

Source : USFDA

Disclaimer : Document presented by [www.911GlobalMeds.com](http://www.911GlobalMeds.com)



Express Medicine Shipments, Globally!

FOR PUBLIC INTEREST & INFORMATION ONLY.  
NO BRAND OR GENERIC MEDICINE IS BEING PROMOTED  
FOR SALES FROM THE CONTENT OF THIS DOCUMENT.

## VAPRISOL®

(盐酸考尼伐坦注射液)

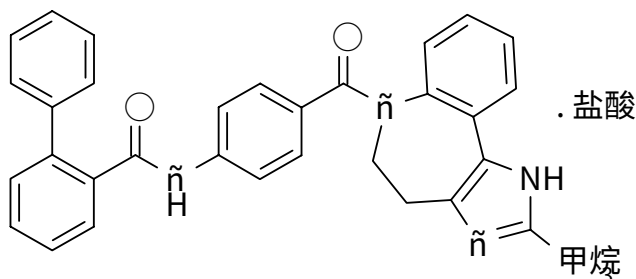
### 描述

VAPRISOL®(conivaptan hydrochloride injection) 是精氨酸加压素 (AVP) V 的非肽类双重拮抗剂<sub>1A</sub>和 V<sub>2</sub>受体。

盐酸考尼伐坦化学上是[1,1'-联苯]-2-甲酰胺，

*trans*-[4-[(4,5-二氢-2-甲基咪唑[4,5-*d*][1]苯扎西平-6(1*H*)-基)羰基]苯基]-，单盐酸盐，分子量为 535.04，分子式 C<sub>32</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> · 盐酸。

盐酸考尼伐坦的结构式为：



盐酸考尼伐坦是一种白色至灰白色或淡橙白色粉末，极微溶于水（0.15 mg/mL，23°C）。盐酸考尼伐坦注射液以安瓿瓶中的无菌液体形式提供。每个安瓿将提供 20 mg 盐酸考尼伐坦、1.2 g 丙二醇、0.4 g 乙醇和注射用水，添加适量乳酸以将 pH 调节至 3.0。

## 药效学

Conivaptan hydrochloride 是一种双重 AVP 拮抗剂，对人 V<sub>1A</sub> 和 V<sub>2</sub> 体外受体。循环血液中的 AVP 水平对于调节水和电解质平衡至关重要，通常在正常血容量和高血容量低钠血症中升高。AVP 效应通过 V 介导<sub>2</sub>受体，其在功能上与肾集合管顶膜中的水通道蛋白通道偶联。这些受体有助于将血浆渗透压维持在正常范围内。盐酸考尼伐坦治疗低钠血症的主要药效学作用是通过其 V<sub>2</sub>拮抗 AVP 在肾集合管中的作用，这种作用导致积水或游离水的排泄。盐酸考尼伐坦的药效学作用包括增加游离水排泄（即有效水清除率[EWC]），通常伴随净体液流失增加、尿量增加和尿渗透压降低。对低钠血症动物模型的研究表明，盐酸考尼伐坦可预防抗利尿激素分泌不当综合征大鼠出现低钠血症相关体征。

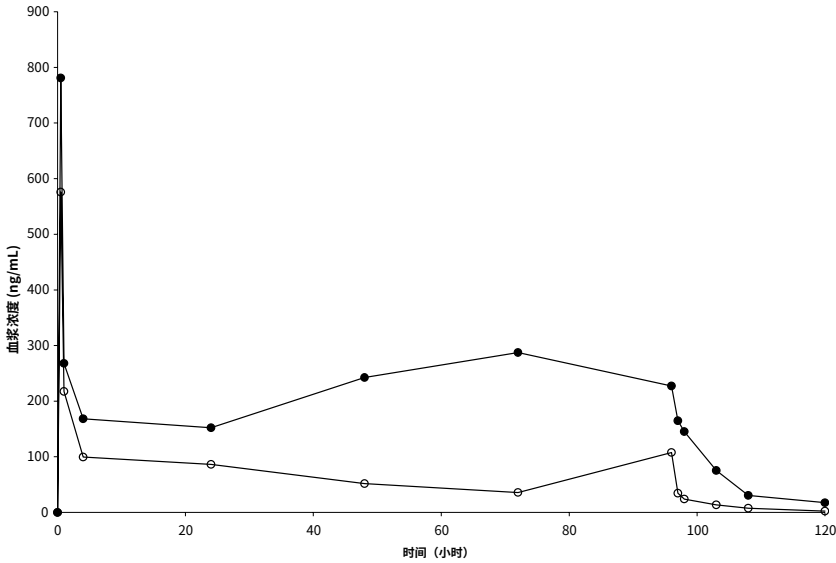
## 药代动力学

康尼伐坦的药代动力学已在健康受试者、特殊人群和接受口服和静脉给药方案的患者中进行了表征。静脉输注（40 mg/天至80 mg/天）和口服给药后conivaptan的药代动力学是非线性的，conivaptan对其自身代谢的抑制似乎是非线性的主要因素。考尼伐坦药代动力学的个体间变异性很高（CL 中 CV 为 94%）。

康尼伐坦及其代谢物的药代动力学特征在健康男性受试者中以 20 mg 负荷剂量（输注超过 30 分钟）随后以 40 mg/天连续输注 3 天的形式给药。平均  $C_{\text{最大}}^{\text{限度}}$  考尼伐坦的浓度为 619 ng/mL，发生在负荷剂量结束时。血浆浓度在负荷剂量开始后约 12 小时达到最低值，然后在输注期间逐渐增加至输注结束时的平均浓度 188 ng/mL。考尼伐坦输注后平均终末消除半衰期为 5.0 小时，平均清除率为 15.2 L/h。

