

核准日期：2007年03月13日
 修改日期：2008年04月10日
 2011年12月14日
 2011年12月30日
 2012年09月06日
 2012年10月01日
 2014年01月23日
 2015年10月20日
 2016年12月28日

多潘立酮片说明书

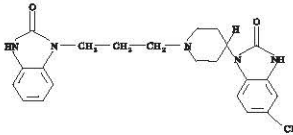
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

【药品名称】

通用名称：多潘立酮片
 商品名称：吗丁啉®
 英文名称：Domperidone Tablets
 汉语拼音：Duopan/Tong Pian

【成份】

活性成份：多潘立酮
 化学名称：5-氯-1-[1-[3-(2,3-二氧-2-氧代-1H-苯并咪唑-1-基)丙基]哌啶-4-基]-1,3-二氧-2H-苯并咪唑-2-酮
 化学结构式：



分子式：C₂₂H₂₄ClN₆O₂

分子量：425.91

辅料：淀粉、氯化羟丙胶、乳糖、硬脂酸镁、微晶纤维素、聚维酮K90、预胶化淀粉、十二烷基硫酸钠。

【性状】

本品为白色片。

【适应症】

1. 由胃排空延缓、胃食管反流、食管炎引起的消化不良症。

—上腹部饱闷感、腹胀、上腹疼痛；

—嗝气、脘闷胀气；

—恶心、呕吐；

—口中带有或无有反流胃内容的胃烧灼感。

2. 功能性、器质性、感染性、饮食性、放射性治疗或化疗所引起的恶心、呕吐。用多巴胺受体激动剂(如左旋多巴、溴隐亭等)治疗帕金森氏症所引起的心悸和呕吐，为本品的特适应症。

【规格】

10 mg

【用法用量】

口服。本品应在饭前15-30分钟服用，若在饭后服用，吸收会有所延迟。

成人(体重大于等于35千克)：一日3次，一次10毫克，每日不得超过40毫克。

儿童(年龄大于等于12岁且体重大于等于35千克)：每日口服最多3次，每次10毫克。

【不良反应】

本部分叙述了不良反应的情况。不良反应是基于对现有不良事件信息的全面评估，认为与使用多潘立酮有合理相关性的不良事件。在个体病例中，不能可靠地确定与多潘立酮的因果关系。而且，由于临床试验是在各种不同的条件下进行的，因此在一种药物的临床试验中观察到的不良反应发生率不能与另外一种药物的临床试验中观察到的不良反应发生率进行直接比较，并且可能无法反映在临床实践中观察到的不良反应发生率。

有报道日剂量超过30毫克和/或伴有心脏病患者、接受化疗的肿瘤患者、电解质紊乱等严重器质性疾病的患者、年龄大于60岁的患者中，发生严重室性心律失常甚至心源性猝死的风险可能升高。

临床试验数据

对安全性数据库来自45项临床试验的1221名胃轻瘫、消化不良、胃食管反流及其他相关情况的受试者进行药安全性评价。所有患者≥15岁，且至少口服多潘立酮一次。近半数受试者(563/1221)为糖尿病患者。日总剂量中位值为80mg(10mg-180mg)，有230名受试者接受高于80mg治疗。暴露期中位值为56天(1-2248天)。45项临床试验中，≥1%使用多潘立酮治疗的受试者报告的不良反应如下：

按系统/器官分类的不良反应	多潘立酮 (n=1221) %
精神类	
抑郁	2.5
焦虑	1.8
性欲降低/性欲丧失	1.5
神经系统疾病	
头痛	5.6
嗜睡	2.5
静坐不能	1.0
胃肠道疾病	
腹泻	5.2
皮肤及皮下组织类疾病	
皮疹	2.8
瘙痒	1.7
生殖系统及乳腺疾病	
乳房增大/男性乳房发育	5.3
乳房压痛	4.4

溢乳	3.3
闭经	2.9
乳房疼痛	2.3
月经不规律	2.0
哺乳期疾病	1.8
全身性疾病及给药部位反应	
乏力	1.9

45个临床试验中 [n=1221]，<1%使用多潘立酮治疗的患者报告的不良反应如下：

按系统/器官分类的不良反应	多潘立酮 (n=1221) %
免疫系统疾病	
过敏反应	0.2
皮肤及皮下组织类疾病	
荨麻疹	0.7
生殖系统及乳腺疾病	
乳腺分泌物	0.8
乳房肿胀	0.5

非处方药的使用中报告的不良反应：口干。

上市后数据

除以上临床试验中报告的不良反应外，上市后经验报告了以下不良反应。

频率分类如下：

很常见	≥ 1/10
常见	≥ 1/100且 < 1/10
少见	≥ 1/1000且 < 1/100
罕见	≥ 1/10000且 < 1/1000
非常罕见	< 1/10000，包括孤立的病例报告。

