



譜排膜衣錠2毫克

Prucalo Film-Coated Tablets 2 mg

衛部藥製字 第 061868 號

須由醫師處方使用

版本日期 2024-11-04

1 性狀

1.1 有效成分及含量

每錠含有Prucalopride 2毫克，相當於Prucalopride succinate 2.64毫克。

1.2 賦形劑

錠劑：Colloidal silicon dioxide、Lactose monohydrate、Magnesium stearate、Microcrystalline cellulose。

膜衣：FD&C Blue #2、Hypromellose、Lactose monohydrate、Polyethylene glycol、Red iron oxide non-irradiated、Titanium dioxide、Triacetin、Yellow iron oxide non-irradiated。

1.3 劑型

膜衣錠。

1.4 藥品外觀

粉色的圓形雙凸錠劑，一面印有「P2」字樣，一面有刻痕。

2 適應症

適用於使用瀉劑 (laxatives) 仍無法達到適當緩解效果之成人慢性便秘患者的症狀治療。

3 用法及用量

3.1 用法用量

用法：口服服用。

成人：起始劑量為2毫克每日一次，可於一天中的任何時間與食物併服，或不與食物併服。

有鑒於prucalopride的特殊作用模式（刺激腸道蠕動），一般並不認為將每日劑量提高至2毫克以上可增進療效。

如果以每日服用一次prucalopride的方式治療4週之後仍然無效，應重新對病人進行檢查，並重新考量繼續治療的效益。

Prucalopride的療效是由三個月的雙盲安慰劑對照臨床試驗確立。治療超過三個月以上的療效尚未在安慰劑對照臨床試驗中獲得證實（參見第12節）。如果要進行更長時間的治療，應定期重新評估治療的效益。

3.3 特殊族群用法用量

特殊族群：

老年人（> 65 歲）：開始時應使用1毫克每日一次的劑量（參見第11節）；如有需要，可將劑量提高至2毫克每日一次。

腎功能不全的病人：重度腎功能不全（GFR<30毫升/分鐘/1.73公尺²）之病人的劑量為1毫克每日

一次（參見第4節與第11節）。對輕至中度腎功能不全的病人，並不須調整劑量。

肝功能不全的病人：重度肝功能不全（Child-Pugh C級）的病人在開始時應使用1毫克每日一次的劑量。若須增強療效且病人可充分耐受1毫克的劑量時，可將劑量提高至2毫克（參見第5.1節與第11節）。對輕至中度肝功能不全的病人，並不須調整劑量。

兒童族群：Prucalopride不可用於兒童與18歲以下的青少年（參見第10.2節）。

4 禁忌

【依文獻記載】

- 對本品之活性成分或第1.2節中所列之任何賦形劑過敏者。
- 須接受透析治療的腎功能不全病人。
- 因結構性或功能性腸壁疾病、阻塞性腸閉塞、嚴重發炎性腸道疾病（如Crohn氏症）以及潰瘍性結腸炎與毒性巨結腸症/巨直腸症而發生腸穿孔或腸阻塞的病人。

5 警語及注意事項

【依文獻記載】

5.1 警語/注意事項

腎臟排泄是prucalopride的主要排除途徑（參見第11節）。

對重度腎功能不全的病人，建議使用1毫克的劑量（參見第3.3節）。

對重度肝功能不全（Child-Pugh C級）的病人處方prucalopride時應謹慎，因為用於重度肝功能不全病人的資料相當有限（參見第3.3節）。

對患有嚴重且臨床表現不穩定之合併症（如心血管疾病或肺部疾病、神經或精神疾病、癌症或AIDS以及其他內分泌疾病）的病人使用prucalopride治療的安全性與療效資料相當有限。

對患有這些疾病的病人處方prucalopride時應謹慎，尤其是有心律不整或心衰竭病史的病人。

如果發生嚴重腹瀉，口服避孕藥的效果可能會降低，因此建議額外採用其他的避孕方法，以防止口服避孕藥未能發揮效果（參見該口服避孕藥的處方資訊）。

錠劑中含有乳糖。有半乳糖不耐症、Lapp乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收不良等罕見遺傳性問題的病人不應使用本藥品。

