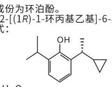
核准日期：2020年12月11日
修改日期：2021年09月17日
2021年12月29日
2022年03月08日
2022年03月16日
2022年09月16日
2022年10月27日
2023年07月03日

思舒宁®

环泊酚注射液说明书

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:环泊酚注射液
商品名称:思舒宁
英文名称:Ciprofol Injection
汉语拼音:Huanbofen Zhusheye
【成分】
本品活性成份为环泊酚。
化学名称:2-[(1R)-1-环丙基乙基]-6-异丙基苯酚
化学结构式:



分子式:$C_{17}H_{26}O$
分子量:204.31
辅料:大豆油(供注射用)、中链甘油三酸酯、精制蛋黄卵磷脂、油酸钠、甘油(供注射用)、依地酸二钠、氢氧化钠和注射用水。
【性状】
本品为白色或类白色的均匀乳状液体。
【适应证】
本品适用于:
●非气管插管的手术/操作中的镇静和麻醉
●全身麻醉诱导和维持
●重症监护期间机械通气时的镇静
【规格】
20ml:50mg
【用法用量】
本品只能在医院内或设备完善的门诊治疗室内使用,且必须由接受过麻醉或重症监护培训的医生来使用。
应持续监测患者的呼吸与循环功能(如心电图,血氧饱和度),并且气道维持、人工通气以及其他复苏设备应随时伸手可及。
非气管插管的手术/操作中的镇静和麻醉,不应由实施手术/操作的同一个医生来完成本品的给药。
应根据患者个体特征、诊疗情况及合并用药等情况,实行个体化给药。
可根据临床需要使用镇痛药。
剂量:
成年人:
非气管插管的手术/操作中的镇静和麻醉:
一般健康成年人,按体重(kg)计算,与镇痛药联用下,推荐首次负荷剂量不超过0.4mg/kg,给药时间不少于30秒。检查操作过程中根据患者的反应可以追加剂量,推荐每次追加剂量不超过0.15~0.2mg/kg,给药时间10秒,推荐每次追加间隔≥2分钟,每15分钟内追加次数不超过5次。
本品仅在纤维支气管镜诊疗、胃镜和结肠镜诊疗和妇科门诊手术患者中开展了临床试验(参见【临床试验】)。临床中将本品用于其他类型的非气管插管的手术/操作中的镇静和麻醉时,需充分考虑镇静深度需求的不同及患者特征的差异,谨慎给药。
全身麻醉诱导:
按体重(kg)计算,推荐首次负荷剂量不超过0.4mg/kg,给药时间30秒。建议缓慢静脉给药,同时观察患者的反应,直至临床体征表明诱导成功,如首次给药诱导未成功,可以进行追加,推荐每次追加剂量不超过0.2mg/kg,给药时间10秒,追加间隔约1分钟,通常追加次数不超过2次即可实现麻醉诱导。
全身麻醉维持:
按体重(kg)计算,持续输注给药,推荐起始剂量为0.8mg/kg/h,并根据患者的反应调整给药速率。通常0.4mg/kg/h~2.4mg/kg/h的给药速率范围能保持令人满意的麻醉效果。
重症监护期间机械通气时的镇静:
当作为对正在接受机械通气的重症监护病人的镇静药物使用时,建议持续输注本品。超过24小时持续输注的数据有限(10例);没有持续输注超过72小时的临床经验。一般成年人,按体重(kg)计算,推荐镇静负荷剂量不超过0.1mg/kg,给药时间约4min。推荐镇静维持起始剂量为0.3mg/kg/h,并根据患者的反应及镇静深度的改变,如:生命体征波动(如血压、心率有上升趋势)或患者反应调整给药速率,通常0.06mg/kg/h~0.8mg/kg/h的给药速率范围能保持令人满意的镇静效果。除输注外,如果需要快速加深镇静深度时可一次性注射0.05mg/kg。
儿童/青少年:
尚无本品用于18岁以下患者的临床研究资料。
老年人:
建议65岁及以上老年人从较低剂量开始缓慢给药(用于非气管插管的手术/操作中的镇静和麻醉或全身麻醉诱导和维持时,推荐从成年人剂量75%开始给药),可根据个体情况及时进行剂量调整,并在给药过程中密切监测生命体征。
肝功能不全患者:
目前尚无本品用于重度肝功能不全患者的临床研究资料。不建议本品用于重度肝功能不全患者,轻度和中度肝功能不全患者使用前需经临床医生进行获益风险评估,获益大于风险时才可应用,应用时注意肝功能的变化,控制不良风险。
肾功能不全患者:
目前尚无本品用于重度肾功能不全患者或需要透析肾损伤患者的临床研究资料。不建议本品用于重度肾功能不全患者,轻度和中度肾功能不全患者使用前需经临床医生进行获益风险评估,获益大于风险时才可应用,应用时注意肾功能的变化,控制不良风险。
用法:
推荐在非稀释条件下静脉注射本品。
使用前应摇动混匀。只能使用乳液均匀和容器未损坏的产品。使用前,应使用酒精棉或酒精棉签清洁安瓿颈部。本品是一种不含防腐剂的脂肪乳剂,利于微生物生长。打开安瓿后,应立即抽入无菌注射器或给药装置内,并迅速开始给药。打开使用后的安瓿必须废弃。
本品不得通过微生物过滤器给药。注射本品的注射器不应连续使用超过12小时,注射完成后(最迟不超过12小时),应弃去剩余的药品和注射器。
稀释剂相容性:本品分别与0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液或乳酸钠林格注射液按体积比1:1混合后6小时内稳定。
【不良反应】
以下描述了在临床研究中观察到的判断为可能由本品引起的不良反应及其近似的发生率。由于临床研究是在各种不同条件下进行的,在一个临床研究中观察到的不良反应的发生率不能与另一个临床研究观察到的不良反应发生率直接比较,也可能不能反映临床实践中的实际发生率。
安全性特征总结:
非气管插管的手术/操作中的镇静和麻醉
本品用于非气管插管的手术/操作中的镇静和麻醉的安全性数据来自于1项接受纤维支气管镜诊疗受试者、3项接受胃镜或结肠镜检查受试者和1项接受妇科门诊手术受试者的临床研究,这5项研究共计476例受试者接受了本品给药,372例受试者接受丙泊酚给药。这5项研究中,本品均未发生重度及以上的不良反应,亦未见严重不良反应和因不良反应提前退出研究的情况发生。
本品在临床推荐剂量下的135例接受纤维支气管镜诊疗受试者所有级别不良反应发生率为37.0%,丙泊酚组70.5%;本品在临床推荐剂量下的185例接受胃镜和结肠镜检查受试者所有级别不良反应发生率为34.6%,丙泊酚组64.0%;本品在临床推荐剂量下的90例接受妇科门诊手术受试者所有级别不良反应发生率为27.8%,丙泊酚组79.5%。
表1列出了本品推荐剂量下用于纤维支气管镜诊疗镇静/麻醉时的各系统不良反应发生情况。

