**【药品名称】**

  商品名称：泽朗

    通用名称：注射用比伐芦定

英文名称：Bivalirudin for Injection

汉语拼音：Zhusheyong Bifaluding

**【成    份】**

本品主要成份为比伐芦定。

化学名称：D-苯丙氨酰-L-脯氨酰-L-精氨酰-L-脯氨酰-甘氨酰-甘氨酰-甘氨酰-甘氨酰-L-天冬酰胺酰-甘氨酰-L-天冬氨酰-L-苯丙氨酰-L-谷氨酰-L-谷氨酰-L-异亮氨酰-L-脯氨酰-L-谷氨酰-L-谷氨酰-L-酪氨酰-L-亮氨酸

化学结构式：

 

 分子式：C98H138N24O33

分子量：2180.28

辅  料：甘露醇、氢氧化钠。

**【性    状】**

本品为白色疏松状物或无定形固体；极具引湿性。

**【适 应 症】**

作为抗凝剂用于成人择期经皮冠状动脉介入治疗（PCI）。

**【规    格】**

0.25g（按C98H138N24O33计） 。

**【用法用量】**

本品用于静脉注射和静脉滴注。

推荐使用剂量：进行PCI前静脉注射0.75 mg/kg，然后立即静脉滴注1.75 mg/kg/h至手术完毕（不超过4小时）。静脉注射5分钟后，需监测活化凝血时间（ACT），如果需要，再静脉注射0.3 mg/kg剂量。4小时后如有必要再以低剂量0.2 mg/kg/h滴注不超过20小时。若出现Replace-2临床试验（见临床试验项）所列情况，可与糖蛋白IIb/IIIa抑制剂（GPI）合用。对于患有HIT/HITTS的患者行PCI时，先静脉注射0.75mg/kg，然后在行PCI期间静脉滴注1.75 mg/kg/h。建议比伐芦定与阿司匹林（每天300-325 mg）合用。

**特殊人群**

肾功能损伤患者

对于肾功能损伤患者需要减少剂量，同时监测患者抗凝状况，肾功能中度损伤患者（30-59 ml/min）给药剂量为1.75 mg/kg/h，如果肌酸酐清除率小于30 ml/min，要考虑将剂量减为1.0 mg/kg/h，如果是接受透析的患者，静脉滴注剂量要减为0.25 mg/kg/h，静脉注射剂量不变。肾功能损伤病人的药物半衰期详见药代动力学部分表2。

糖蛋白抑制剂（GPI）：

可与糖蛋白IIb/IIIa抑制剂（GPI）联合用药。

使用方法：

每瓶加入5ml 5%的葡萄糖注射液或0.9%的注射用氯化钠，摇动使药品完全溶解，然后用5%的葡萄糖注射液或0.9%的注射用氯化钠稀释至浓度为5mg/ml使用。根据患者的体重调节给药剂量（见表1）。溶解后要检查溶液是否有微粒和颜色，若有则不要使用。新配制的比伐芦定应是透明稍呈乳白色、无色或微黄色的溶液，不要使用放置过的溶液。

如果输液后还需输入低剂量的比伐芦定，每瓶加入5%的葡萄糖注射液或0.9%的氯化钠注射液5ml，摇动使药品完全溶解，然后用5%的葡萄糖注射液或0.9%的氯化钠注射液稀释至浓度为0.5mg/ml。输液剂量参考表1。

表1.输液剂量参考表

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|   体重（kg） | 浓度5 mg/ml | 浓度0.5 mg/ml |
| 静脉注射剂量（0.75 mg / kg）（ml） | 静脉滴注剂量（1.75 mg / kg / h）（ml / h） | 后续低剂量静脉滴注（0.2 mg / kg / h）（ml / h） |
| 43-47 | 7 | 16 | 18 |
| 48-52 | 7.5 | 17.5 | 20 |
| 53-57 | 8 | 19 | 22 |
| 58-62 | 9 | 21 | 24 |
| 63-67 | 10 | 23 | 26 |
| 68-72 | 10.5 | 24.5 | 28 |
| 73-77 | 11 | 26 | 30 |
| 78-82 | 12 | 28 | 32 |
| 83-87 | 13 | 30 | 34 |
| 88-92 | 13.5 | 31.5 | 36 |
| 93-97 | 14 | 33 | 38 |
| 98-102 | 15 | 35 | 40 |
| 103-107 | 16 | 37 | 42 |
| 108-112 | 16.5 | 38.5 | 44 |
| 113-117 | 17 | 40 | 46 |
| 118-122 | 18 | 42 | 48 |
| 123-127 | 19 | 44 | 50 |
| 128-132 | 19.5 | 45.5 | 52 |
| 133-137 | 20 | 47 | 54 |
| 138-142 | 21 | 49 | 56 |
| 143-147 | 22 | 51 | 58 |
| 148-152 | 22.5 | 52.5 | 60 |

