

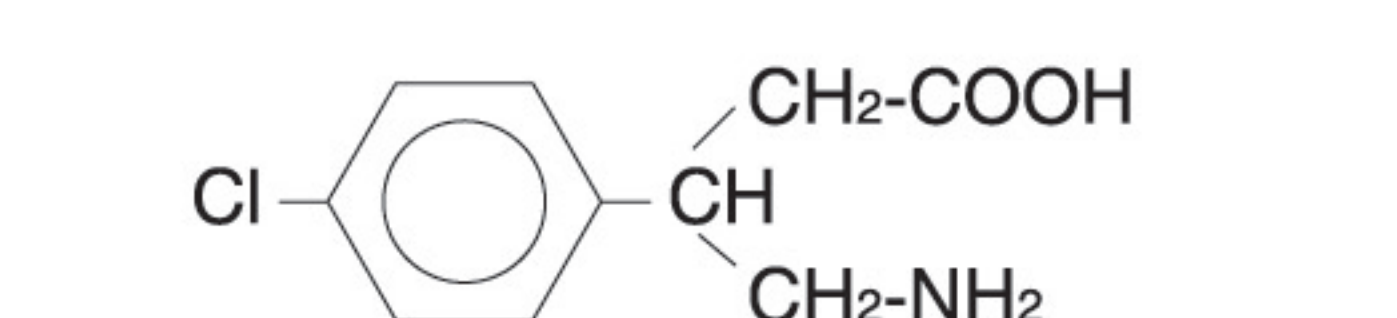
核准日期：2006年12月05日
修改日期：2009年02月01日
2009年07月01日
2011年03月21日
2013年02月16日
2015年05月15日
2016年01月06日
2017年05月17日
2018年01月08日
2020年04月30日
2021年09月20日
2023年01月02日

巴氯芬片说明书

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: 巴氯芬片
商品名称: 力奥来素® /Lioresal®
英文名称: Baclofen Tablets
汉语拼音: Balüfen Pian

【成份】
活性成份: 巴氯芬
化学名称: β -(氨甲基)-4-氯苯丙酸
化学结构式:



分子式: C₁₀H₁₂ClNO₂

分子量: 213.7

【性状】
本品为白色或略带淡黄色片。

【适应症】
适用于多发性硬化症所引起的严重但可逆的肌肉痉挛。

对感染性、退行性、外伤性、肿瘤或原因不明的脊髓疾病引起的痉挛可能有一定的疗效。

【规格】
10mg
【用法用量】

推荐剂量
通常情况下, 成年人服用巴氯芬的日最佳剂量为30~75mg, 分3~5次服用。个别病例的日剂量最高可达到100mg。儿童的开始剂量一般为0.3mg/kg/天。
特殊病例
脑血管意外患者对巴氯芬的耐受性通常很差, 所以对于这类患者需要格外注意。
常规/最大剂量 (单次和每日) /剂量间隔
成人
治疗开始时的剂量应该为每次5mg, 每天三次。然后根据患者反应, 单次剂量可逐渐增加, 每次增加5mg, 间隔三天。一般来说, 日剂量平均为30~75mg, 个别病例根据需要日剂量最高可达100 mg。
儿童 (18岁以下)
参见【儿童用药】。

特殊剂量说明
在治疗开始阶段, 需要对患者进行密切监测, 以便迅速发现某些潜在的不良反应, 如全身肌无力、肌张力突然丧失 (有突然跌倒的危险)、疲劳或精神恍惚等, 然后对剂量进行必要的调整。对于患有脑源性痉挛、心脏病、呼吸功能障碍、肝或肾功能不全的体质虚弱患者和老年人, 剂量的增加要特别缓慢。长期血液透析的患者, 其血浆巴氯芬的浓度会有所增加, 所以应该选择低剂量的巴氯芬治疗 (约5mg/天)。对于这类病人, 每天用药剂量超过5mg时有用药过量的体征和症状的报道(参见【**注意事项**】和【**药物过量**】)。鉴于在老年患者或是患有脑源性痉挛的患者中更加容易出现各种不良反应, 所以在这些情况下用药必须十分谨慎, 并且必须对患者进行密切的监测。

对于那些在危险作业环境中工作的患者, 应该给予特别的用药指导。

长期服用巴氯芬 (超过2~3个月) 者, 应逐渐停药, 因为如果突然停药, 可能会引发焦虑、精神恍惚、幻觉、中枢性癫痫、运动障碍、心动过速、体温过高。另外逐渐停药能避免瞬间回弹现象, 包括增加癫痫频率和/或严重程

