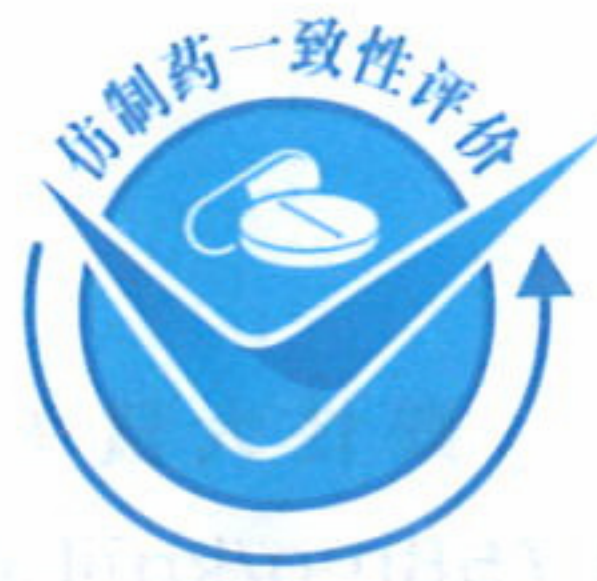


核准日期：2023年02月14日
修改日期：2023年02月27日



利马前列素片说明书

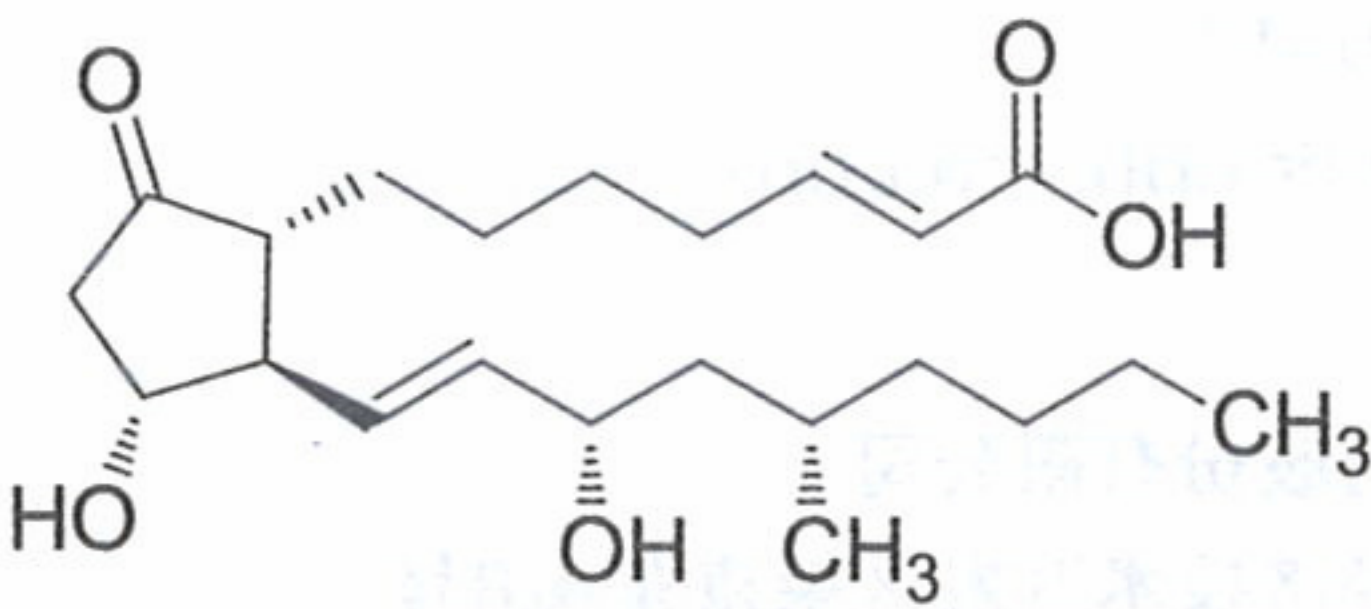
请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

【药品名称】

通用名称：利马前列素片
英文名称：Limaprost Tablets
汉语拼音：Limaqianliesu Pian

【成份】

本品活性成份为利马前列素。
化学名称：(2E)-7-{(1R, 2R, 3R)-3-羟基-2-[(1E, 3S, 5S)-3-羟基-5-甲基壬-1-烯-1-基]-5-氧代环戊基}庚-2-烯酸。
化学结构式：