表1 本品推荐剂量下用于纤维支气管镜诊疗镇静/麻醉时的各系统不良反应发生情况

不良反应名称	环泊酚0.4mg/kg N=135	丙泊酚2.0mg/kg N=132
十分常见(≥10%)		
血管与淋巴管类疾病		
低血压	22.7%	28.0%
常见(1%~10%,含1%)		
全身性疾病及给药部位不良反应		
注射部位痛	4.4%	39.4%
呼吸系统、胸及纵膈疾病		
缺氧	5.9%	2.3%
各类检查		
血胆红素升高	1.5%	2.3%
心脏器官疾病		
心动过缓[1]	7.4%	8.3%
各类神经系统疾病		
嗜睡	1.5%	2.3%
头晕	4.4%	6.1%
偶见(0.1%~1%,含0.1%)		
皮肤及皮下组织类疾病		
皮疹	0.7%	0

以下术语代表描述某种病症的一组相关事件,而不是单一事件:
1:心动过缓包括窦性心动过缓和心动过缓
表2列出了本品推荐剂量下用于结肠镜和胃镜检查镇静时的各系统不良反应发生情况。

表2 本品推荐剂量下用于结肠镜和胃镜检查镇静时的各系统不良反应发生情况

不良反应名称	环泊酚0.4mg/kg N=185	丙泊酚1.5和2.0mg/kg N=186
十分常见(≥10%)		
血管与淋巴管类疾病		
低血压	13.0%	10.2%
常见(1%~10%,含1%)		
全身性疾病及给药部位不良反应		
注射部位痛	5.9%	50.5%
呼吸系统、胸及纵膈疾病		
呼吸暂停	1.1%	7.0%
呼吸抑制[1]	3.2%	4.8%
缺氧	3.8%	4.8%
各类神经系统疾病		
头晕	3.8%	6.5%
各类检查		
血胆红素升高[2]	2.2%	1.1%
心电图QT间期延长	1.6%	1.1%
心脏器官疾病		
心动过缓[3]	2.7%	1.6%
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病		
肌肉抽搐	1.1%	0
偶见(0.1%~1%,含0.1%)		
呼吸系统、胸及纵膈疾病		
气管阻塞	0.5%	1.1%
呃逆	0.5%	0
各类神经系统疾病		
嗜睡	0.5%	0
各类检查		
丙氨酸氨基转移酶升高	0.5%	0.5%
红细胞计数下降	0.5%	0
尿沉渣检出	0.5%	1.1%
尿蛋白检出	0.5%	1.6%
尿红细胞阳性	0.5%	0
血红蛋白降低	0.5%	0
总胆汁酸增加	0.5%	0
精神病类		
情感易变	0.5%	0
胃肠系统疾病		
呕吐	0.5%	0

