

核准日期:2007年02月08日

修改日期:2008年08月01日

2009年06月16日

2010年09月14日

2011年01月11日

2014年07月13日

2015年10月20日

2016年08月28日

2018年06月04日

2019年06月27日

2020年05月15日

2020年09月29日

2020年10月12日

2022年08月22日

## 盐酸氟桂利嗪胶囊说明书

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: 盐酸氟桂利嗪胶囊

商品名称: 西比灵®

英文名称: Flunarizine Hydrochloride Capsules

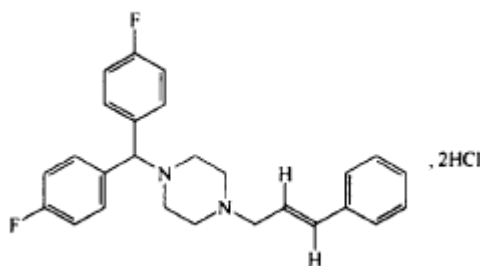
汉语拼音: Yansuan Fuguiliqin Jiaonang

### 【成份】

活性成份: 盐酸氟桂利嗪

化学名称: (E)-1-(双(4-氟苯基)甲基)-4-(2-丙烯基-3-苯基)-哌嗪二盐酸盐

化学结构式:



分子式:  $C_{26}H_{26}F_2N_2 \cdot 2HCl$

分子量： 477.42

辅料：乳糖、玉米淀粉、胶态二氧化硅、硬脂酸镁、滑石粉、明胶空心胶囊

### 【性状】

本品内容物为白色至微黄色粉末。

### 【适应症】

典型（有先兆）或非典型（无先兆）偏头痛的预防性治疗。

由前庭功能紊乱引起的眩晕的对症治疗。

### 【规格】

5mg/粒（以氟桂利嗪计）

### 【用法用量】

#### 1. 偏头痛的预防性治疗

- 起始剂量：对于 65 岁以下患者开始治疗时可给予每晚 2 粒，65 岁以上患者每晚 1 粒。  
如在治疗中出现抑郁、锥体外系反应和其它严重的不良反应，应及时停药。如在治疗 2 个月后未见明显改善，则可视为病人对本品无反应，可停止用药。
- 维持治疗：如果疗效满意，患者需维持治疗时，应减至每 7 天连续给药 5 天（剂量同上）、停药 2 天。即使预防性维持治疗的疗效显著，且耐受性良好，在治疗 6 个月后也应停药观察，只有在复发时才应重新服药。

#### 2. 眩晕

每日剂量应与上相同，但应在控制症状后及时停药，初次疗程通常少于 2 个月。如果治疗慢性眩晕症 1 个月或突发性眩晕症 2 个月后症状未见任何改善则应视为患者对本品无反应，应停药。

### 【不良反应】

不良反应是基于对现有不良事件的全面评估，认为与使用氟桂利嗪有合理相关性的不良事件。在个体病例中，不能完全确定与氟桂利嗪的因果关系。由于临床试验在各种不同条件下进行，因此在一种药物临床试验中观察到的不良反应发生率不能直接与另一种药物临床试验中不良反应发生率进行比较，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。

### 临床试验数据

安慰剂对照双盲试验数据-报告率不少于 1% 的不良反应

两个安慰剂对照、平行双盲临床试验评估了本品的安全性（5~10mg/日），500 名受试者参与试验，其中 247 名患者使用本品，253 名患者使用安慰剂。两个试验对受试者分别进行偏头痛和眩晕治疗。

在这些试验中，本品组报告率不少于 1% 的不良反应（ADR）见表 1。

**表 1. 在两个安慰剂对照、平行双盲试验中，本品组报告率不少于 1% 的不良反应**

机体系统/器官分类 不良反应名称	本品 (5~10 mg) (n=247) %	安慰剂 (n=253) %
<b>感染及侵染类疾病</b>		
鼻炎	4.0	1.6
<b>代谢及营养类疾病</b>		
食欲增加	4.0	2.0
<b>精神病类</b>		
抑郁	4.5	0.8
<b>神经系统疾病</b>		
嗜睡	9.3	1.2
<b>胃肠系统疾病</b>		
便秘	2.4	0.4
<b>各种肌肉骨骼及结缔组织疾病</b>		
肌痛	2.4	0.8
<b>生殖系统及乳腺疾病</b>		
月经紊乱	2.8	1.2
乳房疼痛	1.2	0.4
<b>各类检查</b>		
体重增加	11.3	2.8

活性药物对照试验数据-报告率不少于 1% 的不良反应

选用两个双盲活性药物对照试验来测定不良反应的发生率。这两个试验对 476 名受试者分别进行偏头痛和眩晕/偏头痛的治疗，每日给予受试者 10 mg 本品。

在活性药物的对照临床试验中，报告率不少于 1% 但未列在表 1 的不良反应见表 2。

**表 2. 在两个双盲、活性药物对照试验中，本品组报告率不少于 1% 的不良反应**

机体系统/器官分类 不良反应	本品组(10 mg/日) (n=476) %
<b>胃肠系统疾病</b>	
上腹痛	2.3
<b>全身性疾病及给药部位各种反应</b>	
疲乏	2.9

