

核准日期:

修改日期:

替戈拉生片说明书

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: 替戈拉生片

商品名称: 泰欣赞

英文名称: Tegoprazan Tablets

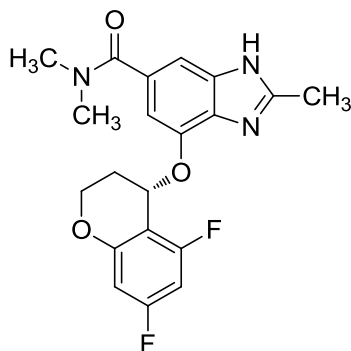
汉语拼音: Tigelasheng Pian

【成份】

本品主要成份为替戈拉生。

化学名称: (S)-4-[(5, 7-二氟苯并二氢吡喃-4-基) 氧基]-N, N, 2-三甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酰胺

化学结构式:



分子式: $C_{20}H_{19}F_2N_3O_3$

分子量: 387.38

【性状】

本品为薄膜衣片, 除去包衣后显白色。

【适应症】

反流性食管炎。

【规格】

50 mg

【用法用量】

成人 50 mg 每日一次, 连续治疗 8 周。

本品可空腹或餐后服用。

【不良反应】

以下列出了使用替戈拉生 50 mg 每日一次剂量治疗的不良反应。数据来源于在国内开展的一项 III 期临床研究及在韩国开展的 3 项 II 期及 III 期临床研究。

国内临床研究

在 1 项国内开展的临床研究（NC821602 研究）中，有 130 例成人胃食管反流病患者接受了替戈拉生片 50mg 每日一次治疗和 128 例接受了艾司奥美拉唑 40 mg 每日一次治疗。

下表列出了上述临床试验期间报告的不良反应。发生频率分类使用以下惯例并依据国际医学科学组织委员会（CIOMS）指南：十分常见（ $\geq 1/10$ ）；常见（ $\geq 1/100$ 至 $< 1/10$ ）；偶见（ $\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$ ）；罕见（ $\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$ ）；十分罕见（ $< 1/10,000$ ）；不详（无法根据可用数据进行估计）。

替戈拉生 50 mg 在国内临床试验中报告的不良反应 (N = 130)

系统器官分类	首选术语		
	十分常见	常见	偶见
肝胆系统疾病		肝功能异常、肝损伤、肝脂肪变性	
代谢及营养类疾病		高尿酸血症、高甘油三酯血症	食欲下降、高胆固醇血症、高脂血症、高镁血症、低钙血症
胃肠系统疾病		腹胀、高胃泌素血症	上腹痛、便秘、胃排空障碍、恶心
肾脏及泌尿系统疾病		肾功能损害	肾损伤
感染及侵染类疾病			胃肠炎、牙周炎
各类神经系统疾病			头痛、运动功能障碍
血液及淋巴系统疾病			凝血障碍
全身性疾病及给药部位各种反应			乏力
精神病类			烦躁不安
呼吸系统、胸及纵隔疾病			鼻旁囊肿
皮肤及皮下组织疾病			过敏性皮炎
各类检查	血胃泌素升高*	丙氨酸氨基转移酶升高、血胆红素升高、白细胞计数降低、血肌酸磷酸激酶升高、血尿酸升高、中性粒细胞计数升高、白细胞计数升高	尿蛋白阳性、天门冬氨酸氨基转移酶升高、尿胆红素存在、血胆固醇升高、血葡萄糖升高、血乳酸脱氢酶升高、血钾降低、血甘油三酯升高、尿中带血、心电图 T 波幅降低、嗜酸粒细胞计数降低、 γ -谷氨酰转移酶升高、中性粒细胞计数降低、尿蛋白检出、红细胞计数下降

*NC821602 研究中血胃泌素替戈拉生组升高者比例和平均升高幅度与艾司奥美拉唑组相比无统计学差异，一般在治疗结束后 1~3 个月恢复至正常。

国外临床研究

替戈拉生在韩国开展的 3 项治疗胃食管反流病的随机对照临床试验中，使用替戈拉生 50mg 治疗的 258 例成人胃食管反流病患者还报告了以下不良反应（发生率均<1%）：

