

核准日期：2018年07月18日  
修改日期：2020年09月03日

## 酮咯酸氨丁三醇注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

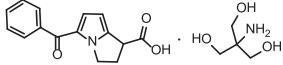
**【药品名称】**通用名称：酮咯酸氨丁三醇注射液

英文名称：Ketorolac Tromethamine Injection

汉语拼音：Tongluosuan Andingsanxun Zhusheyue

**【成份】**本品主要成分为酮咯酸氨丁三醇。化学名称： $(\pm)$ -5-苯甲酰-2,3-二氢-1H-吡咯嗪-1-羧酸与2-氨基-2-羟基-1,3-丙二醇盐(1:1)复合物。

化学结构式：



分子式： $C_{18}H_{20}NO_4 \cdot C_4H_8NO_2$

分子量：376.40

辅料：氯化钠、乙醇、枸橼酸、氢氧化钠、注射用水

**【性状】**本品为无色至微黄色澄明液体。

**【适应症】**酮咯酸氨丁三醇适用于成人需要阿片水杨镇痛的中度急性疼痛的短期治疗(不超过5天)，通常用于手术后镇痛，不适用于轻度或慢性疼痛的治疗。

**【规格】**1ml: 30mg

**【用法用量】**使用酮咯酸氨丁三醇前请仔细权衡利弊。根据每位患者的治疗目标，尽量采用最短治疗时间和最低有效剂量。用药前应先纠正低血容量，初始治疗应采用静注或肌注酮咯酸氨丁三醇，口服制剂仅用于必要的后续治疗。在成人，静脉注射或肌肉注射以及口服酮咯酸氨丁三醇的连续用药时间不超过5天，应尽早更换为其它镇痛药。本品静注时间不少于15秒；肌注应缓慢给药，注射于肌肉较深部位。静注或肌注后30分钟内开始产生止痛作用，1~2小时后达到最大止痛效果，止痛作用持续时间4~6小时。

**单次给药：**下面治疗剂量仅适用于单次给药。

**肌注剂量：**

• 65岁以下：一次60mg。

• 65岁或以上、肾损伤和/或体重低于50kg：一次30mg。

**静脉剂量：**

• 65岁以下：一次30mg。

• 65岁或以上、肾损伤和/或体重低于50kg：一次15mg。

**多次给药(静脉或肌注)：**

• 65岁以下：建议每6小时30mg，最大日剂量不超过120mg。

• 65岁或以上、肾损伤和体重低于50kg：建议每6小时15mg，最大日剂量不超过60mg。

对于爆发性疼痛，无需增大给药剂量或频率。如非禁忌，可考虑同时给予低剂量阿片类药物。

本品不应与硫酸吗啡、盐酸哌替啶、盐酸丙嗦或盐酸羟考酮在小体积容器中混合(如注射器)，否则将会导致酮咯酸从溶液中析出。

**注意：**注射药品使用前应肉眼观察有无颗粒物质和颜色改变。

**【不良反应】**据国外文献报道：

剂量越高，不良反应发生率越高。应警惕严重并发症，如消化性溃疡、出血、穿孔、术后出血、急性肾衰、过敏反应和肝功能衰竭。某些患者的这些非甾体抗炎药相关并发症可能较为严重，特别是在用药不当时。

临床试验中使用酮咯酸氨丁三醇或其他非甾体抗炎药最常见的不良反应(发生率约1%~10%)如下：

胃肠道不良反应包括：		
腹痛	便秘/腹泻	消化不良
胃肠胀气	胃肠胀气	消化道溃疡(胃/十二指肠)
严重出血/穿孔	烧心(胃灼热)	恶心*
口腔炎	呕吐	
其他不良反应：		
肾功能异常	贫血	头晕
嗜睡	水肿	肝酶异常
头痛*	高血压	出血时间延长
注射部位疼痛	瘙痒	紫癜
皮疹	耳鸣	出汗

\*发生率大于10%

其他报道的偶发不良反应(在临床试验中使用酮咯酸氨丁三醇或其他非甾体抗炎药的病人，发生率<1%)包括：全身心性的：发热、感染、眩晕、血栓

心血管：冠心病、心绞痛、心律失常、心悸、心动过速、晕厥

皮肤病：脱发、光敏、荨麻疹

胃肠道：吞食、口干、嗳气、食管炎、烦渴、胃炎、舌炎、呕血、黄疸、肝炎、食欲增加、黑便、直肠出血

血液和淋巴系统：瘀斑、嗜酸性粒细胞增多、鼻出血、白细胞减少、血小板减少

代谢和营养：体重变化

神经系统：异常做梦、异常思维、焦虑、虚弱、混乱、抑郁、欣快感、椎体外系统症状、幻觉、运动机能亢进、无法集中精力、失眠、精神紧张、感觉异常、嗜睡、恍惚、震颤、眩晕、萎靡

