

核准日期: 2022年02月18日
修改日期: 2022年04月15日



盐酸美金刚缓释胶囊说明书

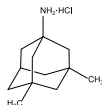
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称: 盐酸美金刚缓释胶囊
英文名称: Memantine Hydrochloride Sustained-release Capsules
汉语拼音: Yansuan Meijingang Huanshijiaonang

【成份】

本品主要成份为盐酸美金刚
化学名称: 1-氨基-3,5-二甲基金刚烷盐酸盐
化学结构式:



分子式: $C_{15}H_{21}N \cdot HCl$
分子量: 215.76

【性状】

本品内容为白色或类白色微丸。

【适应症】

治疗中重度至重度阿尔茨海默型痴呆。

【规格】

(1) 7mg (2) 28mg

【用法用量】

推荐用法

本品的有效剂量为28mg每日一次。
本品推荐起始剂量为7mg每日一次。剂量应按7mg的增量逐渐增加到28mg每日一次的维持剂量。剂量增加的最短推荐时间间隔为1周。只有在当前剂量已被良好耐受时才可以进行剂量的增加。最大推荐剂量为28mg每日一次。

本品可与食物同时服用或不同时服用。本品应整粒吞服, 不应被拆开、咀嚼或碾碎服用。
如果患者漏服单一剂量的本品, 下一次不能服用双倍剂量的药品。下一服药剂量应按照计划进行。如果患者若干天未服用本品, 则需要从低剂量开始服用, 并按上述步骤重新增加剂量。

肾功能不全患者的剂量

对于重度肾功能不全患者(基于Cockcroft-Gault公式, 肌酐清除率为5-29mL/min) 建议的维持剂量(和最大推荐剂量)为每日14mg。

【不良反应】

(1) 临床研究经验

在一项双盲、安慰剂对照盐酸美金刚缓释胶囊临床疗效评估研究中, 总计纳入676例中度至重度阿尔茨海默病型痴呆患者(盐酸美金刚缓释胶囊28mg/天剂量组341例, 安慰剂对照组335例), 治疗周期长达24周。

由于临床研究是在广泛的条件下进行的, 临床研究中观察到的不良反应发生率不能直接与其它药物的临床研究中不良反应发生率进行对比, 也不能反映实际使用中的不良反应发生率。

导致停药的不良反应

在盐酸美金刚缓释胶囊的安慰剂对照临床研究中, 治疗组和安慰剂对照组因不良反应导致停药的患者百分比分别为10%和6%。导致盐酸美金刚缓释胶囊组最常见的不良反应是眩晕, 患者百分比为1.5%。

最常见不良反应

在临床试验中观察到的最常见不良反应为头痛、腹泻和眩晕。其最常见不良反应的定义为: 盐酸美金刚缓释胶囊组的不不良反应发生率 > 5%, 且发生率高于安慰剂组。

下表1列出了盐酸美金刚缓释胶囊组观察到的不良反应发生率 ≥ 2%, 且发生率高于安慰剂组的不不良反应。

表1 盐酸美金刚缓释胶囊组观察到的不良反应发生率 ≥ 2% 且发生率高于安慰剂组的不不良反应

不良反应	安慰剂组 (n=335) 发生率 (%)	盐酸美金刚缓释胶囊28mg组 (n=341) 发生率 (%)
胃肠道疾病		
腹泻	4	5
便秘	1	3
腹痛	1	2
呕吐	1	2
传染和感染		
流行性感冒	3	4
检查		
体重增加	1	3
肌肉骨骼和结缔组织疾病		
背痛	1	3
神经系统疾病		
头痛	5	6
眩晕	1	5
嗜睡	1	3
精神疾病		
焦虑	3	4
抑郁	1	3
攻击	1	2
肾脏和泌尿系统疾病		
尿失禁	1	2
心血管疾病		
高血压	2	4
低血压	1	2