在一项开放标签的安全性和有效性研究中，conivaptan 的药代动力学特征在高血容量或正常低钠血症患者（年龄 51-89 岁）接受 20 mg 负荷剂量的 conivaptan（输注超过 30 分钟），然后连续输注 20 或 40 毫克/天，持续 4 天。中值血浆 conivaptan 浓度如图 1 所示，药代动力学参数总结在表 1 中。

图 1. 20 mg 负荷剂量和 20 mg/天（空心圆）或 40 mg/天（实心圆）输注 4 天后的中位血浆浓度-时间曲线



表格1。 20 mg 负荷剂量后的药代动力学参数  
30 分钟和 20 毫克/天或 40 毫克/天输注 4 天（研究 087-CL-080）

| 范围   | 静脉注射考尼伐坦<br>20 毫克/天       | 静脉注射考尼伐坦<br>40 毫克/天        |
|--|---------------------------|----------------------------|
| 负荷剂量结束时的康尼伐坦浓度<br>(ng/ml, 0.5 小时)<br>ñ<br>中位数 (范围) | 12<br>575.8 (144.5-764.3) | 14<br>781.1 (194.5-1373.5) |
| 输注结束时的康尼伐坦浓度 (ng/<br>ml, 96 小时)<br>ñ<br>中位数 (范围)   | 9<br>107.9 (14.7-588.8)   | 11<br>227.5 (4.5-1454.1)   |
| 消除半衰期 (hr) N<br>中位数 (范围)                           | 12<br>6.7 (3.6-16.9)      | 14<br>8.6 (4.7-25.6)       |
| 间隙 (升/小时)<br>ñ<br>中位数 (范围)                         | 12<br>10.1 (2.0-37.6)     | 14<br>9.5 (1.5-42.5)       |

### 分配

Conivaptan 与人血浆蛋白广泛结合，在大约 10 至 1000 ng/mL 的浓度范围内结合率为 99%。

### 代谢和排泄

CYP3A4 被确定为唯一负责考尼伐坦代谢的细胞色素 P450 同工酶。已鉴定出四种代谢物。V 代谢物的药理活性<sub>1a</sub>和 V<sub>2</sub>受体的范围分别约为考尼伐坦的 3-50% 和 50-100%。静脉内给予考尼伐坦后代谢物的总暴露量约为考尼伐坦的 7%，因此，它们对考尼伐坦临床效果的贡献很小。

在一项质量平衡研究中静脉注射（10 mg）或口服（20 mg）盐酸考尼伐坦后，在收集的几天内，大约 83% 的剂量作为总放射性从粪便中排出，12% 在尿液中排出。在给药后的最初 24 小时内，约 1% 的静脉给药剂量以完整的考尼伐坦形式从尿中排出。

## 特殊人群

### *肝功能损害*

尚未系统评价静脉给药后肝功能损害（包括腹水、肝硬化或门静脉高压症）对消除考尼伐坦的影响。然而，在稳定期肝硬化和中度肝功能不全的患者中，口服康尼伐坦后全身暴露量增加（平均增加 2.8 倍）。在没有肝功能损害的研究对象中，静脉注射 VAPRISOL 导致比口服 conivaptan 更高的 conivaptan 暴露。肝功能受损患者使用 VAPRISOL 时应谨慎。

### *肾功能不全*

尚未评估肾损害对静脉给药后康尼伐坦消除的影响。然而，口服考尼伐坦后，考尼伐坦的 AUC 高达 80%

肾功能不全患者 (CLcr < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) 与肾功能正常者相比。在没有肾功能损害的研究对象中，静脉注射 VAPRISOL 导致比口服 conivaptan 更高的 conivaptan 暴露。对肾功能受损的患者给予 VAPRISOL 时应谨慎。

### *老年患者*

在单次口服剂量的盐酸考尼伐坦 (15、30 或 60 mg) 后，老年男性和女性志愿者 (65 至 90 岁) 的药物暴露量 (AUC) 与年轻男性受试者的 15 和 30 mg 剂量，但在 60 mg 剂量时增加了近 2 倍。

在一项评估考尼伐坦安全性和有效性的开放标签研究中，一部分老年高血容量或正常低钠血症患者 (67-89 岁) 接受了 20 mg 静脉负荷剂量，然后是 20 mg/天 (N=11) 或 40 mg/天 (N=12) 静脉输注 4 天。这些患者在负荷剂量输注结束时的中位考尼伐坦血浆浓度为 628 ng/mL。对于 20 mg/天和 40 mg/天方案，在 4 天连续输注结束时，conivaptan 血浆浓度中位数分别为 117 和 258 ng/mL。

### *儿科患者*

尚未研究考尼伐坦在儿科患者中的药代动力学。

## **药物相互作用**

**(见禁忌症和注意事项：药物相互作用)**

## **CYP3A4**

Conivaptan 是 CYP3A4 的敏感底物。尚未评估酮康唑 (一种强效 CYP3A4 抑制剂) 对静脉内考尼伐坦药代动力学的影响。口服联合用药

盐酸考尼伐坦 10 mg 与酮康唑 200 mg 分别导致考尼伐坦的 Cmax 和 AUC 增加 4 倍和 11 倍。

Conivaptan 是一种有效的 CYP3A4 抑制剂。考尼伐坦对 CYP3A4 底物药代动力学的影响已通过考尼伐坦与咪达唑仑、辛伐他汀和氨氯地平的共同给药进行了评估。对于 1 mg 静脉内或 2 mg 口服剂量的咪达唑仑，静脉内 40 mg/天的盐酸考尼伐坦平均 AUC 值分别增加了约 2 倍和 3 倍。静脉注射康尼伐坦盐酸盐 30 mg/天导致辛伐他汀的 AUC 增加 3 倍。口服康尼伐坦盐酸盐 40 mg 每天两次导致氨氯地平的 AUC 和半衰期增加 2 倍。