生殖系统：女性：不孕

呼吸系统：哮喘、咳嗽、呼吸困难、肺水肿、鼻炎

特殊感觉：味觉异常、视觉异常、视力模糊、听觉丧失

泌尿生殖系统：膀胱炎、尿床、排尿困难、尿频、尿急、原发性肾炎、少尿/多尿、蛋白尿、肾功能衰竭、尿潴留

其他罕见不良反应(患者使用酮咯酸氨丁三醇或其他非甾体抗炎药的上市后监测报告)有：

全身心性的：血管性水肿、死亡、超敏反应；如过敏反应、过敏样反应、喉头水肿、舌水肿、肌痛

心血管系统：心律失常、心动过缓、胸痛、潮红、低血压、心肌梗死、血管炎

皮肤病：剥脱性皮炎、多样性红斑、Lyell综合征、大疱性反应包括Stevens-Johnson综合征和中毒性表皮坏死松解症

胃肠道：急性胰腺炎、肝功能衰竭、溃疡性口炎、炎症肠病的加重(溃疡性结肠炎、克罗恩病)

血液和淋巴系统：粒细胞缺乏症、再生障碍性贫血、溶血性贫血、淋巴结肿大、全血细胞减少、术后伤口出血(罕见需要输血)

代谢和营养：高血糖、高钾血症、低钠血症

神经系统：无菌性脑膜炎、抽搐、昏迷、精神病

呼吸系统：支气管痉挛、呼吸抑制、肺炎

特殊感觉：结膜炎

泌尿生殖系统：侧腹痛伴或不伴血尿/或/氮质血症、溶血性尿毒症综合征

上市后监测研究

对约10000名接受酮咯酸氨丁三醇治疗的患者进行上市后非随机观察性研究，结果显示临床严重的消化道出血风险呈剂量依赖性。(见下表) 在日平均剂量大于60mg/天的老年患者中更为常见(见下表)。

表：静脉使用酮咯酸氨丁三醇5天后与年龄、日总剂量和胃穿孔历史、溃疡、出血(PUB)相关的严重临床胃肠道出血

A. 没有PUB(消化性溃疡出血)历史的成年患者

患者年龄	静脉使用酮咯酸氨丁三醇的日总剂量			
	≤60mg	>60至90mg	>90至120mg	>120mg
<65岁	0.4%	0.4%	0.9%	4.6%
≥65岁	1.2%	2.8%	2.2%	7.7%

B. 并发PUB(消化性溃疡出血)的成年患者

患者年龄	静脉使用酮咯酸氨丁三醇的日总剂量			
	≤60mg	>60至90mg	>90至120mg	>120mg
<65岁	2.1%	4.6%	7.8%	15.4%
≥65岁	4.7%	3.7%	2.8%	25.0%

【禁忌】

对酮咯酸氨丁三醇过敏的患者禁用。

活动性消化性溃疡、近期胃肠道出血或穿孔、以及有消化性溃疡或胃肠道出血病史的患者禁用。

使用阿司匹林或其他非甾体抗炎药后发生哮喘、荨麻疹或过敏反应的患者禁用。罕见的对非甾体类抗炎药严重过敏而导致死亡的情况已有报道。

禁用于大手术前的预防性镇痛，以及需紧急止血的手术中。

禁用于冠状动脉搭桥术围手术期疼痛的治疗。

晚期肾脏功能损伤以及因血容量减少具有肾功能衰竭危险的患者禁用。

因酮咯酸氨丁三醇具有前列腺素合成的抑制作用，可能对胎儿循环产生不良影响，并可抑制子宫收缩，可能增加子宫出血的风险，故禁用于产妇。

酮咯酸氨丁三醇可抑制血小板功能，怀疑或确认脑血管出血、出血倾向、止血不完全以及出血风险高的患者禁用。

由于非甾体抗炎药产生的严重副作用有累积的可能，故本品禁用于目前正在使用阿司匹林或其他非甾体抗炎药的患者。

禁忌与丙磺舒联合使用。

禁忌与己酮可可碱联合使用。

因含有乙醇，本品禁用于椎管内(鞘内或硬膜外)给药。

【注意事项】

警告

酮咯酸氨丁三醇注射液和片剂的成人连续用药时间不超过5天。不推荐儿科患者给予酮咯酸氨丁三醇注射液。

酮咯酸氨丁三醇相关的最严重风险为：

对胃肠道的影响——溃疡、出血和穿孔的风险：酮咯酸氨丁三醇禁用于有消化性溃疡和/或出血病史的患者。酮咯酸氨丁三醇可导致严重胃肠道不良反应，包括胃、小肠或大肠的出血、溃疡、穿孔，可能导致死亡。这些严重不良反应任何时候均可出现，可有或无前期症状。

