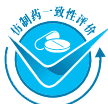


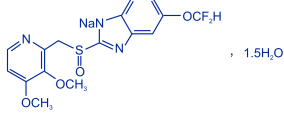
核准日期: 2007年03月12日
修订日期: 2008年08月12日; 2010年08月16日; 2011年10月23日; 2013年06月18日; 2014年12月19日; 2015年12月18日; 2016年10月12日; 2016年01月26日; 2016年08月19日; 2016年10月19日; 2016年12月16日; 2020年04月01日; 2020年05月11日; 2022年05月20日; 2022年07月12日

注射用泮托拉唑钠说明书
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: 注射用泮托拉唑钠
商品名称: 洋立苏
英文名称: Pantoprazole Sodium for Injection
汉语拼音: Zhushuyong Pantuolazouona

【成份】
本品主要成份为: 泮托拉唑 (Pantoprazole) 钠
化学名称为: 5-二氟甲氧基-2-[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基-1H-苯并咪唑钠倍半水合物。
化学结构式:



分子式: C16H14F2NaO6S · 1.5H2O
分子量: 432.38
辅料名称: 依地酸二钠、氢氧化钠。
【性状】 白色或类白色疏松块状物或(粉)末。

【适应症】
一、十二指肠溃疡。
二、胃溃疡。
三、中、重度反流性食管炎。
四、十二指肠溃疡、胃溃疡、急性胃黏膜病变、复合性胃溃疡等引起的急性上消化道出血。

【规格】
40mg (按C16H14F2NaO6S计)。
【用法用量】
本品仅短期(一般不超过7~10天)用于不宜口服药物的患者。一旦患者可以口服药物,则不可继续使用注射用泮托拉唑钠。

(1) 十二指肠溃疡、胃溃疡、急性胃黏膜病变、复合性胃溃疡等引起的急性上消化道出血: 一次40mg~80mg, 每日1~2次。临用前将10ml 0.9%氯化钠注射液注入冻干粉小瓶内, 将溶解后的药液加入100ml 0.9%氯化钠注射液100~250ml中稀释后静滴注, 15~60分钟内滴完。
(2) 十二指肠溃疡、胃溃疡及中、重度反流性食管炎: 一次40mg, 每日1次。临用前将10ml 0.9%氯化钠注射液注入冻干粉小瓶内, 此液可直接输注, 时间须超过2分钟; 也可将溶解后的药液加入100ml 0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液中进行稀释后静滴注, 静滴注时间不应少于15分钟。

本品不宜用上述之外的液体配制, 配制液的pH值为9。配制液需在12小时内使用。
【不良反应】
大约5%的患者可能会发生药物不良反应。最常报告的不良反应是注射部位血栓性静脉炎。约1%的患者可能会发生腹泻和头痛。

下表列出了上报的泮托拉唑钠的不良反应, 按以下发生频率类别排序:
十分常见(≥1/10); 常见(≥1/100但<1/10); 偶见(≥1/1,000但<1/100); 罕见(≥1/10,000至<1/1,000); 十分罕见(<1/10,000), 未知(根据现有数据无法评估)。

对于上市后报告的所有不良反应, 因无法评估不良反应发生率, 故按“未知”列出。
在每个频率组内, 不良反应按严重性降序排列。

表1 泮托拉唑在临床试验和上市后经验中的不良反应列表

Table with 5 columns: Frequency, Common, Occasional, Rare, Very Rare. Rows include categories like Blood and lymphatic system diseases, Immune system diseases, etc.

【禁忌】
禁用用于对本品成份过敏或取代苯并咪唑过敏的患者。

【注意事项】
1. 胃恶性肿瘤
对泮托拉唑的症状性反应可能会掩盖胃恶性肿瘤的症状, 进而可能延误诊断。在出现任何警示症状时(例如非有意的明显体重减轻、反酸、吞酸、呕血、大便或黑便)以及怀疑存在胃溃疡时, 应首先排除恶性肿瘤。

2. 过敏及严重皮肤反应
泮托拉唑静脉给药可引起过敏及其它严重反应, 已有文献报道多形性红斑、恶性大疱性多形性红斑(Stevens-Johnson)综合征和Lyell综合征, 需要紧急治疗。

3. 注射部位的反应
静脉注射泮托拉唑可能引起血栓性静脉炎。

4. 缺乏锌的可能
注射用泮托拉唑钠含依地酸二钠(EDTA盐), 它是包括锌在内的金属离子的螯合剂, 因此, 在注射泮托拉唑钠治疗过程中, 考虑给易发生缺锌的患者补锌。在静脉注射其它含EDTA产品时, 也需注意。