以下术语代表描述某种病症的一组相关事件,而不是单一事件:
1:呼吸抑制包括呼吸抑制和呼吸运动障碍
2:血胆红素升高包括血胆红素升高和血结合胆红素升高
3:心动过缓包括窦性心动过缓和心动过缓
表3列出了本品推荐剂量下用于妇科门诊手术的镇静及麻醉时的各系统不良反应发生情况。

表3 本品推荐剂量下用于妇科门诊手术的镇静及麻醉时的各系统不良反应发生情况

不良反应名称	环泊酚0.4mg/kg N=90	丙泊酚2.0mg/kg N=44
常见(1%~10%,含1%)		
全身性疾病及给药部位各种反应		
注射部位痛	6.7%	61.4%
呼吸系统、胸及纵膈疾病		
呼吸抑制	6.7%	9.1%
缺氧	3.3%	15.9%
呼吸暂停	1.1%	6.8%
呼吸急促	0	2.3%
血管与淋巴管类疾病		
低血压	5.6%	6.8%
各类神经系统疾病		
头晕	5.6%	2.3%
心脏器官疾病		
心动过缓	3.3%	2.3%
皮肤及皮下组织类疾病		
皮疹	2.2%	0
荨麻疹	0	2.3%

全身麻醉诱导
本品用于全身麻醉诱导的安全性数据来自于2项接受择期手术全身麻醉诱导受试者的临床研究,这2项研究共计156例受试者接受了本品给药,129例受试者接受丙泊酚给药。这2项研究均未发生严重不良反应和因不良反应提前退出研究的情况。本品在156例接受择期手术全身麻醉诱导受试者所有级别不良反应发生率为59.6%,丙泊酚组69.0%。
表4列出了在I期(给药剂量:环泊酚为0.3~0.5mg/kg,丙泊酚为2.0~2.5mg/kg)和III期(给药剂量:环泊酚为0.4mg/kg,丙泊酚为2.0mg/kg)临床研究中本品用于择期手术全身麻醉诱导时的各系统不良反应发生情况。

表4 本品用于择期手术全身麻醉诱导时的各系统不良反应发生情况

不良反应名称	环泊酚0.3~0.5mg/kg N=156	丙泊酚2.0~2.5mg/kg N=129
十分常见(≥10%)		
血管与淋巴管类疾病		
低血压[1]	38.5%	41.9%
心脏器官疾病		
心动过缓[2]	16.7%	17.1%
常见(1%~10%,含1%)		
全身性疾病及给药部位各种反应		
注射部位痛	7.7%	20.2%
呼吸系统、胸及纵膈疾病		
缺氧	1.3%	0.8%
各类检查		
心电图QT间期延长	6.4%	4.7%
血压升高	1.9%	1.6%
心脏器官疾病		
室性期外收缩	1.3%	0
胃肠系统疾病		
呕吐	1.3%	0
偶见(0.1%~1%,含0.1%)		
各类神经系统疾病		
头晕	0.6%	0
肌阵挛	0.6%	0
皮肤及皮下组织类疾病		
荨麻疹	0.6%	0
生殖系统及乳腺疾病		
阴茎异常勃起	0.6%	0
各类损伤、中毒及手术并发症		
麻醉剂气道并发症	0.6%	0
各类检查		
血葡萄糖升高	0.6%	0
全身性疾病及给药部位各种反应		
寒战	0.6%	0

以下术语代表描述某种病症的一组相关事件,而不是单一事件:
1:低血压包括低血压、操作性低血压、血压降低
2:心动过缓包括心动过缓、窦性心动过缓、心率降低
3:缺氧包括缺氧和血氧饱和度降低
全身麻醉诱导和维持
本品用于全身麻醉诱导和维持的安全性数据来自于2项接受择期手术全身麻醉诱导与维持受试者的临床研究,这2项研究共计116例受试者接受了本品诱导与维持给药,52例受试者接受丙泊酚诱导与维持给药。这两项研究均未发生严重不良反应和因不良反应提前退出研究的情况。本品在接受择期手术全身麻醉诱导与维持受试者所有级别不良反应发生率为62.1%(72/116),丙泊酚组为67.3%(35/52)。
表5列出了本品用于择期手术全身麻醉诱导和维持时的各系统不良反应发生情况。

