

核准日期:2007年03月07日
修改日期:2012年11月29日
修改日期:2014年10月29日
修改日期:2020年07月22日
修改日期:2023年05月12日
修改日期:2024年03月08日
修改日期:2025年07月11日

异甘草酸镁注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

【药品名称】

通用名称:异甘草酸镁注射液

商品名称:天晴甘美

英文名称:Magnesium Isoglycyrrhizinate Injection

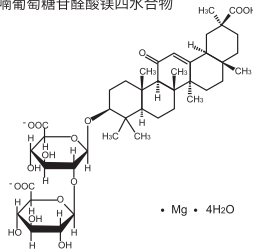
汉语拼音:Yigancaosuanmei Zhushuye

【成份】

本品主要成份为异甘草酸镁

化学名称:(18 α ,20 β)-20-羧基-11-氧代-30-去甲基齐墩果-12-烯-3 β -基-2-O- β -D-吡喃葡萄糖苷羧基- α -D-吡喃葡萄糖苷羧酸镁四水合物

化学结构式:



分子式: $C_{42}H_{60}MgO_{16} \cdot 4H_2O$

分子量:917.28

辅料:氯化钠

【性状】

本品为无色的澄明液体。

【适应症】

本品适用于慢性病毒性肝炎和急性药物性肝损伤。改善肝功能异常。

【规格】

10ml : 50mg (以 $C_{42}H_{60}MgO_{16}$ 计)

【用法用量】

慢性病毒性肝炎一日一次,一次0.1-0.2g,以10%葡萄糖注射液或5%葡萄糖注射液或0.9%氯化钠注射液,250ml或100ml稀释后静脉滴注,四周为一疗程或遵医嘱;急性药物性肝损伤一日一次,一次0.2g,以10%葡萄糖注射液或5%葡萄糖注射液或0.9%氯化钠注射液,250ml或100ml稀释后静脉滴注,两周为一疗程或遵医嘱。

【不良反应】

(1) 假性醛固酮症:病毒性肝炎、急性肝损伤的II、III期临床研究中约1500例患者均未出现。据文献报道,甘草酸制剂由于增量或长期使用,可出现低钾血症,增加低钾血症的发病率,存在血压上升,钠、体液滞留、浮肿、体重增加等假性醛固酮症的危险,因此要充分注意观察血清钾值的测定等,发现异常情况,应停止给药。另外,作为低钾血症的结果可能出现乏力感、肌力低下等症状。

(2) 其他不良反应:

在本品病毒性肝炎III期临床研究中332例出现有心悸1例(0.3%)、眼睑水肿1例(0.3%)、头晕1例(0.3%)、皮疹1例(0.3%)、呕吐1例(0.3%),未出现血压升高和电解质改变。

在本品急性药物性肝损伤II期临床研究中,有5例患者出现不良反应,其中每天0.1g低剂量组出现便秘1例(1.4%),发热1例(1.4%);每天0.2g高剂量组出现关节疼痛1例(1.5%),失眠1例(1.5%),白细胞减少1例(1.5%)。

在本品急性药物性肝损伤III期临床研究中,354例患者中出现14例(3.95%)不良反应,包括心悸1例(0.28%)、过敏1例(0.28%)、低钾1例(0.28%)、淋巴细胞减少或升高各1例(0.28%)、嗜酸细胞升高2例(0.56%)、骨髓抑制1例(0.28%)、中性粒细胞减少1例(0.28%)、血小板减少1例(0.28%)、尿常规异常1例(0.28%);肝功能指标:碱性磷酸酶(AKP)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)各1例(0.28%)升高,丙氨酸氨基转移酶(ALT)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)各有2例(0.56%)升高。

(3) 上市后经验:

本品上市后的临床使用过程中,报告了以下不良反应,由于这些不良反应尚不确定用药人群的大小,尚无方法准确估算其发生率并确定与药物间的明确因果关系。

皮肤及皮下组织类疾病:皮疹、瘙痒、荨麻疹、红斑

全身性疾病及给药部位各种反应:胸部不适、寒战、发热、乏力、畏寒、水肿(包括水肿、外周水肿、面部水肿、全身性水肿)、注射部位反应(包括注射部位疼痛、瘙痒、皮疹、肿胀等)

