

核准日期：2020年12月15日

修改日期：2023年07月17日

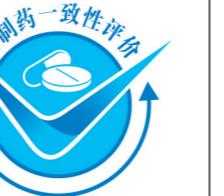
2024年03月21日

2024年08月07日

抒立通®

磺达肝癸钠注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用



警示语：椎管或硬膜外血肿。当实施椎管内麻醉（脊椎麻醉和硬膜外麻醉）或椎管穿刺时应注意，使用低分子肝素、肝素类物质或磺达肝癸钠预防椎管并发症的病人，有可能引起椎管或硬膜外血肿，导致长期甚至永久性瘫痪。在拟对患者进行椎管内穿刺时，应考虑到上述风险。对于这些患者，可使发生椎管内血肿风险增加的因素如下：放置硬膜外导管；合并使用影响止血功能的其它药物，如非甾体类抗炎药（NSAIDs）、血小板抑制剂或其他抗凝药物等；硬膜外或椎管外伤史或有反复穿刺史；有脊柱畸形或者脊柱手术史。此种情况，应严密监测病人神经损害的症状和体征，如发现有可能损伤神经，应紧急处理。医生在对此类病人实施椎管内干预（麻醉或穿刺）时，应进行利弊权衡。

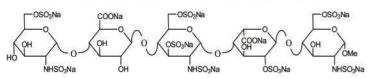
【药品名称】

通用名称：磺达肝癸钠注射液
英文名称：Fondaparinux Sodium Injection
汉语拼音：Huangdaganguina Zhusheyi

【成份】

本品活性成份为磺达肝癸钠。

化学名称：甲基-O-(2-脱氧-6-O-磺酸基-2-磺酰胺基-α-D-吡喃葡萄糖)-(1→4)-O-(β-D-吡喃葡萄糖醛酸)-(1→4)-O-(2-脱氧-6-O-磺酸基-2-磺酰胺基-α-D-吡喃葡萄糖)-(1→4)-O-(2-O-磺酸基-α-L-吡喃艾杜糖醛酸)-(1→4)-2-脱氧-6-O-磺酸基-2-磺酰胺基-α-D-吡喃葡萄糖苷-β-Na盐



分子式： $C_{31}H_{43}N_3Na_{10}O_{49}S_8$

分子量：1728.08

辅料：氯化钠，盐酸，氢氧化钠，注射用水。

【性状】

本品为预充式玻璃注射器，内含无色的澄明液体。

【适应症】

本品用于进行下肢重大骨科手术如髋关节骨折、重大膝关节手术或者髋关节置换术等患者，预防静脉血栓栓塞事件的发生。

用于无指征进行紧急(<120分钟)介入治疗(PCI)的不稳定型心绞痛或非ST段抬高心肌梗死(UA/NSTEMI)患者的治疗。

用于使用溶栓或初步不接受其它形式再灌注治疗的ST段抬高心肌梗死患者的治疗。

【规格】

0.5ml:2.5mg

【用法用量】

接受重大骨科手术的患者

磺达肝癸钠的推荐剂量为2.5 mg，每日一次，手术后皮下注射给药。

首次给药时间不应早于外科手术后6小时，并且只有在已经确定止血后才能给药。

治疗应持续直至静脉血栓栓塞的风险已减少，通常直至患者起床走动，至术后5至9天。经验显示：在接受髋关节骨折手术的患者中，静脉血栓栓塞的风险持续至术后9天以上。在这些患者中，应延长预防使用磺达肝癸钠的时间，需再增加24天。

不稳定型心绞痛/非ST段抬高心肌梗死(UA/NSTEMI)的治疗

磺达肝癸钠的推荐剂量为2.5 mg，每日一次，皮下注射给药。作出诊断后应尽早开始治疗，治疗持续最长为8天，如果不到8天出院则直至出院为止。

如果患者将接受经皮冠脉介入治疗(PCI)，应根据当地临床实践，并考虑到患者潜在的出血风险，及距最后一次给予磺达肝癸钠的时间，在术中使用普通肝素(见【注意事项】部分)。应基于临床判断来确定拔除鞘管后再次皮下注射给药的时间，在主要的STEMI临床试验中，再次开始使用磺达肝癸钠治疗均不早于鞘管拔除后3小时。