5.3 操作機械能力

Prucalopride對駕駛及操作機械能力可能會造成輕微的影響，因為在臨床試驗中曾觀察到暈眩與疲倦的反應，尤其是在治療的第一天（參見第8.1節）。

6 特殊族群注意事項

【依文獻記載】

6.1 懷孕

在懷孕期間使用prucalopride的經驗相當有限。在臨床研究期間曾觀察到自發性流產的病例，但都是在有其他危險因子的情況下發生，目前並不確知其與prucalopride的關聯性。在動物研究並未發現與生殖毒性有關之直接或間接的有害影響包括懷孕、胚胎/胎兒發育、分娩或出生後發育（參見第10.3節）。不建議在懷孕期間或未使用有效避孕措施之具生育力的女性使用

prucalopride。

6.2 哺乳

人體試驗已顯示prucalopride會分泌到乳汁中。一般並不認為治療劑量下的prucalopride會對餵哺母乳的新生兒/嬰兒造成任何影響。由於缺乏對於服用prucalopride期間哺餵母乳的女性研究資料，因此是否應停止使用prucalopride治療應在考量餵哺母乳對嬰兒的益處及prucalopride對母親的治療效益後決定。

6.3 有生育能力的女性與男性

具生育能力的婦女在使用prucalopride治療期間應採取有效的避孕措施。

6.4 小兒

Prucalopride不可用於兒童與18歲以下的青少年（參見第12節）。

6.5 老年人

參見第3.3節。

6.6 肝功能不全

參見第3.3節。

6.7 腎功能不全

參見第3.3節。

7 交互作用

【依文獻記載】

Prucalopride發生藥物動力學交互作用的可能性極低。

Prucalopride會廣泛地以原型排入尿液中（約為總劑量的60%），且在體外試驗結果顯示代謝作用較為緩慢。

在以人類肝臟微粒體所進行的體外研究中，臨床治療濃度下的prucalopride並不會抑制特定CYP450的活性。

雖然prucalopride可能是一種微弱的P-glycoprotein（P-gp）受質，但在臨床治療濃度下並非P-gp的抑制劑。

Prucalopride對其他藥物之藥物動力學的影響

在與prucalopride合併投予期間，erythromycin的血中濃度會升高30%。目前並不清楚此交互作用的發生機制。

Prucalopride對warfarin、digoxin、酒精、paroxetine或口服避孕藥的藥物動力學都不會造成任何具臨床關聯性的影響。

其他藥物對prucalopride之藥物動力學的影響

Ketoconazole（200 毫克每日兩次）是CYP3A4與P-gp的強效抑制劑，會使prucalopride的全身曝藥量升高約40%。由於此影響極小，因此並不具臨床關聯性。一般認為本品與其它的P-gp強效抑制劑（如verapamil、cyclosporine A與quinidine）可能也會發生類似程度的交互作用。

Probenecid、cimetidine、erythromycin 與paroxetine 在治療劑量下並不會影響prucalopride的藥物動力學。

8 副作用/不良反應

【依文獻記載】

8.1 臨床重要副作用/不良反應

安全性概況摘要

在一項針對17項雙盲安慰劑對照臨床研究所進行的整合分析中，曾對將近3,300名慢性便秘病人口服投予prucalopride。在這些病人中，有超過1,500名病人使用prucalopride 每日2毫克的建議劑量進行治療，並有大約 1,360 名的病人使用每日 4 毫克的prucalopride進行治療。最常被通報和使用prucalopride 2毫克治療有關的不良反應為頭痛（17.8%）與胃腸道症狀〔腹痛（13.7%）、噁心（13.7%）及腹瀉（12.0%）〕。這些不良反應主要都發生於剛開始治療的期間，且通常在持續治療的情況下，數天內便會消退。偶有發生其他不良反應的報告。大部份的不良反應都屬於輕至中度。

不良反應列表

以下乃是在對照臨床研究中於2 毫克之建議劑量下所通報的不良反應，其發生頻率的表示方式為極常見（ $\geq 1/10$ ）、常見（ $\geq 1/100$ 至 $< 1/10$ ）、不常見（ $\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$ ）、罕見（ $\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$ ）、極罕見（ $< 1/10,000$ ）與不明（無法依據現有的資料估算）。各個發生頻率群組中的不良反應都是依嚴重程度由高至低排列。