5例出现严重上消化道不良反应的非甾体抗炎药治疗的患者中仅有1例是有症状的。轻微的如消化不良等上消化道事件常见，可出现在椎管内抗炎治疗的任何时间。

胃肠道并发症的治疗：对胃肠道溃疡和出血的治疗：短期治疗也有危险。除了溃疡病史，导致非甾体抗炎药治疗、吸烟、饮酒、高龄、健康状况较差。大多数自发报道的致死的消化道事件都是发生在这些老年或体弱患者。因此，应特别注意这些患者的治疗。

为使消化道不良反应的潜在风险最小化，应采用最低有效剂量和最短治疗时间。非甾体类药物治疗期间，患者和医生应警惕胃肠道溃疡和出血的征象和体征，一旦怀疑发生严重的消化道不良反应，应立即进行评估与治疗，包括停止酮咯酸氨丁三醇治疗，直到严重胃肠道不适被排除。对于高危患者，应考虑不涉及非甾体抗炎药的替代疗法。

对于有炎症性肠病(溃疡性结肠炎、克罗恩病)的患者，非甾体类药物的使用应小心，因为有可能使病情加重。

出血：

前列腺素在止血中具有重要作用，非甾体抗炎药可影响血小板聚集，故有凝血功能障碍的患者应慎用酮咯酸氨丁三醇，使用时需仔细监测。使用抗凝药(如肝素或双香豆素衍生物)的患者可增加出血并发症的风险，因此这类患者应慎用。酮咯酸氨丁三醇与低剂量肝素(每12小时2500~5000单位)、华法林、双嘧达莫联合使用的研究有限，但也可能增加出血风险，因此应认真权衡利弊，使用时需极其谨慎。应密切监测正在接受对止血有影响的治疗的患者。

在上市后研究中，术后出血和伤口出血的其它迹象可能与围手术期使用酮咯酸氨丁三醇有关。因此，应避免围手术期使用，术后止血关键期使用需谨慎。

肾脏影响

非甾体类抗炎药长期使用可能导致肾实质坏死和其它肾脏损伤。肾脏毒性也可见于肾前列腺素代偿性维持肾脏灌注的患者。在这些患者中非甾体类药物可能导致剂量依赖性前列腺素合成减少，继而出现肾血流减少导致肾功能失代偿。肾功能损伤、心衰、肝功能损伤、服用利尿剂和ACE抑制剂以及老年患者属于高危人群。停用非甾体抗炎药后通常会恢复到治疗前水平。

酮咯酸氨丁三醇及其代谢产物主要通过肾脏清除，肌酐清除率降低的患者，药物的清除可能降低。故肾功能损伤患者应慎用，并密切随访。有急性肾衰、间质性肾炎、肾病综合征的报道。

肾功能损伤：

酮咯酸氨丁三醇禁用于肌酐水平提示终末期肾功能损伤的患者。因酮咯酸氨丁三醇可有效抑制前列腺素合成，故肾功能损伤或有肾脏疾病的患者慎用。潜在肾功能不全的患者发生急性肾功能失代偿或肾衰的风险增加，因此这些患者使用酮咯酸氨丁三醇前需权衡利弊。

过敏样反应：

与其它非甾体类抗炎药一样，过敏样反应可发生于未曾使用过酮咯酸氨丁三醇的患者。本品不应用于有阿司匹林三联症的患者。阿司匹林三联症通常发生在有鼻息肉、伴或不伴有鼻息肉或在服用阿司匹林或其它非甾体类抗炎药后出现过严重的、潜在致命的支气管痉挛的哮喘患者，发生过敏样反应的患者应紧急求助。

正如其他的NSAIDs，之前没有接触布洛芬的患者可能会产生过敏性反应。布洛芬注射液禁用于有阿司匹林的患者。这一综合症是哮喘患者的特有症状，鼻炎患者或者患者在服用阿司匹林或其他NSAIDs后有严重、潜在致命的支气管痉挛时就表现出这一症状。**见禁忌。**

心血管影响

心血管事件

针对多种选择性和非选择性非甾体抗炎药持续3年的临床试验显示这些药物可能引起可能导致死亡的严重心血管事件。心脏梗死和休克的风险增加。所有非甾体类抗炎药，包括COX-2选择性和非选择性，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风险可能更高。为使心血管事件的潜在风险最小化，应采用最短治疗时间和最低有效剂量。即使既往没有心脏病史，医生和患者也应警惕此类事件的发生。应告知患者严重的血管事件的症状和体征，以及如果发生应采取的措施。

