

核准日期: 2012年12月31日

修改日期: 2014年01月21日

2014年10月14日

2014年12月23日

2017年03月10日

2017年10月23日

2018年02月11日

2019年01月16日

琥珀酸普芦卡必利片说明书

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: 琥珀酸普芦卡必利片

商品名称: 力洛®

英文名称: Prucalopride Succinate Tablets

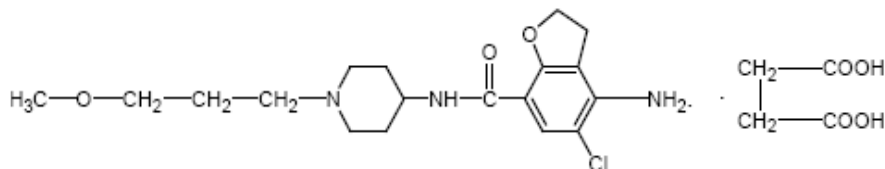
汉语拼音: Huposuan Pulukabili Pian

【成份】

活性成份: 琥珀酸普芦卡必利

化学名称: 4-氨基-5-氯-2,3-二氢-N-[1-(3-甲氧基丙基)-4-哌啶基]-7-苯并呋喃甲酰胺丁二酸盐

化学结构式:



分子式: $C_{18}H_{26}ClN_3O_3 \cdot C_4H_6O_4$

分子量: 485.96

【性状】

本品为薄膜衣片, 除去包衣后显白色或类白色。

【适应症】

用于治疗成年女性患者中通过轻泻剂难以充分缓解的慢性便秘症状。

【规格】

(1) 1mg (以普芦卡必利计)。

(2) 2mg (以普芦卡必利计)。

【用法用量】

用法：口服。餐前餐后均可服用。

用量：

成人：每日一次，每次 2mg。

老年患者 (>65 岁)：起始剂量为每日 1 次，每次 1mg，如有需要，可增加至每日一次，每次 2mg。

儿童及青少年：不建议儿童及小于 18 岁的青少年使用本品。

肾功能障碍患者：严重肾功能障碍患者 (GFR < 30ml/min/1.73m²) 的剂量为每日一次，每次 1mg。轻到中度肾功能障碍患者无需调整剂量。

肝功能障碍患者：建议严重肝功能障碍患者 (Child-Pugh C 级) 的起始剂量为每日一次，每次 1mg。轻到中度肝功能障碍患者无需调整剂量。

临床研究显示，每日剂量在 4mg 时，不会增加疗效。

如本品治疗 4 周后无效，应该对患者进行重新评估，并重新考虑继续治疗是否有益。

本品在长达 3 个月的双盲安慰剂对照研究中证明具有良好疗效。若延长疗程，应定期评估患者是否获益。

【不良反应】

在对 17 个双盲安慰剂对照研究的综合分析中，约 3300 名慢性便秘患者口服本品。其中超过 1500 名患者接受推荐剂量每天 2mg 的治疗，约 1360 名患者接受每天 4mg 的治疗。

在 2mg 日剂量时，最常报告的与药物治疗相关的不良反应为头痛 (17.8%) 及胃肠道症状 (腹痛 (13.7%)、恶心 (13.7%) 和腹泻 (12.0%))。这些不良反应大多发生在治疗初期，通常在继续用药数日后可消失。其他不良反应偶有报告。大多数不良反应均为轻至中度。

所有双盲研究中共有 564 例老年慢性便秘患者 (≥ 65 岁) 接受了本品治疗。与较年轻年龄组类似，接受本品治疗的老年患者的最常见不良反应是胃肠道症状 (腹泻、腹痛或恶心) 和头痛。与安慰剂组相比，未观察到药物治疗组的不良事件发生率的升高具有临床意义。

对照临床研究中使用的推荐剂量 2mg 时报告了下列不良反应，对应的频率为：十分常见 (≥ 1/10)、常见 (≥ 1/100 至 < 1/10)、偶见 (≥ 1/1,000 至 < 1/100)。在各个频率分组内，不良反应严格按递减顺序列出。频率的计算基于安慰剂对照的临床研究数据。