按照自发报告的频率分类列出上市后报告的不良反应如下表：

免疫系统疾病	
非常罕见	速发过敏反应，包括速发过敏反应性休克
精神类	
非常罕见	激动、神经紧张不安
各类神经系统疾病	
非常罕见	头晕、锥体外系疾病、惊厥
心脏疾病	
非常罕见	心源性猝死*、严重室性心律失常* (见【注意事项】)
皮肤及皮下组织类疾病	
非常罕见	血管性水肿
肾脏及泌尿系统疾病	
非常罕见	尿潴留
各类检查	
非常罕见	肝功能检查异常、血泌乳素升高

*基于流行病学数据

儿童人群

上市后经验中，除锥体外系疾病和其他中枢神经系统相关反应外，成人和儿童的安全性特征无区别。锥体外系疾病主要发生于新生儿及婴儿(1岁以下)，其他中枢神经系统相关反应如惊厥和兴奋也主要在婴儿及儿童中报告。

【禁忌】

本品禁用于以下情况：

- 已知对多潘立酮或本品任一成份过敏者。
- 机械性消化道梗阻，消化道出血、穿孔患者禁用。增加胃动力有可能产生危险时(例如前述症状)禁用。
- 分泌催乳素的垂体肿瘤(催乳素瘤)、嗜铬细胞瘤、乳癌患者禁用。
- 禁止与酮康唑口服制剂、红霉素或其他可能会延长QTc间期的CYP3A4酶强效抑制剂(例如：氟康唑、伏立康唑、克拉霉素、氟康唑、泰利霉素、伊曲康唑、泊沙康唑、利托那韦、沙奎那韦、特拉匹韦)合用。
- 中重度肝功能不全的患者禁用。

【注意事项】

1. 本品含有乳糖，可能不适用于乳糖不耐受、半乳糖血症或葡萄糖/半乳糖吸收不良的患者。
2. 抗酸剂或抑制胃酸分泌药物会降低本品的口服生物利用度，不应与本品同时服用。合用时，本品应在饭前服用，抗酸剂或抑制胃酸分泌药物应于饭后服用。
3. 请置于儿童不易拿到处。
4. 本品不适用于婴儿(1岁以下)、体重小于35千克的儿童(12周岁以下)、体重小于35千克的青少年和成人。
5. 使用多潘立酮后曾观察到头晕和嗜睡。因此，在确定本品对自身影响之前，应建议患者不要从事驾驶、操作机器或其它需要意识清醒和协调的活动。

6. 心脏反应：

一些流行病学研究显示，多潘立酮可能与严重室性心律失常和心源性猝

死亡的风险增加有关【详见【不良反应】】。这些研究提示在60岁以上患者或每日口服剂量大于30mg的患者中这些增加的风险可能更高。因此，老年患者使用本品应谨慎。

由于室性心律失常风险的增加，不推荐本品用于已知有心脏传导阻滞至长特利酮QTc延长的患者，或有显著的电解质紊乱（低钾血症、高钾血症、低镁血症）或心动过速的患者，或有潜在的心脏疾病如充血性心力衰竭的患者。电解质紊乱（低钾血症、高钾血症、低镁血症）和心动过速是已知的可增加心律失常风险的因素。如出现可能与心律失常相关的体征或症状，应停止本品治疗，并迅速咨询医师。

7. 药物相互作用：
多潘立酮主要经CYP3A4 酶代谢。体外和人体试验的数据显示，与显著抑制CYP3A4酶的药物合用可导致多潘立酮的血药浓度增加。

当多潘立酮与已知会引起QT间期延长的CYP3A4酶强效抑制剂合用时，观察到有临床意义的QT间期改变。因此，多潘立酮与这些药物合用被列为禁忌【详见【禁忌】】。

当多潘立酮与未检测到会引起QT间期延长的CYP3A4酶强效抑制剂（如茚地那韦）合用时应谨慎，并且应密切监测患者不良反应的体征或症状【详见【不良反应】】。

当多潘立酮与已知会引起QT间期延长的药物合用时应谨慎，并且应密切监测患者心血管不良反应的体征或症状【详见【不良反应】】。举例如下：

- I类抗心律失常药（例如：丙吡酮、奎尼丁）
 - III类抗心律失常药（例如：胺碘酮、多非利特、决奈达隆、伊布利特、索他洛尔）
 - 某些抗精神病药（例如：氟哌啶醇、匹莫齐特、舍罗吩）
 - 某些抗抑郁药（例如：西酞普兰、依他普仑）
 - 某些抗真菌药（例如：左氟沙星、莫西沙星）
 - 某些抗真菌药（例如：唑尼脲）
 - 某些抗疟药（例如：氯喹）
 - 某些胃肠药（例如：多拉司琼）
 - 某些用于癌症的药物（例如：托瑞米芬、凡德他尼）
 - 某些其它药物（例如：卡马唑尔、美沙酮）
- 以上药物列表为代表性信息而非全部信息。合并用药请咨询医师。