没有一致性的证据表明酮咯酸氨丁三醇与非甾体类药物可降低严重心血管事件的风险。同时使用阿司匹林和非甾体类药物可增加严重胃肠道事件的风险。2个冠状动脉搭桥术后患者COX-2选择性非甾体类药物治疗10~14天的大型对照临床试验显示心肌梗死和猝死发生率增加。

高血压

包括酮咯酸氨丁三醇在内的非甾体药物可能导致新发高血压或原有高血压加重，任何一种情况均可导致心血管事件发生率增加。服用噻嗪类利尿剂的患者服用非甾体类抗炎药可能会影响这些药物的疗效。高血压患者应慎用包括酮咯酸氨丁三醇在内的非甾体药物治疗以及整个治疗过程中，应密切监测血压。

充血性心力衰竭

临床研究中有关液潴留、水肿、NaCl潴留、少尿、血清尿素氮和肌酐升高的报道。故心衰、高血压或有相似情况的患者应慎用。

皮肤反应

包括酮咯酸氨丁三醇在内的非甾体抗炎药可能导致严重的皮肤不良反应，如剥脱性皮炎、Stevens-Johnson综合征和中毒性表皮坏死松解症，可导致死亡。这些严重事件可能在没有征兆的情况下出现。应告知患者严重皮肤反应的症状和体征，在第一次出现皮疹或过敏反应的其他征象时应停用本品。

妊娠：

妊娠晚期，与其它非甾体类抗药类似，可能造成动脉导管过早闭合，故应避免使用本品。

注意

一般情况

酮咯酸氨丁三醇不能用于替代糖皮质激素或治疗肾上腺皮质功能不全。糖皮质激素突然停药可能导致病情加重，长期使用糖皮质激素治疗的患者如决定停用，应缓慢减量。

酮咯酸氨丁三醇降低炎症的药理活性可能减弱对非感染性伴有疼痛的并发症的治疗效果。

使用酮咯酸氨丁三醇时，有症状和/或征象提示肝功能损伤或肝功能检测异常的患者应评估严重肝脏反应发展的证据。如临床症状和体征与肝胆疾病发展相吻合，或者出现全身性体征(如嗜酸性粒细胞增多、皮疹等)，应停用本品。

对血液系统的影响：

服用非甾体抗炎药，包括酮咯酸氨丁三醇，可能引起贫血。这可能与体液潴留、消化道隐匿性出血或严重出血或不完全清楚的对红细胞生成的作用有关。长期使用包括酮咯酸氨丁三醇在内的非甾体药物的患者，如果出现贫血症状或体征，应检查血红蛋白或红细胞压积。与阿司匹林不同，酮咯酸氨丁三醇对血小板功能可能影响小，持续时间短，可逆。有凝血功能障碍或使用抗凝药物的患者血小板功能可能受影响。使用酮咯酸氨丁三醇时需仔细监测。

已有哮喘

哮喘患者可能出现阿司匹林过敏性哮喘。使用阿司匹林的患者出现阿司匹林过敏性哮喘与严重支气管痉挛有关，可能导致死亡。已有报道在这些对阿司匹林过敏的患者中，存在与其它非甾体抗炎药的交叉反应，包括支气管痉挛，因此酮咯酸氨丁三醇不能用于对阿司匹林过敏的患者，对于已有哮喘的患者应慎用。

患者须知

酮咯酸氨丁三醇为强效非甾体抗炎药，可能产生胃肠道出血或肾衰等严重不良反应，可能需要住院，甚至死亡。

医师使用本品时应告知患者或其监护人使用酮咯酸氨丁三醇的潜在风险。建议患者不要将酮咯酸氨丁三醇片给予家人或随意丢弃。切记酮咯酸氨丁三醇在成人的治疗时间不超过5天。不适用于儿童患者。在开始使用非甾体药物前和使用过程中，应告知患者以下信息：也应鼓励患者阅读每个非甾体抗炎药的用药指南。

1、与其它非甾体药物一样，酮咯酸氨丁三醇可能导致严重心血管不良反应，如心肌梗死或休克，可能住院或死亡。严重心血管事件可能没有征兆而发生。患者应警惕胸痛、气促、乏力、口齿不清的症状和体征；当有任何体征或症状时，应咨询医生。应告知患者随访的重要性。