發生頻率的計算係以針對17項雙盲安慰劑對照臨床研究所進行的整合分析為基礎。

表1 與Prucalopride 相關的藥物不良反應 (ADRs)		
系統/器官類別	發生率等級	藥物不良反應
代謝與營養異常	常見	食慾降低
神經系統異常	極常見	頭痛
	常見	暈眩
	不常見	顫抖、偏頭痛
心臟異常	不常見	心悸
耳朵和內耳方面的異常	不常見	眩暈
胃腸道異常	極常見	噁心、腹瀉、腹痛
	常見	嘔吐、消化不良、脹氣、異常腸音
	不常見	直腸出血
腎臟與泌尿系統異常	不常見	頻尿
全身性異常與使用部位狀況	常見	疲倦
	不常見	發燒、不適

特定不良反應說明

在第一天的治療後，最為常見的不良反應在使用 prucalopride 治療期間與使用安慰劑治療期間的通報頻率大致相當（prucalopride 組與安慰劑組間的發生率差異不超過1%），但其中並不包括噁心與腹瀉。此二者在使用prucalopride 治療期間的發生頻率仍然較高，但還不到有明顯差異的程度（prucalopride 組與安慰劑組間的發生率差異分別為1.3%與3.4%）。

通報發生心悸的病人比例在使用安慰劑的病人為0.7%，在使用1毫克prucalopride的病人為0.9%，在使用2毫克prucalopride的病人為0.9%，且在使用4毫克prucalopride的病人則為1.9%。大部份病人仍繼續使用prucalopride。和任何新發生的症狀一樣，病人如果出現新發生的心悸症狀，皆應與醫師討論。

通報可疑不良反應

在藥物獲得核准之後，繼續通報可疑不良反應是極為重要的一環。這樣可以持續監視藥物的效益/風險平衡情形。健康照護專業人員應透過國家通報系統通報任何可疑的不良反應。

9 過量

【依文獻記載】

在一項針對健康志願者所進行的研究中，以逐步上調的方式將劑量提高至20毫克每日一次時（建議治療劑量的10倍），受試者仍可充分耐受prucalopride的作用。用藥過量可能會引發因藥物之已知藥效學作用增強而產生的症狀，包括頭痛、噁心與腹瀉。Prucalopride過量並無特定的治療方式。萬一用藥過量時，應視需要對病人進行症狀治療，並採取支持性的處置措施。因腹瀉或嘔吐而出現體液過度流失的現象時，可能需要矯正電解質失調的問題。

10 藥理特性

【依文獻記載】

10.1 作用機轉

Prucalopride 是一種具促進胃腸蠕動作用的dihydrobenzofurancarboxamide 類藥物。

Prucalopride是一種具選擇性的高親和力血清素（5-HT₄）受體致效劑，這或許可解釋其具有促進胃腸蠕動作用的原因。在體外研究中，只有在超過其5-HT₄受體親和力至少150 倍的濃度下，才可檢出對其他受體的親和力。在以大鼠進行的活體試驗中，prucalopride在5毫克/公斤以上（臨床曝露量的30-70倍（含）以上）的劑量時，會對D2受體產生拮抗作用，從而引發高泌乳激素血症。

使用狗所進行的研究顯示，prucalopride會透過刺激血清素5-HT₄受體的作用而改變結腸的蠕動模式：prucalopride會刺激近端結腸蠕動、提高胃十二指腸的蠕動力、並加快原已減慢的胃排空速度。此外，prucalopride也會誘發巨大移行性的收縮運動。這些反應即相當於人體內的結腸團塊運動，並且是排便的主要推進力量來源。在狗所進行的研究顯示，在胃腸道中所觀察到的這些作用對選擇性5-HT₄受體拮抗劑的阻斷作用相當敏感，這表示所觀察到的作用乃是因選擇性地刺激5-HT₄受體而產生的。

