

核准日期 :2023 年 06 月 27 日
修改日期 :2023 年 07 月 24 日
修改日期 :2024 年 07 月 24 日
修改日期 :2024 年 09 月 13 日
修改日期 :2024 年 09 月 27 日



扫码获取电子药品说明书
(完整版)

畅凡®

芦比前列酮软胶囊

说明书 (完整版)

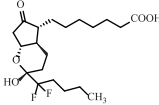
请仔细阅读说明书 (完整版) 并在医师或药师指导下使用

【药品名称】

通用名称: 芦比前列酮软胶囊
英文名称: Lubiprostone Soft Capsules
汉语拼音: Lubiqianietong Ruanjiaonang

【成份】

本品活性成份为芦比前列酮。
化学名称: 7-[(2R, 4aS, 5R, 7aR)-2-(1, 1-二氟戊基)-2-羟基-6-氧代八氢环戊烷并吡喃-5-基]正庚酸。
化学结构式:



分子式: C₂₅H₄₀F₂O₅
分子量: 390.47
辅料: 中链甘油三酯、囊材 (胶囊用明胶、山梨醇、黄氧化铁、纯化水)

【性状】

本品内容物为无色的澄清油状液体。

【适应症】

本品适用于成人慢性特发性便秘的治疗。

【规格】

24μg

【用法用量】

口服。与食物和水同服, 胶囊整粒吞服, 不要拆分或咀嚼。医生和患者应定期评估是否需要继续治疗。

慢性特发性便秘:

推荐剂量为每日两次, 每次 24 μg。

轻中度便秘患者的剂量调整方案:

中度肝功能损害 (Child-Pugh B级): 每天 2 次, 每次 16 μg;

重度肝功能损害 (Child-Pugh C级): 每天 2 次, 每次 8 μg

如果剂量耐受且在适当的间隔后仍未获得足够应答, 可以在适当监测患者应答的情况下将剂量逐步增加至全剂量。

【不良反应】

恶心、腹泻、晕厥和低血压、呼吸困难 (见【注意事项】)。

国外临床试验经验

由于临床试验是在不同条件下进行的, 药物在临床试验观测到的不良反应发生率不能直接与其他药物在临床试验中的不良反应发生率进行比较, 也不能反映实际使用中的不良反应发生率。

在芦比前列酮用于慢性特发性便秘 (CIC)、OIC 和 IBS-C 的临床开发过程中, 1648 名患者接受 6 个月治疗, 710 名患者接受 1 年治疗 (未相互排除)。

慢性特发性便秘

成人剂量探索、有效性和长期临床研究中的不良反应: 数据纳入了 1113 名慢性特发性便秘患者每日 2 次、(4 周) 的安慰剂。安慰剂组人群 (N=316) 平均年龄为 48 岁 (范围 21-81 岁); 87% 为女性; 81% 为白人, 10% 为非裔美国人, 7% 为西班牙裔, 1% 为亚裔以及 12% 为老年人 (≥ 65 岁)。接受芦比前列酮治疗的患者 (N=1113), 平均年龄为 50 岁 (范围 19-86 岁); 87% 为女性; 86% 为白人, 8% 为非裔美国人, 5% 为西班牙裔, 1% 为亚裔以及 17% 为老年人 (≥ 65 岁)。

CIC 患者中最常见的不良反应 (发生率 > 4%) 为恶心、腹泻、头痛、腹痛、腹胀和胃肠胀气, 表 1 列出了芦比前列酮软胶囊治疗组比安慰剂组发生率高且 ≥ 1% 的不良反

表 1: 不良反应发生率 (慢性特发性便秘)

系统/不良反应 ¹	安慰剂 (N=316) %	芦比前列酮 (N=1113) 24μg 每日两次
恶心	3	29
腹泻	1	12
头痛	3	11
腹痛	3	8
腹胀	2	6
胃肠胀气	2	6
呕吐	1	3