度。

如果患者需要通过痉挛保持功能、维持直立姿势和运动平衡时, 需慎用本品。

正确用法/关于服用方法的特别说明 (相关说明)

本品应在进餐时间以少量液体送服。对于成人, 全天剂量至少分三次服用; 而儿童则至少分四次服用。

如果按最大推荐剂量服用6~8周, 治疗效果仍不明显, 则应重新考虑是否继续巴氯芬片治疗。停止治疗须在1至2周内逐渐减量, 除非出现药物过量相关的紧急状况或发生严重的不良事件。
或遵医嘱。

【不良反应】
不良反应 (表1) 按照发生的频率进行排序。首先是非常常见的不良反应, 其对应的分类标准为: 非常常见 (≥1/10)、常见 (≥1/100,<1/10)、不常见 (≥1/1,000,<1/100)、罕见 (≥1/10,000,<1/1,000)、非常罕见 (<1/10,000)、未知 (不能从现有数据中估计), 其中包括了个案报告。

不良反应主要发生于服药初始阶段 (例如: 镇静、嗜睡), 如果剂量增加过快, 或大剂量服药, 就可能产生不良反应。不良反应多为暂时的, 并且能通过降低剂量而减轻或消失。很少有需要停药的严重不良反应发生。对有精神病史或脑血管病 (如脑卒中) 的患者, 或对老年人, 不良反应可能较重。

会降低惊厥的发作阈并可能导致惊厥, 尤其是癫痫患者。

作为对用药产生的一种异常反应, 某些患者的肌肉痉挛会加重。

报告的很多不良反应有以下列出的表现:

表1不良反应情况列表

神经系统
非常常见 : 镇静作用和嗜睡

常见	头晕、共济失调、震颤、头痛、眼球震颤
罕见	感觉异常、构音障碍、味觉障碍
眼部障碍	
常见	调节异常、视觉障碍
心脏	
未知	心动过缓
血管	
常见	低血压
胃肠	
非常常见	恶心
常见	消化功能紊乱、干呕、呕吐、便秘、腹泻、口干
罕见	腹痛
肝胆	
罕见	肝功能异常
皮肤和皮下组织	
常见	多汗、皮疹
未知	荨麻疹
肾脏和泌尿系统	
常见	尿频、遗尿、排尿困难
罕见	尿潴留
生殖系统和乳房	
罕见	勃起功能障碍
呼吸、胸和纵膈	
常见	呼吸抑制
精神	
常见	意识模糊、幻觉、抑郁、失眠、欣快情绪、梦魇
肌肉骨骼和结缔组织	
常见	肌无力、肌痛
全身反应和给药部位不适	
常见	疲劳

非常罕见	体温过低
未知	撤药综合征
检查	
常见	心输出量减少
未知	血糖升高

*已有妊娠期妇女服用本品导致胎儿子宫内暴露后发生撤药综合征 (包括新生儿产后抽搐) 的报告。

【禁忌】
已知对巴氯芬或本品中任何辅料过敏者。

【注意事项】
精神神经系统失调
对于患有精神疾病、精神分裂症、抑郁症或躁狂症、帕金森病或意识模糊的患者, 在使用巴氯芬治疗时应该特别谨慎, 并且需要对患者进行密切的监测, 因为上述的这些病症有可能会加重。

癫痫
对于癫痫患者也应特别注意, 因为惊厥的发作阈值可能降低, 并且已有个案报道由于停用巴氯芬或过量使用发生癫痫。应继续足够的抗惊厥治疗并且对患者进行密切观察。

其他
患有消化道溃疡 (包括有消化道溃疡病史)、脑血管病或呼吸、肝功能不全的患者, 应慎用巴氯芬片。

儿科患者人群
本品用于治疗年龄低于1岁的儿童患者的临床数据非常有限。

肾功能不全
本品慎用于肾功能不全的患者。只有当利益远大于风险时, 才能用于肾功能衰竭晚期的患者。

曾有每日服用剂量超过5mg的肾功能不全患者, 观察到药物过量的神经系统征兆和症状包括中毒性脑病, (例如意识模糊, 嗜睡, 幻觉)。肾功能不全患者应严密监测, 以快速诊断毒副作用的早期征兆及症状。