营养及代谢疾病

常见：食欲减退

神经系统疾病

十分常见：头痛

常见：头晕

偶见：震颤、偏头痛

心血管疾病

偶见：心悸

耳及迷路类疾病

偶见：眩晕

胃肠道疾病

十分常见：恶心、腹泻、腹痛

常见：呕吐、消化不良、胃肠胀气、肠鸣音异常

偶见：直肠出血

肾脏及泌尿系统疾病

偶见：尿频

全身及给药部位情况

常见：疲劳

偶见：发热、不适

第一天治疗后，恶心和腹泻在药物组治疗期间发生率更高，但无明显差别（药物组和安慰剂组之间发生率的差异在 1%~3%之间），其它大多数常见的不良反应在药物组和安慰剂组中发生率相似（两组间差异小于 1%）。

在使用安慰剂治疗、使用 1mg 本品治疗、使用 2mg 本品治疗及使用 4mg 本品治疗的患者中，报告出现心悸的比率分别为 0.7%、0.9%、0.9% 及 1.9%，大多数患者未停止使用本品。与任何新出现的症状一样，患者应及时向医生反映新发心悸的情况。

【禁忌】

- 对本品活性成分或任何辅料过敏的患者。
- 肾功能障碍需要透析的患者。
- 由于肠壁结构性或功能性异常引起的肠穿孔或梗阻、机械性肠梗阻、严重肠道炎性疾病，如克罗恩病、溃疡性结肠炎和中毒性巨结肠/巨直肠的患者。
- 近期接受过肠部手术的患者。

【注意事项】

1. 使用本品治疗之前，需要彻底了解患者病史及检查情况，以排除继发性原因导致的便秘，并确定患者在至少 6 个月时间内使用轻泻剂而无法达到充分缓解。

2. 虽然轻泻剂在关键性临床试验中被用作临时急救缓解性用药，但尚未评估本品联合轻泻剂的安全性和有效性。
3. 本品的有效性和安全性仅在慢性功能性便秘治疗中得到证明。尚未评估本品用于存在继发原因的便秘患者中的有效性和安全性，包括内分泌疾病、代谢性疾病和神经性疾病引起的便秘，因此不建议这些患者使用本品。尚未证实本品对药物相关性便秘的有效性和安全性，其中包括由于阿片类药物导致的继发原因的便秘，因此不建议此类患者使用本品。
4. 肾脏排泄是本品清除的主要途径。建议严重肾功能障碍患者的给药剂量降为 1mg。
5. 尚未在对照临床试验中确证本品用于伴有严重及临床不稳定疾病（如肝脏、心血管或肺脏疾病、神经或精神疾病、癌症或 AIDS 及其他内分泌疾病）患者的安全性和有效性。当向这些患者处方本品时，应该谨慎。应特别慎用于心律失常或缺血性心血管病病史的患者。
6. 如果患者用药期间出现心悸，应咨询医生。
7. 使用本品时，如发生严重腹泻，口服避孕药的效果可能会降低，建议采取其它避孕方法，以预防可能发生的口服避孕失败。
8. 肝功能障碍不太可能对本品的代谢及暴露量产生有临床意义的影响。建议严重肝功能障碍患者的起始给药剂量为 1mg。
9. 片剂中含乳糖一水合物。患有半乳糖不耐受、Lapp 乳糖酶缺乏或葡萄糖-半乳糖吸收不良等罕见遗传性疾病的患者，不得服用本品。
10. 正在服用已知可引起 QTc 延长的药物治疗的患者应慎用本品。
11. 尚未进行本品对驾驶及操控机器能力影响的研究。使用本品，特别是在用药第一天，可引起头晕和疲乏，可能对驾驶及操控机器产生影响。
12. 未观察到本品与食物的相互作用。
13. 请置于儿童不易拿到处。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期间使用本品的临床经验有限。尽管在临床研究中发现有自然流产的病例，但由于同时存在其它危险因素，尚不能确定本品与自然流产之间的相关性。动物研究中，未发现本品对妊娠、胚胎/胎儿发育、分娩及出生后发育有直接或间接的有害影响。不建议在妊娠期间使用本品。育龄女性在使用本品期间应采用有效的避孕方法。

