



苯磺酸氨氯地平干混悬剂

(商标名：一品红®)

广州一品红制药有限公司

【通用名称】**苯磺酸氨氯地平干混悬剂**

【注册规格】**15g:100mg**

【注册分类】**化学药品2.2类**

【清单药品】**《第二批鼓励研发申报儿童药品建议清单》**

【中国获批时间】**2024年1月**

【大陆地区同通用名药品上市情况】**无**

【全球同通用名药品上市情况】**无**

【专利情况】**含活性成分的药物组合物专利**

适应症

1. 高血压

本品适用于高血压的治疗。本品可单独应用或与其他抗高血压药物联合应用。

2. 冠心病

--慢性稳定性心绞痛 适用于慢性稳定性心绞痛的对症治疗。可单独应用或与其他抗心绞痛药物联合应用。

--血管痉挛性心绞痛 (Prinzmetal's 或变异型心绞痛) 适用于确诊或可疑的血管痉挛性心绞痛的治疗。可单独应用也可与其他抗心绞痛药物联合应用。

--经血管造影证实的冠心病 经血管造影证实为冠心病, 但射血分数 $\geq 40\%$ 且无心力衰竭的患者, 本品可减少因心绞痛住院的风险以及降低冠状动脉重建术的风险。

用法用量

成人: 通常治疗高血压的**起始**口服剂量为**5mg**(相当于**5ml**), **最大剂量**为**10mg**(相当于**10ml**), **每日一次**。**身材小、虚弱、老年、或肝功能不全**患者, 起始剂量为**2.5mg**(相当于**2.5ml**), **每日一次**; 此剂量也可联合其他抗高血压药物治疗的剂量。治疗冠心病的推荐剂量为 5 ~ 10 mg, 每日一次。

【儿童用药】: 6至17岁儿童高血压患者的推荐剂量为**2.5mg至5mg**, **每日一次**。

参照药品选择理由:

- ① **有效成份一致:** 化学式和分子量均相同
- ② **适应症一致,** 均用于高血压和冠心病
- ③ **BE参比制剂:** 本品BE研究参比制剂为原研苯磺酸氨氯地平片(商品名:络活喜®)
- ④ **可用于儿童:** CCB类中仅有氨氯地平的说明书有儿童用法用量, 且在2004年通过美国FDA批准用于治疗儿童高血压。

参照
药品

原研苯磺酸氨氯地平片
(商品名: 络活喜®)

苯磺酸氨氯地平干混悬剂： 可填补目录内儿童、老人等特殊人群 低剂量个体化治疗用药需求

• 化学药品2.2类新药 • 国内首创剂型 • 6岁以上儿童及成人

疾病的基本情况

➤ 高血压患病率高

中国高血压患者2.45亿人^[1]，2022年我国降压药市场规模为677.2亿元^[2]

➤ 高血压患者中特殊人群的治疗需求不容忽视

• 儿童高血压就诊患者：预估830万人/年

✓ 研究显示^[4]，1991-2015年学龄儿童高血压患病率从8.5%上升至19.2%；

• 老年高血压就诊患者：预估6700万人/年

✓ 流调^[5]显示：60~<70、70~<80、≥80岁人群高血压患病率分别为54.4%、65.2%、66.7%，高血压患病率随年龄增长呈上升趋势，年龄>95岁老年人的高血压患病率高达70%。

• 高血压伴吞咽困难等特殊就诊患者：预估3900万人/年

✓ 流调^[6]显示特殊人群(脑卒中、神经退行性疾病和头颈部肿瘤以及年龄≥65岁的老年人群)，其中吞咽障碍的患病率为38.7%。

临床未被满足的需求

➤ 现有目录内口服降压药，缺乏儿童、老人、吞咽困难者等特殊人群的适宜剂型

- 目录内口服降压药，含β-受体阻滞剂、ACEI/ARB、CCB、利尿剂、复方制剂等类别，均为口服常释剂型，未见口服液体剂等儿童、老人、吞咽困难者的适宜剂型。
- 目录内苯磺酸氨氯地平口服常释剂型，已上市的为片剂、胶囊剂和分散片。未见干混悬剂等口服液体剂型。

