

核准日期: 2023 年 03 月 24 日

修改日期: 2023 年 07 月 06 日



盐酸去氧肾上腺素注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

【药品名称】

通用名称: 盐酸去氧肾上腺素注射液

英文名称: Phenylephrine Hydrochloride Injection

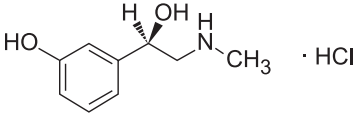
汉语拼音: Yansuan Quyangshengshangxiansu Zhushuye

【成份】

本品活性成份为盐酸去氧肾上腺素。

化学名称: (R)-(-)- α -[(甲氨基)甲基]-3-羟基苯甲醇盐酸盐

化学结构式:



分子式: C₉H₁₃NO₂·HCl

分子量: 203.67

辅料: 氯化钠、枸橼酸钠、枸橼酸、焦亚硫酸钠、盐酸、氢氧化钠、注射用水。

【性状】

本品为无色的澄明液体。

【适应症】

用于治疗休克及麻醉时维持血压。也用于控制阵发性室上性心动过速的发作。

【规格】

1ml : 10mg

【用法用量】

成人常用量:

1.血管收缩,局麻药液中每 20ml 可加本品 1mg,达到 1:20000 浓度;蛛网膜下腔阻滞时,每 2-3ml 达到 1:1000 浓度。

2.升高血压,轻或中度低血压,肌肉注射 2-5mg,再次给药间隔不小于 10-15 分钟,静脉注射一次 0.2mg,按需每隔 10-15 分钟给药一次。

3.阵发性室上性心动过速,初量静脉注射 0.5mg, 20-30 秒钟内注入,以后用量递增,每次加药量不超过 0.1-0.2mg,一次量以 1mg 为限。

4.严重低血压和休克(包括与药物有关的低血压),可静脉给药,5%葡萄糖注射液或 0.9%氯化钠注射液每 500ml 中加本品 10mg (1:50000 浓度),开始时滴速为每分钟 100-180 滴,血压稳定后递减至每分钟 40-60 滴,必要时浓度可加倍,滴速则根据血压而调节。

5.为了预防蛛网膜下腔阻滞期间出现低血压,可在阻滞前 3-4 分钟肌肉注射本品 2-3mg。

【不良反应】

1.盐酸去氧肾上腺素注射液的不良反 应主要归因于过度的药理活性。以下是已发表的临床研究、观察性试验和病例报告所报告的不良反 应,由于是从不确定数量的人群中自愿报告的,因此不能完全可靠地估计频率或建立与药物暴露的因果关系。

心脏疾病: 反射性心动过缓、心悸出量降低、心肌缺血、高血压、心律不齐;

胃肠道疾病: 上腹痛、呕吐、恶心;

神经系统疾病: 头痛、视力模糊、颈部疼痛、震颤;

血管疾病: 高血压危象;

呼吸,胸和纵隔疾病: 呼吸困难;

皮肤和皮下组织疾病: 瘙痒症。

胸部不适或疼痛、眩晕、易激惹、虚弱感

2.持续头痛以及异常心率缓慢,呕吐,头痛或手足麻刺痛感,提示血压过高而逾量应立即重视,调整用量;反射性心动过缓可用阿托品纠正,其他逾量表现可用 α 受体阻滞剂如酚妥拉明治疗。

3.静脉给药治疗阵发性心动过速时常出现心率加快或不规则,提示过量。

【禁忌】

高血压、冠状动脉硬化、甲亢、糖尿病、心肌梗塞者禁用,近两周内用过单胺氧化酶抑制剂者禁用。

【注意事项】

1.过敏反应

交叉过敏反应:对其他拟交感胺如苯丙胺、麻黄碱、肾上腺素、异丙肾上素、去甲肾上腺素、奥西那林、间羟异丙肾上腺素过敏者,可能对本品也异常敏感。

本品含有焦亚硫酸钠,这是一种亚硫酸盐,可能导致过敏反应反应,包括过敏性症状和某些易感患者的危及生命或不太严重的哮喘发作。一般人群中亚硫酸盐敏感性的总体患病率未知,可能较低。哮喘患者对亚硫酸盐的敏感性高于非哮喘患者。

