

核准日期:

修改日期:

## 丁苯酞氯化钠注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

### 【药品名称】

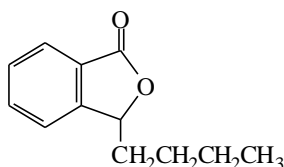
通用名称: 丁苯酞氯化钠注射液

英文名称: Butylphthalide and Sodium Chloride Injection

汉语拼音: Dingbentai lǐhuana Zhusheye

【成份】本品活性成份为丁苯酞,其化学名称: dl-3-丁基-1(3H)-异苯并呋喃酮。

化学结构式:



分子式:  $C_{12}H_{14}O_2$

分子量: 190.24

辅 料: 氯化钠、羟丙基- $\beta$ -环糊精、注射用水。

【性状】本品为无色的澄明液体。

### 【适应症】

用于急性缺血性脑卒中患者神经功能缺损的改善。

【规 格】100ml:丁苯酞 25mg 与氯化钠 0.9g。

### 【用法用量】

本品应在患者发病后 48 小时内开始给药。

静脉滴注, 每日 2 次, 每次 25mg (100ml), 每次滴注时间不少于 50 分钟, 两次用药时间间隔不少于 6 小时, 疗程 14 天。

PVC 输液器对丁苯酞有明显的吸附作用, 故输注本品时仅允许使用 PE 或聚丙烯弹性体输液器。

本品在发病 48 小时后开始给药的疗效、安全性尚无研究数据。

### 【不良反应】

丁苯酞氯化钠注射液组 (n=606) 和对照组 (n=243) 不良事件总体发生率

分别为 24.59%和 26.75%，研究者判断不良事件与试验药物的关系多为无关或可能无关，其中，多形红斑形药疹（药疹）可能与试验药物有关，未发生与试验药物有关的严重不良事件。发生的不良事件如下：

不良事件名称	丁苯酞氯化钠注射液 (n=606)		对照组 (n=243)	
	例数	发生比例	例数	发生比例
转氨酶异常	20	3.30%	9	3.70%
呼吸道感染	14	2.31%	4	1.65%
症状加重	13	2.15%	3	1.23%
泌尿系感染	8	1.32%	1	0.41%
纤维蛋白原升高	7	1.16%	5	2.06%
心率减慢	6	0.99%	0	0.00%
皮疹	5	0.83%	2	0.82%
腹泻	5	0.83%	0	0.00%
血糖升高	5	0.83%	1	0.41%
再发脑梗	4	0.66%	2	0.82%
头痛	4	0.66%	0	0.00%
梗塞后出血	4	0.66%	1	0.41%
心电图改变	4	0.66%	1	0.41%
发热	3	0.50%	2	0.82%
头昏	3	0.50%	0	0.00%
胸闷	3	0.50%	0	0.00%
尿红细胞计数异常	3	0.50%	1	0.41%
尿白细胞计数异常	2	0.33%	1	0.41%
血小板异常	2	0.33%	1	0.41%
便潜血	2	0.33%	0	0.00%
心肌梗塞	2	0.33%	0	0.00%
血脂升高	2	0.33%	0	0.00%
脑疝	2	0.33%	0	0.00%
左侧头部紧张感	1	0.17%	0	0.00%
困倦思睡	1	0.17%	0	0.00%
慢性中耳炎	1	0.17%	0	0.00%
呼吸困难	1	0.17%	0	0.00%
肾功能不全	1	0.17%	1	0.41%
尿蛋白异常	1	0.17%	0	0.00%
肌酐尿素氮升高	1	0.17%	1	0.41%
输液部位局部皮肤发红	1	0.17%	0	0.00%
皮肤瘙痒	1	0.17%	2	0.82%
过敏性皮炎	1	0.17%	1	0.41%
左手麻木	1	0.17%	0	0.00%
左踝部扭伤	1	0.17%	0	0.00%
干燥综合症并加重	1	0.17%	0	0.00%

不良事件名称	丁苯酞氯化钠注射液 (n=606)		对照组 (n=243)	
	例数	发生比例	例数	发生比例
双眼胀不适	1	0.17%	0	0.00%
双下肢发软	1	0.17%	1	0.41%
感冒	1	0.17%	0	0.00%
带状疱疹	1	0.17%	0	0.00%
胃部不适	1	0.17%	0	0.00%
前列腺增生	1	0.17%	0	0.00%
恶心	1	0.17%	1	0.41%
心功能不全	1	0.17%	1	0.41%
风湿性心脏瓣膜病	1	0.17%	0	0.00%
不稳定心绞痛	1	0.17%	0	0.00%
血钾降低	1	0.17%	0	0.00%
牙周炎	1	0.17%	0	0.00%
牙龈肿胀	1	0.17%	0	0.00%
青光眼	1	0.17%	0	0.00%

