

核准日期：2021 年 05 月 11 日

# 氨吡啶缓释片说明书

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：氨吡啶缓释片

英文名称：Fampridine Sustained-release Tablets

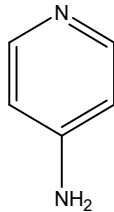
汉语拼音：Anbiding Huanshipian

## 【成份】

本品活性成份为氨吡啶。

化学名称：4-氨基吡啶

化学结构式：



分子式：C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

分子量：94.12

## 【性状】

本品为白色至类白色双凸椭圆形片剂，边缘扁平。一面凹刻“A10”字样。

## 【适应症】

本品用于改善多发性硬化合并步行障碍（EDSS 评分 4-7 分）的成年患者的步行能力。

## 【规格】

10 mg

## 【用法用量】

### 给药方案和给药方法

推荐剂量为 10 mg 每日两次，口服，间隔 12 小时（早晚各一片）。不应高

于推荐频率和剂量用药(见【注意事项】)。不应随餐服用本品。(见【临床试验】)。本品应整片吞服。不得掰开、压碎、溶解、吮吸或咀嚼药片。

#### 开始和评估本品治疗

- 起始用药应限于 2 至 4 周，因为服用本品 2 至 4 周内通常可确定患者是否有临床获益。
- 建议 2 至 4 周内通过如 25 英尺计时步行 (T25FW) 或十二项多发性硬化步行量表 (MSWS-12)，评估步行能力的改善情况。如果未观察到改善，应停用本品。
- 如果患者未报告获益，应停用本品。

#### 重新评估本品治疗

如观察到行走能力下降，医生应考虑中断治疗，以重新评估本品的获益(见上文)。重新评估应包括停用本品和评估步行能力。如果患者不再获得步行改善，则应停用本品。

#### 漏服

应始终遵循给药方案。如漏服，不得服用双倍剂量来弥补漏服的剂量。

#### 特殊人群

中度和重度肾损害(肌酐清除率 $< 50 \text{ mL/min}$ )患者禁用本品(见【禁忌】和【注意事项】)。

肝损害患者无需调整剂量。

#### **【不良反应】**

已经在随机对照临床研究、开放性长期研究和上市后应用中评估了本品的安全性。

已确定的不良反应主要是神经系统反应，包括惊厥发作、失眠、焦虑、平衡疾病、头晕、感觉异常、震颤、头痛和乏力。这与氨吡啶的药理活性一致。在安慰剂对照试验中，多发性硬化患者接受了推荐剂量的本品后报告的发生率最高的不良反应是尿路感染(约 12% 的患者出现)。

按系统器官分类和绝对频率将不良反应列示如下。频率定义为：十分常见( $\geq 1/10$ )；常见( $\geq 1/100$  但  $< 1/10$ )；偶见( $\geq 1/1000$  但  $< 1/100$ )；罕见( $\geq 1/10000$  但  $< 1/1000$ )；十分罕见( $< 1/10000$ )；未知(无法基于现有数据中估计)。

在每个频率分组中，不良反应按严重程度递减的顺序排列。

MedDRA 系统器官分类	不良反应	频率类别
感染及侵染类疾病	尿路感染 <sup>1</sup> 流行性感冒 <sup>1</sup> 鼻咽炎 <sup>1</sup> 病毒感染 <sup>1</sup>	十分常见 常见 常见 常见
免疫系统疾病	速发过敏反应 血管性水肿 超敏反应	偶见 偶见 偶见
精神病类	失眠 焦虑	常见 常见
各类神经系统疾病	头晕 头痛 平衡疾病 眩晕 异常感觉 震颤 惊厥发作 <sup>3</sup> 三叉神经痛恶化	常见 常见 常见 常见 常见 常见 偶见 偶见
心脏器官疾病	心悸 心动过速	常见 偶见
血管与淋巴管类疾病	低血压 <sup>2</sup>	偶见
呼吸系统、胸及纵隔疾病	呼吸困难 咽喉疼痛	常见 常见
胃肠系统疾病	恶心 呕吐 便秘 消化不良	常见 常见 常见 常见
皮肤及皮下组织类疾病	皮疹 荨麻疹	偶见 偶见
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	背痛	常见
全身性疾病及给药部位各种反应	乏力 胸部不适 <sup>2</sup>	常见 偶见