### **地高辛**

将 0.5 mg 剂量的地高辛（一种 P 糖蛋白底物）与口服康尼伐坦盐酸盐 40 mg 每天两次共同给药导致清除率降低 30%，地高辛 Cmax 和 AUC 值分别增加 79% 和 43%。

### **华法林**

尚未评估静脉注射考尼伐坦对华法林药代动力学或药效学的影响。在一项临床研究中研究了口服康尼伐坦与华法林的潜在药物相互作用，华法林主要通过 CYP2C9 代谢，次要通过 CYP3A4 代谢。

在接受稳定口服华法林治疗的患者中评估了口服康尼伐坦盐酸盐 40 mg 每天两次对凝血酶原时间的影响。口服 conivaptan 10 天后，S-和 R-warfarin 浓度分别为 conivaptan 给药前的 90% 和 98%。口服康尼伐坦 10 天后相应的凝血酶原时间值为基线的 95%。口服没有影响

考尼伐坦对华法林的药代动力学或药效学进行了观察。

### 卡托普利和速尿

卡托普利 (25 mg) 和呋塞米 (40 mg 或 80 mg, 每天一次, 共 6 天) 对盐酸考尼伐坦 (30 mg) 药代动力学的影响在单独的研究中进行了评估。卡托普利或速尿合用时考尼伐坦的药代动力学没有改变。

### 电生理学

VAPRISOL 40 mg IV 和 80 mg IV 对 QT 间期的影响在随机、单盲、平行组、安慰剂和 18 至 45 岁的健康男性和女性志愿者中进行阳性对照 (莫西沙星 400 mg IV) 研究。在基线和第 1 天和第 4 天获得数字心电图。在第 1 天, VAPRISOL 40 mg 和 80 mg 剂量组中个体化 QT 校正 (QTcI) 的安慰剂校正变化分别为 -3.5 毫秒和 -2.9 毫秒, 在第 1 天, 对于两个剂量组在第 4 天为 -2.1 毫秒。使用 Bazett 或 Fridericia 的校正方法获得了类似的结果。莫西沙星在第 1 天和第 4 天分别引起了安慰剂校正的 QTcI 从基线的 +7 到 +10 毫秒的变化。表 2: 个体化 QT 校正 (QTcI) 第 4 天从基线的平均变化

| 药物和剂量           | QTcI     |
|-----------------|----------|
| 安慰剂             | - 3 毫秒   |
| Vaprisol 40毫克IV | - 5.1 毫秒 |
| Vaprisol 80毫克IV | - 5.1 毫秒 |
| 莫西沙星 400 mg IV  | + 7.4 毫秒 |

QTc的集中趋势分析结果表明VAPRISOL对心脏复极没有影响。



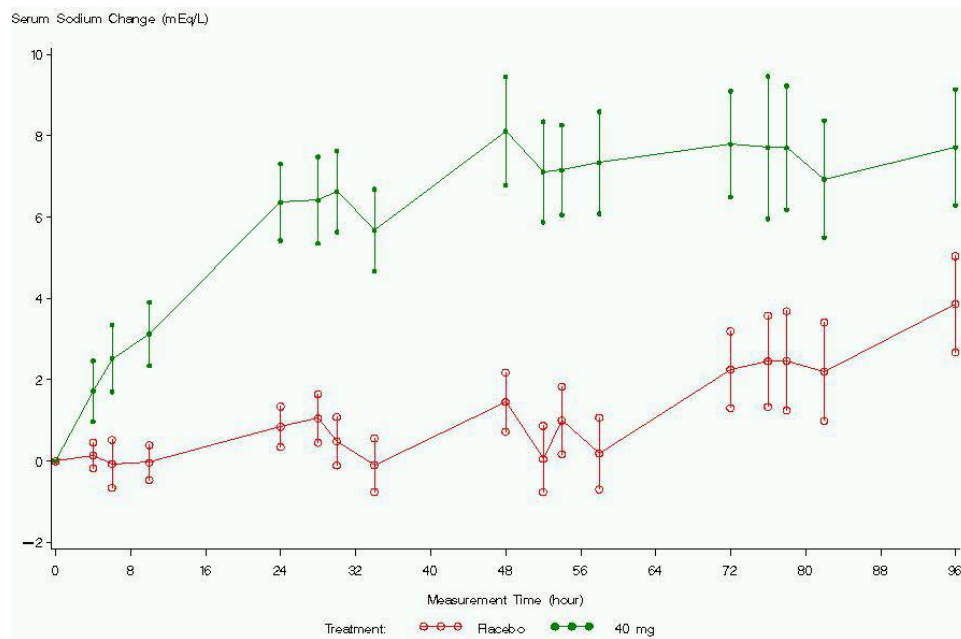
## 临床研究

在一项双盲、安慰剂对照、随机、多中心研究中，56 名因多种潜在原因（中枢神经系统的恶性或非恶性疾病、肺、或腹部；高血压；心肌梗塞；糖尿病；骨关节炎；或特发性）用 VAPRISOL 或安慰剂治疗 4 天。所有患者都接受了低钠血症的标准治疗，主要是液体限制（每日液体摄入量限制在小于或等于 2.0 升）。研究参与者被随机分配接受安慰剂 IV (N=21)，或 VAPRISOL 40 mg/天 IV (N=18)，或 VAPRISOL 80 mg/天 IV (N=17)。VAPRISOL 在第一个治疗日以 20 mg 负荷剂量静脉输注 30 分钟后连续输注。在给药前（第 0 小时）和给药后 4、6、10 和 24 小时评估所有治疗日的血清或血浆钠浓度。平均血清钠浓度为