➤ 对于儿童、身材小、虚弱、老年或伴肝功能不全患者，起始剂量及联合用药剂量为2.5mg。氨氯地平国内在售最常用规格是5mg和10mg，无法满足患者顺应性和个体化用药调整的治疗需求。

➤ 目前临床可用于儿童的降压药缺乏口服液体剂，仍以口服常释剂型为主，剂量分割给药不精准易造成血压波动，不利于血压控制。

参考资料： 1. 《中国心血管健康与疾病报告2022》概述
2. IQVIA数据
3. 2023 AHA科学声明：儿童原发性高血压——未被充分认识的疾病

4. Clinical characteristics of pediatric hypertension: a multi center study in China
5. 《中国老年高血压管理指南2023》
6. 中国特定人群吞咽功能障碍的流行病学调查报告

苯磺酸氨氯地平干混悬剂：安全性和耐受性良好

说明书载载的 安全性信息

说明书中不良反应收载清晰详实：

- 氨氯地平日剂量**10mg范围内均有较好的耐受性**。氨氯地平治疗过程中报道的不良反应**多为轻或中度**。常见的不良反应主要有：水肿(1.8%)、头晕(1.1%)、潮红(0.7%)、心悸(0.7%)等
- 在慢性阻塞性肺病、代偿良好的充血性心力衰竭、冠心病、外周血管性疾病、糖尿病以及血脂异常的患者中，使用氨氯地平**没有发现其他的安全性问题**。

国内外不良反应 发生情况

- 该产品于2024年01月23日获批，自上市后按照中国药物警戒相关法规制定产品上市后风险管理计划，开展风险评估与控制。由于本品未开始销售，因此**未收集到上市后不良反应记录**。
- 同化学名氨氯地平在美国FDA、欧盟、日本等海外国家（地区）及中国近5年内**未见任何安全性警告、黑框警告、撤市信息的发布**
- 计算机检索维普、万方、中国医院数字图书馆，及查阅近5年内监管机构发布的警示信息，未发现本品或本品活性成份“苯磺酸氨氯地平”相关的警示信息，苯磺酸氨氯地平口服溶液剂**未出现SAE**。

说明书明确儿童 用药说明

- 儿童高血压的药物治疗原则是从小剂量、单一用药开始，个体化调整治疗方案和治疗时限。其备注中明确标示：儿童用药目前主要参考药品说明书
- 在我国被批准可用于儿童的钙通道阻滞剂（CCB）只有氨氯地平。苯磺酸氨氯地平干混悬剂说明书有明确的儿童用药说明，标识清晰。

基础研究表明：本品在空腹和餐后给药时，与参比制剂相比**具有生物等效性**

苯磺酸氨氯地平干混悬剂在健康受试者中单中心、开放、均衡、随机、单剂量、双周期、双交叉空腹及餐后状态下的生物等效性研究。

空腹							餐后						
参数 (单位)	几何均值及比值			受试者个体 内变异 %CV	90%置信区间	把握度%	参数 (单位)	几何均值及比值			受试者个体 内变异 %CV	90%置信区间	把握度%
	受试制剂 (T)	参比制剂 (R)	(T/R)%					受试制剂 (T)	参比制剂 (R)	(T/R)%			
C_{max} (pg/mL)	3242.42	3263.09	99.37	9.61	94.75%~104.20 %	100.00	C_{max} (pg/mL)	2881.56	3019.78	95.42	8.82	91.26%~99.78 %	100.00
AUC_{0-t} (pg·h/mL)	149514.24	144882.63	103.20	9.05	98.68%~107.92 %	100.00	AUC_{0-t} (pg·h/mL)	134752.49	135060.10	99.77	10.80	94.36%~105.49 %	100.00
$AUC_{0-\infty}$ (pg·h/mL)	157286.31	153973.49	102.15	9.13	97.64%~106.87 %	100.00	$AUC_{0-\infty}$ (pg·h/mL)	142442.09	142631.15	99.87	10.41	94.64%~105.38 %	100.00