癫痫

尚未在癫痫患者中进行美金刚的系统性评价。在美金刚的临床试验中, 美金刚治疗组患者的癫痫发生率为0.3%, 安慰剂组患者的癫痫发生率为0.6%。

(2) 上市后经验

以下不良反应为批准上市后使用美金刚过程中确定。

由于这些不良反应是来自不确定大小的人群自发汇报, 不能对其发生频率进行可靠的评估或建立药物暴露与不良反应的因果关系。这些不良反应包括:

血液和淋巴系统疾病: 粒细胞缺乏症, 白细胞减少症(包括中性粒细胞减少), 全血细胞减少症, 血小板减少症, 血栓性血小板减少性紫癜。

心脏疾病: 充血性心力衰竭。

胃肠道疾病: 胰腺炎。

肝胆疾病: 肝炎。

精神疾病: 自杀意念。

肾脏和泌尿系统疾病: 急性肾功能衰竭(包括肌酐升高和肾功能不全)。

皮肤疾病: Stevens Johnson综合征。

【禁忌】

禁用盐酸美金刚对过敏患者及对方处中任何辅料过敏的患者。

【注意事项】

泌尿生殖系统情况

造成尿液pH升高的情况可能会导致美金刚从尿液中排泄减少, 从而导致美金刚血液浓度上升, 见【药物相互作用】。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕妇

风险总结

目前没有足够数据说明孕妇使用盐酸美金刚缓释胶囊时相关的发育风险。

妊娠期给予母体毒性最小剂量美金刚的大鼠的后代中观察到不良的发育影响(体重下降和骨骼骨化)。这些剂量比盐酸美金刚缓释胶囊每日推荐的最大剂量要高。在美国一般人群中, 临床公认的怀孕中主要先天缺陷和流产的估计背景风险分别为2%-4%和15%-20%。对于适应症的人群, 主要出生缺陷和流产的背景风险尚不清楚。

数据

动物数据

在器官发育期间给大鼠口服美金刚(0.2、6或18mg/kg/天) 导致在测试的最高剂量下胎儿骨骼骨化减少。较高的无副作用剂量(6mg/kg) 为盐酸美金刚缓释胶囊的人体最大推荐每日剂量(MRHD) 28mg (以mg/m²为基础) 的2倍。

在器官发育期间给兔子口服美金刚(0.3、10或30mg/kg/天) 不会导致不良的发育影响。以mg/m²为基础, 测试的最高剂量约为盐酸美金刚缓释胶囊的MRHD的20倍。
在大鼠交配前和整个过程中口服美金刚(0.2、6或18mg/kg/天), 雌性大鼠在胎儿器官发育或整个哺乳期至断奶期间持续口服美金刚。在最高剂量的测试中, 观察到胎儿骨骼骨化减少和幼仔体重下降。发育不良的较高无效剂量(6mg/kg/天) 为盐酸美金刚缓释胶囊的MRHD (以mg/m²为基础) 的2倍。

从妊娠晚期到哺乳期到断奶期间, 给大鼠口服美金刚(0.2、6或18mg/kg/天), 在最高剂量测试下, 幼崽体重下降。较高无效剂量(6mg/kg/天) 为盐酸美金刚缓释胶囊的MRHD (以mg/m²为基础) 的2倍。

哺乳期

风险总结

没有关于美金刚通过母乳分泌, 对母乳喂养婴儿的影响或盐酸美金刚对泌乳量影响的数据。在考虑母乳喂养对发育和健康的益处时, 还应考虑母亲对美金刚缓释胶囊的临床需求以及美金刚缓释胶囊或潜在母体状况对母乳喂养婴儿的任何潜在不利影响。

【儿童用药】

本品在儿科患者中的安全性和有效性尚未确立。

在为期12周的对照研究中, 共有578例年龄为6~12岁的儿童自闭症谱系障碍(ASD) 患者, 包括自闭症, 阿斯伯格综合征和未分类的广泛性发育障碍(PPD-NOS)。美金刚未能证实疗效。尚未对6岁以下和12岁以上儿科患者使用美金刚进行临床研究。美金刚的起始治疗剂量为3mg/天, 经过6周剂量逐渐增加至目标剂量(基于体重)。盐酸美金刚缓释胶囊口服剂量3、6、9或15mg/天, 分别对应患者的体重为 < 20kg, 20~39kg, 40~59kg和 ≥ 60kg。