特别需要指出的是, 本品与其他会影响肾功能的药品联合应用时, 应严密监测肾功能。并应调节本品的日剂量, 以预防巴氯芬的毒副作用。

除停用本品治疗外, 已有严重巴氯芬中毒的患者可以用不定期的血液透析进行治疗。血液透析可以有效地去除体内的巴氯酚, 减轻药物过量的症状, 缩短患者的恢复期。

肝功能不全
本品尚无用于治疗肝功能不全患者的临床数据。肝脏在口服巴氯芬的代谢中不发挥主要作用。 但本品可能导致肝酶水平升高, 故肝功能不全的患者应慎用本品。

泌尿系统失调
对于神经功能障碍影响膀胱的排空, 在服用巴氯芬片治疗后, 可能会得到改善; 但对已患有括约肌张力增强的患者, 可能会发生急性尿潴留。所以对这样的患者, 应该慎用此药。

实验室检查
在罕见报道中发生天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、血碱性磷酸酶(ALP)和血糖水平升高, 因此应该定期对患有肝病或糖尿病患者进行适当的实验室检查, 以保证药物没有引起原发疾病的改变。

突然中断用药
不应突然停止用药, 特别是在长期使用之后, 否则可能会引发焦虑、意识模糊、谵妄、幻觉、精神病、躁狂或惊厥 (癫痫持续状态) 运动障碍、心动过速、体温过高、横纹肌溶解和痉挛(反弹现象)暂时加重。

已有包括胎儿期子宫内暴露 (母亲口服本品) 后的新生儿发生抽搐的停药反应报告。作为一项预防措施, 新生儿的本品给药并逐渐减量可以帮助控制和预防停药反应 (见【**孕妇及哺乳期妇女用药**】)。

在使用鞘内注射巴氯芬时, 中断药物使用可能导致的临床表现类似于自主神经反射异常、恶性高热、神经阻滞恶性综合征或者是其它和新陈代谢过盛或横纹肌溶解症相关的症状。

除非是在用药过量的紧急情况下或是在

发生严重不良反应时, 否则用药中断都应该采取逐步减少用药量直至停止的方法 (在大约1至2周的时间内完成)。

对驾驶和机器使用能力的影响

巴氯芬可能会导致眩晕、镇静、嗜睡和视觉干扰 (参见【不良反应】), 这些不良反应可能会影响到患者的反应能力。因此, 发生这些不良反应的患者应该尽量避免驾驶或使用机器设备。

姿势和平衡

当需要肌紧张维持直立姿势和运动平衡时, 应慎用本品。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕妇用药

风险综述

目前在怀孕妇女中还没有充分和严格对照的研究。动物实验数据显示巴氯芬能穿透胎盘屏障, 因此在孕妇中不应使用, 除非用药的预期获益超出对胎儿可能带来的潜在风险。

临床考虑

胎儿和新生儿不良反应

已有包括胎儿期子宫内暴露 (母亲口服本品) 后的新生儿发生抽搐的停药反应报告 (参见【注意事项】)。

动物实验数据

在非母体毒性剂量水平下, 大鼠经口给予巴氯芬对大鼠生育力或产后发育无不良影响。当剂量至少为成人口服最大剂量的0.4倍时, 巴氯芬对大鼠无致畸性。大鼠经口给予巴氯芬为成人口服最大剂量的约1.6倍时大鼠胎仔脐膨出 (腹疝) 的发生率升高; 在小鼠或家兔中未见该异常。小鼠、大鼠和家兔中经口给予巴氯芬, 在母体毒性剂量 (相当于成人口服最大剂量的约0.8~1.6倍) 可导致胎仔生长 (骨化) 延迟。

哺乳期妇女

对于按照临床剂量服用巴氯芬的哺乳期妇女, 少量巴氯芬成分能进入母乳, 但是该剂量小到无法对婴儿产生任何不良的影响。

生育能力

不孕

巴氯芬是否影响人的生育能力目前尚无数据。在大鼠非致母体毒性剂量中显示巴氯芬不影响雄性或雌性的生育能力。

【儿童用药】

一般情况下, 治疗应从非常低的剂量开始, 如0.3mg/kg/天, 分2~4次服用。因此, 本品不适用于体重低于33kg的儿童。在大约1~2个星期内, 谨慎地增加给药剂量, 直到满足患儿的个体治疗要求为止, 维持治疗的日剂量为0.75~2mg/kg。8岁以下的儿童每日最高剂量不得超过40mg。对于8岁以上儿童, 最高日剂量可以达到60 mg。