Prucalopride 的這些藥效學作用已在一項開放性、隨機、交叉、判讀者盲性研究的慢性便秘人類受試者中利用壓力檢測獲得確認，這項研究係探討prucalopride 2毫克與一種滲透壓瀉劑對結腸蠕動的影響，判定的依據為結腸高幅度推進性收縮運動（HAPCs，又稱巨大移行性收縮運動）的次數。和透過滲透壓作用產生效果的便秘治療藥物相比較，依據服用研究藥物後，最初12小時期間之HAPCs次數的檢測結果，prucalopride的促蠕動刺激作用可增進結腸蠕動作用。

目前尚未研究過此作用機制和其他瀉劑相比較的臨床意義或效益。

10.2 藥效藥理特性

藥物治療分類：其他便秘治療藥物，ATC編碼：A06AX05。

10.3 臨床前安全性資料

在探討安全藥理學、重複給藥毒性、基因毒性、致癌性及生殖發育毒性的常規試驗所獲得的非臨床資料中，並未發現任何特殊的人體危害。在一系列特別著重於心血管參數的安全性藥理學試驗中，除了在靜脈投藥後的麻醉豬隻曾觀察到心跳速率及血壓小幅升高的現象，以及在靜脈推注給藥後清醒的狗曾觀察到血壓升高的現象（在麻醉的狗或口服給藥後達到相近血中濃度的狗皆未觀察到這種現象）外，血液動力學參數與ECG相關參數（ QT_C ）皆未出現任何相關的變化。一項針對7-55天大之大鼠所進行的皮下注射新生兒/幼兒毒性研究的結果顯示，NOAEL劑量為10毫克/公斤/日。此NOAEL劑量相較於人類兒童劑量（約為每日0.04毫克/公斤）的AUC_{0-24h}曝藥量比率介於21與71之間，這表示臨床劑量具有足夠的安全範圍。

生育力

動物研究顯示對雄性或雌性的生育能力皆無任何影響。

11 藥物動力學特性

【依文獻記載】

吸收

Prucalopride 會快速被吸收，口服投予單劑2毫克的劑量後，會於2-3小時內達到C_{max}。其絕對口服生體可用率>90%。與食物併服並不會影響prucalopride的口服生體可用率。

分佈

Prucalopride會廣泛地分佈於身體組織，其穩定狀態的分佈體積（Vd_{ss}）為567升。Prucalopride的血漿蛋白結合率約為30%。

生物轉化

代謝並非prucalopride的主要排除途徑。在體外試驗中，人類肝臟代謝作用極為緩慢，且僅發現少量的代謝物。在一項對男性口服投予放射標記之prucalopride的研究中，曾於尿液與糞便中檢出七種少量的代謝物。在排泄物中檢出的數量上最重要的代謝物為R107504，分別佔尿液與糞便中之劑量的3.2%與3.1%。在尿液與糞便中檢出並經過量化的其他代謝物包括佔3%劑量的R084536（透過N-去烷基作用形成），以及羥化產物（3%劑量）與N-氧化產物（2%劑量）。在血漿中，未改變的活性物質約佔總放射活性的92-94%。R107504、R084536與R104065（透過O-去甲基化作用形成）被認定為少量的血漿代謝物。

排除

大部份的活性成分會以原型排出體外（有60-65%的投予劑量會排入尿液中，並有大約5%會排入糞便）。原型之prucalopride的腎臟排泄作用包括被動過濾與主動分泌。Prucalopride的血漿廓清率平均為317毫升/分鐘。其最終半衰期約為一天。投藥後會在三至四天內達到穩定狀態。以每日一次的方式投予2毫克的prucalopride時，其穩定狀態的血中濃度會在谷底值2.5ng/ml 與高峰值7ng/ml 之間波動。以每日一次之方式投藥後的蓄積比率為1.9至2.3。在治療劑量與超過治療劑量的範圍內（試驗劑量最高達20 毫克），prucalopride 的藥物動力學與劑量成正比。在延長治療期間，prucalopride每日給藥後的藥物動力學表現並不具時間依賴性。

