

尼莫地平口服溶液 (瑞艾平[®])

首家上市，创新剂型，安全便捷

江苏恒瑞医药股份有限公司

目 录

CONTANTS



01

药品基本信息

02

安全性

03

有效性

04

创新性

05

公平性

【通用名】 尼莫地平口服溶液

【注册规格】 20ml: 60mg

【中国大陆首次上市时间】 2022年1月18日

【目前大陆地区同通用名药品的上市情况】 共5家

【全球首个上市国家/地区及上市时间】 美国/2013年

【是否为OTC药品】 否

【鼓励仿制药/儿童用药清单】 **首批鼓励研发申报儿童药品清单**

【适应症】 本品适用于颅内囊性动脉瘤破裂的蛛网膜下腔出血(SAH)成人患者，通过降低缺血性神经损伤的发生率和严重程度来改善患者神经系统预后，无论患者发作后的神经状况如何(即Hunt和Hess 1-5级)

【用法用量】 口服途径给药的推荐剂量为一次20ml(60mg)，每4小时一次，连续给药21天。通过鼻胃管或胃管给药需使用包装中的一次性使用无菌避光注射器，每4小时经鼻胃管或胃管给予20ml(60mg)，连续21天

参照药品建议

【参照药品】 **尼莫地平注射液+尼莫地平片/胶囊**

【选择理由】 根据说明书及指南推荐，蛛网膜下腔出血(SAH)患者尼莫地平注射液治疗5-14天后序贯使用口服剂型给药7天。本品可替代该序贯疗法，减少给药操作，减少不良反应，方便患者用药。

疾病基本情况

- 中国SAH年**发病率2.0/10万人年**，85%SAH由颅内动脉瘤破裂引起，发病率随年龄增大而升高，**儿童中也可发生**。
- SAH死亡率高达22%-50%，致残率高达40%¹，其中**1/3-1/2吞咽困难**，**20%-30%处于昏迷状态，无法吞服药物**²。
- SAH后常见认知功能障碍，严重降低患者生活质量，增加死亡风险。

- SAH患者大多吞咽困难，国内目前只能先注射给药后再进行口服治疗，安全性差，存在大量未满足的治疗需求。
- 尼莫地平口服溶液可直接口服或通过鼻/胃管给药，在充分满足儿童、昏迷、吞咽困难等患者需求的同时提供了更安全的用药选择。

治疗现状

- 美国AHA/ASA指南，欧洲指南等全球权威指南均**推荐口服尼莫地平(I, A)**
- 美国FDA**至今未批准尼莫地平注射剂**，要求开发口服溶液，以便吞咽困难的患者服用
- SAH发生后，国内目前常使用**尼莫地平注射液+胶囊/片剂序贯疗法**来改善患者神经系统预后，首先使用注射液治疗5-14天后转口服尼莫地平片剂治疗7天

未满足的治疗需求



尼莫地平注射液易引起**低血压、静脉炎、双硫仑反应**、注射部位疼痛等安全性事件，连续>10h静脉泵持续输注限制患者活动

- 注射液酒精含量极高。东亚人群酒精过敏发生率高达40%，而使用尼莫地平注射液乙醇日摄入量高达**50g**（足剂量5针/天），为口服溶液的**86倍**
 - (1) 乙醇溶媒易引起**静脉炎**，发生率高达**13-35%**，静脉炎是影响治疗连续性的暂时或长久限制因素
 - (2) 易发生**双硫仑反应**，限制了患者其他相关用药
- 静脉注射尼莫地平更易导致**低血压**发生，该不良反应发生率达**30%**（口服仅6%）



