核准日期：2018年11月08日
修改日期：2019年05月28日　2024年03月21日
2021年01月15日
2021年03月01日
2022年03月08日
2023年10月30日
2024年01月31日

海思汀®

注射用艾司奥美拉唑钠说明书

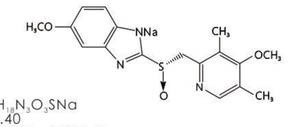
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

[药品名称]

通用名称：注射用艾司奥美拉唑钠
英文名称：Esomeprazole Sodium for Injection
汉语拼音：Zhusheyong Aisi'aomeilazuona

[成份]

本品主要成份为艾司奥美拉唑钠。
化学名称：5-甲氧基-2-[(S)-[(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基)甲基]亚硫酰基]-1H-苯并咪唑钠盐。
化学结构式：



分子式：$C_{17}H_{18}N_3O_3SNa$
分子量：367.40
辅料：依地酸二钠、氢氧化钠。

[性状]

本品为白色或类白色的冻干块状物或粉末。

[适应症]

1.作为当口服疗法不适用时，胃食管反流病的替代疗法。
2.用于口服疗法不适用的急性胃或十二指肠溃疡出血的低危患者(胃镜下Forrest分级Ⅱc-Ⅲ)。
3.用于降低成人胃和十二指肠溃疡出血内镜治疗后再出血风险。

[规格]

按$C_{17}H_{19}N_3O_3S$计　（1）20mg　（2）40mg

[用法用量]

1.对于不能口服用药的胃食管反流病患者，推荐每日1次静脉注射或静脉滴注本品20～40mg。反流性食管炎患者应使用40mg，每日1次；对于反流疾病的症状治疗应使用20mg，每日1次。本品通常应短期用药（不超过7天），一旦可能，就应转为口服治疗。
2.对于不能口服用药的Forrest分级Ⅱc-Ⅲ的急性胃或十二指肠溃疡出血患者，推荐静脉滴注本品40mg，每12小时一次，用药5天。
3.降低成人胃和十二指肠溃疡出血内镜治疗后72小时内再出血风险。
经内镜治疗胃及十二指肠溃疡急性出血后，应给予患者80mg艾司奥美拉唑静脉注射，持续时间30分钟，然后持续静脉滴注8mg/h71.5小时。
静脉治疗期结束后应进行口服抑酸治疗。
胃或十二指肠溃疡出血患者伴有肝功能损害的患者需要调整剂量。伴有轻至中度肝损害（Child-PughA和B级），最大持续滴注速度不超过6mg/h；伴有重度肝损害患者（Child-PughC级）最大持续滴注速度不超过4mg/h。

给药方法

1. 静脉注射用20mg、40mg剂量：注射液的制备是通过加入5ml的0.9%氯化钠溶液至本品小瓶中，作为配置溶液。配置溶液静脉注射时间应至少在3分钟以上。剩余的溶液应作丢弃处理。
2. 静脉滴注用20mg、40mg剂量：将上述配置溶液稀释至100mL的0.9%氯化钠溶液中，静脉滴注时间应在10~30分钟。剩余的溶液应作丢弃处理。
3.降低成人胃和十二指肠溃疡出血内镜治疗后72小时内再出血风险。
80mg剂量：将两份40mg剂量的配置溶液（浓度为8mg/mL）稀释在100mL的0.9%氯化钠溶液中，静脉注射给药30分钟。
8mg/h剂量：将上述经0.9%氯化钠溶液稀释好的溶液，按8mg/h持续静脉给药71.5小时。

使用指导

配制后的注射用或滴注用液体均是无色至极微黄色的澄清溶液，应在12小时内使用，保存在30℃以下。从微生物学的角度考虑最好立即使用。

配伍禁忌

配制溶液的降解对pH值的依赖性很强，因此药品必须按照使用指导应用。本品只能溶于0.9%氯化钠中供静脉使用。配制的溶液不应与其他药物混合或在同一输液装置中合用。

[不良反应]

