

依达拉奉右苄醇舌下片

Edaravone and Dexborneol
Sublingual Tablets

依达拉奉右苄醇舌下片说明书

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：依达拉奉右苄醇舌下片

英文名称：Edaravone and Dexborneol Sublingual Tablets

汉语拼音：Yidalafeng Youkanchun Shexiapian

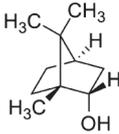
【成份】

本品为复方制剂，活性成份为右苄醇和依达拉奉。

(1) 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：

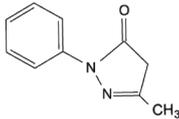
分子式：C₁₀H₁₈O

分子量：154.25

(2) 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：甘露醇、共聚维酮、微晶纤维素、交联聚维酮、二氧化硅、硬脂酸镁。

【性状】

本品为白色或类白色片。

【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】

含依达拉奉30mg和右苄醇6mg。

【用法用量】

推荐剂量为每次1片舌下含服，每日2次，两次用药间隔不得少于6小时，连续用药14天。发病后应尽早开始给药。

取出本品放在舌下含服(如下图所示)，保持至无明显异物感。含服过程中请勿咀嚼或将未崩解药片直接吞咽。本品经舌下崩解后会残留少量颗粒，为辅料残留，属于正常现象。



【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舌下片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，故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。

依达拉奉右苄醇舌下片III期临床试验共纳入了914例急性缺血性脑卒中受试者，依达拉奉右苄醇舌下片组450例受试者接受至少1次给药，平均用药片数为27.1片(最少1片，最多30片)。

按照系统器官分类和发生率列出的不良反应(至少在试验组2例受试者中出现，且发生率高于安慰剂组)见表1，频率定义如下：十分常见(≥10%)，常见(1%~10%)，含1%)，偶见(0.1%~1%)，含0.1%)，罕见(0.01%~0.1%)，含0.01%)，十分罕见(<0.01%)。

表1. 依达拉奉右苄醇舌下片临床试验中报告的不良反应

系统器官分类	常见	偶见
肝胆系统疾病	肝功能异常	
代谢及营养类疾病	低钾血症、低蛋白血症	高尿酸血症、高甘油三酯血症
各类检查		血纤维蛋白原升高、尿蛋白检出
胃肠系统疾病	便秘	腹部不适
血液及淋巴系统疾病		贫血
感染及感染类疾病		尿路感染

【禁忌】

- 重度肾功能不全的患者(有加重肾功能损伤的可能)禁用。
- 对本品活性成份或任何辅料过敏的患者禁用。

【注意事项】

- 轻、中度肾功能不全的患者慎用。
- 肝功能不全患者慎用。
- 心脏疾病患者慎用。
- 高龄患者慎用。

因相同活性成份依达拉奉右苄醇注射液(先必新注射液)在上市后收到急性肾损伤的自发报告，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，出现严重肾功能下降或少尿等症的情况下，立即停止给药，进行适当处理。

接受其他依达拉奉制剂治疗曾有死亡病例报告(多数在80岁以上)，应特别注意，尤其是高龄患者。

【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。

妊娠妇女中尚未开展充分研究，尚不能确定关于妊娠期给药的安全性。动物生殖毒性实验表明，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)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。动物实验观察到依达拉奉在乳汁分布。

【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】

依达拉奉右苄醇舌下片研究中，试验组共纳入179例65岁及以上的老年患者，与安慰剂组相比，安全性和有效性总体上没有显著差异。因老年生理机能低下，不良反应出现时应适当处理，必要时停止给药。

尚缺乏80岁以上老年患者的安全性数据。80岁以上的高龄患者应慎用本品。

【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液(先必新®)和依达拉奉注射液(必存®)相比，依达拉奉及依达拉奉葡萄糖酸酯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。