表5 本品用于择期手术全身麻醉诱导和维持时的各系统不良反应发生情况

不良反应名称	环泊酚 N=116	丙泊酚 N=52
十分常见(≥10%)		
血管与淋巴管类疾病	39.7%	46.2%
低血压	39.7%	46.2%
心脏器官疾病	24.1%	23.1%
心动过缓[1]	24.1%	23.1%
常见(1%~10%,含1%)		
全身性疾病及给药部位各种反应	6.0%	17.3%
注射部位痛	6.0%	17.3%
皮肤及皮下组织类疾病	2.6%	0
皮疹	2.6%	0
各类检查	1.7%	1.9%
天门冬氨酸氨基转移酶升高	1.7%	1.9%
呼吸系统、胸及纵膈疾病	1.7%	0
缺氧	1.7%	0
偶见(0.1%~1%,含0.1%)		
各类检查	2.6%	3.8%
丙氨酸氨基转移酶升高	0.9%	1.9%
心电图QT间期延长	0.9%	1.9%
血甘油三酯升高	0.9%	0

以下术语代表描述某种病症的一组相关事件,而不是单一事件:
1:心动过缓包括窦性心动过缓和心动过缓。
重症监护期间机械通气时的镇静
本品用于重症监护期间机械通气时的镇静的安全性数据来自于2项在ICU接受机械通气镇静时长6h~24h和1项镇静时长3~5天受试者的临床研究,这3项研究中共计126例受试者接受了本品给药,68例受试者接受丙泊酚给药。这3项研究均未发生严重不良反应。
临床推荐剂量下,本品在116例ICU接受机械通气镇静时长6h~24h的受试者中所有级别不良反应发生率为20.7%,丙泊酚组为34.5%。
表6列出了本品用于重症监护期间机械通气时的镇静(6h~24h)各系统不良反应的发生情况。

表6 本品用于重症监护期间机械通气时的镇静(6h~24h)各系统不良反应发生情况

不良反应名称	环泊酚组(N=116)	丙泊酚组(N=58)
十分常见(≥10%)		
血管与淋巴管类疾病		
低血压	17.2%	29.3%
常见(1%~10%,含1%)		
心脏器官疾病		
心动过缓	2.6%	3.4%
代谢及营养类疾病		
高甘油三酯血症	2.6%	1.7%
偶见(0.1%~1%,含0.1%)		
呼吸系统、胸及纵膈疾病		
呼吸抑制	0.9%	3.4%
皮肤及皮下组织类疾病		
过敏性皮炎	0.9%	0
心脏器官疾病		
房颤	0.9%	0

本品在临床推荐剂量下的10例在ICU接受机械通气镇静3~5天受试者中所有级别不良反应发生率为50.0%,丙泊酚组为80.0%。两组不良反应为(本品组vs丙泊酚组):低血压(3例 vs 3例)、高甘油三酯血症(0例 vs 4例)、不稳定血压(0例 vs 1例)、高血压(0例 vs 1例)、低钙血症(0例 vs 1例)、血肌酸磷酸激酶升高(1例 vs 0例)、心动过缓(2例 vs 1例)、呼吸抑制(0例 vs 1例)和迷走(0例 vs 1例)。
以上不良反应术语代表描述某种病症的一组相关事件,而不是单一事件:心动过缓包括窦性心动过缓和心动过缓,低血压包括低血压和血压降低,高甘油三酯血症包括高甘油三酯血症和血甘油三酯升高。

