



核准日期: 2018年11月21日

### 拉考沙胺片说明书

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: 拉考沙胺片

商品名称: 维迈特® (英文: VIMPAT®)

英文名称: Lacosamide Tablets

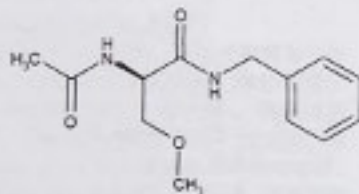
汉语拼音: Lakaosha'an Pian

#### 【成份】

本品主要成份为拉考沙胺。

化学名称: (R)-2-(乙酰氨基)-N-苯甲基-3-甲氧基丙酰胺

化学结构式:



分子式:  $C_{13}H_{19}N_2O_3$

分子量: 250.30

#### 【性状】

本品为薄膜衣片, 除去包衣后呈白色至类白色。

#### 【适应症】

本品适用于16岁及以上癫痫患者部分性发作的联合治疗。

#### 【规格】

50mg, 100mg, 150mg 和 200mg

#### 【用法用量】

推荐剂量

本品须每日服用二次(通常为早上一次, 晚上一次), 推荐起始剂量为每次50mg, 每日二次, 一周后应增加至每次100mg, 每日二次的初始治疗剂量。

本品治疗的起始剂量也可以为200mg单次负荷剂量, 约12小时后采用每次100mg, 每日二次(200mg/日)维持剂量方案。当医生确定需要迅速达到拉考沙胺稳态血药浓度及疗效时, 可以给予患者负荷剂量。考虑到中枢神经系统不良反应发生率可能升高, 应在医学监督下进行负荷剂量给药(参见【不良反应】)。尚未研究负荷剂量用于急性时的情况, 如癫痫持续状态。

基于疗效和耐受性, 可每周增加维持剂量, 每次增加50mg, 每日二次(每周增加100mg), 直至增至最高推荐日剂量400mg(每次200mg, 每日二次)。如果漏服一次剂量的拉考沙胺, 患者应立即补服, 然后按时服用下一次的剂量。如果患者在下一剂量应服时间的6小时内发现漏服, 则无需补服, 只需按时服用下一次拉考沙胺即可。患者不应服用双倍剂量。

根据目前的临床实践, 如果须停用拉考沙胺, 则建议逐渐停药(例如, 按200mg/周逐渐降低日剂量)。

#### 特殊人群用药

##### 肾功能受损

轻度和中度肾功能受损( $CL_{CR} > 30$ ml/分钟)患者不需要调整剂量。轻度或中度肾功能受损患者, 可考虑接受200mg负荷剂量, 但进一步剂量调整(每日 $> 200$ mg)时应谨慎。重度肾功能受损患者( $CL_{CR} < 30$ ml/分钟)及终末期肾病患者, 推荐的最高维持剂量为250mg/日, 调整这些患者的剂量时应谨慎。如果有负荷剂量指征, 应使用100mg起始剂量,

然后使用第一周每次50mg, 每日二次给药方案。需要血液透析的患者, 建议在血液透析结束后直接补充不超过50%的分次日剂量。用于终末期肾病患者时应谨慎, 因为相关临床经验很少, 且可能会出现代谢产物(具有未知的药理学活性)蓄积。

##### 肝功能受损

轻至中度肝功能受损患者的最高推荐剂量为300mg/日, 肝功能受损患者的剂量调整应谨慎。对于合并存在肾功能受损的患者, 调整剂量时应谨慎。未在重度肝功能受损患者中评价拉考沙胺的药代动力学(参见【药代动力学】), 不建议本品用于重度肝功能受损患者。