8. 与抗胆碱能药物（例如：右美沙芬、苯海拉明）合用会拮抗本品治疗消化不良的作用。

9. 老年患者使用本品应谨慎。

10. 通常，本品用于治疗急性恶心、呕吐的最长疗程为1周。若恶心和呕吐症状持续1周以上，患者应咨询医师。治疗其他适应症的首治疗程通常为4周，如超过4周，需要对患者进行重新评估，以决定是否继续进行继续治疗。

11. 肾功能不全患者：由于重度肾功能不全患者的多潘立酮清除率会降低，应调整肾功能不全的严重程度用药剂量或每日1-2次，同时可能需降低剂量。重度肾功能不全患者用药时需定期监测。

12. 肝功能不全患者：中度或重度肝功能不全患者禁止使用本品。【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期间用药：
本品用于孕妇的上市后经验有限。在一项用大鼠进行的研究中，在对母体产生毒性的高剂量下，多潘立酮显示了生殖毒性，尚不清楚其对人体的潜在危害。因此，对于孕妇，只有在权衡治疗的利弊后，才可谨慎使用本品。

哺乳期妇女用药：
婴儿通过乳汁摄入多潘立酮的最低、婴儿最大相对剂量（%）估计约为根据母体体重计算剂量的0.1%。尚不清楚哺乳期妇女服用本品是否会对新生儿产生危害。因此，哺乳期妇女在服用本品期间，建议不要哺乳。

【儿童用药】：
由于出生后最初几个月内代谢能力和血脑屏障尚未发育完全，神经方面副作用的风险在年幼儿童中较高【详见【不良反应】】。药物过量可导致儿童神经系统异常。新生儿、婴儿、幼儿和儿童用药时，应根据体重准确地制定用药剂量，且不得超过推荐的单次最高剂量及每日最高剂量。

【老年用药】：
老年患者用药同成人。【药物相互作用】

1. 与抗胆碱药合用会拮抗本品治疗消化不良的作用。

2. 抗酸剂和抑制胃酸分泌药物会降低本品的口服生物利用度，不宜与本品同时服用。

3. 多潘立酮主要经CYP3A4 酶代谢。体外和人体试验的资料显示，与显著抑制CYP3A4酶的药物合用会导致多潘立酮的血药浓度增加。

CYP3A4酶的强效抑制剂举例如下：
咪唑类抗真菌药，例如：氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑*

大环内酯类抗生素，例如：红霉素*和克拉霉素*

HIV蛋白酶抑制剂，例如：安普那韦、阿扎那韦、福沙那韦、洛地那韦、那非那韦、利托那韦、沙奎那韦

钙拮抗剂，例如：地尔硫卓和维拉帕米

胺碘酮*

阿罗吡坦

奈法唑酮

泰利罗素*

（该产品自身就会延长QTc 间期，详见【禁忌】）

4. 多潘立酮和CYP3A4酶强效抑制剂之间的药代动力学相互作用表明：
- 在CYP3A4酶被最大抑制作用下多潘立酮C_{max}升高小于3倍。

- 与CYP3A4酶的抑制剂之间不存在药代动力学相互作用。

- 与酮康唑或红霉素联用时QTc延长（均值小于等于10msec）。酮康唑和红霉素是已知能够延长QTc的CYP3A4酶强效抑制剂。

5. 在对健康志愿者进行的多潘立酮口服剂或红霉素口服剂合用的药代动力学/药理学试验中，在酮康唑和红霉素对CYP3A4酶的最大抑制作用下多潘立酮C_{max}升高小于3倍。

多潘立酮的稳态C_{max}和AUC约升高了3倍。

6. 由于多潘立酮具有胃动力作用，因此理论上会影响合并使用的口服药品（尤其是缓释或肠衣制剂）的吸收。然而，对于地高辛或丙乙噻嗪类利尿剂药物浓度已处于稳定水平的患者，合用多潘立酮不影响其血药浓度。

7. 多潘立酮与下列药物合用：
- 神经抑制剂：多潘立酮不增强神经抑制剂的作用。

- 多巴胺能激动剂：多潘立酮会减少多巴胺能激动剂(如溴隐亭，左旋多巴)外周副作用，如消化性症状、恶心及呕吐，但不会拮抗其中枢作用。

【药物过量】：
药物过量的症状主要在婴儿和儿童中报告。药物过量的症状包括激动、意识改变、烦躁、定向力障碍、嗜睡和体外反应。

本品无特异性解毒药。一旦药物大量过量，在服药一小时内洗胃及给予活性炭可能会有帮助，建议进行密切的临床监护并采取支持疗法。抗胆碱能药物或拟交感神经药物可能有用于控制体外反应。