特殊族群

族群藥物動力學

族群藥物動力學分析的結果顯示，prucalopride 的表面總廓清率與肌酸酐廓清率有關，但年齡、體重、性別或種族則無任何影響。

老年人

對老年人以每日一次的方式投予1毫克的劑量後，prucalopride 的最高血漿濃度與AUC比年輕成人高出26%至28%。此影響應為老年人的腎功能減弱所致。

腎功能不全

對輕度 (Cl_{CR} 50-79毫升/分鐘) 與中度 (Cl_{CR} 25-49毫升/分鐘) 腎功能不全的受試者投予單劑2毫克的劑量後，prucalopride的血中濃度分別比腎功能正常的受試者平均高出25%與51%。在重度腎功能不全 ($Cl_{CR} \leq 24$ 毫升/分鐘) 的受試者中，血漿濃度約為健康受試者的2.3 倍 (參見第3節與第5.1 節)。

肝功能不全

非腎臟排除量約相當於總排除量的35%。一項小型的藥物動力學研究顯示，在中至重度肝功能不全的病人中，prucalopride的 C_{max} 與AUC值平均比健康受試者高出10-20% (參見第3節與第5.1 節)。

12 臨床試驗資料

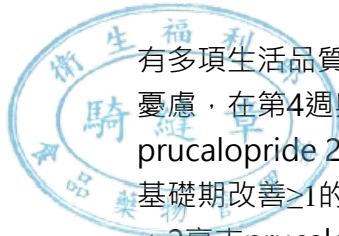
【依文獻記載】

成人族群

Prucalopride的療效已在三項針對慢性便秘病人所進行的多中心、隨機、雙盲、12週安慰劑對照研究中獲得確立 (使用Prucalopride治療的受試者有1,279位，其中1,124位為女性，155位為男性)。這三項研究所採用的prucalopride劑量包括2毫克與4毫克每日一次。主要的療效終點指標為達到腸道蠕動恢復正常的受試者比例 (%)，其定義為在12週的治療期間內，每週平均有三次 (含) 以上的自發性完全排便 (SCBM)。在使用緩瀉劑未能達到適當緩解效果的女性病人中，使用建議劑量2毫克之 prucalopride 治療者 ($N=458$) 達到每週平均有 ≥ 3 次SCBM 的病人比例為31.0% (第4週) 與24.7% (第12週)，而使用安慰劑的病人則為8.6% (第4週) 與9.2% (第12週)。在使用2毫克prucalopride 治療的病人中，達到具臨床意義之改善效果 (每週平均有 ≥ 1 次SCBM，最為重要的次要療效終點指標) 的病人比例為51.0% (第4週) 與 44.2% (第12週)，而使用安慰劑的病人則為21.7% (第4週) 與22.6% (第12週)。

在自發性排便 (SBM) 方面，就 12 週治療期間增加 ≥ 1 SBM/週的病人比例而言，prucalopride的效果在統計上要優於安慰劑。在第 12 週時，有 68.3%的病人使用2毫克prucalopride治療的病人可達平均增加程度 ≥ 1 SBM/週，相較於安慰劑組的只有37.0%的病人 (和安慰劑相比較， $p<0.001$)。

在這三項研究中，依據一套有效且具疾病特異性之症狀評估方法 (PAC-SYM)，使用 prucalopride治療亦使在第4週與第12週的評估結果，包括腹部 (脹氣、不適、疼痛及痙攣)、排便 (不完全排便、假便意感、費力、太硬、太小) 與直腸 (排便疼痛、灼熱、出血/裂傷) 方面的症狀獲得明顯改善。第4週時，在使用 prucalopride 2毫克治療的病人中，PAC-SYM腹部、排便與直腸症狀的子量表評估結果較基礎期改善 ≥ 1 的病人比例分別為41.3%、41.6%與31.3%，在使用安慰劑的病人中為26.9%、24.4%與22.9%。在第 12週也觀察到類似的結果：2毫克prucalopride組病人分別為43.4%、42.9%與31.7%，安慰劑組病人為26.9%、27.2%與 23.4% (和安慰劑相比較， $p<0.001$)。



有多項生活品質評估項目，例如對治療與排便習慣的滿意程度、身體和心理上的不適、以及擔心與憂慮，在第4週與第12週這兩個評估時間點都觀察到明顯的治療效益。第4週時，在使用 prucalopride 2毫克治療的病人中，便秘病人評估-生活品質滿意度子量表 (PAC-QOL) 評估結果較基礎期改善 ≥ 1 的病人比例為47.7%，在使用安慰劑的病人中為20.2%。在第12週也觀察到類似的結果：2毫克prucalopride組病人為46.9%，安慰劑組病人為19.0% (和安慰劑相比較， $p < 0.001$)。