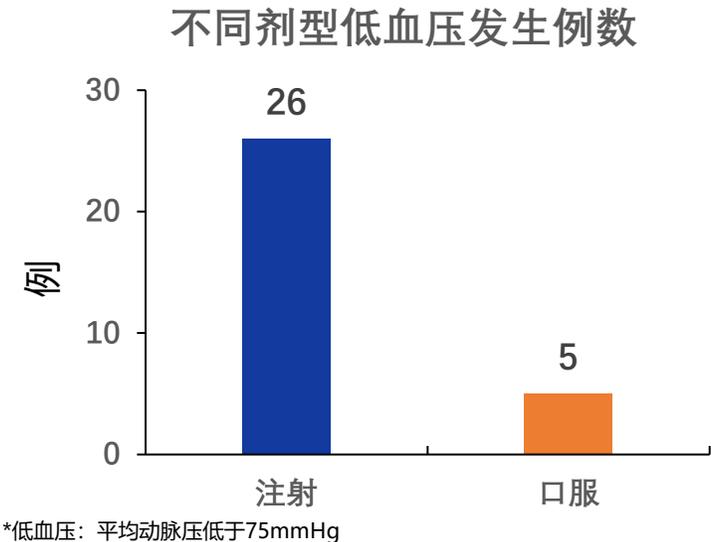
尼莫地平片/胶囊无法满足患者使用需求

- **儿童、昏迷、吞咽困难**等患者难以直接服用片/胶囊剂型
- 片/胶囊剂型易发生误用肠外给药、药品污染等导致的安全事件*

*2006年,FDA在处方信息中添加黑框警告: 不要静脉注射尼莫地平口服剂型(尼莫地平胶囊自上市20年内, FDA共收到31份不良事件报告, 其中25个涉及错误静脉注射尼莫地平。其中4名患者因错误静脉注射死亡; 5名患者被定性为具有濒死事件; 1名患者被定性为永久性伤害)

一项口服尼莫地平较静脉注射尼莫地平是否能降低低血压发生率的研究

- 针对87例患者确诊为蛛网膜下腔出血后，开始连续静脉注射尼莫地平，剂量为0.5 mg/h，如血流动力学耐受，每隔6小时逐渐增加，直至达到维持剂量2 mg/h。当患者意识允许时，立即将尼莫地平给药从静脉给药改为口服6×60 mg, 21天后停用。



- **静脉注射**尼莫地平期间，**26**例患者发生低血压，**高达30%**的发生率；
- **口服**尼莫地平期间，**5**例患者低血压，**6%**的发生率；
- ✓ 本研究表明，尽管逐渐增加剂量，尼莫地平静脉给药仍存在相当大的风险引起低血压
- ✓ 通过使用血管活性剂进一步诱导高血容量来纠正低血压可能导致严重的血流动力学情况
- ✓ **因此建议口服尼莫地平**

尼莫地平全新口服液体剂型带来全新安全性优势：

直接规避注射剂+片/胶囊序贯疗法易发生的**双硫仑反应**、**静脉炎**等不良反应及配置风险、药品污染等风险¹。

药品名称	尼莫地平注射液	尼莫地平片/胶囊	尼莫地平口服溶液
给药方式	<ul style="list-style-type: none"> • 静注+口服 • 首先尼莫地平注射液治疗5-14天，静脉给药(需配置、冲管、避光；对乙醇过敏者禁用)。后序贯使用口服剂型服用7天（吞咽困难者需碾碎或取出内容物加水，使用注射器提取后经鼻胃管或胃管给药） 		<ul style="list-style-type: none"> • 口服 • 直接提取经鼻胃管/胃管给药
乙醇含量 ²	23.7%	-	0.4%
静脉炎发生率	13-35%²		-
用药风险	乙醇含量较高，有 双硫仑反应 风险、 静脉炎 发生风险， 注射部分红肿、疼痛 ，FDA至今未批准注射剂型上市	易发生 误用肠外给药、药品污染等导致的安全事件 ^{3、4}	<ol style="list-style-type: none"> 1、乙醇含量低，有效避免注射剂双硫仑反应、静脉炎用药风险 2、口服溶液直接从机制上规避配置过程配置风险、药品污染等风险 3、直接避免片/胶囊误用静脉器注射可能性

文献来源/说明：

1. CDE电子刊物《对国家已有标准注射剂局部给药安全性试验相关问题的思考》2004
 2. TODAY NURSE, January, 2018, Vol.25, No.3
 3. Accuracy of Nimodipine Gel Extraction[J].neurocritical care. August 2014.
 4. FDA Drug Safety Communication: Serious medication errors from intravenous administration of nimodipine oral capsules

◆ 尼莫地平是唯一能降低SAH后死亡，显著改善预后的药物^{1,2}

2项Meta分析共纳入167项研究，评估aSAH患者预后治疗相关干预措施，只有**尼莫地平**治疗aSAH的死亡率和不良预后显著降低，是唯一在多项研究中提供显著获益的治疗药物