依达拉奉与头孢唑林钠、盐酸哌拉西林钠、头孢替安钠等抗生素合用时，可能加重肾功能损伤，合并用药时需进行多次肾功能检测等观察。因此合并用药时应慎重或禁用。

【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探索试验中，单次舌下给予右苄醇18mg/依达拉奉90mg，或每日2次，每次给予右苄醇12mg/依达拉奉60mg，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。

【临床药理】

药代动力学

吸收

中国健康受试者单次舌下含服1片(含依达拉奉30mg+右苄醇6mg)、2片(含依达拉奉60mg+右苄醇12mg)、3片(含依达拉奉90mg+右苄醇18mg)依达拉奉右苄醇舌下片后，依达拉奉和右苄醇在体内吸收较快。依达拉奉的达峰时间T_{max}中位数为1.00~1.25h；右苄醇的达峰时间T_{max}中位数为0.500~0.625h。随着给药剂量的增加，血浆中依达拉奉的C_{max}及AUC均相应增加，略高于剂量的增加比例；右苄醇的C_{max}及AUC未显著增加，低于剂量的增加比例，呈现饱和趋势。依达拉奉和右苄醇均未呈现典型的剂量-暴露线性比例关系。中国健康受试者每天2次、连续9次舌下含服1片(含依达拉奉30mg+右苄醇6mg)、2片(含依达拉奉60mg+右苄醇12mg)依达拉奉右苄醇舌下片后，依达拉奉的稳态达峰时间T_{max}中位数为1.00~1.50h；右苄醇的稳态达峰时间T_{max}中位数为0.250~0.500h。随着给药剂量的增加，血浆中依达拉奉的C_{max}及AUC均相应增加，多次给药后基本无蓄积(RC_{max}:0.952~1.08；RAUC_{0-12h}:1.04~1.06)；血浆中右苄醇的C_{max}及AUC未显著增加，呈现饱和的趋势，多次给药后存在一定蓄积(RC_{max}:1.28~1.49；RAUC_{0-12h}:1.25~1.54)。

表2. 健康成年受试者单次、多次给药后依达拉奉和右苄醇的药理学参数

给药剂量	依达拉奉PK参数[Mean(CV%)]			
	1片舌下含服	2片舌下含服	3片舌下含服	
C _{max} (ng/mL)	单剂量	2110(35.8)	4270(30.9)	6330(16.9)
	稳态	2520(28.6)	3950(17.3)	/
AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	单剂量	5160(39.6)	13000(30.5)	20300(19.2)
	稳态	7000(47.6)	12600(21.3)	/
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	单剂量	5290(39.3)	13200(30.2)	20500(19.0)
	稳态	7130(47.2)	12800(21.3)	/
C _{min} (ng/mL)	稳态	77.3(62.1)	120(35.5)	/
	RA _{max}	1.08(22.7)	0.952(16.1)	/
蓄积	RA _{AUC0-12h}	1.06(12.8)	1.04(4.3)	/
	剂量比例关系	单次、多次给药后，随着给药剂量的增加，血浆中依达拉奉的C _{max} 及AUC均相应增加，略高于剂量的增加比例，未呈现典型的剂量-暴露线性比例关系。		
T _{max} (h)	单剂量	1.00(0.75-1.00)	1.00(1.00-2.00)	1.25(0.750-1.50)
	稳态	1.00(0.500-1.00)	1.50(1.00-2.00)	/
T _{1/2} (h)	单剂量	2.87(23.2)	3.64(16.9)	3.67(13.9)
	稳态	3.76(27.4)	4.36(7.8)	/
右苄醇PK参数[Mean(CV%)]				
C _{max} (ng/mL)	单剂量	20.0(43.1)	24.4(47.1)	35.1(56.9)
	稳态	25.9(41.3)	26.2(58.1)	/
AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	单剂量	26.7(48.3)	31.9(39.0)	46.5(32.4)
	稳态	42.7(33.2)	51.9(36.2)	/