安慰剂和活性对照试验数据-报告率少于 1% 的不良反应

在上述两个临床试验的数据表中，报告率少于 1% 的其他不良反应见表 3。

**表 3. 在安慰剂或对照药物的临床试验中，本品组报告率小于 1% 的不良反应**

<b>精神病类</b>
抑郁
睡眠紊乱
情感淡漠
<b>神经系统疾病</b>
斜颈
耳鸣
困倦
感觉异常
反应迟缓
躁动
协调异常
定向障碍
<b>心脏器官疾病</b>
心悸
<b>胃肠道系统疾病</b>
肠梗阻
胃肠功能紊乱
口干
<b>皮肤及皮下组织类疾病</b>
多汗
<b>各种肌肉骨骼及结缔组织疾病</b>
肌肉痉挛
肌肉抽搐
<b>生殖系统及乳腺疾病</b>
月经稀发
月经过多
乳腺增生
月经紊乱
性欲降低
<b>全身性疾病及给药部位各种反应</b>
全身浮肿
乏力
外周水肿

## 上市后经验

上市后首次判定为氟桂利嗪不良反应的不良事件见表 4。频率分类如下：

十分常见	≥1/10
常见	≥1/100，且<1/10
偶见	≥1/1000，且<1/100
罕见	≥1/10000，且<1/1000
十分罕见	<1/10000，包括个别病例。
未知	无法根据现有数据估算频率。

依据自发报告率，以下不良反应按频率分类列于表 4。

**表 4. 依据自发报告率，本品上市后的不良反应按频率分类**

<b>免疫系统疾病</b>	
十分罕见	超敏反应
<b>精神病类</b>	
十分罕见	失眠
十分罕见	焦虑
<b>神经系统疾病</b>	
十分罕见	静坐不能
十分罕见	运动徐缓
十分罕见	齿轮状强直
十分罕见	运动障碍
十分罕见	原发性震颤
十分罕见	锥体外系反应
十分罕见	帕金森氏综合征
十分罕见	步态障碍
十分罕见	镇静
十分罕见	震颤
<b>血管与淋巴管类疾病</b>	
十分罕见	低血压
十分罕见	潮红
<b>胃肠系统疾病</b>	
十分罕见	消化不良
十分罕见	恶心
十分罕见	呕吐
<b>皮肤及皮下组织类疾病</b>	
十分罕见	血管性水肿
十分罕见	荨麻疹
十分罕见	瘙痒
十分罕见	皮疹
十分罕见	红斑
<b>各种肌肉骨骼及结缔组织疾病</b>	
十分罕见	肌肉强直
<b>生殖系统及乳腺疾病</b>	
十分罕见	乳溢

**【禁忌】**

本品禁用于有抑郁症病史、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。

本品可能会引发锥体外系症状、抑郁症和帕金森氏病，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

动物试验未表明本品对生殖、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本品的安全性资料。

#### 哺乳期妇女用药

虽无本品随人乳分泌的资料，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，故服用本品的妇女不应哺乳。

### 【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】

当本品与酒精、催眠药或镇静药合用时可出现过度镇静作用。

本品并不禁忌于使用 $\beta$ -受体阻断剂的患者。

本品的药代动力学不受托吡酯影响。在本品和托吡酯（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%；与单用本品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。

长期服用本品不会影响苯妥英、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本品的血药浓度较给予相似剂量的健康受试者低。本品与卡马西平、丙戊酸盐或苯妥英合用时，卡马西平、丙戊酸盐或苯妥英的血浆蛋白结合率不受影响。

### 【药物过量】

基于本品的药理学特性，在过量服用时可能会出现镇静作用和虚弱，有个例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

本品药物治疗学分组：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滞度增高，此外还有细胞膜稳定作用。本品脂溶性强，易透过血脑屏障。

本品对心脏收缩和传导无影响。

### 毒理研究

本品的非临床中枢神经系统作用（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癌性。

单次口服给药的毒性试验（小鼠的 LD<sub>50</sub> 约为 960~1896mg/kg；大鼠的 LD<sub>50</sub> 约为 343~1935mg/kg）结果与人体的最大治疗剂量（对 50kg 的患者约为 0.2mg/kg）相比，本品有很大的安全范围。大鼠和犬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

氟桂利嗪经由胃肠道吸收良好（>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 5~30 mg 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%。本品在健康人体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。

#### 消除

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内（至第 30 天）可测到本品的血药浓度(>0.5 ng/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】

铝塑板包装，20 粒/板/盒

3×20 粒/板/盒

白色高密度聚乙烯瓶，20 粒/瓶/盒

60 粒/瓶/盒

#### 【有效期】

36 个月

#### 【执行标准】

《中国药典》2020 年版二部

#### 【批准文号】

国药准字 H10930003

#### 【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\*\*\***