此外，有一項12週、多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照研究 (N=370) 也曾針對男性慢性便秘病人評估prucalopride的療效、安全性與耐受性。這項研究有達到主要終點指標：在12週雙盲治療期間，Prucalopride組達到平均 ≥ 3 SCBMs/週之效果的受試者比例 (37.9%) 在統計上明顯高於安慰劑治療組的受試者 (17.7%) ($p < 0.0001$)。Prucalopride的安全性概況和在女性病人中所見者相符合。

長期研究

有一項24週、多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照研究 (N=361) 曾針對慢性便秘病人 (≥ 18 歲) 評估prucalopride的療效與安全性。在24週雙盲治療期間，在平均每週排便頻率 $\geq$ 每週3次自發性完全排便 (SCBMs) (即有治療反應者) 的病人比例方面，prucalopride治療組 (25.1%) 與安慰劑組 (20.7%) 之間並無統計上的差異 ($p = 0.367$)。在第1-12週期間，在平均每週排便頻率 ≥ 3 SCBMs/週的效果方面，兩個治療組間的差異並不具統計意義，此結果和其他5項證實本品對成人病人在此時間點確具療效的多中心、隨機、雙盲、12週安慰劑對照研究並不相符。不過，其他雙盲安慰劑對照性12週研究的整體數據已可佐證prucalopride的療效。這項24週研究中的prucalopride安全性概況和在先前之12週研究中所見者相符合。

Prucalopride已證實不會引發症狀反彈的現象，也不會誘發依賴性。

QT研究

一項完整的QT間期研究曾評估過prucalopride在治療劑量 (2毫克) 與超治療劑量 (10毫克) 下對QT間期的影響，並將其與安慰劑及一種陽性對照藥物進行比較。根據平均QT檢測值與偏離值分析的結果，這項研究並未發現這兩種劑量的prucalopride和安慰劑之間有任何明顯的差異。這也印證了兩項安慰劑對照QT間期研究的結果。在雙盲臨床研究中，QT間期相關的不良事件與心室心律不整的發生率都極低，並且與安慰劑大致相當。

兒童族群

有一項先進行8週雙盲安慰劑對照試驗 (N=213)，再進行16週開放性對照藥物 (Polyethylene glycol 4000) 比較試驗的24週研究 (N=197) 曾針對患有功能性便秘的兒童病人 (6個月大至18歲) 評估 prucalopride的療效與安全性。對體重 ≤ 50 公斤的兒童是給予prucalopride口服溶液或對應的安慰劑，起始劑量為0.04毫克/公斤/日，後續再以0.02至0.06毫克/公斤/日之間的增量進行滴定 (至每日2毫克的最高劑量)。體重 > 50 公斤的兒童則是使用2毫克/公斤的 prucalopride錠劑或對應的安慰劑。對治療產生反應的定義為平均 $\geq$ 每週3次自發性排便 (SBMs)，且大便失禁次數 $\leq$ 每2週1次。這項研究的結果顯示，prucalopride與安慰劑之間在療效方面並無任何差異，其治療反應率分別為17%與17.8% ($P = 0.9002$)。受試者大致都可充分耐受prucalopride的作用。在發生至少一次於治療期間出現之不良事件 (TEAE) 的受試者比例方面，prucalopride治療組 (69.8%) 與安慰劑治療組 (60.7%) 大致相當。整體而言，prucalopride在兒童中的安全性概況和成人相同。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

2-1,000粒PVC/PVDC-Alu Blister 鋁箔盒裝。

13.2 效期

請參閱外包裝標示。

13.3 儲存條件

請保存於原始的鋁箔片包裝中，以避免接觸濕氣。請儲存於25°C以下。

13.4 儲存注意事項

本品應置於兒童無法觸及之處。

15 其他

配伍禁忌：不適用。

製造廠

旭能醫藥生技股份有限公司

苗栗縣竹南鎮科研路25號

藥商

基能國際有限公司

臺北市松山區南京東路5段200號7樓之9