普芦卡必利会在母乳中分泌。预计在治疗剂量下服用本品时，母乳喂养对新生儿/婴儿没有影响。但由于缺乏哺乳期妇女接受本品的人体数据，不建议在哺乳期间使用本品。

动物研究显示本品对雌性或雄性动物生育力没有影响。

【儿童用药】

目前该方面的临床数据较少，因此不建议儿童及小于 18 岁的青少年使用本品。

【老年用药】

大于 65 岁的老年患者起始剂量为 1mg，如有需要，可增加至 2mg。

【药物相互作用】

普芦卡必利发生药代动力学相互作用的可能性低。本品大部分以原型药的形式通过尿液排泄（约 60% 的剂量），体外代谢非常缓慢。

在人体肝微粒体中的体外研究中，治疗相关浓度下的普芦卡必利没有抑制特定的 CYP450 活性。

普芦卡必利是 P-糖蛋白（P-gp）的弱效底物，但在临床相关浓度下不是 P-gp 的抑制剂。

酮康唑是一种有效的 CYP3A4 和 P-糖蛋白抑制剂，每日两次，每次 200mg 酮康唑可使本品 AUC 增加大约 40%。这种弱效应可能归因于抑制了 P-糖蛋白介导的肾脏转运，并不具有临床意义。在与其他 P-糖蛋白抑制剂，如维拉帕米、环孢素 A、奎尼丁及酮康唑联合使用时，也可以观察到类似程度的相互作用。本品也可能通过另一种肾脏转运蛋白分泌。抑制与普芦卡必利主动分泌有关的所有转运蛋白（包括 P-gp），理论上可能会使本品的暴露量增加 75%。

针对健康受试者的研究显示，本品对华法林、地高辛、乙醇、帕罗西汀及口服避孕药的药代动力学没有临床意义的影响。在与本品同时给药期间，发现红霉素的 C_{max} 升高 40%， AUC_{24h} 升高 28%，其作用机制未完全明确，升高不具有临床意义。治疗剂量的丙磺舒、西咪替丁、红霉素及帕罗西汀不影响本品的药代动力学。

由于其作用机制，使用阿托品类药物可能会降低本品对 5-HT₄ 受体的介导作用。

【药物过量】

在一项针对健康受试者的研究中，当以每日一次 20mg（推荐治疗剂量的 10 倍）的本品进行治疗时，对本品仍具有良好的耐受性。药物过量可能会导致由药品已知药效作用放大所致的症状，包括头痛、恶心和腹泻。本品药物过量时，无特异的治疗方法。如果发生药物过量，必要时患者应该接受对症治疗，或使用支持性的医疗措施。如有需要，可治疗由腹泻或呕吐引起的液体大量流失而导致的电解质紊乱。

【临床试验】

在三项针对慢性便秘患者的多中心、随机、双盲、12 周的安慰剂对照研究中证实了本品的有效性（服用普芦卡必利的患者共 1279 例，其中女性 1124 例，男性 155 例）。每项研究中普芦卡必利剂量都包括每日 2mg 和 4mg。研究中慢性便秘的定义为：每周完全自发排便（SCBM）次数 ≤ 2 次，此外在就诊前下列一项或多项症状出现至少 6 个月：至少四分之一