在艾司奥美拉唑口服或静脉给药的临床试验以及口服给药的上市后研究中，已确定或怀疑有下列不良反应。这些反应按照发生频率分为以下几类（常见＞1%，＜10%；偶见＞0.1%，＜1%；罕见＞0.01%，＜0.1%；十分罕见＜0.01%）；频率不详(根据现有数据无法估算)。

1.眼睛：
偶见：视力模糊
2.耳和迷路：
偶见：眩晕
3.皮肤和皮下组织：
常见：给药部位反应*
偶见：皮炎、瘙痒、皮疹、荨麻疹
罕见：脱发、光过敏
十分罕见：多形红斑、Stevens-Johnson综合症、中毒性表皮坏死松解症(TEN)
频率不详：亚急性皮肤型红斑狼疮
4.骨骼肌、结缔组织和骨骼：
偶见：髋部、腕部或脊柱骨折
罕见：关节痛、肌痛
十分罕见：肌无力
5.呼吸、胸、纵膈：
罕见：支气管痉挛
6.消化系统：
常见：腹痛、便秘、腹泻、腹胀、恶心/呕吐、胃底腺息肉（良性）
偶见：口干
罕见：口炎、胃肠道念珠菌病
频率不详：显微镜下结肠炎、艰难梭菌相关性腹泻。
7.肝胆系统：
偶见：肝酶升高
罕见：伴或不伴黄疸的肝炎
十分罕见：肝衰竭、先前有肝病的患者中出现脑病
8.肾脏和泌尿系统：
十分罕见：间质性肾炎；已有报道在一些患者中合并有肾衰竭
9.血液和淋巴系统：
罕见：白细胞减少症、血小板减少症
十分罕见：粒细胞缺乏症、全血细胞减少症
10.免疫系统：
罕见：超敏反应如发热、血管性水肿和速发过敏反应/休克
11.代谢和营养紊乱：
偶见：外周水肿
罕见：低钠血症
频率不详：低镁血症。重度低镁血症可能与低钙血症相关。低镁血症也可能与低钾血症有关。
12.神经系统：
常见：头痛
偶见：头晕、感觉异常、嗜睡
罕见：味觉障碍
13.精神状态：
偶见：失眠
罕见：激越、意识模糊、抑郁
十分罕见：攻击、幻觉
14.生殖系统和乳房：
十分罕见：男子乳腺发育
15.给药部位和一般不适：
罕见：不适、多汗
*给药部位反应主要见于一项为期3天（72小时）的高剂量暴露量研究。
接受消旋体奥美拉唑(尤其是高剂量)静脉注射的危重病人曾报道出现不可逆的视觉损伤，但尚未确定因果关系。

[禁忌]

已知对艾司奥美拉唑、其它苯并咪唑类化合物或本品的任何其他成份过敏者禁用。
本品禁止与奈非那韦(nelfinavir)联合使用；不推荐与阿扎那韦(atazanavir)、沙奎那韦联合使用（详见【药物相互作用】）。

[注意事项]

