

核准日期：2020年07月08日
修改日期：2020年09月22日
修改日期：2021年04月07日

注射用帕瑞昔布钠说明书

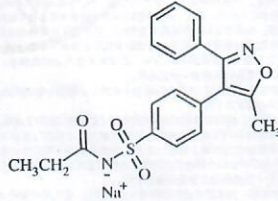
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

【药品名称】

通用名称：注射用帕瑞昔布钠
英文名称：Paracetamol Sodium for Injection
汉语拼音：Zhushejyong Paraxibuna

【成份】

本品主要成份为帕瑞昔布钠
化学名称：N-[4-(3-甲氧基-3-苯基-4-异恶唑基)苯基]磺酰胺钠盐
化学结构式：



分子式：C₁₆H₁₅N₂O₄Na
分子量：392.41

辅料：无水磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、氢氧化钠（用于调节pH值）

【性状】

本品为白色或类白色冻干块状物

【适应症】

用于手术后疼痛的短期治疗。

在决定使用选择性环氧合酶-2(COX-2)抑制剂前，应评估患者的整体风险。

【规格】

40mg（按C₁₆H₁₅N₂O₄计）

【用法用量】

推荐剂量为40mg静脉注射（IV）或肌肉注射（IM）给药，随后视需要间隔6-12小时给予20mg或40mg，每天总剂量不超过80mg。

由于选择性COX-2抑制剂的心血管事件发生风险随着剂量及暴露时间增加而增加，因此，应尽可能使用最低剂量及最低每日有效剂量。

使用本品超过三天的临床数据有限。可直接进行快速静脉推注，或通过已有静脉通路给药。肌肉注射应选择深部肌肉缓慢推注。

由于本品与其他药物在溶液中混合可出现沉淀，因此不论在溶解或注射过程中，本品严禁与其他药物混合。如帕瑞昔布钠与其他药物使用同一静脉通路，帕瑞昔布钠注射后须采用相容溶液充分冲洗静脉通路。

与阿片类镇痛药联合应用：阿片类镇痛药可以与帕瑞昔布钠同时应用，本品使用剂量参见上文。在所有的临床评估中，帕瑞昔布钠是固定剂量给药，而阿片类药物则是按需给药。

老年患者：通常，对于老年患者（≥65岁）不必进行剂量调整。但是，对于体重低于50kg的老年患者，本品的初始剂量应减少至常规推荐剂量的一半且每日最高剂量应减少至40mg。

肝功能损害：目前尚无严重肝功能损害患者（Child-Pugh评分：≥10）的临床用药经验，因此禁止在此类患者中使用帕瑞昔布钠。通常，轻度肝功能损害的患者（Child-Pugh评分：5-6）不必进行剂量调整。中度肝功能损害的患者（Child-Pugh评分：7-9）应慎用本品，剂量应减少至常规推荐剂量的一半且每日最高剂量降至40mg。

肾功能损害：对于重度肾功能损害（肌酐清除率：≤30ml/min）或有液体潴留倾向的患者，应选择最低推荐剂量（20mg）并密切监测肾功能。依据帕瑞昔布钠的药代动力学，不必对轻度至中度肾功能损害（肌酐清除率：30-50ml/min）的患者进行剂量调整。

儿童用药：尚未确定18岁以下儿童使用帕瑞昔布钠的安全性和疗效。目前尚无可用数据。因此，不推荐在此类人群中使用帕瑞昔布钠。

使用与处理（包括废弃）指导说明

注射用帕瑞昔布钠使用前必须重新配制。由于不含防腐剂，因此要求采用无菌技术进行配制。

配制制剂：

可用1配制1注射用帕瑞昔布钠的溶剂包括：
氯化钠注射液（0.9%）；
葡萄糖注射液（5%）。

配制过程：

采用无菌技术配制帕瑞昔布钠冻干粉（即帕瑞昔布）。去除铝盖，暴露帕瑞昔布玻璃瓶橡胶瓶塞的中央部分。用无菌注射器从瓶塞中心取出帕瑞昔布冻干粉（40mg帕瑞昔布钠/2ml溶剂），然后将针头插入橡胶瓶塞中央向瓶内注入溶剂。轻轻旋转瓶体使冻干粉完全溶解并在使用前仔细检查配制成的溶液。将瓶内全部药液抽出供单次给药。

