

核准日期：2024 年 07 月 30 日

修改日期：2024 年 08 月 08 日 2024 年 09 月 25 日

2024 年 09 月 06 日

安孟德®



琥珀酸呋罗曲坦片说明书

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：琥珀酸呋罗曲坦片

英文名称：Frovatriptan succinate Tablets

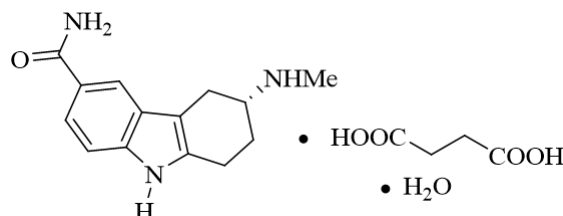
汉语拼音：Huposuan fuluoqutan Pian

【成份】

本品活性成份为琥珀酸呋罗曲坦。

化学名称：R-(+)-3-甲胺基-6-氨甲酰基-1, 2, 3, 4-四氢呋唑琥珀酸盐一水合物。

化学结构式：



分子式： $C_{14}H_{17}N_3O \cdot C_4H_6O_4 \cdot H_2O$

分子量：379.4

辅料：乳糖一水合物、微晶纤维素、二氧化硅、羧甲淀粉钠、硬脂酸镁、薄膜包衣预混剂（胃溶型）。

【性状】 本品为薄膜衣片，除去包衣后显白色或类白色。

【适应症】 用于成人有或无先兆性偏头痛急性发作的治疗。

本品不可用于预防偏头痛发作。

【规格】 2.5mg（按 $C_{14}H_{17}N_3O$ 计）

【用法用量】 本品可餐后或空腹服用，用水整片吞服。应在偏头痛发作时应尽快服用本品，但在偏头痛发作后期服用也有效。在先兆期服用本品的安全性和有效性尚未确定。

推荐剂量为2.5mg。

如果首次用药后症状没有缓解，则不应在同一次发作时再次用药。可以在下次发作时服用本品2.5mg。

如果首次用药症状缓解后复发，则可以服用第二剂，但是两次用药应间隔至少2小时。

每天用药总剂量不应超过5mg。

【不良反应】 呋罗曲坦片临床试验期间，最常见的不良反应（<10%）包括头晕、疲劳、感觉异常、头痛和血管潮红。报告的不良反应多数为短暂的、轻度到中度的不良反应，可自发性缓解。部分不良反应的症状可能源于偏头痛发作。

表 1. 呋罗曲坦片临床试验期间报告的不良反应

器官系统分类	常见 (≥1/100, <1/10)	偶 见 (≥1/1000 , <1/100)	罕见 (≥1/10000, <1/1000)	未知 (频率无法根据 可用数据进行估算)
血液及淋巴系统 疾病			淋巴结病	
免疫系统疾病				超敏反应 (包括皮肤 症状、血管性水肿和 过敏反应)
代谢及营养类疾 病		脱水	低血糖	
精神病类		焦虑、失眠、意识模糊、 紧张、激越、抑郁、人 格解体	噩梦、人格障碍	
各类神经系统疾 病	头晕、感觉异常、 头痛、嗜睡、感觉 迟钝、感觉减退	味觉异常、震颤、注意 障碍、嗜睡、感觉过敏、 镇静、眩晕、肌肉不自 主收缩	健忘、张力亢进、 张力减退、反射 减退、运动失调	
眼器官疾病	视力障碍	眼痛、眼刺激、畏光	夜盲	
耳及迷路类疾病		耳鸣、耳痛	耳不适、听力障 碍、耳瘙痒、听 觉过敏	
心脏器官疾病		心悸、心动过速	心动过缓	心肌梗死、冠状动脉 痉挛
血管与淋巴管类 疾病	潮热	四肢发冷、高血压		
呼吸系统、胸及纵 隔疾病	咽喉紧缩感	鼻炎、鼻窦炎、咽喉疼 痛	鼻衄、呃逆、过 度通气、呼吸系 统疾病、咽喉刺 激	
胃肠系统疾病	恶心、口干、消化 不良、腹痛	腹泻、吞咽困难、肠胃 气胀、胃部不适、腹胀	便秘、嗝气、胃 食管反流病、肠 易激综合症、唇 肿胀、唇痛、食 管痉挛、口腔粘 膜起疱、消化性 溃疡、唾液腺疼 痛、口腔黏膜炎、 牙痛	
皮肤及皮下组织 类疾病	多汗	瘙痒症	红斑、毛发直立、 紫癜、荨麻疹	
各种肌肉骨骼及 结缔组织疾病		肌肉僵硬、肌肉骨骼疼 痛、肢体疼痛、背疼、 关节痛		
肾脏及泌尿系统 疾病		尿频、多尿症	夜尿症、肾疼痛	
生殖系统及乳腺 疾病			乳房压痛	