【老年用药】

参见【用法用量】和其他项下内容, 或遵医嘱。

【药物相互作用】

左旋多巴/多巴脱羧酶 (DDC) 抑制剂 (卡比多巴)

在接受本品和左旋多巴 (单药治疗或与DDC抑制剂卡比多巴联合治疗) 治疗的帕金森病患者中, 已有报告表明, 会出现精神错乱、幻觉、头痛、恶心和易激惹。帕金森症状加重也有报道。因此, 本品和左旋多巴/卡比多巴联合治疗时, 必须慎重。

中枢神经系统 (CNS) 抑制剂

本品与其他有中枢神经系统抑制作用的药物, 包括其他肌松剂 (例如替扎尼定)、人工合成的阿片类制剂或酒精联合使用时, 会产生更强的镇静作用 (参见【注意事项】)。呼吸抑制的风险也会相应增加。此外有报道, 在联合使用吗啡和鞘内注射巴氯芬时, 会出现低血压。需要密切监测呼吸和心血管功能, 尤其对于患有心肺疾病和呼吸肌无力的患者。

抗抑郁药

同时服用三环类抗抑郁药可能会增强巴氯芬的作用, 造成明显的肌肉张力减低。

锂

同时服用本品和锂, 可导致运动机能亢

进症状加重。因此, 本品与锂联合使用时, 必须慎重。

抗高血压剂

因为和抗高血压剂一起使用有可能增强降压作用, 所以必须相应调整抗高血压剂的使用量。

影响肾功能的药物

其他明显影响肾功能的药物会减少巴氯芬的排泄, 引起毒性反应 (参见【注意事项】)。

【药物过量】

体征和症状

最明显的特点是中枢神经系统抑制所表现出的体征: 嗜睡、知觉受损、昏迷、呼吸抑制。

同样有可能发生的是: 意识模糊、幻觉、易激惹、惊厥、心电图 (EEG) 变化 (爆发性抑制或三相波)、瞳孔调节障碍、瞳孔反射消失、全身肌肉张力减低、肌阵挛、反射减弱或消失、周围血管扩张、低血压或高血压、心动过缓或心动过速、心律失常、体温过低、恶心、呕吐、腹泻、唾液分泌增多、肝酶升高、睡眠呼吸暂停、横纹肌溶解。

如果同时服用了多种中枢作用物质或药物 (如酒精、安定、三环类抗抑郁药), 情况可能会恶化。

处理

目前尚无已知特异性的解毒药。

发生低血压、高血压、惊厥、胃肠功能紊乱以及呼吸或心血管抑制这些并发症时需要进行对症治疗和支持措施。

因为该药物主要是通过肾脏排出, 应该对患者进行大量补液, 可以同时合并应用利尿剂。当发生严重中毒并且合并肾功能衰竭时, 可以考虑进行血液透析 (有时是临时的)。

【药理毒理】

药理作用

巴氯芬是一种作用于脊髓部位的肌肉松弛剂。巴氯芬通过刺激GABA_B受体, 从而抑制兴奋性氨基酸谷氨酸和天门冬氨酸的释放, 抑

制脊髓内的单突触反射和多突触反射。

巴氯芬对神经肌肉间的冲动传递没有影响。巴氯芬具有镇痛作用。对于与骨骼肌痉挛有关的神经性疾病, 巴氯芬的临床作用主要表现为缓解反射性肌肉痉挛, 以及显著缓解痛性痉挛、自动症和阵挛。巴氯芬能改善活动能力, 方便日常生活、导管插入和物理治疗。服用巴氯芬的间接作用还包括: 预防和促进褥疮的治愈、改善睡眠状况 (缘于痛性肌痉挛的消除), 以及改善膀胱和肛门括约肌的功能, 从而能够提高患者的生活质量。