1.当病人被怀疑患有胃溃疡或已患有胃溃疡时，如果出现异常症状(如明显的非有意识的体重减轻、反复呕吐、吞咽困难、呕血或黑便)，应先排除恶性肿瘤的可能性。因为使用本品治疗可减轻症状，延误诊断。
2.使用质子泵抑制剂可能会使胃肠道感染(如沙门氏菌和弯曲菌)的危险略有增加（见【药理毒理】）。
3.不推荐本品与阿扎那韦（见【药物相互作用】）联合使用。如果阿扎那韦与质子泵抑制剂必须联合使用，阿扎那韦剂量需增至400mg(同时辅以利托那韦100mg)；建议配合密切的临床监测，且本品剂量不应超过20mg。
4.艾司奥美拉唑，和所有抑酸药物一样，由于胃酸减少或胃酸缺乏可能降低维生素B_{12}（氰钴胺）的吸收。对于长期用药的患者应考虑体内维生素B_{12}储存量减少或维生素B_{12}吸收量降低的风险因素。
5.艾司奥美拉唑是一种CYP2C19抑制剂，当开始使用或停用艾司奥美拉唑治疗时，应考虑其与其他通过CYP2C19代谢的药物之间的潜在相互作用。曾观察到氯吡格雷与艾司奥美拉唑之间的相互作用（见【药物相互作用】），这一相互作用的临床相关性尚不明确。作为预防，不建议艾司奥美拉唑与氯吡格雷合并使用。
6.在接受至少3个月以及绝大多数在接受一年PPI(如艾司奥美拉唑)治疗的患者中，有重度低镁血症病例报道。可能会出现低镁血症的严重临床表现，如痉乏、手足抽搐、谵妄、惊厥、头晕以及室性心律失常，但开始时往往是隐秘的，从而被忽略。在大多数患者中，在补镁治疗以及停用PPI后，低镁血症改善。
预期需延长PPI治疗或合并用药如地高辛或能导致低镁血症（如利尿剂）的药物，医学专业人士可考虑在开始PPI治疗前及定期监测血镁浓度。
7.质子泵抑制剂，尤其是使用高剂量及长期用药时(>1年)，可能会增加髋部、腕部和脊柱骨折的风险，主要在老年人群或存在其他已知风险因素的患者中。观察性研究提示，质子泵抑制剂可使骨折总体风险增加10～40%。其中一部分也可能是由于其他风险因素所致。对有骨质疏松风险的患者应根据当前临床指南接受治疗，并服用适量的维生素D和钙剂。
8.实验室检查的干扰
干扰神经内分泌瘤的检查。使用抗酸药物治疗期间，胃酸分泌减少会导致血清胃泌素增高。胃酸度降低也会导致嗜铬粒蛋白A(CgA)增加。CgA水平升高可能会干扰神经内分泌瘤的检查，已报道的文献指出，在进行CgA水平检测前，应至少暂停PPI治疗5天。如果5天后CgA和胃泌素水平没有恢复正常，应在停止艾司奥美拉唑治疗后14天复检。
9.肾功能损害的患者无需调整剂量。由于严重肾功能不全的患者使用本品的经验有限，治疗时应慎重(见【药代动力学】)。
10.消化性溃疡出血内镜止血后应用高剂量艾司奥美拉唑时，肝功能受损患者80mg静脉推注剂量不需调整，伴有轻至中度肝损害（Child-PughA和B级），最大持续滴注速度不超过6mg/h；伴有重度肝损害患者（Child-PughC级）最大持续滴注速度不超过4mg/h。治疗成人GERD时，轻到中度肝功能损害的患者无需调整剂量。严重肝功能损害的患者每日剂量不应超过20mg(见【药代动力学】)。
11.对驾驶和使用机器能力的影响：尚未观察到这方面的影响。
12. 呼吸道插管接受机械通气的病人：使胃pH升高的药物可能增加呼吸道插管监护病室的病人医院获得性肺炎的危险。
13. 急性间质性肾炎
在服用PPI（包括本品）的患者中观察到急性间质性肾炎。急性间质性肾炎可能发生在PPI治疗期间任何时候，通常由特发性超敏反应造成。如发生急性间质性肾炎，应停用本品。
14. 艰难梭菌相关性腹泻已发表的观察性研究表明，PPI治疗可能会增加艰难梭菌相关性腹泻的风险，尤其是住院患者。如果腹泻不改善，应考虑该诊断。患者应根据医疗情况使用最低剂量和最短疗程的PPI治疗。
15. 皮肤和系统性红斑狼疮
使用PPI（包括本品）的患者中已有皮肤红斑狼疮（CLE）和系统性红斑狼疮（SLE）报告。这些事件包括新发或已有自身免疫性疾病的加重。大部分PPI诱导的红斑狼疮病例为CLE。
使用PPI治疗患者最常见的CLE是亚急性CLE（SCLE），发生在持续用药数周至数年内，患者包括婴儿至老年人。总体上，观察到组织学改变，但未累及器官。
使用PPI的患者中，SLE的报告较CLE少见。PPI相关的SLE通常较非药物导致的SLE程度更轻。SLE通常起病于用药开始后数天内至数年，主要发生在年轻人至老年人。大部分患者表现为皮疹，然而也有关节痛和血细胞减少的报告。
避免超临床指征长期使用PPI。使用本品的患者如果出现CLE或SLE相关症状或体征，需停用本品，建议患者去相关专科就诊评估。大多数患者在停用PPI后4至12周改善。血清学检查（例如ANA）可能阳性，血清学检测结果升高可能比临床症状需要更长时间来恢复。
16. 胃底腺息肉
长期（特别是超过1年）使用PPI，会增加胃底腺息肉风险。大多数发生胃底腺息肉的患者无症状，是内镜检查时偶然发现的。应根据医疗情况使用最短疗程的PPI治疗。

