

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 $< 1/10000$, 包括个别病例。

依据自发报告率, 以下不良反应按发生率分类列于表4。

表4. 依据自发报告率, 盐酸氟桂利嗪上市后的不良反应按发生率分类

精神类	
非常罕见	失眠
非常罕见	焦虑
神经系统疾病	
非常罕见	静坐不能
非常罕见	运动迟缓
非常罕见	齿轮状强直
非常罕见	运动障碍
非常罕见	原发性震颤
非常罕见	锥体外系反应
非常罕见	帕金森氏综合征
非常罕见	镇静
非常罕见	震颤
血管与淋巴管类疾病	
非常罕见	低血压
胃肠道系统疾病	
非常罕见	恶心
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	
非常罕见	肌肉强直
皮肤及皮下组织类疾病	
非常罕见	红斑
生殖系统及乳腺疾病	
非常罕见	乳溢

【禁忌】盐酸氟桂利嗪禁用于有抑郁病史、帕金森氏病或其它锥体外系疾病症状的患者。

对氟桂利嗪或本品任何辅料过敏的患者禁用。

【注意事项】极个别病人在治疗过程中乏力现象可能会逐渐加剧, 此时应停止治疗。

请在推荐剂量下使用。医生应定期(特别是在维持治疗期间)观察患者, 这样可保证在出现锥体外系或抑郁症状时能及时停药。如果在维持治疗时疗效下降, 亦应停止治疗。

由于可能引起困倦(尤其在服药初期), 驾驶车辆或操纵机器者应注意。

盐酸氟桂利嗪可能会引发锥体外系症状、抑郁和帕金森氏病, 尤其是有此类病症发病倾向的患者如老年患者, 所以此类患者应慎用。

由于患者可能发生嗜睡的不良反应, 特别是在疗程开始的时候, 所以患者在进行如驾驶或者操作危险性机器的活动时应谨慎。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期妇女用药

动物试验未表明盐酸氟桂利嗪对生殖、胚胎发育、妊娠过程和围产期直接和间接危害。尚无人体妊娠期间使用盐酸氟桂利嗪的安全性资料。

哺乳期妇女用药

虽无盐酸氟桂利嗪随人乳分泌的资料, 但用哺乳期犬做的试验表明盐酸氟桂利嗪可随乳汁分泌, 其乳汁浓度较血中更高, 故服用盐酸氟桂利嗪的妇女不应哺乳。

【儿童用药】尚缺乏儿童用药方面的资料。

【老年用药】老年患者慎用。

【药物相互作用】当盐酸氟桂利嗪与酒精、催眠药或镇静药合用时可出现过度镇静作用。

盐酸氟桂利嗪并不禁忌于使用 β -受体阻断剂的病人。

盐酸氟桂利嗪的药代动力学不受托吡酯影响。在盐酸氟桂利嗪和托吡酯(50mg/12小时)合用治疗期内, 每隔12小时同服, 观察到偏头痛患者体内氟桂利嗪的全身暴露量增加了16%; 与单用盐酸氟桂利嗪的患者相比全身暴露量增加了14%。托吡酯的稳态药代动力学也未受影响。

长期服用盐酸氟桂利嗪不会影响苯妥英、卡马西平、丙戊酸盐或苯巴比妥等药物的分布。使用此类抗癫痫药物治疗的癫痫患者体内盐酸氟桂利嗪的血药浓度较给予相似剂量的健康受试者低。盐酸氟桂利嗪与卡马西平、丙戊酸盐或苯巴比妥合用时, 卡马西平、丙戊酸盐或苯巴比妥的血浆蛋白结合率不受影响。

【药物过量】基于盐酸氟桂利嗪的药理学特性, 在过量服用时可能会出现镇静作用和虚弱, 有个别报道超剂量服用的人(一次服用达600mg)出现嗜睡、激越和心动过速等症状。尚无已知特定的解救药。适当的情况下, 可以

采用活性炭治疗。

【药理毒理】

药理作用

本品药物治学分组: 抗眩晕药。ATC代码: N07CA03。

盐酸氟桂利嗪为选择性钙拮抗剂, 可阻滞过量的钙离子跨膜进入细胞内, 防止细胞内钙负荷过量, 也可防止缺血缺氧时大量钙进入神经元, 改善脑微循环及神经元代谢, 抑制脑血管痉挛、血小板凝聚及血液粘度增高, 此外还有细胞膜稳定作用。本品脂溶性高, 易透过血脑屏障。