稀便	0	3
水肿	<1	3
腹部不适 ²	1	3
头晕	1	3
胸部不适/胸痛	0	2
呼吸困难	0	2
消化不良	<1	2
疲劳	1	2
口干	<1	2

1 表中列出芦比前列酮软胶囊治疗组比安慰剂组发生率高且 ≥ 1% 的不良反应。
2 该术语结合了腹部疼痛, 腹部强直, 肠胃不适, 胃部不适和腹部不适。

恶心: 接受本品治疗的患者中有约 29% 感到恶心, 4% 的患者有严重恶心, 9% 的患者由于恶心而中止治疗。男性 (8%) 和老年人 (19%) 患者的恶心发生率较低, 临床研究中无患者因恶心而住院。

腹泻: 接受本品治疗的患者中有约 12% 出现腹泻, 2% 的患者有严重腹泻, 2% 的患者因腹泻而中止治疗。

电解质: 临床研究中未报告电解质失衡的严重不良反应, 接受本品的患者未观察到血清电解质水平的临床显著改变。

较少见的不良反应 (<1%): 大便失禁、肌肉疼痛、排便紧迫感、排便频率增加、多汗、咽喉痛、肠功能紊乱、焦虑、冷汗、便秘、咳嗽、味觉障碍、暖气、流行性感冒、关节肿胀、肌痛、疼痛、晕厥、癫痫、食欲减退。

中国临床试验经验

本品在中国功能便秘患者中开展有效性和安全性研究。试验共纳入 259 例受试者, 其中 130 例受试者接受芦比前列酮软胶囊治疗, 每次 24 μg, 每日 2 次, 于早餐和晚餐时, 随食物和水同服, 连续服用 4 周; 129 例受试者接受安慰剂治疗。安慰剂组平均年龄 43 岁 (范围 20-73); 82.17% 为女性。芦比前列酮软胶囊组平均年龄 43 岁 (范围 19-71); 81.54% 为女性。

本研究中最常见不良反应 (发生率 > 4%) 为恶心、腹痛、腹泻、头晕、心悸、腹胀、呕吐。表 2 列出了芦比前列酮软胶囊治疗组比安慰剂组发生率高且 ≥ 1% 的不良反

表 2: 不良反应发生率 (中国)

首选术语/不良反应	安慰剂 (N=129) %	芦比前列酮软胶囊 (N=130) 24μg 每日两次
恶心	0.78	19.38
腹痛	4.65	13.95
腹泻	0.00	6.98
头晕	1.55	6.98
心悸	1.55	6.20
呕吐	0.78	4.65
腹部不适	1.55	3.88
头痛	0.78	3.88
呼吸困难	0.00	3.10
上腹痛	1.55	2.33
乏力	0.00	2.33
心电图异常	0.00	1.55
胆红素升高	0.00	1.55
胸部不适	0.00	1.55
肝功能障碍	0.78	1.55
月经延迟	0.00	1.55

恶心: 接受本品治疗的中国患者中有约 19% 感到恶心, 1.55% 的患者由于恶心而中止治疗。呼吸困难: 在接受本品治疗的中国患者中有约 3% 患者出现呼吸困难, 2.33% 的患者由于呼吸困难而中止治疗。

心悸: 在接受本品治疗的中国患者中有约 6% 患者出现心悸, 1.55% 的患者由于心悸而中止治疗。

上市后经验

芦比前列酮上市后确定了下列额外的不良反应。因为这些不良反应是来自无法确定数量的人群的自愿报告, 不可能确切估计其发生频率或确立与本品暴露的因果关系。

使用后自发报告的不良反应包括: 晕厥和/或低血压、缺血性结膜炎、过敏反应 (包括皮疹、肿胀和咽喉不适)、全身乏力、心动过速、肌肉痉挛或肌肉抽搐。

【禁忌】

对本品中任何成份过敏者禁用。

禁用予已知或疑似机械性消化道梗阻患者。

【注意事项】

恶心: 服用本品患者可能会出现恶心。本品与食物同服可能会减轻恶心症状 (见【不良反应】)。

腹泻: 严重腹泻患者应避免使用本品。患者应意识到治疗期间可能会出现腹泻。如果发生严重腹泻应指导患者中止服用本品并告知医师 (见【不良反应】)。

晕厥和低血压: 本品在上市后有出现晕厥和低血压报道, 这些不良反应有少数导致住院治疗。大多数病例发生在每日 2 次, 每次服用 24 μg 的患者中, 有些病例发生在服用首剂或后续剂量后一小时内。一些患者在发生不良反应前伴有腹痛或呕吐。晕厥和低血压通常在停药后或下一次给药前消退, 但在报道后在后续的给药中有复发。一些病例报告同时间使用已知的降低血压的药物, 这可能增加发生晕厥和低血压的风险。患者在治疗过程中应注意晕厥和低血压的风险, 且其他不良反应可能会增加这种风险, 如腹泻或呕吐。

