

核准日期：2011年04月02日
修改日期：2013年12月02日 2015年10月22日 2017年01月17日 2018年08月24日 2020年04月22日 2020年10月19日 2021年04月28日
2022年01月26日 2023年12月25日

普佑克®

注射用重组人尿激酶原说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】
通用名：注射用重组人尿激酶原
商品名：普佑克
英文名：Recombinant Human Prourokinase for Injection
汉语拼音：ZhusheyongChongzurenNiaojimeiyuan

【成份】
主要成份为重组人尿激酶原（简称rhPro-UK），分子量为50KDa±5KDa，rhPro-UK是通过基因工程方法构建的中国仓鼠卵巢细胞（CHO细胞）表达获得。
每支含：重组人尿激酶原 5mg
人血白蛋白 6mg
甘露醇 120mg

【性状】
白色疏松体，复溶后为澄清、无色透明液体。

【适应症】
急性ST段抬高性心肌梗死的溶栓治疗。本药应在症状发生后时间窗内尽可能早期使用。

【规格】
5mg（50万IU）/支。

【用法用量】
用于急性ST段抬高性心肌梗死治疗，一次用量50mg。先将20mg（4支）注射用重组人尿激酶原用10ml生理盐水溶解后，3分钟内静脉推注完毕，其余30mg（6支）溶于90ml生理盐水，30分钟内静脉滴注完毕。
注意：加入生理盐水后轻轻翻倒1-2次，不可剧烈摇荡，以免注射用重组人尿激酶原溶液产生泡沫、降低疗效。
治疗过程中同时使用肝素者，应注意肝素滴注剂量，并监测aPTT值。aPTT值应控制在肝素给药前的1.5~2.5倍为宜。

【不良反应】
不良反应评估基于以下频率进行分类：
非常常见（≥1/10）；常见（≥1/100，<1/10）；不常见（≥1/1000，<1/100）；罕见（≥1/10000，<1/1000）；非常罕见（<1/10000）；未知（根据现有数据不能进行估算）。
使用注射用重组人尿激酶原可能出现的不良反应包括出血、心脏系统异常、肝功能异常等，其中最常见的不良反应是出血。
- 出血
常见：牙龈出血。
不常见：胃肠道出血、呼吸道出血（如咯血、鼻衄、痰中带血等）、皮肤或黏膜出血（如皮肤瘀斑、原有伤口部位出血等）、穿刺部位出血（如穿刺部位血肿、瘀斑等）、泌尿系统出血（如血尿）、颅内出血。
- 心脏功能异常
不常见：心律失常（如室性早搏、室性心动过速等）。
罕见：急性心力衰竭、心脏骤停。
- 肝功能异常
不常见：肝功能指标异常（如谷丙转氨酶、谷草转氨酶、胆红素等相关化验指标的升高）。
- 其他
罕见：原因不明的呕吐、排尿困难和腰腹部酸痛症状。
在极少数情况下，使用注射用重组人尿激酶原可能会导致过敏反应，症状包括皮肤瘙痒、皮肤红斑、皮疹和颈部肿胀。一般停药后症状可自行缓解。

【禁忌】
注射用重组人尿激酶原不可用于有高危出血倾向者，如：
- 近期（30天内）有活动性出血（胃肠道溃疡、咳血、痔疮、便血等）患者；
- 三个月内做过手术或活体组织检查，心肺复苏（体外心脏按摩、心内注射、气管插管等），不能实施压迫部位的血管穿刺及外伤史；
- 控制不满意的高血压（血压≥180/110mmHg）或不能排除主动脉夹层动脉瘤；
- 有出血性脑卒中和血管栓塞病史者（包括TIA）；
- 对扩容治疗和血管加压药无反应的休克；
- 妊娠、细菌性心内膜炎、二尖瓣病变并有房颤且高度怀疑左心腔内有血栓者；
- 出血性疾病或出血倾向、严重的肝肾功能障碍及进展性疾病；
- 糖尿病合并视网膜病变者；
- 意识障碍患者。

【注意事项】
如同其它溶栓药物，用药时要权衡预期治疗效果和可能出现的危险。例如，老年患者颅内出血危险性增加，因此要权衡治疗利弊。如果出现明显内脏出血或颅内出血时，应该停止溶栓治疗，并根据出血情况采取适当的救治措施。
在禁忌症中未曾提及的出血倾向，注射用重组人尿激酶原的用量不要超过50mg，否则会引起颅内出血的几率增高。另外，重复用药的经验有限。
注射用重组人尿激酶原使用前建议做以下检测，如，凝血时间、凝血酶原时间、活化的部分凝血活酶时间。

【孕妇及哺乳期妇女用药】
动物实验显示，小鼠给药剂量为1mg/kg时，未见母鼠流产、死亡及畸形，但个别动物仍见宫内轻度出血。因此，与其他溶栓药物一样，孕妇禁用。
哺乳期妇女用药未做相关试验，请遵医嘱使用。

