

核准日期：2020年03月17日

修改日期：2020年03月23日

曲前列尼尔注射液说明书

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：曲前列尼尔注射液

英文名称：Treprostinil Injection

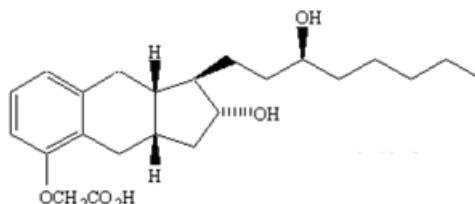
汉语拼音：Quqianlienier Zhusheye

【成份】

本品主要成份为曲前列尼尔。

化学名称：[[[(1R, 2R, 3aS, 9aS)-2, 3, 3a, 4, 9, 9a-六氢-2-羟基-1-[(3S)-3-羟基辛烷基]-1H-苯并[f]茚-5-基]氧基]乙酸

化学结构式：



分子式：C₂₃H₃₄O₅

分子量：390.52

辅料：枸橼酸钠、盐酸、间甲酚、氢氧化钠、氯化钠、注射用水。

【性状】 本品为无色至微黄色的澄明液体。

【适应症】

本品用于治疗肺动脉高压（PAH，WHO分类1），以减轻运动引起的相关症状。在建立本品疗效的研究中，研究受试者包括NYHA功能分级II~IV级的原发性和遗传性肺动脉高压（58%）、与先天性体肺循环分流相关的肺动脉高压

(23%) 以及与结缔组织疾病相关的肺动脉高压 (19%)。

【规格】 20ml: 20mg

【用法用量】

本品用 20ml 玻璃瓶包装。本品不需进一步稀释可直接使用；或者输注前用无菌注射用水或 0.9%NaCl 注射液稀释。本品的给药方式为皮下或静脉注射给药。

采用不同稀释剂稀释后药液的储存与使用期限详见下表 1。

表 1：不同稀释剂的选择

稀释剂	储存期限	使用期限
无	与本品有效期相同	40℃条件下，16 周内用完
无菌注射用水 0.9%NaCl 注射液	室温下可储存 4 小时 冷藏条件下可储存 24 小时	40℃条件下，48 小时内用完

首次接受前列环素输注治疗患者的初始剂量

本品只能连续皮下 (SC) 或静脉 (IV) 输注。皮下输注是首选给药路径，但是，如果因为输注部位严重疼痛或反应而不能耐受皮下给药，也可经中心静脉导管给药。初始输注速率为 1.25ng/kg/min。如果由于全身效应不能耐受初始剂量，应将注射速率降低至 0.625ng/kg/min。

剂量调整

长期剂量调整的目标是确定曲前列尼尔的剂量，使其可改善肺动脉高压症状，同时减少本品的其他药理学效应（头痛、恶心、呕吐、坐立不安、焦虑以及输注部位疼痛或反应）。

根据临床疗效进行剂量调整。在治疗的前四周，输注速率的增加值为每周 1.25ng/kg/min，之后为每周 2.5ng/kg/min。如能够耐受，可以更高频率调整剂量。应避免突然停止输注。可在中断数小时内重新以相同剂量速率给药，如果中断时间较长可能需要重新滴定剂量。

肝功能不全患者

对于轻至中度肝功能不全患者，本品初始剂量应为 0.625ng/kg/min，给药剂

量应按理想体重计算，剂量增加须谨慎。尚未在严重肝功能不全患者中进行研究。

肾功能不全患者

肾功能不全患者无需调整给药剂量。曲前列尼尔不通过透析清除。

用药方法：

注射给药前，应目检药品中是否存在颗粒物和变色。如本品存在颗粒物或变色，则不可使用。

给药前准备

本品可经皮下或静脉输注给药。根据患者剂量（ng/kg/min）、体重（kg）和本品浓度（mg/mL）计算输注速率。

非稀释注射液的输注速率使用下列公式计算：

$$\text{非稀释注射液输注速率 (ml/h)} = \frac{\text{剂量}(\text{ng/kg/min}) \times \text{体重}(\text{kg}) \times 0.00006^*}{\text{本品规格}(\text{mg/ml})}$$