一项为期12周的随机、双盲、安慰剂对照平行研究(研究A)中, 随机化进入美金刚治疗组(N=54)和安慰剂组(N=53)的自闭症患者, 社会反应量表(SRS) 总原始分数无显著统计学差异。在另一项为期12周的应答充分的随机撤药研究(研究B)中, 纳入471例ASD患者。随机化进入美金刚剂量治疗组(n=153)和安慰剂组(n=158)患者治疗反应效率无显著统计学差异。

美金刚在儿科患者的整体安全性与在成人中已知的安全性通常是一致的(参见【不良反应】)。在研究A中: 美金刚治疗组(n=56) 不良反应发生率 ≥ 5% 和不良反应发生率是安慰剂组(n=58) 两倍的报道如下表2所示:

表2 研究A中发生率 ≥ 5% 和发生率为安慰剂组2倍的常见不良反应报道

不良反应	美金刚治疗组 (n=56)	安慰剂组 (n=58)
咳嗽	8.9%	3.4%
流行性感冒	7.1%	3.4%
流涕	5.4%	0
躁动	5.4%	1.7%
因不良反应而停药 ^a		
攻击	3.6%	1.7%
易怒	1.8%	3.4%

备注: a 在任一治疗组最少有一个患者因不良反应而停药的报道

在表3中列出了在12-48周开放标签, 用以确定参加研究B的受试者的研究中至少5%的患者报告的不良反应:

表3 研究B前的12-48周开放标签导入研究中报告的发生率 ≥ 5% 的不良反应

不良反应	美金刚 (N=903)
头痛	8.0%
鼻窦炎	6.3%
发热	5.8%
易怒	5.4%
因不良反应而停药 ^a	
易怒	1.2%
攻击	1.0%

备注: a 导致过早停药的不良反应发生率至少为1%。

在随机撤药研究(研究B)中,随机化至安慰剂组的患者(N=160)不良反应发生率≥5%及发生率为全剂量美金刚治疗组(N=157)两倍的不良反应为易怒(5% vs 2.5%)。

在一项幼年动物进行的研究中,雄性和雌性幼年大鼠从出生后14日开始至出生后70日内给予美金刚(给药剂量分别为15、30、45mg/kg/天)。45mg/kg/天剂量组,体重减轻。≥30mg/kg/天剂量组,观察到雄性和雌性大鼠成熟延迟。≥30mg/kg/天剂量组,在大鼠出生后15至17日内美金刚会诱导脑部多个区域的神经损伤。在45mg/kg/天剂量组,观察到行为毒性(听觉惊吓习惯百分比下降)。15mg/kg/天剂量组被认为是该研究中的无可见有害作用水平(NOALE)。

在另一项幼年大鼠进行的毒性研究中,雄性和雌性幼年大鼠从出生后7日开始至出生后70日内给予美金刚(给药剂量分别为1、3、8、15、30和45mg/kg/天)。由于早期的美金刚相关的死亡,终止了30和45mg/kg/天剂量组研究进一步评价。15mg/kg/天剂量组,大鼠出生后8、10和17日美金刚会诱导其脑部若干个区域的细胞凋亡或神经退化,细胞凋亡和神经退化的无可见有害作用水平(NOALE)为8mg/kg/天。当给药剂量≥3mg/kg/天时出现行为毒性(对自主活动、听觉惊吓习惯、学习和记忆的影响),但停药后症状消失。因此,1mg/kg/天剂量组被认为是该研究中的无可见有害作用水平(NOALE)。

【老年用药】

大多数阿尔茨海默病痴呆症的患者年龄≥65岁,在盐酸美金刚缓释胶囊的临床研究中,患者平均年龄约77岁,年龄≥65岁的患者超过91%,≥75岁的患者占67%,年龄≥85岁的患者占14%。临床试验部分的有效性和安全性数据来源于这些患者。年龄≥65岁组和年龄<65岁组报道的大多数不良反应无临床显著性差异。