配制后，药液应当为透明溶液。帕瑞昔布钠溶液应在使用前进行目视，确定溶液是否有不溶性微粒或发生变色。若观察到溶液发生变色，出现絮状物或不溶性微粒，则不得使用。配制后，帕瑞昔布钠溶液应在24小时内使用，否则应废弃。

已经证实，在25℃条件下，配制后药液（不得冷藏或冷冻）的物理、化学稳定性最长可保持24小时。因此，24小时内应使用。配制后的药液应在严格控制的、并经过验证的无菌环境中进行。除非满足上述条件，否则使用者必须在使用的过程中控制其使用时间与条件。一般来说，在25℃条件下保存不应超过12小时。

配制后的帕瑞昔布钠溶液为等渗溶液。

静脉通路溶液的相容性

采用适用溶液配制后，帕瑞昔布钠溶液只能以静脉注射、肌肉注射、或加入下列液体的静脉通路给药：
氯化钠注射液50mg/ml（0.9%）
葡萄糖注射液50mg/ml（5%）

乳酸林格氏液：由于可以导致帕瑞昔布在溶液中沉淀，故不推荐向含50mg/ml（5%）葡萄糖的乳酸林格氏液或其他未列出溶液的静脉通路中加入帕瑞昔布。

配制后的药液仅供单次使用。任何配制后未使用的医药产品或废弃物都应当按照当地要求予以处理。

药物的不相容性

除使用与处理（包括废弃）指导说明所列药物外，帕瑞昔布不得与其他任何药物混合。

本品不应与阿片类药物混合于同一注射器内给药。

使用乳酸林格氏液或含50mg/ml（5%）葡萄糖的乳酸林格氏液配制，帕瑞昔布会在溶液中出现沉淀，故不推荐使用。

不推荐使用注射用水，因为得到的溶液不透明。

帕瑞昔布钠溶液不应注入任何其他药物的静脉通路。帕瑞昔布钠溶液注射后应用相容溶液充分冲洗静脉通路。

由于可以导致帕瑞昔布在溶液中沉淀，故不推荐向含50mg/ml（5%）葡萄糖的乳酸林格氏液或其他未列出溶液的静脉通路中加入帕瑞昔布。

【不良反应】

根据国外文献报道：

安全性总结

本品最常见不良反应为恶心。发生最严重不良反应的情况偶见或罕见，包括心肌梗死和严重低血压等心血管事件，以及过敏反应、血管性水肿和严重皮肤反应等过敏反应。冠状动脉搭桥术后使用本品治疗的患者，发生此类不良反应的风险较高，如心血管性事件（包括心肌梗死、卒中/短暂性脑缺血发作（TIA）、肺栓塞以及深静脉血栓）、术后深部组织感染以及胸骨伤口愈合并发症。

不良反应列表在28项安慰剂对照临床研究中，5402名接受帕瑞昔布治疗的患者中，曾报告出现以下不良反应。由于无法根据现有数据估计发生率，因此将上市后经验中报告的不良反应该列为“发生率未知”。在每个发生率类别中，不良反应均按MedDRA术语列表并按其严重程度顺序排列。