5. 骨折
若干年已发表的临床观察研究表明质子泵抑制剂(PPI)治疗可能使与骨质疏松症有关的腕关节、肩关节或脊椎骨折风险增加, 尤其是接受高剂量、每天多次给药和长期PPI治疗(一年或以上)的患者。患者应考虑用于治疗情况的最低剂量和最短的PPI疗程进行治疗。若患者有骨质疏松症相关性骨折风险, 应依照已确立的治疗原则处理。

6. 肝损害
临床研究中已观察到轻度暂时性氨基转移酶升高, 在众多使用注射用泮托拉唑钠的人群中, 这一发现的临床意义不明。对于重度肝损害患者, 泮托拉唑的每日剂量应不超过20mg(半瓶本品)。另外, 治疗期间应进行肝功能监测。如果肝功能升高, 应停止治疗。

7. 低铁血症
使用PPI至少3个月的患者, 有发生有症状和无症状低铁血症的罕见病例报告, 多数病例在使用1年后报告。严重不良事件包括手足抽搐、心律失常和癫痫发作。治疗多数患者的低铁血症, 需要铁剂治疗, 并停止使用PPI。

8. 对原核四氮大环内酯的干扰
可能产生原核四氮大环内酯(THC)的假阴性结果(见【药物相互作用】)。

9. 艰难梭菌
PPI治疗可能增加艰难梭菌感染的风险。

10. 对维生素B12吸收的影响
在需要长期治疗的卓-艾综合征和其他病理性强分泌性患者中, 如所有抗酸剂一样, 泮托拉唑可能导致胃酸过低或胃酸缺乏造成的维生素B12(氰钴胺素)的吸收降低。对于体内维生素B12储量减少的患者, 或有长期治疗维生素B12吸收减少风险的患者, 或如果观察到相应的临床症状, 应考虑上述情况。

11. 实验室检查的干扰
嗜铬粒蛋白A(CgA)水平升高可能会干扰神经内分泌瘤的检查。为避免这种干扰, 在进行CgA水平检测前, 应停止泮托拉唑治疗至少5天。如果在初始检测后, CgA和胃泌素水平没有恢复至参考范围, 应在停止PPI治疗14天后复检。

12. 急性缺血性皮肤红斑狼疮(SCLE)
质子泵抑制剂在极少数病例中与发生急性缺血性皮肤红斑狼疮(SCLE)相关。如果发生病变(尤其是在暴露于日光的皮肤区域)以及伴发关节痛, 患者应及时就医, 且医生应考虑停用该药物。

13. 临床使用应单独给药, 严禁混合配伍; 需合并使用其他药物时, 应分别滴注, 且两组给药之间需冲管。
14. 氯吡格雷部分由CYP2C19代谢成其活性代谢物。在一项交叉临床研究中, 60位健康受试者给予氯吡格雷(负荷剂量为300mg, 随后75mg/天)并使用泮托拉唑(80mg, 与氯吡格雷同时给药), 连续5天。第五天时, 将氯吡格雷与泮托拉唑合用时与单独使用氯吡格雷进行比较, 氯吡格雷活性代谢物的平均曲线下面积减少约14%(几何平均比率为86%, 90%置信区间时为79%至93%)。药理学参数的测量表明抑制血小板聚集的改变(由5-羟色胺ADP诱导)与氯吡格雷活性代谢物的变化相关, 这一发现的临床意义尚不清楚。

15. 在健康受试者中, 泮托拉唑和氯吡格雷同时使用, 对氯吡格雷的活性代谢物或氯吡格雷诱导的血小板抑制无明显临床影响。当使用允许剂量的泮托拉唑时, 也不必调整氯吡格雷剂量。

【孕妇及哺乳期妇女用药】
1. 妊娠期
致畸作用
妊娠B类(FDA妊娠安全分级)
在动物生殖研究中, 大鼠静脉注射20mg/kg(根据体表面积, 为人推荐剂量的4倍), 家兔静脉注射剂量为15mg/kg(根据体表面积, 为人推荐剂量的6倍), 结果没有显示泮托拉唑有生殖毒性或对胎儿有害, 但还没有在妊娠妇女中进行充分且