【药理毒理】：
1. 药理作用：
本品为外周多巴胺受体阻滞剂，直接作用于胃部平滑肌，可增加食管下部括约肌张力，防止胃-食管反流，增强胃蠕动，促进胃排空，协调胃与十二指肠运动，抑制恶心、呕吐，并能有效地防止胆汁反流，不影响胃酸分泌。

本品不透过血脑屏障。动物试验结果表明，多潘立酮在脑内的浓度很低，同时显示出多潘立酮对外周多巴胺受体有极弱的作用。在成人中（尤其是成人）中罕见体外外周作用，但多潘立酮会促进垂体催乳素的释放。其致吐作用主要是由于其对外周多巴胺受体及血脑屏障外的化学感受器触发区多巴胺受体的双重阻滞作用。

2. 毒理研究：
在一项用大鼠进行的研究中，在对母体产生毒性的较高剂量（200mg/kg/天）下，多潘立酮显示了致畸效应（腭骨畸形，例如无眼畸形、小脑畸形及锁骨下动脉移位）。目前这些发现的临床意义未知。在小鼠和猴子的试验中，未观察到致畸效应。

在体外和体内电生理学研究中，多潘立酮在高浓度下可能会延长QTc 间期。

3. 对QTc 间期和心脏电生理的影响：
根据ICH指南第E14，在健康受试者中进行了一项全面QT研究。此研究包括安慰剂、活性比和阳性对照，采用递增剂量和递增治疗剂量（一次10mg和20mg，每日4次）。研究发现，多潘立酮和安慰剂之间QTc到S_T-均按基线变化的最大差值为3.4msec，出现在多潘立酮一次20mg每日4次给药的第4天，且95%CI为[1.0-5.9msec]。不超过10msec。当多潘立酮按推荐剂量给药时，此研究中观察到的QTc延长不具有临床意义。

先前进行的两项研究【多潘立酮一次20mg和40mg，每日4次，连续给药5天】也证实了活性比和QTc 间期数据之间不具有临床意义。分别在研究前、治疗后5天内给药后1小时（大约在t_{max}时）和3天后记录了ECG。这两项研究中，接受活性比治疗和安慰剂治疗后未观察到QTc之间的差异。因此得出的结论是，健康受试者按每日80mg和180mg剂量给药后，多潘立酮对QTc 没有临床显著影响。

【药代动力学】：
本品口服后迅速吸收，给药后60分钟血药浓度达峰。胃肠道吸收会影响多潘立酮的吸收。多潘立酮的血浆蛋白结合率为91-93%。健康受试者单次口服本品，血浆半衰期为7-9小时，严重肾功能不全的老年患者期有所延长。本品在肝内广泛、广泛代谢，用诊断性抑制剂进行的体外代谢试验表明，CYP3A4是胆红素葡萄糖苷P450合用多潘立酮-去酯化作用的主要形式，而参与多潘立酮葡萄糖苷基化作用的有CYP3A4，CYP1A2，和CYP2E1。通过尿液排泄总量为31%，原形药占1%；粪便排泄总量68%，原形药占10%。

【不良反应】：
肝功能不全患者：
对于中度肝功能不全患者（Pugh评分为7-9，Child-Pugh分值为B），与健康人相比多潘立酮的AUC和C_{max}分别为2.8倍和1.5倍。当肝功能增加25%，而清除率降低50%时，多潘立酮的AUC和C_{max}与AUC，与健康受试者相比，轻度肝功能不全受试者全身暴露量降低，但蛋白结合率和终末半衰期不变。然而对严重肝功能不全受试者的研究。

肾功能不全患者：
严重肾功能不全（血清肌酐>8mg/100ml，即>0.6mmol/L）患者多潘立酮的清除率原形药由7.4小时增加到20.8小时，但其血药浓度低于肾功能正常受试者。极少原形药经肾脏排泄（约1%）。

儿科用药：
在有效的药代动力学数据中，早产儿的多潘立酮血浆浓度和成人一致。

【贮藏】：
避光，密封保存。

【包装】：
铝塑药板包装，2×21片/盒。

【有效期】：
60个月

【执行标准】：
《中国药典》2015年版二部

【批准文号】：
国药准字H10910003

【生产企业】：
企业名称：西安福森制药有限公司

生产地址：陕西省西安市万寿北路34号

邮政编码：710043

电话号码：400 888 9988

传真号码：(029) 82578616

网址：http://www.xian-janssen.com.cn

规格：60gUPM6E

尺寸：144×224mm

片特征：印有“有效”

区别色块位置：左边距114mm长10mm高3mm