药物不良反应发生率			
发生率 (≥10%)	常见 (1% - 10%)	罕见 (0.1% - 1%)	未知 (0.01% - 0.1%)
感染和侵袭	咽炎、牙槽炎、肺炎、鼻窦炎	食管伤口/食管穿孔、伤口感染、伤口愈合不良	
血液和淋巴系统异常	血小板减少	血小板减少	
免疫系统异常	过敏反应	过敏反应	
代谢和营养异常	低钾血症	高血糖、食欲减退	
精神异常	焦虑、失眠		
神经系统异常	感觉减退、头晕、头痛、抽搐、癫痫		
耳及迷路异常	耳痛		
心脏异常	心肌梗死、心律失常	前环衰竭、充血性心力衰竭、心动过速	
血管异常	高血压、低血压	高血压加重、直立性低血压	
呼吸、胸及胸腔纵隔异常	呼吸功能不全、肺炎		
胃肠道异常	恶心、呕吐、便秘、消化不良、胃胀气	胃酸分泌、食管炎、食管狭窄、食管水腫、食管炎、食管水腫、食管炎、食管水腫	
皮肤和下组织异常	瘙痒、皮疹、荨麻疹	皮肤黏膜过敏反应（Stevens-Johnson综合征）、多形性红斑、剥脱性皮炎	
肌肉骨骼及结缔组织异常	背痛、关节痛		
肾及泌尿系统异常	少尿	急性肾衰竭、肾衰竭	
全身性及给药部位异常	外周水肿	乏力、注射部位疼痛、注射部位反应	过敏反应（包括过敏反应和血管性水肿）
常规检查	血肌酐升高	血肌酐升高、血尿酸升高、血乳酸脱氢酶升高、血清天门冬氨酸氨基转移酶（SGOT）升高、血清丙氨酸氨基转移酶（SGPT）升高、血液尿素氮升高	
报告、中毒和操作并发症		操作后并发症（皮肤）	

部分不良反应说明

依据上市后经验，曾有使用帕瑞昔布发生中毒性表皮坏死松解症的报告，不能排除使用帕瑞昔布发生该不良反应的可能。此外，以下严重不良反应与使用非甾体抗炎药（NSAIDs）有关，并且不能排除使用帕瑞昔布发生这些不良反应的可能：支气管痉挛和肺炎。

报告可疑的不良反

在药品获得上市批准报告可疑不良反应非常重要，以便持续监测药品效益与风险之间的平衡。医务人员应报告任何可疑的不良反。

【禁忌】

对注射用帕瑞昔布钠活性成份或辅料中任何成份有过敏史的患者。

有严重药物过敏反应史，尤其是皮肤反应，如Stevens-Johnson综合征、中毒性表皮坏死松解症，多形性红斑等，或已知对磺胺类药物过敏者。

有应用非甾体抗炎药后发生胃肠道出血或穿孔病史的患者。

有活动性消化道溃疡或胃肠道出血的患者。

服用阿司匹林或NSAIDs（包括COX-2抑制剂）后出现支气管痉挛、急性鼻炎、鼻窦炎、血管神经性水肿、荨麻疹以及其他过敏反应的患者。

处于妊娠期或正在哺乳的患者。

严重肾功能损害（血清白蛋白<25g/L或Child-Pugh评分≥10）患者。

炎症性肠病患者。

充血性心力衰竭（NYHA II-IV）患者。

用于冠状动脉搭桥手术（CABG）术后疼痛的治疗。

已确定的缺血性心脏病、外周动脉血管和/或脑血管疾病的患者。

【注意事项】

根据国外文献报道：

本品已在口腔科、骨科、妇科（主要是子宫切除术）以及冠状动脉搭桥术中进行了研究。但缺少在其他类型手术中的研究，如胃肠道或泌尿道手术。

由于静脉注射（IV）和肌肉注射（IM）给药以外的其他给药方式（如关节内给药、硬膜内给药）的研究缺乏，因此不应使用其他给药方式。

由于较高剂量的帕瑞昔布、其他COX-2抑制剂以及NSAIDs可能增加不良反应发生率，对接受帕瑞昔布治疗的患者在剂量增加后应进行评估，在剂量增加而疗效并未随之改善时，应考虑其他治疗选择。应用本品超过三天的临床数据有限。

如果在治疗过程中，患者发生下述任何器官的功能减退，应采取适当措施并考虑停用帕瑞昔布治疗。

由于单位剂量本品的钠含量低于1mmol（23mg），因此基本上可视为“无钠”。

根据控制症状的需要，在最短治疗时间内使用最低有效剂量，可以使不良反应降到最低。

心血管

长期使用选择性COX-2抑制剂可增加心血管系统及相关不良事件的风险。尚未确定单剂量治疗的风险程度以及导致风险增加的具体治疗周期。

针对多种COX-2选择性或非选择性NSAIDs药物持续时间达3年的临床试验显示，此类药物可能引起严重心血管血栓性不良事件、心肌梗死和卒中的风险增加，其风险可能是致命的。所有的NSAIDs，包括COX-2选择性或非选择性药物，可能有相似的风险。有心血管疾病或心血管疾病危险因素的患者，其风险更大。即使既往没有心血管疾病史，医生和患者也应对此类事件的发生保持警惕。告知患者严重心血管安全性的症状和体征以及如果发生应采取的步骤。

