

核准日期：2012 年 12 月 31 日  
修改日期：2014 年 05 月 29 日  
修改日期：2015 年 04 月 16 日  
修改日期：2016 年 03 月 25 日  
修改日期：2017 年 01 月 16 日

## 盐酸纳美芬注射液说明书

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：盐酸纳美芬注射液

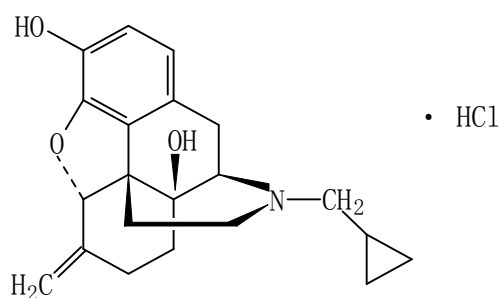
英文名称：Nalmefene Hydrochloride Injection

汉语拼音：Yansuan Nameifen Zhushuye

### 【成份】 本品主要成份为盐酸纳美芬

化学名称：17-环丙基甲基-4,5 $\alpha$ -环氧基-6-亚甲基吗喃-3,14-二醇盐酸盐。

化学结构式：



分子式：C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>·HCl

分子量：375.90

辅料：氯化钠、枸橼酸、枸橼酸钠、注射用水。

【性状】 本品为无色的澄明液体。

【适应症】用于完全或部分逆转阿片类药物的作用，包括由天然的或合成的阿片类药物引起的呼吸抑制。

【规格】 1ml：0.1mg（以 C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub> 计）

### 【用法用量】

纳美芬注射液一般为静注，也可肌注或皮下注射。

一般原则：

本品可通过剂量滴定逆转不期望的阿片类药物作用。因为不期望逆转痛觉缺失而引起危害或产生撤药反应，一旦达到了足够的逆转效果，就不应继续用药。

逆转术后阿片类药物抑制的推荐剂量：

使用 100  $\mu\text{g/ml}$  的剂量浓度，见表 1 的初始剂量。

术后使用纳美芬治疗的目的是为了逆转阿片类药物过度的抑制作用，而不是引起完全的逆转和急性疼痛。初始剂量为 0.25  $\mu\text{g/kg}$ ，2~5 分钟后可增加剂量 0.25  $\mu\text{g/kg}$ ，当达到了预期的阿片类药物逆转作用后立即停药。累积剂量大于 1.0  $\mu\text{g/kg}$  不会增加疗效。

表 1：逆转术后阿片类药物抑制作用的初始剂量

体重	纳美芬使用的 ml (100 $\mu\text{g/ml}$ 浓度)
50kg	0.125
60kg	0.150
70kg	0.175
80kg	0.200
90kg	0.225
100kg	0.250

对已知的心血管高危患者用药时，应将本品与氯化钠注射液或无菌注射用水按 1:1 的比例稀释,并使用 0.1  $\mu\text{g/kg}$  作为初始剂量和增加剂量。

对阿片类药物耐受或产生躯体依赖的患者：

纳美芬对阿片类药物耐受或躯体依赖的患者能引起急性戒断症状。在初次或持续用药时应密切观察这些患者是否出现戒断症状。至少应在 2~5 分钟后再次用药，以增加剂量达到最大疗效。

重复用药：

如果呼吸抑制复发，应再增加剂量来达到临床治疗效果，补充剂量应该采用静脉滴注的给药方式，以避免逆转作用过度。

#### 【不良反应】

对健康用药者，即使剂量达到推荐剂量的 15 倍或 15 倍以上，纳美芬的耐受性都很好、没有出现严重的不良反应。对少数患者，当本品的剂量超过推荐剂量时，纳美芬产生的症状显示出对内源性阿片类药物（例如以前报道的其它麻醉剂拮抗剂）作用的逆转。这些症状（如恶心、寒战、肌痛、烦躁不安、腹部痉挛和关节痛）常为一过性的且发生率低。

对术后或阿片类药物过量患者使用临床推荐剂量后出现预期的阿片类戒断症状，后来发现这些患者都使用过阿片类药物。使用纳美芬出现的戒断症状与使用其它阿片类拮抗剂出现的类似，术后低剂量用药出现的戒断症状是一过性的，对药物过量患者大剂量用药后出现的戒断症状持续时间长。

据报道术后使用纳美芬与使用生物等效剂量的纳洛酮出现心动过速和恶心的频率是相同的。当用药剂量只能部分逆转阿片类作用时这两种不良反应的发生率低，随着剂量的增加其发生率也随之增加。因此，推荐剂量为术后使用时不超过 1.0 μg/kg，治疗阿片类药物过量时不超过 1.5mg/70kg。根据国外临床试验文献，对纳美芬常见不良反应列表如下：