【药物相互作用】

(1)使尿液呈碱性的药物

在碱性尿液(pH8)条件下,美金刚的清除大约会降低80%。因此,改变尿液的pH使其呈碱性条件,可导致药物蓄积并可能增加不良反应。饮食、药物(如:碳酸酐酶抑制剂、碳酸氢钠)和患者的临床状态(如:肾小管性酸中毒或严重尿路感染)都可改变尿液pH。因此,在这些条件下使用美金刚应谨慎。

(2)与其他天冬氨酸(NMDA)拮抗剂合用

尚未对盐酸美金刚缓释胶囊与其他天冬氨酸拮抗剂(如:金刚烷胺、氯胺酮和右美沙芬)合用进行系统性评估,因此,联合使用时应谨慎。

(3)与胆碱酯酶抑制剂合用

本品与乙酰胆碱酯酶(AChE)抑制剂盐酸多奈哌齐合用,不会影响任一化合物的药代动力学。此外,美金刚不会影响多奈哌齐的AChE抑制作用。在一项为期24周的中度至重度阿尔茨海默病痴呆症患者对照临床研究中,美金刚缓释剂和与多奈哌齐联合使用与单用多奈哌齐观察到的不良反应是相似的。

(4)美金刚对其他药物代谢的影响

采用CYP450酶标记底物(CYP1A2、2A6、2C9、2D6、2E1、3A4)的体外研究表明:美金刚对这些酶具有较小的抑制作用。此外,体外研究表明:超过与疗效相关的浓度,美金刚不会诱导细胞色素P450酶系CYP1A2、2C9、2E1和3A4/5。预测通过这些酶代谢的药物与美金刚无药代动力学相互作用。

药代动力学研究评估了美金刚与华法林和非他酮的潜在药物相互作用。美金刚不会影响CYP2B6底物安非他酮或其代谢产物羟基安非他酮的药代动力学。此外,本品也不会影响华法林的药代动力学和药效学(通过评估凝血酶原INR)。

(5)其他药物对美金刚的影响

美金刚主要经肾脏清除,预测那些CYP450底物和/或抑制剂药物都不会改变本品的代谢。

(6)经肾清除的药物

由于美金刚部分经肾小管分泌,本品与应用相同肾脏阳离子系统清除的药物(包括:氯氮卓、氯苯噻啶、二甲双胍、西咪替丁、雷尼替丁、奎尼丁和尼古丁)合用,可能会潜在导致两物质的血药浓度改变。然而,美金刚与氯氮卓/氯苯噻啶合用,既不影响美金刚的生物利用度也不影响氯苯噻啶的生物利用度,而氯氮卓/氯苯噻啶的生物利用度将下降20%。此外,美金刚与降血糖药物(格列本脲和盐酸二甲双胍)联合使用,不会影响美金刚、格列本脲和二甲双胍的药代动力学。而且,美金刚不会改变降血糖药物(格列本脲和盐酸二甲双胍)的降糖作用,表明两者间不存在药理学相互作用。

(7)血浆蛋白结合率较高的药物

由于美金刚的血浆蛋白结合率较低(45%),不太可能与血浆蛋白结合率较高的药物发生相互作用,如:地高辛和华法林。

【药物过量】

不同剂型的美金刚(单独用药或与其它药物或酒精合用)在临床试验和全球上市后经验中,药物过量通常伴随的体征和症状包括:易怒、无力、心动过缓、困惑、昏迷、头昏、ECG改变、血压升高、昏睡、意识丧失、精神错乱、坐立不安、行动缓慢、嗜睡、麻木、步态蹒跚、幻觉、眩晕、呕吐和虚弱。已知最大摄入量2g,该患者将美金刚与非特定的糖尿病治疗药物合用,该患者的药物过量反应为:昏迷、复视和烦躁,但随后恢复正常。