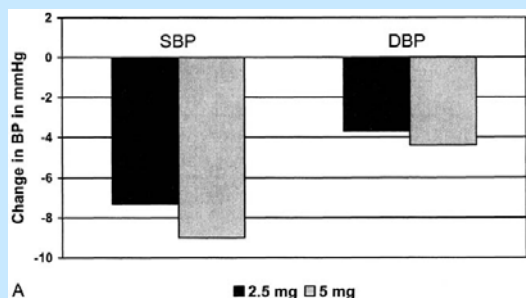
研究结论： 在空腹和餐后给药条件下，**苯磺酸氨氯地平干混悬剂**（0.75g:5mg）与**苯磺酸氨氯地平片**（5mg/片，商品名：**络活喜®**）在健康成年人中吸收速度和程度相当，**具有生物等效性**。

可长期治疗儿童高血压，并提供持续的血压控制，患儿耐受性良好

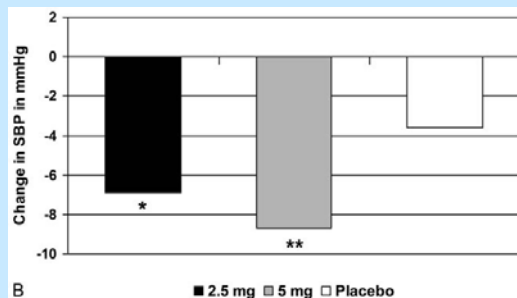
RCT研究显示 氨氯地平有效降低儿童收缩期高血压

- **方法:** 随机、双盲、安慰剂对照、平行组、剂量范围的研究，49个中心268名高血压儿童（平均年龄， 12.1 ± 3.3 岁）
- 氨氯地平能显著降低收缩压，包括每日6.9mmHg ($P=.045$ vs安慰剂)和每日5 mg8.7mmHg ($P=.005$ vs安慰剂)。
- 高血压的潜在原因对对氨氯地平的反应没有影响。氨氯地平对收缩压和舒张压均有显著的**剂量-反应效应**。34.6%的收缩期高血压受试者达到收缩压第95百分位。
- 氨氯地平耐受性良好，只有6名儿童因药物相关的不良事件而退出治疗。

第一阶段血压与基线相比的变化



第二阶段结束时，SBP与基线相比的变化



SBP:收缩压; DBP:舒张压* $P = .045$ vss placebo.; ** $P = .005$ vss placebo.。

国外研究显示 长期氨氯地平治疗 患儿耐受性良好

长期接受氨氯地平治疗的高血压儿童耐受性良好，并提供持续的血压控制。

- **方法:** 美国回顾了33名儿童长期使用氨氯地平（6个月）的数据。所有儿童均接受氨氯地平作为其高血压的唯一治疗。高血压的原因包括实体器官移植 ($n=19$)、肾脏疾病 ($n=7$) 原发性高血压 ($n=6$) 和药物性高血压 ($n=1$)。开始氨氯地平治疗时的平均年龄为 9.8 ± 4.8 岁（范围1.3-16.9）；共有19名男孩，女孩14名。氨氯地平治疗的平均持续时间为 20.4 ± 11.5 个月（范围6-48）。
- **结果:** 对血压和给药数据的分析显示，在整个氨氯地平治疗期间，血压持续下降，而氨氯地平的剂量保持稳定（平均有效日剂量为 $0.170.12\text{mg/kg}$ ）。
- **安全性:** 没有患者因不良反应而需要停用氨氯地平。

CCB类中仅有氨氯地平说明书有儿童的用法用量， 2004年美国FDA批准用于治疗儿童高血压

特殊人群--儿童相关

指南名称	推荐内容描述
 ESC 儿童和青少年高血压专家共识	一线推荐。 推荐的一线降压药包括但不限于 二氢吡啶钙通道阻滞剂(CCB)
 加拿大2022成人和儿童高血压预防、险评估和治疗指南	一线推荐。 推荐应用一线降压药物，包括ACEI、ARB、 二氢吡啶类钙通道阻滞剂(CCB) 和利尿剂
 2021法国高血压学会 (FSH) 立场声明：儿童和青少年高血压	一线推荐。 在儿童中，建议使用 长效钙通道阻滞剂 或血管紧张素转换酶抑制剂(ACEi)/血管紧张素受体阻滞剂(ARBs)【 B级证据， I类推荐 】 氨氯地平 0.1-0.2 mg/kg，最大5mg