研究开始时为 124.0 mEq/L。

图 2 显示了 4 天治疗期间血清钠浓度相对于基线的平均变化。

**图 2：使用 VAPRISOL 40 毫克/天的钠浓度从基线的平均 (SE) 变化**



用 40 mg/天静脉注射 VAPRISOL 治疗后，52% 患者增加了  $\geq$  血清钠浓度为 4 mEq/L。用 VAPRISOL 治疗 2 天结束时血清钠浓度与基线的平均变化为 5.8 mEq/L（平均浓度 129.4 mEq/L）。在 4 天治疗期结束时，与基线的平均变化为 6.4 mEq/L（平均浓度 130.0 mEq/L）。此外，在用 VAPRISOL 治疗 2 天和 4 天后，39%（2 天后）和 67%（4 天后）的患者达到了  $\geq$  血清钠浓度增加 6 mEq/L 或

正常血清钠  $\geq$  135 毫克当量/升。额外的疗效数据总结在表 3 中。

**表 3. VAPRISOL 40 mg/天治疗的疗效结果**

| 功效变量  | 安慰剂<br>N=21       |                   | VAPRISOL 40 毫克/天<br>N=18       |                     |
|---|-------------------|-------------------|--------------------------------|---------------------|
|   | 2天 $\ddagger$     | 4天                | 2天 $\ddagger$                  | 4天                  |
| 基线调整血清钠·治疗期间的 AUC (mEq · hr/L)  |                   |                   |                                |                     |
| 平均值 (SD)  | 25.8 (83.19)      | 113.3 (256.19)    | 222.1 (166.31)                 | 530.8 (389.49)      |
| LS平均值 $\pm$ 东南  | 42.6 $\pm$ 31.89  | 152.9 $\pm$ 70.13 | 220.4 $\pm$ 34.24***           | 519.8 $\pm$ 75.31** |
| 从研究药物首次给药到确诊的患者人数 (%) 和中位事件时间 (h) $\geq$ 血清 Na 较基线增加 4 mEq/L+, [95% CI] | 8 (27.6%)<br>不可估量 |                   | 15 (51.7%)<br>21.0***, [6, 30] |                     |

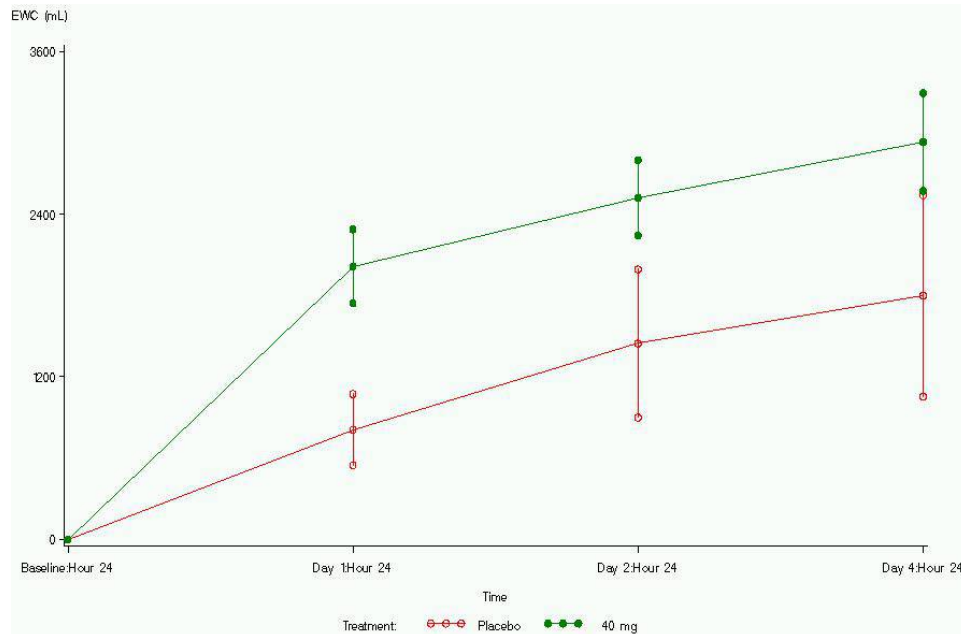
|  |                |                 |                    |                   |
|--|----------------|-----------------|--------------------|-------------------|
| 从第一剂研究药物到治疗结束的总时间 (h)，在此期间患者已确诊 $\geq$ 血清钠增加 4 mEq/L <sup>†</sup>                                  |                |                 |                    |                   |
| 从基线  |                |                 |                    |                   |
| 平均值 (SD)   | 2.5 (5.89)     | 17.6 (22.19)    | 24.5 (18.11)       | 52.5 (34.25)      |
| LS 平均值 $\pm$ 东南  | 4.0 $\pm$ 3.14 | 20.8 $\pm$ 6.34 | 24.1 $\pm$ 3.37*** | 52.1 $\pm$ 6.81** |
| 血清钠 <sup>†</sup> (mEq/L)   |                |                 |                    |                   |
| 基线平均值 (SD)   | 124.3 (3.93)   | 124.3 (3.93)    | 123.6 (4.24)       | 123.6 (4.24)      |
| 治疗结束时的平均值 (SD) 从基线到治疗结束的变化   | 125.1 (4.32)   | 126.7 (4.82)    | 129.4 (4.43)       | 130.0 (4.27)      |
| 平均变化 (SD)  | 0.8 (2.56)     | 2.4 (4.83)      | 5.8 (4.23)         | 6.4 (5.23)        |
| LS 平均变化 $\pm$ SE   | 1.2 $\pm$ 0.85 | 2.8 $\pm$ 0.96  | 5.7 $\pm$ 0.91**   | 6.1 $\pm$ 1.03*   |
| 获得确诊的患者人数 (%) $\geq$ 血清 Na 较基线增加 6 mEq/L <sup>†</sup> 或正常血清钠 <sup>†</sup> 浓度 $\geq$ 治疗期间 135 mEq/L | 0 (0)          | 6 (28.6%)       | 7 (38.9%)**        | 12 (66.7%)*       |