*转换因子 0.00006 = 60min/h × 0.000001mg/ng

稀释注射液的输注速率和浓度使用下列公式计算：

步骤 1

$$\text{本品稀释液浓度 (mg/ml)} = \frac{\text{剂量}(\text{ng/kg/min}) \times \text{体重}(\text{kg}) \times 0.00006}{\text{输注速率}(\text{ml/h})}$$

根据贮液器容量，为配制目标稀释浓度的注射液，可用下式计算本品的体积：

步骤 2

$$\text{所需本品注射液体积 (ml)} = \frac{\text{稀释的本品浓度}(\text{mg/ml})}{\text{本品规格}(\text{mg/ml})} \times \text{贮液器中稀释溶液}$$

的总体积（ml）

根据计算数据，向贮液器中加入本品注射液，并加入稀释剂（无菌注射用水或 0.9%氯化钠注射液）至总体积。

皮下输注

本品使用皮下药物输液泵，经插入式皮下导管连续皮下输注给药。或者，可用已清除干净的输液泵供本品输注使用。为避免药物输注中断，在发生此情

况时患者必须可立即获得备用输液泵和皮下输液器具。

本品给药使用的输液泵应满足以下要求：（1）最低输注速度可调整限度约为 0.002ml/h；（2）在输液管阻塞/不输液、设备电量低、程序错误和马达故障时，应有报警提醒；（3）输液速度准确率在 $\pm 6\%$ 或更佳；（4）正压驱动；（5）贮液器应由聚氯乙烯、聚丙烯或玻璃制成。

静脉输注

本品使用静脉药物输送用外置输液泵，经留置中心静脉导管连续静脉输注给药。或者，可用已清除干净的输液泵供本品输注使用。如临床需要，可在大静脉中放置一个临时外周静脉套管，用于本品短期给药。外周静脉输注数小时可能会增加血栓性静脉炎的风险。为避免药物输注中断，在发生此情况时患者必须可立即获得备用输液泵和输液器具。

本品给药使用的输液泵应满足以下要求：（1）在输液管阻塞/不输液、设备电量低、程序错误和马达故障时，应有报警提醒；（2）输液速度准确率在 $\pm 6\%$ 或更佳；（3）正压驱动；（4）贮液器应由聚氯乙烯、聚丙烯或玻璃制成。

应使用内部装有孔径 0.22 或 0.2 微米过滤器的输液装置。

【不良反应】

临床试验经验：

由于临床试验是在不同条件下实施，所以临床试验中观察到的不良反应发生率不能直接与其它药物临床试验中不良反应发生率进行比较，也不能反映实际可观察到的不良反应发生率。

皮下给药的不良事件

曲前列尼尔注射液皮下给药后出现过多种不良事件，其中多数不良事件可能与基础疾病有关（呼吸困难、疲乏、胸痛、右心衰竭以及苍白）。在皮下给药临床试验中，曲前列尼尔治疗患者最常见的不良事件是输注部位出现疼痛和反应。输注部位反应定义为不包括疼痛或流血/青肿的任何局部不良事件，包括红斑、硬结或皮疹。有时会出现输注部位严重反应，可能导致停止治疗。

表 2：出现皮下输注部位不良事件的患者比例

不良事件程度	反应发生比例		疼痛发生比例	
	安慰剂	曲前列尼尔注射液	安慰剂	曲前列尼尔注射液
严重	1	38	2	39
需要麻醉药*	NA ¹	NA ¹	1	32
导致停药	0	3	0	7

