

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

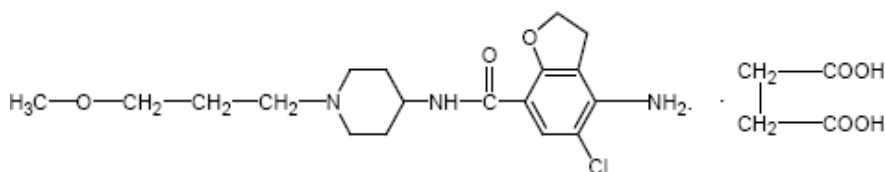
汉语拼音：Huposuan Pulukabili Pian

【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 ($GFR < 30\text{ml/min/1.73m}^2$) 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 ($\geq 1/10$)、常见 ($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$)、偶见 ($\geq 1/1,000$ 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。应特别慎用于有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 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】

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大鼠差异极大, 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 (Vd_{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 比年轻成人高 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 ~ 79 mL/min/1.73 m²) 和中度 (Cl_{CR} 25 ~ 49 mL/min/1.73 m²) 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} 24 mL/min/1.73 m²)，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℃ 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