\* P<0.05, \*\*P<0.01, \*\*\*P<0.001 对比安慰剂

<sup>†</sup> 在 4 天治疗期的第 2 天评估疗效变量

VAPRISOL 的水效应如图 3 所示。康尼伐坦在第 4 天产生了超过 2900 毫升的有效水清除率的基线校正累积增加，而安慰剂组约为 1800 毫升。

### 图 3. 基线修正的累积有效净水量



$ZWC = 5 \times \left( 1 - \frac{\dot{u}_{Na} + \dot{u}_K}{P_{Na} + P_K} \right)$ , 其中  $V$  是尿量 (mL/d),  $U_{Na}$  是尿钠浓度,  $U_K$  是

尿钾浓度,  $P_{Na}$  是血浆/血清钠浓度,  $P_K$  是血浆/血清钾浓度。

在一项针对正常血容量性低钠血症患者的开放标签研究中, 104 名患者在第一个治疗日以 20 mg 负荷剂量静脉输注 30 分钟后, 连续输注 4 天 VAPRISOL 20 或 40 mg/天。结果如表 4 所示。

| 表 4. VAPRISOL 20 或 40 毫克/天治疗的疗效结果                                      |                                  |                                   |
|--|----------------------------------|-----------------------------------|
| 主要疗效终点   | 20 毫克/天<br>N=11                  | 40毫克/天<br>N=93                    |
| 基线调整血清钠+治疗期间的 AUC (mEq · hr/L)<br>平均值 (SD)                             | 1000.2 (34.72)                   | 648.9 (407.37)                    |
| <b>次要疗效终点</b>  |                                  |                                   |
| 从研究药物首次给药到确诊的患者人数 (%) 和中位事件<br>时间 (h) ≥ 血清 Na 较基线增加 4 mEq/L+, [95% CI] | 10 (90.9)<br>12.0<br>[6.0, 24.8] | 77 (82.8)<br>24.4<br>[24.0, 36.0] |
| 从第一剂研究药物到治疗结束的总时间 (h), 在此期间<br>患者已确诊 ≥ 血清钠增加 4 mEq/L+从基线<br>平均值 (SD)   | 78.2 (27.38)                     | 59.7 (32.94)                      |
| 血清钠+(mEq/L)  |                                  |                                   |
| 基线平均值 (SD)   | 121.1 (4.16)                     | 124.1 (4.60)                      |
| 治疗结束时的平均值 (SD)   | 133.5 (2.56)                     | 132.4 (4.20)                      |
| 从基线到治疗结束的平均变化 (SD)   | 12.4 (4.75)                      | 8.4 (5.38)                        |
| 随访第 11 天的平均值 (SD) 从基线<br>到随访第 11 天的平均变化 (SD)                           | 130.7 (9.44)<br>9.5 (11.42)      | 131.9 (5.80)<br>8.0 (6.67)        |
| 随访第 34 天的平均值 (SD) 从基线<br>到随访第 34 天的平均变化 (SD)                           | 135.6 (4.76)<br>15.1 (7.77)      | 134.4 (5.06)<br>10.6 (6.70)       |
| 获得确诊的患者人数 (%) ≥ 血清 Na 较基线增加 6<br>mEq/L+或正常血清钠+浓度 ≥ 治疗期间 135 mEq/L      | 10 (90.9%)                       | 68 (73.1%)                        |

VAPRISOL 治疗充血性心力衰竭的安全性和有效性尚未确定。

### 适应症和用法

VAPRISOL 用于治疗住院患者的血容量正常的低钠血症（例如，抗利尿激素分泌异常综合征，或在甲状腺功能减退、肾上腺功能不全、肺部疾病等情况下）。

VAPRISOL 不适用于充血性心力衰竭患者的治疗（见注意事项）。

### 禁忌症

VAPRISOL 禁用于低血容量性低钠血症患者和对其任何成分过敏的患者。

禁止将 VAPRISOL 与强效 CYP3A4 抑制剂（如酮康唑、伊曲康唑、克拉霉素、利托那韦和茚地那韦）合用。（有关详细信息和其他重要注意事项，请参阅注意事项：药物相互作用）

## **防范措施**

### **伴有基础充血性心力衰竭的低钠血症患者**

VAPRISOL 在有潜在充血性心力衰竭的低钠血症患者中的安全性尚未确定。

### **血清钠校正过快 血清钠浓度过快增加**

(>12 mEq/L/24 小时) 可能导致严重的后遗症。在 VAPRISOL 的对照临床试验中，约 9% 的患者接受 20-40 mg/天静脉注射 VAPRISOL 的患者符合血清钠过快校正的实验室标准，但这些患者均未出现永久性神经系统后遗症。虽然在 VAPRISOL 的临床研究中未观察到，但在快速纠正低血清钠浓度后，已报告渗透性脱髓鞘综合征。在 VAPRISOL 给药期间应适当监测血清钠浓度和神经系统状态，如果患者出现不希望的血清钠快速升高速率，应停止 VAPRISOL 给药。如果血清钠浓度继续升高，则不应恢复 VAPRISOL。

## **肝功能损害**

尚未对肝功能不全（包括腹水、肝硬化或门静脉高压症）患者使用 VAPRISOL 进行系统评价。

稳定期肝硬化和中度肝功能不全患者口服考尼伐坦后全身暴露量增加。在没有肝功能损害的研究对象中，静脉注射 VAPRISOL 导致比口服 conivaptan 更高的 conivaptan 暴露。肝功能不全患者使用 VAPRISOL 时应谨慎。