 **【不良反应】**

据文献报道，6010例患者行PCI时，对一半患者进行了不良反应观察，临床试验组和对照组中，男性和65岁以上患者的不良反应高于女性和年轻患者。约30%接受比伐芦定治疗患者至少有一次不良反应，3%患者有一次药物反应。

临床上观察到的出血比较常见（≥1/10），大出血比较少见（≥1/100和＜1/10）。血小板减少症、贫血、过敏反应、头痛、心室性心搏过速、心绞痛、心搏过缓、血栓形成、低血压、出血、血管疾病、血管异常、呼吸困难、皮疹、背痛、注射部位出血、疼痛和胸痛等其他不良反应很少见（≥1/1000和＜1/100）。

**【禁   忌】**

下述病人禁止使用：

活动性出血病人。

对比伐芦定及其辅料或水蛭素过敏的病人。

**【注意事项】**

比伐芦定不能用于肌肉注射。

出血：不明原因的红细胞容积、血红蛋白或血压下降提示可能有出血，如果出现出血或怀疑出血应停止给药。目前尚没有比伐芦定解毒药物，但其作用会很快消失（T1/2为35-40min）。

过敏：病人若患有荨麻疹、全身性荨麻疹、胸闷、气喘、低血压和过敏反应需提前告知，在休克情况下，利用目前的救治方法治疗。上市后对过敏及过敏致死的临床报道非常少（见不良反应）。对以前曾用比伐芦定治疗，已产生抗体的病人要引起注意。接受γ射线近距离治疗的患者使用比伐芦定时有增加血栓形成的风险，甚至会导致死亡。

**【孕妇及哺乳期妇女用药】**

孕妇

比伐芦定与阿司匹林合用，由于可能引起新生儿和产妇出血的不良反应，特别是在妊娠的最后3个月内，除非必要，不要给孕妇同时使用比伐芦定和阿司匹林。

妊娠

尽管致畸研究未发现对受孕和胚胎有损害，但动物生殖研究并不一定能预测出药物在人体中的反应。由于孕期妇女尚未进行足够的、有良好对照的临床研究，因此除非特别需要，孕妇一般不宜使用比伐芦定。

哺乳期

尚不清楚比伐芦定是否能经人乳分泌，由于许多药物都能经人乳分泌，因此比伐芦定用于哺乳期妇女时必须特别注意。

**【儿童用药】**

比伐芦定在儿科中使用的安全性和有效性尚未进行评价。

**【老年用药】**

比伐芦定用于行PCI的临床试验中，44%患者的年龄≥65岁，12%的患者>75岁。年龄大的患者出现出血现象要比年龄小的多，与肝素相比，使用比伐芦定患者的出血事件比使用肝素少。

**【药物相互作用】**

在静脉注射完肝素30分钟后或皮下注射完低分子量肝素8小时后可使用比伐芦定。进行了比伐芦定与血小板抑制剂如阿司匹林、噻氯匹定、氯吡格雷、阿昔单抗、埃替非巴肽或替罗非班的相互作用研究，结果显示，上述联合用药没有药效学上的相互作用。

从药物作用机理可知，比伐芦定与抗凝药物（肝素、华法林、血小板球蛋白或血小板抑制剂）联合用药可能会增加出血的危险，在任何情况下，当比伐芦定与血小板抑制剂或抗凝药物联合用药时，要经常监测临床和生物学的凝血参数。