依达拉奉右苄醇舌下片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	单剂量	30.8 (39.5)	36.1 (27.4)	49.6 (32.0)
	稳态	39.5 (46.3)	64.8 (44.0)	/
C _{min} (ng/mL)	稳态	0.512 (70.1)	0.915 (25.7)	/
	RA _{C_{max}}	1.49 (46.5)	1.28 (45.9)	/
蓄积	RA _{AUC_{0-12h}}	1.54 (14.3)	1.25 (32.1)	/
	剂量比例关系	单次、多次给药后,随着给药剂量的增加,血浆中右苄醇的C _{max} 及AUC未显著增加,低于剂量的增加比例,未呈现典型的剂量-暴露线性比例关系。		
T _{max} (h) 中位值 (最小值-最大值)	单剂量	0.500 (0.250~0.750)	0.500 (0.500~1.00)	0.625 (0.167~0.750)
	稳态	0.250 (0.250~0.500)	0.500 (0.500~0.750)	/
T _{1/2} (h)	单剂量	2.40 (71.1)	1.64 (32.7)	3.16 (28.3)
	稳态	4.02 (28.1)	7.90 (52.1)	/

依达拉奉右苄醇舌下片的规格为每片含30mg依达拉奉和6mg右苄醇。

分布

依达拉奉与人血浆蛋白结合率为63.8~75.5%，右苄醇与人血浆蛋白结合率为63.0~68.4%。(依达拉奉右苄醇注射液用浓溶液)

单次舌下含服依达拉奉右苄醇舌下片后,依达拉奉的表现分布容积V_Z/F为23.9~25.8L,多次舌下含服后稳态表现分布容积V_Z/F为27~33.6L;单次舌下含服后右苄醇的表现分布容积V_Z/F为738~1720L,多次舌下含服后稳态表现分布容积V_Z/F为1210~2727L。

代谢

未在依达拉奉右苄醇舌下片的临床试验中考察药物的体内代谢途径。

静脉滴注依达拉奉右苄醇注射液用浓溶液(先必新®)后,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,右苄醇在体内主要转化成葡萄糖醛酸结合物。

排泄

未在依达拉奉右苄醇舌下片的临床试验中考察药物的体内排泄途径。

静脉滴注依达拉奉右苄醇注射液用浓溶液(先必新®)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。

单次舌下含服1片、2片、3片依达拉奉右苄醇舌下片后,依达拉奉的半衰期t_{1/2}平均值为2.87~3.67h,右苄醇的半衰期t_{1/2}平均值为1.64~3.16h。多次舌下含服1片、2片依达拉奉右苄醇舌下片后,依达拉奉的稳态半衰期t_{1/2}平均值为3.76~4.36h,右苄醇的稳态半衰期t_{1/2}平均值为4.02~7.90h。

特殊人群**老年人**

尚未考察年龄对依达拉奉右苄醇舌下片药代动力学的影响。未发现年龄影响依达拉奉的药代动力学(依达拉奉注射液)。

肾功能不全

尚未考察肾功能不全对依达拉奉右苄醇舌下片药代动力学的影响。

与肾功能正常的受试者相比,轻度肾功能不全受试者(eGFR 60~89mL/min/1.73m²)单次静脉滴注依达拉奉30mg(推荐剂量的一半)超过60min后,依达拉奉的平均C_{max}和AUC_{0-∞}分别为1.15倍和1.20倍,中度肾功能不全受试者(eGFR 30~59mL/min/1.73m²)分别为1.25倍和1.29倍。依达拉奉在轻度、中度肾功能不全受试者中的暴露量变化不具有显著的临床意义,因此无需进行剂量调整。本研究未考察重度肾功能不全对依达拉奉暴露量的影响。(依达拉奉注射液)