患者应警惕诸如胸痛、气短、乏力、言语含糊等体征和症状，而且当有任何上述症状体征发生后应立即寻求医生帮助。

如果患者具有发生心血管事件的高危因素（如：高血压、高血脂、糖尿病、吸烟），采用本品治疗前应认真权衡利弊。

有高血压和/或心力衰竭（如液体潴留和水肿）病史的患者应慎用。

如果患者在接受帕瑞吉布治疗期间，特定临床症状变化，应进行适当检查，并考虑停止帕瑞吉布治疗。除冠状动脉粥样硬化外，本品在心血管系统血管重建术中进行过研究；其他手术的研究仅纳入了ASA（美国麻醉协会）分级I-II级的患者。

阿司匹林和其他NSAIDs
由于选择性COX-2抑制剂缺少抗血小板作用，它不能替代阿司匹林用于预防心血管血栓性类疾病。因此，治疗期间不能中止抗血小板治疗。与华法林或其他口服抗凝剂同时使用时，应严密观察。应避免将本品与其他可抑制血小板功能的NSAIDs合用。
本品可能掩盖发热和其他临床症状。应用NSAIDs及本品的临床试验中均有软组织感染加重的个案报道。术后患者接受本品治疗时应密切观察手术切口是否出现感染迹象。

胃肠道
帕瑞吉布治疗中曾有患者出现上消化道并发症（穿孔、溃疡以及出血（PUBs）），其中有些导致严重后果。服用NSAIDs的患者可能出现胃肠道并发症，应对以上患者进行密切观察；老年人，服用其他NSAIDs或阿司匹林、糖皮质激素、选择非甾体抗炎药再摄取抑制剂的患者，饮酒的患者或有胃肠道疾病史（如溃疡或胃肠道出血）的患者，当帕瑞吉布与阿司匹林（包括低剂量）同时服用时，患者出现胃肠道不良事件的风险会进一步增加（胃肠道溃疡或出血或胃肠道并发症）。
在使用所有NSAIDs治疗过程中的任何时候，都可能发生胃肠道出血、溃疡和穿孔的不良事件，其风险可能是致命的。这些不良事件可能伴有或不伴有警示症状，也无论患者是否有胃肠道不良事件或严重的胃病史。当患者服用本品时，应密切监测出血或血清肌酐水平。老年患者使用NSAIDs出现不良反应的频率增加，尤其胃肠道出血和穿孔，其风险可能更致命。

皮肤反应
上市后临床监测显示，接受帕瑞吉布治疗的患者有发生严重皮肤反应的报道，包括多形性红斑、剥脱性皮炎，和Stevens-Johnson综合征，其中有些是致命的。此外，上市后临床监测显示，接受伐地昔布（帕瑞吉布活性代谢产物）的患者有出现中毒性表皮坏死脱落症的报告。不能排除使用帕瑞吉布发生上述不良反应的可能。患者在治疗期间出现上述不良事件的风险增高，大部分患者在治疗开始后第一个月出现上述反应。
医生应严密监测接受本品治疗中的任何严重皮肤反应，如增加患者访视。应告知患者如果出现任何突发的皮肤状况，应立即向医生报告。

患者一旦出现皮疹、黏膜损害，或其他过敏反应，应停止帕瑞吉布治疗。和其他药物一样，包括选择性COX-2抑制剂在内的NSAIDs都可能引起严重皮肤反应。但与其他COX-2选择性抑制剂相比，伐地昔布严重皮肤不良事件的报告比率更高。有过敏体质的患者可能更易产生皮肤反应。但没有明确证据表明过敏反应的患者也可能产生严重皮肤反应。