良好对照的研究, 因为动物生殖研究并不总是能预测人类的反应。此药只有在怀孕期间确实需要时方能使用。

2. 哺乳期妇女
泮托拉唑及其代谢物在大鼠的乳汁排出, 在一项研究中的一名哺乳期妇女口服一次40mg的泮托拉唑后, 在其乳汁中检测到泮托拉唑, 这一发现的临床意义尚不清楚。许多可经人乳汁排出的药物对哺乳婴儿可产生潜在的严重不良反应。基于在啮齿类动物的致畸性研究中显示的泮托拉唑的潜在致畸性, 应根据用药对哺乳期妇女是否获益决定是是否终止哺乳或终止药物。

【儿童用药】
注射用泮托拉唑钠在儿童患者中的安全性和有效性尚未确定。
【老年用药】
老年患者无需调整剂量。

【药物相互作用】
1. HIV蛋白酶抑制剂
不建议泮托拉唑和HIV蛋白酶抑制剂合用, 因为HIV蛋白酶抑制剂(例如阿扎那韦)的吸收依赖于酸性胃内pH, 合并用药会显著降低HIV蛋白酶抑制剂的生物利用度。
2. 香豆素类抗凝剂
上市后有报告表明, 使用质子泵抑制剂, 包括泮托拉唑和同时使用华法林的患者, 其凝血酶原时间、国际标准化比值(international normalized ratio (INR))增加。凝血酶原时间和INR的增加可能会导致异常出血, 甚至死亡。使用质子泵抑制剂并伴随华法林治疗的患者应监测凝血酶原时间和INR是否增加。
3. 氯吡格雷
在健康受试者中, 泮托拉唑和氯吡格雷同时使用, 对氯吡格雷的活性代谢物或氯吡格雷诱导的血小板抑制无明显临床影响, 当使用允许剂量的泮托拉唑时, 也不必调整氯吡格雷剂量。

4. 具有pH依赖性药物吸收药代动力学特征的药物
由于泮托拉唑具有强效持久的抑酸作用, 因此可能会干扰以胃内pH为口服生物利用度的重要决定因素的其他药物的吸收, 例如酮康唑、伊曲康唑、泊沙康唑等唑类抗真菌药物以及其他药物如厄洛替尼、氟喹诺酮类、铁盐。
5. 原核四氮大环内酯假阴性
已有报告表明, 接受质子泵抑制剂包括泮托拉唑在内治疗的患者原核四氮大环内酯呈假阴性, 应考虑使用一个替代性检测方法来验证真正的阳性。
6. 甲氨蝶呤
据报道PPI与高剂量甲氨蝶呤(如300mg)合并用药, 会使某些患者的甲氨蝶呤水平升高。因此, 在需要使用高剂量甲氨蝶呤的情况下, 如癌症和银屑病, 可能需要考虑暂时停用泮托拉唑。

【药理毒理】
1. 药效学
泮托拉唑为质子泵抑制剂, 通过与胃壁细胞的H+-K+ATP酶系统的两个位点共价结合而抑制胃酸产生的最后步骤。该作用呈剂量依赖性并使基础和刺激状态下的胃酸分泌均受抑制。本品与H+-K+ATP酶的结合可导致其抗胃酸分泌作用持续24小时以上。
2. 毒理研究
遗传毒性
泮托拉唑的人淋巴细胞染色体畸变试验、中国仓鼠卵巢细胞/HGPRT正向突变试验及二次小鼠微核试验中的一次结果均为阳性, 而大鼠肝DNA共价结合试验结果难以判断。Ames试验、大鼠肝细胞程序外DNA合成试验(UDS)、AS52/GPT哺乳动物细胞正向基因突变试验、小鼠淋巴瘤L5178Y细胞胸腺嘧啶核苷突变试验及体内大鼠骨髓细胞染色体畸变试验结果均为阴性。
生殖毒性
雄性大鼠经口给予泮托拉唑500mg/kg(按体表面积折算, 为临床推荐口服剂量的98倍), 雌性大鼠经口给予泮托拉唑450mg/kg(按体表面积折算, 为临床推荐口服剂量的88倍)时, 生育力及生殖行为未见明显异常。
大鼠静脉注射泮托拉唑20mg/kg(按体表面积折算, 为临床推荐口服剂量的4倍), 家兔静脉注射泮托拉唑15mg/kg(按体表面积折算, 为临床推荐口服剂量的6倍), 对生育力和胎仔均未见明显损害。泮托拉唑及其代谢物可从家兔乳汁中分泌。