肝功能不全

尚未考察肝功能不全对依达拉奉右苄醇舌下片药代动力学的影响。

与肝功能正常的受试者相比,轻度肝功能不全受试者(Child-Pugh score 5或6)单次静脉滴注依达拉奉30mg(推荐剂量的一半)超过60min后,依达拉奉的平均C_{max}和AUC_{0-∞}分别为1.20倍和1.07倍,中度肝功能不全受试者(Child-Pugh score 7~9)分别为1.24倍和1.14倍,重度肝功能不全受试者(Child-Pugh score 10~14)分别为1.20倍和1.19倍。依达拉奉在轻度、中度、重度肝功能不全受试者中的暴露量变化不具有显著的临床意义,因此无需进行剂量调整。(依达拉奉注射液)

遗传药理学

尚无相关研究数据。

【临床试验】

在急性缺血性卒中患者开展了一项随机、双盲、安慰剂对照平行设计研究,评价了依达拉奉右苄醇舌下片的疗效。试验共纳入914例基线NIHSS评分为6-20分且第5项上肢和第6项下肢评分之和≥2分的急性缺血性卒中患者,450例接受依达拉奉右苄醇舌下片(舌下含服1片,2次/日),464例接受安慰剂,连续治疗14天。基线人口学特征和疾病特征两组之间分布基本均衡。

主要疗效终点,治疗第90天mRS评分≤1分的受试者比例,依达拉奉右苄醇舌下片组和安慰剂组分别为64.4%(290/450)和54.7%(254/464),组间差异为9.7%(95%CI: 3.4, 16.0),OR值为1.50(95%CI: 1.15, 1.96),P=0.0029,具有统计学意义。

次要疗效终点,治疗第90天mRS评分各项分布组间比较采用Wilcoxon秩和检验,P=0.0079。

表3. 治疗第90天的mRS评分分布情况(FAS)

指标	依达拉奉右苄醇舌下片组 (N=450)	安慰剂组 (N=464)
治疗第90天n(%)	0分 1分 2分 3分 4分 5分 合计	123(30.1) 160(39.2) 49(12.0) 50(12.3) 22(5.4) 4(1.0) 408(100.0)
	113(26.3) 138(32.1) 82(19.1) 49(11.4) 37(8.6) 11(2.6) 430(100.0)	
组间比较z	2.66	
组间比较P	0.0079	

注:本表格不包括研究治疗开始后没有进行任何mRS评估记录的受试者的结果。

依达拉奉右苄醇舌下片组和安慰剂组治疗第90天mRS评分≤2分受试者比例两组分别为76.0%(342/450)和72.6%(337/464)。依达拉奉右苄醇舌下片组和安慰剂组NIHSS评分较基线的变化,治疗第14天分别为-3.3±0.2和-3.2±0.2,治疗第30天分别为-4.8±0.1和-4.5±0.1,治疗第90天分别为-5.8±0.1和-5.6±0.1。依达拉奉右苄醇舌下片组和安慰剂组NIHSS评分0-1分的受试者比例,治疗第14天分别为15.0%和16.2%,治疗第30天分别为35.9%和32.2%,治疗第90天分别为57.2%和51.6%。

【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液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。

毒理学研究**遗传毒性:**

依达拉奉右苄醇注射液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液6.25、12.5、25mg/kg,高剂量(25mg/kg)对亲代大鼠具有毒性,包括血尿、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少量分布于乳汁中,右苄醇可部分分布于乳汁中。

【贮藏】

密封,避光,不超过25°C保存。

【包装】

聚酯/铝/聚乙烯药用复合膜。14片/板,1板/盒。

【有效期】

18个月。

【执行标准】YBH27462024**【批准文号】**国药准字H20240041**【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
电话号码:025-58286999
网址: <http://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)

【生产企业】

企业名称:药源生物科技(启东)有限公司
生产地址:启东高新技术产业开发区江枫路
邮政编码:226236
电话号码:0513-83266672转8001
网址: <http://www.2ychem.com/cn/>