[孕妇及哺乳期妇女用药]

孕妇使用艾司奥美拉唑的临床资料有限。动物实验没有显示出艾司奥美拉唑对动物胚胎或胎仔发育有直接或间接的损害。用消旋体混合物(奥美拉唑)进行的动物实验也未显示出其对动物妊娠、分娩或胎仔出生后发育有直接或间接的有害影响。但妊娠期妇女使用艾司奥美拉唑应慎重。
尚不清楚艾司奥美拉唑是否会经人乳排泄。也未在哺乳期妇女中进行过相关研究，因此在哺乳期间不应使用本品。

[儿童用药]

儿童不应使用艾司奥美拉唑，因没有相关的数据。

[老年用药]

老年患者无需调整剂量。

[药物相互作用]

1.艾司奥美拉唑对其他药物药代动力学的影响
吸收受pH影响的药物：
(1)在本品治疗期间，由于胃酸下降，可增加或减少吸收过程受胃酸影响的药物的吸收。与使用其他泌酸抑制剂或抗酸药一样，本品治疗期间，酮康唑和依曲康唑和厄洛替尼等药物的吸收会降低，而地高辛的吸收将增加。健康受试者接受奥美拉唑(20mg/日)和地高辛合并治疗可使地高辛的生物利用度增加10%(10例受试者中有2例增幅达30%)。地高辛毒性罕有报告。但是，在老年患者采用高剂量的艾司奥美拉唑治疗的情况下应谨慎，应加强对地高辛治疗药物水平的监测。
(2)已报道奥美拉唑与一些蛋白酶抑制剂有相互作用，但这些药物相互作用的临床意义与机制却并不很清楚。奥美拉唑治疗期间增加了肠胃pH值，可能会改变其他蛋白酶抑制剂的吸收，其它可能的机制则为通过抑制CYP2C19酶引起药物相互作用。也有报道阿扎那韦和奈非那韦在与奥美拉唑联合给药时，其血清浓度会降低，因此不建议联合使用。健康志愿者同时服用奥美拉唑40mg每日一次和阿扎那韦300mg/利托那韦(ritonavir)100mg，可降低阿扎那韦的药物暴露量(AUC，C_{max}和C_{min}大约降低75%)。阿扎那韦的剂量增加到400mg也不能弥补奥美拉唑的影响。质子泵抑制剂(包括本品)不推荐与阿扎那韦同时服用。
健康志愿者奥美拉唑(20mg，每日一次)与阿扎那韦400mg/利托那韦100mg联合使用导致阿扎那韦的暴露量与不联用(阿扎那韦300mg/利托那韦100mg每日一次单药治疗)时的暴露量相比约下降30%。联合使用奥美拉唑(40mg，每日1次)使奈非那韦的AUC，C_{max}和C_{min}下降了36～39%，其药理活性代谢产物M8的平均AUC，C_{max}和C_{min}下降75～92%。对于沙奎那韦(saquinavir)(伴随与利托那韦联用)，已有报道在与奥美拉唑联用(40mg，每日1次)时血清浓度增加(80～100%)。奥美拉唑20mg每日一次的治疗，对地瑞那韦(darunavir)(伴随利托那韦联用)和安普那韦(amprenavir)（伴随利托那韦联用)的暴露量没有影响。使用艾司奥美拉唑20mg，每日一次对安普那韦(伴或不伴与利托那韦联用)的暴露量没有影响。使用奥美拉唑40mg，每日一次对洛匹那韦(lopinavir)(伴随与利托那韦联用)的暴露量没有影响。由于奥美拉唑和艾司奥美拉唑具有类似的药效和药代学性质，因此，不推荐本品与阿扎那韦联用，禁止本品和奈非那韦联用。
经CYP2C19代谢的药物：
(3)CYP2C19是艾司奥美拉唑的主要代谢酶，故当本品与经CYP2C19代谢的药物(如地西泮、西酞普兰、丙米嗪、氯米帕明、苯妥英等)合用时，这些药物的血浆浓度可被升高，可能需要降低剂量。合用口服艾司奥美拉唑30mg可使经CYP2C19代谢的地西泮的清除下降45%。合用口服艾司奥美拉唑40mg，可使癫痫患者的血浆苯妥英的谷浓度上升33%。因此，苯妥英治疗期间，当开始合用或停用本品时，建议监测苯妥英的血药浓度。奥美拉唑40mg每日一次使用增加了伏立康唑(voriconazole一种CYP2C19的底物) C_{max}和AUCτ，分别为15%和41%。
