

核准日期:2019年11月02日  
修改日期:2020年07月14日  
2021年09月29日

## 甘露特钠胶囊说明书

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:甘露特钠胶囊  
商品名称:九期一  
英文名称:Sodium Oligomannate Capsules  
汉语拼音:Ganlutena Jiaonang

### 【性状】

本品内容物为类白色至淡黄色粉末或颗粒。

### 【适应症】

用于轻度至中度阿尔茨海默病,改善患者认知功能。

### 【规格】

150 mg

### 【用法用量】

口服。一次3粒(450mg),一日2次。可空腹服用或与食物同服。  
本品应由在阿尔茨海默病的诊断和治疗方面有经验的医师开具处方并指导患者使用。  
患者应有可靠的照料者并且能够经常监控患者的服药情况。  
本品的临床安全性和有效性证据来自最长36周的随机对照临床试验。若患者需更长时间的治疗,医师需按照临床诊疗指南的建议对患者继续服用本品的获益与风险进行重新评估。  
在获益明显并且患者能够耐受的情况下,可以考虑继续维持本品治疗;反之,应考虑终止本品治疗。  
**肝功能不全患者:**对于轻度肝功能不全患者,无需根据肝功能调整剂量。目前尚无中度和重度肝功能不全患者的研究数据。对于肝功能不全患者,在服用本品过程中,需定期检测肝功能,如有异常需及时就医。  
**肾功能不全患者:**对于轻度肾功能不全患者,无需根据肾功能调整剂量。目前尚无中度和重度肾功能不全患者的研究数据。对于肾功能不全患者,在服用本品过程中,需定期检测肾功能,如有异常需及时就医。

### 【不良反应】

本说明书描述了在临床试验中观察到的判断为可能由本品引起的不良反应及其近似发生率。由于临床试验在不同条件下进行,在一个临床试验中观察到的不良反应的发生率不能直接与另一个临床试验观察到的不良反应发生率进行比较,也可能不能反映临床实践中的实际发生率。  
在本品临床试验中,总计纳入了1199例受试者。在本品用于阿尔茨海默病患者的临床试验中,总计纳入安全性分析的本品组样本量为577例。临床试验中本品组的不良反应(经研究者判断与试验药物有关或可能有关的不良事件)总发生率为14.6%,与安慰剂组(18.0%)相比无显著差异,且不良反应的程度均为轻度和中度。  
参照MedDRA,按系统器官分类(SOC)与首选术语分类(PT),在每个类别中,按照国际医学科学组织委员会(CIOMS)推荐的统计方法进行不良反应发生率的描述,即:十分常见( $\geq 10\%$ ),常见( $1\% \sim 10\%$ ,含 $1\%$ ),偶见( $0.1\% \sim 1\%$ ,含 $0.1\%$ ),罕见( $0.01\% \sim 0.1\%$ ,含 $0.01\%$ ),十分罕见( $< 0.01\%$ )。表1和表2分别列出不良反应(不包含实验室化验异常)和实验室化验异常的发生率。

表1.甘露特钠胶囊用于阿尔茨海默病患者的临床试验中受试者发生的不良反应(不包含实验室化验异常)

| 不良反应名称                                                     | 甘露特钠组(n=577) | 安慰剂组(n=495) |
|------------------------------------------------------------|--------------|-------------|
| <b>常见(<math>1\% \sim 10\%</math>,含<math>1\%</math>)</b>    |              |             |
| 心血管系统                                                      |              |             |
| 心律失常                                                       | 1.4%         | 2.4%        |
| 胃肠道系统                                                      |              |             |
| 口干                                                         | 1.0%         | 0.4%        |
| 泌尿系统                                                       |              |             |
| 血尿                                                         | 1.0%         | 0.2%        |
| <b>偶见(<math>0.1\% \sim 1\%</math>,含<math>0.1\%</math>)</b> |              |             |
| 肝胆系统                                                       |              |             |
| 肝损害                                                        | 0.2%         | 0.0%        |
| 肝区不适                                                       | 0.2%         | 0.0%        |
| 心血管系统                                                      |              |             |
| 心肌缺血                                                       | 0.2%         | 0.0%        |
| 低血压                                                        | 0.2%         | 0.0%        |
| 胃肠道系统                                                      |              |             |
| 便秘                                                         | 0.2%         | 0.2%        |
| 胃炎                                                         | 0.2%         | 0.0%        |
| 胃食管反流                                                      | 0.2%         | 0.0%        |
| 腹泻                                                         | 0.2%         | 0.4%        |
| 食欲下降                                                       | 0.2%         | 0.2%        |
| 营养及代谢                                                      |              |             |
| 2型糖尿病                                                      | 0.2%         | 0.0%        |
| 体重下降                                                       | 0.2%         | 0.2%        |
| 神经系统                                                       |              |             |
| 头晕                                                         | 0.9%         | 1.2%        |
| 睡眠障碍                                                       | 0.3%         | 0.2%        |