超敏反应
根据上市后经验，使用伐地昔布或帕瑞吉布均可发生超敏反应（过敏反应和血管性水肿）。其中一些反应主要发生在有超敏反应病史的患者中。一旦出现超敏反应，应停止帕瑞吉布治疗。
在上市后的使用中接受帕瑞吉布后短时间内发生严重低血压的病例。其中一些病例是在没有过敏反应征兆的情况下发生的。医生应该做好对严重低血压的准备。

液体潴留、水肿、肾功能
和其他抑制前列腺素合成的药物一样，在使用帕瑞吉布的部分患者中曾观察到液体潴留和水肿的发生。因此，帕瑞吉布应用于心力功能不全、已有水肿或其他液体潴留倾向或由于液体潴留加重病情的前提下，包括正在接受利尿剂治疗或其他存在加重液体潴留风险的患者。如果这些患者病情恶化，应采取适当措施，包括停用帕瑞吉布。

上市后临床监测，有接受帕瑞吉布治疗的患者出现急性肾功能衰竭的报道。由于抑制前列腺素合成可能导致肾功能恶化以及液体潴留，因此本品可能对肾功能、高血压、心脏功能不全、肝功能损害，以及其他具有液体潴留倾向的患者时，应予以密切观察。
脱水患者开始接受本品治疗时，应予以密切注意。建议先为此类患者补充充足的水分，再采用本品治疗。

高血压
和所有NSAIDs一样，帕瑞吉布可导致高血压或加重已有的高血压，其中的任何一种都可以导致心血管事件的发生率增加。服用帕瑞吉布或帕瑞吉布的患者服用NSAIDs时，可能会影响这些药物的疗效。高血压患者应慎用帕瑞吉布。在接受帕瑞吉布治疗过程中应密切监测血压。如果血压明显升高，应考虑替代治疗。

肝功能损害
中度肝功能损害（Child-Pugh评分：7-9）的患者接受本品治疗时应予以密切注意。
若患者在接受本品治疗期间出现头痛、眩晕或嗜睡等症，则应停止使用本品或减缓剂量。

口服抗凝剂合用
NSAIDs与口服抗凝剂合用会增加出血的风险。口服抗凝剂包括华法林/肝素类及新型口服抗凝剂（例如阿哌沙班、达比加群和利伐沙班）。（参见【药物相互作用】）。

【孕妇及哺乳期妇女用药】
妊娠
帕瑞吉布使用帕瑞吉布，妊娠有可能引起严重出生缺陷。与其他抑制前列腺素的药物一样，帕瑞吉布可导致胎儿畸形或流产或导致死胎。因此，在妊娠期间应禁用帕瑞吉布。

妊娠中期或晚期使用帕瑞吉布可能引起胎儿肾功能不全，这可能会导致羊水减少，严重时可能导致羊水过少。此影响可能发生于治疗开始后不久，且通常可逆转。对使用NSAIDs的孕妇，应密切监测羊水量。
本品禁用：帕瑞吉布（参见【禁忌】）。

与口服避孕药（COC）的药物一样，不推荐有受孕计划的女性使用帕瑞吉布。
帕瑞吉布为短期应用帕瑞吉布的研究数据不足。然而，抑制前列腺素的合成可能对妊娠产生不良影响。在动物中应用帕瑞吉布，妊娠早期应用帕瑞吉布可能会增加自然流产的机会。在动物中应用前列腺素合成酶抑制剂（包括帕瑞吉布），会增加受孕前流产或丢失以及胚胎-胎前死亡的发生。除非必要，否则在妊娠早期和中期不应使用本品。

给予育龄女性服用帕瑞吉布的研究和给予育龄女性评估剂量的研究均显示受孕前流产或丢失，未显示胚胎畸形。这与其他前列腺素合成酶抑制剂已有的研究一致。

帕瑞吉布及其活性代谢产物经母乳分泌的乳汁分泌。给予哺乳期妇女帕瑞吉布单剂量帕瑞吉布，有相对少量帕瑞吉布及其活性代谢产物（伐地昔布）经乳汁分泌，乳汁中相对低的剂量暴露给婴儿（约为母体体重调整剂量的1%）。正在哺乳的妇女不得使用本品。由于帕瑞吉布对哺乳儿童的潜在风险，应根据药物对母亲的必要性而决定停止哺乳或停止使用本品。