##### 服用方法

口服, 本品与或不与食物同服均可。

#### 【不良反应】

##### 安全性特征概述

根据在1308例癫痫部分性发作患者中开展的联合治疗安慰剂对照临床试验的汇总分析结果, 在随机分配接受本品或安慰剂的患者中, 分别有61.9%和35.2%的患者报告了至少1例不良反应。本品治疗组最常报告的不良反应( $> 10\%$ )为头晕、头痛、恶心和复视。这些反应通常为轻至中度, 一些反应与剂量相关, 减少剂量后能够缓解。中枢神经系统和胃肠道不良反应的发生率和严重程度通常随时间延长而下降。在所有对照研究中, 随机分配接受本品的患者出现不良反应导致的停药率为12.2%。随机分配接受安慰剂的患者为1.6%。导致停止本品治疗的最常见不良反应为头晕。

在给予负荷剂量后, 头晕等中枢神经系统不良反应的发生率可能升高。

基于对拉考沙胺与卡马西平缓释剂进行比较的非劣效单药治疗临床试验数据的分析, 拉考沙胺的最常报告

的不良反应( $> 10\%$ )为头痛和头晕。接受拉考沙胺治疗的患者中的因不良反应导致的停药率为10.6%而接受卡马西平缓释剂治疗的患者中因不良反应导致的停药率为15.6%。

##### 不良反应列表

下表列出了临床试验及上市后使用经验中报告的不良反应发生率。发生率定义如下: 非常常见( $\geq 1/10$ ), 常见( $\geq 1/100$ 至 $< 1/10$ ), 不常见( $\geq 1/1000$ 至 $< 1/100$ ), 未知(根据可获得的数据, 无法估计发生率)。在每个发生率组内, 不良反应按严重性降序列出。

系统器官分类	非常常见	常见	不常见	未知
血液和淋巴系统异常				粒细胞缺乏症 <sup>(1)</sup>
免疫系统异常			药物超敏反应 <sup>(1)</sup>	药物反应伴嗜酸性粒细胞增多和系统症状 <sup>(1,2)</sup>
精神异常		抑郁 精神混乱 状态 失眠 <sup>(1)</sup>	攻击行为 <sup>(1)</sup> 恐慌 <sup>(1)</sup> 欣快情绪 <sup>(1)</sup> 精神异常 <sup>(1)</sup> 自杀企图 <sup>(1)</sup> 自杀意念 <sup>(1)</sup> 幻觉 <sup>(1)</sup>	

神经系统的异常	头晕 头痛	平衡障碍 协调性异常 记忆力障碍 认知障碍 嗜睡 震颤 眼球震颤 感觉减退 构音困难 注意力障碍 感觉异常	晕厥 <sup>(*)</sup>	焦虑 <sup>(*)</sup>
眼部异常	复视	视物模糊		
耳和迷路异常		眩晕 耳鸣		
心脏异常			房室传导阻滞 <sup>(*)</sup> 心动过缓 <sup>(*)</sup> 房颤 <sup>(*)</sup> 房扑 <sup>(*)</sup>	
消化系统异常	恶心	呕吐 便秘 胃肠胀气 消化不良 口干 腹泻		

肝脏异常			肝功能检测异常 <sup>(*)</sup> 肝酶升高 (> 2 × ULN <sup>(*)</sup> )	
皮肤和皮下组织异常	瘙痒 皮疹 <sup>(*)</sup> 荨麻疹 <sup>(*)</sup>		血管性水肿 <sup>(*)</sup> 荨麻疹 <sup>(*)</sup>	Stevens-Johnson综合征 <sup>(*)</sup> 中毒性表皮坏死松解症 <sup>(*)</sup>
肌肉骨骼和结缔组织异常		肌肉痉挛		
全身性不适和给药部位异常		步态失常 虚弱 疲乏 易怒 酒醉感		
损伤、中毒和医疗处置导致的并发症		摔倒 皮肤撕裂 挫伤		

- <sup>(\*)</sup> 上市后使用经验中报告的不良反应。  
<sup>(\*)</sup> 参见特定的不良反应描述。  
<sup>(\*)</sup> 开放性的研究中报告的不良反应。