不良反应如下：

**I 期临床研究 (n=84) :** 不良反应仅在单次给予丁苯酞较大剂量时出现，80mg 组 1 例受试者出现轻度双眼不适(1/6)，100mg 组 1 例受试者出现困倦思睡(1/4)、2 例受试者出现肢体酸软 (2/4)、1 例受试者出现头部昏沉感 (1/4)，120mg 及 160mg 组共有 6 例受试者出现心率减慢 (6/10)，最慢心率 42 次/分钟，多于停药后逐渐恢复正常。多次给药组 10 例受试者，用药方法为每次 50mg 每日二次连续给药，其中 2 例受试者出现 AST 升高、1 例受试者出现 ALT 升高、1 例受试者出现肢体酸软。

**II、III 期临床研究：** 丁苯酞组 (n=522) 和对照组 (n=229) 不良反应发生率分别为 7.47% 和 6.99%，按系统分类，两组间不良反应发生率及实验室检查均无统计学差异 (P>0.05)。不良反应发生率采用下列方法表示：非常常见 (≥1/10)；常见 (≥1/100, <1/10)；不常见 (≥1/1000, <1/100)；罕见 (≥1/10000, <1/1000)；非常罕见<1/10000)。

**神经系统：** 不常见，包括头晕 (0.19%，对照组 0.00%)、头痛 (0.57%，对照组 0.44%)、昏迷脑疝 (0.38%，对照组 0.00%)。

**呼吸系统：** 不常见，包括胸闷(0.57%，对照组 0.00%)、呼吸困难(呼吸 0.19%，对照组 0.00%)。

胃肠系统:不常见, 腹泻 (0.57%, 对照组 0.00%)

皮肤及附件: 不常见, 包括皮肤瘙痒 (0.19%, 对照组 0.44%)、过敏性皮炎 (0.19%, 对照组 0.44%)、输液部位局部皮肤发红 (0.19%, 对照组 0.00%)、皮疹 (0.57%, 对照组 0.87%)。

全身异常: 不常见, 肢体无力加重 (0.19%, 对照组 0.00%)、症状加重 (0.19%, 对照组 0.00%)。

实验室检查结果异常:

谷丙转氨酶升高 ( $\geq 2$  倍), 丁苯酞氯化钠注射液组 2.49% (停药后恢复), 对照组 1.32%。

肌酐升高: 丁苯酞氯化钠注射液组 0.38%, 对照组 0.00%。

尿素氮升高: 丁苯酞氯化钠注射液组0.19%, 对照组0.44%。

血液血小板和出血、凝血障碍: 血小板计数升高, 丁苯酞氯化钠注射液组 0.19%, 对照组0.44%。血小板计数降低, 丁苯酞氯化钠注射液组0.19%, 对照组 0.44%。

#### 【禁忌】

1、对本品任何成份过敏者。

#### 【注意事项】

1、心动过缓、病窦综合征患者慎用。

2、肝功能受损者慎用。

3、有严重出血倾向者慎用。

4、羟丙基- $\beta$ -环糊精通过肾小球滤过清除, 因此, 肌酐清除率 $<30\text{ml}/\text{min}$  的患者慎用本品。

【孕妇及哺乳期妇女用药】 本品用于妊娠期和哺乳期妇女的安全性尚未建立。

【儿童用药】 本品用于儿童的疗效、安全性尚未建立。

【药物相互作用】 尚不明确。

#### 【药物过量】

尚无药物过量的报道。

单次给药耐受试验提示本品在剂量过大时可导致心动过缓, 应予以关注 (参见不良反应)。

#### 【临床试验】

II期临床研究采用多中心、随机、双盲、多剂量平行对照的研究方法。共入组首次发病48小时内的颈内动脉系统脑梗死受试者199例，结果显示2次/日，25mg/次剂量组疗效与其它剂量组相比具有优势。

III期临床研究采用多中心、随机、双盲双模拟、阳性药对照研究。共入组首次发病48小时以内的颈内动脉系统脑梗死受试者（NIHSS 6-25分）552例，其中丁苯酞氯化钠注射液组370例，奥扎格雷钠注射液组182例。