* 根据麻醉药的处方，不是实际使用。

¹ 治疗输注部位疼痛使用的药物与治疗输注部位反应的药物相同。

曲前列尼尔注射液皮下或静脉给药的其它不良事件包括腹泻、颌骨疼痛、水肿、血管舒张以及恶心，一般认为这些不良事件与曲前列尼尔药理学效应有关。

长期给药的不良反应

表 3 列出了肺动脉高压对照试验中曲前列尼尔注射液皮下给药患者发生率至少高于安慰剂组发生率 3% 的不良反应。

**表 3：肺动脉高压患者 12 周对照研究中的不良反应
(曲前列尼尔皮下给药组发生率至少高于安慰剂组 3%)**

不良反应	曲前列尼尔 (N=236) 患者%	安慰剂 (N=233) 患者%
输注部位疼痛	85	27
输注部位反应	83	27
头痛	27	23
腹泻	25	16
恶心	22	18
皮疹	14	11
颌骨疼痛	13	5
血管舒张	11	5
水肿	9	3

因为与所治疗的疾病有关或在治疗人群中极为常见，上述报告的不良反应（给药组发生率至少大于安慰剂组 3%）中排除了没有价值的常见不良反应及与曲前列尼尔注射液无关的不良反应。

两组均出现了低血压不良事件，具体为曲前列尼尔注射液给药组的发生率为安慰剂组的 2 倍（4% VS 2%）。作为一强效血管舒张药，低血压可能与曲前列尼尔注射液用药有关。

一项长期、开放标签、扩展试验研究了曲前列尼尔注射液的安全性，共有 860

例患者平均持续给药 1.6 年，最长药物暴露时间为 4.6 年。29%的患者给药剂量至少为 40ng/kg/min（最高达 290ng/kg/min）。该长期用药试验的安全性结果与上述 12 周安慰剂对照试验观察到的结果类似，除了以下疑似药物不良反应（发生率 \geq 3%患者）：厌食、呕吐、输液部位感染、乏力和腹痛。

药物输送系统导致的不良事件

曲前列尼尔注射液皮下给药对照试验中，无药物输送系统相关感染的报告。共出现 187 例输注系统并发症，即 28%的患者（23%曲前列尼尔，33%安慰剂），其中 173 例（93%）与输液泵相关，14 例（7%）与输注器相关。这些患者中有 8 人（曲前列尼尔组 4 人，安慰剂组 4 人）报道了输注系统并发症导致的非严重不良事件。输注系统问题导致的不良事件主要与曲前列尼尔药物过量症状（如恶心）或出现 PAH 症状（如呼吸困难）有关。这些不良事件一般通过校正输液泵或输液装置解决，例如更换注射器或电池，重新设置泵或整理输送通道。输注系统问题导致的不良事件不会引起临床不稳定或病情迅速恶化。除了皮下给药期间药物输注系统引起的不良事件之外，静脉输注方式给药引起的不良事件包括手臂肿胀、感觉异常、血肿和疼痛。

上市后经验：

除临床试验报告的不良反应外，曲前列尼尔注射液在上市后使用过程中出现了下列不良事件：外周静脉输注伴随的血栓性静脉炎、血小板减少症、骨痛、瘙痒症、头晕、关节痛、肌痛/肌肉痉挛和肢体疼痛。另外，已有全身性皮疹（有时为斑疹或丘疹）、蜂窝织炎的报道。

【禁忌】无。

【注意事项】

导管相关性血流感染风险

本品静脉给药方式采用配有留置中心静脉导管的外置输液泵长期静脉输注。这种给药途径可导致血流感染（BSIs）和败血症，可能是致命的。因此，连续皮下输注是首选给药方式。

一项曲前列尼尔静脉给药开放试验中 (n=47) (使用外置输液泵), 在大约 35 患者年中有 7 例导管相关感染, 或每使用 5 年约有 1 例次 BSI 事件。疾控中心在 7 家研究中心的调查发现, 静脉注射曲前列尼尔治疗 PAH, 每用药 3 年约发生 1 次 BSI (血液细菌培养阳性)。

一般使用条件

只有具有诊断和治疗肺动脉高压经验的临床医生可以使用本品。

本品是一种强效的肺部和全身血管扩张剂。本品必须在具有足够的生理监控和紧急救护人员及设备的医疗场所开始给药。本品可长期使用, 但应慎重考虑患者使用本品和维护注射系统的能力。