参与临床试验的1例患者无意间每天服用了112mg盐酸美金刚缓释胶囊,连续服用31日,该患者出现血清尿酸升高,血清碱性磷酸酶升高和血小板计数下降。

由于本品过量出现的致命性报道很罕见,其相互关系不明确。

药物过量应及时就医。在药物过量的任何情况下,应使用常规支持性措施,并对症治疗。

尿液的酸化会增加美金刚的清除。

【药理毒理】

药理作用

兴奋性氨基酸谷氨酸对中枢神经系统N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体的持续激活被认为与阿尔茨海默症有关。美金刚是一种低到中等亲和力的非竞争性NMDA受体拮抗剂,能优先与NMDA受体调控的阳离子通道结合,这可能与其治疗作用有关。未见美金刚预防或减缓阿尔茨海默病患者神经退行性改变的证据。

美金刚与GABA_A受体、苯二氮卓、多巴胺、肾上腺素、组胺、甘氨酸受体及电压依赖的Ca²⁺、Na⁺、K⁺通道亲和力低或无亲和力。美金刚也可拮抗5HT_{2A}受体,效力与NMDA受体相似,拮抗烟碱型乙酰胆碱受体的效力为NMDA受体的1/6~1/10。体外研究表明,美金刚不影响多奈哌齐、加兰他敏或他克林对乙酰胆碱酯酶的可逆性抑制作用。

毒理研究

遗传毒性

美金刚Ames试验、体外人淋巴细胞染色体畸变试验、大鼠体内染色体损伤细胞遗传学试验、小鼠体内微核试验结果均为阴性,体外中国仓鼠V79细胞基因突变试验结果均为可疑。

生殖毒性

雌性大鼠自交配前14天至交配期、妊娠及哺乳期,雄性大鼠自交配前60天至交配期,经口给予美金刚剂量达18mg/kg/天[按mg/m²计算,相当于人最大推荐剂量(MRHD)28mg/天的6倍],未见对生育力或生殖行为的影响。

大鼠于器官发生期经口给予美金刚2、6、18mg/kg/天,高剂量(18mg/kg/天)可致胎仔骨骼骨化发生率降低,发育毒性的无影响剂量6mg/kg/天[按mg/m²计算,相当于MRHD的2倍]。

免于器官发生期经口给予美金刚3、10、30mg/kg/天时无见不良发育影响,高剂量30mg/kg/天[按mg/m²计算,约相当于MRHD的20倍]。

雄性大鼠自交配前至交配期,雌性大鼠自交配前至器官发生期或至哺乳期结束经口给予美金刚2、6、18mg/kg/天,高剂量(18mg/kg/天)时可见胎仔骨骼骨化发生率降低、幼仔体重减轻,发育毒性的无影响剂量6mg/kg/天[按mg/m²计算,相当于MRHD的2倍]。

大鼠自妊娠晚期至哺乳期结束经口给予美金刚2、6、18mg/kg/天,高剂量(18mg/kg/天)可致幼仔体重减轻,发育毒性的无影响剂量6mg/kg/天[按mg/m²计算,相当于MRHD的2倍]。

致癌性

小鼠经口给药113周的致癌性试验中,美金刚给药剂量高达40mg/kg/天(按mg/m²计算,相当于MRHD的7倍),未见致癌性。大鼠经口给药致癌性试验中,剂量高达40mg/kg/天连续给药71周,然后改为20mg/kg/天连续给药128周[按mg/m²计算,分别相当于MRHD的14倍与7倍],未见致癌性。

其他

美金刚可引起大鼠后扣带回和压后新皮质的皮质III和IV层的多极细胞和锥体细胞中的神经元损伤(空泡化和坏死),与已知发生在啮齿类动物给予其他NMDA受体拮抗剂的情况类似。单次给予美金刚后即发现了病变。在大鼠每日一次经口给予美金刚的14天试验中,神经元死亡的无反应剂量为MRHD的4倍(按mg/m²计算)。