<sup>1</sup> 见【注意事项】

<sup>2</sup> 这些症状是在发生超敏反应的情况下观察到的

<sup>3</sup> 见【禁忌】和【注意事项】

氨吡啶在日本患者中的安全性也在随机对照临床研究 218MS304 中进行了研究（见【临床试验】）。研究结果未发现日本人群特有的新的安全信号或安全问题。

#### 特定不良反应的描述

##### 超敏反应

在上市后的经验数据中，在以下一种或多种情况下有报告称超敏反应（包括速发过敏反应）发生：呼吸困难、胸部不适、低血压、血管性水肿、皮疹和荨麻疹。有关超敏反应的更多信息，请参考【禁忌】和【注意事项】。

### 【禁忌】

- 对本品活性物质或任何辅料过敏的患者。
- 与含氨吡啶（4-氨基吡啶）的其他药物联合使用的患者。
- 有惊厥发作病史或当前惊厥发作表现的患者。
- 中度或重度肾损伤患者（肌酐清除率 $<50$  mL/min）。
- 本品与有机阳离子转运蛋白 2（OCT2）抑制剂（如西咪替丁）同时使用的患者。

### 【注意事项】

#### 惊厥发作风险

接受氨吡啶治疗会增加惊厥发作的风险（见【不良反应】）。

存在任何可能降低惊厥发作阈值的因素时，应慎用本品。

治疗过程中出现惊厥发作的患者应停用本品。

#### 肾功能损害

本品主要以原型药的形式通过肾脏排泄。肾功能损害患者的血药浓度较高，会导致不良反应增加，尤其是神经系统不良反应。建议所有患者（尤其是肾功能可能下降的老年人）在治疗前接受肾功能检查，并在治疗期间定期监测肾功能。可以使用 Cockcroft-Gault 公式估算肌酐清除率。

轻度肾功能损伤患者或使用 OCT2 底物类药物，如卡维地洛、普萘洛尔和二甲双胍的患者应慎用本品。

#### 超敏反应

在上市后应用经验中，严重超敏反应（包括速发过敏反应）也被报告，大多发生在治疗的第一周。应特别关注有过敏反应病史的患者。如果发生速发过敏反应或其他严重过敏反应，应停用本品且不再使用。

#### 其他注意事项

有节律性心血管症状和窦房或房室传导相关心脏疾病的患者应慎用本品（见【药物过量】）。这类患者中的安全性信息有限。

本品使用中观察到头晕和平衡障碍相关疾病发病率增加，可能会导致跌倒的

风险增加。因此，患者应该根据需要使用助行器。

在临床研究中，氨吡啶治疗组 2.1% 的患者出现了白细胞计数较低，安慰剂组 1.9% 的患者白细胞计数较低。临床研究中还观察到了感染（见【不良反应】），不能排除感染率增加和免疫应答受损。

### **【孕妇和哺乳期妇女用药】**

#### 妊娠

关于孕妇使用氨吡啶的数据有限。

动物研究显示本品有生殖毒性（见【药理毒理】）。作为预防措施，妊娠期间最好避免使用本品。

#### 哺乳

尚不清楚氨吡啶是否可通过人或动物的乳汁排泄。母乳喂养期间不建议使用本品。

#### 生育力

在动物研究中，未发现本品对生殖能力有影响。

### **【儿童用药】**

尚未确立本品在 0-18 岁的儿童和青少年患者中的安全性和有效性，无相关数据。

### **【老年用药】**

老年人在开始接受本品治疗前应接受肾功能检查。建议对老年人的肾功能进行监测，以发现是否有任何肾功能损害（见【注意事项】）。

### **【药物相互作用】**

仅在成人中进行了药物相互作用研究。

本品不得与其他含氨吡啶（4-氨基吡啶）的药物同时使用（见【禁忌】）。

氨吡啶主要通过肾脏排出，肾脏主动分泌约占 60%（见【药代动力学】）。OCT2 是负责氨吡啶主动分泌的转运蛋白。因此，不得将氨吡啶与 OCT2 抑制剂，如西咪替丁同时使用（见【禁忌】），且在将氨吡啶与 OCT2 底物类药物，如卡维地洛、普萘洛尔和二甲双胍同时使用时应谨慎（见【注意事项】）。