呼吸困难: 临床试验中, 采用本品治疗的 CIC、OIC 和 IBS-C 组人群呼吸困难发生率分别为 3%、1% 和 <1%, 而安慰剂治疗组分别为 0%、1% 和 <1%。上市后有报道每日两次, 每次 24 μg 服用本品出现呼吸困难。一些患者由于呼吸困难而停止治疗。这些事件通常被描述为感觉胸闷并且难以说话, 通常在服用首剂后 30 至 60 分钟内急性发生。通常在服药后数小时内症状消失, 但在后续的服药中屡有复发报道, 患者发生呼吸困难时应告知医师。

肠梗阻: 在提示具有机械性消化道梗阻症状的患者中, 开始本品治疗前应进行充分评估确认无梗阻。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕妇

孕妇服用本品的数据有限,不足以证实本品有导致相关不良发育结局的风险。动物生殖研究未显示结构畸形的增加。在接受产前前列腺的怀孕母猪中观察到流产产量比例依赖性增加(剂量相当基于基于母体增加的人体最大推荐剂量(MRHD)的0.2-6倍),但这些影响可能继发于母体毒性,并且发生在器官形成期之后(见【药理毒理】)。

哺乳妇女

目前尚无关于本品可能排入人类乳汁或对乳汁分泌产生影响的数据。产前前列腺对母乳喂养婴儿的影响的可利用数据有限,表明哺乳期大量的乳汁中无关于本品或其活性代谢产物(M3)。当动物乳汁中不存在药物时,人乳中可能也不存在该药物。如果存在,产前前列腺可能会导致母乳喂养的婴儿腹泻(见【注意事项】)。应综合考虑母乳喂养对发育和健康的益处、母体对本品的临床需求以及本品或母体状况对母乳喂养婴儿的任何潜在不良影响。

应监测母乳喂养婴儿的腹泻情况。

【儿童用药】

尚未确定本品在6岁及以上儿童患者中的有效性。在12至18周的随机、双盲、安慰剂对照试验中,比较了606例1-17岁儿童使用依伐(PFC)患者中关于本品对照安慰剂的疗效。产前前列腺未显示出治疗儿童功能便秘(PFC)的疗效,主要疗效终点是试验期间基于自发排便频率的总体反应。在与安慰剂组相比,治疗差异无统计学意义。此年龄组患者对本品的不良反应与成人患者相似。在一项为期36周的长期安全性扩展试验中,在使用本品对照本品的不良反应9个月。观察到至少一项基线值升高(小于或等于2.5倍ULN)的儿童出现ALT(正常上限的17倍)、AST(正常上限的13倍)和GGT(正常上限的9倍)的可逆性升高。

【老年用药】

慢性用药史

老年患者(>65岁)每日2次,每次服用24μg产前前列腺的疗效与整体研究人群的疗效一致。在长期探索、有效性和长期研究的便秘患者中,16%的患者年龄>65岁,4%的患者年龄>75岁;与服用产前前列腺的总研究人群相比,老年患者发生恶心的比例更低(分别为29%和19%)。

【药物相互作用】

美沙酮

非临床研究显示二苯基庚烷阿片类(如美沙酮)可以剂量依赖性降低胃肠道中关于本品对照CIC-2的渗透。在使用本品对照阿片类患者中存在剂量依赖性降低本品疗效的可能性,未进行本品体内药物相互作用研究。

本品在体内服用二甲苯庚烷阿片类(如美沙酮)的OK患者中的有效性尚未确定。

【药物动力学】

在临床中有6例服用过量本品的报告,2例造成了不良事件:一例报告服用168-192μg本品后出现呕吐、腹泻和胃痛。第二例报告服用36μg本品后,当天出现腹泻和关节损伤。此外在长期口服氯化钾研究中,至少1%健康志愿者单次口服144μg本品(最高剂量的6倍)发生的不良反应包括:恶心(45%)、腹痛(35%)、呕吐(27%)、头晕(14%)、头痛(12%)、疲倦(8%)、潮红/潮热(8%)、心悸(8%)、呼吸困难(4%)、苍白(4%)、胃部不适(4%)、厌食(2%)、无力(2%)、胸部不适(2%)、口干(2%)、多汗症(2%)和便秘(2%)。