(4)临床试验显示接受华法林治疗的患者，合用口服艾司奥美拉唑40mg，其凝血时间在可接受范围内。然而，艾司奥美拉唑口服制剂上市后有报道，二者合用时个别病例有临床显著性的INR(国际标准化比值)上升。因此，在华法林或其它的香豆素衍生物治疗期间，当开始合用或停用本品时，建议监测华法林的血药浓度。
奥美拉唑和艾司奥美拉唑是CYP2C19的抑制剂，在一项交叉研究中，健康受试者接受40mg 奥美拉唑给药后，西洛他唑的C_{max}和AUC分别增加18%和26%，西洛他唑的一种活性代谢产物的C_{max}和AUC分别增加29%和69%。
(5)在健康志愿者中，合用口服艾司奥美拉唑40mg可使西沙必利的血药浓度－时间曲线下面积(AUC)增加32%，消除半衰期($t_{1/2}$)延长31%，但并不明显增高西沙必利的血浆峰浓度。合用本品不会加剧单用西沙必利所致的QTc间期的轻微延长作用。
(6)研究表明，本品对阿莫西林或奎尼丁的药代动力学没有具有临床相关性的影响。
(7)未对高剂量静脉给药方案(80mg+8mg/h)进行体内相互作用的研究，在该给药方案下，艾司奥美拉唑对经由CYP2C19代谢的药物的影响可能会更加显著，在为期3天的静脉给药期间，应密切监测患者的不良反应。
(8)健康受试者中的研究结果显示，氯吡格雷(300mg负荷剂量/75mg日维持剂量)和艾司奥美拉唑(40mg 口服日剂量)之间会发生药代动力学(PK)/药效学(PD)相互作用，导致氯吡格雷活性代谢产物的暴露量平均下降40%，最终导致血小板聚集的最大抑制作用(ADP诱导)平均下降14%。
(9)在健康受试者研究中，使用氯吡格雷与艾司奥美拉唑20mg+阿司匹林(ASA) 81mg的固定剂量联合给药与使用氯吡格雷单独给药相比，氯吡格雷活性代谢产物的暴露量下降几乎40%。但是，氯吡格雷组和氯吡格雷+复方制剂(艾司奥美拉唑+ASA)组中受试者的血小板聚集最大抑制水平(ADP诱导)相同。
(10)在观察研究和临床研究中，均报告艾司奥美拉唑的PK/PD相互作用所产生的重大心血管事件导致与临床效果不一致的数据。因此在注意事项中，提出不鼓励与氯吡格雷同时使用。
不明的作用机制：
(11)据报道，与艾司奥美拉唑合并用药可增加他克莫司的血清水平。
(12)已有报道，在一些患者中，与PPI合并用药时，甲氨蝶呤水平升高。在服用高剂量甲氨蝶呤的情况下，可能需考虑暂停艾司奥美拉唑治疗。
2.其他药物对艾司奥美拉唑药代动力学的影响：
艾司奥美拉唑经CYP2C19和CYP3A4代谢。同时口服艾司奥美拉唑与CYP3A4抑制剂克拉霉素(500mg每日二次)，可使机体对艾司奥美拉唑的暴露量(AUC)加倍。艾司奥美拉唑与CYP2C19、CYP3A4共同抑制剂合用可使艾司奥美拉唑的暴露增加两倍以上。
CYP2C19和CYP3A4的抑制剂伏立康唑增加奥美拉唑AUCτ280%。以上两种情形艾司奥美拉唑的剂量不必作常规调整。然而对于严重肝损害和需要长期治疗的患者应该考虑调整本品的剂量。
已知可诱导CYP2C19或CYP3A4或同时诱导两者的药物(如利福平和贯叶连翘)可通过增强艾司奥美拉唑的代谢而导致艾司奥美拉唑血清水平降低。

