

核准日期：2018 年 11 月 21 日

修订日期：2019 年 8 月 19 日；2020 年 3 月 09 日；2020 年 9 月 01 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：维派特[®]（英文：VIMPAT[®]）

英文名称：Lacosamide tablets

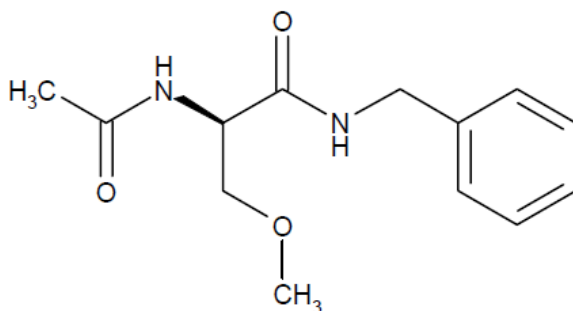
汉语拼音：Lakaosha'an Pian

【成份】

本品主要成份为拉考沙胺。

化学名称：(R)-2-(乙酰基氨基)-N-苯甲基-3-甲氧基丙酰胺

化学结构式：



分子式：C₁₃H₁₈N₂O₃

分子量：250.30

【性状】

本品为薄膜衣片，除去包衣后显白色至类白色。

【适应症】

本品适用于 4 岁及以上癫痫患者部分性发作的单药治疗和联合治疗。

【规格】

50mg、100mg、150mg 和 200mg

【用法用量】

1. 剂量信息

成人和 4 岁~17 岁儿科患者的推荐剂量见表 1。在 4 岁~17 岁的儿科患者中，推荐的剂量方案取决于体重。应根据临床反应和耐受性增加剂量，增加频率不超过每周一次。剂量调整增量不应超过表 1 所示。

表 1：成人和 4 岁及以上儿科癫痫患者部分性发作的单药治疗和联合治疗的推荐剂量*

年龄和体重	初始剂量	剂量调整方案	维持剂量
成人（17 岁及以上）	单药治疗： 每次 100mg，每日二次（每日 200mg） 联合治疗： 每次 50mg，每日二次（每日 100mg） 替代初始剂量： 200mg 单次负荷剂量，12 小时后每次 100mg，每日二次	按周增加： 50mg，每日二次（每日 100mg）	单药治疗： 每次 150mg 至 200mg，每日二次（每日 300mg 至 400mg） 联合治疗： 每次 100mg 至 200mg，每日二次（每日 200mg 至 400mg）
体重为 50kg 或以上的儿科患者	每次 50mg，每日二次（每日 100mg）	按周增加： 50mg，每日二次（每日 100mg）	单药治疗： 每次 150mg 至 200mg，每日二次（每日 300mg 至 400mg） 联合治疗： 每次 100mg 至 200mg，每日二次（每日 200mg 至 400mg）
体重为 30kg 至 50kg 的儿科患者	每次 1 mg/kg，每日二次（2 mg/kg/日）	按周增加： 1 mg/kg，每日二次（2 mg/kg/日）	每次 2 mg/kg 至 4 mg/kg，每日二次（4 mg/kg/日至 8 mg/kg/日）
体重为 11kg 至 30kg 的儿科患者	每次 1 mg/kg，每日二次（2 mg/kg/日）	按周增加： 1 mg/kg，每日二次（2 mg/kg/日）	每次 3 mg/kg 至 6 mg/kg，每日二次（6 mg/kg/日至 12 mg/kg/日）

*未说明时，癫痫患者部分性发作的单药治疗与癫痫患者部分性发作的联合治疗的剂量相同

在成人癫痫患者部分性发作的联合治疗临床试验中，剂量高于每次 200mg、每日二次（每日 400mg）并非更有效，并且引起不良反应发生率明显升高（见【不良反应】和【临床试验】）。

成人患者（17 岁及以上）的负荷剂量

在成人患者中，可以按 200mg 单次负荷剂量开始拉考沙胺治疗，之后在约 12 小时后，采用每次 100mg，每日二次（每日 200mg）剂量。该维持剂量方案应持续一周。然后可以按表 1 中的推荐调整拉考沙胺剂量。由于中枢神经系统不良反应发生率升高，成人负荷剂量应在医学监督下给药（见【不良反应】和【临床

试验】）。

尚未对儿科患者使用负荷剂量进行研究。

2. 肾功能受损患者的剂量信息

轻至中度肾功能受损患者不需要调整剂量。

对于重度肾功能受损患者（成人使用 Cockcroft-Gault 方程估算的肌酐清除率（ CL_{CR} ）小于 30ml/min；儿科患者使用 Schwartz 方程估算的 CL_{CR} 小于 30ml/min/1.73 m²）或终末期肾病患者，建议最大剂量减少 25%。