2.禁服用(见【禁忌】)情况下,下列情况慎用:心动过缓、心脏病、心脏传导阻滞、室性心动过速、周围或肠系膜动脉血栓形成等患者。

3.心绞痛、心力衰竭或肺动脉高压的加重

由于增加血压的作用,本品可使严重动脉硬化或有心绞痛病史的患者出现心绞痛,加重潜在的心力衰竭,并增加肺动脉压。

4.外周和内脏缺血

本品可能导致外周血管和内脏血管过度收缩和局部缺血,尤其在患有广泛性周围血管疾病的患者中。

5.皮肤和皮下坏死

本品的外渗可导致组织坏死或脱落。通过检查输液部位的外流液体来避免外溢。

6.心动过缓

本品可导致严重的心动过缓和心输出量降低。

7.肾脏毒性

本品可增加感染性休克患者肾脏替代治疗的需要,应监测肾功能。

8.自主神经功能障碍患者升压作用增加的风险

自主神经功能障碍的患者可能会增加对肾上腺素药物(包括本品)的血压反应,这可能与脊髓损伤有关。

9. 催产药物的升压作用

催产药物可增强拟交感神经升压药(包括本品)的血压升高作用(见【药物相互作用】),有脑出血风险。

10.治疗期间除应经常测量血压外,须根据不同情况作其他必要的检查和监测。

11.运动员慎用。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

怀孕

风险概述

孕妇在剖宫产期间使用盐酸去氧肾上腺素注射液的随机对照试验和荟萃分析数据尚未确定药物相关的重大出生缺陷和流产风险。这些研究没有发现对产妇结局或婴儿 Apgar 分数的不良影响。没有关于在妊娠前三个月或中期使用去氧肾上腺素的数据。在正常血压动物的繁殖和发育研究中,当在器官形成过程中以人类每日 10mg/60kg/天的 1.2 倍剂量输注去氧肾上腺素 1 小时,可以发现胎儿畸形的证据。孕鼠接受 2.9 倍人类日剂量(HDD)治疗,其幼仔体重下降。

对于适应症人群重大出生缺陷和流产的背景风险尚不清楚。所有怀孕都有出生缺陷、流产或其他不良后果的风险。美国一般人群临床正常怀孕中,重大出生缺陷和流产的估计背景风险分别为 2%-4% 和 15%-20%。

临床注意事项

与孕产妇和/或胚胎胎儿相关的疾病风险

剖宫产术中未经治疗的脊髓麻醉相关低血压与产妇恶心和呕吐的增加有关。由于母体低血压导致子宫血流持续减少,可能导致胎儿心动过缓和酸中毒。

试验数据

人体试验数据

数十年来发表的随机对照试验,对剖宫产术中孕妇使用去氧肾上腺素注射液与其他类似药物的使用进行了比较,未发现产妇或婴儿的不良后果。在推荐剂量下,去氧肾上腺素似乎对胎儿心率或胎儿心率变异性没有显著影响。

目前还没有器官形成期间暴露于去氧肾上腺素注射的安全性研究,因此,不可能就怀孕期间暴露于去氧肾上腺素注射后的出生缺陷风险得出任何结论。此外,没有孕妇暴露于去氧肾上腺素注射后流产风险的数据。

动物资料

从妊娠第 7 天到第 19 天,对正常血压妊娠家兔持续静脉输注去氧肾上腺素超过 1 个小时(0.5 mg/kg/天;与基于体表面积计算的 HDD 相似),未见明显的畸形或胎儿毒性。该剂量无母体毒性,但有发育迟缓的证据(主要为胸骨骨化改变)。

在正常血压妊娠家兔的非常规剂量范围研究中,持续静脉滴注 1.2 mg/kg/天去氧肾上腺素超过 1 小时(2.3 倍 HDD)后,发现胎儿致死以及颅骨、足爪和肢体畸形。在没有母体毒性的情况下,单胎仔 0.6 mg/kg/天(1.2 倍 HDD)的肢体畸形(前肢过度伸展)的发生率与高胎儿死亡率同时出现。

从妊娠第 6 天至第 17 天,正常血压妊娠大鼠持续静脉滴注 3 mg/kg/d 的去氧肾上腺素(2.9 倍 HDD)超过 1 小时,未见畸形或胚胎胎儿毒性报告。这一剂量与某些母体毒性有关(减少食物摄入和体重)。