本品对心脏收缩和传导无影响。

毒理研究

本品的非临床中神经系统作用(如: 镇静、唾液分泌和共济失调)仅当暴露量远远超过人体的最大暴露量时才观察到, 与临床使用的相关性很小。

对本品的安全性进行了一系列综合的非临床研究, 包括: 单次口服给药的毒性(小鼠、成年及幼年大鼠、豚鼠)、腹膜内(小鼠和大鼠)、皮下(小鼠和大鼠)、静脉(小鼠和大鼠)以及动脉内(大鼠)给药; 重复口服给药的毒性(犬12个月和大鼠18个月多剂量的口服毒性)、静脉毒性(犬3个月和大鼠1个月); 口服给药的生殖试验测试大鼠的生育和总体繁殖能力; 大鼠、兔和出生前、后大鼠的致畸性和胚胎毒性。对本品的致突变性进行了一系列广泛的研究, 包括: 鼠伤寒沙门氏菌的体外位点和/或基因突变试验、果蝇的伴性隐性致死试验、人体内淋巴细胞的染色体畸变试验、小鼠的体内微核和显性致死试验。利用口服给药后小鼠和大鼠模型的寿命评估本品致毒性。

单次口服给药的毒性试验(小鼠的LD₅₀约为960~1896mg/kg; 大鼠的LD₅₀约为343~1935mg/kg)结果与人体最大治疗剂量(对50kg的患者约为0.2mg/kg)相比, 本品有很大的安全范围。大鼠和大鼠重复口服给药的毒性试验结果显示一些临床作用可能与过度的药理作用相关, 但都是在远远超过药物治疗剂量时观察到的(按mg/kg计算约为人体最大治疗剂量的400倍), 且与临床使用的相关性很小。在生殖试验中, 本品对生育无影响且无致畸性。在非常高的剂量下(按mg/kg计算约为人体最大治疗剂量的150~400倍), 胎儿毒性小于母体毒性。本品没有致突变性, 也不是主要的致癌物。仅在小鼠体内达到毒性剂量水平时(按mg/kg计算约为人体最大治疗剂量的50~100倍), 才能观察到由泌乳素介导的轻度乳腺增生和肿瘤生成。

在麻醉豚鼠的体内模型中, 静脉注射给予总剂量为9.87mg/kg(按mg/kg计算约为人体最大治疗剂量的50倍)的氟桂利嗪, 结果显示对QTc间期和心电图均无影响。

【药代动力学】本品吸收良好, 口服后2~4小时血药浓度达到峰值, 连续服用5~6周达到稳态

吸收

氟桂利嗪经胃肠道吸收良好(>80%), 口服给药后2~4小时内达到血药浓度峰值。在胃酸降低的情况下(胃pH值升高), 其生物利用度会适当下降。

在每日一次的多剂量给药下, 氟桂利嗪的血药浓度约8周后达到稳态, 且比同剂量单次给药的浓度高3倍。在5~30mg的范围内, 本品的血药浓度与给药剂量成正比。

分布

氟桂利嗪与血浆蛋白结合率>99%。本品在健康人和癫痫患者中均有很大的分布容积, 前者接近78L/kg, 后者接近207L/kg, 说明本品在血管外分布广泛。本品能迅速穿透血脑屏障, 在脑中的浓度比在血浆中约高10倍。

代谢

氟桂利嗪在肝中代谢为至少15种代谢物。其主要代谢途径为CYP2D6酶清除。

氟桂利嗪主要以原形药及其代谢物的形式经胆汁随粪便排出。在给药后的24~48小时内, 约有3~5%的剂量以原形药和代谢物的形式从粪便中排出, 少于1%的剂量以原形药由尿排出。其终末消除半衰期是高度可变的, 在大多数个体中单次给药后的变化范围为5~15小时。一些受试者在一个延长期(至第30天)可测到本品的血药浓度(>0.5ng/ml), 这可能是由于本品在其他组织中的重新分布。

【贮藏】遮光, 密封保存。

【包装】铝塑泡罩包装, 组成为聚羧乙烯固体药用硬片和药用铝箔, 20粒/板/盒; 30粒/板/盒; 2×20粒/板/盒; 3×20粒/板/盒。口服固体药用高密度聚乙烯瓶, 30粒/瓶; 60粒/瓶。

【有效期】24个月

【执行标准】国家药品标准YBH14152020

【批准文号】国药准字H37023094

【药品上市许可持有人】名称: 山东方明药业集团股份有限公司

注册地址: 山东省东明县黄河路方明段

【生产企业】企业名称: 山东方明药业集团股份有限公司

生产地址: 山东省东明县黄河路方明段 邮政编码: 274500

电话号码: 0530-7201536 7202529

传真号码: 0530-7201536 7202529

网 址: www.fangming.com