的排便硬或非常硬，至少四分之一的时间内有排便不完全感，或至少四分之一的时间内排使用力。实际参加研究的患者平均有 20 年的便秘史，研究中导入期平均每周完全自发排便（SCBM） ≤ 0.5 次。主要有效性终点是排便正常的受试者比例，定义为在 12 周治疗期内平均每周完全自发排便（SCBM）次数 ≥ 3 次。在这三项研究中，两种剂量的主要终点在统计学上均优于安慰剂（ $p < 0.001$ ）。4mg 并不比 2mg 的疗效有所增加。服用 2mg 的患者平均每周完全自发排便次数 ≥ 3 次的比例是 27.8%（第 4 周）和 23.6%（第 12 周），安慰剂组为 10.5%（第 4 周）和 11.3%（第 12 周）。对于每周完全自发排便次数增加 ≥ 1 次这一最关键的次要终点，2mg 组有 48.1%（第 4 周）和 43.1%（第 12 周）的患者可以达到，安慰剂组有 23.4%（第 4 周）和 24.6%（第 12 周）的患者可以达到。

对这三项研究在第 4 周和第 12 周进行评价时发现，在包括腹部症状、粪便及直肠症状等一组有效的疾病特异性的症状在内的量表评分（便秘患者症状自评量表 PAC SYM）上均有显著改善。在第 4 周及第 12 周时数个生活质量量表测量结果显著改善，如对治疗及排便习惯的满意程度、生理和心理的不适、焦虑和担忧。

服用本品不会发生反跳现象，也不会产生依赖性。

进行了一项全面的 QT 间期的研究（N=120）以评价本品治疗剂量（2mg）和超治疗剂量（10mg）对 QT 间期的影响，并与安慰剂及一种阳性对照药进行比较。研究结果显示，在两种剂量水平上，本品和安慰剂之间的平均 QTc 测量结果[2mg 组平均 $\Delta\Delta\text{QTc}$ （受试者特异性校正）的最大增幅为 3.83 msec，10mg 组为 3.03 msec]和异常值均无显著性差异。在两项安慰剂对照的 QT 间期研究结果中证实了该结论。在双盲临床研究中，QT 相关不良事件及室性心律失常的发生率低，且与安慰剂组相当。长达 2.6 年的开放研究提供了长期使用本品的安全性和有效性的数据；但目前尚无治疗持续时间超过 12 周的安慰剂对照的有效性数据。

在一项为期 24 周、多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究（N=361）中评价了本品在慢性便秘患者（18 岁及以上）中的有效性和安全性。在为期 24 周的双盲治疗期，本品组和安慰剂组每周平均自发完全排便（SCBM）次数 ≥ 3 的患者百分比（分别为 25.1%和 20.7%）的差异不具有统计学意义（ $p=0.367$ ）。在第 1~12 周，两个治疗组每周平均 SCBM 次数 ≥ 3 的患者百分比差异不具有统计学意义，这与在该时间点证明成年患者有效性的其他 5 项多中心、随机、双盲、为期 12 周的安慰剂对照研究的结果不一致。因此，认为该研究在有效性方面的结果不确定。然而，包括其他为期 12 周的双盲、安慰剂对照研究的全部数据支持本品的有效性。在这项为期 24 周的研究中，本品安全性特征与在之前为期 12 周研究中观察到的结果一致。

【药理毒理】

药理作用

普芦卡必利是一种二氢苯并咪喃甲酰胺类化合物，为选择性、高亲和力的五羟色胺（5-HT₄）受体激动剂，具有促肠动力活性。体内外研究结果显示，普芦卡必利可通过 5-HT₄ 受体激活作用来增强胃肠道中蠕动反射和推进运动模式。