全身性疾病及给药部位各种反应	疲劳、胸部不适	胸痛、热感、体温异常、疼痛、无力、口干、精神萎靡、精力增加、不适	发热	
各类检查			血胆红素增加、血钙降低、尿液分析异常	
各类损伤、中毒及手术并发症			咬伤	

【禁忌】

下列情况禁止使用本品：

- 对呋罗曲坦或本品任何辅料过敏；
- 心肌梗死、缺血性心脏病、冠状动脉痉挛（例如，Prinzmetal 心绞痛）、外周血管疾病病史，以及出现与缺血性心脏病相符的症状或体征；
- Wolff-Parkinson-White 综合征或与其他心脏旁路传导通障碍的心律失常；
- 脑卒中、短暂性脑缺血发作（TIA）以及偏瘫型、基底型或眼肌麻痹型偏头痛；
- 中度或重度高血压，或轻度高血压未得到控制；
- 严重肝功能损害（Child-Pugh C）；
- 缺血性肠病；
- 正在服用其他用于治疗偏头痛的药物（麦角胺和麦角胺衍生物、舒马普坦和其他 5-羟色胺受体激动剂[5-HT₁]）。

【注意事项】 仅应在已明确诊断为偏头痛的情况下使用本品。

本品不应作为偏头痛的预防药物使用。

心肌缺血、心肌梗塞和 Prinzmetal 心绞痛 本品禁用于缺血性或血管痉挛性冠状动脉疾病患者。

很少有服用琥珀酸呋罗曲坦片后数小时内发生严重心脏不良反应（包括急性心肌梗死）的报道，其中一些不良反应发生在没有已知冠状动脉疾病的患者中。在非常罕见的情况下，无潜在心血管疾病患者在服用 5HT₁ 受体激动剂时也会发生严重的心脏疾病事件。

在接受本品前，应对具有多种心血管危险因素（例如，高龄、糖尿病、高血压、吸烟或使用尼古丁替代疗法、肥胖、严重冠状动脉疾病家族史）且未使用过曲普坦类药物的患者进行心血管评估。已绝经女性或 40 岁以上男性应特别注意有无上述风险因素。但该评估可能无法识别所有心血管病患者。

如有冠状动脉疾病或冠状动脉血管痉挛的证据，禁止服用本品。如果症状提示心脏缺血，则不应再服用额外剂量的呋罗曲坦，应进行适当检查。对于具有多种心血管危险因素但心血管检查未见异常的患者，考虑在医疗监测下给予首剂本品，并在给药后立即进行心电图（ECG）。此类患者需要长期间歇性使用本品的需定期接受心血管检查评估。

心律失常 使用 5-HT₁ 激动剂后的几小时内，曾报道过危及生命心律失常，包括导致死亡的室性心动过速和室颤。如果出现这些情况，请停止使用本品。Wolff-Parkinson-White 综合征或伴有其他心脏旁路传导通障碍的心律失常患者禁止使用本品。

胸部、喉咙、颈部和下巴疼痛/紧绷感/压力 据报道，在接受琥珀酸呋罗曲坦片治疗后，部分患者会出现胸部、喉咙、颈部和下巴疼痛、紧绷、压力和沉重的感觉，这些感觉通常不是源于心脏。然而，如果患者有较高的心脏疾病风险，请及时进行心脏功能评估。患有 CAD 和 Prinzmetal 心绞痛的患者禁用本品。