发生率超过 1%的常见不良反应（所有患者、所有临床病例）

不良反应	纳美芬（1127 例）	纳洛酮(369 例)	安慰剂（77 例）
恶心	18%	18%	6%
呕吐	9%	7%	4%
心动过速	5%	8%	-
高血压	5%	7%	-
术后痛	4%	4%	N/A
发烧	3%	4%	-
头晕	3%	4%	1%
头痛	1%	1%	4%
寒战	1%	1%	-
低血压	1%	1%	-
血管扩张	1%	1%	-

发生率低于 1%的不良反应

心血管系统：心动过缓、心律失常；

消化道：腹泻、口干；

神经系统：嗜睡、神经衰弱、激动、神经过敏、震颤、意识错乱、戒断症状、肌痉挛；

呼吸道：咽炎；

皮肤：瘙痒；

泌尿道：尿潴留。

在本品的使用剂量超过推荐剂量时，不良反应的发生率增高。

实验室结果：据报道对术后用药患者进行的研究中，磷酸肌酸激酶（CPK）值一过性增高，发生率为 0.5%。研究认为该值的增高与手术有关而与纳美芬的使用无关。使用纳美芬或纳洛酮的患者中有 0.3% 出现天门冬氨酸氨基转移酶（AST）增高。目前还不清楚该发现是否具有临床显著意义。在临床试验中未观察到纳美芬或纳洛酮引起的肝炎或肝损伤。

#### 【禁忌】

禁用于已知对本品过敏者。

#### 【注意事项】

##### 紧急使用纳美芬注射液

本品与其它同类药一样，不是治疗通气衰竭的主要手段。在大部分紧急情况下，应先建立人工气道、辅助通气、给氧和建立循环通道。

##### 复发呼吸抑制的危险

长期使用阿片类药物（如美沙酮和左- $\alpha$ -醋美沙朵（LAAM））可能延长呼吸抑制。因为受到麻醉剂、神经肌肉抑制剂和其它药物的作用影响，术后和药物过量后出现的呼吸抑制都很复杂。同时，纳美芬的作用时间较纳洛酮长，应提醒医生注意可能出现呼吸抑制的复发，即使在最初使用了足够的纳美芬治疗反应后也应注意。使用纳美芬治疗的患者应持续观察，直到医生认为患者复发呼吸抑制的发生率很低时。

##### 麻醉拮抗剂对心血管的危害

据报道，肺水肿、心血管异常、低血压、高血压、室性心动过速和室性纤颤与术后和紧急情况下使用阿片类抑制剂有关。在多数病例中，这些反应都是阿片类药物作用突然逆转引起的。

虽然纳美芬可安全地用于有心脏病史的患者，但对于心血管高危患者或使用了可能有心脏毒性药物的患者应慎用该类物质。

##### 戒断反应的危险

纳美芬像其它阿片类拮抗剂一样，会出现急性戒断反应症状。因此，在对阿片类药物出现躯体依赖或手术中使用了大剂量阿片类药物的患者用药时应格外谨慎。在术后草率或过量使用阿片类药物拮抗剂会引起高血压、心动过速、并增加处于心血管系统并发症高危状态患者的死亡率。

##### 对丁丙诺啡不完全的逆转作用

临床前试验证实 10mg/kg（人最大推荐剂量的 437 倍）纳美芬在动物模型中对丁丙诺啡能产生不完全的逆转作用。这是由于丁丙诺啡对阿片受体亲和力强，被置换的速度慢，因此纳美芬不能完全逆转丁丙诺啡的呼吸抑制作用。

#### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

在生殖试验中，对大鼠和兔子分别口服纳美芬 1200mg/m<sup>2</sup>/day 和 2400mg/m<sup>2</sup>/day，对兔子静注纳美芬 96mg/m<sup>2</sup>/day（人用剂量的 114 倍），未发现对生殖能力的影响和对胎儿的危害。不过，还未对妊娠妇女进行足够的相关对照试验。因为根据动物的生殖试验结果不能预测人类的反应，因此在确定必须使用本品时才用于妊娠患者。

纳美芬及其代谢物可分泌到大鼠乳汁中，在大量用药后 1 小时达到血药浓度的三倍，24 小时降低至血药浓度的一半。因为还没有相关的临床报道，因此在哺乳患者使用纳美芬时应注意。

#### 【儿童用药】

本品用于儿童患者的有效性和安全性尚未建立。

本品用于新生儿患者的有效性和安全性尚未建立。在一项临床前研究中，在整个母体泌乳期间，对大鼠幼崽皮下注射 205 mg/m<sup>2</sup>/day 的纳美芬并不产生不良事件。一项评估经动脉和静脉对动物给予纳美芬的刺激性的临床前研究显示，纳美芬无血管刺激性。