【临床药理】

药代动力学

产前前列腺口服后血浆药物浓度低于定量下限(10pg/ml)。因此,标准药代动力学参数如曲线下面积(AUC)、最大浓度(C_{max})和半衰期(t_{1/2})无法准确计算,但是M3(产前前列腺仅有的可测量的活性代谢物)的药代动力学参数可以表征。

吸收

单次口服24μg产前前列腺后,大约1.1小时达到M3的血浆峰浓度。C_{max}为41.5pg/ml,平均AUC_{0-∞}为57.1pg·hr/ml,平均AUC₀₋₁₂为144μg(最大推荐剂量24μg的6倍)产前前列腺后,M3的AUC₀₋₁₂随剂量成正比增加。

食物影响

单次口服72μg³H-标记产前前列腺(最大推荐剂量24μg的3倍)以评估食物对产前前列腺吸收、代谢和排泄的影响。在研究中,总放射性物质的药代动力学参数表明高脂饮食下产前前列腺的AUC₀₋₁₂降低了55%,而AUC_{0-∞}保持不变。食物对产前前列腺药代动力学影响的临床相关性尚不明确,但是在大多数临床试验中,产前前列腺与食物和/或同服。

分布

体外蛋白结合试验表明产前前列腺与人类血清蛋白结合率大约为94%。

代谢

产前前列腺可经至少15位还原,α-β氧化以及α-βω氧化快速和广泛代谢。使用人肝微粒体的体外研究表明,细胞色素P450同工酶不参与关于产前前列腺的代谢。进一步的体外研究表明,产前前列腺的代谢物M3是通过微生物羧基还原酶将15-羧基还原为羟基而形成。M3占放射性标记产前前列腺剂量的不到10%。

动物研究表明产前前列腺的代谢在胃和空肠内迅速发生,可能无任何系统吸收。

排泄

血液中无法检测到产前前列腺, M3的t_{1/2}为0.9-1.4小时。单次口服72μg的³H-标记产前前列腺,24小时内尿液回收了60%的总放射性物质,16小时在粪便中回收了30%的总放射性物质。仅微量的产前前列腺和M3在人粪便中被检测到。

特殊人群

男性和女性患者

男性和女性接受者M3的药代动力学相似。

肾功能损伤患者

16例年龄在34-47岁的受试者(8例为需要进行血液透析的肾损伤受试者[肌酐清除率(CrCl)<20ml/min])以8例为肾功能正常的对照受试者[CrCl>80ml/min]),单次口服24μg剂量的产前前列腺,服药后关于产前前列腺的血浆浓度均低于定量下限(10pg/ml)。M3的血浆浓度在先于前前列腺临床经验暴露量范围内。

肝功能损伤患者

25例年龄在38-78岁的受试者(9例严重肝损伤患者[Child-Pugh分级C],8例中度肝损伤患者[Child-Pugh分级B]以及8例肝功能正常受试者)在空腹条件下接受12μg或24μg产前前列腺。给药后,除2例受试者外,产前前列腺的血浆浓度低于定量下限(10pg/ml)。中度和重度肝功能

损伤受试者中,活性产前前列腺代谢物M3的C_{max}和AUC₀₋₁₂均增加,如表3所示。

表3:肝功能正常或损伤受试者服用产前前列腺后M3的药代动力学参数

肝功能状态	平均(SD) AUC ₀₋₁₂ (pg·hr/ml)	与正常相比变化%	平均(SD) C _{max} (pg/mL)	与正常相比变化%
正常(n=8)	39.6(18.7)	n.a.	37.5(15.9)	n.a.
Child-Pugh分级B(n=8)	119(104)	+119	70.9(43.5)	+66
Child-Pugh分级C(n=8)	234(61.6)	+521	114(59.4)	+183