#### **全分析集（FAS集）(n=552)统计分析结果：**

丁苯酞氯化钠注射液组在治疗第8天、第15天NIHSS总评分（6.68±3.99、5.07±4.12）、BI总评分（54.70±25.50、63.78±27.06）与治疗前NIHSS（8.72±3.13）、BI（45.27±20.81）相比，差异均有统计学意义（P<0.001）。

与治疗前比较，丁苯酞氯化钠注射液组治疗后第15天NIHSS总评分的下降值为3.65±3.29，奥扎格雷钠注射液对照组为3.25±2.66，组间比较差异有统计学意义（P=0.034）。丁苯酞氯化钠注射液组治疗前后NIHSS变化率（总评分差值/治疗前总评分）为44.05±40.90%，奥扎格雷钠注射液组为41.24±34.22%，组间比较差异无统计学意义（P=0.088）。以治疗前的NIHSS总评分为协变量，治疗前后两组NIHSS总评分变化值的协方差分析结果显示，治疗后第15天差异有统计学意义（P=0.035）。

与治疗前比较，丁苯酞氯化钠注射液试验组治疗后第15天BI总评分的增加值为18.51±20.44，奥扎格雷钠注射液对照组为16.15±18.10，组间比较差异无统计学意义（P=0.065）；丁苯酞氯化钠注射液试验组治疗前后BI变化率（总评分差值/治疗前总评分）为53.12±70.21%，奥扎格雷钠注射液对照组为43.85±58.37%，组间比较差异有统计学意义（P=0.041）；以治疗前的BI总评分为协变量，治疗前后两组BI总评分变化值的协方差分析结果显示，治疗后第15天差异无统计学意义。

#### **符合方案集（PPS集）统计分析结果：**

丁苯酞氯化钠注射液组324例，奥扎格雷钠注射液组165例。在治疗后15天，丁苯酞氯化钠注射液试验组治疗前后NIHSS变化率为49.14±39.90%，奥扎格雷钠注射液对照组为44.88±33.54%，组间比较差异有统计学意义（P=0.024）。其他各项指标的统计结论与FAS集结论一致。在治疗后15天，丁苯酞氯化钠注射液试验组治疗前后BI差值（治疗第15天总评分—治疗前总评分）为

20.42±20.84，奥扎格雷钠注射液对照组为 17.52±18.33，组间比较差异有统计学意义（P=0.024）。其他各项指标的统计结论与 FAS 集结论一致。

本品Ⅲ期临床试验结果提示，以“治疗后第 15 天 NIHSS 总评分与基线值比较的下降值”作为主要疗效指标进行评价，在急性脑梗死发病后 48 小时内给药，丁苯酞氯化钠注射液可促进缺血性神经功能缺损的恢复，疗效不劣于奥扎格雷钠注射液。

## 【药理毒理】

### 药理作用

丁苯酞为人工合成的消旋正丁基苯酞，与天然的左旋芹菜甲素的结构相同。临床研究结果显示，丁苯酞对急性缺血性脑卒中患者中枢神经功能的损伤有改善作用，可促进患者神经功能缺损的改善。动物药效学研究表明，丁苯酞可阻断缺血性脑卒中所致脑损伤的多个病理环节，具有较强的抗脑缺血作用，可明显缩小大鼠局部脑缺血的梗塞面积，减轻脑水肿，改善脑能量代谢和缺血脑区的微循环和血流量，抑制神经细胞凋亡，并具有抗脑血栓形成和抗血小板聚集的作用。丁苯酞可能通过降低花生四烯酸含量，提高脑血管内皮 NO 和 PGI<sub>2</sub> 的水平，抑制谷氨酸释放，降低细胞内钙浓度，抑制自由基和提高抗氧化酶活性等机制发挥上述药效作用。

### 毒理研究

**重复给药毒性：**大鼠腹腔注射给予丁苯酞 20、40、80 mg/kg，连续 2 个月。病理检查可见各组肺泡上皮细胞明显损伤，表现为肺泡上皮增生、肿胀、脱落等。高剂量组动物肝脏可见被膜增厚，纤维素膜增生包绕，慢性炎症细胞增生。各给药组及赋型剂组可见肾小管出现明显损伤，表现为肾小管肿胀、体积增大、胞浆淡染等，停药后逐渐恢复。Beagle 犬静脉注射给予丁苯酞 2、6、18mg/kg，连续 2 个月。病理检查可见高、中剂量组动物肺部出现局灶性片状肺泡上皮增生、肿胀、脱落，支气管炎性改变。高中剂量组动物可见肾小管上皮细胞出现轻度浊肿，胞体肿胀、胞浆淡染、核固缩，间质轻度扩张充血，停药后恢复。