特殊人群--老人低剂量

指南名称	推荐内容描述
 中国老年高血压管理指南2023版	一线推荐。 老年人降压药物应用的基本原则： 小剂量、长效、联合（两种或多种低剂量）、个体化。 苯磺酸氨氯地平推荐用法用量 2.5~10.0mg ，一天一次
 中国高血压防治指南(2018年修订版)	一线推荐。 老年人及高龄老年人初始治疗时通常应采用 较小的有效治疗剂量 。对血压≥140/90 mmHg的患者，也可起始 小剂量联合治疗(C级证据， I类推荐)

参考资料：

- 1、《儿童和青少年高血压专家共识》
- 2、《加拿大2022成人和儿童高血压预防、险评估和治疗指南》
- 3、《2021法国高血压学会 (FSH) 立场声明：儿童和青少年高血压》
- 4、《中国老年高血压管理指南2023》
- 5、《中国高血压防治指南(2018年修订版)》
- 6、抗高血压药说明书中儿童用药信息调查与分析

苯磺酸氨氯地平干混悬剂：目前国内唯一已上市氨氯地平口服液体剂

创新点

- **化学药品2.2类新药，国内首创剂型，专利产品**
- **纳入《第二批鼓励研发申报儿童药品建议清单》产品**
- **不需冷藏，25°C以下保存**

国外上市的氨氯地平口服液体剂均需要2-8°C保存，影响了使用的便利性和依从性。我司通过处方和工艺研究，可在粉末状态下，保持苯磺酸氨氯地平干混悬剂组合物(CN112716903B)在室温中稳定性。
- **克服苯磺酸氨氯地平原料药味苦**

由于苯磺酸氨氯地平味苦，在工艺中进行了调整，将苯磺酸氨氯地平制成苯甲酸氨氯地平盐，然后再制粒、混合和分装等。掩盖了苯磺酸氨氯地平的苦味，从而提高了患者用药的依从性，尤其是儿童的适口性。有利于患者血压的控制，同时也导致成本略有增加。

创新带来的患者获益

1. **填补目录内口服降压药在口服液体剂的空白。满足特殊人群（儿童、老人、吞咽困难者）低剂量个体化给药需求。**

--本品符合临床降压治疗优化原则（小剂量开始、优先应用长效制剂、个体化），低剂量个体化调整的降压方案有利于血压达标，降低高血压人群心脑血管事件发生风险。
2. **提升治疗顺应性，尤其对于儿童高血压的控制，可长期获益**

--苯磺酸氨氯地平干混悬剂口感良好，一天一次用药，使用便利。

--儿童高血压的早发现、早干预和早治疗有利于儿童的健康成长及降低成人高血压的发病率。

苯磺酸氨氯地平干混悬剂：弥补目录内特殊人群适宜剂型空白、满足低剂量个体化给药需求，依从性高使用便利

弥补目录短板

- ✓ 医保**目录内**口服抗高血压药仅为口服常释剂型，钙通道阻滞剂（CCB）及其他类别的口服降压药均**无液体剂型**。
- ✓ **《第二批鼓励研发申报儿童药品建议清单》**目录内产品，获批规格与儿童药品清单要求一致，且包装中配有给药器，可准确提取最小用量，便于儿童给药。

对公共健康的影响

- ✓ 高血压发病人数逐年增多，儿童、老人、吞咽困难者等特殊人群的治疗需求亟待关注。
- ✓ **提升儿童用药安全及规范应用**，可减少因剂量不准确产生的血压波动，进而造成的靶器官损伤及并发症，改善远期预后。
- ✓ **精准个体化给药**可有效控制血压，**降低**老年高血压，高血压伴吞咽困难**疾病负担**

符合“保基本”原则

- ✓ 本品**治疗费经济性用更具**。可补充钙通道阻滞剂（CCB）儿童适宜剂型，**儿童、老年人，吞咽困难者**等特殊人群的**降压治疗需要**适宜的用药选择。
- ✓ **减少**因小剂量用药而造成的**药物损耗及医疗操作**，进一步**降低医疗成本，节省医保基金**，体现公平可及。

临床管理便利

- ✓ 处方药，适应症范围明确，**不存在临床滥用**或超说明书用药。
- ✓ 苯磺酸氨氯地平干混悬剂**剂量准确**，包装配有专属给药器，可室温保存，提升了用药的便利性和安全性。