干扰素：氨吡啶与干扰素  $\beta$  同时给药时未观察到药物在药代动力学方面的相互作用。

巴氯芬：氨吡啶与巴氯芬同时给药时未观察到药物在药代动力学方面的相互

作用。

### 【药物过量】

#### 症状

服用本品过量的急性症状与中枢神经系统兴奋是一致的，包括意识模糊、震颤性发抖、发汗、惊厥发作和失忆症。

高剂量氨吡啉的中枢神经系统不良反应包括头晕、意识模糊、惊厥发作、癫痫持续状态、不自主运动和舞蹈手足徐动症。高剂量下报告的其他不良反应包括心律失常（例如，室上性心动过速和心动过缓）和因潜在的 QT 延长导致的室性心动过速，也收到了高血压的报告。

#### 处理

应为用药过量的患者提供支持治疗。如果出现反复惊厥发作，应使用苯二氮草类、苯妥英或其他适当的急性抗癫痫治疗。

### 【临床试验】

已经进行了三项 III 期、随机、双盲、安慰剂对照的验证性研究（MS-F203、MS-F204 和 218MS305）。应答者的比例与伴随使用免疫调节治疗（包括干扰素、醋酸格列默、芬戈莫德和那他珠单抗）无关。本品的剂量为 10 mg，每日两次。

#### 研究 MS-F203 和 MS-F204

研究 MS-F203 和 MS-F204 的主要终点是 25 英尺计时步行（T25FW）中的步行速度应答率。应答者定义为在双盲期内，与五次非治疗性访视中的最大值相比，在可能的四次访视中至少有三次访视的行走速度始终更快的患者。

与安慰剂组相比，接受本品治疗的患者的应答者比例明显更高（MS-F203：34.8% vs. 8.3%,  $p < 0.001$ ；MS F204：42.9% vs. 9.3%,  $p < 0.001$ ）。

在研究 MS-F203 中，对本品有应答的患者的行走速度平均提高了 26.3%，而安慰剂组提高了 5.3% ( $p < 0.001$ )；而在研究 MS-F204 中，治疗组和安慰剂组分别提高了 25.3% 和 7.8% ( $p < 0.001$ )。在开始接受本品治疗后，患者的情况明显改善（几周内）。

根据 12 项多发性硬化步行量表（MSWS-12）的测量结果，我们发现步行能力的改善有统计学和临床意义。

**表 1：研究 MS-F203 和 MS-F204**

研究编号*	MS-F203		MS-F204	
	安慰剂组	氨吡啶治疗组 10 mg BID	安慰剂组	氨吡啶治疗组 10 mg BID
受试者人数	72	224	118	119
持续改善	<b>8.3%</b>	<b>34.8%</b>	<b>9.3%</b>	<b>42.9%</b>
差异		<b>26.5%</b>		<b>33.5%</b>
CI <sub>95%</sub>		17.6%, 35.4%		23.2%, 43.9%
P值		<0.001		<0.001
改善程度≥20%	11.1%	31.7%	15.3%	34.5%
差异		20.6%		19.2%
CI <sub>95%</sub>		11.1%, 30.1%		8.5%, 29.9%
P值		<0.001		<0.001
步行速度 英尺/秒	英尺/秒	英尺/秒	英尺/秒	英尺/秒
基线	2.04	2.02	2.21	2.12
终点	2.15	2.32	2.39	2.43
变化	0.11	0.30	0.18	0.31
差异		0.19		0.12
P值		0.010		0.038
平均变化%	5.24	13.88	7.74	14.36
差异		8.65		6.62
P值		<0.001		0.007
MSWS-12评分 (均值, 标准误)				
基线	69.27 (2.22)	71.06 (1.34)	67.03 (1.90)	73.81 (1.87)
平均变化	-0.01 (1.46)	-2.84 (0.878)	0.87 (1.22)	-2.77 (1.20)
差异		2.83		3.65
P值		0.084		0.021
LEMMT (均值, 标准误) (下肢徒手肌力检查)				
基线	3.92 (0.070)	4.01 (0.042)	4.01 (0.054)	3.95 (0.053)
平均变化	0.05 (0.024)	0.13 (0.014)	0.05 (0.024)	0.10 (0.024)
差异		0.08		0.05
P值		0.003		0.106
Ashworth评分 (肌肉痉挛检查)				
基线	0.98 (0.078)	0.95 (0.047)	0.79 (0.058)	0.87 (0.057)
平均变化	-0.09 (0.037)	-0.18 (0.022)	-0.07 (0.033)	-0.17 (0.032)
差异		0.10		0.10
P值		0.021		0.015