【儿童用药】
未做相关试验。

【老年人用药】
年龄大于75周岁的病人慎用，参见注意事项。

【药物相互作用】
注射用重组人尿激酶原不能与其它药物混合，既不能用于同一输液瓶，也不能应用同一输液管道（包括肝素）。

【药物过量】
健康受试者给药剂量为85mg/人时，未见严重不良反应。临床研究表明，急性心肌梗死患者使用注射用重组人尿激酶原50mg/人和60mg/人时，安全性和开通率均较好，两组间无统计学差异。推荐使用剂量为50mg/人/次，更大的给药剂量不应超过60mg/人/次。

【临床试验】
自2001年至2005年6月，在18家综合性医院协作下完成了本品的Ⅰ期、Ⅱ期、Ⅲ期临床试验。2012年6月至2015年6月在299家医院完成了本品的Ⅳ期临床

试验。

试验的主要研究对象为发病在6小时内急性ST段抬高性心肌梗死患者。

给药方法分为两步，首先用10ml生理盐水溶解注射用重组人尿激酶原20mg在3分钟内静脉推注完毕，然后其余剂量用90ml生理盐水溶解在30分钟内静脉滴注完毕。

主要观察指标：冠状动脉造影显示梗塞相关动脉开通情况；心电图改变；凝血系统指标检测；肝肾功能等安全指标。

试验结果：

(1) 药物有效性结果

II期临床试验共进行222例试验，其中注射用重组人尿激酶原共计155例，对照药尿激酶（UK）组67例。探索了不同的给药剂量和给药方式，包含不同阶段的随机剂量对照和阳性药物对照等统计学模式，进行注射用重组人尿激酶原治疗急性ST段抬高性心肌梗死病人的临床有效剂量和安全性的探索性研究。研究结果显示，注射用重组人尿激酶原的溶栓治疗效果随着药物总剂量的提高有所提高，对总给药剂量有一定的依从关系，对给药方案，即给药方法和实施方式（时间）也有一定的相关性。II期试验显示该溶栓药物较好的安全性和有效性，其中50mg组（20mg+30mg；30分钟滴注）TIMI-2+3级开通率达78.26%，TIMI-3级达60.8%，60mg组（20mg+40mg；30分钟滴注）TIMI-2+3级开通率达64.71%，TIMI-3级达64.71%。为III期临床试验提供了较准确的试验给药方案。

III期临床试验为随机、单盲、多中心、阳性药平行对照试验，分注射用重组人尿激酶原50mg、注射用重组人尿激酶原60mg和UK150万单位三组，共进行328例试验，其中注射用重组人尿激酶原50mg 110例；注射用重组人尿激酶原60mg 115例；UK 150万单位103例。

III期临床试验研究的结果显示：应用注射用重组人尿激酶原50mg和60mg为发病6个小时内的急性ST段抬高性心肌梗死病人进行静脉溶栓，梗塞相关动脉有较高的开通率：注射用重组人尿激酶原 50mg组冠状动脉造影开通率TIMI-2+3级达到78.5%，其中TIMI-3级开通率达到59.1%，显著高于对照组UK 150万单位梗塞冠状动脉造影开通率（TIMI-2+3级为51.6%，TIMI-3级为36.8%）。

IV期临床试验共入组2088例急性心肌梗死ST段抬高受试者，其中1848例完成整个临床研究，198例脱落，42例因不良事件终止试验。受试者胸痛发作至溶栓开始时间平均为217.24分钟，FAS数据集中临床开通1779例，开通率为85.2%。PPS数据集中临床开通1635例，开通率为88.5%。

(2) 药物安全性结果

注射用重组人尿激酶原 I 期临床耐受性试验结果显示：健康受试者对给药剂量为5mg、20mg、35mg、50mg、65mg、75mg、85mg时都具有良好的耐受性，均未观察到明显的毒副作用。注射用重组人尿激酶原对正常人体的血液生化指标、肝功能和体内纤溶系统无明显影响，对活化的部分凝血活酶时间有一定延长作用。

II、III期临床试验研究中，急性心肌梗死病人应用注射用重组人尿激酶原进行静脉溶栓治疗后的住院期间和随访期间的观察显示：注射用重组人尿激酶原有良好的安全性。溶栓治疗对于病人的血液系统和肝肾功能等全身重要脏器功能均未显示有任何不良影响；溶栓治疗后的偶发严重出血（例如脑出血等）、死亡等严重并发症和一般并发症的出现很少。对照的UK组的相关出血率和死亡率都高于两组注射用重组人尿激酶原组。

IV期临床数据显示，整个试验期间，2088例患者中，共有91例受试者发生105次不同程度的不良反应，不良反应发生率为4.36%。在所有不良反应中，最常见不良反应为出血，出血部位包括牙龈、皮下或粘膜、消化道、颅内等，占比76.2%。全部病例中发生颅内出血不良反应共4例，其中致死性出血2例。其次，也有心脏功能或肝功能异常等各种不良事件的报道。

