

核准日期：2020年07月29日  
修改日期：2020年11月16日 2021年02月24日 2021年07月26日  
2021年09月02日



# 依达拉奉右苄醇注射用浓溶液说明书

Edaravone and Dexborneol Concentrated Solution for Injection

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：依达拉奉右苄醇注射用浓溶液  
英文名称：Edaravone and Dexborneol Concentrated Solution for Injection  
汉语拼音：Yidalafeng Youkanchun Zhushheyong Nongrongye

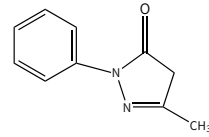
## 【成份】

本品为复方制剂，活性成分为依达拉奉和右苄醇。

### (1) 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：



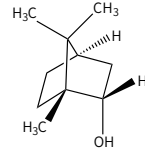
分子式： $C_{10}H_{10}N_2O$

分子量：174.20

### (2) 右苄醇

化学名称：(1R,2S,4R)-1,7,7-三甲基-二环[2.2.1]庚-2-醇

化学结构式：



分子式： $C_{10}H_{18}O$

分子量：154.25

辅料：焦亚硫酸钠、丙二醇（供注射用）、盐酸和/或氢氧化钠（用于调节pH值）。

## 【性状】

本品为无色或几乎无色的澄明液体。

## 【适应症】

用于改善急性缺血性脑卒中所致的神经症状、日常生活活动能力和功能障碍。

## 【规格】

5ml：依达拉奉10mg与右苄醇2.5mg。

## 【用法用量】

静脉滴注。推荐剂量为每次15ml（含依达拉奉30mg，右苄醇7.5mg），每日2次。使用时加入到100ml生理盐水中稀释后静脉滴注，30分钟内滴完，连续治疗14天。应于发病后48小时内开始给药。

## 【不良反应】

本部分描述了在III期临床试验中观察到的可能由依达拉奉右苄醇注射用浓溶液引起的不良反应及其发生率。由于临床试验是在规定条件下进行的，因此在临床试验中观察到的不良反应的发生率可能不能反映临床实践中的实际发生率。

依达拉奉右苄醇注射用浓溶液在III期临床试验中共纳入了1194例急性缺血性脑卒中受试者。依达拉奉右苄醇组受试者为599例至少接受过1次37.5mg/次研究药物治疗，平均用药次数为26.98次（最低1次，最高28次）。在这部分受试者中，依达拉奉右苄醇注射用浓溶液总体不良反应发生率为13.7%（82例），常见不良反应（发生率>1%）为：转氨酶升高28例（4.7%）和低钾血症12例（2.0%）。

以下为少见不良反应（发生率0.1%～1.0%）：

1. 代谢及营养类疾病（总发生率2.7%）：高尿酸血症、低钙血症、低钾血症、高脂血症、痛风；
2. 心脏器官疾病（总发生率1.2%）：心脏不适、心悸、房颤、心功能障碍、心律失常；
3. 皮肤及皮下组织类疾病（总发生率1.0%）：瘙痒、皮疹、皮炎、皮肤肿胀、湿疹、荨麻疹；
4. 胃肠系统疾病（总发生率0.8%）：腹部不适、便秘、齿龈疼痛、口腔粘膜水肿、上腹不适；

5. 呼吸系统、胸及纵隔疾病（总发生率0.7%）：咳嗽、呼吸困难、肺炎、呃逆；

6. 感染及侵袭类疾病（总发生率0.5%）：上呼吸道感染、真菌感染、结膜炎；

7. 各种肌肉骨骼及结缔组织疾病（总发生率0.5%）：关节痛、背痛、颈痛；

8. 各种神经系统疾病（总发生率0.3%）：头晕；

9. 各类损伤、中毒及手术并发症（0.3%）：皮肤损伤、输液反应；

10. 精神类疾病（总发生率0.3%）：屏气、失眠；

11. 全身性疾病及给药部位各种反应（总发生率0.3%）：疼痛、胸痛；

12. 肝胆系统疾病（总发生率0.2%）：肝脏损害；

13. 肾脏及泌尿系统疾病（总发生率0.2%）：蛋白尿；

14. 眼器官疾病（总发生率0.2%）：眼出血；

各类检查异常总发生率8.0%，其中包括：转氨酶升高、血肌酐升高、血肌酸磷酸激酶升高、血尿、γ谷氨酰转氨酶升高、蛋白尿、高密度脂蛋白降低、结合胆红素升高、肾功能检查异常、血甘油三酯升高、血尿素升高、血小板计数升高、α羟丁酸脱氢酶升高、红细胞计数下降、尿酸降低、前白蛋白降低、白蛋白降低、血胆红素升高、血碱性磷酸酶升高、血同型半胱氨酸升高、转氨酶降低。