表2.甘露特钠胶囊用于阿尔茨海默病患者的临床试验中受试者发生的实验室化验异常

| 不良反应名称                                                  | 甘露特钠组(n=577) | 安慰剂组(n=495) |
|---------------------------------------------------------|--------------|-------------|
| <b>常见(<math>1\% \sim 10\%</math>,含<math>1\%</math>)</b> |              |             |
| 烦躁                                                      | 0.3%         | 0.0%        |
| 嗜睡                                                      | 0.2%         | 0.6%        |
| 头痛                                                      | 0.2%         | 0.4%        |
| 癫痫                                                      | 0.2%         | 0.0%        |
| 肌无力                                                     | 0.2%         | 0.2%        |
| 震颤                                                      | 0.2%         | 0.0%        |
| 头部不适                                                    | 0.2%         | 0.0%        |
| <b>感染</b>                                               |              |             |
| 尿路感染                                                    | 0.7%         | 0.6%        |
| 肺部感染                                                    | 0.2%         | 0.0%        |
| 泌尿系统                                                    |              |             |
| 蛋白尿                                                     | 0.5%         | 0.2%        |
| 结晶尿                                                     | 0.3%         | 0.2%        |
| 耳部及迷路                                                   |              |             |
| 听觉减退                                                    | 0.2%         | 0.2%        |
| 眩晕                                                      | 0.2%         | 0.0%        |
| 皮肤及皮下组织                                                 |              |             |
| 瘙痒                                                      | 0.3%         | 0.2%        |
| 皮疹                                                      | 0.2%         | 0.8%        |
| 生殖系统及乳腺                                                 |              |             |
| 乳腺增生                                                    | 0.2%         | 0.2%        |
| 呼吸系统、胸及纵膈                                               |              |             |
| 鼻塞                                                      | 0.2%         | 0.0%        |
| 咽喉不适                                                    | 0.2%         | 0.2%        |
| 全身和给药部位                                                 |              |             |
| 外周水肿                                                    | 0.2%         | 0.2%        |

| 不良反应名称                                                  | 甘露特钠组(n=577) | 安慰剂组(n=495) |
|---------------------------------------------------------|--------------|-------------|
| <b>常见(<math>1\% \sim 10\%</math>,含<math>1\%</math>)</b> |              |             |
| 肝胆系统                                                    |              |             |
| 丙氨酸氨基转移酶升高                                              | 1.9%         | 0.4%        |
| 天门冬氨酸氨基转移酶升高                                            | 1.7%         | 0.8%        |
| γ-谷氨酰转氨酶升高                                              | 0.7%         | 0.4%        |
| 胆红素升高                                                   | 1.2%         | 0.2%        |
| 营养及代谢                                                   |              |             |
| 低密度脂蛋白升高                                                | 1.2%         | 1.0%        |
| 胆固醇升高                                                   | 1.2%         | 1.2%        |
| 甘油三酯升高                                                  | 0.5%         | 1.8%        |

本品治疗的患者中发生的严重不良反应为肺炎,发生1例次,发生率0.2%。  
不良反应导致3例(0.5%)接受本品治疗的患者暂停用药。导致暂停用药的不良反应包括:头晕(1例,0.2%)、癫痫发作(1例,0.2%)、胃炎(1例,0.2%)。  
不良反应导致7例(1.2%)接受本品治疗的患者终止治疗。导致终止治疗的不良反应包括:血小板计数减少(1例,0.2%)、2型糖尿病(1例,0.2%)、反酸(1例,0.2%)、肝功能异常(2例,0.3%)、急躁(1例,0.2%)、皮疹(1例,0.2%)。