胃肠道疾病：腹部不适，胃溃疡，胃息肉

血液及淋巴系统疾病：淋巴结炎

全身性疾病及给药部位各种反应：疲乏

感染及侵袭类疾病：毛囊炎

皮肤及皮下组织疾病：脂溢性皮炎

心脏器官疾病：室性期外收缩

耳及迷路类疾病：耳痛

上市后药物不良反应

目前尚无本品上市后药物不良反应报告。

【禁忌】

以下患者禁用本品

- 1) 对本品及组成成分或者苯并咪唑类药物过敏或有过敏史的患者。
- 2) 正在服用阿扎那韦、奈非那韦或者利匹韦林的患者（详见【药物相互作用】）。
- 3) 孕妇及哺乳期妇女（详见【孕妇及哺乳期用药】）。

【注意事项】

1. 服用本品有可能掩盖胃恶性肿瘤的症状，开始使用本品前应先排除恶性肿瘤的可能。
2. 临床试验中已经报告了肝功能异常，其中许多发生在治疗开始后不久。应进行密切观察，如有肝功能异常证据或出现提示肝功能不全的体征或症状，应采取包括停药在内的适当措施。尚无肝功能损伤患者使用替戈拉生的经验，此类患者应慎用。
3. 替戈拉生会导致胃内 pH 升高，因此不建议本品与吸收依赖于胃内 pH 的药物同服（参见【禁忌】、【药物相互作用】）。
4. 应用质子泵抑制剂使胃酸水平下降时，可能导致胃肠道细菌数量增加，可能增加沙门氏菌、弯曲杆菌、难辨梭状芽孢杆菌等细菌的感染风险。多项国外开展的观察性研究（主要涉及住院患者）报告在接受质子泵抑制剂治疗的患者中，艰难梭菌所引起的胃肠道感染风

险增加。伪膜性结肠炎可能是根除幽门螺杆菌时合并使用了抗生素。如果出现腹痛或频繁腹泻，应采取包括停药在内的适当措施。

5. 国外开展的几项观察性研究报道，质子泵抑制剂治疗期间骨质疏松相关性髌关节、腕关节或脊柱骨折的风险增加。接受高剂量或长期（≥1 年）治疗的患者骨折风险增加更为明显。

6. 长期（如 3 年以上）服用胃酸抑制剂导致胃酸减少或缺乏，可能引起维生素 B12 吸收障碍。已有文献报告，长期服用胃酸抑制剂与维生素 B12 缺乏有关。

7. 在接受至少 3 个月以及绝大多数在接受一年质子泵抑制剂治疗的患者中，极少有无症状和伴有症状的低镁血症病例报道。上述严重不良反应包括手足抽搐，心律不齐和癫痫发作。对于绝大多数患者，纠正低镁血症，需补镁治疗及停用质子泵抑制剂。预期需延长质子泵抑制剂治疗或合并用药如地高辛或能导致低镁血症（如，利尿剂）的药物，医学专业人士可考虑在开始质子泵抑制剂治疗前及定期监测血镁浓度。

8. 胃酸抑制剂可引起高胃泌素血症。持续、显著的胃泌素血症可能导致肠嗜铬细胞生长，促进类癌和神经内分泌肿瘤的发生。替戈拉生临床试验中观察到胃泌素升高，长期影响尚不确定。

9. 已有研究报道，长期给予钾离子竞争性酸阻滞剂观察到良性胃息肉。质子泵抑制剂长期使用会导致胃底息肉的风险增加，尤其是长期使用一年以上。大多数发展为胃底息肉的质子泵抑制剂使用者是无症状的，只是在内窥镜检查中偶然发现了有胃底息肉。

10. 尚无本品超过 8 周的长期服用临床数据。尚未研究本品用于反复发作的反流性食管炎患者的维持治疗。

11. 尚无肾功能损伤患者使用替戈拉生的经验，不推荐肾功能损伤患者使用本品。

12. 尚未研究本品对驾驶或者机械操作方面的影响。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕妇

尚无孕妇使用本品的研究数据。动物研究显示，大鼠母体给予 100 和 500 mg/kg/天（AUC 约为人体临床应用剂量的 98 倍和 369 倍）观察到胎仔颈部有短额外肋。因此，妊娠期禁用本品。