呼吸系统、胸及纵隔疾病:呼吸困难、呼吸急促

胃肠系统疾病:恶心、呕吐、腹胀、腹部不适、腹痛、腹泻

代谢及营养类疾病:低钾血症(包括低钾血症、血钾降低)、水钠潴留

各类检查:白细胞计数降低

各类神经系统疾病:头晕、头痛、感觉减退

心脏器官疾病:心悸

眼器官疾病:眼睑水肿

血管与淋巴管类疾病:血压升高(包括血压升高、高血压)、潮红、静脉炎(包括静脉炎、浅表静脉炎、注射部位静脉炎)

免疫系统疾病:超敏反应、过敏性休克

【禁忌】

对本品中任何成份过敏者禁用。

严重低钾血症、高钠血症、心力衰竭、肾功能衰竭和未能控制的重度高血压患者禁用。

【注意事项】

1. 治疗过程中,应定期测血压和血清钾、钠浓度。

2. 甘草酸制剂可能引起假性醛固酮症增多,但本品注册临床中未发现。如在治疗过程中如出现发热、皮疹、高血压、水钠潴留、低钾血症等情况,应采用对症治疗,必要时减量,直至停药观察。

3. 上市后监测到本品有过敏性休克的病例报告,过敏性休克大多数发生在给药后的30分钟内,但延迟反应也有发生。应当在有抢救条件的医疗机构使用。用药前应仔细询问患者过敏史,给药后应注意观察患者的情况。一旦出现过敏反应相关症状或体征,应当立即停药并及时救治。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

目前尚未有这方面的用药经验,暂不推荐使用。

【儿童用药】

新生儿、婴幼儿的剂量和不良反应尚未确定,不推荐使用本品。

【老年用药】

目前尚未有这方面的用药经验。应注意观察患者的病情,慎重用药。

【药物相互作用】

与依他尼酸、呋塞米等噻嗪类及三氯甲噻嗪、氯噻酮等降压利尿剂并用时,其利尿作用可增强本品的排钾作用,易导致血清钾值的下降,应注意观察血清钾值的测定等。

【药物过量】

目前尚未有这方面的用药数据。临床研究中每日最大用量为0.2g(4支)。

【临床药理】

药代动力学

吸收、分布

动物试验表明,本品吸收后主要分布在肝,给药1小时后肝组织药物浓度与血浆药物浓度几乎相同,其次为肺和肠,睾丸、肾及胃中分布极低,脑、心、脂肪、骨髓肌、脾及卵巢中药物浓度均低于检测限。给药后3h及7h,血浆药物浓度迅速

尺寸:150×200mm 材质:60g双胶

速降低,是给药后1h的12.3%和1.9%,而肝组织中异甘草酸镁浓度下降缓慢,分别为给药1h后的78.8%和77.3%,其它各主要组织脏器中异甘草酸镁浓度均极低,基本无法测出。

人体单次静滴本品后表现为一级消除二室模型,药物的分布较为迅速,分布半衰期 $t_{1/2\alpha}$ 为(1.13~1.72)h,消除半衰期 $t_{1/2\beta}$ 为(23.10~24.60)h。健康志愿者单次静滴本品0.1g、0.2g和0.3g,消除速度常数 β 、消除半衰期 $t_{1/2\beta}$ 、清除率CL各组间在统计学上无显著性差异,与给药剂量无关。各剂量组峰浓度 C_{max} 、药时曲线下面积 AUC_{0-72} 、 $AUC_{0-\infty}$ 随给药剂量的增加而加大,而 $C_{max}/dose$ 、 $AUC_{0-72}/dose$ 、 $AUC_{0-\infty}/dose$ 各剂量组间无显著性差异,其药一时曲线均符合二房室模型。