2、与其它非甾体药物一样，酮咯酸氨丁三醇可能导致严重的胃肠道不良反应，如溃疡和出血，可能导致住院或死亡。

3、与其它非甾体类抗炎药一样，酮咯酸氨丁三醇可能导致严重皮肤不良反应，如剥脱性皮炎、Stevens-Johnson综合征和中毒性表皮坏死溶解症，可能导致住院或死亡。严重皮肤反应可能没有征兆而发生，患者应警惕皮疹、水疱、发热或其他如瘙痒之类的过敏症状；当有任何体征或症状时，应咨询医生。如有皮疹时尽快联系医生。医生应建议患者停药。

4、患者应告诉无法解释的体重增加或水肿的症状或体征。

5、应告知患者预示肝毒性的症状和体征（如恶心、乏力、嗜睡、皮肤瘙痒、黄疸、右上腹压痛、“流感样”症状）。如出现这些情况，应停药并立即接受治疗。

6、应告知患者过敏反应的体征（如呼吸困难、面部或喉头水肿）。如发生，应紧急就医。

7、与其它非甾体抗炎药一样，酮咯酸氨丁三醇可能造成动脉导管过早闭合，故妊娠晚期应避免使用本品。

#### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

##### 妊娠

###### 致畸性影响

家兔和大鼠在器官形成期经口每天分别给予酮咯酸氨丁三醇3.6mg/kg（人AUC的0.37倍）和10mg/kg（人AUC的1.0倍），未见对胎仔的致畸作用。但是动物的生殖研究不一定能预测人类的反应。

###### 非致畸性影响

已知非甾体抗炎药对胎儿心血管系统的影响（动脉导管未闭），妊娠期间（特别是在妊娠晚期）避免使用。妊娠17周后，大鼠口服1.5mg/kg酮咯酸氨丁三醇片（相当于人AUC的0.14倍）造成难产和较高幼仔死亡率。

没有足够及严格的妊娠妇女用药研究，因此妊娠期间仅对胎儿的潜在利益大于潜在风险时，可给予酮咯酸氨丁三醇。

###### 临产和分娩

酮咯酸氨丁三醇抑制前列腺素合成，对胎儿循环不利，且抑制宫缩，从而增加子宫出血的风险，故分娩时禁用。

###### 对生殖的影响

如同已知的抑制环氧合酶/前列腺素合成的药物，酮咯酸氨丁三醇可能损害生殖能力，所以不推荐用于正尝试怀孕的妇女；对于怀孕困难，或者正在进行不孕不育监测的妇女，可以考虑暂停使用酮咯酸氨丁三醇。

###### 哺乳期

来自一个发表的包含10位产后2-6天的哺乳期妇女的研究的有限数据表明乳汁中酮咯酸浓度低，其中4位检测不到酮咯酸（低于5ng/ml）。人类单次口服10mg酮咯酸氨丁三醇后，乳汁中最大浓度为7.3ng/ml，最大乳汁-血浆比率为0.037。服药1天后（每6个小时），最大浓度为7.9ng/ml，最大乳汁-血浆比率为0.025。假设母亲体重60kg，新生儿每日摄入400-1000ml人乳，则其日最大暴露量为0.00263mg/kg/天，相当于母体剂量的0.4%。

哺乳期妇女使用酮咯酸需要慎重。现有信息没有显示在哺乳期的婴儿中出现任何具体的不良反应，但是要叮嘱患者如发现任何不良反应，应联系其婴儿保健医生。

###### 【儿童用药】

酮咯酸氨丁三醇不推荐用于儿童患者，其安全性和有效性尚未在17岁以下患者中得到确认。

###### 【老年用药】

老年患者（≥65岁）的清除可能较慢，对非甾体抗炎药剂量相关性不良反应也更为敏感，故老年患者使用本品时应谨慎、降低剂量并仔细监测。

###### 【药物相互作用】

酮咯酸氨丁三醇类血浆蛋白结合率高（平均99.2%）。目前没有动物或人体研究结果显示，酮咯酸氨丁三醇可诱导或抑制代谢其自身或其它药物的肝酶。

1、华法林、地高辛、水杨酸和肝素

酮咯酸氨丁三醇血浆浓度5~10倍时，华法林在体外与血浆蛋白的结合仅略有减少（从99.5%减少到99.3%）。酮咯酸不会改变地高辛的蛋白结合。体外试验显示，水杨酸在治疗浓度（300mcg/ml）时，结合的酮咯酸约从99.2%减少到97.5%，血浆未结合酮咯酸增加了2倍。地高辛、华法林、布洛芬、藜普生、吡罗昔康、对乙酰氨基酚、苯妥英钠、甲苯磺丁脲在治疗浓度时不会改变酮咯酸氨丁三醇的蛋白结合率。