哺乳期妇女

目前尚未明确本品在人类中是否通过乳汁排泄。动物试验中，在大鼠给药时观察到本品可分泌至乳汁当中。因此，哺乳期禁用本品。

【儿童用药】

尚无本品用于 18 岁以下儿童或青少年的临床数据。

【老年用药】

通常老年人的肝功能或者肾功能等生理功能低下，因此老年人应慎用。

【药物相互作用】

1.pH-依赖性药物

本品的胃酸分泌抑制作用会导致胃内 pH 升高，提示对于胃内 pH 是口服生物利用度重要决定因素的药物，本品可能影响其吸收。本品可减少酮康唑、伊曲康唑、氨苄西林酯、阿扎那韦、奈非那韦、利匹韦林、铁盐、厄洛替尼、吉非替尼及霉酚酸酯等药物的吸收。相反，本品可增加地高辛等药物的吸收。本品不应与阿扎那韦、奈非那韦、利匹韦林同服，与上述其他药物同服时应谨慎。

2.本品主要经 CYP3A4 代谢。本品与 CYP3A4 抑制剂克拉霉素同服时，本品和克拉霉素的血浆暴露量分别是单药暴露量的 2.5 倍和 1.25 倍。CYP3A4 抑制剂或诱导剂可能增加或减少本品的暴露量，同服时应谨慎。

3.本品对阿托伐他汀的血浆暴露量无显著影响。

【药物过量】

尚无本品严重过量的相关数据。中国健康成人受试者单次口服 200mg 后可耐受，国外研究中健康成人受试者单次口服 400mg 后可耐受。当发生药物过量时应监测患者有关毒性的症状，必要时给予对症治疗。

【临床试验】

1.抑制胃酸分泌作用

健康成人受试者口服本品 50mg 后，24 小时内 pH 维持在 ≥ 4 水平的百分比为 76 \pm 17%。

2.临床疗效

中国治疗反流性食管炎的 III 期临床研究（NC821602 研究）

NC821602 研究是一项多中心、随机、双盲、平行、阳性对照的 III 期临床研究，以艾司奥美拉唑为对照，评价替戈拉生治疗反流性食管炎的有效性和安全性。261 例经内镜检查诊断为 LA 分级 A 级至 D 级的反流性食管炎成人患者，按 1:1（分层因素为 LA 分级：A 级或 B/C/D 级）分别接受替戈拉生 50mg 或艾司奥美拉唑 40 mg 口服，每日一次，连续 4 周或 8 周。治疗 4 周达到内镜下愈合的受试者终止研究治疗，未达到内镜下愈合的受试者继续治疗

4周。主要疗效指标是8周累计内镜愈合率，定义为研究治疗8周，通过上消化道内镜确定糜烂愈合的患者比例（根据LA分级糜烂和粘膜破损不存在）。次要疗效指标包括4周内镜愈合率，症状及健康相关生活质量评价等。

与艾司奥美拉唑 40 mg 对比评价替戈拉生 50 mg 治疗反流性食管炎中国患者 4 周或 8 周后在糜烂愈合、症状改善和生活质量改善方面的疗效。共 248 例受试者纳入主要有效性人群（全分析集），分别接受替戈拉生 50 mg 每日一次或艾司奥美拉唑 40 mg 每日一次，两组受试者人口统计学特征、基线疾病特征相似。受试者平均年龄为 46.9±11.5 岁，73.4% 为男性，24.6% 幽门螺旋杆菌阳性。基线 LA 分级患者比例 A 级 45.2%、B 级 46.4%、C 级 7.7%、D 级 0.8%。

研究结果显示替戈拉生 50 mg 组治疗 8 周累计内镜愈合率（91.1%）非劣效于艾司奥美拉唑 40 mg 组（92.8%）， $p=0.008$ （非劣效检验，界值=-10%）。