在ST段抬高心肌梗死或不稳定型心绞痛/非ST段抬高心肌梗死患者中，那些将接受冠状动脉旁路移植术(CABG)的患者中，如果可能的话，在手术前的24小时内不应该给予磺达肝癸钠，可以在手术后48小时再次开始给药。

特殊人群

预防外科手术后的静脉血栓栓塞

在接受重大骨科手术的患者中，年龄≥75岁和/或体重<50kg和/或肾功能损害即肌酐清除率范围为20~50 ml/min的患者应该严格遵守首次注射磺达肝癸钠的时间。

磺达肝癸钠首次给药不应早于手术后6小时，同时需确定止血。(见【注意事项】部分)。

肾功能损害

· 静脉血栓栓塞预防 - 磺达肝癸钠不应用于肌酐清除率<20 ml/min的患者(见【禁忌】部分)。肌酐清除率为20~50 ml/min的患者中，给药剂量应减少至1.5 mg，每日一次(见【注意事项】和【药代动力学】部分)。轻度肾功能损害(肌酐清除率>50 ml/min)患者不需要减少给药剂量。

· 不稳定性心绞痛/非ST段抬高心肌梗死和ST段抬高心肌梗死(UA/NSTEMI和STEMI)的治疗 - 磺达肝癸钠不应用于肌酐清除率<20 ml/min的患者(见【禁忌】部分)。肌酐清除率>20 ml/min的患者不需要减少给药剂量。

肝脏损害 - 不需要调整药物剂量。严重肝功能损害的患者，应谨慎使用磺达肝癸钠(见【注意事项】部分)。

儿科患者 - 由于缺乏安全性和疗效的有关资料，磺达肝癸钠不建议使用于17岁以下的儿童。

给药方法

皮下给药

磺达肝癸钠通过皮下注射给药，患者取卧位。给药部位应在腹壁左、右前外侧位和左、右后外侧位交替。为了避免药品的损失，在使用预充式注射器时，注射前不要排出其中的气泡。注射针的全长应垂直插入由拇指和食指提起的皮肤皱折中，整个注射过程中应维持皮肤皱折的存在。

· 静脉给药(只有ST段抬高心肌梗死患者首剂使用)

静脉给药应通过现有的静脉通道直接给予或使用小容量(25ml或50ml)0.9%生理盐水袋。为了避免药品的损

-对于不稳定型心绞痛/非ST段抬高心肌梗死和ST段抬高心肌梗死的治疗

磺达肝癸钠应谨慎用于那些正在同时接受其他能增加出血风险的药物治疗的患者(如GPIIb/IIIa受体抑制剂或溶栓剂)。

经皮冠状动脉介入治疗(PCI)以及导引导管血栓风险

在接受直接PCI进行再灌注的ST段抬高心肌梗死患者中，不推荐在PCI术前和术中使用磺达肝癸钠。类似地，在不稳定型心绞痛/非ST段抬高心肌梗死患者出现需要紧急血运重建的危及生命的情况时，不推荐在PCI术前和术中使用磺达肝癸钠。这些患者为难治性心绞痛或反复发作心绞痛伴动态ST段改变的患者、心力衰竭、危及生命的法律常或血流动力学不稳定的患者。

在接受非直接PCI的不稳定型心绞痛/非ST段抬高心肌梗死和ST段抬高心肌梗死患者中，不建议在PCI术中使用磺达肝癸钠作为单一抗凝药物，因此应根据标准的临床治疗规范使用普通肝素(见【用法用量】部分)。

一项临床试验比较了非直接PCI术中使用普通肝素(UFH)的两种剂量方案：接受磺达肝癸钠治疗的不稳定型心绞痛/非ST段抬高心肌梗死(UA/NSTEMI)患者随机接受“标准剂量普通肝素”(剂量中位值85U/kg)或“低剂量普通肝素”(剂量中位值50U/kg)。“普通肝素标准剂量”组和“普通肝素低剂量”组PCI围手术期大出血的发生率分别为1.2%和1.4%(见【临床试验】)。