### 【禁忌】

对本品主要成份或辅料过敏者禁用。

### 【注意事项】

- 本品应由在阿尔茨海默病的诊断和治疗方面有经验的医师开具处方并指导患者使用。
- 患者应有可靠的照料者并且能够经常监控患者的服药情况。
- 本品的临床安全性和有效性证据来自最长36周的随机对照临床试验。若患者需更长时间的治疗,医师需按照临床诊疗指南的建议对患者继续服用本品的获益与风险进行重新评估。在获益明显并且患者能够耐受的情况下,可以考虑继续维持本品治疗;反之,应考虑终止本品治疗。
- 本品尚未开展用于其他类型的痴呆或记忆损伤的研究,对于其他类型的痴呆或记忆损伤(例如与年龄相关的认知功能减退)患者应用甘露特钠胶囊的疗效还未进行全面观察。
- 心血管系统:本品III期临床试验随机的818例受试者中,共78例受试者在试验过程中发生了一过性QT/QTc间期延长,其中本品组38例,安慰剂组40例。虽然尚未观察到与本品机制相关的明确的心血管风险,但由于目前使用本品的人数有限,患者服药时如有心血管系统异常,请及时就医。

- 免疫系统:本品可能具有一定的免疫调节作用,对于正在使用免疫制剂的患者,可能会影响免疫制剂的疗效。在本品III期临床试验的受试者中,免疫炎症相关不良事件(包括根据MedDRA分类的免疫系统疾病、感染及侵袭性疾病等)在两组间的发生率无明显差异。在本品III期临床试验中,有0.3%(2/577例)接受本品治疗的患者出现自身免疫性脑干脑炎,尽管经研究者判断与药物可能无关,但仍建议服用本品治疗的患者注意脑炎相关风险。
- 消化系统:本品可能通过重塑肠道菌群发挥治疗作用,与其他改变肠道菌群的药物(如抗生素或其他可能导致肠道菌群失衡的药物)合用,可能会影响本品疗效。
- 对驾驶及操作机器能力的影响:痴呆可能会影响驾驶或操作机器的能力。本品临床试验中,有患者出现头晕、嗜睡、肌无力的报告。对服用本品的患者,医师应常规评估其驾驶汽车或操作复杂机器的能力。
- 与胆碱能药物合用:目前尚无本品与乙酰胆碱酯酶抑制剂、胆碱能激动剂或抑制剂合用的研究资料。

### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

#### 妊娠期

目前尚无本品用于妊娠妇女的研究资料。虽然动物试验中未发现本品有生殖毒性,但除非明确需要,并权衡获益与风险,否则在妊娠期不应服用本品。

#### 哺乳期

目前尚无本品用于哺乳期妇女的研究资料。本品能够从哺乳期大鼠的乳汁中泌出,因此哺乳期妇女应慎用。

#### 生育力

目前尚无本品对人类生育力影响的研究资料。

### 【儿童用药】

尚无本品用于儿童和青少年的研究资料。

### 【老年人用药】

参见【用法用量】。

### 【药物相互作用】

目前尚未开展人体药物相互作用研究。体外试验显示:甘露特钠对CYP450酶(CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4)无抑制作用,对CYP450酶(CYP1A2、2B6、3A4)无诱导作用。甘露特钠不是OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、P-gp和BCRP的底物。甘露特钠对OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OAT1、OAT3、OCT2、P-gp和BCRP无抑制作用。

### 【药物过量】

从临床试验中获得的药物过量经验有限。健康青年受试者单次给药1500 mg及连续5天给药(1500 mg/天)安全耐受。一旦发生药物过量,应立即停药就医。

### 【临床试验】

本品在轻度至中度阿尔茨海默病患者中完成了一项多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照、给药期36周的III期临床试验。试验中,本品组给药方案为450 mg/次,每天两次(日剂量为900 mg/天),持续给药36周。主要疗效指标是患者认知功能量表(ADAS-Cog)评分的变化,次要疗效指标包括整体状态(CIBIC-Plus)、日常生活活动能力(ADCS-ADL)和神经精神症状(NPI)的变化。试验共随机了中国34个研究中心的818名轻度至中度阿尔茨海默病患者(女性57.2%;平均年龄70岁)。其中,有678名受试者完成试验(本品组334名,安慰剂组344名)。本品组患者的认知功能改善显著优于安慰剂组,从服药4周起可见改善,组间平均差值为0.62,  $P < 0.05$ ;36周末改善更为显著,组间平均差值为2.54,  $P < 0.0001$ 。