剂量调整

如症状未改善或恶化应增加剂量, 如出现过度药理效应或不可接受的输注部位症状应减少剂量。

突然停药或突然大幅降低剂量

突然停药或突然大幅降低剂量可能会导致肺动脉高压症状恶化, 应避免突然停药或突然大幅降低剂量。

肝功能不全患者

肝功能不全患者应缓慢增加剂量, 因为与肝功能正常患者相比, 这些患者全身暴露浓度可能更大。

症状性低血压风险

曲前列尼尔是一种肺部和全身性血管舒张药。在全身动脉压低的患者中, 本品治疗可引起症状性低血压。

出血风险

曲前列尼尔注射液可抑制血小板聚集, 增加出血风险。

其它药物对曲前列尼尔的作用

同时服用细胞色素 P450 (CYP) 2C8 酶抑制剂 (如吉非贝齐) 可增加曲前列尼尔暴露量 (C_{max} 和 AUC)。同时服用 CYP2C8 酶诱导剂 (如利福平) 可降低曲前列尼尔暴露量。暴露量升高可能会增加与曲前列尼尔有关的不良事件, 而暴露量减少可能降低临床疗效。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

1、孕妇用药:

风险总结

曲前列尼尔在妊娠妇女中的使用案例有限, 不足以得出与药物相关的不良发育风险。然而, 对于母体和胎儿存在与肺动脉高压相关的风险。在动物研究中, 基于 C_{max} 和 AUC, 大鼠中暴露量分别约为人体暴露量 123 和 48 倍时, 未观察到对生殖和发育有不良影响。在兔子中, 基于 C_{max} 和 AUC, 分别约为人体暴露量的 7 倍和 5 倍时观察到胎儿外观和软组织畸形以及骨骼畸形。

由于动物生殖试验不一定能预示人体反应, 所以妊娠期间应慎用本品。

动物试验未观察到曲前列尼尔对生产和分娩有治疗相关影响。曲前列尼尔对人类生产和分娩的影响尚不清楚。

2、哺乳期妇女用药:

尚不清楚曲前列尼尔是否通过人乳汁分泌或口服后被全身吸收。鉴于多种药物均经人乳汁排泄, 所以哺乳期妇女应慎用本品。

【儿童用药】

尚未确定本品在儿童患者中的安全性和有效性。临床试验中年龄 ≤ 16 岁患者数量较少, 故不能确定儿童患者的反应是否与成年患者不同。

【老年患者用药】

临床试验未包括足够数量年龄 ≥ 65 岁的患者, 故不能确定老年患者的反应是否不同于年轻患者。总之, 考虑到老年患者的肝、肾或心脏功能衰退, 以及伴随疾病或应用其他药物治疗的比率更高, 老年患者的剂量选择应特别慎重。

【药物相互作用】

目前已经研究了曲前列尼尔皮下给药和口服给药（曲前列尼尔二乙醇胺）的药物代谢动力学/药效学相互作用。

药效学相互作用：

抗高血压药物或其它血管扩张剂

曲前列尼尔注射液与利尿剂、抗高血压药物或其它血管扩张剂合用，可能增加症状性低血压的风险。

抗凝血剂

由于曲前列尼尔抑制血小板聚集，所以可能会增加出血风险，尤其是正在服用抗凝血剂的患者。

药代动力学相互作用：

波生坦

在用波生坦（250mg/天）和曲前列尼尔口服剂（曲前列尼尔二乙醇胺）进行的一项人体药物代谢动力学研究中，未观察到两者之间有相互作用。

西地那非

在用西地那非（60mg/天）和曲前列尼尔口服剂（曲前列尼尔二乙醇胺）进行的一项人体药物代谢动力学研究中，未观察到两者之间有相互作用。

曲前列尼尔对细胞色素 P450 酶的作用

人肝微粒体的体外试验显示，曲前列尼尔既不抑制细胞色素 P450（CYP）同工酶 CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 和 CYP3A，也不诱导细胞色素 P450 同工酶 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19 和 CYP3A。因此，对于经 CYP 酶代谢的化合物，曲前列尼尔注射液对其药物代谢动力学没有影响。