**【药物过量】**

单次静推超过7.5mg/ml剂量没有发现出血或其他不良反应，停止使用比伐芦定后由于代谢的作用，体内抗凝血作用会逐渐降低。使用过量时，应立刻停止使用比伐芦定，并密切观察患者有无出血征兆。比伐芦定可以通过血液透析清除（见药代动力学），目前还没有发现比伐芦定的解毒药。

**【药理毒理】**

比伐芦定是凝血酶的直接抑制剂，与游离及血栓上凝血酶的催化位点和阴离子外结合位点特异结合起抑制作用。凝血酶是一种丝氨酸蛋白酶，在血栓形成过程中起重要的作用，它首先将纤维蛋白原分解为纤维蛋白单体，然后将凝血酶因子XIII激活为XIIIa，使纤维蛋白之间共价连接成为稳定的网架，形成血栓。凝血酶同时还可激活凝血酶因子V和VIII，进一步促进凝血酶的形成，还可激活血小板导致血小板凝聚，释放血小板聚集物。比伐芦定与凝血酶的结合过程是可逆的，凝血酶通过缓慢的酶解比伐芦定Arg3-Pro4之间的肽键可使凝血酶恢复原来的生物活性。

体外研究表明，比伐芦定不仅能抑制游离的凝血酶，还能抑制与血块结合的凝血酶而不会被血小板释放出的物质中和，它能延长正常人血浆激活的部分促凝血酶原激酶时间（aPTT）、凝血酶时间（TT）和凝血酶原时间（PT），并与比伐芦定的浓度呈线性关系，但临床应用是否存在这种相关性尚不清楚。

**【药代动力学】**

文献报道，接受经皮冠状动脉成形术（PTCA）的患者静脉注射比伐芦定后，其药代动力学呈线性特征。给患者静脉注射1mg/kg作为负荷剂量，然后再静脉滴注2.5 mg/kg/hr 4小时，在体内的浓度稳定为12.3±1.7 mg/ml。血浆中的比伐芦定通过肾脏和蛋白酶降解两种途径排除，在正常肾功能患者体内的半衰期为25min。研究表明，药物清除与肾小球滤过率（GFR）紧密相关。肾功能轻微损伤（60-89 ml/min）的患者与正常肾功能的患者对该药的清除率相同，肾功能中度和重度损伤的患者对药物的清除率降低了约20%,依赖透析的患者对药物的清除率降低了约80%。

表2列出了药动学参数，有肾功能损伤的患者使用比伐芦定时应监测激活的凝血时间（ACT），用药指导请参考用量和用法部分，约25%的比伐芦定可经血液透析清除。

比伐芦定不与血浆蛋白(除凝血酶外)或红细胞结合。

**表2.肾功能损伤患者的药代动力学参数**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 肾功能（GFR, ml/min） | 清除率（ml/min/kg） | 半衰期（min） |
| 肾功能正常（≥90 ml/min） | 3.4 | 25 |
| 肾功能轻微损伤（60~89 ml/min） | 3.4 | 22 |
| 肾功能中度损伤（30~59 ml/min） | 2.7 | 34 |
| 肾功能严重损伤（10~29 ml/min） | 2.8 | 57 |
| 依赖肾透析患者（未透析时） | 1.0 | 3.5h |

\* 肾功损伤的患者应监测ACT

健康志愿者试验显示：本品抗凝活性与剂量浓度呈线性关系,延长ACT、aPTT、PT和TT。静脉注射比伐芦定后立即产生抗凝作用，停止给药1小时后，ACT恢复到给药前的水平。

对291名血管70%以上发生阻塞的患者接受常规血管成形术的研究表明，接受比伐芦定治疗后，ACT值达到300秒或350秒的例数与剂量呈正相关系，静脉注射剂量1.0mg/kg后，连续以剂量2.5mg/kg/h滴注4小时，随后再滴注0.2mg/kg/h，所有患者的ACT值均超过300秒。

**【贮    藏】**

遮光，密闭，阴凉处（不超过20℃）保存。

**【包    装】**

低硼硅玻璃管制注射剂瓶装，1瓶/盒。

**【有 效 期】**

24个月。

**【执行标准】**

YBH01612014

**【批准文号】**

国药准字H20140057