#### 特定的不良反应描述

使用本品可引起剂量相关性PR间期延长。可能发生与PR间期延长相关的不良反应（例如房室传导阻滞、晕厥、心动过缓）。在联合治疗临床试验中，癫痫患者中报告的I度房室传导阻滞发生率不常

见。200mg、400mg和600mg本品组和安慰剂组分别为0.7%、0%、0.5%和0%。这些研究中未观察到III度或以上的房室传导阻滞。但在上市后使用经验中，报告过本品治疗后出现的II度和III度房室传导阻滞。在对拉考沙胺与卡马西平缓释剂进行比较的单药治疗临床试验中，拉考沙胺组与卡马西平组的PR间期延长程度相当。

上市后试验中，晕厥发生不常见。在接受本品（n=944）与安慰剂（n=364）治疗的癫痫患者之间，发生率无差异，分别为0.1%与0.3%。在对拉考沙胺与卡马西平缓释剂进行比较的单药治疗临床试验中，7/444例（1.6%）的拉考沙胺组患者及1/442例（0.2%）卡马西平缓释剂组患者报告晕厥。

短期临床试验中未报告房颤或房扑。但在开放性癫痫试验和上市后使用经验中报告过房颤或房扑。

#### 实验室检查异常

在本品治疗癫痫部分性发作成人患者的对照试验中，观察到肝功能检测异常，这些患者正在接受1至3种合并使用的抗癫痫药物。本品治疗组患者ALT升高至> 3XULN的发生率为0.7%（7/935），而安慰剂组为0（0/356）。

#### 多器官超敏反应

在接受某些抗癫痫药物治疗的患者中报告过多器官超敏反应（也称嗜酸性粒细胞增多和系统性症状的药物反应）。这些反应的表现各异，但一般表现为发热和皮疹，且可能伴有不同器官系统受累。如果怀疑为多器官超敏反应，应停用拉考沙胺。

#### 儿童人群

预计16-18岁青少年中的不良反应发生率、类型和严重程度与成人相同。本品在16岁以下儿童中的安全性尚不明确。

#### 老年人群

在对拉考沙胺与卡马西平缓释剂进行比较的单药治疗研究中，老年患者（≥ 65岁）与拉考沙胺相关的不良

反应类型似乎与小于65岁的患者相似。但老年患者中报告的跌倒、虚脱和晕厥发生率高于（差异≥5%）较年轻的成年患者。与较年轻成年人群相比，老年患者中最常报告的心脏相关不良反应为I度房室传导阻滞。老年患者中拉考沙胺组报告率为4.8%（3/62），而较年轻成年患者为1.6%（6/382），老年患者中拉考沙胺组因不良事件停药率为21.0%（13/62），而较年轻成年患者中为9.2%（35/382）。老年患者与较年轻成年患者之间的这些差异与阳性对照组相似。

#### 疑似不良反应的报告

在本品获得上市批准后，疑似不良反应的报告很重要。这可以持续监测本品的获益/风险比。要求医护人员通过相应的报告系统，报告疑似不良反应。

#### 【禁忌】

对本品有效成份或本品中任何辅料过敏者禁用。

已知有II度或III度房室传导阻滞者禁用。

#### 【注意事项】

##### 自杀意念和行为

在接受抗癫痫药物治疗的多种适应症的患者中，报告过自杀意念和行为。抗癫痫药物的随机、安慰剂对照试验荟萃分析也表明，自杀意念和行为的危险有小幅增加。该风险的机制不明确，且现有数据不能排除拉考沙胺增加该风险的可能。因此，应监测患者是否有自杀意念和行为的迹象，并考虑给予适当的治疗。应告知患者（及患者的照顾者），如果出现自杀意念或行为的迹象，应寻求医学建议（参见【不良反应】）。

##### 心律和心脏传导

临床研究中曾观察到使用本品后出现剂量相关的PR间期延长。本品应慎用于已知有传导问题、重度心脏疾病（例如心肌缺血或心脏衰竭）、老年或联合使用可引起PR间期延长药物的患者。