只有在治疗医师认为纳美芬的预期收益大于其风险时，才能（且仅限于）在新生儿复苏时使用。

#### 【老年用药】

对老年男性志愿者静注 0.5-2mg 纳美芬后，AUC<sub>0-inf</sub> 与剂量呈比例关系。静注 1mg 纳美芬后，年轻组（19-32 岁）和老年组（62-80 岁）在血浆清除率、表观分布容积或半衰期上无显著性差异。纳美芬在老年组的浓度要高些，因此表观中心分布容积降低（年轻组：3.9±1.1L/kg，老年组：2.8±1.1L/kg），降低程度与年龄相关。同时老年组纳美芬的最初血浆浓度一过性增高，因此需要考虑调整剂量。

#### 【药物相互作用】

在使用苯二氮卓类、吸入性麻醉剂、肌肉松弛剂和肌肉松弛拮抗剂后使用纳美芬会引起感觉缺失。本品还可用于门诊病人，用于有意识的镇静患者和多种药物过量使用的紧急情况。未观察到有害的药物相互作用。

临床前试验显示氟马西尼和纳美芬能诱发动物的癫痫发作。联用氟马西尼和纳美芬产生的癫痫发作比在啮齿动物试验中预计的少，因为单独使用药物就可达到预期的效果。根

据这些数据，不能预计联用这两种药物会产生不良反应，但应知道纳美芬与这类药物联用可能引起癫痫。

### 【药物过量】

在没有阿片受体激动剂的情况下，对健康志愿者静脉给予剂量高达 24mg 的纳美芬，不会产生严重不良反应，严重的症状或体征，也没有临床显著的实验室异常结果。像所有阿片受体拮抗剂一样，对阿片类药物有躯体依赖性的患者使用纳美芬，可以导致催促戒断反应，而且戒断反应引起的症状可能需要临床关注。对这些病例应该采用对症治疗和支持疗法。为了克服完全阻断，对接受阿片受体拮抗剂的患者给予大剂量的阿片类药物可以导致呼吸系统和循环系统的不良反应。

### 【药理毒理】

#### 药理作用

纳美芬为阿片拮抗剂，是纳曲酮的 6-亚甲基类似物。纳美芬能抑制或逆转阿片药物的呼吸抑制、镇静和低血压作用。药效学研究显示，在完全逆转剂量下纳美芬的作用持续时间长于纳洛酮。纳美芬无阿片激动活性，不产生呼吸抑制、致幻效应或瞳孔缩小。在无阿片激动剂存在时给予纳美芬未见药理学作用。

研究中未见纳美芬的耐受性、躯体依赖性 or 滥用倾向。在阿片依赖者中，纳美芬可产生急性戒断症状。

#### 毒理研究

致癌作用，致突变作用，对生殖力的损害。

纳美芬在 5 个细菌菌株的埃姆斯（Ames）试验和小鼠淋巴瘤测定中均无致突变活性。在小鼠微核试验与大鼠细胞形成骨髓分析中，均未观察到纳美芬的诱裂活性。然而，不存在外源性代谢活化作用时，纳美芬确实在人类淋巴细胞中期分析中显示微弱而显著的诱裂活性；存在外源性代谢活化作用时，纳美芬不显示这种致畸变活性。口服给予剂量多至 1200 mg/m<sup>2</sup>/day 的纳美芬并不影响大鼠的生殖力，繁殖性能以及后代存活率。

### 【药代动力学】

在静脉给药 0.5mg~2.0mg 情况下，纳美芬的药代动力学与剂量成比例。对成年男性志愿者静脉给予 1mg 纳美芬后的药代动力学参数列于表 2。

表 2: 成年男性静脉给予纳美芬 1mg 之后的药代动力学参数平均值（CV%）

参数	青年人，N=18	老年人，N=11
----	----------	----------

年龄	19-32	62-80
5 分钟时的 Cp(ng/mL)	3.7 (29)	5.8 (38)
Vdss (L/kg)	8.6 (19)	8.6 (29)
Vc (L/kg)	3.9 (29)	2.8 (41)
AUC <sub>0-inf</sub> (ng-hr/mL)	16.6 (27)	17.3 (14)
终末 T1/2 (hr)	10.8 (48)	9.4 (49)
血浆 Cl (L/hr/kg)	0.8 (23)	0.8 (18)

### 吸收

在 12 名男性志愿者身上，相对于静脉给药，肌注或皮下给予纳美芬的生物利用度是完全的。肌注与皮下给药的相对生物利用度分别为 101.5%±8.1% (均值±标准差) 与 99.7%±6.9%。纳美芬的主要给药方法是静脉推注。然而，如果不能建立静脉通路，纳美芬也可以通过肌注或皮下给药。在肌注与皮下给药后，纳美芬的血浆达峰时间分别为 2.3±1.1 小时与 1.5±1.2 小时。因此，在紧急状况下给予 1mg 纳美芬之后，可在 5~15 分钟之内达到治疗性血浆浓度。因为肌注与皮下给药的吸收速度的变动性较大，而且药效无法滴定，如果用这两种给药途径多次重复给药时要特别小心。