有心血管疾病风险的患者，如出现以下情况，立即停止用药并联系医生：

胸部压迫感或疼痛、呼吸急促和/或手臂、背部、肩部、颈部、颌部或上腹部疼痛或不适，这些可能是心脏病发作的症状。

脑血管事件 接受 5-HT₁ 激动剂治疗的患者中，已有脑出血、蛛网膜下腔出血和其他脑血管事件的报道，有些事件甚至导致死亡。许多情况下，脑血管事件可能是原发性的，患者可能错误地认为脑血管疾病发作前所经历的症状是偏头痛发作，而错误的服用了 5-HT₁ 激动剂。对于既往未诊断为偏头痛和出现非典型症状的偏头痛患者，在治疗头痛发作前，需要排除其他潜在的严重神经系统疾病。

应注意偏头痛患者出现某些脑血管事件的风险可能会增加（如中风或短暂性脑缺血发作）。

其他血管痉挛反应 本品可引起非冠脉血管痉挛反应，如外周血管缺血、消化道血管缺血梗塞（表现为腹痛、血性腹泻）、脾梗塞、雷诺综合征等。使用任何 5-HT₁ 激动剂后提示有血管痉挛反应症状或体征的患者，在使用本品前应排除血管痉挛反应。

曾有使用 5-HT₁ 激动剂导致短暂性和永久性失明以及显著部分视力丧失的报告。由于视觉障碍可能是偏头痛发作的一部分，因此尚未明确确定这些事件与使用 5-HT₁ 激动剂之间的因果关系。

药物过度使用性头痛 过度使用急性偏头痛药物（例如，麦角胺、曲坦类药物、阿片类药物或这些药物的组合）可能会导致头痛加重（药物过度使用性头痛，MOH），可表现为偏头痛样日常头痛或发作频率显著增加。经常使用治疗头痛药物，但仍经常或每天头痛，应考虑 MOH 的可能。如果遇到或怀疑出现这种情况，应寻求医疗建议并停止治疗。

服用本品时，不要超过【用法用量】推荐剂量。

建议在服用本品 24 小时后再服用麦角胺类药物，在服用含麦角胺的制剂后至少应间隔 24 小时才能服用本品（见【药物相互作用】）。

5-羟色胺综合征 使用本品可能发生 5-羟色胺综合征，特别是在与选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂（SSRIs）、5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂（SNRIs）、三环抗抑郁药（TCAs）和单胺氧化酶（MAO）抑制剂共同给药期间。症状可能包括精神状态变化（例如，激越、幻觉、昏迷）、自主神经不稳定（例如，心动过速、血压不稳定、体温过高）、神经肌肉异常（例如，反射亢进、不协调）和/或胃肠道症状（例如，恶心、呕吐、腹泻），症状发作通常发生在接受新剂量或更大剂量的血清素药物后的几分钟到几小时内。5-羟色胺综合征可能危及生命。

增高血压 在极少数情况下，接受 5-HT₁ 激动剂治疗的患者（包括无高血压病史的患者）曾报告血压显著升高，包括伴有器官系统急性损伤的高血压危象。接受本品治疗的患者应监测血压。本品禁用于未控制高血压的患者。

过敏反应 有报道称，接受琥珀酸呋罗曲坦片治疗的患者出现过敏反应和血管性水肿。这种反应可能危及生命或致命。一般来说，对药物过敏反应更可能发生在对多种过敏原有敏感史的患者。

应了解过敏反应的早期症状和体征，包括皮肤状况、血管性水肿和过敏性休克。如出现以下

症状，请立即停止用药并联系医生：出现全身性皮疹和瘙痒、突发性肿胀（尤其唇周、眼周或舌上），可能突然出现呼吸困难、心率加快和心悸。这些均为全身过敏反应的症状和体征。