临床试验表明：与对照药物相比，在PCI术期间使用磺达肝癸钠进行抗凝治疗的患者发生导引导管血栓的风险但有所增加。不稳定型心绞痛/非ST段抬高心肌梗死患者在接受非直接PCI术时的发生率为1.0% / 0.3%(磺达肝癸钠/依诺肝素)，ST段抬高心肌梗死患者在接受直接PCI时的发生率为1.2% / 0% (磺达肝癸钠/对照药物)。接受磺达肝癸钠治疗的不稳定型心绞痛/非ST段抬高心肌梗死患者在非直接PCI术期间，随机接受“标准剂量”或“低剂量”的普通肝素治疗方案，两组的导管血栓发生率分别为0.1%和0.5%(见【临床试验】)。

临床试验表明：与对照药物相比，在PCI术期间使用磺达肝癸钠进行抗凝治疗的患者发生导引导管血栓的风险但有所增加。不稳定型心绞痛/非ST段抬高心肌梗死患者在接受非直接PCI术时的发生率为1.0% / 0.3%(磺达肝癸钠/依诺肝素)，ST段抬高心肌梗死患者在接受直接PCI时的发生率为1.2% / 0% (磺达肝癸钠/对照药物)。接受磺达肝癸钠治疗的不稳定型心绞痛/非ST段抬高心肌梗死患者在非直接PCI术期间，随机接受“标准剂量”或“低剂量”的普通肝素治疗方案，两组的导管血栓发生率分别为0.1%和0.5%(见【临床试验】)。

脊椎/硬膜外麻醉/脊椎穿刺

使用抗凝药同时进行脊椎/硬膜外麻醉或脊椎穿刺时，可能发生导致长期或永久瘫痪的硬膜外或脊椎血栓。手术后使用留置硬膜外导管或合并使用其他影响止血的药品时，这些罕见事件的风险可能会较高。

老年患者

老年患者出血风险会增加。由于肾功能通常随年龄增加而降低，老年患者可能因消除功能降低而导致磺达肝癸钠的暴露增加(见【药代动力学】部分)。磺达肝癸钠在老年患者中应谨慎使用(见【用法用量】部分)。

低体重患者

体重<50 kg的患者出血风险增加。磺达肝癸钠的消除随体重减轻而减低。磺达肝癸钠在这些患者中应谨慎使用(见【用法用量】部分)。

肾功能损害

已知磺达肝癸钠主要通过肾脏排出。磺达肝癸钠的血浆清除随肾功能损害的严重程度而降低，并且与出血风险增加相关(见【药代动力学】部分)。

在肾功能损害患者中，特别是肌酐清除率小于30 ml/min者，发生大出血和静脉血栓栓塞的风险都增加。

-预防静脉血栓栓塞(VTE)：

肌酐清除率<50 ml/min的患者出血风险增加，应谨慎使用(见【用法用量】、【禁忌】和【药代动力学】部分)。

在肌酐清除率小于20 ml/min的患者中使用磺达肝癸钠预防静脉血栓(见【用法用量】、【药代动力学】部分)。

不稳定性心绞痛/非ST段抬高心肌梗死和ST段抬高心肌梗死的治疗：

有关肌酐清除率20至30 ml/min的患者使用磺达肝癸钠治疗不稳定型心绞痛/非ST段抬高心肌梗死和ST段抬高心肌梗死的临床数据有限。因此，医生应确定治疗的益处是否超过风险(见【用法用量】和【禁忌】部分)。磺达肝癸钠不推荐用于肌酐清除率小于20 ml/min的患者。

严重肝功能受损

使用磺达肝癸钠不需要进行剂量调整。然而，由于严重肝功能受损的患者可能存在凝血因子缺乏而使出血风险增加，因此凝血酶原时间异常升高的患者应谨慎使用磺达肝癸钠(见【用法用量】部分)。

肝素诱发血小板减少症的患者

磺达肝癸钠不能与血小板因子4结合，也不与来自II型肝素诱导血小板减少症(HIT)患者的血清发生交叉反应。有HIT病史的患者应慎用磺达肝癸钠。尚未在II型肝素诱导血小板减少症患者中进行磺达肝癸钠的疗效和安全性研究。因此在收到在磺达肝癸钠治疗患者中出现HIT的罕见自发报告。迄今，尚未确立磺达肝癸钠和HIT发生之间的因果关系。