分子式：C₂₂H₃₆O₅
分子量：380.52
辅料：α-环糊精、右旋糖酐40、乳糖（一水合物）、糊精、微晶纤维素、硬脂酸镁、稀盐酸。

【性状】

本品为白色片。

【适应症】

改善退行性腰椎管狭窄症（直腿抬高试验正常，有间歇性跛行）患者的主观症状（腰部和下肢疼痛及麻木感）。

【规格】

5μg

【用法用量】

通常成人一日3次，一次口服5μg。

【不良反应】

- 1、原研利马前列素在国外临床试验中的不良反应：
- 373例患者中有34例（9.1%）患者出现54例次不良反应（包括临床检查值异常在内）。主要为胃部不适8例次（2.1%）、皮疹6例次（1.6%）、头痛及头沉重4例次（1.1%）、腹泻4例次（1.1%）、贫血3例（0.8%）等。
- 2、原研利马前列素在国外上市后的不良反应：
- 2327例患者中有136例（5.8%）患者出现169例次不良反应（包括临床检查值异常在内）。主要为胃及腹部不适34例次（1.5%）、腹痛13例次（0.6%）、腹泻10例次（0.4%）、头痛10例次（0.4%）、恶心7例次（0.3%）、胃灼热7例次（0.3%）等。
- 3、严重不良反应：
- 肝功能障碍、黄疸
- 由于会出现伴有AST、ALT显著升高等的肝功能障碍、黄疸（发生率不详※），因此需充分进行观察，当确认出现异常时应采取中止用药等措施进行妥善处理。

4、其它不良反应：

	0.1% ~ <1%	<0.1%	发生率不详*
超敏反应 ^{注1}	皮疹，瘙痒等	荨麻疹	光敏性
出血倾向 ^{注2}		出血	
血液		贫血，血小板减少	
胃肠道	腹泻、恶心、腹部不适、腹痛、食欲不振、胃灼热	呕吐、腹胀、口渴、口腔黏膜炎	舌麻木
肝脏	AST、ALT升高等肝功能异常		
循环系统	心悸	心动过速、低血压、肢端紫绀、血压升高	
精神神经系统	头痛、眩晕	麻木、嗜睡、失眠	
其他	潮红、发热	全身无力、胸痛、胸部不适、四肢痛、浮肿、乳房肿胀、颤抖、下肢多毛、味觉异常	

※：来自于自发报告，因此发生率不详。
注1）：当发生时，采取中止用药等措施进行妥善处理。
注2）：充分进行观察，当确认发生异常时，中止用药。

【禁忌】

- 1、禁用于对本品中任何成份过敏者；
2、禁用于妊娠或可能妊娠的妇女。

【注意事项】

- 1、下述患者慎用本药
- (1)有出血倾向的患者，可能会增加出血的风险。
(2)正在使用抗血小板药、溶栓药、抗凝药的患者(参见【药物相互作用】)。
- 2、重要注意事项
- (1)腰椎管狭窄患者用药时，应密切观察其病情变化，勿盲目持续用药。
(2)对于腰椎管狭窄症中需要手术的重症病例，尚未明确本品的有效性。

3、使用注意

本品采用铝塑枕式包装，应指导患者将药物从包装中取出后服用。（有报道患者误服包装，其尖锐的角部刺入穿食道粘膜引起穿孔，导致如纵膈炎等严重并发症）。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