[药物过量]

过量使用本品的经验非常有限。病人口服艾司奥美拉唑280mg后，症状主要表现为胃肠道症状和无力。病人单剂量口服艾司奥美拉唑80mg以及24小时内静脉给予艾司奥美拉唑308mg后无异常反应。没有已知的针对艾司奥美拉唑的特异性解毒剂。艾司奥美拉唑广泛地与血浆蛋白结合，因此难以透析。对任何过量引起的中毒的治疗，应采用对症处理和全身支持疗法。

[药理毒理]

药理作用
艾司奥美拉唑（奥美拉唑的S-异构体）是一种质子泵抑制剂，通过特异性抑制胃壁细胞H^+/K^+-ATP酶抑制胃酸分泌。在壁细胞的酸性环境下，奥美拉唑的R-异构体和S-异构体质子化并转化为活性抑制剂非手性次磺酰胺。艾司奥美拉唑对基础胃酸分泌和受刺激后的胃酸分泌均有抑制作用。
毒理研究
遗传毒性
艾司奥美拉唑Ames试验、大鼠体内骨髓细胞染色体畸变试验、小鼠体内微核试验结果均为阴性，但体外人淋巴细胞染色体畸变试验为阳性。奥美拉唑体外人淋巴细胞染色体畸变试验、小鼠体内骨髓细胞染色体畸变试验以及小鼠体内微核试验为阳性。
生殖毒性
奥美拉唑
妊娠大鼠和兔分别于在器官发生期经口给予奥美拉唑高达138mg/kg/天或69.1mg/kg/天（按体表面积换算，约为人用剂量40mg的34倍），未见致畸性。兔于在器官发生期经口给予奥美拉唑6.9-69.1mg/kg/天（按体表面积换算，约为人用剂量40mg的3.4-34倍），可见胚胎死亡、吸收胎和流产的发生率呈剂量相关性增加。大鼠从交配期前至哺乳期经口给予奥美拉唑13.8-138mg/kg/天（按体表面积换算，约为人用剂量40mg的3.4-34倍），可见剂量相关的胚胎/胎仔毒性和子代发育毒性。
艾司奥美拉唑
采用奥美拉唑试验评价艾司奥美拉唑对生育力和生殖行为的潜在影响。大鼠给予奥美拉唑剂量达138mg/kg/天（按体表面积换算，约为人用剂量40mg的34倍），未见对生育力和生殖行为的明显影响。
大鼠和兔分别于器官发生期经口给予艾司奥美拉唑镁高达280mg/kg/天或86 mg/kg/天（按体表面积换算，分别约为人用剂量40mg的68倍或41倍），未见对胚胎-胎仔发育的影响。
在一项附加骨骼发育终点的大鼠围产期发育毒性试验中，经口给予艾司奥美拉唑镁14-280mg/kg/天（按体表面积换算，约为人用剂量40mg的3.4-68倍），在≥138 mg/kg/天（按体表面积换算，约为人用剂量40mg的34倍）剂量下，母鼠股骨重量可见有统计学意义的降低，最高达14%；新生鼠（出生至离乳）可见存活率降低，股骨骺板发育不良；≥69mg/kg/天（按体表面积换算，约为人用剂量40mg的17倍）剂量下，刚离乳的仔鼠可见体重和体重增量降低，神经行为或一般发育迟缓；此外，≥14mg/kg/天（按体表面积换算，约为人用剂量40mg的3.4倍）剂量下，仔鼠可见股骨长度、皮质骨宽度和厚度减少，胫骨生长板厚度降低，骨髓细胞轻微至轻度减少。