致毒性:
SD大鼠连续24个月经口给予泮托拉唑0.5~200mg/kg/d, 胃底出现剂量依赖性的肠嗜铬样细胞增生及良性和恶性的神经内分泌肿瘤。当剂量为50和200mg/kg/d(按体表面积折算, 为临床推荐口服剂量的10和40倍)时, 前胃出现良性嗜铬样细胞乳头状瘤和恶性嗜铬样细胞瘤。泮托拉唑还导致极少数大鼠出现胃肠道肿瘤, 包括50mg/kg/d剂量时偶尔出现十二指肠腺瘤, 以及200mg/kg/d剂量时还可出现良性息肉和腺瘤。泮托拉唑给药剂量0.5~200mg/kg/d时, 大鼠剂量依赖性出现肝细胞腺瘤和肝癌, 200mg/kg/d剂量时还可使大鼠肝实质腺瘤细胞瘤和囊泡细胞瘤的发生率增加。SD大鼠6个月和12个月的毒性研究中也出现肝细胞腺瘤和肝癌。

Fischer344大鼠连续24个月经口给予泮托拉唑5~50mg/kg/d(按体表面积折算, 为临床推荐口服剂量的1~10倍), 胃底剂量依赖性出现肠嗜铬样细胞增生及良性和恶性的神经内分泌肿瘤。但试验的剂量选择不足以支持对泮托拉唑潜在致毒性的充分评价。
B6C3F1小鼠连续24个月经口给予泮托拉唑5~150mg/kg/d(按体表面积折算, 为临床推荐口服剂量的0.5~15倍), 胃底同样出现胃底肠嗜铬样细胞增生; 雌鼠在150mg/kg/d剂量时, 肝细胞腺瘤和肝癌的发生率升高。

上述啮齿类动物的致毒性研究结果提示本品具有一定的致毒性, 但此结果与临床的相关性尚不清楚。
【药代动力学】
泮托拉唑血药峰浓度(Cmax)和药时曲线下面积(AUC)与10mg至80mg静脉注射给药剂量增加成正比。泮托拉唑不蓄积且每日多次给药与单次给药药代动力学性质。静脉注射泮托拉唑钠后, 其血药浓度迅速下降, 消除半衰期约为1小时, 在CYP2C19基因强代谢型且肝功能正常的人群中, 十五分钟内快速静脉注射泮托拉唑40mg的剂量, 峰浓度(Cmax)为5.52±1.42 μg/ml, 血药浓度-时间的总线下面积为5.4±1.5 μg·h/ml, 总清除率为7.6~14.0L/h。分布
泮托拉唑的表现分布容积约为11.0~23.6L, 主要分布在细胞外液。泮托拉唑的血清白蛋白结合率约98%, 主要为白蛋白。

代谢:
泮托拉唑广泛在肝脏通过细胞色素P450(CYP)系统代谢, 药物代谢与给药途径(静脉给药或口服)无关, 主要代谢途径是由CYP2C19基因去甲基化后硫酰化。其他代谢途径包括通过CYP3A4氧化, 没有证据表明泮托拉唑代谢物有显著的药理活性。CYP2C19因一些亚群的缺失而具有多态性(例如, 3%的白种人和非裔美国人以及17~23%的亚洲人), 虽然亚群缓慢代谢泮托拉唑的消除半衰期约为3.5到10.0小时, 但他们每天给药一次, 蓄积很少(≤23%)。排泄
CYP2C19基因强代谢型人群单剂量静脉注射14C标记的泮托拉唑钠后, 约71%的剂量从尿中排出以及18%通过胆汁排泄由粪便排出, 无泮托拉唑原形从肾脏排出。

老年
老年人(65至76岁)连续静脉给药后, 泮托拉唑的曲线下面积和消除半衰期值与在年轻受试者中观察到的相似, 因而对老年患者, 不建议调整剂量。

性别
口服给药后, 女性中的泮托拉唑曲线下面积和血药峰浓度较男性有适度增加, 但体重调整后男性和女性的清除率相似, 因而没必要就性别而调整剂量。

严重肾损害患者的泮托拉唑药代动力学参数与正常人类似。对肾功能衰竭患者或血液透析的患者, 无需调整剂量。

肝损害
与健康受试者相比, Child-Pugh分级A~B级肝硬化患者口服40mg泮托拉唑钠后, 泮托拉唑的血浆清除半衰期延长至3~6小时(泮托拉唑20mg片剂)或7~9小时(泮托拉唑40mg片剂和粉剂剂型)。AUC值升高了3~5倍(泮托拉唑20mg片剂)或5~7倍(泮托拉唑40mg片剂和粉剂剂型)。相比健康受试者, 这些患者的最大血药浓度Cmax仅略有升高(口服给药后1.3倍, 注射给药后1.5倍)。每日一次给药后, 观察到药代动力学变化未引起相关蓄积, 因而轻度至中度肝损害患者无需调整剂量。高于40mg/天的剂量在肝损害的患者中尚未研究。