在一项产前和产后发育毒性研究中,从妊娠第 6 天到哺乳第 21 天,正常血压妊娠大鼠持续静脉滴注去氧肾上腺素超过 1 小时(0.3、1.0 或 3.0 mg/kg/day, 0.29、1、或 2.9 倍 HDD)。在任意剂量的试验中,怀孕大鼠的后代都没有发现对生长和发育(学习和记忆,性发育和生育能力)的不良影响。接受 1 mg/kg/d 和 3 mg/kg/d(分别相当于 1 倍和 2.9 倍 HDD)的去氧肾上腺素,会导致母体中毒(妊娠晚期和哺乳期死亡率、进食减少和体重下降)。

哺乳

风险概述

没有关于人或动物乳汁中盐酸去氧肾上腺素或其代谢物存在、对母乳喂养婴儿影响或对泌乳影响的数据。除了考虑母乳喂养对发育和健康的好处外,还应考虑母亲对盐酸去氧肾上腺素注射液的临床需求,以及盐酸去氧肾上腺素注射液对母乳喂养婴儿的任何潜在不利影响,或考虑到母亲的潜在状况。

【儿童用药】

对儿童患者的安全性和有效性尚未得到证实。

【老年用药】

去氧肾上腺素的临床研究未包括足够多的 65 岁及以上的受试者,无法确定他们相对于年轻受试者的反应是否不同。其他报道的临床试验尚未发现老年患者和年轻患者在反应方面的差异。由于老年人肝、肾或心脏功能下降以及伴随疾病或其他药物治疗的频率更高,一般而言,老年患者的剂量选择应谨慎,通常从给药范围的低限开始。

【药物相互作用】

1.增强升压作用的相互作用

去氧肾上腺素对下列患者的血压升高作用增强:

•单胺氧化酶抑制剂(MAOI)

•催产素和催产药

•三环类抗抑郁药

•血管紧张素,醛固酮

•阿托品

•类固醇,例如氢化可的松

•去甲肾上腺素转运蛋白抑制剂,如阿莫西汀

•麦角生物碱,如马来酸甲麦角新碱

2.拮抗升压作用的相互作用

在以下情况下,去氧肾上腺素的血压升高作用降低:

• α -肾上腺素受体拮抗剂

•磷酸二酯酶 5 型抑制剂

•混合的 α 和 β 受体拮抗剂

•钙通道阻滞剂,例如硝苯地平

•苯二氮卓类药物

•ACE 抑制剂

•中枢交感神经抑制剂,如利血平,胍法辛

3.先用 α 受体阻滞药如酚妥拉明、酚苄明、妥拉唑林、哌唑啉类等后再给药时,可减弱本品的升压作用。

4.与全麻药(尤其环丙烷或卤代碳氢化合物)同用,易引起室性心律失常;也不宜将本品用于指趾末端,以避免末梢血管极度收缩,引起组织坏死溃疡。

5.与降压药同用,可使降压作用减弱。

6.与胍乙啶同用,可降低胍乙啶的作用,并使本品的升压作用增效。

7.与催产药同用,可引起严重的高血压。

8.与单胺氧化酶(MAO)抑制剂同用,可使本品的升压作用增强,在使用 MAO 抑制剂后 14 天内禁用本品。

9.与拟交感神经药同用,可使这类药潜在的不良反 应容易显现。

10.与甲状腺激素同用,使二者的作用均加强。

11.同用三环类抗抑郁药本品升压作用增强。

12.与硝酸盐类同用,可使本品的升压作用与硝酸盐类的抗心绞痛作用均减弱。

【药物过量】

过量使用盐酸去氧肾上腺素会导致血压迅速升高,过量的症状包括头痛,呕吐,高血压,反射性心动过缓,头部饱胀感,四肢发麻和包括室性早搏和室性心动过速的心律不齐。出现血压过度上升,反射性心动过缓可用阿托品纠正,其他逾量表现可用 α 受体阻滞剂如酚妥拉明治疗。

【药理毒理】

药理作用

盐酸去氧肾上腺素为 α 肾上腺素受体激动药,直接作用于受体的拟交感胺类,但有时也间接通过促进去甲肾上腺素自贮存部

位释放而生效,作用于 α 受体(尤其皮肤、粘膜、内脏等处),引起血管收缩,外周阻力增加,使收缩压及舒张压均升高。随血压升高可激发迷走神经反射,使心率减慢,由此可治疗室上性心动过速。盐酸去氧肾上腺素收缩血管的作用比肾上腺素或麻黄碱为长,在治疗剂量很少引起中枢神经系统兴奋作用;使肾、内脏、皮肤及肢体血流减少,但冠状动脉血流增加。作为血管收缩剂加入局麻药液可减慢后者的吸收,从而局限局麻的范围并延长其时效。