禁止孕妇或有可能妊娠的妇女使用利马前列素。在动物试验中，利马前列素显示具有子宫收缩作用，且尚未明确利马前列素在孕期用药的安全性。

【儿童用药】

利马前列素用于儿童的安全性尚未确立（尚无使用经验）。

【老年用药】

国外临床数据显示，使用本品的老年患者和非老年患者间，药物安全性和有效性无显著性差异。

【药物相互作用】

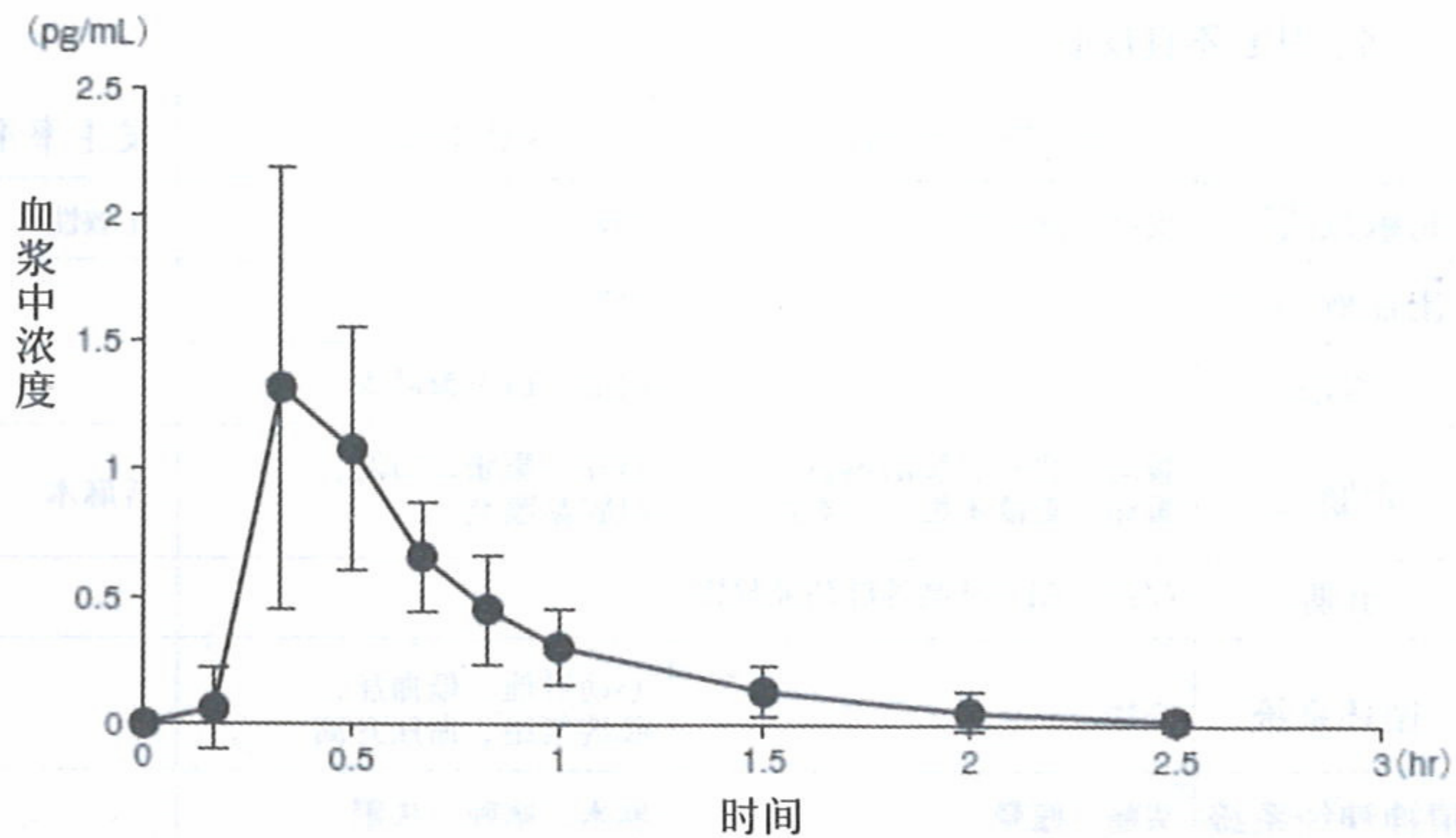
利马前列素抑制血小板聚集，与疗效相似的药物联合使用可能增大其效果。因此在与抗血小板药（如阿司匹林、噻氯匹定、西洛他唑等）、溶栓药（如尿激酶等）、抗凝药（如肝素钠、华法林等）联合使用时，可能增加出血倾向。应谨慎观察患者，注意调整剂量等。

【药物过量】

有关于健康成年人大大剂量使用利马前列素（30 - 40μg/次）导致一过性血压下降的报告。

【临床药理】

- 1.血药浓度
- 40例健康成人空腹单次口服5μg利马前列素片，血浆中药物浓度达峰时间为0.333小时，药物峰浓度为1.55pg/mL。消除半衰期为0.511小时。



T_{max} (hr)	C_{max} (pg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (pg·hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)
0.333 (0.333,0.830)	1.55±0.798	0.870±0.332	0.511±0.286	6740±3050