上市后使用经验中报告过III度或以上房室传导阻滞。在





本品治疗癫痫患者的安慰剂对照试验中，无房颤或房扑报告；但在开放性癫痫试验和上市后使用经验中有房颤和房扑报告（参见【不良反应】）。

应让患者认识到III度或II度以上的房室传导阻滞症状例如眩晕或晕厥或不规则、头重脚轻和昏厥感）及房颤/房扑的症状（例如心悸、脉搏快或不规则、气促）。应告知患者，如果发生这些症状，应寻求医学建议。

**头晕**  
本品治疗可引起头晕，从而可能增加意外受伤或摔倒的发生率。因此，应告知患者在熟悉本品的潜在影响之前须谨慎使用（参见【不良反应】）。

**驾驶和操作机械能力的影响**  
本品对驾驶和操作机械的能力有轻度至中度影响。本品治疗可引起头晕或视力模糊。因此，应告知患者，不要驾驶或操作其他有潜在危害的机械。

#### 孕妇及哺乳期妇女用药

##### 妊娠期

与癫痫及总体抗癫痫药物相关的风险

所有抗癫痫药物研究均表明，在接受癫痫治疗女性的子代中，畸形患病率是普通人群的二至三倍。在普通人群中的发生率约为3%。在接受治疗的人群中，观察到多种药物引起畸形增加，但目前仍不清楚治疗和/或疾病在其中的作用程度。此外，由于疾病加重对母亲和胎儿均有害，因此不应中断有效的抗癫痫药物治疗。

##### 与拉考沙胺相关的风险

本品用于孕妇的数据不充分。动物研究未提示对大鼠胎鼠兔的致畸作用。但在母体毒性剂量水平，大鼠和猕猴中观察到了胚胎毒性（参见【药理毒理】）。本品对人类的潜在风险未知。

本品不应在妊娠期使用，除非有明确需要（如果母亲的获益大于对胎儿的潜在风险）。如果女性决定怀孕，应仔细地重新评估本品的使用。

##### 哺乳期

目前拉考沙胺是否会被分泌至人乳汁中未知。不能排除对新生儿/婴儿的风险。动物研究显示，拉考沙胺会被分泌至乳汁中。作为预防措施，本品治疗期间应停止哺乳。

##### 生育能力

在大鼠中达到的血浆暴露量（AUC）约为人用最高推荐剂量（MRHD）血浆暴露量的2倍时，未观察到对雄性或雌性大鼠生育力或生殖的不良反映。

#### 【儿童用药】

本品用于治疗16岁以下儿童的安全性和有效性尚不明确。

#### 【老年用药】

老年患者（年龄超过65岁）不需要减量。本品用于老年癫痫患者的经验有限。用于老年患者时，应考虑年龄相关的肾脏清除率下降以及AUC水平升高（参见【用法用量】项下“肾功能受损”及【药代动力学】）。

#### 【药物相互作用】

本品应慎用于接受已知可引起PR间期延长药物（例如卡马西平、拉莫三唑、艾司利卡西平、普瑞巴林）治疗的患者，以及接受I类抗心律失常药物治疗的患者。然而，临床试验亚组分析未发现接受卡马西平或拉莫三唑合并给药的患者出现PR间期延长的幅度增加。

##### 体外试验数据

数据总体显示，拉考沙胺发生药物相互作用的可能性较低。多项体外研究表明，在临床试验中观察到的血药浓度范围内，拉考沙胺不会诱导CYP1A2、CYP2B6和CYP2C9酶，且不会抑制CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6和CYP2E1酶。一项体外研究表明，拉考沙胺在肠道内不经P糖蛋白转运。体外数据提示，CYP2C9、CYP2C19和CYP3A4能够催化O-去甲基代谢产物形成。