◆ 国内外权威指南首推尼莫地平口服给药，无法口服情况下才考虑注射

国外主流指南推荐

美国AHA/ASA 《动脉瘤性蛛网膜下腔出血指南》2012	所有aSAH患者均应 口服 尼莫地平(I A级推荐)
欧洲ESO 《关于颅内动脉瘤及蛛网膜下腔出血的管理指南》2013	应 口服 尼莫地平 (60mg/4h) 以预防迟发性脑缺血 (DCI) (I ,A) 如果不能口服尼莫地平，可以考虑静脉途径
英国NICE 《动脉瘤破裂引起的蛛网膜下腔出血的诊断和治疗》2022	如果不适合肠内治疗，仅在专科情况下使用静脉注射尼莫地平

国内权威指南推荐

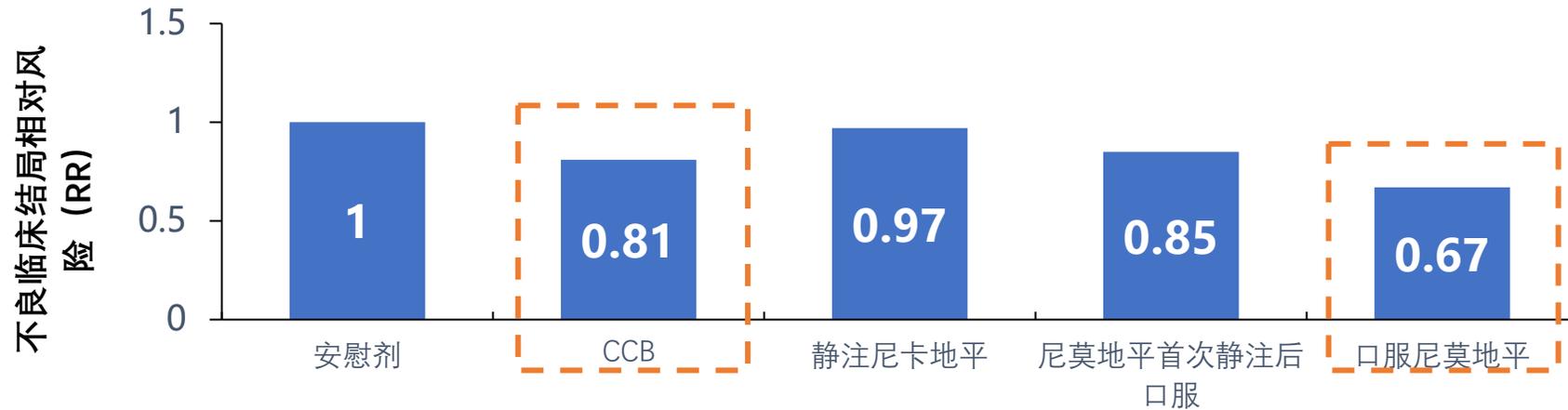
《颅内动脉瘤和蛛网膜下腔出血处理指南》2013	应 口服 尼莫地平以预防迟发性脑缺血(I A级推荐)
《中国动脉瘤性蛛网膜下腔出血诊疗指导规范》2016	所有动脉瘤性SAH患者均应启动尼莫地平治疗，有助于改善临床预后
《中国蛛网膜下腔出血诊治指南》2019	针对非外伤性SAH患者持续推荐使用尼莫地平以改善SAH的预后，其他钙拮抗剂，无论是口服还是静脉注射，疗效均不确切(I A级推荐)
《中国颅内破裂动脉瘤诊疗指南》2021	推荐 口服 尼莫地平预防血管痉挛，以改善aSAH患者的预后(I A级推荐) 若患者无法口服药物，可考虑尼莫地平持续泵入作为替代治疗 (III B)

文献来源/说明:

1.Thomas Beez, et al. BMC neurology,2017, 17(1):209
2. Gregory J Velat, et al. World Neurosurg. 2011. 76(5):446-54.

一项评估钙拮抗剂是否能改善动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者的预后荟萃分析

搜索Cochrane中风组试验登记册（2006年4月）、MEDLINE（1966年至2006年3月）、EMBASE（1980年至2006年3月）、两份俄罗斯期刊（1990年至2003年），包含了**3361例患者**的**16项RCT**研究。



结论显示： CCB降低了不良结局的风险 (RR=0.81, 95% CI 0.72-0.92) ，其中**口服尼莫地平**在组间**改善最显著** (RR=0.67, 95% CI 0.55-0.82) 。

大型上市后临床试验——尼莫地平口服溶液用于动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者的前瞻性、多中心、随机研究 (SOLUTION study) **正在开展**中，入组**1032例**患者，以证明对尼莫地平注射液+片/胶囊的临床优效替代

文献来源/说明:

1. Guang Jian Liu, et al. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2011. 10(7):834-44.
2. S M Dorhout Mees, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jul 18;2007:CD000277.