重点关注不良反应
重点关注不良反应信息来自于上述1项与丙泊酚对照的纤维支气管镜诊疗研究、3项与丙泊酚对照的结肠镜和胃镜检查研究、1项与丙泊酚对照的妇科门诊手术研究、2项与丙泊酚对照的择期手术全身麻醉诱导研究和2项与丙泊酚对照的择期手术全身麻醉诱导与维持研究、2项与丙泊酚对照的重症监护期间机械通气时的镇静研究(镇静时长6~24h)、1项与丙泊酚对照的重症监护期间机械通气时的镇静研究(镇静时长3~5天)。常见的重点关注不良反应(发生率≥1%)包括低血压、心动过缓、呼吸暂停、呼吸抑制、缺氧和注射部位痛。
1)低血压
本品在推荐剂量下单次静脉注射可见一过性低血压,持续静脉输注用于麻醉维持或镇静维持时也可见低血压;严重程度绝大部分均为轻中度,无需处理自行恢复,或在使用麻黄碱或间羟胺等升压药物或是加快补液后迅速恢复。
2)心动过缓
本品在推荐剂量下单次静脉注射可见一过性心动过缓,持续静脉输注用于麻醉维持或镇静维持时也可见心率降低;严重程度均为轻中度,无重度发生,无需处理自行恢复,或是在使用阿托品或盐酸异丙肾上腺素后迅速恢复。
3)呼吸抑制和呼吸暂停
在1项纤维支气管镜诊疗研究中,因患者诊疗全程使用麻醉机补氧或控制通气,本品未发生与药物相关的呼吸抑制和呼吸暂停,但需要注意的是,在没有外部呼吸支持设备控制通气的情况下,仍可能发生呼吸抑制或呼吸暂停,应全程密切监测患者的呼吸,必要时予以补氧等治疗。
在3项结肠镜和胃镜检查研究中,本品在推荐剂量下可见一过性呼吸抑制,部分受试者发生呼吸暂停,严重程度均为轻度,无重度发生;无需处理自行恢复,或是轻拍下颌或按压胸廓处理后恢复。
在1项妇科门诊手术研究中,本品在推荐剂量下可见一过性呼吸抑制和呼吸暂停,严重程度均为轻度,无重度发生,无需处理自行恢复,或是轻拍下颌或经呼吸囊辅助呼吸处理恢复。
在2项择期手术全身麻醉诱导和2项择期手术全身麻醉诱导与维持研究中,因患者全程使用气管插管通气,本品未发生与药物相关的呼吸抑制和呼吸暂停,但需要注意的是,在没有外部机械通气的情况下,仍可能发生呼吸抑制或呼吸暂停,应全程密切监测患者的呼吸,必要时予以补氧等治疗。
在3项重症监护期间机械通气时的镇静研究中,因患者全程使用气管插管机械通气,本品偶发一过性呼吸抑制,严重程度均为轻中度,无重度发生,无需处理自行恢复,或是更改呼吸机模式为同步间歇指令通气(SIMV)处理后恢复。需要注意的是,即使在外部机械通气的情况下,也应全程密切监测患者的呼吸,必要时予以补氧等治疗或更改呼吸机模式。
4)缺氧
本品在推荐剂量下可见一过性缺氧(血氧饱和度低于90%),严重程度均为轻中度,无重度发生,无需处理自行恢复或补氧治疗处理后恢复。
在3项重症监护期间机械通气时的镇静研究中,因患者全程使用气管插管机械通气,本品未发生与药物相关的缺氧,但需要注意的是,在没有外部机械通气的情况下,仍可能发生缺氧,应全程密切监测患者的呼吸,必要时予以补氧等治疗。
5)注射部位痛
在1项纤维支气管镜诊疗、3项结肠镜和胃镜检查和1项妇科门诊手术研究中,本品在推荐剂量下可见一过性注射部位痛,发生率分别为4.4%(6/135)、5.9%(11/185)和6.7%(6/90),丙泊酚组发生率为39.4%(52/132)、50.5%(94/186)和61.4%(27/44),均无需处理自行恢复。
在接受择期手术全身麻醉诱导与维持研究中,本品可见一过性注射部位痛,发生率为7.7~8.1%(12/156,7/86),丙泊酚组发生率为20.2~21.4%(26/129,9/42),均无需处理自行恢复。
【禁忌】
已知对本品中任何成份过敏者禁用。
对大豆过敏者禁用。
【注意事项】
1.本品只能在医院内或设备完善的门诊治疗室内使用,且必须由接受过麻醉或重症监护培训的医生来使用。
2.非气管插管的手术/操作中的镇静和麻醉,不应由实施诊断性操作或手术的同一个医生来完成本品的给药。
3.本品使用过程中,应确保对患者进行适当的连续监测,注意观察患者是否出现血压降低、心率下降、呼吸抑制或血氧饱和度下降的早期迹象。如果发生这些早期迹象,需采取措施及时处理。