## **肾功能不全**

尚未评估肾损害对静脉给药后康尼伐坦消除的影响。然而，在肾功能不全患者（ $CL_{cr} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）与肾功能正常者相比。在没有肾功能损害的研究对象中，静脉注射 VAPRISOL 导致比口服 conivaptan 更高的 conivaptan 暴露。对肾功能不全患者给予 VAPRISOL 时应谨慎。

## **注射部位反应**

即使使用适当的稀释和输注速度，康尼伐坦也可能引起明显的注射部位反应（见不良事件）。康尼伐坦只能在适当制备和稀释（见制备）后通过大静脉给药，并且输注部位应每 24 小时轮换一次（见剂量和给药）。

## 药物相互作用

### (见临床药理学：药物-药物相互作用) CYP3A4

Conivaptan 是 CYP3A4 的底物。VAPRISOL 与 CYP3A4 抑制剂的共同给药可能导致考尼伐坦浓度增加。增加考尼伐坦浓度的后果是未知的。禁止同时使用 VAPRISOL 与强效 CYP3A4 抑制剂，如酮康唑、伊曲康唑、克拉霉素、利托那韦和茚地那韦。

Conivaptan 是一种有效的 CYP3A4 抑制剂。VAPRISOL 可能会增加主要由 CYP3A4 代谢的共同给药药物的血浆浓度。在口服康尼伐坦盐酸盐的临床试验中，两例横纹肌溶解症发生在同时接受 CYP3A4 代谢的 HMG-CoA 还原酶抑制剂的患者中。应密切监测 VAPRISOL 与主要由 CYP3A4 代谢的药物的同时使用，或应避免联合使用。如果做出临床决定以推荐剂量停用伴随药物，在 VAPRISOL 给药结束后等待适当的时间，然后再恢复这些药物。

## 地高辛

地高辛（一种 P 糖蛋白底物）与口服康尼伐坦共同给药导致清除率降低，地高辛 C<sub>max</sub> 和 AUC 值增加。因此，如果地高辛与 VAPRISOL 一起给药，临床医生应警惕地高辛水平升高的可能性。



## 致癌、突变、生育力受损

在小鼠和大鼠中进行标准寿命（104周）致癌性生物测定。雄性小鼠口服剂量为3、10或30 mg/kg/天，雌性小鼠口服剂量为1、3或10 mg/kg/天。雄性大鼠口服剂量为0.3、1、3或10 mg/kg/天，雌性大鼠口服剂量为1、3、10或30 mg/kg/天。在小鼠中，在剂量高达30 mg/kg/天（根据AUC比较，第1天静脉推注20 mg然后静脉输注40 mg/天共3天的6倍人体全身暴露量）时未观察到肿瘤发生率增加) 或大鼠（根据AUC比较，第1天静脉推注20毫克，然后静脉输注40毫克/天，持续3天，是人体全身暴露的2倍）。

在Ames试验中，无论是否存在代谢激活，Conivaptan均不具有致突变性或致断裂性。*鼠伤寒沙门氏菌*和*大肠杆菌*，在人外周血淋巴细胞中，或体内大鼠微核试验。

在0.5、1.25或2.5 mg/kg/天静脉推注治疗4周后的生育力研究中，男性生育力不受影响。然而，在交配前15天至妊娠第7天给予静脉推注conivaptan的雌性中，在2.5 mg/kg/天（全身暴露量低于治疗剂量）时，发情期延长、生育力下降和植入前和植入后损失增加。

## 怀孕

妊娠C类

基于AUC比较，Conivaptan在怀孕期间以低于治疗剂量的全身暴露量给予动物时，已显示对胎儿有不良影响。没有对孕妇进行充分和良好对照的研究。VAPRISOL

只有在潜在益处证明对胎儿有潜在风险时才应在怀孕期间使用。应告知患者对胎儿的潜在危害。考尼伐坦穿过胎盘并在大鼠的胎儿组织中发现。胎儿组织浓度低于母体血浆浓度的 10%，而胎盘浓度比母体血浆浓度高 2.2 倍，表明考尼伐坦可以转移到胎儿体内。被胎儿组织吸收的考尼伐坦被缓慢清除，提示胎儿蓄积是可能的。静脉注射 1 mg/kg 剂量后，乳汁浓度比母体血浆浓度高 3 倍（根据 AUC 比较，全身暴露量低于治疗剂量）。

雌性大鼠在交配前静脉推注剂量为 0.5、1.25 或 2.5 mg/kg/天的盐酸考尼伐坦并持续至妊娠第 7 天，在 2.5 mg/天时，会出现发情期延长、生育力下降和产前和产后植入损失增加。kg/天（全身暴露量低于治疗剂量）。

在妊娠大鼠中，从妊娠第 7 天至第 17 天（器官发生）静脉内给予 0.5、1.25 或 2.5 mg/kg/天（器官发生），根据 AUC 比较，在全身暴露低于治疗暴露时未观察到显著的母体或胎儿影响。

妊娠大鼠从妊娠第 7 天到哺乳第 20 天（断奶）以 2.5 mg/kg/天的剂量（全身暴露量低于基于 AUC 的治疗剂量）静脉注射考尼伐坦，幼鼠表现出新生儿活力、断奶指数、延迟生长和身体发育（包括性成熟）和延迟反射发育。在同一时期以 0.5 或 1.25 mg/kg/天的剂量施用盐酸考尼伐坦的水坝的幼崽没有观察到明显的变化。未见母体不良反应

与盐酸考尼伐坦给药（0.5、1.25 或 2.5 mg/kg/天，从妊娠第 7 天到哺乳第 20 天；全身暴露量低于基于 AUC 比较的治疗剂量。）

妊娠兔从妊娠第 6 天到第 18 天（器官发生）静脉给予 3、6 或 12 mg/kg/天（器官发生），没有发现胎儿；然而，在所有组中都观察到母体毒性（全身暴露低于治疗剂量。）