和其他已知的抑制前列腺素合成的药物一样，对有受孕计划的女性不推荐使用本品。
根据NSAIDs的作用机制，服用NSAIDs可能会延迟或抑制排卵，由此在部分女性中会出现可逆性的不孕。对于受孕困难或备孕不孕的女性，应考虑停用NSAIDs，包括帕瑞吉布。

【儿童用药】
尚未确定18岁以下儿童使用帕瑞吉布的安全性和疗效。目前尚无可用数据。因此，不推荐在此类患者中使用帕瑞吉布。

【老年用药】
老年患者（≥65岁）应用本品一般不需进行剂量调整。对于体重低于50kg的老年患者，初始剂量应减至常规推荐剂量的一半且每日最高剂量应减至40mg。

【药物相互作用】
药理学相互作用

正在接受华法林或其他抗凝剂治疗的患者使用本品，将增加发生出血并发症的风险，尤其在治疗开始后数天内。应密切监测同时服用抗凝剂患者的凝血酶原时间国际标准化比（INR），特别是在开始使用帕瑞吉布或对帕瑞吉布进行剂量调整后数日内。

本品与阿司匹林抑制血小板聚集的作用或出血时间没有影响。本品可以与低剂量（≤325mg）阿司匹林合用。临床研究显示，与阿司匹林一样，帕瑞吉布和低剂量阿司匹林合用会增加发生消化道溃疡或其他消化道并发症的风险。

与单独使用肝药相比，帕瑞吉布与肝药合用不影响肝药的药代动力学（活性部分凝血酶时间）。
前列腺素受到NSAIDs（包括COX-2抑制剂）抑制可能降低血管紧张素转化酶（ACE）抑制剂、血管紧张素II拮抗剂、β受体阻滞剂和其他利尿剂的作用。在同时使用帕瑞吉布与ACE抑制剂、血管紧张素II拮抗剂、β受体阻滞剂及利尿剂的患者中应考虑这种药物相互作用。

老年人、容量不足者（包括利尿剂治疗者）或肾功能受损者，合用非甾体抗炎药（包括选择性COX-2抑制剂）与ACE抑制剂或血管紧张素II拮抗剂时可能导致肾功能进一步恶化，包括可能出现急性肾功能衰竭。这些影响通常是可逆的。
因此，合用这些药物时应慎重。患者应补充充足的水分，联合用药开始及此后应定期监测肾功能的重要性进行评估。

由于NSAID对肾脏排泄的作用，NSAIDs与环孢素或他克莫司合用可以增强环孢素或他克莫司的肾毒性。若帕瑞吉布与上述药物合用，应监测肾功能。
本品可以与阿片类止痛药合用。在临床研究中，当与帕瑞吉布联合用药时，可以显著减少按需给药的阿片类药物的每日需求。

其他药物对帕瑞吉布（或其活性代谢产物伐地昔布）药代动力学的作用
帕瑞吉布可快速水解为活性代谢产物伐地昔布。临床研究表明，伐地昔布的代谢主要由细胞色素P450（CYP）3A4/2C9同工酶介导完成。

与氟康唑（主要是CYP2C9抑制剂）合用时，伐地昔布的血浆暴露水平升高（AUC上升62%，C_{max}上升19%）。正在接受氟康唑治疗的患者合用伐地昔布，应密切监测伐地昔布。

与酮康唑（主要是CYP3A4抑制剂）合用时，伐地昔布的血浆暴露水平升高（AUC上升38%，C_{max}上升24%）。但接受酮康唑治疗的患者合用帕瑞吉布，无需调整帕瑞吉布剂量。

尚未对酮康唑的作用进行研究。当与诱导剂（如利福平、苯妥英、卡马西平等或地塞米松等）合用时，可加速伐地昔布的代谢过程。

帕瑞吉布（或其活性代谢产物伐地昔布）对其他药物药代动力学的作用
使用伐地昔布治疗（每次40mg，一日两次，共7天）可引起奥美拉唑（CYP2C19底物）（每次40mg，一日一次）血浆暴露水平升高45%，但伐地昔布的血浆暴露水平不受影响。上述结果表明，尽管伐地昔布不经CYP2C19酶代谢，但它仍可能是该酶的抑制剂。因此，本品与CYP2C19底物（例如：奥美拉唑、地西泮或咪唑啉）合用时应予以密切注意。