## 研究 218MS305

研究 218MS305 是在 636 例患有多发性硬化合并行走障碍的受试者中进行的。双盲治疗持续时间为 24 周，治疗后随访 2 周。主要终点是行走能力的改善，评价标准是在 24 周内 MSWS-12 评分较基线平均改善 $\geq 8$  分的患者比例。该研究中的治疗差异有统计学意义，与安慰剂对照组患者相比，治疗组出现行走能力改善的患者的比例更大（相对风险为 1.38，95% CI: [1.06, 1.70]）。改善通常在患者开始治疗后的 2 至 4 周内出现，并在停止治疗的 2 周内消失。

接受本品治疗的患者在“起立-行走”计时测试（TUG，是一种测量静态和动态平衡能力以及身体活动能力的方法）中也显示出有统计学意义的改善。对于该次要终点，与安慰剂组相比，治疗组在 24 周内的 TUG 速度较基线平均改善 $\geq 15\%$  的患者比例更高。两组在 Berg 平衡量表（BBS；一种测量静态平衡的方法）方面的差异没有统计学意义。

此外，在多发性硬化影响量表（MSIS-29）身体评分方面，治疗组患者较基线的平均改善与安慰剂组相比有统计学意义（LSM 差值-3.31， $p < 0.001$ ）。

表 2：研究 218MS305

24 周内	安慰剂组 N = 318*	氨吡啶治疗组 10 mg BID N = 315*	差异 (95% CI) p 值
MSWS-12 评分较基线平均改善 $\geq 8$ 分的患者比例	34%	43%	风险差异: 10.4% (3%; 17.8%) 0.006
<b>MSWS-12 评分</b>			LSM: -4.14 (-6.22; -2.06)
基线	65.4	63.6	
较基线的改善	-2.59	-6.73	<0.001
<b>TUG</b>	35%	43%	风险差异: 9.2% (0.9%; 17.5%) 0.03
TUG 速度平均改善 $\geq 15\%$ 的患者比例			
<b>TUG</b>			LSM: -1.36 (-2.85; 0.12)
基线	27.1	24.9	
较基线的改善 (秒)	-1.94	-3.3	0.07
<b>MSIS-29 躯体得分</b>	55.3	52.4	LSM: -3.31 (-5.13; -1.50)
基线	-4.68	-8.00	
较基线的改善			<0.001
<b>BBS 分数</b>			LSM: 0.41 (-0.13; 0.95)
基线	40.2	40.6	
较基线的改善	1.34	1.75	0.141



\*意向治疗人群= 633; LSM =最小二乘均数

## 日本相关临床研究

在患有多发性硬化和行走障碍的受试者中进行了一项多中心研究 (218MS304), 在双盲、安慰剂对照研究部分 (A 部分), 评估口服氨吡啶 10 mg BID 的疗效。共有 101 名受试者 (氨吡啶组 51 名受试者, 安慰剂组 50 名受试者) 被纳入了 A 部分。