单剂本品(健康志愿者单次静滴本品0.1g、0.2g和0.3g)与多剂量(健康志愿者静滴本品0.1g,每天1次,连续9天)静脉滴注给药的药物学参数:峰浓度 C_{max} 分别为28.8mg/L、42.8mg/L;表观分布容积Vd分别为3.3L、3.2L;血浆清除率CL分别为0.21L/h、0.15L/h;分布半衰期 $t_{1/2\beta}$ 分别为1.7h、1.6h;消除半衰期 $t_{1/2\beta}$ 分别为23.1h、24.0h;用非室模型拟和的参数平均驻留时间MRT $_{0-72}$ 分别为23.1h、23.3h,单剂量给药 $AUC_{0-\infty}^{HPLC}$ 为503.2mg/L·h,多剂量给药 $AUC_{0-\infty}$ 为513.0mg/L·h。健康志愿者按本品每天1次,每次0.1g给药后,给药第6天达稳态。稳态时平均血药浓度为21.4mg/L,波动系数为1.06。

代谢、消除

大鼠静注异甘草酸镁(60mg/kg)后,主要经胆汁排泄,24h内累计排出量占给药量的90.3%;经尿及粪便的72h累计排泄量占给药量的4.9%。经肝-肠循环维持异甘草酸镁在肝组织中较高的有效浓度。

【临床试验】

病毒性肝炎III期临床试验

本研究为多中心、随机、双盲、阳性药平行对照的临床研究,评价异甘草酸镁注射液治疗ALT升高的慢性肝病的治疗及安全性。研究过程严格按照GCP要求执行。经二次揭盲A、B、C三组分别为异甘草酸镁100mg组,150mg组和美能120mg组。根据疗效判断标准,显效--恢复正常,有效--下降 $\geq 50\%$;进步--未恢复正常,下降 $\geq 25\%$,但 $< 50\%$;无效--治疗后未达上述标准。治疗2周后,A组、B组和C组的ALT总有效率分别为88.89%、92.94%和85.59%,三组间比较无显著差异($p=0.1433$)。治疗4周后,A组、B组和C组的总有效率分别为92.59%、91.76%和88.29%,三组间比较无显著差异($p=0.4930$)见表。

表 治疗前后三组生化疗效情况及比较

时间	组别	例数	显效	有效	进步	无效	总有效率(%)	两组总有效率比较	
								统计量	p值
治疗2周	A组	162	45(27.78%)	99(61.11%)	1(0.62%)	17(10.49%)	88.89	3.8861	0.1433
	B组	170	47(27.65%)	111(65.29%)	3(1.76%)	9(5.29%)	92.94		
	C组	111	24(21.62%)	71(63.96%)	4(3.60%)	12(10.81%)	85.59		
治疗4周	A组	162	75(46.30%)	75(46.30%)	1(0.62%)	11(6.79%)	92.59	1.4145	0.4930
	B组	170	86(50.59%)	70(41.18%)	1(0.59%)	13(7.65%)	91.76		
	C组	111	53(47.75%)	45(40.54%)	2(1.80%)	11(9.91%)	88.29		

三组总有效率比较用确切概率计算,P为确切概率。

合计两组疗效和总有效率的比较用考虑中心效应的CMH方法,统计量为 Q_{CMH} 。

急性药物性肝损伤III期临床试验

本研究为多中心、随机双盲、阳性药平行对照的临床研究,目的在于通过与阳性药硫普罗宁注射液对照,进一步评价异甘草酸镁注射液治疗急性药物性肝损伤的有效性和安全性。试验组和对照组分别为异甘草酸镁200mg组和硫普罗宁200mg组。根据疗效判断标准,显效--治疗前异常的肝功能指标(ALT、AST、TBIL、AKP)全部复常;有效--虽未全部复常,但至少有两个指标较基线下降 $\geq 50\%$;无效--无明显变化或改善未达到以上显效和有效标准者。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

试验组降低ALT水平、ALT复常率和综合疗效均显著优于对照组。

试验组降低ALT水平均显著优于对照组。至治疗终点时:试验组ALT的中位数从治疗前的140.6(IU/L)下降到治疗终点时的42.0(IU/L),下降中位数为89.0(IU/L)。对照组从治疗前的142.0(IU/L)下降到治疗终点时的79.0(IU/L),下降中位数为54.0(IU/L)。两组都有明显下降($P < 0.0001$),试验组的下降中位数高于对照组,其差异有统计学意义($P < 0.0001$)。