上述结果表明M3暴露量增加与肝损伤严重性相关。

药物相互作用研究

基于体外人微体细胞的研究,产前前列腺发生药代动力学相互作用的可能性较低。此外在肝微体细胞体外研究显示产前前列腺不会抑制细胞色素P450亚型3A4、2D6、1A2、2A6、2B6、2C9、2C19和2E1;原代人肝细胞培养体外研究显示产前前列腺不诱导细胞色素P450亚型1A2、2B6、2C9和3A4。根据现有的资料,预期不会出现具有临床意义的蛋白结合介导的药物相互作用。

【药理毒理】

药理学

产前前列腺是一种局部作用的氯离子通道激动剂,通过激动肠上皮细胞顶端的CIC-2通道增强肠分泌及增加肠道运动而促进排便。

毒理研究

遗传毒性:

产前前列腺Ames试验、小鼠淋巴瘤(L5178YTK⁺)基因突变试验、中国仓鼠肺细胞染色体畸变试验和/或鼠骨髓微核试验结果为阴性。

生殖毒性:

大鼠经口给予产前前列腺剂量达1000μg/kg/天(按体表面积计算[mg/m²]),约为人体最大推荐剂量48μg/天(169倍),未见对雄性和雌性大鼠生育力及生殖功能的影响,但着床数量和活胎数明显减少,与对照组相比,死胎和吸收胎数量升高,但未达统计学差异。

妊娠大鼠和妊娠兔于器官发生期经口给予产前前列腺,最大剂量为2000μg/kg/天(大鼠)和100μg/kg/天(兔),按体表面积计算[mg/m²],分别为人体最大推荐剂量(MHRD)的33倍(大鼠)和34倍(兔),大鼠在2000μg/kg/天剂量下可见早期吸收及组织畸形(内脏反位、肺裂)的出生率增加,该毒性反应可能继发于母体毒性。豚鼠于器官发生期后的妊娠第40至53经口给予产前前列腺1.1,10和25μg/kg/天(按体表面积计算[mg/m²]),约为MRHD的0.2,2和6倍,胎儿丢失呈剂量依赖性增加,该毒性反应可能继发于母体毒性。妊娠恒河猴于器官发生期后的妊娠第110至130天,经口给予产前前列腺10和30μg/kg/天(按体表面积计算[mg/m²]),约为MHRD的3和10倍,10μg/kg剂量组有1只出现胎儿丢失,在该物种的正常历史数据范围内,试验中未见与药物相关的不良反应。

致癌性:

大鼠连续2年经口给予产前前列腺25、75、200和500μg/kg/天(按体表面积计算[mg/m²]),分别约为人体最高推荐剂量的6、17和42倍,肿瘤发生率未明显增加。大鼠连续2年经口给予产前前列腺200、100和400μg/kg/天(按体表面积计算[mg/m²]),分别约为人体最高推荐剂量的3、17和68倍,400μg/kg/天剂量下,雄性大鼠肾上腺实质细胞瘤发生率明显增加,雌性大鼠可见与给药相关的肝细胞腺瘤发生。

幼龄动物毒性:

幼龄大鼠连续13周经口给予产前前列腺,在0.5mg/kg/天(按体表面积计算[mg/m²]),约为MRHD的101倍)剂量下,雄性动物可见总骨密度明显降低,雄性动物可见股骨干皮质骨密度明显降低。

【贮藏】

密封,不超过30℃保存。本品开封后应将瓶盖旋紧保存。

请将本品置于儿童不易触及之处。

【包装】

铝塑包装用高密度聚乙烯: 10粒/瓶×1盒、14粒/瓶×1盒、16粒/瓶×1盒、20粒/瓶×1盒、28粒/瓶×1盒/盒、60粒/瓶×1盒/盒。

【有效期】

36个月

【执行标准】国家药品监督管理局药品注册标准YBH09362023

【批准文号】国药准字H20233802

【上市许可持有人】

企业名称:南京正大天晴制药有限公司

注册地址:南京经济技术开发区惠恩路9号

邮政编码:210038

电话号码:025-85109999

传真号码:025-85803122

网 址:www.njcttq.com

【生产企业】

企业名称:南京正大天晴制药有限公司

生产地址:南京经济技术开发区惠恩路9号

邮政编码:210038

电话号码:025-85109999

传真号码:025-85803122

网 址:www.njcttq.com



南京正大天晴制药有限公司
NANJING CHENG TIAN QING PHARMACEUTICAL CO., LTD.