## 【禁忌】

1. 重度肾功能衰竭的患者（有致肾功能衰竭加重的可能）。
2. 既往对本品有过敏史的患者。

## 【注意事项】

1. 轻、中度肾功能损害的患者慎用。
2. 肝功能损害患者慎用。
3. 心脏疾病患者慎用。
4. 高龄患者慎用。

因有使用本品成分之一依达拉奉，加重急性肾功能不全或肾功能衰竭而致死的病例，因此在本品给药过程中应进行多次肾功能检测，同时在给药结束后继续密切观察，出现肾功能下降的表现或少尿等症状的情况下，立即停止给药，进行适当处理。尤其是高龄患者，有报道，已有多例使用本品成分之一依达拉奉，死亡病例的报告（大部分都在80岁以上），应特别注意。

## 【孕妇及哺乳期妇女用药】

1. 孕妇或有妊娠可能的妇女禁用本品。妊娠妇女中尚未展开充分研究，尚不能确定关于妊娠期给药的安全性。动物生殖毒性研究表明，在6.25-25mg/kg/day的剂量下（最高暴露量为病人使用临床剂量暴露量的2.9倍时），未见明显胚胎-胎仔发育毒性，无明显致畸作用。

2. 哺乳期的妇女禁用。必须应用时，在给予本品期间应停止哺乳。动物实验中有向乳汁中分布的报告。

## 【儿童用药】

儿童不应使用本品（因没有使用经验，尚不能确定儿童用药的安全性）。

## 【老年用药】

因老年生理机能低下，不良反应出现时应停止给药并适当处理。一般而言，高龄患者（80岁以上）应慎用。

## 【药物相互作用】

临床研究结果表明：单剂量静脉滴注依达拉奉右苄醇注射用浓溶液和单方依达拉奉注射液相比，依达拉奉及依达拉奉葡萄糖醛酸药代动力学参数没有显著性差异，说明右苄醇对依达拉奉的药代动力学行为没有影响。

体外研究结果表明：依达拉奉在人肝微粒体体外孵育中主要被UGT代谢，肝药酶（CYP450）介导的代谢程度很低，临床研究结果同时表明，依达拉奉和右苄醇在人体内主要通过UGT代谢为葡萄糖醛酸结合物，因而依达拉奉及右苄醇的药代动力学行为不易受CYP抑制剂或诱导剂影响。另外，治疗剂量下依达拉奉右苄醇对主要肝药酶亦无明显抑制或诱导作用。

根据依达拉奉右苄醇注射用浓溶液活性成分之一依达拉奉的说明书与以下药物合用时应慎重或禁用：

1. 与头孢唑啉钠、盐酸哌拉西林钠、头孢替安钠等抗生素合用时，有至肾功能衰竭加重的可能，因此合并用药时需进行多次肾功能检测等观察。

2. 本品须用生理盐水稀释。

3. 不可和高能量溶液、氨基酸制剂混合或由同一通道输注（混合后可致依达拉奉的浓度降低）。

4. 勿与抗癫痫药（地西泮、苯妥英钠等）混合（产生混浊）。

5. 勿与坎利酸钾混合（产生混浊）。

## 【药物过量】

无药物过量相关研究支持。在健康人体内进行的剂量摸索试验中，单次给予依达拉奉120mg/右苄醇30mg，或每日2次，每次给予依达拉奉60mg/右苄醇15mg，连续5天未发现不能耐受的不良反应。对患者接受高于所推荐剂量时产生的急性毒性尚缺少临床经验，如果患者出现不良反应，可采取包括停药等适当的处理措施。

## 【临床试验】

SIM-23-02是一项在全国45家研究中心进行的随机双盲、平行阳性对照III期临床试验（n=1194），用于评价依达拉奉右苄醇注射用浓溶液（n=599）对比依达拉奉注射液（n=595）治疗急性缺血性脑卒中患者疗效和安全性。受试者在发病后48小时内开始接受依达拉奉右苄醇37.5mg或依达拉奉30mg治疗，每日两次，连续治疗14天，治疗期间禁止接受溶栓剂或其他神经保护药物治疗。疗效结果显示，依达拉奉右苄醇注射用浓溶液组主要疗效指标治疗后第90天mRS评分≤1分的受试者比例（65.44%）高于依达拉奉注射液组（57.65%），两组间差异为7.79%，95%CI为（2.29%，13.30%，P=0.0056），具有统计学意义。依达拉奉右苄醇组治疗后第14天、30天和90天NIHSS评分较基线的平均差值分别为-3.01、-3.22和-4.08，依达拉奉组分别为-2.60、-2.85和-3.80，两组较基线差异均具有显著统计学意义。依达拉奉右苄醇组较依达拉奉组两组间在第14天、30天和90天NIHSS评分下降幅度的平均差值分别为-0.42（95%CI：-0.73~-0.10，P=0.0097）、-0.39（95%CI：-0.72~-0.07，P=0.0147）和-0.33（95%CI：-0.64~-0.01，P=0.0359），两组间差异均有显著统计学意义。SIM-23-02试验结果说明，依达拉奉右苄醇注射用浓溶液治疗急性缺血性脑卒中，在神经功能恢复方面的疗效优于依达拉奉注射液。