NC821602 研究主要疗效终点（全分析集）

	替戈拉生 50 mg (N=123)	艾司奥美拉唑 40 mg (N=125)
8 周累计内镜下愈合人数 (%)	112 (91.1)	116 (92.8)
组间差异 (95%置信区间)	-1.67 (-8.09,5.23)	
非劣效检验 P 值	0.008	

注：非劣效界值=-10%，组间差异使用 CMH 方法校正 LA 分级。

治疗 4 周后，替戈拉生组有 75.6% 的患者达到内镜下愈合而停止治疗，艾司奥美拉唑组为 87.2%，组间率差为-11.59%，置信区间（95%CI：-21.18%，-2.00%）。

重度反流性食管炎（LA C 级和 D 级）

本研究中入选的重度食管炎（LA C 级和 D 级）病例共计 21 例（8.5%），其中替戈拉生组为 11 例（LA C 级 9 例，LA D 级 2 例），艾司奥美拉唑组为 10 例（均为 LA C 级），治疗 8 周后替戈拉生组 11 例患者均达到内镜下愈合，艾司奥美拉唑组有 8 例达到内镜下愈合。

韩国治疗反流性食管炎的 III 期临床研究（CJ-APA-304 研究）

CJ-APA-304 研究是在韩国反流性食管炎患者中开展的 III 期临床研究，试验结果显示，患者接受替戈拉生 50mg 每日一次治疗 4 周或 8 周，8 周累计内镜下愈合率结果非劣效于艾司奥美拉唑 40 mg，每日一次。

CJ-APA-304 研究主要疗效终点（符合方案集）

	替戈拉生 50 mg (N=92)	艾司奥美拉唑 40 mg (N=88)
--	----------------------	------------------------

8 周累计内镜下愈合人数 (%)	91 (98.91)	87 (98.86)
组间差异 (95%置信区间)	0.05(-3.02, 3.11)	
非劣效检验 P 值	<0.0001	

注：非劣效界值=-10%

CJ-APA-304 研究中次要指标分析数据提示，替戈拉生组 4 周内镜下愈合率为 91.30%，艾司奥美拉唑组为 94.32%。

【药理毒理】

药理作用

替戈拉生以钾离子竞争性方式可逆性抑制 H⁺、K⁺-ATP 酶活性，可停留于胃壁细胞部位而抑制胃酸的生成，可有效抑制胃肠道上部粘膜损伤的形成。

毒理研究

遗传毒性

替戈拉生 Ames 试验和大鼠微核试验结果阴性；在无 S9 代谢活化条件下，替戈拉生在 400µg/mL 浓度下可能诱发 CHL 细胞染色体结构畸变。

生殖毒性

生殖力和早期胚胎发育毒性试验中，大鼠经口给予替戈拉生 20、100 和 500 mg/kg/天，未见对雌雄动物生育力和早期胚胎发育的影响。

胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠大鼠经口给予替戈拉生 20、100 和 500mg/kg/天，500mg/kg 剂量组胎仔重量偏低，第 5 和第 6 胸骨节骨化不完全/未骨化伴第 7 肋软骨与胸骨未连接的发生率轻度增加，≥100mg/kg 剂量组可见颈部有短额外肋（轻微骨骼异常）的胎仔和窝发生率升高，对亲代大鼠的 NOAEL 为 500 mg/kg/天（暴露量为临床剂量下暴露量的 369 倍），对胚胎-胎仔发育毒性的 NOAEL 为 20mg/kg/天（暴露量为临床剂量下暴露量的 15 倍）。妊娠兔经口给予替戈拉生 2.5、5、10mg/kg/天，10mg/kg/天剂量可见明显母体毒性，可致流产，但对胎仔发育未见影响，对亲代兔的 NOAEL 为 5 mg/kg/天（暴露量为临床剂量下暴露量的 2 倍），对胚胎-胎仔发育毒性的 NOAEL 为 10 mg/kg/天（暴露量为临床剂量下暴露量的 5 倍）。

围产期毒性试验中，大鼠经口给予替戈拉生 10、20 和 60mg/kg/天，60mg/kg/天可影响 F1 子代存活，NOAEL 为 20mg/kg/天（暴露量为临床剂量下暴露量的 8 倍）。替戈拉生可经大鼠乳汁分泌。