平均值±标准偏差， T_{max} 是中值(最小和最大值)， AUC 、 $T_{1/2}$ 以及 CL/F 受试者例数 $n=39$

2.代谢

本品通过 α 链 β 氧化、 ω 链末端氧化、五元环异构化、C-9位羰基还原等途径代谢。

本品对人细胞色素P450的亚型(CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6和CYP3A4)无抑制作用(体外研究)。

3.蛋白结合率

对人血浆(浓度为0.023mM)的蛋白结合率为95.8%(体外，超滤法)。

【临床试验】

本品开展了一项以JOA主观症状评分为2~6分的腰椎管狭窄症患者为受试者的评价利马前列素片改善腰椎管狭窄症症状的有效性和安全性多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照的临床试验。试验组(120例)和安慰剂组(118例)分别给予口服利马前列素片(5 μ g)或安慰剂，一日3次，连续服用8周。主要有效性指标结果：给药8周的JOA主观症状评分改善率利马前列素组(38.90%±41.055%)高于安慰剂组(16.99%±28.739%)，(治疗组-对照组)8周的JOA主观症状评分改善率差值及95%置信区间为21.92%(12.85%，30.98%)。次要有效性指标结果：利马前列素组和安慰剂组给药6周的JOA主观症状评分改善率分别是30.78%±34.012%和21.02%±26.756%($P<0.05$)，治疗8周时ODI评分改善率分别是22.49%±49.881%和11.63%±36.131%($P>0.05$)，无痛行走距离改善率分别是254.26%±544.125%和259.75%±789.583%($P>0.05$)，最大行走距离改善率分别是177.59%±492.524%和144.49%±418.859%($P>0.05$)。

【药理毒理】

药理作用

利马前列素为前列地尔的衍生物，可通过增加环磷酸腺苷(cAMP)含量和抑制血栓素 A_2 (TXA $_2$)生成，发挥扩张血管和抑制血小板聚集与粘附的作用。

毒理研究

遗传毒性：

利马前列素Ames试验、中国仓鼠肺细胞体外染色体畸变试验结果为阴性。

生殖毒性：

雄性大鼠于交配前60天至交配期经口给予利马前列素1.576mg/kg/天，可见着床率降低；雌性大鼠于交配前14天至妊娠第7天经口给予利马前列素1.515mg/kg/天，可见可能与子宫收缩有关的胎儿死亡率增加，胎儿可见肋骨波形和腰椎化骨异常发生率增加。

雌性大鼠于妊娠第7~17天经口给予利马前列素2.424mg/kg/天，可见全胚胎吸收，胎儿死亡率增加，妊娠时间延长，母体动物还可见镇静、耳廓、足趾、口腔周围潮红、呼吸急促、流泪、腹泻等体征。雌性兔于妊娠期第6~18天经口给予利马前列素最高至0.045 mg/kg，未见明显胚胎-胎儿发育毒性。

雌性大鼠于妊娠第17天至哺乳期第20天经口给予利马前列素，0.758mg/kg可见死胎率上升， ≥ 0.152 mg/kg可见新生胎仔出生后21天死亡率升高；未见对F1代运动功能、认知及学习功能发育的影响。

【贮藏】

密封，不超过30℃保存。

【包装】

聚氯乙烯/聚偏二氯乙烯固体药用复合硬片和药用铝箔包装，外加固体药用纸袋装硅胶干燥剂，封于聚酯/铝/聚酯/聚乙烯药用复合袋中。

10片/袋，1袋/盒或2袋/盒或3袋/盒。

【有效期】

24个月。本品对湿度敏感，撕开聚酯/铝/聚酯/聚乙烯药用复合袋后应尽快使用，且开封后的药品超过20天应丢弃。

【执行标准】

YBH01082023

【批准文号】

国药准字H20233163

【药品上市许可持有人】

名称：北京泰德制药股份有限公司

注册地址：北京市北京经济技术开发区荣京东街8号

邮政编码：100176

电话号码：(010)67880648

传真号码：(010)67860459

网址：<http://www.tidepharm.com>

【生产企业】

企业名称：北京泰德制药股份有限公司

生产地址：北京市北京经济技术开发区荣京东街8号

邮政编码：100176

电话号码：(010)67880648

传真号码：(010)67860459

网址：<http://www.tidepharm.com>