## 【药理毒理】

### 药理作用

本品为依达拉奉和右苄醇组成的复方制剂，其中，依达拉奉是一种自由基清除剂，但二者用于急性缺血性脑卒中的作用机制尚不明确。

动物药效试验中，依达拉奉右苄醇注射用浓溶液在局灶性脑缺血和/或再灌注模型大鼠上显示出缩小脑梗死面积和改善神经缺陷症状的作用。

### 毒理研究

#### 遗传毒性：

依达拉奉右苄醇注射用浓溶液Ames试验、体外中国仓鼠肺成纤维细胞染色体畸变试验和小鼠体内骨髓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4周至交配期间、雌性大鼠于交配前2周至妊娠第6天静脉注射给予依达拉奉右苄醇注射用浓溶液6.25、12.5、25mg/kg，对亲代大鼠具有毒性，包括25mg/kg剂量下出现血色样尿，部分大鼠一过性呼吸急促、活动减少，各剂量组雄性大鼠体重和摄食量降低，对生育力及早期胚胎发育未见明显影响。

胚胎-胎仔发育毒性试验中，大鼠于妊娠第6天至15天静脉注射给予依达拉奉右苄醇注射用浓溶液6.25、12.5、25mg/kg，高剂量（25mg/kg）对亲代大鼠具有毒性，包括血色样尿，部分大鼠一过性呼吸急促和活动减少，未见胚胎-胎仔发育毒性；免于妊娠第6天至18天静脉注射给予依达拉奉右苄醇注射用浓溶液2.5、5、10mg/kg，未见母体毒性和胚胎-胎仔发育毒性。

围产期毒性试验中，大鼠于妊娠第6天至哺乳期第21天静脉注射给予依达拉奉右苄醇注射用浓溶液6.25、12.5、25mg/kg，对母体和子代（F0代和

F1代）未见明显影响。母鼠给药后依达拉奉会少量分布至乳汁中，右苄醇会部分分布至乳汁中。

## 【药代动力学】

依达拉奉右苄醇注射用浓溶液通过静脉滴注后直接进入体循环，在滴注结束时，依达拉奉和右苄醇的药物浓度达到峰值。健康人体的药代动力学研究显示，在15mg/3.75mg-60mg/15mg剂量范围内血浆药物暴露水平随给药剂量增加而升高。

分布：单剂量给予30mg/7.5mg依达拉奉右苄醇注射用浓溶液后，表观分布容积约为23.4L。在500, 5000和50000ng/mL三个浓度下，依达拉奉与人血浆蛋白结合率分别约76%、73%和64%。

代谢：依达拉奉在体内主要通过二相代谢酶转化为非活性代谢产物依达拉奉葡萄糖醛酸和硫酸结合物，右苄醇在人体内也主要转化成葡萄糖醛酸结合物。

排泄：单剂量给予37.5mg依达拉奉右苄醇注射用浓溶液后，在24h以内，大部分药物通过肾脏排泄。约82%的依达拉奉以依达拉奉葡萄糖醛酸结合物的形式从尿液排泄，仅4.17%以原型从尿液排泄。约63%的右苄醇以葡萄糖醛酸结合物的形式从尿液排泄。依达拉奉的清除半衰期（ $t_{1/2}$ ）大约为3.2h；依达拉奉葡萄糖醛酸结合物的清除半衰期（ $t_{1/2}$ ）大约为2.1h。右苄醇葡萄糖醛酸结合物的清除半衰期（ $t_{1/2}$ ）大约为2.0h。

## 【贮藏】

避光，密封，在阴凉处保存。

## 【包装】

中硼硅玻璃安瓿。5ml/支，6支/盒。

## 【有效期】

24个月。

## 【执行标准】

YBH02562020

## 【批准文号】

国药准字H20200007

## 【上市许可持有人】

名称：先声药业有限公司  
注册地址：江苏省南京江北新区华康路99号  
邮政编码：210032

## 【生产企业】

企业名称：先声药业有限公司  
生产地址：江苏省南京江北新区华康路99号  
邮政编码：210032  
电话号码：025-58286999  
传真号码：025-58285555  
网 址：www.simcere.com  
客户服务热线：  
8008289800（只可用固定电话拨打，免费）  
4008877552（手机、固定电话均可拨打，按市话收费）



版本号：P21640503