A 部分的主要终点是 T25FW 试验的应答率。应答者被定义为与所有治疗前访视和第一次治疗后访视的最快速度相比, 在双盲治疗期间的 4 次访视中有 3 次或 3 次以上行走速度更快的受试者。

在氨吡啶治疗组和安慰剂对照组中, 表现出行走能力改善 (T25FW 应答者比例) 的受试者比例分别为 29% 和 20% (相对风险为 1.5341 [95%CI: 0.7122, 3.3048];  $p=0.265$ )。

LEMMT 和 MSWS-12 的结果 (与步行相关的探索性疗效终点) 与 T25FW 数据中的趋势一致。与基线相比, 安慰剂组 LEMMT 的 LSM 变化为 0.06, 氨吡啶治疗组为 0.09 (差异: 0.03; 95%可信区间: -0.03, 0.10)。与基线相比, 安慰剂组 MSWS-12 的 LSM 变化为 -4.0, 氨吡啶治疗组为 -6.03 (差异: -2.02; 95%可信区间: -8.21, 4.17)。

本研究与安全性有关的次要终点, 未发现日本人群特有的新的安全信号或安全问题 (见【不良反应】)。

## 【药理毒理】

### 药理作用

氨吡啶发挥治疗作用的机制尚未完全明确。氨吡啶是一种广谱钾通道阻滞剂。动物试验显示, 氨吡啶可通过抑制钾通道来提高脱髓鞘化轴突动作电位的传导。

### 毒理研究

#### 遗传毒性

氨吡啶 Ames 试验、体外小鼠淋巴瘤 *Tk* 基因突变试验、体外 CHO 细胞染色体畸变试验、小鼠体内骨髓微核和大鼠体内骨髓微核试验的结果均为阴性。

#### 生殖毒性

雄性和雌性大鼠于交配前和交配期间, 雌性持续给药至妊娠早期 (妊娠第 13 天) 或整个妊娠期和哺乳期经口给予氨吡啶 1、3、9 mg/kg/天, 未见对生育力的

不良影响，在 9mg/kg/天剂量下可见子代存活率和体重降低。大鼠生育力和生殖功能的无影响剂量分别为 9 mg/kg/天和 3 mg/kg/天（以 mg/m<sup>2</sup> 计，分别相当于人最大推荐剂量（MRHD）20mg/天的 4 倍和 1 倍）。

妊娠大鼠和兔子器官发生期经口给予氨吡啶，两个种属中均未见胚胎-胎仔发育毒性，试验最高剂量组（大鼠 10 mg/kg/天，兔 5 mg/kg/天，以 mg/m<sup>2</sup> 计相当于 MRHD 的约 5 倍）可见母体毒性。

妊娠大鼠于妊娠期和哺乳期经口给予氨吡啶 1、3、9/6mg/kg/天（高剂量组在给药第 2 周剂量从 9mg/kg/天降至 6mg/kg/天），高剂量组子代存活率下降，中、高剂量组子代体重降低，大鼠围产期发育无影响剂量为 1 mg/kg/天（以 mg/m<sup>2</sup> 计略低于 MRHD）。

### 致癌性

氨吡啶开展了小鼠和大鼠经掺食法给药 2 年的致癌性试验。在小鼠中，给药剂量约为 2、12.5、80 mg/kg/天（最高血浆暴露量 AUC 约相当于 MRHD（20mg/天）下人体暴露量的 11 倍），未见药物相关致癌性。在大鼠中，给药剂量约为 2、6、18 mg/kg/天（以 mg/m<sup>2</sup> 计，分别约相当于 MRHD 的 1、3、9 倍），高剂量组子宫息肉发生率明显增加。

### 【药代动力学】

#### 吸收

口服氨吡啶后，其在胃肠道中被迅速完全吸收。氨吡啶的治疗指数较窄。尚未评估本品的绝对生物利用度，但其相对生物利用度（与口服溶液相比）为 95%。本品可延迟机体对氨吡啶的吸收，表现为浓度缓慢上升至较低的峰值浓度，而对吸收程度无任何影响。