4.衰弱及老年患者,心脏、肝脏或肾脏受损患者,有低血容量或癫痫病史的患者,以及ASAIII-IV级患者应谨慎给药,给药速度酌情减慢。晚期心力衰竭或其他重度心肌病患者不应使用本品。应告知患者可能对母体和胎儿产生的危害。
5.癫痫患者使用本品可能增加癫痫的风险。癫痫患者给药之前,应检查有无抗癫痫治疗。
6.在离院或离开ICU之前需要保证充足的观察时间,以确认患者已经由镇静/麻醉状态中完全恢复,患者脱离监护的要求需遵循相应的医疗规范。
7.使用本品可能导致头晕和嗜睡,并可能因此引起反应能力的下降。因此,对驾驶或操作机械能力可能有一定影响,需要特别谨慎,并告诫患者。
8.医师应根据本品的作用、诊疗情况、合并用药、患者的年龄和身体条件等,给予是否可以使用其他的镇静类药物(例如苯二氮䓬类药物,阿片类药物)和酒精的适当建议。
9.环泊酚的清除率是肝脏血流量依赖性的,因此伴随使用减少心输出量的药物时,可导致肝脏血流量下降,可能会降低环泊酚的清除率。
10.在给予本品前,应充对重要脏器功能不全和血容量不足进行纠正。
11.由于重度肥胖患者的剂量较高,应考虑血流动力学效应对心血管系统造成的风险。
12.长期酗酒及吸毒人群谨慎使用本品。
13.在临床使用时,特别是在连续输注期间使用输液泵进行输液参数设定时应考虑到发生给药差错的可能性。
【孕妇及哺乳期妇女用药】
本品尚未开展孕妇及哺乳期妇女用药的研究。
仅在对母体及胎儿的潜在获益大于风险时才可以考虑使用本品。应告知患者可能对母体和胎儿产生的危害。
尚不清楚本品是否经人乳汁排泄,对新生儿的安全性尚不明确。鉴于许多药物都经乳汁排泄,建议哺乳期妇女在使用本品期间停止母乳喂养。
【儿童用药】
尚无本品用于18岁以下患者的临床研究资料。
【老年用药】
本品在1项III期试验纳入了15例接受纤维支气管镜诊疗的65-79岁老年人,在1项III期试验中纳入了11例接受结肠镜检查的65-70岁老年人,试验中老年人平均给药剂量是18~-64岁青中年人的75%。试验结果显示,老年人使用75%青中年人的剂量,与青中年人可以达到相当的镇静/麻醉效果,表现在纤维支气管镜诊疗成功率和结肠镜检查成功率、插镜时长、完全苏醒时长和追加次数结果接近,且安全性特征也未见明显差异。
本品在ICU接受机械通气镇静时长6~-24h受试者III期和III期临床研究,以及镇静时长3~-5天受试者的临床研究中,共纳入了38例65~-79岁老年人。老年人与青中年人在给与相同剂量环泊酚时可达到相似的镇静效果和安全性特征。
【药物相互作用】
本品与其他麻醉剂、镇静催眠药物合并使用时可能导致各自药理作用的增强,可能需要降低剂量。
本品已经用于纤维支气管镜诊疗镇静麻醉、消化内镜检查镇静麻醉、妇科门诊手术镇静及麻醉、全身麻醉诱导及全身麻醉诱导与维持、重症监护期间机械通气时的镇静的临床研究,并与临床常用的术前用药、神经-肌肉阻滞剂、吸入麻醉剂及镇痛药合用,未发生任何药理学上的配伍禁忌。
以下是已经完成临床相互作用研究的结果:
本品代谢途径与丙泊酚类似,主要由葡萄糖醛酸转移酶(UGT)进行Ⅱ相结合反应,生成原形葡萄糖醛酸结合物,部分经Ⅰ相氧化代谢(注意CYP2B6)后生成单氧化葡萄糖醛酸结合物,已有临床试验表明,本品与CYP2B6诱导剂利福平或CYP 2B6抑制剂伏立康唑联用时,不会对本品暴露水平(血浆浓度曲线下面积AUC和达峰浓度C_{max})及药效动力学产生具有临床意义的影响。
在纤维支气管镜诊疗患者III期研究中,进行了本品与镇静/麻醉前镇痛药舒芬太尼联用的剂量探索和确证研究,本品推荐剂量0.4mg/kg与舒芬太尼0.2ug/kg联用可以为纤维支气管镜诊疗患者提供满意的镇静/麻醉和镇痛效果,且安全性良好。
在结肠镜和胃镜检查患者Ⅱ期和Ⅲ期研究中,进行了本品与镇静/麻醉前镇痛药舒芬太尼联用的剂量探索和确证研究,本品推荐剂量0.4mg/kg与舒芬太尼50ug联用可以为胃肠镜检查患者提供满意的镇静/麻醉和镇痛效果,且安全性良好。