### 分布

经肠道外给予 1mg 纳美芬之后即迅速分布。在一项大脑受体占领研究中，1mg 纳美芬在给药后 5 分钟之内可以阻断 80% 以上的脑内阿片受体。中央室表观分布容积 (Vc) 与稳态表观分布容积 (Vdss) 分别为 3.9±1.1L/kg 与 8.6±1.7L/kg。超滤研究表明，在 0.1~0.2μg/mL 的浓度范围内，45% (CV4.1%) 的纳美芬与血浆蛋白结合。一项对纳美芬在人体分布的体外测定表明，67% (CV8.7%) 的纳美芬分布于红细胞中，另有 39% (CV6.4%) 分布于血浆中。在全血的额定浓度范围为 0.376~30 ng/mL 时，全血与血浆的浓度比为 1.3 (CV6.6%)。

### 代谢

纳美芬主要通过葡萄糖醛酸结合作用经肝脏代谢，并经尿液排泄。纳美芬也转化为极少量的 N-脱烷基化代谢产物。纳美芬葡萄糖醛酸结合物没有活性，而 N-脱烷基化代谢产物的药理学活性极小。<5% 的纳美芬以原形经尿液排泄。纳美芬剂量的 17% 经粪便排泄。一些受试者的血浆药物浓度-时间曲线提示，纳美芬经历肝肠循环。

### 排泄

对正常男性（年龄 19-32 岁）静脉给予 1mg 纳美芬之后，其血浆浓度呈双指数形式下降，而且其再分布半衰期与末端消除半衰期分别为  $41 \pm 34$  分钟与  $10.8 \pm 5.2$  小时。纳美芬的全身清除率为  $0.8 \pm 0.2 \text{ L/hr/kg}$ ，其肾脏清除率为  $0.08 \pm 0.04 \text{ L/hr/kg}$ 。

#### 特殊人群

##### 老年人

对老年男性受试者静脉给予 0.5~2mg 纳美芬之后，发现其  $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$  与剂量成正比。静脉给予 1mg 纳美芬之后，青年（19~32 岁）与老年（62~80 岁）男性受试者的血浆清除率、稳态分布容积与半衰期均无显著性差异。

中央室分布容积明显随年龄增大而减少（青年人： $3.9 \pm 1.1 \text{ L/kg}$ ，老年人： $2.8 \pm 1.1 \text{ L/kg}$ ），导致老年组纳美芬的初始浓度更大。老年人血浆纳美芬的初始浓度升高是一过性的，因此在老年组中不需要调整剂量。对老年人静脉给予 1mg 纳美芬之后，未发现临床不良事件。

##### 肝功能受损患者

患肝病的受试者（ $0.56 \pm 0.21 \text{ L/hr/kg}$ ）与配对的正常对照组（ $0.78 \pm 0.24 \text{ L/hr/kg}$ ）相比，其纳美芬的血浆清除率下降 28.3%。肝功能受损受试者的消除半衰期为  $11.9 \pm 2.0$  小时，比正常对照（ $10.2 \pm 2.2$  小时）有所升高。因为纳美芬用于急救治疗，所以不推荐对其进行剂量调整。

##### 肾功能受损的患者

患终末期肾病(ESRD)的人群与正常受试者( $0.79 \pm 0.24 \text{ L/hr/kg}$ )相比，其纳美芬的血浆清除率在透析间期( $0.57 \pm 0.20 \text{ L/hr/kg}$ )与透析期( $0.59 \pm 0.18 \text{ L/hr/kg}$ )分别下降 27%与 25%。ESRD 患者 ( $26.1 \pm 9.9$  小时)比正常受试者( $10.2 \pm 2.2$ )的消除半衰期延长。(见剂量和用法.)

##### 性别差异

目前尚无足够的药代动力学研究对“纳美芬的药代动力学是否存在性别差异”这一问题作出肯定判断。

**【贮藏】** 密闭，在凉暗处（避光并不超过  $20^{\circ}\text{C}$ ）保存。

**【包装】** 低硼硅玻璃安瓿，1 支/盒、5 支/盒、10 支/盒。

**【有效期】** 18 个月。

**【执行标准】** 《中国药典》2015 年版二部

**【批准文号】** 国药准字 H20120123

**【生产企业】**



企业名称：北京四环制药有限公司

地 址：北京市通州区张家湾镇广源西街 13 号

邮政编码：101113

电话号码：010—61563510

传真号码：010—61563510

网 址：[www.sihuanpharm.com](http://www.sihuanpharm.com)