

核准日期：2009年03月23日

修改日期：2010年06月22日

2012年01月16日

2015年12月01日

2015年12月04日

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

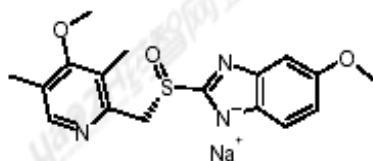
汉语拼音：Zhusheyong Aisi' aomeilazuona

曾用名：注射用埃索美拉唑钠

【成份】

主要组成成份为：艾司奥美拉唑钠，化学名称为：S-5-甲氧基-2-[(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑钠

化学结构式为：



分子式： $C_{17}H_{18}N_3O_3SNa$

分子量：367.4

辅料：依地酸二钠、氢氧化钠。

【性状】

本品为白色或类白色的块状物或粉末。

【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）。

【规格】

40mg (按 $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ 计)

【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。

给药方法

注射用药：配制溶液的静脉注射时间应至少在3分钟以上。

滴注用药：配制溶液的静脉滴注时间应在30分钟内。

使用指导

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供静脉注射使用。

滴注液的制备是通过将本品1支溶解至0.9%氯化钠溶液100ml，供静脉滴注使用。

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)。

4. 骨骼肌、结缔组织和骨骼：

偶见：髌部、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、纵隔：

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；
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
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。
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：激动、意识错乱、抑郁；
十分罕见：攻击、幻觉。
14. 生殖系统和乳房：
十分罕见：男子女性型乳房。
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B12(氰钴胺)的吸收。对于长期用药的患者应考虑体内维生素B12储存量减少或维生素B12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奥美拉唑之间的相互作用(见第4.5节),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,如疲乏、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),可能会增加髌部、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. 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。

【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(如地西洋、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代谢的地西洋的清除下降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13%。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AUC τ ，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 p. o. 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AUC τ 280%。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

本品为胃壁细胞中质子泵的特异性抑制剂。艾司奥美拉唑是奥美拉唑的S-异构体，通过特异性的质子泵抑制作用减少胃酸分泌，奥美拉唑的R-异构体和S-异构体具有相似的药效学特性。

艾司奥美拉唑为弱碱性药物，在壁细胞泌酸微管的高酸环境中浓集并转化为活性形式，从而抑制该部位的H⁺/K⁺-ATP酶(质子泵)，对基础胃酸分泌和受刺激后的胃酸分泌均产生抑制。

胃食管反流病(GERD)患者每天口服艾司奥美拉唑20mg和40mg，5天后其24小时内维持胃内pH>4的平均时间分别为13小时和17小时。艾司奥美拉唑口服或静脉给药的效果相似。

用AUC(血药浓度-时间曲线下面积)也可以显示口服给药后胃酸分泌抑制与药物暴露之间的关系。

健康受试者接受80mg 艾司奥美拉唑(经30分钟静脉推注给药)，继而连续静脉输注23.5小时(8mg/h)，在24小时内，胃内pH>4，及pH>6的平均持续时间分别为21小时和11~13小时。

反流性食管炎患者口服艾司奥美拉唑40mg4周，愈合率约为78%，8周后为93%。

在一些长期接受艾司奥美拉唑治疗的儿童和成人患者中，观察到肠嗜铬样(ECL)细胞的增多，这可能与血清胃泌素水平的升高有关。这些发现被认为没有临床意义。

在长期使用抗酸药物治疗期间，有胃腺囊肿发生率一定程度增多的报道。这些反应是显著抑制泌酸后的生理性反应，其为良性和可逆性的。

使用包括质子泵抑制剂在内的任何方式降低胃液酸度，会增加胃内的细菌（一般在胃肠道存在）数量。用质子泵抑制剂治疗可能导致胃肠道感染（如沙门氏菌和弯曲杆菌）的风险略有增加。并且在住院患者中，还可能会使难辨梭菌引起的胃肠道感染的风险略增。

毒性研究

大鼠口服消旋混合物（奥美拉唑）的致癌性研究发现了胃的肠嗜铬样（ECL）细胞增生和类癌。这些效应继发于胃酸产生的持续减少和显著的高胃泌素血症，见于长期使用胃酸分泌抑制剂后的大鼠。在关于艾司奥美拉唑静脉给药剂型的非临床研究项目中，皮下（静脉旁）注射后无证据表明有血管刺激效应，但是注意到注射部位有轻微的组织炎症反应。

【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0.22L/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砒，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，单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砒抑制了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代谢产物没有累积的趋势。

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, 密闭保存。

【包装】

玻璃瓶、硬纸盒包装。1支/盒。

【有效期】

24个月。

【执行标准】

《中国药典》2015年版二部

【批准文号】

国药准字H20093314

【生产企业】

企业名称: 阿斯利康制药有限公司

生产地址: 江苏省无锡市新区黄山路2号

邮政编码: 214028

质量投诉电话: 800 828 1755, 400 828 1755

产品信息免费咨询电话: 800 820 8116, 400 820 8116

传真号码: 021-38723255

网 址: www.astrazeneca.com.cn

© AstraZeneca 2010-2016

NEXIUM和耐信是AstraZeneca公司的注册商标