在1项包括12例受试者的试验中，酮咯酸氨丁三醇注射液与2×500U肝素联用，华法林的药代动力学或药效学无明显改变。在外另1项包括11例健康受试者的试验中，酮咯酸氨丁三醇注射液与2×500U肝素联用，平均标准化出血时间为6（3.2~11.4）分钟；肝素单用时为6.0（3.4~7.5）分钟；安慰剂为5.1（3.5~8.5）分钟。虽然酮咯酸氨丁三醇与华法林或肝素之间未明显相互作用，但使用抗凝药的患者给予本品时需极其慎重，并密切监测。

华法林和非甾体抗炎药对消化道出血的影响具有协同作用，所以二者联用较少任一者消化道出血风险高。

2、阿司匹林

与阿司匹林联用时酮咯酸氨丁三醇的蛋白结合率下降，尽管游离的酮咯酸氨丁三醇清除没有改变。该相互作用的临床意义还不清楚；但与其它非甾体类抗炎药一样，因有增加不良事件的潜在因素，不推荐阿司匹林与酮咯酸氨丁三醇联用。

3、利尿剂

临床试验以及上市后研究显示，酮咯酸氨丁三醇在某些患者中可降低呋塞米和噻嗪类利尿剂的利尿排钠作用。这与抑制肾前列腺素合成有关。在与非甾体抗炎药同时使用时，确保利尿作用外，应密切观察患者的肾功能衰竭迹象。

4、丙磺舒

本品口服制剂和丙磺舒联用可降低酮咯酸的清除和分布容积，并显著增加酮咯酸的血浆浓度水平（总AUC从5.4mcg/h/ml增至17.8mg/h/ml，约增高三倍），终末半衰期约延长2倍，从6.6小时延长至15.1小时，因此，本品禁与丙磺舒联合应用。

5、锂

有报道余明，非甾体抗炎药可抑制肾脏中锂的清除，导致血浆中锂浓度的升高，平均最低锂浓度上升15%，肾脏清除率降低约20%。这些影响与非甾体抗炎药抑制肾脏前列腺素合成有关。因此，当非甾体药物与锂同用时，应密切观察锂中毒的迹象。

6、甲氨喋呤

免肾脏切片显示非甾体抗炎药竞争性抑制甲氨喋呤的蓄积。这可能提示非甾体抗炎药可加重甲氨喋呤的毒性。当非甾体抗炎药与甲氨喋呤同时使用时应谨慎。

7、ACE抑制剂/血管紧张素II受体阻滞剂

本品与ACE抑制剂或/或血管紧张素II受体拮抗剂联用可增加肾损伤的风险，尤其是对容量衰竭的患者。

据报道非甾体药物可能降低ACE抑制剂或/或血管紧张素II受体拮抗剂的降压作用。非甾体药物与ACE抑制剂和/或血管紧张素II受体拮抗剂同时服用的患者应考虑其相互作用。

8、抗癫痫药物

本品和抗癫痫药物（苯妥英、卡马西平）联用时有发生癫痫的散发病例报道。

9、精神病药物

接受精神病药物（氯丙嗪、普沃唑、阿普唑仑）治疗的患者使用酮咯酸氨丁三醇有产生幻觉的报道。

10、已酮可可碱

本品与已酮可可碱同时使用时，有增加出血的倾向。

11、非去极化肌肉松弛药

在上市后研究中，有报道本品与非去极化肌肉松弛药可能产生相互作用导致呼吸暂停。尚缺乏本品与肌松药联用的正式研究。

12、选择性5羟色胺再摄取抑制剂（SSRIs）

非甾体抗炎药与SSRIs同时使用可增加胃肠道出血风险应谨慎。

###### 【药物过量】

###### 症状和体征

使用非甾体抗炎药后的急性药物过量症状通常表现为倦怠、嗜睡、恶心、呕吐和上腹部疼痛，给予支持性治疗一般可以恢复。使用本品过量还有可能出现胃肠道出血。高血压、急性肾功能衰竭、呼吸抑制和昏迷也可能发生，但较罕见。也有口服非甾体抗炎药过量后出现过敏样反应的报道。

###### 治疗

使用非甾体抗炎药过量的患者应对症给予支持治疗。无特效解毒药。催吐和/或活性炭（成人60~100g、儿童1~2g/kg）和/或渗透性泻药，可用于给药4小时内作有症状或口服超大剂量（5~10倍常用剂量）的患者。由于蛋白结合率高，强迫利尿、碱化尿液、血液透析或血液灌流可能无用。