在产后大鼠静脉推注研究中，在 2.5 mg/kg/天（全身暴露量低于治疗剂量）观察到新生儿活力降低、断奶指数降低、生长/身体发育延迟和后代性成熟延迟。

#### *劳动和交付*

尚未研究考尼伐坦对人类分娩和分娩的影响。以 10 mg/kg/天通过口管饲法口服给药的大鼠中，盐酸考尼伐坦延迟分娩（全身暴露量相当于基于 AUC 比较的治疗剂量。）以 2.5 mg/kg/天静脉内给药盐酸考尼伐坦可增加围产期幼犬死亡率（全身基于 AUC 比较，暴露量低于治疗剂量）。这些作用可能与考尼伐坦对大鼠催产素受体的活性有关。与人类的相关性尚不清楚。

#### *哺乳期妇女*

不知道考尼伐坦是否在人乳中排泄。由于许多药物会从人乳中排出，因此在给哺乳期妇女服用 VAPRISOL 时应谨慎。Conivaptan 分泌到乳汁中，当通过给哺乳大鼠静脉给药时在新生儿中检测到。大鼠中考尼伐坦的乳汁水平在静脉内给药后 1 小时达到最高水平，最高可达 3

比母体血浆水平高几倍。静脉注射 2.5 mg/kg/天的盐酸考尼伐坦会增加围产期幼犬死亡率；根据 AUC 比较，全身暴露量低于治疗剂量。

## 儿科使用

尚未研究 VAPRISOL 在儿科患者中的安全性和有效性。

## 老年人使用

在静脉给予 VAPRISOL 的临床研究中，以 20mg IV 负荷剂量随后 40mg/天 IV 持续 2 至 4 天，52% 的参与者大于或等于 65 岁，34% 的参与者大于或等于 75 岁年龄。一般来说，老年患者的不良事件概况与一般研究人群中的相似。

## 不良反应

VAPRISOL 给药最常见的不良反应是输注部位反应。在患者和健康志愿者的研究中，接受 VAPRISOL 40 mg/天治疗的受试者中有 52.5% 发生输注部位反应，而安慰剂组为 3.3%。大多数反应是轻微的，并没有导致停药。然而，确实发生了一些严重的输注部位反应，并且输注部位反应是导致 VAPRISOL 停药的最常见的不良事件类型。（见剂量和给药）

表 5 中列出的不良反应来自 72 名健康志愿者和 111 名正常容量性低钠血症患者，他们接受 VAPRISOL 20 mg IV 作为负荷剂量，随后 40 mg/天 IV 持续 2 至 4 天，以及来自 40 名健康志愿者和 21 名患有接受安慰剂的正常血容量性低钠血症。至少 2% 的 VAPRISOL 治疗患者发生不良反应，并且 VAPRISOL 治疗患者的发生率高于安慰剂治疗患者。

| 表 5<br>IV VAPRISOL：发生的不良反应≥2% 的患者或健康志愿者和<br>VAPRISOL 发生率 > 安慰剂发生率<br>低钠血症和健康志愿者研究 |                      |                        |
|---|----------------------|------------------------|
| 学期  | 安慰剂<br>N=61<br>n (%) | 40毫克<br>N=183<br>n (%) |
| 血液和淋巴系统疾病   |                      |                        |
| 贫血 NOS  | 2 (3.3%)             | 7 (3.8%)               |
| 心脏疾病  |                      |                        |
| 心房颤动  | 0                    | 5 (2.7%)               |
| 胃肠道疾病   |                      |                        |
| 便秘  | 2 (3.3%)             | 9 (4.9%)               |
| 腹泻 NOS  | 0                    | 10 (5.5%)              |
| 口干  | 2 (3.3%)             | 8 (4.4%)               |
| 恶心  | 2 (3.3%)             | 7 (3.8%)               |
| 呕吐 NOS  | 0                    | 12 (6.6%)              |
| 一般疾病和给药部位条件   |                      |                        |
| 套管部位反应  | 0                    | 10 (5.5%)              |
| 水肿周边  | 1 (1.6%)             | 10 (5.5%)              |
| 输液部位红斑  | 0                    | 9 (4.9%)               |
| 输液部位疼痛  | 1 (1.6%)             | 14 (7.7%)              |
| 输液部位静脉炎 输液  | 0                    | 29 (15.8%)             |
| 部位反应  | 0                    | 37 (20.2%)             |
| 输液部位肿胀  | 1 (1.6%)             | 5 (2.7%)               |
| 疼痛 NOS  | 0                    | 4 (2.2%)               |
| 发热  | 0                    | 7 (3.8%)               |
| 口渴  | 1 (1.6%)             | 18 (9.8%)              |
| 感染和侵扰   |                      |                        |
| 口腔念珠菌病  | 0                    | 4 (2.2%)               |
| 肺炎 NOS  | 0                    | 5 (2.7%)               |
| 尿路感染 NOS 代谢和营养障   | 1 (1.6%)             | 6 (3.3%)               |
| 碍   |                      |                        |
| 脱水  | 0                    | 4 (2.2%)               |
| 高血糖 NOS   | 0                    | 5 (2.7%)               |
| 低血糖 NOS   | 0                    | 6 (3.3%)               |
| 低钾血症  | 1 (1.6%)             | 18 (9.8%)              |
| 低镁血症  | 0                    | 4 (2.2%)               |
| 低钠血症  | 0                    | 6 (3.3%)               |
| 神经系统疾病  |                      |                        |
| 头痛  | 2 (3.3%)             | 22 (12.0%)             |
| 精神疾病  |                      |                        |
| 混乱状态  | 1 (1.6%)             | 7 (3.8%)               |
| 失眠  | 0                    | 6 (3.3%)               |
| 肾脏和泌尿系统疾病   |                      |                        |
| 血尿  | 1 (1.6%)             | 4 (2.2%)               |
| 波拉基尿症   | 0                    | 11 (6.0%)              |
| 多尿  | 0                    | 9 (4.9%)               |
| 皮肤和皮下疾病   |                      |                        |

|            |          |           |
|------------|----------|-----------|
| 红斑         | 0        | 5 (2.7%)  |
| 血管疾病       |          |           |
| 高血压 NOS    | 0        | 10 (5.5%) |
| 低血压 NOS    | 1 (1.6%) | 5 (2.7%)  |
| 体位性低血压 静脉炎 | 0        | 10 (5.5%) |
| NOS        | 1 (1.6%) | 9 (4.9%)  |