毒理研究

安全药理学

麻醉猪静脉给药后可见心率和血压轻微升高，清醒犬静脉给药后可见血压升高，但麻醉犬或清醒犬经口给药达到相似血药浓度时均未见类似现象。

普芦卡必利浓度高达 1 μ M（相当于人体治疗剂量时血药浓度 7.5ng/mL 的 49 倍）时未影响 hERG-转染 HEK293 或 COS-7 细胞中的 I_{Kr} 电流，对 I_{Kr} 电流抑制作用的 EC₅₀ 值为 4.1~22 μ M（200~1100 倍人体治疗血药浓度）。兔和犬浦肯野纤维、兔心脏和豚鼠乳头肌等组织的离体试验中，普芦卡必利浓度高达 1 μ M 时对动作电位时程未见影响。静脉注射普芦卡必利可引起清醒犬和麻醉猪收缩压和舒张压升高，但在普芦卡必利浓度相当于人体治疗血药浓度时未见其它相关的心血管作用。

遗传毒性

普芦卡必利 Ames 试验结果阳性、体外大鼠肝细胞程序外 DNA 合成试验（UDS）结果阳性，小鼠淋巴瘤细胞试验、人外周血淋巴细胞染色体畸变试验、小鼠微核试验、体内 UDS 试验和体内转基因 Big Blue 试验结果均为阴性。

生殖毒性

大鼠经口给予普芦卡必利剂量高达 20mg/kg 时，生育力与早期胚胎毒性试验及围产期毒性试验中未见明显不良反应。生育力与早期胚胎毒性试验中 80mg/kg 可延长交配前间隔和增加着床前丢失，可能与催乳素介导的作用相关；围产期毒性试验中 80mg/kg 可见妊娠子宫重量轻微降低和黄体数量的少量减少。胚胎胎仔发育毒性试验中，大鼠和家兔经口给予 80 mg/kg，未见致畸作用或其它胚胎毒性，大鼠的暴露量（基于 C_{max}）相当于人体的 938 倍，兔（基于 AUC_{0-24h}）为 38 倍。在大鼠和犬中进行了给药 1 周和 1 个月的新生动物/幼年动物毒性试验，犬的无毒性反应剂量（NOAEL）为 5 mg/kg；但各剂量（5~80 mg/kg）下均可见包括体重增量下降在内的影响。

致癌性

小鼠与大鼠普芦卡必利两年致癌性试验中，小鼠剂量高达 80mg/kg/天，大鼠剂量高达 40（雌性）和 80（雄性）mg/kg/天。小鼠在剂量 80mg/kg/天（以 AUC 计，暴露量约为人最大临床推荐日剂量时暴露量（MRHD）的 200 倍），可见乳腺腺癌发生率增加；无影响剂量为 20mg/kg/天（以 AUC 计，约为 MRHD 的 27 倍）。大鼠试验中，高剂量（以 AUC 计约为

MRHD 的 45 倍) 时可见良性腺性嗜铬细胞瘤、垂体腺瘤、胰腺腺瘤、肝细胞腺瘤 (中及高剂量) 以及甲状腺滤泡瘤发生率增加; 无影响剂量为 5mg/kg/天 (以 AUC 计约为 MRHD 的 7 倍)。

机制性研究显示, 普芦卡必利高浓度下 D_2 受体拮抗作用可引起高催乳素血症, 这可能是造成小鼠和大鼠中的乳腺、垂体、胰腺和肾上腺肿瘤发生率增加的原因。高剂量下普芦卡必利及其大鼠特异性代谢具有肝酶诱导作用, 可能是造成大鼠肝脏和甲状腺肿瘤发生率增加的原因。由于临床研究中没有观察到血浆催乳素水平增加, 且普芦卡必利在人体中的代谢与小鼠差异极大, 因此这些肿瘤的发现被认为临床相关性较低。

【药代动力学】

吸收

2mg 的普芦卡必利在单次口服给药后被迅速吸收, 在 2~3 小时内达到血药浓度峰值 (C_{max})。绝对口服生物利用度 >90%。同时摄入食物不影响本品的口服生物利用度。