对驾驶和操纵器械的影响 服用本品和偏头痛发作均可能引起头晕、嗜睡，不推荐在偏头痛发作期间或服用呋罗曲坦片后从事驾驶或操纵器械等。

已知辅料的影响 本品含有乳糖。患有半乳糖不耐受、总乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收不良等罕见遗传病的患者不应服用本品。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠 尚无关于孕妇使用琥珀酸呋罗曲坦片相关的发育风险的数据。在动物研究中，当以大于临床使用的剂量给予妊娠大鼠和兔时，会产生发育毒性（胚胎-胎仔致死、胎仔异常和胚胎-胎仔生长减慢）。

除非另有医嘱，否则不推荐在怀孕期间和未采取避孕措施的育龄女性使用本品。

与疾病相关的母亲和/或胚胎/胎儿风险 已发表的数据表明，患有偏头痛的女性在怀孕期间患先兆子痫的风险可能会增加。

哺乳 呋罗曲坦和/或其代谢物在哺乳期妇女母乳中的排泄情况尚不明确。

呋罗曲坦和/或其代谢物在哺乳期大鼠的乳汁中排泄，乳汁中的最大浓度比血液中的最大浓度高 4 倍。不排除对新生儿/母乳喂养婴儿的风险。

除非另有医嘱，否则不推荐在哺乳期使用本品。

任何情况下，服用本品后 24 小时内不应哺乳。应丢弃在此期间收集的乳汁。

【儿童用药】 儿科患者的安全性和有效性尚未确定。不建议 18 岁以下患者使用本品。

【老年用药】 65 岁以上患者的用药安全性和有效性数据有限，不推荐老年患者使用本品。

【药物相互作用】

合用禁忌

麦角胺、麦角胺衍生物（包括美西麦角）、舒马普坦以及其它 5-HT₁ 受体激动剂 在同一发作期合用可增加高血压、冠状动脉血管收缩的风险。这些药物作用可能是叠加的，禁止在 24 小时内同时服用本品和上述药物。

不建议合用

单胺氧化酶抑制剂 本品虽然不经 MAO-A 代谢，但不排除发生 5-羟色胺综合征或高血压的风险，不建议与单胺氧化酶抑制剂（MAOI）类药物（苯乙肼、异卡波肼、反苯环丙胺、吗氯贝胺）同时服用。

谨慎合用

血清素抗抑郁药 存在高血压、冠状动脉收缩或 5-羟色胺综合征的潜在风险。

甲基麦角新碱 有高血压、冠状动脉收缩的风险。

氟伏沙明 氟伏沙明是细胞色素 CYP1A2 的强效抑制剂，已证实可使呋罗曲坦血药浓度提高 27%-49%。

口服避孕药 在服用口服避孕药的女性中呋罗曲坦的血药浓度比未服用口服避孕药的女性高 30%。尚无不良事件发生率增加的报告。

金丝桃属植物（贯叶连翘） 与其他曲坦类药物一样，发生 5-羟色胺综合征的风险增加。

普萘洛尔 按 2.5mg 剂量服用呋罗曲坦的同时服用普萘洛尔，则男性患者的 AUC 和 C_{max} 分别

提高了 60%和 23%，女性患者的 AUC 和 $C_{\max}$ 分别提高了 29%和 16%。女性患者服用呋罗曲坦的 $t_{\max}$ 和半衰期略长一些，但同时使用普萘洛尔并不影响。

【药物过量】 用药过量的症状包括头晕、嗜睡、呕吐、不适、心率减慢等。呋罗曲坦片剂用药过量的数据有限。如果不慎服用过量本品，请立即到医院就诊。

呋罗曲坦没有特异性解毒剂。消除半衰期约为 26 小时。尚不清楚血液透析或腹膜透析对呋罗曲坦血清浓度的影响。

如果过量服用本品，应密切监测患者至少 48 小时，并给予任何必要的支持治疗。

【临床药理】

药代动力学

吸收 健康受试者单次口服 2.5mg 呋罗曲坦后，全血测定的呋罗曲坦平均最大血药浓度 ($C_{\max}$) 达峰时间为 2~4 小时，男性为 4.2 ng/mL，女性为 7.0 ng/mL。男性和女性平均曲线下面积 (AUC) 分别为 42.9 和 94.0 ng.h/mL。