在雌性大鼠的急性及重复给药神经毒性试验中,与单用美金刚相比,美金刚与多奈哌齐经口联合用药,导致神经退行性变性的发生率、严重程度以及分布增加,联合用药的无反应剂量与美金刚和多奈哌齐人体血浆暴露量有关。这些发现与人的相关性尚不明确。

【药代动力学】

本品口服给药后,吸收良好,在治疗剂量范围内呈线性药代动力学。本品主要以原形排泄至尿液中,最终消除半衰期大约为60~80小时。在一项盐酸美金刚缓释胶囊28mg,每日一次与盐酸美金刚片10mg,每日二次的药代动力学对比研究中,其C_{max}和AUC₀₋₂₄值分别比普通片剂高48%和33%。

吸收

多剂量口服给药后,本品约在9~12小时内达到血浆峰浓度。基于C_{max}和AUC,无论本品空腹还是与食物同服都不影响美金刚的暴露。但与食物同服的T_{max}约为18小时,而空腹给药的T_{max}约为25小时。

分布

美金刚的平均分布容积为9~11L/kg,血浆蛋白结合率较低(45%)。

代谢

美金刚部分通过肝脏代谢。在美金刚代谢过程中,肝微粒体CYP450酶系统未发挥重要作用。

消除

美金刚主要以原形排泄至尿液中,最终消除半衰期约为60~80小时,大约48%的药物以原形排泄至尿液,剩余部分主要转化为三种极性代谢物(具有较小的NMDA受体拮抗作用):N-葡萄糖醛酸共轭物、6-羟基美金刚和1-亚硝基-脱氧美金刚。给药总量的74%以母药和N-葡萄糖醛酸共轭物形式排泄。肾清除包括经pH依赖肾小管重吸收调节的肾小管主动分泌。

特殊人群

老年人:美金刚在年轻和老年受试者中的药代动力学参数相似。

性别:多次口服盐酸美金刚20mg/天后,女性的药物暴露量比男性约高45%,但考虑体重时,暴露量无差异。

肾功能不全:8例轻度肾功能不全患者(肌酐清除率CL_{cr}>50~80ml/min)、8例中度肾功能不全患者(肌酐清除率CL_{cr}30~49ml/min)、7例重度肾功能不全患者(肌酐清除率CL_{cr}5~29ml/min)和8例健康受试者(年龄、性别和体重与健康受试者相匹配)服用单剂量的盐酸美金刚20mg后进行美金刚药代动力学评价。与健康受试者相比,轻、中、重度肾功能不全患者AUC₀₋₂₄均值分别增加了4%、60%和115%,其终末消除半衰期也分别增加了18%、41%和95%。

轻度和中度肾功能不全的患者无需调整剂量,重度肾功能不全患者需要减量。

肝功能不全:8例中度肝功能不全患者(Child-Pugh分级B₇₋₉)和8例健康受试者(年龄、性别和体重与肝功能不全患者相匹配)服用单剂量的本品后进行美金刚药代动力学评价。与健康受试者相比,其美金刚暴露量(基于C_{max}和AUC)无差异。然而,中度肝功能不全患者比健康受试者的终末半衰期增加了约16%。

对于轻度和中度肝功能不全的患者无需调整剂量。未在重度肝功能不全患者中进行相关研究。

【贮藏】不超过25℃密封保存。

【包装】口服固体药用高密度聚乙烯瓶包装,30粒/瓶。

【有效期】18个月。

【执行标准】YBH01342022

【批准文号】7mg 国药准字H20223076

28mg 国药准字H20223075

【上市许可持有人】

企业名称:福建省宝诺医药研发有限公司

企业地址:福建省福州市闽侯县上街镇科技东路12.16.18号华建大厦5号楼706-1

邮政编码:350199

电话:0591-28063623

传真:0591-28063623

【生产企业】

企业名称:力品药业(厦门)股份有限公司

生产地址:厦门市海沧区沧角西路2010号生物医药产业园6号厂房

邮政编码:361027

电话:0592-6898505

传真:0592-6898509

网址: <http://www.lppharma.com>