##### 体内试验数据

拉考沙胺抑制或诱导CYP2C19和CYP3A4的程度没有临床意义。拉考沙胺不影响咪达唑仑（经CYP3A4代谢，拉考沙胺给药剂量为每次200mg，每日二次）的AUC，但咪达唑仑的C<sub>max</sub>略微升高（30%）。拉考沙胺不影响奥美拉唑（经CYP2C19和CYP3A4代谢，拉考沙胺的给药剂量为每次300mg，每日二次）的药代动力学。

CYP2C19抑制剂奥美拉唑（每次40mg，每日一次）未引起拉考沙胺暴露量出现具有临床意义的改变。因此，CYP2C19中度抑制剂对拉考沙胺全身暴露量产生具有临床意义的影响的可能性不大。

与CYP2C9强效抑制剂（例如氟康唑）和CYP3A4强效抑制剂（例如伊曲康唑、酮康唑、利托那韦、克拉霉素）合并治疗时，可能导致拉考沙胺全身暴露量增加。建议在使用时需谨慎。未在体内试验中确定这类相互作用，但根据体外试验数据，可能会发生此类相互作用。

利福平或圣约翰草（贯叶连翘）等强效酶诱导剂，可能会中等程度地降低拉考沙胺的全身暴露量。因此，开始或结束这类酶诱导剂治疗时应谨慎。

##### 抗癫痫药

在相互作用试验中，拉考沙胺未显著影响卡马西平和丙戊酸的血浆浓度。拉考沙胺血浆浓度不受卡马西平及丙戊酸影响。一项解体的药代动力学分析的结果表明，与已知为酶诱导剂的其他抗癫痫药（各种剂量的卡马西平、苯妥英、苯巴比妥）合并治疗后，拉考沙胺的全身总暴露量降低了25%。

##### 口服避孕药

一项相互作用试验中，拉考沙胺与口服避孕药炔雌醇和左炔诺孕酮之间不会发生具有临床意义的相互作用。这些药物合并使用时，孕酮浓度不受影响。

##### 其他药物

相互作用试验表明，拉考沙胺不会显著地高辛的药代

动力学。拉考沙胺与二甲双胍不会发生具有临床意义的相互作用。

华法林与拉考沙胺合并给药，不会导致华法林的药代动力学和药效学发生具有临床意义的改变。

虽然未获得拉考沙胺与酒精的药代动力学相互作用数据，但不能排除酒精对药效学的影响。

拉考沙胺的蛋白结合率较低，小于15%。因此，认为不大可能通过竞争蛋白结合位点，与其他药物发生具有临床意义的相互作用。

#### 【药物过量】

##### 临床症状

意外或有意使用过量拉考沙胺后观察到的症状主要与中枢神经系统和胃肠道系统相关。

患者暴露于400 mg至800 mg拉考沙胺后出现的不良反应类型，与患者暴露于拉考沙胺推荐剂量后的不良反应类型没有临床差异。

摄入大于800 mg剂量后报告的反应为头晕、恶心、呕吐、癫痫发作（全面性强直阵挛发作、癫痫持续状态）。也曾观察到心脏传导障碍、休克及昏迷。单次拉考沙胺急性过量剂量数克后，曾报告患者死亡事件。

##### 处理

拉考沙胺药物过量没有特异性解毒药。拉考沙胺药物过量的治疗应包括全身支持性措施，必要时可包括血液透析（参见【药代动力学】）。

#### 【临床试验】

##### 国外临床研究结果

在三项多中心、随机、安慰剂对照并有12周维持期的临床试验中，确定了本品推荐剂量（200mg/日、400mg/日）用于联合治疗的有效性。在联合治疗对照试验中也证明了本品600mg/日有效，但有效性与400mg/日相似。且由于中枢神经系统和胃肠道相关的不良反应，患者不大可能耐受600mg/日剂量。