致癌性

大鼠两年致癌性试验中，替戈拉生 6mg/kg/天雌性组和 15mg/kg/天雄性组（基于 AUC

计算，约为人临床推荐剂量下暴露量的 7 倍和 5 倍)可见胃肠内神经内分泌细胞肿瘤发生率增加。小鼠两年致癌性试验中，替戈拉生 30、100、300mg/kg/天雄性组和和 15、60、100mg/kg/天雌性组的组织病理学结果表现为上皮增生、腺体单核细胞浸润和肝小叶中心性肝细胞肥大，替戈拉生对雄性和雌性小鼠的肿瘤发生未见明显影响。

【药代动力学】

吸收

中国健康成人单次服用 50mg、100mg 和 200mg 替戈拉生片后吸收迅速，替戈拉生达峰时间 (t_{max}) 为 0.5 小时，主要代谢产物 M1 达峰时间为 4 小时。单次给药后，替戈拉生和 M1 的血浆峰浓度 (C_{max}) 和暴露量 (AUC) 均与剂量呈比例增加。连续给药 10 天，每天 1 次口服替戈拉生片 100mg，与单次给药相比，替戈拉生暴露量蓄积比为 1.099，无明显蓄积；主要代谢产物 M1 蓄积比为 1.462，有略微蓄积。

韩国健康成人餐后口服 200mg 替戈拉生片后，与空腹相比，AUC 无明显变化， C_{max} 降低 47%， t_{max} 延长 3 小时，抑制胃酸分泌作用 (24 小时内 pH 维持在 ≥ 4 水平的百分比) 未见明显变化。

分布

体外血浆蛋白结合试验表明，在 0.5~50 μ M 浓度范围内，人血浆中游离药物分数为 8.7~12.8%。

代谢及排泄

替戈拉生主要通过 CYP3A4 代谢，主要代谢产物为 M1 (脱烷基化)。中国健康受试者中替戈拉生消除半衰期为 3.8~4.6 小时，M1 的消除半衰期约为 10 小时。

药代动力学药物相互作用

其他药物对替戈拉生的影响：

CYP3A4 抑制剂：替戈拉生主要通过 CYP3A4 代谢。当替戈拉生与 CYP3A4 抑制剂联用时可能增加替戈拉生的暴露量。

P-gp 抑制剂：体外研究提示替戈拉生是 P-gp 底物。当替戈拉生与 P-gp 抑制剂联用时可能增加替戈拉生的暴露量。

韩国临床研究结果显示，替戈拉生与克拉霉素 (CYP3A4 及 P-gp 抑制剂) 联用，稳态时替戈拉生的 C_{max} 和 AUC 分别为单药的 1.65 倍和 2.5 倍；克拉霉素的 C_{max} 无显著变化，AUC 是单药的 1.25 倍。

替戈拉生对其他药物的影响：

韩国临床研究结果显示，替戈拉生与阿托伐他汀 (CYP3A 和 OATP1B1 底物) 联用，稳态时阿托伐他汀的 C_{max} 和 AUC 与单药相比无显著变化。

特殊人群药代动力学

本品尚无儿科、老年、肝功能不全、肾功能不全人群的药代动力学数据。

【贮藏】

不超过 30℃密闭保存。

【包装】

聚氯乙烯/聚偏二氯乙烯固体药用复合硬片，药用铝箔。7 片/板，1 板/盒；7 片/板，2 板/盒。

【有效期】

24 个月

【执行标准】××××

【批准文号】

国药准字××××

【药品上市许可持有人】

名 称：山东罗欣药业集团股份有限公司

注册地址：山东省临沂高新技术产业开发区罗七路

邮政编码：276017

电话号码：0539-8257899 8481991

传真号码：0539-8481990

网 址：www.luoxin.cn

【生产企业】

企业名称：山东罗欣药业集团股份有限公司

生产地址：山东省临沂高新技术产业开发区罗七路

邮政编码：276017

电话号码：0539-8257899 8481991

传真号码：0539-8481990

网 址：www.luoxin.cn