国家药监局药品审评中心《技术审评报告》中关于本药品有效性的描述

尼莫地平口服溶液与尼莫地平胶囊生物利用度具有可比性，可桥接其有效性数据。

相对于胶囊剂，尼莫地平口服溶液方便吞咽困难的患者通过胃管或鼻胃管给药，**具有起效快、不良反应少、安全性高和用药限制少等特点**。四项用于颅内囊性动脉瘤破裂的蛛网膜下腔出血(SAH)随机、双盲、安慰剂对照试验（总样本量894例）结果显示，尼莫地平可降低新近发生SAH患者由血管痉挛导致神经功能缺损的严重性。基本未受损SAH的患者，研究显示尼莫地平组因痉挛引起的严重神经缺损明显更少，没有观察到对痉挛无关神经缺损的影响。每4小时给予亨特和赫斯等级为 I - III 的患者安慰剂或60mg尼莫地平，3个月时脑梗塞和严重致死总发生率都显著降低。每4小时给予亨特和赫斯等级 III - V 的患者90mg尼莫地平，分析迟发局部缺血损伤，结果显示对痉挛相关缺损具有显著抑制作用。亨特和赫斯等级IV或V的患者治疗成功率(例如康复率)的格拉斯哥结果量表评分为尼莫地平25.3%和安慰剂10.9%，证实尼莫地平可改善神经功能不佳状态SAH患者的预后，同时减少重度残疾和植物人的患者数。

1、尼莫地平口服溶液疗效显著。可改善神经功能不佳状态SAH患者的预后，减少重度残疾和植物人的患者数

2、尼莫地平口服溶液起效快、不良反应少、安全性高、用药限制少



国内首仿+首家过评+首个口服液体制剂 (注册分类：化学药品3类)

本品是**国内首款**用于改善aSAH患者神经系统预后的口服液体制剂。是国内首家尼莫地平口服溶液，采用胶囊临床试验数据，豁免实验性研究通过**快速通道**和**优先审评**上市。



优选参比制剂+全新包材设计

尼莫地平原料药在水中几乎不溶，开发口服溶液剂的难度极大。选取聚乙二醇作为增溶剂解决溶解度差的工艺难题。尼莫地平溶液稳定性差，对包装材料要求极高。公司自主研发高质量新型口服溶液包材，保证相容性指标均达到与原研一致的水平。



《首批鼓励研发申报儿童药品清单》品规

尼莫地平口服溶液作为首批鼓励研发申报儿童药品清单的品种，获批规格与儿童药品清单浓度一致，且包装中含有注射器，可准确提取最小用量口服溶液，便于儿童给药。



填补空白 临床替代

直接口服或鼻/胃管给药，依从性更高。解决序贯疗法对于酒精中毒或酒精代谢受损的患者，静脉炎、低血压高危人群，以及其他吞咽困难等特殊人群及儿童用药困境，填补临床用药空白。较注射剂+片/胶囊序贯疗法，提供更为便捷、安全的用药选择，给出了更科学临床替代。

弥补药品目录短板

目录内尚无 尼莫地平口服液体制剂

目录内注射液+口服序贯治疗更高静脉炎、低血压等安全性风险，单用口服片/胶囊又不便于儿童、吞咽困难等特殊人群用药。
尼莫地平口服溶液**有效解决特殊患者给药问题**，实现**更安全的尼莫地平全程口服给药**。作为首批鼓励研发申报儿童药品清单的品种，进一步弥补现有目录SAH用药短板，填补临床空白。

符合“保基本”原则

公平可及“保基本”

本品治疗费用**更具经济性**。且可**有效减少**尼莫地平注射剂+片/胶囊的**不良事件发生**，减少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，符合“保基本”原则。

临床管理难度

临床管理难度小

尼莫地平口服溶液剂量准确，通过口服简化临床应用，安全便捷。
不存在临床滥用风险和超说明书用药的可能性；适应症表述清晰，限制要求明确，医保经办审核方便。

- **有效性：**口服尼莫地平口服最优，获国际权威指南首推
- **安全性：**减少甚至规避注射液+片/胶囊序贯疗法用药风险
- **创新性：**国内首仿，创新工艺，儿童清单品种，临床便捷替代
- **公平性：**口服或经鼻/胃管给药有效解决特殊人群用药困境，填补空白保基本