改编自 MedDRA 6.0 版

VAPRISOL 在有潜在充血性心力衰竭的低钠血症患者中的安全性尚未确定。

### 药物滥用和依赖

VAPRISOL 没有已知的心理药物滥用和/或依赖的潜力。

### 药物过量

尽管没有关于人体用药过量的数据，VAPRISOL 在第 1 天以 20 mg 负荷剂量给药，然后在低钠血症患者中连续输注 80 mg/天共 4 天，在 CHF 中高达 120 mg/天共输注 2 天。在这些较高剂量下没有发现新的毒性，但与 VAPRISOL 的药理活性相关的不良事件，例如低血压和口渴，在这些较高剂量下更频繁地发生。

在过量的情况下，基于预期的夸大药理活性，建议对症治疗，经常监测生命体征并密切观察患者。

### 剂量和给药

VAPRISOL 仅供静脉使用。

建议通过大静脉给药 VAPRISOL 并每 24 小时更换一次输注部位，以尽量减少血管刺激的风险。

VAPRISOL 治疗应从 30 分钟内静脉注射 20 毫克的负荷剂量开始。

负荷剂量后应在 24 小时内连续静脉输注 20 mg VAPRISOL。在治疗的第一天后，VAPRISOL 将继续给药 1 至 3 天，持续输注 20 mg/天。如果血清钠没有以期望的速度升高，VAPRISOL 可以向上滴定至每天 40 mg 的剂量，再次以连续静脉输注的方式给药。

VAPRISOL 输注的总持续时间（负荷剂量后）不应超过四天。

接受 VAPRISOL 的患者必须经常监测血清钠和容量状态。血清钠升高过快 ( $>12$  mEq/L/24 小时) 可能会导致严重的后遗症。对于血清钠升高速度过快的患者，应停用 VAPRISOL，并仔细监测血清钠和神经系统状态。如果血清钠继续升高，不应恢复 VAPRISOL。如果低钠血症持续或复发，并且患者没有血清钠快速升高的神经系统后遗症的证据，可以减少的剂量恢复 VAPRISOL。（看**注意事项：血清钠校正过快**）

对于在接受 VAPRISOL 时出现低血容量或低血压的患者，应停用 VAPRISOL，并检查容量状态和



应经常监测生命体征。一旦患者再次血容量正常且不再低血压，如果患者仍然低钠血症，则可以减少剂量恢复 VAPRISOL。

## **准备**

兼容性和稳定性

**注意：VAPRISOL 只能用 5% 葡萄糖注射液稀释。**

VAPRISOL 与 5% 葡萄糖注射液兼容，混合后可稳定长达 24 小时。

**VAPRISOL 不应与乳酸林格氏注射液或 0.9% 氯化钠注射液混合或给药。** 尚未研究与其他药物的相容性；因此，VAPRISOL 不应与同一静脉输液管或袋中的任何其他产品联合使用。

## 加载剂量

取出 4 mL (20 mg) VAPRISOL (4 mL 盐酸考尼伐坦注射液) 并添加到装有 100 mL 5% 葡萄糖注射液 (USP) 的输液袋中。将袋子轻轻倒置数次以确保溶液完全混合。静脉输液袋的内容物应在 30 分钟内给药。

## 连续输液

要制备含有 20 mg 盐酸考尼伐坦的连续静脉输液，请从单个安瓿瓶中抽出 4 mL (20 mg) VAPRISOL 并稀释到含有 250 mL 5% 葡萄糖注射液 (USP) 的 IV 袋中。将袋子轻轻倒置数次以确保溶液完全混合。静脉输液袋的内容物应在 24 小时内给药。

要制备含有 40 mg 盐酸考尼伐坦的连续 IV 输液，从两个 VAPRISOL 安瓿（8 mL [40 mg] 盐酸考尼伐坦注射液）中各抽取 4 mL (20 mg) 并稀释到含有 250 mL 5% 的 IV 袋中葡萄糖注射液，美国药典。将袋子轻轻倒置数次以确保溶液完全混合。静脉输液袋的内容物应在 24 小时内给药。

VAPRISOL 安瓿仅供一次性使用。丢弃安瓿中未使用的内容。

只要溶液和容器允许，在给药前应目视检查肠胃外药物产品是否有颗粒物和变色。如果观察到颗粒物或混浊，则不应使用药物溶液。

VAPRISOL 的稀释溶液应立即使用，并在混合后 24 小时内完成给药。

**贮存**

25号店°C (77°F) ; 允许游览 15 - 30°C (59 - 86°F)、受控室温（根据 USP）。请勿在 15° C (59° F) 以下储存。在准备使用之前，安瓿瓶应存放在避光的纸板容器中。

**供应方式**

VAPRISOL®(盐酸考尼伐坦注射液) 以 4 mL 透明玻璃单点切割安瓿瓶形式提供。每个安瓿含有 20 mg 盐酸考尼伐坦。

10 安瓿/纸箱 (NDC 0469-1601-04)

仅接收

营销者：

Astellas Pharma US, Inc.  
Deerfield, IL 60015-2548

制造商：

Astellas Tokai Co., Ltd. Yaizu Plant  
Shizuoka 425-0072, Japan

2005 年 12 月