在一项艾司奥美拉唑锶大鼠围产期毒性试验（与艾司奥美拉唑镁试验给药剂量相当）中，亲代和子代可见上述类似反应。
在一项追加的更长研究终点的大鼠发育毒性试验中，大鼠从妊娠第7天或妊娠第16天至分娩经口给予艾司奥美拉唑镁280mg/kg/天（按体表面积换算，约为人用剂量40mg的68倍），以评价子代从出生第2天至成年的骨发育情况。当母体动物仅在妊娠期给药，对子代任何年龄阶段的骨骺板形态均无影响。
致癌性
采用奥美拉唑评价艾司奥美拉唑的潜在致癌性。在两项24个月的大鼠经口给药致癌性试验中，奥美拉唑日剂量为1.7、3.4、13.8、44和140.8mg/kg/天（按体表面积换算，约为人用剂量40 mg的0.4-34倍），雌、雄大鼠中均可见胃肠嗜铬样（ECL）细胞瘤剂量相关性增加，雌性大鼠发生率明显更高（其血浆暴露水平更高），该发现在未给药大鼠中很少见；此外所有给药组的两种性别动物中均可见ECL细胞增生。在其中一项研究中，雌性大鼠连续1年经口给予奥美拉唑13.8 mg/kg/天（按体表面积换算，约为人用剂量40mg的3.4倍），之后停药1年，未见ECL细胞瘤产生。但大鼠给药1年时，出现与药物相关的ECL细胞增生（给药组94% vs对照组10%），2年时给药组与对照组之间的差异缩小，但给药组ECL细胞增生的发生率仍较高（46%/26%）。另外，一只大鼠（2%）出现原发性胃部恶性肿瘤，给药2年的雄性或雌性大鼠中均未见类似肿瘤。尽管在该品系大鼠的历史背景数据中无类似肿瘤记载，但由于结果中仅出现1例，很难对结果进行解释。一项78周小鼠经口给药的致癌性试验中，未见奥美拉唑引起肿瘤发生率增加，但该试验结论并不确凿。
幼龄动物试验
在一项给药28天恢复期14天的幼龄大鼠（出生后7天至35天）毒性试验中，经口给予艾司奥美拉唑镁70-280mg/kg/天（按体表面积换算，约为人日用剂量40mg的17-68倍），280mg/kg/天剂量下可见动物死亡增加，≥140mg/kg/天（按体表面积换算，约为人用剂量40mg的34倍）剂量下可见给药相关的体重降低（约14%）、体重增长减慢、股骨重量和长度减少、生长缓慢。在艾司奥美拉唑锶幼龄动物试验中，在相当的艾司奥美拉唑剂量下也可见类似发现。

[药代动力学]