曾报道酮咯酸氨丁三醇单剂量出现腹痛、恶心、呕吐、过度换气、消化性溃疡和/或糜烂性胃炎、肾功能不全各种症状，这些症状在停药后缓解。

###### 【药理毒理】

###### 药理作用

酮咯酸氨丁三醇是一种非甾体类抗炎药，能抑制前列腺素生物合成，生物活性与其S型有关。动物研究显示酮咯酸氨丁三醇有镇痛作用，无镇静或抗焦虑作用。

###### 毒理研究

遗传毒性：酮咯酸氨丁三醇Ames试验、程序外DNA合成与修复试验、正向突变试验、小鼠微核试验结果阴性。中国仓鼠卵巢细胞染色体畸变试验结果阳性。

生殖毒性：雄性和雌性大鼠分别经口给予酮咯酸氨丁三醇9mg/kg（人AUC的0.9倍）和16mg/kg（人AUC的1.6倍）对生育力未见损害。家兔和大鼠在致畸敏感期经口给予酮咯酸氨丁三醇3.6mg/kg（人AUC的0.37倍）和10mg/kg（人AUC的1.0倍），未见胎仔致畸作用。大鼠围产期经口给予酮咯酸氨丁三醇1.5mg/kg（人AUC的0.14倍）引起难产，幼仔死亡率较高。

致癌性：小鼠经口给予酮咯酸氨丁三醇2mg/kg/天连续18个月，大鼠经口给予5mg/kg/天连续24个月，未见致癌性。

#### 【药代动力学】

据国外文献报道：

酮咯酸氨丁三醇是由<sup>-1</sup>S和<sup>+1</sup>R异构体组成的消旋体，S构型具有镇痛活性。

#### 静注、肌注和口服的药代动力学比较见下表。成人口服、肌注的生物利用度与静注相同。

表：口服、肌注、静注酮咯酸氨丁三醇后的药代动力学参数平均值表（均值±SD）						
	口服†		肌注*		静注‡	
药代动力学参数	10mg	15mg	30mg	60mg	15mg	30mg
Tmax <sup>†</sup> (min)	44±34	33±21**	44±29	33±21**	1.1±0.7**	2.9±1.8
Cmax <sup>†</sup> (mcg/ml) 单次	0.87±0.22	1.14±0.32**	2.42±0.68	4.55±1.27**	2.47±0.51**	4.65±0.96
Cmax (mcg/ml) 稳态	1.05±0.26**	1.56±0.44**	3.11±0.87**	N/A††	3.09±1.17**	6.85±2.61
Cmin <sup>†</sup> (mcg/ml) 稳态	0.29±0.07**	0.47±0.13**	0.93±0.26**	N/A	0.61±0.21**	1.04±0.35
Cavg <sup>†</sup> (mcg/ml) 稳态	0.59±0.2**	0.94±0.29**	1.88±0.59**	N/A	0.19±0.3**	2.17±0.59
V <sub>B</sub> (L/kg)			0.175±0.039			0.210±0.044

代谢剂量≤50%；粪便排泄率=6%；尿液排泄率=91%；血浆蛋白结合率=99%

†达到血浆浓度的时间；2血浆峰浓度，3血浆谷浓度，4平均血浆浓度，5分布容积

\*\*来源于74例正常受试者空腹口服药代动力学试验；\*来源于54例正常受试者肌注药代动力学试验；†来源于24例正常受试者静注药代动力学试验；††40.0mg为单次给药的推荐剂量，故不适用；\*\*均值来源于实测血浆浓度，标准差来源于实测Cmax和Tmax的变异系数

#### 线性

成人单次口服、肌注或静注推荐剂量范围内的酮咯酸氨丁三醇，消旋体的消除不变。这提示，成人单次和多次口服、肌注和静注推荐剂量，其药代动力学呈线性。加大给予的推荐剂量，游离和结合的消旋体浓度随之呈比例增加。

#### 分布

单次给予酮咯酸氨丁三醇，完全分布后的平均表观分布容积(V<sub>B</sub>)约为13 L。

酮咯酸氨丁三醇消旋体的蛋白结合率高（99%）。然而，血药浓度高达10mcg/ml时仅有约5%与白蛋白结合。因此，超过治疗范围，每个对映体的未结合部分是恒定的。血清白蛋白降低会导致游离药物浓度增加。酮咯酸氨丁三醇可从人类乳汁中分泌。

#### 代谢

酮咯酸氨丁三醇主要经肝脏代谢。代谢产物为母药羟基化和共轭形式。代谢产物和一些原型药物从尿液排泄。

#### 排泄

酮咯酸及其代谢产物经肾脏排泄。占给药剂量大约92%的药物经肾脏随尿液排出，其中40%为代谢物，60%为酮咯酸原形物。还有大约6%随粪便排泄。

1项10mg酮咯酸氨丁三醇单次给药试验(n=9)证实，S对映体的消除比R对映体快2倍，其消除与给药途径无关。这意味着S对映体的血浆浓度比值将随时间的推移而下降。在人体内R构型几乎不能转换为S构型。