在两项药代动力学药物相互作用研究中，每餐服用帕瑞吉布（5-30mg/天，单次口服或口服）的类风湿关节炎患者，口服伐地昔布（每次10mg，一日两次或每次40mg，一日两次）对稳态时甲氧氯普胺的血浆浓度影响较小或无影响。然而，由于使用NSAIDs可能会导致胃酸分泌减少，因此甲氧氯普胺与NSAIDs合用时应谨慎。当帕瑞吉布与甲氧氯普胺合用时，仍应使用甲氧氯普胺的毒性反应进行充分监测。

伐地昔布与锂剂合用可导致锂血清清除率及肾脏清除率下降（分别下降25%、30%），同时，锂的血清暴露水平较单独使用锂剂时升高34%。正在接受锂剂治疗的患者，在开始帕瑞吉布治疗或调整帕瑞吉布剂量时，应严密监测其血清中的锂浓度。

当伐地昔布与格列本脲（CYP3A4底物）合用时，前者不影响后者药代动力学（暴露水平）及药效学（血糖及胰岛素水平）特性。

注射剂型
帕瑞吉布40mg与丙泊酚（CYP2C9底物）或咪达唑仑（CYP3A4底物）同时静注，帕瑞吉布不影响静注的丙泊酚或咪达唑仑的药代动力学（代谢/暴露水平）及药效学（脑电图、精神运动性测试以及对镇静状态的唤醒）特性。此外，当伐地昔布与咪达唑仑合用静注时，前者对咪达唑仑的镇静作用以及小肠内由CYP3A4介导的代谢过程没有临床显著影响。静注帕瑞吉布40mg对静注1μg阿片类药物（CYP3A4底物）的药代动力学没有显著影响。

吸入型麻醉剂：尚未正式进行药物相互作用研究。帕瑞吉布用于术前给药，在同时使用帕瑞吉布和吸入型麻醉剂（一氧化氮和异氟烷）的患者中没有发现两者在药理学方面有相互作用。

【药物过量】
帕瑞吉布过量应用的不利事件报道与帕瑞吉布推荐剂量下所报道的不利事件相似。
一旦发生药物过量，应予以对症处理及支持治疗。血液透析无法从体内清除伐地昔布。由于伐地昔布的高血浆蛋白结合率，利尿与酸化尿液的方法也无助于药物排出。

【药理毒理】
药理作用
帕瑞吉布是伐地昔布的前体药物。伐地昔布在临床剂量范围是选择性COX-2抑制剂。

毒理学研究
遗传毒性
帕瑞吉布Ames试验、CHO/HGPRT哺乳动物细胞基因突变试验、大鼠体内骨髓微核试验结果均为阴性；CHO细胞染色体畸变试验中，帕瑞吉布在有效至50μM大鼠肝微粒体条件下作用24小时结果为阴性。

生殖毒性
妊娠毒性
帕瑞吉布在孕早期给予帕瑞吉布，在不引起母体毒性的剂量时可见胚胎丢失、吸收胎以及胎儿体重减轻。帕瑞吉布对雄性或雌性大鼠生育力未见影响。尚未评价帕瑞吉布对妊娠晚期或产后的影响。哺乳期大鼠乳汁中帕瑞吉布，乳汁中的帕瑞吉布、伐地昔布以及伐地昔布活性代谢产物的浓度与母体血浆浓度相似。

致毒性
尚未评价帕瑞吉布的致毒性。

【毒代动力学】
根据体外数据：
帕瑞吉布在静注或口服后经肝脏代谢，迅速转化为有药理活性的物质——伐地昔布。

吸收
本品单次给药后，在临床剂量范围内，以药浓度-时间曲线下面积（AUC）以及峰浓度（C_{max}）两项指标代表的伐地昔布的血浆暴露水平与线性关系。帕瑞吉布一天给药两次，静注剂量不超过50mg或口服剂量不超过20mg的情况下，其AUC与C_{max}之间呈现线性关系。帕瑞吉布一天给药两次，在4天内可达到伐地昔布的血浆稳态。