细胞色素 P450 抑制剂和诱导剂对曲前列尼尔的作用

如果联合使用 CYP2C8 抑制剂或诱导剂，则可能需要调整曲前列尼尔的药

物剂量。曲前列尼尔口服剂（曲前列尼尔二乙醇胺）的人体药物代谢动力学研究表明，合用细胞色素 P450（CYP）2C8 酶抑制剂吉非贝齐（600mg，每天 2 次）可使健康成人的曲前列尼尔暴露量（C_{max} 和 AUC）增加（加倍）。与 CYP2C8 酶诱导剂利福平（600mg/天）联合给药则降低曲前列尼尔的暴露量（AUC 降低 22%）。尚未测定 CYP2C8 抑制剂或诱导剂是否会改变曲前列尼尔非肠道给药（皮下或静脉）的安全性和疗效。

其它药物对曲前列尼尔的作用

健康志愿者口服或皮下注射曲前列尼尔，同时分别以扑热息痛（4g/天）、埃索美拉唑（40mg/天）、波生坦（250mg/天）、西地那非（60mg/天）、华法林（25mg/天）和氟康唑（200mg/天）给药，研究药物相互作用。这些研究显示，对曲前列尼尔药代动力学的影响没有临床意义。曲前列尼尔不影响华法林的药代动力学或药效动力学。对接受单剂量 25mg 华法林给药的健康受试者，以 10ng/kg/min 注射速率连续皮下输注曲前列尼尔，对 R-和 S-华法林的药代动力学以及国际标准化比值（INR）没有影响。

【药物过量】

在临床试验期间，曲前列尼尔注射液用药过量的体征和症状是剂量限制性药理学效应的扩大，包括潮红、头痛、低血压、恶心、呕吐以及腹泻。大部分事件是自限性的，在降低剂量或停止用药后消失。

在对照临床研究中有 7 例患者接受了超剂量给药，在随后的开放治疗中又有 7 例患者接受了超剂量给药；这些超剂量事件是由于意外注射给药、输液泵给药速率程序错误以及处方剂量错误所致。有 2 例患者因曲前列尼尔注射液输送过量产生了重大的血液动力学相关不良反应（低血压、近乎晕厥）。

1 名儿童患者经中心静脉导管意外给予曲前列尼尔 7.5mg，出现的症状包括潮红、头痛、呕吐、低血压和癫痫并出现几分钟的意识丧失。随后，该患者的上述症状消失。

【药理毒理】

药理作用

曲前列尼尔主要通过直接舒张肺和全身动脉血管床并抑制血小板聚集发挥作用。动物试验可见其血管扩张效应，减少右心室和左心室后负荷，增加心输出量和心搏出量。试验显示曲前列尼尔可引起剂量相关的负性肌力和舒张效应。尚未观察到对心脏传导存在明显影响。

曲前列尼尔可导致血管舒张和心动过速。单次吸入曲前列尼尔84 μg 对QTc的影响不大且持续时间短，但可能是心率快速变化的一种假象。曲前列尼尔皮下或静脉给药的药物浓度比吸入途径暴露的浓度高很多倍；曲前列尼尔经非肠道给药对QTc间期的影响尚未知。

毒理研究

遗传毒性：

曲前列尼尔Ames试验、TK +/-小鼠淋巴瘤正向突变试验、大鼠微核试验结果均为阴性。

生殖毒性：

雄性大鼠从交配前10周开始至2周交配期连续给药，雌性大鼠从交配前2周开始至妊娠第6天连续给药，皮下输注曲前列尼尔450ng/kg/min（以ng/m²计，约为人体推荐初始输注速率1.25ng/kg/min的59倍，为临床试验平均给药速率9.3ng/kg/min的8倍），未见对雌、雄动物生育力或交配行为的明显影响。