酮咯酸氨丁三醇S异构体的半衰期约为2.5小时(SD±0.4)，R异构体的半衰期约为5小时(SD±1.7)。在另外的试验中，消旋体的半衰期为5~6小时范围内。

#### 蓄积

本品在健康人群(n=13)的实验表明，本品按临床推荐剂量每隔6小时静注给药一次，连续5天，Cmax在第1天和第5天无明显差异。蓄积值在第1天为0.29mcg/ml(SD±0.13)，在第6天为0.55mcg/ml(SD±0.23)。在第4次给药后即可达到稳态血药浓度。

尚无特殊人群（老年患者、小儿、肾功能衰竭或肝病患者）药物蓄积的研究报道。

#### 特殊人群的药代动力学

##### 老年患者

仅根据单剂量给药研究数据，与年轻健康受试者(24~35岁)相比，老年人(65~78岁)酮咯酸氨丁三醇消旋体的半衰期比年轻受试者长至7小时(见下表)。两组人群的C<sub>max</sub>几乎无差异(老年人为2.52mcg/ml±0.77，年轻人为2.99mcg/ml±1.03)。

##### 儿童患者

数据有限。给予10名4~8岁儿童单剂量静注酮咯酸氨丁三醇(0.5mg/kg)，半衰期为5.8±1.6小时(3.5~10小时)，平均清除率为0.042±0.011 L/h/kg，终末期分布容积(V<sub>B</sub>)为0.34±0.12 L/kg，稳态分布容积(V<sub>ss</sub>)为0.26±0.08 L/kg。儿科患者酮咯酸的分布容积和消除率高于成年患者(见上表)。尚无儿科患者肌注酮咯酸氨丁三醇的药动学研究数据。

#### 肾功能不全

仅根据单剂量给药研究数据，肾功能损伤患者酮咯酸氨丁三醇平均清除率与肌酐清除率不相关(r=0.5)。

肾病患者与健康受试者比较，各对映体的AUC<sub>0-∞</sub>均增加约100%。S对映体的分布容积翻倍，R对映体增加约1.5倍。酮咯酸氨丁三醇分布容积的增加意味着未结合部分的增加。

健康受试者和患者的酮咯酸氨丁三醇对映体的AUC<sub>0-∞</sub>比相似，说明患者和健康受试者体内的对映体排泄是没有选择性的(见下表)。

#### 肝功能不全

【各肝病患者】酮咯酸氨丁三醇半衰期、AUC<sub>0-∞</sub>和C<sub>max</sub>值与健康受试者相比较没有明显不同(见下表)。

#### 种族

尚无确切研究。

表：年龄、肝肾功能对成人酮咯酸氨丁三醇（肌注 <sup>†</sup> 和口服 <sup>‡</sup> ）清除率和终末半衰期的影响		
	总清除率 (L/h/kg) <sup>§</sup>	终末半衰期 (h)
受试者类型	肌注 均值 (范围) (n=54) 0.023 (0.010~0.046)	口服 均值 (范围) (n=77) 0.025 (0.013~0.050)
正常受试者		5.3 (3.5~9.2)
健康老年受试者	0.019 (0.013~0.034)	7 (4.7~8.6)
肝功能损伤患者	0.029 (0.013~0.066)	5.4 (2.2~6.9)
肾脏功能损伤患者	0.015 (0.005~0.043)	10.3 (5.9~19.2)
肾透析患者	0.016 (0.003~0.036)	13.6 (8~39.1)

<sup>†</sup>酮咯酸氨丁三醇单次肌注30mg

<sup>‡</sup>酮咯酸氨丁三醇单次口服10mg

<sup>§</sup>5小时/公斤

静注给药：正常受试者(n=37)静注酮咯酸氨丁三醇30mg的总清除率为0.030 (0.017~0.051) L/h/kg。终末半衰期为5.6 (4~7.9) 小时。

【贮藏】避光，密闭，25℃以下保存。

【包装】低硼硅玻璃安瓿瓶，5支/盒，10支/盒。

【有效期】24个月

【执行标准】国家药品监督管理局标准YBH02102018。

【批准文号】国药准字H20183297

【药品上市许可持有人】

名称：天津红日药业股份有限公司

地址：天津新技术产业园区武清开发区泉发路西

邮政编码：301700

电话号码：022-59623100

药品不良反应报告电话：022-59693525

网 址：www.chasesun.cn

红线为成品线 成品尺寸：185\*260mm 2020.10.19 反面 材质：70g双胶