### 【药理毒理】

#### 药理作用

动物试验结果显示,甘露特钠对β淀粉样蛋白(Aβ)、D-半乳糖所致记忆障碍模型小鼠、东莨菪碱所致记忆障碍模型大鼠的学习记忆有改善作用。

甘露特钠用于阿尔茨海默病的作用机制尚不明确。

采用神经炎症期(7月龄)的5X FAD转基因小鼠连续一个月经口给予甘露特钠100mg/kg,可见肠道菌群改变,肠道黏膜固有层淋巴细胞Th1比例、脑内和外周血Th1细胞比例降低,脑内淀粉样蛋白(Aβ)沉积和Tau蛋白磷酸化水平减少。

#### 毒理研究

##### 遗传毒性

甘露特钠Ames试验、体外中国仓鼠肺成纤维细胞染色体畸变试验和小鼠体内骨髓微核试验结果为阴性。

##### 生殖毒性

大鼠生育力和早期胚胎发育毒性试验中,雄鼠于交配前4周至交配成功、雌鼠于交配前2周至妊娠第6天经口给予甘露特钠300、1000、3000mg/kg,对雌性和雄性生育力、早期胚胎发育未见影响。

胚胎-胎仔发育毒性试验中,大鼠于妊娠第6天至第15天经口给予甘露特钠120、480、1920mg/kg,免于妊娠第6天至第18天经口给予甘露特钠120、400、1200 mg/kg,未见致畸性和对胚胎-胎仔发育的影响。

大鼠围产期毒性试验中,大鼠于妊娠第6天至哺乳期第21天经口给予甘露特钠300、1000、3000mg/kg,对F0代母鼠的分娩、哺乳和F1代仔鼠生长发育、神经行为发育及生殖能力及F2代仔鼠存活未见明显影响。

##### 致癌性

Tg.rasH2转基因小鼠经口给药26周致癌性试验中,甘露特钠在给药剂量为0、300、1000、3000 mg/kg时,脾脏血管肉瘤发生率呈剂量相关性增加(发生率分别为0/50、1/50、2/50、5/50),该结果与人的相关性尚不明确。

大鼠2年致癌性试验中,SD大鼠经口给予甘露特钠300、1000、3000mg/kg,未见受试物相关的肿瘤发生率升高。

### 【药代动力学】

#### 吸收

甘露特钠胶囊口服生物利用度低。食物对甘露特钠的吸收无显著影响。

健康受试者口服甘露特钠胶囊450 mg、600 mg和750 mg,血浆中甘露特钠达峰时间为2.6~5.4小时,  $C_{max}$ 分别为:96.6±44.4 ng/mL,122.7±72.3 ng/mL,112.7±55.9 ng/mL;  $AUC_{0-24}$ 分别为:1992.1±2055.7 ng·h/mL,1607.4±808.0 ng·h/mL,2252.4±1712.4 ng·h/mL。甘露特钠半衰期约为11~22小时。

#### 分布

健康受试者单次口服450 mg、600 mg和750 mg甘露特钠胶囊后,甘露特钠表观分布容积约为6142.7~9608.7L。

#### 代谢

尚无人体代谢物研究数据。

#### 排泄

排泄途径尚不十分明确。健康受试者单次口服甘露特钠胶囊(450mg~750mg),甘露特钠表观清除率约为405.7~482.3 L/h。连续给药5天(Bid),甘露特钠表观清除率约为117.4~158.0 L/h,蓄积因子约为2.1~2.6。

#### 特殊人群

尚未针对特殊人群(如肝肾功能不全)进行药代动力学研究。

### 【贮藏】

在25℃以下密封保存。

### 【包装】

铝塑铝包装。

14粒/板,3板/盒。

### 【有效期】

24个月。

### 【执行标准】

YBH02262019

### 【批准文号】

国药准字H20190031

### 【生产企业】

上市许可持有人:绿谷(上海)医药科技有限公司  
注册地址:中国(上海)自由贸易试验区牛轭路393.421号6幢102部位203室  
邮政编码:201203  
电话号码:4008678686  
网 址:www.greenvalleypharma.com  
生产企业:上海绿谷制药有限公司  
生产地址:上海市青浦区汇金路886号  
邮政编码:201707  
电话号码:021-69219666