妊娠大鼠在子代器官形成期和妊娠后期连续皮下输注曲前列尼尔速率达900ng/kg/min（以ng/m²计，约为人初始输注速率的117倍，约为临床试验平均给药速率的16倍），未见对胚胎-胎仔生长发育的明显影响。妊娠兔在子代器官形成期连续皮下输注曲前列尼尔速率达150ng/kg/min（以ng/m²计，约为人初始输注速率的41倍，约为临床试验平均给药速率的5倍），可见胎仔骨骼变异发生率（两侧肋骨或第1腰椎右侧退化肋骨）增加，以及母体毒性（体重和摄食量下降）。

大鼠围产期皮下输注曲前列尼尔最高速率达450ng/kg/min，未见对幼仔生长发育的明显影响。

【药代动力学】

在2.5~125ng/kg/min范围内，曲前列尼尔注射液连续皮下给药的药代动力学呈线性（对应的血浆浓度约为260~18250pg/ml），可用二室模型描述。尚未研

究输注速率大于 125ng/kg/min 的剂量比例关系。

以 10ng/kg/min 的剂量给药达稳态时，曲前列尼尔注射液皮下和静脉注射给药具有生物等效性。

吸收

在皮下注射后，曲前列尼尔被迅速和完全吸收，绝对生物利用度接近 100%，约 10 小时达到稳态浓度。在用平均剂量 9.3ng/kg/min 治疗的患者中，浓度约为 2000ng/L。

分布

中央室中药物的分布体积约为 14L/70kg（理想体重）。体外研究显示，在远高于临床相关浓度时，曲前列尼尔与人血浆蛋白的结合率约为 91%。

代谢和排泄

曲前列尼尔主要在肝脏由 CYP2C8 代谢。在健康志愿者进行的一项研究中，皮下注射 [¹⁴C] 曲前列尼尔，在给药后 10 天内，在尿液和粪便中的标记物分别占给药剂量的 79%、13%。仅有 4% 的药物以原形形式从尿中排出。尿液中检测到五种代谢产物，范围为 10%~16%，约为给药剂量的 64%，其中四种代谢产物均为 3-羟辛基侧链的氧化产物，另一个代谢产物是葡糖苷酸共轭衍生物（曲前列尼尔葡糖苷酸）。已鉴定的代谢产物不具有活性。

使用二室模型，曲前列尼尔的消除（皮下给药后）为双相性，终末消除半衰期约为 4h。体重为 70kg 的患者全身清除率约为 30L/h。

体外研究结果显示，曲前列尼尔不抑制或诱导主要 CYP 酶。

特殊人群

肝功能不全患者

与健康受试者相比，门脉性肺动脉高压和轻度（n=4）或中度（n=5）肝功能不全患者，以 10ng/kg/min 皮下输注曲前列尼尔 150 分钟，C_{max} 分别为健康受试者的 2 倍和 4 倍，AUC_{0-∞} 分别为健康受试者的 3 倍和 5 倍。与健康成年人相比，曲前列尼尔在肝功能不全患者的清除率降低，降低幅度可高达 80%。

肾功能不全患者

在重度肾功能损伤需要透析的患者中 (n=8), 透析前后给予口服单剂量 1mg 曲前列尼尔, 与健康受试者相比 AUC_{0-inf} 没有显著改变。

【贮藏】 15~25℃ 保存。

【包装】 中硼硅玻璃管制注射剂瓶, 配有注射液用局部覆聚四氟乙烯膜溴化丁基橡胶塞和抗生素瓶用铝塑组合盖:

20mg 曲前列尼尔 (每 1ml 中含 1mg 曲前列尼尔), 20ml 玻璃瓶包装, 1 支/盒。

【有效期】 24 个月

【执行标准】 YBH00692020

【批准文号】 国药准字 H20203101

【上市许可持有人】

企业名称: 兆科药业 (合肥) 有限公司

地 址: 安徽省合肥市高新技术产业开发区

【生产企业】

企业名称: 兆科药业 (合肥) 有限公司

生产地址: 合肥市高新技术产业开发区天智路 30 号

邮政编码: 230088

电话号码: 0551-65310808

传真号码: 0551-65311222

网 址: www.leespharm.com

产品安全服务热线: 400-008-0950