帕瑞吉布单次静注或口服20mg，伐地昔布分别于注射后约30分钟或1小时达到峰浓度。静脉给药或口服注射给药，伐地昔布的血浆水平（AUC及C_{max}）基本相同。静注或口服后，帕瑞吉布的血浆水平基本相同（AUC）；但静注后的帕瑞吉布平均C_{max}低于口服后的平均C_{max}，这可能与口服后药物在胃肠道吸收较慢有关。由于静注或口服帕瑞吉布后伐地昔布的峰浓度基本一致，因此上述差别无重要临床意义。

分布
静注后，伐地昔布的分布容积约为55升。血浆蛋白结合率在最高推荐剂量（80mg/天）时达到98%。伐地昔布（而非帕瑞吉布）广泛分布于红细胞内。

代谢
帕瑞吉布在体内快速并几乎完全地转化为伐地昔布和丙酮酸。伐地昔布在体内的清除在肝脏通过多种途径广泛进行，包括细胞色素P450（CYP）3A4/CYP2C9同工酶代谢以及经葡萄糖苷酶降解（约20%）。已在人体血浆中确认伐地昔布的一种活性代谢物（4'-O-伐地昔布）也具有抑制COX-2作用，它的浓度相当于伐地昔布浓度的约10%。由于这种代谢物的活性较低，因此对于治疗剂量帕瑞吉布后，并不期望这种代谢物发挥重要的临床作用。

清除
伐地昔布主要在肝脏内清除，少于5%的伐地昔布通过尿以原型形式排泄。尿液中未检测到帕瑞吉布的原型物质，粪便中仅检测到微量原型物质。给药后，约70%的药物以非活性代谢物形式经尿排泄。伐地昔布的血浆清除率（Cl_p）约为6L/h。静注或口服帕瑞吉布后，伐地昔布的血浆清除率（Cl_p）约为6L/h。

老年人：在药代动力学与临床治疗研究中，335例老年患者（≥65岁）接受本品治疗。在健康老年受试者中，由于伐地昔布口服清除率降低，导致伐地昔布血浆暴露水平较健康老年受试者升高约40%。校正体重后，老年女性受试者的伐地昔布稳态血浆暴露水平较健康老年受试者升高约40%。

肾功能损害：不同程度肾功能损害的患者静注帕瑞吉布30mg后，帕瑞吉布均以快速中速清除。由于肾脏清除不是伐地昔布主要的清除途径，即使在严重肾功能损害或血液透析的患者中未发现伐地昔布清除率的改变。

肝功能损害：中度肝功能损害并不引起帕瑞吉布-伐地昔布快速清除或清除率的降低。对于中度肝功能损害的患者（Child-Pugh评分：7-9），由于伐地昔布的血浆暴露水平可升高至正常范围的两倍以上（+130%），故帕瑞吉布的初始剂量应减至常规推荐剂量的二分之一，且每日最高剂量减至40mg。目前尚未对严重肝功能损害患者的用药状况进行研究，因此不推荐此类患者使用帕瑞吉布。

【贮藏】
密封保存。
配制的溶液仅供单次使用，不得冷冻或冷藏。

【包装】
中硼硅玻璃管制注射剂瓶，注射用冷冻干燥用氯化丁基橡胶塞（氯化）。
包装规格：1瓶/盒。

【有效期】
24个月。

【执行标准】药品注册标准YBH02092020
【批准文号】国药准字H20203302
【药品上市许可持有人】
名称：宏冠生物药业有限公司
注册地址：浙江省嘉兴市桐乡市桐乡经济开发区高新一路518号
邮编：314500
电话：0573-68133218
网址：http://www.hg-pharma.com

【生产企业】
生产企业：杭州澳亚生物技术股份有限公司
生产地址：浙江省杭州经济技术开发区一号大街1号
邮编：310018
电话：0571-86913582 86911798
网址：http://www.ausia.net