

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

2018 年 07 月 23 日

2019 年 01 月 01 日

2019 年 07 月 04 日

2020 年 05 月 15 日

2020 年 10 月 12 日

2023 年 01 月 17 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

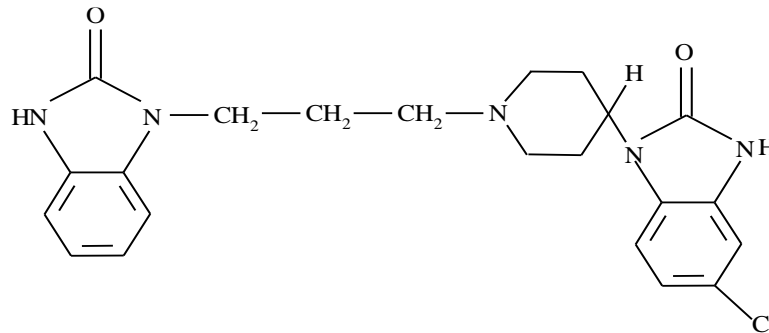
汉语拼音：Duopanlitong Pian

### 【成份】

活性成份：多潘立酮

化学名称: 5-氯-1-[1-[3-(2,3-二氢-2-氧代-1*H*-苯并咪唑-1-基) 丙基] 哌啶-4-基]-  
1,3-二氢-2*H*-苯并咪唑-2-酮

化学结构式:



分子式:  $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$

分子量: 425.91

辅料: 玉米淀粉、氢化棉籽油、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、胃食道反流、食道炎引起的消化不良症。
  - 上腹部胀闷感、腹胀、上腹疼痛;
  - 暖气、肠胃胀气;
  - 恶心、呕吐;
  - 口中带有或不带有反流胃内容物的胃烧灼感。
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恶心和呕吐, 为本品的特效适应症。

### 【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

对安全性数据库中来自 45 项临床试验的 1221 名胃轻瘫、消化不良、胃食道反流及其他相关情况的受试者进行用药安全性评价。所有患者 $\geq 15$  岁，且至少口服多潘立酮一次。近半数受试者（553/1221）为糖尿病患者。日总剂量中位值为 80mg（10mg~160mg），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， $\geq 1\%$  使用多潘立酮治疗的患者报告的药物不良反应如下：

按系统/器官分类的不良反应	多潘立酮 (n=1221) %
<b>精神病类</b>	
抑郁	2.5
焦虑	1.6
性欲降低/性欲丧失	1.5
<b>神经系统疾病</b>	
头痛	5.6
嗜睡	2.5

静坐不能	1.0
<b>胃肠系统疾病</b>	
腹泻	5.2
<b>皮肤及皮下组织类疾病</b>	
皮疹	2.8
瘙痒	1.7
<b>生殖系统及乳腺疾病</b>	
乳房增大/男性乳腺发育	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	1.6
<b>全身性疾病及给药部位反应</b>	
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药物不良反应如下:

按系统/器官分类的不良反应	多潘立酮 (n=1221) %
<b>免疫系统疾病</b>	
超敏反应	0.2
<b>皮肤及皮下组织类疾病</b>	
荨麻疹	0.7
<b>生殖系统及乳腺疾病</b>	
乳腺分泌物	0.8
乳房膨胀	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  $\geq 1/10$

常见  $\geq 1/100$  且  $< 1/10$

少见  $\geq 1/1000$  且  $< 1/100$

罕见  $\geq 1/10000$  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：

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

来自于无法确定样本量的自发报告，难以准确估计其发生频率的其他不良反应/事件还包括：

胃肠系统：口干、恶心、呕吐、嗝气、胃灼热、消化不良、胃食道反流、腹痛、腹胀、腹部不适、便秘。

神经系统：眩晕、震颤、锥体外系反应。

皮肤及皮下组织：红斑疹、斑丘疹、多汗。

精神疾病：失眠、倦怠。

全身性疾病：口渴、发热、疼痛、水肿。

免疫系统：过敏性休克。

心脏器官：心悸、心律失常、心动过速。

生殖系统及乳腺：乳房肿胀、月经不调。

呼吸系统、胸及纵隔：胸闷、呼吸困难。

泌尿系统：尿频、排尿困难。

肌肉、骨骼：肌痉挛。

代谢及营养类疾病：食欲减退。

### 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、胺碘酮、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/半乳糖吸收不良症的患者。
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、操控机器或其它需要意识清醒和协调的活动。

## 6. 心脏效应:

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间期延长特别是 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)或心动过缓的患者, 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)和心动过缓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, 观察到了有临床意义的 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】)。

当多潘立酮与未被发现会引起 QT 间期延长的 CYP3A4 酶强效抑制剂(如茚地那韦)合用时需谨慎, 并且应密切地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需谨慎, 并且应密切地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:

- IA 类抗心律失常药(例如: 丙吡胺、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、舍吲哚)
- 某些抗抑郁药(例如: 西酞普兰、依他普仑)

- 某些抗生素（例如：左氧氟沙星、莫西沙星）
- 某些抗真菌药（例如：喷他脒）
- 某些抗疟药（例如：卤泛群）
- 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：苾普地尔、美沙酮）

以上药物列表为代表性信息而非全部信息。合并用药前请咨询医师。

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。治疗其他适应症的初始疗程最长为 4 周，如超过 4 周，需要对患者进行重新评价，以决定是否需要进行继续治疗。

11. 肾功能不全患者：由于重度肾功能不全患者的多潘立酮消除半衰期延长，应根据肾功能不全的严重程度将用药频率减为每日 1~2 次，同时可能要降低剂量，重度肾功能不全患者用药时需定期检查。