在妇科门诊手术患者Ⅲ期研究中,进行了本品与镇静/麻醉前镇痛药舒芬太尼联用的剂量探索和确证研究,本品推荐剂量0.4mg/kg与舒芬太尼50ug联用可以为妇科门诊手术患者提供满意的镇静/麻醉和镇痛效果,且安全性良好。
在全麻诱导患者Ⅱ期和Ⅲ期研究中,进行了本品与术前用药(舒芬太尼、咪达唑仑),以及与术中其他吸入麻醉剂、镇痛药、肌松药联用的疗效和安全性研究,未发生任何药理学上的配伍禁忌,可以为手术患者提供满意的麻醉诱导效果,且安全性良好。
在全麻诱导与维持患者Ⅱ期和Ⅲ期研究中,进行了本品与术前用药(舒芬太尼、咪达唑仑),以及与术中镇痛药和肌松药联用的疗效和安全性研究,未发生任何药理学上的配伍禁忌,可以为手术患者提供满意的麻醉诱导与维持效果,且安全性良好。
在重症监护期间机械通气时的镇静患者Ⅱ期和Ⅲ期研究中,进行了本品与镇痛药瑞芬太尼联用的疗效和安全性研究,未发生任何药理学上的配伍禁忌,可以为ICU接受机械通气患者提供满意的镇静效果,且安全性良好。
【药物过量】
截至目前,有8例受试者发生药物过量。
1例老年结肠镜检查受试者发生给药过量,计划给药剂量0.375mg/kg,因随机年龄分组错误导致实际给药剂量0.5mg/kg,该患者除发生1次注射部位痛外,未发生任何其他不良事件;
4例择期手术受试者麻醉维持期间因注射泵故障和给药剂量设置错误原因发生药物过量,1例受试者给药速率为预设剂量的60倍,持续22分钟31秒,受试者出现血压下降,给予对症治疗后恢复;其他3例受试者麻醉期间未发生与生命体征相关的不良事件,分别为:1例受试者以预设给药速率的100余倍持续输注40秒、1例给药速率为预设剂量的60倍持续输注33分钟和1例给药速率为预设剂量的5倍持续输注7秒。
3例接受机械通气的ICU受试者因输液泵操作错误原因发生药物过量,包括1例受试者输液泵体重设置错误,实际体重73kg,输液泵设置为80kg,给药剂量以80kg计算,受试者未发生与生命体征相关的不良事件;1例受试者计划负荷剂量给药速率为9ml/h,但由于操作错误,实际负荷剂量给药速率为600ml/h,导致药物过量2min出现血压下降,在暂停用药并采取对症治疗后恢复;1例受试者因操作失误,重复输注两次负荷剂量,导致药物过量出现血压下降,在减量给药剂量后恢复。
在III期健康受试者剂量递增研究中的最大给药剂量为0.9mg/kg,此剂量下麻醉水平较深,但未达到研究终止标准,该剂量组的呼吸暂停发生率增高(60%,6/10),且多为中度,经人工正压通气后可迅速恢复,未发现对血液动力学的影响。
虽然目前临床研究中未发生药物过量引起的严重不良反应,但鉴于药物过量可能引起心血管和呼吸抑制,呼吸抑制可以用人工通气治疗,心血管抑制可能需要放低患者的头部,或给予扩容和升压药。
【临床试验】
在一项多中心、随机、双盲、丙泊酚平行对照的III期临床试验中,受试者为ASA分级I-II级,年龄18-79岁接受纤维支气管镜诊疗的患者,共267例受试者完成试验,本品组135例,丙泊酚组132例。本品给药方式为静脉注射,负荷剂量给药后,按需追加剂量。本品负荷剂量为0.4mg/kg,给药时间30秒,检查过程中需观察患者的反应,如患者出现麻醉变浅表现(如体动、静脉、言语等)可以进行追加,追加剂量为0.15mg/kg,给药时间10秒,每次追加间隔时间需≥2分钟。丙泊酚负荷剂量为2.0mg/kg,追加剂量为0.75mg/kg。老年受试者给药剂量为中青年75%,即负荷剂量为0.3mg/kg,追加剂量为0.12mg/kg。诊疗成功需同时满足以下两个条件:1.完成纤支镜诊疗;2.未使用替代镇静/麻醉药物,即从首次开始给研究药物到完成纤支镜诊疗期间的任何15min内给研究药物次数≤5次。试验结果显示:绝大多数受试者在给予负荷剂量后MOAA/S评分迅速降至1分及以下。FAS集中,环泊酚组与丙泊酚组纤维支气管镜诊疗成功率均为100%,支气管镜诊疗成功率差为95%CI为0.00%(-2.8%,2.8%);PPS集中,环泊酚组与丙泊酚组纤维支气管镜诊疗成功率均为100%,支气管镜诊疗成功率差为95%CI为0.00%(-2.8%,2.8%)。