药物相互作用
泮托拉唑主要由CYP2C19, 少量由CYP3A4, 2D6和2C9代谢。针对CYP2C19底物地西泮(CYP3A4的底物)和茶苯胺(CYP3A4和2C9底物)、硝苯地平、咪噻安定、克拉霉素(CYP3A4底物)、美托洛尔(CYP2D6底物)、双氯芬酸、替普生、吡罗昔康(CYP2C9底物)和茶碱(CYP1A2的底物), 在健康受试者中进行了体内药物相互作用的研究, 泮托拉唑的药代动力学性质没有显著改变。
氯吡格雷部分由CYP2C19代谢成其活性代谢物。在一项交叉临床研究中, 60位健康受试者给予氯吡格雷(负荷剂量为300mg, 随后75mg/天)并使用泮托拉唑(80mg, 与氯吡格雷同时给药), 连续5天。第五天时, 将氯吡格雷与泮托拉唑合用时与单独使用氯吡格雷进行比较, 氯吡格雷活性代谢物的平均曲线下面积减少约14%(几何平均比率为86%, 90%置信区间时为79%至93%)。药理学参数的测量表明抑制血小板聚集的改变(由5-羟色胺ADP诱导)与氯吡格雷活性代谢物的变化相关, 这一发现的临床意义尚不清楚。

体内研究还表明, 泮托拉唑不显著影响其他药物的药代动力学(西沙必利、茶碱、地西泮(和其活性代谢物)、去甲地西泮)、华法林、茶苯胺、美托洛尔、硝苯地平、卡马西平、咪噻安定、克拉霉素、替普生、吡罗昔康和口服避孕药左炔诺孕酮/炔雌醇。当它们与泮托拉唑联合用药时, 没有必要进行剂量调整。在其他体内的研究中, 地高辛、乙醇、格列本脲、安替比林、咖啡因、卡马西平、地西泮(和其活性代谢物)、去甲地西泮、双氯芬酸、地高辛、替普生、吡罗昔康、乙醇、格列本脲、口服避孕药(左炔诺孕酮/炔雌醇、雌二醇)、美托洛尔、硝苯地平、茶苯胺、华法林、咪噻安定、克拉霉素、甲硝唑、阿莫西林。

与抑酸剂合用时也无相互作用。
上市后报告表明患者使用包括注射用泮托拉唑钠并伴随华法林(见【药物相互作用】)在内的质子泵抑制剂, 其凝血酶原时间、INR升高。
虽然在临床研究中未观察到明显的药物相互作用, 但对每天多次服用高剂量的泮托拉唑的弱代谢或肝损伤患者, 其潜在的药物相互作用尚未研究。

其他影响:
一项临床药理学研究表明, 泮托拉唑每日单剂量口服40mg 2周对以下激素的水平无影响: 皮质醇、睾酮、甲状腺素(T3)、甲状腺素(T4)、促甲状腺激素、甲状腺素结合蛋白、甲状旁腺激素、胰岛素、胰高血糖素、肾素、醛固酮、促卵泡激素、促黄体激素、催乳激素和生长激素。

【包装】 25℃以下避光保存。
【贮藏】 中庭玻璃管制注射剂瓶装, 1瓶/盒。
【有效期】 24个月
【执行标准】 《中国药典》2025年版二部和YB05652021(鉴别2)、有关物质、复溶时间、依地酸二钠、细菌内毒素、无菌、不溶性微粒、可见异物、含量、贮藏)
【批准文号】 国药准字H19990166
【药品上市许可持有人】
名称: 杭州中美华东制药有限公司
注册地址: 杭州市莫干山路866号祥符桥
邮政编码: 310011
联系方式: 0571-89903388(总机), 8008571016, 4009057136
传真: 0571-89903366
网址: http://www.eastchinapharm.com
【生产企业】
名称: 杭州中美华东制药有限公司
生产地址: 杭州市莫干山路866号祥符桥
邮政编码: 310011
联系方式: 0571-89903388(总机), 8008571016, 4009057136
传真: 0571-89903366
网址: http://www.eastchinapharm.com