巴氯芬能刺激胃酸的分泌。

毒理研究

遗传毒性

巴氯芬Ames试验、中国仓鼠体细胞姐妹染色单体互换试验、小鼠淋巴瘤细胞试验结果为阴性。

生殖毒性

在非母体毒性剂量水平下, 大鼠经口给予巴氯芬对大鼠生育力或产后发育无不良影响。当剂量至少为成人口服最大剂量的0.4倍时, 巴氯芬对大鼠无致畸性。大鼠经口给予巴氯芬为成人最大口服剂量的约1.6倍时大鼠胎仔脐膨出 (腹疝) 的发生率升高; 在小鼠或家兔中未见该异常。小鼠、大鼠和家兔经口给予巴氯芬, 在母体毒性的剂量 (相当于成人口服最大剂量的0.8~1.6倍) 时可导致胎仔生长 (骨化) 延迟。

致癌性

大鼠2年致癌性试验中巴氯芬未见潜在致癌性。雌性大鼠给予巴氯芬2年, 卵巢囊肿发生率出现剂量依赖性升高, 在最高剂量 (50~100mg/kg, 相当于人最大剂量的4倍) 时观察到肾上腺增大和/或出血的发生率升高。

【药代动力学】

吸收

巴氯芬可以经胃肠道快速而完全地吸收。

单剂量口服10mg、20mg、30mg巴氯芬后0.5~1.5小时内达血浆药物峰值浓度, 平均血浆峰值浓度大约分别为180ng/mL、340ng/

mL和650ng/mL。而相应的血清浓度曲线下面积 (AUC) 与给药剂量成比例。

分布

巴氯芬的体内分布容积为0.7L/kg。血浆蛋白结合率大约为30%, 血药浓度恒定在10ng/mL~300mg/mL范围内。脑脊液中活性物成份的浓度大约比血浆中低8.5倍。

代谢

巴氯芬的代谢范围小。去氨基产生了主要的代谢物: 无药理活性的β-(p-氯苯基)-4-羟基丁酸。

清除

血浆清除半衰期平均为3~4小时, 巴氯芬大部分以原型排出。在72小时内, 大约有75%的药物由肾脏排出, 其中有5%以代谢物形式排出。其余的药物, 包括5%代谢物形式通过粪便排出体外。

特殊人群

老年患者 (65岁或65岁以上)

巴氯芬在老年患者中的药代动力学与65岁以下患者相同。单次口服后, 老年患者出现清除减缓, 但巴氯芬的全身暴露水平与65岁以下成人相似。将这些结果外推至多次服药时, 65岁以下患者和老年患者之间无显著的药代动力学差异。

儿童患者

儿童 (2至12岁) 口服2.5mg本品后, C_{max}为62.8±28.7ng/mL, T_{max}范围是0.95~2小时。平均血浆清除率 (Cl) 为315.9mL/h/kg; 分布容积 (Vd) 为2.58L/kg; 半衰期 (T_{1/2}) 为5.10小时。

肝功能不全

尚未获得肝功能不全患者服用本品后的药代动力学数据。然而, 由于肝脏在巴氯芬的体内代谢中不发挥显著作用, 因此肝功能不全患者中巴氯芬的药代动力学可能不会发生临床显著水平的改变。

肾功能不全

尚未进行肾功能不全患者服用本品的对照临床药代动力学研究。巴氯芬主要通过药物原型经尿液清除。少量来自于接受长期血液透

析或代偿性肾功能衰竭的女性患者的血浆浓度数据表明巴氯芬在这些患者中的清除率显著下降以及半衰期延长。在肾功能不全患者中, 必须根据全身水平对巴氯芬进行剂量调整, 快速血液透析可有效清除全身循环中过量的巴氯芬。

【贮藏】

25°C以下防潮保存。避免儿童误取。

【包装】

铝塑包装; 10片/板, 3板/盒

【有效期】

48个月

【执行标准】

执行进口药品注册标准JX20140209

【批准文号】

进口药品注册证号 H20140326

【上市许可持有人】

企业名称: Hemony Pharmaceutical Switzerland GmbH
注册地址: Guyer-Zeller-Strasse 10, 8620 Wetzikon, Switzerland
邮政编码: 8620
电 话: +41 44 932 41 32

【生产企业】

企业名称: Novartis Farma S. p. A
生产地址: Via Schito, 131 Torre Annunziata, Italy
邮政编码: 80058 (NA)
电 话: 0039-0815354222
传 真: 0039-0815354363
网 址: www.novartis.it

【境内联系人】

名 称: 重庆海默尼制药有限公司
注册地址: 重庆市北碚区方正大道16号
邮政编码: 400700
联系方式: 023-63086096
传 真: 023-68883298
网 址: www.hemony.com