表7临床试验中使用的MOAA/S分级

级别	具体描述
5 级	完全清醒,对正常音调呼名的应答反应正常
4 级	对正常音调呼名的应答反应迟钝
3 级	对反复大声的呼名有应答反应
2 级	对轻度刺激或摇晃有反应
1 级	对挤压斜方肌有反应(包括主动性和反射性撤回)
0 级	对疼痛性刺激无反应(挤压斜方肌)

在一项多中心、随机、双盲、丙泊酚平行对照的III期临床试验中,受试者为ASA分级I-II级,年龄18-64岁接受结肠镜或胃镜检查的患者,共289例受试者完成试验,本品组144例,丙泊酚组145例。本品给药方式为静脉注射,负荷剂量给药后,按需追加剂量。本品负荷剂量为0.4mg/kg,给药时间30秒,检查过程中需观察患者的反应,如患者出现麻醉变浅表现(如体动、静脉、言语等)可以进行追加,追加剂量为0.2mg/kg,给药时间10秒,每次追加间隔时间需≥2分钟。丙泊酚负荷剂量为1.5mg/kg,追加剂量为0.75mg/kg。诊疗成功需同时满足以下两个条件:1.完成结肠镜诊疗;2.未使用替代镇静/麻醉药物,即从首次开始给研究药物到完成结肠镜诊疗期间的任何15min内给研究药物次数≤5次。试验结果显示:绝大多数受试者在给予负荷剂量后MOAA/S评分迅速降至1分及以下。FAS集中,环泊酚组与丙泊酚组结肠镜检查成功率均为100%,支气管镜诊疗成功率差为95%CI为0.00%(-2.8%,2.8%);PPS集中,环泊酚组与丙泊酚组结肠镜检查成功率均为100%,支气管镜诊疗成功率差为95%CI为0.00%(-2.8%,2.8%)。

表8 RASS镇静程度评估表

分值	镇静程度	临床表现
+4	有攻击性	非常有攻击性,暴力倾向,对医务人员造成伤害
+3	非常躁动	非常躁动,拔出各种导管
+2	躁动焦虑	身体激烈移动,无法配合呼吸机
+1	不安焦虑	焦虑紧张,但身体活动不剧烈
0	清醒平静	清醒自然状态
-1	昏昏欲睡	没有完全清醒,声音刺激后有眼神接触,可保持清醒超过 10s
-2	轻度镇静	声音刺激后能清醒,有眼神接触,＜10s
-3	中度镇静	声音刺激后能睁眼,但无眼神接触
-4	深度镇静	声音刺激后无反应,但疼痛刺激后能睁眼或运动
-5	不可唤醒	对声音及疼痛刺激均无反应

【药理毒理】
药理作用
环泊酚是一种静脉全麻药。与其他静脉全麻药一样,环泊酚的作用机制尚不清楚,但被认为是通过配体门控的GABA受体对神经递质GABA的抑制功能进行正向调控而产生麻醉作用。体外试验显示环泊酚为GABA受体激动剂。
毒理研究
遗传毒性:
环泊酚在Ames试验、中国仓鼠肺成纤维细胞染色体畸变试验和小鼠体内骨髓微核试验中结果均为阴性。
生殖毒性:
大鼠生育力与早期胚胎发育毒性试验中,雄性大鼠自交配前4周至完成交配,雌性大鼠自交配前2周至妊娠第6天,每日静脉注射给予环泊酚1.2、2.5、5.0mg/kg[以基露星(AUC)计,为人首次负荷剂量0.4mg/kg的50、1.06、2.30倍(雄鼠)和0.31、0.80、1.93倍(雌鼠)],对生育力未见影响,2、5.5.0mg/kg可引起母体胎盘增加、着床后丢失率增加以及活胎率、平均活胎数减少,子宫连胎重降低,5.0 mg/kg还可引起着床前丢失率增加,这些影响被认为是药理作用的继发作用。
胚胎-胎仔发育毒性试验中,大鼠于妊娠第6~15天静脉注射给予环泊酚1、2、2.5、5.0mg/kg(以AUC计,为人首次负荷剂量0.4mg/kg的0.44、1.12、2.42倍),受个妊娠第6~18天静脉注射给予环泊酚0.75、1.5、3.0mg/kg(以AUC计,为人首次负荷剂量0.4mg/kg的0.03、0.09、0.28倍),除母体动物见药理作用相关的麻醉作用外,未见对胚胎-胎仔发育的影响。
大鼠围产期发育毒性试验中,大鼠自妊娠第6天至哺乳期第21天静脉注射给予环泊酚1、2、2.5、5.0mg/kg(以体表面积计,相当于人首次负荷剂量0.4mg/kg的0.5、1.26倍)剂量,对F0代健康状况、分娩、哺乳和F1代仔鼠生长发育、神经行为发育和生殖能力及F2代仔鼠存活未见明显毒性。给药后30分钟~1小时,母鼠乳汁以及血浆中可检测到环泊酚,F1