男性口服生物利用度为 22%，女性为 30%。呋罗曲坦在健康受试者和偏头痛患者中的药代动力学相同，在偏头痛发作期间和偏头痛发作之间，患者的药代动力学参数无差异。

在临床试验中使用的剂量范围内 (1 mg 至 40 mg) 呋罗曲坦通常表现出线性药代动力学特性。食物对呋罗曲坦的生物利用度无明显影响，但会略微延迟达峰时间 ($t_{\max}$) 约 1 小时。

分布 静脉注射 0.8mg 后，呋罗曲坦稳态分布量男性为 4.2 L/kg，女性为 3.0 L/kg。

呋罗曲坦的血浆蛋白结合率较低 (约 15%)。稳态下与红细胞的可逆结合率约为 60%，男女之间无差异。血液：稳态下血浆比约为 2:1。

代谢 健康受试者口服 2.5 mg 放射性标记呋罗曲坦后，32%的药物经尿液排出，62%经粪便排出。尿液中排出的放射性标记化合物包括呋罗曲坦原形药物、羟基呋罗曲坦、N-去甲基 N-乙酰基呋罗曲坦、N-去甲基 N-乙酰基羟基呋罗曲坦和 N-去甲基呋罗曲坦以及其他少量代谢物。N-去甲基呋罗曲坦对 5-HT₁ 受体的亲和力比呋罗曲坦低约 3 倍。N-去甲基 N-乙酰基呋罗曲坦对 5-HT₁ 受体的亲和力可忽略不计。其他代谢物的活性尚未研究。

体外研究结果表明呋罗曲坦主要通过细胞色素 P450 1A2 代谢。呋罗曲坦在体外不抑制或诱导细胞色素 CYP1A2。

呋罗曲坦不是单胺氧化酶 (MAO) 或细胞色素 P450 同工酶的抑制剂，因此几乎没有药物相互作用的可能性。

呋罗曲坦不是单胺氧化酶的作用物。

清除 呋罗曲坦的清除是双相的，主要分布阶段在 2 至 6 小时之间。男性和女性的平均总清除率分别为 216 和 132 mL/min。男性的肾脏清除率是总清除率的 38% (82 mL/min)，女性是 49% (65 mL/min)。不论性别，终末消除半衰期约为 26 小时，而终末消除半衰期在约 12 小时后占主导地位。

性别 男性受试者的 AUC 和 $C_{\max}$ 比女性受试者低 (约 50%)。部分是由于同时使用口服避孕药所致。根据 2.5 mg 呋罗曲坦的临床有效性和安全性数据，无需根据性别调整剂量。

老年人 与年轻受试者 (18-37 岁) 相比，健康老年受试者 (65-77 岁) 男性 AUC 增加 73%，女性增加 22%。两类人群的 $t_{\max}$ 或 $t_{1/2}$ 无差别。

肾功能损害 与健康受试者相比，有肾功能损害 (肌酐清除率 16-73 mL/min) 的男性和女性受

试者的呋罗曲坦全身暴露量和消除半衰期无明显差异。

肝功能损害 44 至 57 岁有轻中度肝功能损害（Child-Pugh A 级和 B 级）的男性和女性受试者口服呋罗曲坦后，血液中呋罗曲坦的平均血药浓度仍在健康年轻人和老年人的观察范围内。尚未对严重肝功能损害者使用呋罗曲坦开展研究。

【药理毒理】

药理作用 呋罗曲坦以高亲和力与 5-HT_{1B/1D} 受体结合。其治疗活性被认为是由于 5-HT_{1B/1D} 受体对颅内血管（包括动静脉吻合）和三叉神经系统的感觉神经的激动作用，导致颅血管收缩和抑制促炎神经肽释放。

