比例(33.1%vs46.7%)和补救镇痛药平均累计使用量(均值:2.3mgvs2.9mg)有低于安慰剂组的趋势。PPS与FAS分析结论一致。

表3腹部腔镜手术术后镇痛的SPID_{0-24h} (疗效终点) 结果-FAS

疗效指标 SPID _{0-24h} (分*h)	安瑞克芬组 (N=136)	安慰剂组 (N=135)
平均值	-39.1	-27.4
较安慰剂组的差值及其95%置信区间	-11.7(-17.0,-6.5)	/
较安慰剂组的P值	<0.0001	/

腹部手术术后镇痛:

在一项多中心、随机、双盲、安慰剂/阳性对照的III期临床研究中,ASA分级I-II级、年龄18-70岁的择期全身麻醉下行腹部手术(包括腹腔镜手术)的患者共387例随机入组并至少接受一次研究药物给药,安瑞克芬组129例、曲马多组129例、安慰剂组129例。本品给药方式为静脉注射,术后每8h给药一次,共给药3次。本品给药剂量为1.0μg/kg,给药时间为2min。

研究结果显示:在FAS分析中,安瑞克芬组、曲马多组和安慰剂组SPID_{0-24h}的最小二乘均值分别为-64.0分*h、-62.9分*h、-45.9分*h。安瑞克芬组与安慰剂组SPID_{0-24h}最小二乘均值差值及其95%CI为-18.1(-24.4,-11.9)分*h,曲马多组与安慰剂组SPID_{0-24h}最小二乘均值差值及其95%CI为-17.0(-23.2,-10.7)分*h,安瑞克芬组与曲马多组SPID_{0-24h}最小二乘均值差值及其95%CI为-1.1(-7.4,5.1)分*h。在FAS分析中,安瑞克芬组、曲马多组和安慰剂组的镇痛持续时间均值分别为21.04h、21.32h和18.18h;受试者术后镇痛满意度评分均值分别为8.7分、8.5分和8.2分,研究医生满意度评分均值分别为8.6分、8.4分和7.6分;首次用药后0-24h内使用补救镇痛药物受试者比例分别为40.3%、35.7%和71.3%,0-24h补救镇痛药平均累计使用量分别为29.8mg、29.3mg和61.6mg。

表4 腹部手术术后镇痛的SPID_{0-24h} (疗效终点) 结果-FAS

疗效指标 SPID _{0-24h} (分*h)	安瑞克芬组 (N=129)	曲马多组 (N=129)	安慰剂组 (N=129)
平均值	-64.0	-62.9	-45.9
较安慰剂组的差值及其95%置信区间	-18.1 (-24.4,-11.9)	-17.0 (-23.2,-10.7)	/
较安慰剂组的P值	<0.0001	<0.0001	/
较曲马多组的差值及其95%置信区间	-1.1(-7.4,5.1)	/	/
较曲马多组的P值*	0.0001	/	/

*非劣效界值为-11.03分*h

【药理毒理】

药理作用

本品为一种选择性κ阿片受体(Kappa Opioid Receptor, KOR)激动剂。

毒理研究

遗传毒性

本品Ames试验、体外染色体畸变试验和大鼠体内微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

生育力与早期胚胎发育毒性试验中,雄性大鼠于交配前4周至交配结束,雌性大鼠于交配前2周至妊娠第7天,每日静脉注射本品1、3、10mg/kg/天,≥1mg/kg/天剂量下可见雌性周期天数延长、交配成功天数延长、性周期紊乱(主要表现为发情期和/或发情间期延长)发生率升高,未见对雄性生育力和早期胚胎发育的不良影响。

胚胎-胎仔发育毒性试验中,妊娠大鼠于器官发生期(妊娠第6~17天)静脉注射本品0.2、1、4mg/kg/天(以AUC计,约为临床推荐剂量1μg/kg的19、82、358倍),4mg/kg/天剂量下可见胸椎椎体骨化不全发生率升高,胚胎-胎仔发育的NOAEL为1mg/kg/天。妊娠免于器官发生期(妊娠第7~19天)静脉注射本品0.3、1、2μg/kg/天(以AUC计,约为临床推荐剂量1μg/kg的0.1、0.3、0.8倍),2μg/kg/天剂量下可见子宫重量有降低趋势、总丢失率和有吸收胎孕兔百分率有升高趋势。

大鼠围产期毒性试验中,雌性大鼠于妊娠第6天至哺乳期第21天静脉注射本品0.2、1、4mg/kg/天(以AUC计,约为临床推荐剂量1μg/kg的17、59、250倍),未见母体毒性和子代发育毒性。本品可透过大鼠血乳屏障进入乳汁。

致癌性

本品尚未进行致癌性试验。

【贮藏】

密闭,不超过25℃保存。

【包装】

中硼硅玻璃安瓿,4支/盒。

【有效期】

36个月

【执行标准】

YBH08362025

【批准文号】

国药准字H20250014

【上市许可持有人】

名称:海思科医药集团股份有限公司

注册地址:西藏山南市泽当镇三湘大道17号

邮政编码:856000

电话号码:028-67250636

网址:http://www.haisco.com

药物警戒热线电话:400-888-7653

【生产企业】

企业名称:辽宁海思科制药有限公司

生产地址:辽宁省兴城市曹庄工业园区

邮政编码:125107

电话号码:0429-5693818

传真号码:0429-5693818

网址:http://www.haisco.com