(3) 药物不良反应

本品属于纤溶酶原激活剂类溶解血栓的药物，使用中有可能发生最常见的合并症是出血，使用本药前后应密切检测凝血指标。试验过程本品曾发生的出血类型可分为：

- 皮下、粘膜、牙龈出血以及穿刺部位出血。

- 内出血包括消化道、泌尿生殖道、后腹膜、中枢神经系统或实质器官出血。

多数出血反应研究者判断认为：与溶栓药物不相关。同时研究者发现，肝素可能使注射用重组人尿激酶原的出血危险增高，建议如在使用中发生出血反应，应立即停用任何合并使用的肝素或抗血小板等药物。治疗后前数小时内应尽量避免肌肉注射和病人的非重要处置。试验中发现溶栓后静脉穿刺点皮下血肿发生率较高，建议在治疗后的几小时内行动静脉穿刺时，最好采取手工压迫血管后，加压绷带止血至少30 min，经常核查穿刺部位有无出血。试验中患者发生血尿较多，可能与患者卧床后使用导尿管有关系。

另外发现冠状动脉溶栓可能伴随再灌注的心律失常，如窦性心动过缓、加速心室自身节律、心室早期去极化作用、心室心动过速等，与急性心肌梗死常见心律失常不能区别，而且可用标准抗-心律失常措施处理。

【药理毒理】

药理作用

注射用重组人尿激酶原是一种纤溶酶原激活剂，能够直接激活血栓表面的纤溶酶原转变为纤溶酶。静脉给予该药物，在循环系统中rhPro-UK表现相对非活性状态，对血浆内源性纤溶酶原影响很小，只有在血栓表面，被激肽酶或纤溶酶激活，部分变成双链UK，后者激活结合在血栓表面构型有所改变的纤溶酶原变成纤溶酶，使血栓纤维蛋白部分溶解。当血栓纤维蛋白暴露出E-片段，rhPro-UK能直接激活结合在该片段C-端两个赖氨酸残基上的纤溶酶原，其活性增加500倍，产生大量纤溶酶使血栓纤维蛋白迅速降解，血栓溶解。rhPro-UK是特异性的纤溶酶原激活剂，可以特异性地溶解体内血栓。药效学试验结果显示，rhPro-UK对实验动物的冠脉血栓和肺血栓有明显的溶栓作用，而对其体内的纤溶系统无明显影响。

毒理研究

安全毒理学：药理学研究表明，rhPro-UK对动物的一般行为、状态，对中枢神经系统、心血管系统、呼吸系统及消化系统均无明显影响。

长期毒性试验：采用二级Wistar大白鼠，每天静脉注射本品3mg/kg、10mg/kg及30mg/kg（人用剂量的30倍），并以生理盐水做对照组，连续7天给药并持续观测3周的方案，进行本品长期毒性试验。结果显示，（1）三组剂量组动物均未发生毒性反应症状，食量、体重增长正常。（2）组织病理学检查及脏器系数测定未发现与本品有关的具有毒理学意义的改变。（3）血液学指标检测，未见与药物有关的改变。血液生化指标检测表明，总胆固醇（Tchol）、总蛋白（TP）、和白蛋白（Alb）含量有升高的趋势，在恢复期回复到正常水平。凝血酶原时间（PT）、凝血酶时间（TT）和活化部分凝血酶原时间（APTT）三项指标明显延长，24小时后均恢复正常。

【药代动力学】

注射用重组人尿激酶原在人体内主要在肝脏清除，从尿中排泄。I期临床试验显示，健康志愿者接受20mg、35mg、50mg、65mg、75mg和85mg 注射用重组人尿激酶原后，系统清除率分别为 92 ± 25.0 L/h、 61 ± 19.0 L/h、 46 ± 5.0 L/h、 57.4 ± 14.5 L/h、 57.8 ± 13.0 L/h和 55.7 ± 10.0 L/h，随剂量增加逐渐减慢，其半衰期分别为2.6小时、2.4小时、1.9小时、0.67小时、0.66小时、0.59小时。半衰期随剂量增加而减少，表明rhPro-UK在体内存在非线性药代动力学过程。

【贮藏】

2-8℃避光保存及运输。

【包装】

中硼硅玻璃管制注射剂瓶装，每盒10支。

【有效期】

36个月。

【执行标准】YBS00132022。

【批准文号】国药准字S20110003。

【药品上市许可持有人】

名称：天士力生物医药股份有限公司

注册地址：中国（上海）自由贸易试验区居里路280号1、2幢

【生产企业】



企业名称：天士力生物医药股份有限公司
生产地址：中国（上海）自由贸易试验区居里路280号。
邮政编码：201203
电话号码：021-61052875
传真号码：021-61052820
网 址：<http://www.taslybiopharma.com>
不良反应报告热线电话：021-61052365

PYK03(11)