毒理研究

遗传毒性 在不存在代谢活化的情况下，呋罗曲坦体外可引起人淋巴细胞染色体断裂。在细菌回复突变试验（Ames 试验）中，呋罗曲坦在不存在代谢激活的情况下可见疑似阳性反应。呋罗曲坦在体外小鼠淋巴瘤 tk 试验和体内小鼠骨髓微核试验中均为阴性。

生殖毒性 雄性和雌性大鼠在交配前和交配期间以及雌性大鼠着床前经口给予呋罗曲坦，剂量分别为 100、500 和 1000mg/kg/天[按体表面积折算，相当于人最大推荐剂量（MRHD）7.5 mg/天的约 130、650 和 1300 倍]。在所有剂量下，与对照动物相比，配对第一天交配的雌性动物数量都有所增加。这与发情周期的延长同时发生。此外，雌性的平均黄体数量减少，因此每窝活胎数量减少，提示排卵功能部分受损。未见其他与生育相关的影响。

妊娠大鼠在器官发生期经口给予呋罗曲坦（剂量为 100、500 或 1000 mg/kg/天）时，高剂量下观察到胚胎-胎仔死亡率增加，胎仔畸形发生率增加；在所有剂量下都观察到胎仔体重下降及与生长障碍相关的胎仔结构改变发生率增加。大鼠胚胎-胎仔发育毒性的最低效应剂量（100 mg/kg/天）约为 MRHD 的 130 倍（按体表面积折算）。

妊娠兔在器官发生期经口给予呋罗曲坦（剂量为 5、20 或 80 mg/kg/天）时，中、高剂量下可见胚胎-胎仔死亡率增加。兔胚胎-胎仔发育试验的无毒性反应剂量（5 mg/kg/天）约为 MRHD 的 13 倍（按体表面积折算）。

雌性大鼠在整个妊娠期和哺乳期经口给予呋罗曲坦（100、500 或 1000 mg/kg/天），高剂量下可见胚胎-胎仔死亡率增加。大鼠围产期发育试验的无毒性反应剂量（500 mg/kg/天）约为 MRHD 的 650 倍（按体表面积折算）。

致癌性 分别在一项为期 84 周的小鼠研究（4、13 和 40 mg/kg/天）、一项为期 104 周的大鼠研究（8.5、27 和 85 mg/kg/天）和一项为期 26 周的 p53（+/-）转基因小鼠研究（20、62.5、200 和 400 mg/kg/天）中考察了呋罗曲坦的经口给药潜在致癌性。

84 周的小鼠研究和雌性大鼠中未达到最大耐受剂量，但研究的最高剂量下血浆暴露量高于人体在 7.5 mg/天的 MRHD 下的暴露水平。在 84 周的小鼠研究中，血浆暴露量（AUC）达人体 MRHD 剂量下暴露量 140 倍的给药剂量下，未见肿瘤发生率增加。在大鼠研究中，仅在 85 mg/kg/天的剂量下，观察到雄性大鼠垂体腺瘤的发病率在统计学上显著增加，该剂量下 AUC 相当于 MRHD 时人血浆 AUC 的 250 倍。在为期 26 周的 p53（+/-）转基因小鼠研究中，200 和 400 mg/kg/天的剂量下可见雌性皮下肉瘤的发病率增加。这些肉瘤与皮下植入的动物识别应答有关，被认为与人类无关。在所有剂量下，未见其他肿瘤发生率的增加。

【贮藏】 密封，不超过 30℃ 保存。

【包装】铝塑包装（药用铝箔+聚氯乙烯固体药用硬片），外套聚酯/铝/聚乙烯药用复合膜袋。
10片/板，1板/袋，1袋/盒；4片/板，1板/袋，1袋/盒。

【有效期】36个月

【执行标准】YBH16972024

【批准文号】国药准字H20244535

【上市许可持有人】名称：青岛国信制药有限公司

注册地址：青岛经济技术开发区团结路 3601 号

【生产企业】企业名称：青岛国信制药有限公司

生产地址：青岛经济技术开发区团结路 3601 号

邮政编码：266426

电话号码：400-080-0001

网 址：www.zy.qdgxjt.com

邮 箱：gxxy@qdgxjt.com