1．吸收与分布
健康受试者稳态时的表观分布容积约为0.22 L/kg体重。本品的血浆蛋白结合率为97%。
2．代谢与排泄
本品完全经细胞色素P450酶系统(CYP)代谢。本品大部分代谢依靠特异性同工酶CYP2C19，生成艾司奥美拉唑的羟化物和去甲基代谢物。剩余部分依靠另一特异性同工酶CYP3A4代谢生成艾司奥美拉唑砜，后者是血浆中的主要代谢物。
以下的参数主要反映CYP2C19功能正常的个体，即快代谢者的药代动力学特征。
总血浆清除率在单次用药后约为17L/h，多次用药后约为9L/h。血浆消除半衰期在重复每日一次用药后约为1.3小时。重复用药后艾司奥美拉唑的暴露量增大，具有剂量依赖性，但在多次用药后可导致非线性的剂量/暴露量关系。这种时间和剂量依赖性是由于首过代谢和机体总清除率降低所致，而造成这种降低的原因可能是艾司奥美拉唑和(或)其代谢物艾司奥美拉唑砜抑制了CYP2C19。
按每日一次用药时，本品在两次用药期间从血浆中完全消除，没有累积的趋势。多次静脉注射给予40mg后，平均血浆峰浓度约为13.6mmol/L。口服相应剂量后的平均血浆峰浓度约为4.6mmol/L。静脉给药后的总暴露与口服给药相比有少量增加(约30%)。艾司奥美拉唑经30分钟静脉输注给药(40mg，80mg或120mg)后继而连续输液给药(4mg/h或8mg/h)达23.5小时，总暴露量呈剂量线性增加。
本品的主要代谢物对胃酸分泌无影响。单次口服后，近80%的艾司奥美拉唑以代谢物形式从尿中排泄，其余的从粪便中排出。尿中的原形药物不到1%。
3．特殊患者人群
西方人群中大约1～3%的个体缺乏有活性的CYP2C19酶，称为慢代谢者；而慢代谢者在亚洲人群中所占的比例约为13～23%。这部分个体可能主要通过CYP3A4代谢艾司奥美拉唑。每日一次口服艾司奥美拉唑40mg重复给药后，慢代谢者的平均总暴露量(AUC)比具有活性CYP2C19的个体(快代谢者)高出近100%，平均血浆峰浓度增加约60%。静脉给予本品可观察到相似的差异。这些发现与艾司奥美拉唑的用药剂量无关联。
本品在老年人(71～80岁)中的代谢没有显著性的变化。
单剂口服给予艾司奥美拉唑40mg后，女性的平均总暴露量要超过男性约30%。每日一次重复给药后未观察到性别的差异。静脉给予艾司奥美拉唑可观察到相似的差异。这些发现与艾司奥美拉唑的剂量无关。
在有轻中度肝功能损害的患者中，艾司奥美拉唑的代谢可能会减弱。严重肝功能损害的患者代谢率降低，可使艾司奥美拉唑的暴露量增加1倍。因此，严重肝功能损害的GERD患者所使用的最大剂量不应超过20mg。
每日用药一次时本品或其主要代谢产物没有累积的趋势。
消化性溃疡出血内镜止血后应用高剂量艾司奥美拉唑时，肝功能受损患者80mg静脉推注剂量不需要调整，伴有轻至中度肝损害（Child-Pugh A和B级），最大持续滴注速度不超过6mg/h；伴有重度肝损害患者（Child-Pugh C级）最大持续滴注速度不超过4mg/h。在肾功能减退的患者中还没有进行过类似的研究。由于肾脏只担负本品的代谢物而不是原形药物的排泄，因此在肾功能损害的患者中，本品的代谢预期不会发生变化。

[贮藏]

遮光，密闭，在30℃以下保存。

[包装]

中硼硅玻璃管制注射剂瓶和注射用冷冻干燥无菌粉末用卤化丁基橡胶塞（溴化）。
1瓶/盒；4瓶/盒。

[有效期]

24个月。

[执行标准]

国家药品监督管理局标准YBH00872021

[批准文号]

20mg（按$C_{17}H_{19}N_3O_3S$计）：国药准字H20183442
40mg（按$C_{17}H_{19}N_3O_3S$计）：国药准字H20183443

[药品上市许可持有人]

企业名称：辽宁海思科制药有限公司
注册地址：兴城市曹庄工业园区
邮政编码：125107
电话号码：0429-5693818
传真号码：0429-5693818
药物警戒热线电话：400-888-7653

[生产企业]

企业名称：辽宁海思科制药有限公司
生产地址：辽宁省兴城市曹庄工业园区
邮政编码：125107
电话号码：0429-5693818
传真号码：0429-5693818
网　　址：http://www.haisco.com