当本品与食物同服时，氨吡啶的血浆浓度-时间曲线（AUC<sub>0-∞</sub>）下的面积减少了约为 2-7%（10 mg 剂量）。AUC 的小幅降低预计不会导致治疗效果降低。然而，C<sub>max</sub> 增加了 15-23%。由于 C<sub>max</sub> 和剂量相关的不良反应之间有明确的关系，建议本品不与食物同服（见【用法用量】）。

#### 分布

氨吡啶是一种脂溶性药物，易穿过血脑屏障。氨吡啶基本不与血浆蛋白结合（在人体血浆中的结合范围在 3-7%）。氨吡啶的分布容积约为 2.6L/kg。

氨吡啶不是 P-糖蛋白的底物。

## 生物转化

在人体内，氨吡啶通过氧化作用代谢为 3-羟基-4-氨基吡啶，并进一步结合形成 3-羟基-4-氨基吡啶硫酸盐。在体外研究中，未发现氨吡啶代谢物对所选的钾通道有药理活性。

人肝微粒体将氨吡啶 3-羟基化为 3-羟基-4-氨基吡啶是在细胞色素 P450 2E1 (CYP2E1) 的催化作用下进行的。

有证据表明，在 30 $\mu$ M (约 12%抑制率) 时，氨吡啶直接抑制 CYP2E1，这大约是服用 10 mg 片剂时测得的氨吡啶的平均血浆浓度的 100 倍。

使用氨吡啶处理培养的人肝细胞对 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2E1 或 CYP3A4/5 酶活性的诱导作用很小或没有影响。

## 排泄

氨吡啶主要通过肾脏排泄，在 24 小时内大约有 90% 的剂量作为母体药物从尿液中回收。由于肾小球滤过和肾 OCT2 转运体的主动分泌的共同作用，肾清除率 (CLR 370 mL/min) 远高于肾小球滤过率。粪便排泄量尚不到给药剂量的 1%。

本品表现为线性(剂量比例)药代动力学特征，终末消除半衰期约为 6 小时。最大血浆浓度 ( $C_{max}$ ) 和血浆浓度-时间曲线下面积 (AUC) 在较小范围内随给药剂量增加成比例增加。没有证据表明肾功能正常的患者服用推荐剂量的氨吡啶后有临床相关的蓄积。在肾损害患者中，氨吡啶会由于患者肾损伤程度不同而出现不同程度的蓄积。

## 特殊人群

### 老年人

氨吡啶主要经肾脏以原型药物的形式排泄，且已知肌酐清除率会随年龄增长而降低，因此建议老年患者接受肾功能监测 (见【老年用药】)。

### 儿科人群

尚未获得相关数据。

### 肾功能损伤患者

氨吡啶主要经肾脏以原型药物的形式排出，因此有潜在肾功能受损的患者应接受肾功能检查。轻度肾损伤患者中氨吡啶的浓度大约是肾功能正常患者的 1.7 倍至 1.9 倍。中度和重度肾损伤患者不得使用本品 (见【禁忌】和【注意事项】)。

**【贮藏】**

不超过 25℃ 保存。

**【包装】**

聚酰胺/铝/聚乙烯冷冲压成型固体药用复合硬片和药用铝箔。

28 片/盒，56 片/盒。

**【有效期】**

36 个月。

**【执行标准】**

进口药品注册标准 XXXXXXXXX

**【批准文号】**

国药准字 HJ20210031

**【上市许可持有人】**

企业名称：Biogen Netherlands B.V.

注册地址：Prins Mauritslaan 13, 1171 LP Badhoevedorp, The Netherlands

**【生产企业】**

企业名称：Alkermes Pharma Ireland Ltd

生产地址：Monksland, Athlone, Co. Westmeath, Ireland

**【境内联系机构】**

名称：渤健生物科技（上海）有限公司

地址：上海市徐汇区陕西南路 288 号上海环贸广场办公楼二期 21 层 2106 室

联系方式：400 819 8566

传真：021-54665605

网址：<https://www.biogen.cn/>