毒理研究

遗传毒性

盐酸去氧肾上腺素在 Ames 试验、染色体畸变试验、姐妹染色单体交换试验和大鼠微核试验中未见致突变性,但在两次重复的小鼠淋巴瘤试验中报告了一次阳性结果。

生殖毒性

在血压正常的雄性大鼠中,于交配前 28 天至处死前至少 63 天经 1 个小时连续静脉输注去氧肾上腺素 3 mg/kg/天[为人日剂量 HDD (10 mg/60 kg/天)的 2.9 倍],雌性大鼠于交配前至妊娠第 6 天以相同的给药方案治疗 14 天,对大鼠的交配、生育力和生殖未见影响。该剂量与雄性和雌性大鼠死亡率增加以及雄性体重减轻有关。据报道,雄性大鼠给予去氧肾上腺素 3 mg/kg/天(HDD 的 2.9 倍),可见尾部精子密度降低,异常精子增多。

免于妊娠第 7 天至第 19 天,连续静脉输注 1 小时以上的去氧肾上腺素 0.5 mg/kg/天(以体表面积计,与 HDD 相当),未见畸形、胎儿和母体毒性,但有发育迟缓的证据(主要为胸骨骨化改变)。

在一项正常血压妊娠家兔的非 GLP 剂量范围探索性研究中,连续静脉输注去氧肾上腺素 1.2 mg/kg/天(2.3 倍 HDD)超过 1 小时,可见胎儿死亡,颅骨、足爪和肢体畸形,该剂量具有明显母体毒性(死亡率增加和体重减轻)。在 0.6 mg/kg/天(1.2 倍 HDD)剂量下,单胎肢体畸形(前肢过度伸展)的发生率与胎仔的高死亡率同时出现,未见母体毒性。

在血压正常的妊娠大鼠中,于妊娠第 6 天至第 17 天连续静脉输注去氧肾上腺素 3 mg/kg/天(2.9 倍 HDD)超过 1 小时,未见胚胎-胎仔毒性,可见母体毒性(摄食量和体重减少)。

在一项围产期毒性研究中,正常妊娠大鼠于妊娠第 6 天至哺乳第 21 天,通过持续静脉输注去氧肾上腺素(0.3、1.0 或 3.0 mg/kg/天,分别为 HDD 的 0.29、1、或 2.9 倍)超过 1 小时,可见幼仔体重下降,未见对子代生长和发育(学习和记忆,性发育和生育能力)的不良影响。在 1 和 3 mg/kg/天(分别相当于和 2.9 倍 HDD)剂量,可见母体毒性(妊娠晚期和哺乳期死亡率,摄食量和体重下降)。

致癌性

在小鼠和大鼠致癌性试验中,分别经口给予盐酸去氧肾上腺素约 270 mg/kg/天和 50 mg/kg/天(以体表面积计,分别为 HDD 的 131 和 48 倍),未见致癌性。

【药代动力学】

静脉注射盐酸去氧肾上腺素后,观察到的有效半衰期约为 5 分钟。大约 340 L 的稳定分布体积,表明其在器官和周围组织中的分布较高。平均总血清除率约为 2100 mL/min。观察到的去氧肾上腺素血浆终末消除半衰期为 2.5 小时。

去氧肾上腺素主要通过单胺氧化酶和磺基转移酶代谢。静脉注射放射性标记的去氧肾上腺素后,在最初的 12 小时内消除了约总剂量的 80%。在 48 小时内尿液中回收了约总剂量的 86%。

静脉给药后 48 小时,经尿排泄的原型药物占尿液中总剂量的 16%。有两种主要代谢物,分别以间羟基扁桃酸和硫酸盐结合物的形式排泄,分别占总剂量的约 57% 和 8%。代谢物被认为没有药理活性。

【贮藏】

遮光,密闭,不超过 30℃ 保存。

【包装】

中硼硅玻璃安瓿,5 支/盒。

【有效期】

24 个月

【执行标准】

YBH03282023

【批准文号】

国药准字 H20233387

【上市许可持有人】

名称: 合肥亿帆生物制药有限公司

注册地址: 安徽省合肥市经开区文山路与繁华大道交口

邮政编码: 230601

联系方式: 0551-66100201

【生产企业】

企业名称: 合肥亿帆生物制药有限公司

生产地址: 安徽省合肥市经开区文山路与繁华大道交口

邮政编码: 230601

联系方式: 0551-66100201