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】

#### 妊娠期妇女用药

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较高剂量下，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量低。婴儿最大相对剂量（%）估计约为根据母亲体重调整剂量的 0.1%。尚不知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】



由于在出生后的前几个月内代谢功能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：

唑类抗真菌药物，例如：氟康唑\*、伊曲康唑、酮康唑\*和伏立康唑\*

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：安泼那韦、阿扎那韦、福沙那韦、茚地那韦、那非那韦、利托那韦、沙奎那韦

钙拮抗剂，例如：地尔硫草和维拉帕米

胺碘酮\*

阿瑞吡坦

奈法唑酮

泰利霉素\*

(\*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效学药物相互作用表明：
  - 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 酶的弱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与酮康唑口服制剂或红霉素口服制剂合用的药代动力学/药效学试验中，在酮康唑和红霉素对 CYP3A4 酶的最大抑制作用下多潘立酮 C<sub>max</sub> 升高小于 3 倍。

在以上与酮康唑或红霉素相互作用试验的观察期内，单独使用多潘立酮（10mg/次，4 次/日）使 QTc 间期平均增加 1.6msec 和 2.5msec。单独使用酮康唑（200mg/次，2 次/日）或红霉素(500mg/次，3 次/日)使 QTc 间期平均增加 3.8msec 和 4.9msec。在多潘立酮-酮康唑相互作用试验中，观察到多潘立酮（10mg/次，4 次/日）与酮康唑（200mg/次，2 次/日）合用会使 QTc 间期平均增加 9.8msec，个体 QTc 间期的变化范围为 1.2~17.5msec。在多潘立酮-红霉素相互作用试验中，观察到多潘立酮（10mg/次，4 次/日）与红霉素（500mg/次，3 次/日）合用会使 QTc 间期平均增加 9.9msec，个体 QTc 间期的变化范围为 1.6~14.3msec。在上述与酮康唑或红霉素相互作用试验中，多潘立酮的稳态 C<sub>max</sub> 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，对于地高辛或对乙酰氨基酚血浆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，如消化道症状、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、惊厥、定向力障碍、嗜睡和锥体外系反应。

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。抗胆碱能药物或抗帕金森综合征的药物可能有助于控制锥体外系反应。

#### 【药理毒理】

1. 药理作用

本品为外周多巴胺受体阻滞剂，直接作用于胃肠壁，可增加食道下部括约肌张力，防止胃-食道反流，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，不影响胃液分泌。

本品不易透过血脑屏障。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强的作用。在使用者（尤其成人）中罕见锥体外系副作用，但多潘立酮会促进脑垂体泌乳素的释放。其抗催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（器官畸形，例如无眼畸形、小眼畸形及锁骨下动脉移位）。目前这些发现的临床意义未知。在小鼠和家兔的试验中，未发现致畸效应。

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 QT<sub>c</sub> 间期。

## 3. 对 QT/QT<sub>c</sub> 间期和心脏电生理的影响

根据 ICH 指导原则 E14，在健康受试者中进行了一项全面 QT 研究。此研究包括了安慰剂、活性参比和阳性对照，采用推荐剂量和超治疗剂量（一次 10mg 和 20mg，每日 4 次）。研究发现，多潘立酮和安慰剂之间 QT<sub>c</sub> 的 LS-均值较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，且双侧 90%CI（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 QT 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）也证实了药代动力学和 QT<sub>c</sub> 间期数据之间不具有临床意义。分别在研究前、治疗第 5 天早晨给药后 1 小时（大约在 t<sub>max</sub> 时）和 3 天后记录了 ECG。这两项研究中，接受活性治疗和安慰剂治疗后未观察到 QT<sub>c</sub> 之间的差异。因此得出的结论是，健康受试者按每日 80mg 和 160mg 剂量给药后，多潘立酮浓度对 QT<sub>c</sub> 没有临床显著影响。

## 【药代动力学】

本品空腹口服后吸收迅速，给药后约 60 分钟血药浓度达峰。胃酸减少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%。健康受试者单剂量口服本品，血浆半衰期为 7~9 小时，严重肾功能不全的患者半衰期有所延长。本品在肝内迅速、广泛代谢。用诊断性抑制剂进行的体外代谢试验表明，CYP3A4 是细胞色素 P450 参与多潘立酮 N-去羟化作用的主要形式，而参与多潘立酮芳香族羟基化作用的有 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 66%，原形药占 10%。

### **特殊人群**

#### 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 分级为 B），与健康人相比多潘立酮的 AUC 和  $C_{max}$  分别为 2.9 倍和 1.5 倍。游离分数增加 25%，而终端消除半衰期从 15 小时延长至 23 小时。根据  $C_{max}$  和 AUC，与健康受试者相比，轻度肝功能不全受试者全身暴露量稍降低，但蛋白结合率和终末半衰期不变。尚无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  $>6\text{mg}/100\text{mL}$ ，即  $>0.6\text{mmol/L}$ ）患者多潘立酮的消除半衰期由 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。极少原形药物经肾脏排泄（约 1%）。

#### 儿科用药

在有限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】**

遮光，密封保存。

### **【包装】**

铝塑泡罩板包装，2×21 片/板/盒。

### **【有效期】**

60 个月

### **【执行标准】**

《中国药典》2020 年版二部

**【批准文号】**

国药准字 H10910003

**【药品上市许可持有人】**

名称：西安杨森制药有限公司

注册地址：陕西省西安市高新区草堂科技产业基地草堂四路 19 号，陕西省西安市高新区高新五路 4 号汇诚国际 17F

**【生产企业】**

企业名称：西安杨森制药有限公司

生产地址：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

网址：<http://www.xian-janssen.com.cn>

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