因此，不推荐使用600mg/日剂量。最大推荐剂量为400mg/日。这些试验涉及1308例平均23年前癫痫部分性发作史的患者，旨在评价拉考沙胺与1-3种抗癫痫药物合并给药时，在上述患者中的有效性和安全性；未控制的癫痫部分性发作或不伴继发性全身性发作的患者。总体而言，安慰剂组、拉考沙胺200mg/日和拉考沙胺400mg/日组中，癫痫发作频率降低50%的受试者比例分别为23%、34%和40%。一项多中心、开放性研究，确定了单次静脉注射负荷剂量拉考沙胺的药代动力学和安全性。该研究评价了先采用单次静脉注射负荷剂量（包括200mg）拉考沙胺，以快速起效，然后每日口服给药二次（与静脉注射剂量相等）在联合治疗16至60岁受试者癫痫部分性发作的安全性和耐受性。

#### 中国临床研究结果

在一项包含12周随机期的多中心、随机、安慰剂对照临床试验中证实了推荐剂量（200mg/日、400mg/日）的本品作为联合治疗用于日本和中国成人癫痫部分性发作患者的有效性。该研究随机分配了548例、年龄>16岁的患者，目的为评价拉考沙胺与1至3种抗癫痫药物联合给药时，在控制不良的癫痫部分性发作或不伴继发性全面发作的患者中的有效性和安全性。

总体上，与安慰剂组相比，拉考沙胺400mg/日和200mg/日组从基线至维持期的每28天癫痫部分性发作频率显示了具有统计学意义和临床意义的下降（ $p<0.001$ ）。中国受试者结果与总体全分析集结果相似（两组均为 $p<0.001$ ）。

共406例中国受试者随机分组，402例受试者纳入全分析集（FAS）中。在中国受试者中，与安慰剂组相比，拉考沙胺400mg/日和200mg/日组从基线至维持期的每28天癫痫发作频率显示了具有统计学意义和临床意义的下降（分别为 $p<0.001$ ）。拉考沙胺

400mg/日和200mg/日组每28天癫痫发作频率较安慰剂的百分比下降分别为43.1%（95% CI: 32.8%、51.8%）和33.6%（95% CI: 21.0%、44.1%）。

基线至维持期的每28天癫痫部分性发作频率改变的统计分析（FAS）

治疗	n	与安慰剂相比的下降%	与安慰剂相比的下降%的95% CI	p值
<b>总体</b>				
安慰剂	183	--	--	--
拉考沙胺200mg/日	182	29.4	18.7, 38.7	<0.001
拉考沙胺400mg/日	179	39.6	30.5, 47.6	<0.001
<b>中国</b>				
安慰剂	135	--	--	--
拉考沙胺200mg/日	135	33.6	21.0, 44.1	<0.001
拉考沙胺400mg/日	132	43.1	32.8, 51.8	<0.001

CI=置信区间；FAS=全分析集

总体上，200mg/日和400mg/日剂量的本品作为联合治疗用于控制不良的部分性癫痫发作的中国和日本成人受试者是安全的且耐受性良好。这与拉考沙胺作为联合治疗用于控制不良的部分性癫痫发作的国外研究中的总体安全性特征一致。

#### 【药理毒理】

##### 药理作用

拉考沙胺在人体中发挥抗癫痫作用的确切机制尚未充分阐明。体外电生理学研究显示，拉考沙胺可选择性地增强电压门控钠通道的缓慢失活，从而稳定过度兴奋

的神经元细胞膜并抑制神经元反复放电。

##### 毒理研究

##### 遗传毒性

拉考沙胺Ames试验、小鼠体内微核试验结果为阴性，体外小鼠淋巴瘤试验结果为阳性。

##### 生殖毒性

大鼠经口给予拉考沙胺，在给药剂量产生的血浆暴露量（AUC）最高约达人最大推荐剂量（MRHD）400mg/天所产生暴露量的2倍时，未观察到对雄性或雌性生育力或生殖的不良影响。