表 治疗前后ALT变化情况的比较(FAS)

时间点	组别	治疗前后下降值(IU/L)	治疗前后比较		下降值组间比较	
			统计量	p值	统计量	p值
治疗1周	试验组	88.71 \pm 123.60(349)	25218.5	0.0000	35.45	0.0000
	对照组	37.98 \pm 122.30(115)	1472.0	0.0000		
治疗终点	试验组	116.78 \pm 147.72(349)	26856.5	0.0000	39.49	0.0000
	对照组	56.22 \pm 148.85(115)	1807.5	0.0000		

综合疗效(FAS):治疗终点时,试验组显效、有效和无效的百分比分别为54.73%、21.49%和23.78%;对照组分别为24.35%、24.35%和51.30%。两组疗效之间的差异有统计学意义,试验组优于对照组($P < 0.0001$)。治疗终点时试验组和对照组的总有效率分别为76.22%和48.70%。两组总有效率之间的差异有统计学意义,试验组高于对照组($P < 0.0001$)。

表 治疗后期肝功能综合疗效的情况和比较(FAS,治疗终点)

组别	例数	显效	有效	无效	两组疗效比较		总有效率(%)	总有效率比较	
					统计量	p值		统计量	p值
试验组	349	191(54.73%)	75(21.49%)	83(23.78%)	34.8207	0.0000	76.22	31.5263	0.0000
对照组	115	28(24.35%)	28(24.35%)	59(51.30%)			48.70		

各分中心两组疗效的比较用WILCOXON秩和检验,统计量为Z;两组总有效率比较用确切概率计算,P为确切概率。合计两组疗效和总有效率的比较用考虑中心效应的CMH方法,统计量为 Q_{CMH} 。

【药理毒理】

药理作用

异甘草酸镁是一种肝细胞保护剂,具有抗炎、保护肝细胞膜及改善肝功能的药。药效试验表明,异甘草酸镁对D-氨基半乳糖引起大鼠急性肝损伤具有防治作用,能阻止动物血清转氨酶升高,减轻肝细胞变性、坏死及炎症细胞浸润;对四氯化碳引起大鼠慢性肝损伤具有治疗效果,改善CCL₄引起慢性肝损伤大鼠的肝功能,降低NO水平,减轻肝组织炎症活动度及纤维化程度;对Gal/FCA诱发小鼠免疫性肝损伤也有保护作用,降低血清转氨酶及血浆NO水平,减轻肝组织损害,提高小鼠存活率。

毒理研究

遗传毒性:本品Ames细菌回复突变试验、中国仓鼠肺成纤维细胞染色体畸变试验和小鼠微核试验结果均为阴性。

生殖毒性:未见异甘草酸镁对SD大鼠具有明显的致畸作用。大鼠一般生殖毒性试验的无毒性反应剂量为40mg/kg,按体表面积折算,约相当于临床推荐剂量的3倍。

SD雌性大鼠在妊娠期和授乳期连续给予较大剂量的异甘草酸镁,无毒性反应剂量为40mg/kg,按体表面积折算,约相当于临床推荐剂量的3倍。

【贮藏】

遮光,密闭保存。

【包装】

中硼硅玻璃安瓿装,10ml/支,(1)2支/盒;(2)4支/盒;(3)5支/盒;(4)6支/盒。

【有效期】

36个月。

【执行标准】

国家食品药品监督管理局标准,WS₁-(X-062)-2012Z。

【批准文号】

国药准字H20051942。

【药品上市许可持有人】

名称:正大天晴药业集团股份有限公司
注册地址:江苏省连云港市郁州南路369号
邮政编码:222062
联系方式:0518-85804002
传真:0518-85806524
网址:http://www.cttg.com

【生产企业】

企业名称:正大天晴药业集团股份有限公司
生产地址:江苏省连云港市郁州南路369号
邮政编码:222062
电话号码:0518-85804002
传真号码:0518-85806524
网 址:http://www.cttg.com
健康咨询热线:4007885028