**遗传毒性：**丁苯酞 Ames 试验、中国仓鼠肺细胞(CHL)染色体畸变试验及小鼠微核试验结果均为阴性。

**生殖毒性：**大鼠生育力与早期胚胎发育试验中，雌、雄动物经口给药（雌性动物为交配前给药二周，受孕后继续给药15天，雄性动物连续给药8周）80、200

和500 mg/kg，结果对亲代动物生育力未见明显影响，未表现出明显的胚胎毒性和致畸作用，仅高剂量组动物摄水量明显增加，给药后前几天出现流涎、爬伏症状。围产期生殖毒性试验中，经口给予80、200和500 mg/kg，高剂量组动物出现妊娠期延长趋势，其中一只孕鼠难产（剖检为死胎），少数动物无乳汁分泌，并出现幼仔（4日龄）存活率下降，幼仔（4日至3周龄）体重明显下降；高剂量组F<sub>1</sub>代大鼠斜板试验和悬垂试验分数降低（反映协调平衡能力），F<sub>2</sub>代幼仔骨骼发育有一定延迟；中、低剂量组未见明显影响。

#### 【药代动力学】

单次给药药代动力学研究：中国健康受试者静脉输注含丁苯酞 20mg、40mg 和 80mg 的丁苯酞氯化钠注射液 100ml，T<sub>max</sub> 的中位数分别为 0.84、0.84 和 1.00 小时；T<sub>1/2</sub> 的平均值分别为 6.10±3.13、8.84±2.98、和 9.63±2.59 小时；C<sub>max</sub> 的平均值分别为 199.5 ±76.7、378.7±134.1 和 847.4±356.6ng/ml；AUC<sub>0-t</sub> 的平均值分别为 246.5 ±65.5、591.2±126.0 和 1261.8±259.0ng hr/ml。统计分析结果显示，C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-t</sub> 和 AUC<sub>0-∞</sub> 随剂量增加而成比例增加。

多次给药药代动力学研究：中国健康受试者连续静脉输注丁苯酞氯化钠注射液，在第 1 天和第 8 天静脉输注 50mg/次，1 次/日，第 3-7 天静脉输注 50mg/次，2 次/日。在第 1 天和第 8 天单次给药后取血，丁苯酞的血浆平均达峰时间中位数均为 1.00 小时；平均消除半衰期分别为 9.16±3.76 和 16.70±7.20 小时；平均峰浓度分别为 1319.5±703.0 和 635.8±226.2ng/ml；平均 AUC<sub>0-t</sub> 分别为 907.4±192.2 和 1363.5±326.6 ng hr/ml；平均 AUC<sub>0-∞</sub> 分别为 942.5±186.6 和 1700.3±689.9ng hr/ml。肾累积排泄量为 18.81±8.95ug，肾清除率为 21.2±10.4ml/hr，肾排泄剂量百分比为 0.04±0.02%，说明尿中原形药物排泄比例小，大多数药物在体内被转化成代谢产物。稳态时的平均药物浓度（C<sub>avg</sub>）为 78.50±12.50 ng/ml，波动度（%F）为 779.98±286.30%。在给予含丁苯酞 50mg 的氯化钠注射液 100ml、每 12 小时 1 次的情况下，第五次连续给药起丁苯酞谷浓度不再增加，已达到稳态，观察蓄积比（R<sub>o</sub>）为 1.19±0.32，稳态蓄积比 R<sub>s</sub> 为 1.02±0.18，基本没有蓄积现象。

【贮藏】密闭保存。

【包装】玻璃瓶，100ml/每瓶。

【有效期】24 个月。

【执行标准】国家食品药品监督管理局标准 YBH01342010

【批准文号】 国药准字 H20100041

【生产企业】

企业名称：石药集团恩必普药业有限公司

生产地址：石家庄经济技术开发区扬子路 88 号

邮政编码：052160

电 话：0311-83092888

传 真：0311-83092777

网 址：[www.nbp.com.cn](http://www.nbp.com.cn)

免费咨询电话：800-803-8825