妊娠大鼠和兔子于器官发生期经口给予拉考沙胺（大鼠20、75、200mg/kg/天，兔6.25、12.5、25mg/kg/天），未产生致畸作用。但是，最大给药剂量受到两种物种中的母体毒性及大鼠中的胚胎胎仔死亡的限制。在大鼠和家兔中，这些剂量引起的母体血浆暴露量（AUC）分别约为MRHD所产生暴露量的2倍和1倍。

大鼠于妊娠第7天至哺乳期第20天经口给予拉考沙胺（25、70、200mg/kg/天），最高剂量时观察到子代围产期死亡率升高和体重减轻。大鼠围产期发育毒性的无反应剂量（70mg/kg/天）产生的母体血浆暴露量（AUC）约等于MRHD所产生的暴露量。

大鼠于新生和幼年经口给予拉考沙胺（30、90、180mg/kg/天）导致脑重量减轻及长期的神经行为改变（旷场行为改变，学习记忆缺陷）。一般认为，大鼠出生后早期在脑发育方面对应于人类妊娠晚期。大鼠发育神经毒性的无反应剂量产生的母体血浆暴露量（AUC）约等于MRHD所产生暴露量的0.5倍。

体外试验显示，拉考沙胺会干扰表皮调节蛋白-2（CRMP-2）（一种涉及神经分化及控制轴突向外生长的蛋白质）的活性。不能排除对中枢神经系统发育的潜在相关不良反应。

##### 致痛性

小鼠和大鼠经口给予拉考沙胺，每日一次，连续104周，剂量为产生的血浆暴露量（AUC）最高分别达到人最大推荐剂量（MRHD）400mg/天所产生暴露量的大约1倍和3倍，未见药物相关的致痛性。

##### 【药代动力学】

##### 吸收

口服给药后，拉考沙胺被迅速且完全吸收。拉考沙胺片剂的口服生物利用度约为100%。口服给药后，拉考沙胺典型的血浆浓度迅速升高，给药后约0.5至4小时达到 $C_{max}$ 。食物不影响吸收的速率和程度。

##### 分布

分布容积约为0.6L/kg。拉考沙胺与血浆蛋白的结合率小于15%。

##### 代谢

95%的剂量以拉考沙胺原型和代谢产物形式经尿液排出。拉考沙胺的代谢特征尚不完全明确。经尿液排泄的主要化合物为拉考沙胺原形（约为40%的剂量），其O-去甲基代谢产物低于30%。尿液中，被认为是羟基衍生物的极性部分约占20%，但在一些受试者的血浆中，仅检出少量（0-2%）此类物质。尿液中发现了少量（0.5-2%）其他代谢产物。体外试验数据显示，CYP2C9、CYP2C19和CYP3A4能够催化O-去甲基代谢产物形成，但未在体内试验中确认起主要作用同工酶。在强代谢者（含有功能性CYP2C19）及弱代谢者（缺乏功能性CYP2C19）中比较拉考沙胺的药代动力学时，未观察到拉考沙胺暴露量在两者之间存在具有临床意义的差异。此外，与奥美拉唑（CYP2C19抑制剂）的相互作用试验表明，拉考沙胺血浆浓度未发生具有临床意义的改变。替尔达诺诺的重要性较小。血浆中O-去甲基拉考沙胺的浓度约为拉考沙胺血浆浓度的15%。已知该主要代谢产物没有药理学活性。





#### 清除

拉考沙胺主要通过肾脏排泄及生物转化的方式从全身循环中清除。口服及静脉注射经放射标记的拉考沙胺后，尿液中约回收放射性的95%，粪便中小于0.5%。拉考沙胺原型的清除半衰期约为13小时。药代动力学与剂量呈比例，且随时间保持恒定，受试者内和受试者间的变异性较低。每日二次给药3天后达到稳态血药浓度。血药浓度升高时，累积因子大约为2。200mg单次负荷剂量的稳态浓度接近于每次100mg、每日二次口服给药的稳态浓度。