分布

本品分布广泛, 稳态分布容积 ($V_{d_{ss}}$) 为 567 升。本品的血浆蛋白结合率约为 30%。

代谢

代谢不是本品清除的主要途径。在体外, 通过人类肝脏代谢非常缓慢, 仅观察到少量代谢物。在一项使用放射性标记普芦卡必利的男性口服给药研究中, 在尿液及粪便中回收了少量的 7 种代谢产物。在尿液和粪便中, 代谢物 R107504 的含量最多, 分别占剂量的 3.2% 和 3.1%。在尿液和粪便中发现并量化的其他代谢物为 R084536 (通过 N-脱烷基化形成, 占剂量的 3%) 以及羟基化产物 (占剂量的 3%) 和 N-氧化产物 (占剂量的 2%)。原型活性成分占血浆中总放射性的 92%~94%。R107504、R084536 和 R104065 (通过 O-脱甲基作用形成) 被确定为血浆中微量代谢物。

排泄

在健康受试者中大部分药物以原型排泄 (在尿中大约为给药量的 60-65%, 在粪便中约为 5%), 原型药物的肾脏排泄涉及被动过滤和主动分泌。本品的血浆清除率平均为 317ml/min, 其终末半衰期约为 1 天。在 3~4 天内达到稳态。每日一次以 2mg 本品进行治疗时, 稳态血浆浓度的谷值和峰值分别为 2.5ng/ml 和 7ng/ml。每日一次给药后的累积比在 1.9~2.3 之间。普芦卡必利的药代动力学在治疗剂量至超剂量 (达 20mg) 范围内均呈剂量相关性。在延长治疗时, 每日一次使用本品显示出非时间依赖性动力学。

特殊人群

群体药代动力学

汇总 I 期, II 期及 III 期中的群体药代动力学分析显示, 本品的总体表观清除率与肌酐清除率相关, 但年龄、体重、性别或种族对总体表观清除率没有影响。

老年患者

在每日一次 1mg 给药后, 本品在老年受试者中的峰浓度和 AUC 比年轻人高 26%~28%。这种效应可归因于老年人的肾功能减退。

肾功能障碍

与正常受试者相比, 本品在有轻度 ($Cl_{CR} 50 \sim \leq 79 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) 和中度 ($Cl_{CR} 25 \sim \leq 49 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) 肾功能障碍受试者中以 2mg 单次给药后的血药浓度, 分别高出 25% 和 51%。在严重肾功能障碍受试者中 ($Cl_{CR} \leq 24 \text{ mL/min/1.73 m}^2$), 血药浓度是健康受试者的 2.3 倍。

肝功能障碍

非肾脏消除约占总消除途径的 35%, 本品 2mg 单次给药后在中至重度肝功能障碍患者中的 C_{max} 和 AUC 与正常受试者相比平均高出 10%~20%。

儿童患者

在年龄为 4~12 岁之间的儿科患者中以 0.03mg/kg 进行单次口服给药后, 本品的血药峰浓度与成人 2mg 单次给药后的血药峰浓度相似, 而游离药物的 AUC 较成人低 30%~40%。游离药物的暴露量在整个年龄范围内 (4~12 岁) 类似。在儿科患者中, 本品的平均终末半衰期约为 19 小时 (范围为 11.6~26.8 小时)。

【贮藏】

密闭, 不超过 30°C 干燥处保存。

【包装】

铝/铝泡罩包装, 7 片/盒, 14 片/盒, 28 片/盒。

【有效期】

36 个月。

【执行标准】

进口药品注册标准 JX20120179。

【进口药品注册证号】

1mg (7 片/盒, 14 片/盒): H20171239;

1mg (28 片/盒): H20171240;

2mg (7 片/盒, 14 片/盒): H20171241;

2mg (28 片/盒): H20171242。

【生产企业】

企业名称: Janssen Cilag S.p.A.公司

生产地址: Via C. Janssen, Borgo San Michele, Latina, 04100, 意大利

国内联系方式:

名称: 西安杨森制药有限公司

地址: 陕西省西安市高新区草堂科技产业基地草堂四路 19 号

邮政编码: 710304

电话号码: 400 888 9988

传真号码: (029) 82576616

*****END OF DOCUMENT*****