对驾车和操作机械能力的影响

本品对驾车和操作机械能力的影响尚无研究。

使用、处理和处置指导

磺达肝癸钠应通过皮下或静脉注射给药，不得肌内注射。

皮下注射与传统注射器使用的方式相同。静脉内给药应通过一个现存的静脉线路直接给予或使用小容量(25ml或50ml)0.9%生理盐水袋给予。

在给药前，均应肉眼检查注射溶液是否有颗粒样物质和变色的情况。

任何未用的产品或废料应按照当地要求进行处理。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕妇使用磺达肝癸钠的临床数据有限。只有当药的益处大于风险时，本品才可用于孕妇。

磺达肝癸钠可分泌入大鼠乳汁中，但尚不知磺达肝癸钠是否能分泌入人乳中。在使用磺达肝癸钠治疗期间不推荐哺乳。然而婴儿尚不太可能通过口服吸收。

【儿童用药】

本品在17岁以下患者中的安全性和疗效尚没有研究。

【老年用药】

由于肾功能会随年龄增大而降低，老年人对磺达肝癸钠的消除能力会减低。大于75岁的老人在进行骨科手术时，其血浆清除率比<65岁的患者低1.2-1.4倍(详见【用法用量】、【注意事项】和【药代动力学】部分)。

【药物相互作用】

磺达肝癸钠与那些可增加出血危险性的药物联合使用时，出血的风险会增加(见【注意事项】部分)。

口服抗凝药(华法林)、血小板抑制剂(乙酰水杨酸)、非甾体类抗炎药(阿司匹林)以及地高辛(强心苷)对磺达肝癸钠的药代动力学或药效学无显著影响。在药物相互作用研究中所使用的磺达肝癸钠剂量(10mg)高于目前磺达肝癸钠适应症所用的推荐剂量。磺达肝癸钠既不影响华法林INR的活性，也不影响在使用乙酰水杨酸或阿司匹林治疗时的出血时间，也不影响稳定的地高辛的药代动力学或药效学。

使用另一种抗凝药物治疗的后续治疗

如果后续治疗将使用肝素或低分子肝素，首次注射通常应在末次注射磺达肝癸钠一天后给予。

如果需要使用维生素K拮抗剂进行后续治疗，应继续使用磺达肝癸钠治疗直至达到INR目标值。

【药物过量】

磺达肝癸钠使用推荐剂量以上的剂量可能导致出血风险的增加。没有已知针对磺达肝癸钠的解毒药。

与出血并发症相关的药物过量应终止治疗，并寻找主要原因。应考虑进行适当的治疗如外科止血、血液置换、输入新鲜血浆以及血浆置换。

【药理毒理】

药理作用

磺达肝癸钠是人工合成的、活化因子X选择性抑制剂，其抗血栓活性是抗凝血酶III(ATIII)介导的对因子Xa选择性抑制的结果。通过选择性结合于ATIII，磺达肝癸钠增强了(大约300倍)ATIII对因子Xa原来的中和活性。而对因子Xa的中和作用打断了凝血级联反应，并抑制了凝血酶的形成和血栓的增大。磺达肝癸钠不能灭活凝血酶(活化因子II)，并对血小板没有作用。

磺达肝癸钠不会与来自肝素诱导血小板减少症患者的血浆发生交叉反应。

毒理研究

遗传毒性：

Ames试验、小鼠淋巴瘤细胞(L5178Y/TK⁺)正向突变试验、人淋巴细胞染色体畸变试验、大鼠细菌程序DNA合酶(UDS)试验或大鼠微核试验，结果均为阴性。

生殖毒性：

大鼠和家兔皮下注射磺达肝癸钠剂量达10 mg/kg(根据AUC计算，约为人用剂量2.5 mg时的5倍和12倍，或人用剂量7.5 mg时的2倍和4倍)，未见由磺达肝癸钠引起的生育力损伤或对胚胎-胎仔生长发育损害的证据。由于动物生殖毒性试验结果未必总能预测人体的反应，因此，除非VTE的风险明显大于药物对胎儿的潜在风险，磺达肝癸钠不能应用于妊娠妇女。磺达肝癸钠可分泌入大鼠乳汁，尚不确定是否分泌入人的乳汁。

致毒性：

目前尚未开展评价磺达肝癸钠潜在致毒性的长期动物试验。

【药代动力学】

吸收</