#### 特殊患者人群的药代动力学

##### 性别

临床试验表明，性别对拉考沙胺血浆浓度的影响没有临床意义。

##### 肾功能受损

与健康受试者相比，轻度和中度肾功能受损患者的拉考沙胺AUC约升高30%，重度肾功能受损患者及需要血液透析的终末期肾病患者约升高60%，而 $C_{max}$ 不受影响。

血液透析能有效地清除血浆中的拉考沙胺。4小时血液透析治疗后，拉考沙胺AUC约降低50%。因此，建议在血液透析后补充剂量（参见【用法用量】）。中度和重度肾功能受损患者中，O-去甲基代谢产物的暴露量升高几倍。未接受血液透析时，终末期肾患者的O-去甲基代谢产物水平升高，且在24小时采样期间持续升高。不清楚终末期肾病受试者的代谢产物暴露量增加是否会引起不良反应，但确定该代谢产物没有药理学活性。

##### 肝功能受损

中度肝功能受损（Child-Pugh B）受试者的拉考沙胺血浆浓度升高（ $AUC_{0-24h}$ 约升高50%）。该暴露量升高部分是由于所研究受试者的肾功能下降所致。估计研究中的受试者非肾脏清除率下降使拉考沙胺AUC升高20%。未在重度肝功能受损患者中评价拉考沙胺的药代动力学（参见【用法用量】）。

##### 老年患者（年龄超过65岁）

在一项针对老年男性和女性（包括4例>75岁患者）的研究中，其AUC分别约高于年轻男性30%和50%。部分原因是由于体重较轻。体重标准化差异分别为26%和23%。亦观察到暴露量变异性增加。该研究的老年受试者中，拉考沙胺的肾脏清除率仅略微下降。

认为一般不需要减量，除非由于肾功能下降而需要减量（参见【用法用量】）。

#### 中国人群药代动力学数据

##### 健康受试者

共有12名中国健康受试者（男女各6名）接受了拉考沙胺200mg（100mg×2片）口服给药，并完成了药代动力学评价。拉考沙胺血浆浓度在给药后约1小时达到峰值。观察到的半衰期约为14小时，与包括白种人、日本人以及韩国人在内的其他种族高度一致。服用剂量中约有35%以原型，13%以O-去甲代谢物的形式经尿液排泄。总清除率与肾脏清除率分别为1.83升/小时与0.647升/小时。表观分布容积约为36.9升。

##### 癫痫部分性发作患者

在中国III期临床试验中，从261名患有癫痫部分性发作的患者中收集了血浆样本用于监测给药期间的药物血浆浓度。滴定期间的药物血浆浓度随着给药升高并且在维持期保持稳定。观察到的药物血浆浓度与其他种族相近。100mg/日、200mg/日、300mg/日以及400mg/日的平均药物血浆浓度与剂量呈比例关系。经过体重与剂量的标准化后，男女受试者所有访视的平均药物血浆浓度相当。并且未发现拉考沙胺血浆浓度的升高与QT间期、心率、RR间期、PR间期以及QRS间期延长相关。

##### 【贮藏】

不超过30°C密闭保存。

避免儿童误取。

#### 【包装】

PVC/PVDC铝塑泡罩包装。14片/盒、56片/盒和168片/盒。

#### 【有效期】

60个月

#### 【执行标准】

进口药品注册标准JX20110253

#### 【批准文号】

进口药品注册证号：

50 mg: H20180062; H20180069

100mg: H20180063; H20180070

150mg: H20180064; H20180071

200mg: H20180065; H20180072

#### 【生产企业】

企业名称: UCB Pharma SA

生产厂: Aesica Pharmaceuticals GmbH

生产地址: Galleistrasse 6, 08056 Zwickau,

Germany

国内联系单位: 优时比贸易(上海)有限公司

联系电话: 021-23210288

传真: 021-23210399

免费咨询热线: 800 820 6339