对于所有肾功能受损患者，剂量调整应谨慎。

血液透析

血液透析能有效地清除血浆中的拉考沙胺。在血液透析治疗 4 小时后，应考虑补充不超过 50%的剂量。

伴随服用 CYP3A4 或 CYP2C9 强效抑制剂

正服用 CYP3A4 和 CYP2C9 强效抑制剂的肾功能受损患者可能需要减量（见【药物相互作用】）。

3. 肝功能受损患者的剂量信息

对于轻度或中度肝功能受损患者，建议最大剂量减少 25%。肝功能受损患者的剂量调整应谨慎。

不建议将拉考沙胺用于重度肝功能受损患者。

伴随服用 CYP3A4 和 CYP2C9 强效抑制剂

正服用 CYP3A4 和 CYP2C9 强效抑制剂的肝功能受损患者可能需要减量（见【药物相互作用】）。

4. 拉考沙胺片剂的用药说明

拉考沙胺片剂可以餐前或餐后服用。

片剂应整片吞服。不得进行切割。

5. 停用拉考沙胺

停用拉考沙胺时，建议至少 1 周逐渐停药。

【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

表 2 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（≥1/10），常见（≥1/100 至 <1/10），不常见（≥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。

表 2：临床试验及上市后使用经验中报告的不良反应发生率

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 ⁽¹⁾
免疫系统异常			药物超敏反应 ⁽¹⁾	药物反应伴嗜酸性粒细胞增多和系统性症状 ^(1, 2)
精神异常		抑郁 精神混乱状态 失眠 ⁽¹⁾	攻击行为 激越 ⁽¹⁾ 欣快情绪 ⁽¹⁾ 精神异常 ⁽¹⁾ 自杀企图 ⁽¹⁾ 自杀意念 幻觉 ⁽¹⁾	
神经系统异常	头晕 头痛	平衡障碍 记忆力障碍 认知障碍	晕厥 ⁽²⁾ 协调性异常	惊厥 ⁽³⁾

		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		
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 ^(1, 2) 心动过缓 ^(1, 2) 房颤 ^(1, 2) 房扑 ^(1, 2)	室性快速心律失常 ⁽¹⁾
消化系统异常	恶心	呕吐 便秘 胃肠胀气 消化不良 口干 腹泻		
肝胆异常			肝功能检测异常 ⁽²⁾ 肝酶升高 (> 2×ULN) ⁽¹⁾	
皮肤和皮下组织异常		瘙痒 皮疹 ⁽¹⁾	血管性水肿 ⁽¹⁾ 荨麻疹 ⁽¹⁾	Stevens-Johnson 综合征 ⁽¹⁾ 中毒性表皮坏死松解症 ⁽¹⁾
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 疲劳 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		

⁽¹⁾ 上市后使用经验中报告的不良反应。

⁽²⁾ 参见特定的不良反应描述。

⁽³⁾ 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 II 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。

在联合治疗临床试验汇总数据中，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安慰剂对照试验中，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 $\geq 3 \times \text{ULN}$ 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

在安慰剂对照研究（参见【临床试验】）和开放性研究（n=408）中，拉考沙胺作为联合治疗用于 4 岁及以上儿童时，其安全性特征与在成人中观察到的安全性特征一致，同时报告了某些不良反应（嗜睡、呕吐和惊厥）的频率增高以及其他不良反应（鼻咽炎、发热、咽炎、食欲减退、困倦和异常行为）：鼻咽炎（15.7%）、呕吐（14.7%）、嗜睡（14.0%）、头晕（13.5%）、发热（13.0%）、惊厥（7.8%）、食欲减退（5.9%）、咽炎（4.7%）、困倦（2.7%）和异常行为（1.7%）。

总计有 67.8 %随机接受拉考沙胺的患者和 58.1 %随机接受安慰剂的患者报告了至少 1 例不良反应。

通过 Achenbach CBCL 和 BRIEF 问卷测量行为、认知和情绪功能，这些问卷用于基线期和整个研究过程，且评分情况在试验过程中大体上保持稳定。

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、腹泻和震颤发生率高于（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与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。要求医护专业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，自杀意念和行为的风险有小幅增加。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。本品应慎用于有潜在致心律失常风险情况的患者，如已知有心脏传导问题或重度心脏疾病

（例如心肌缺血/梗塞、心脏衰竭、结构性心脏病或心脏钠通道病）的患者；或服用影响心脏传导的药物（包括抗心律失常药物和钠通道阻滞剂类抗癫痫药）治疗的患者（参见【药物相互作用】）、以及老年患者。

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】）。

上市后用经验中报告过房室传导阻滞事件（包括 II 度或以上的房室传导阻滞）。在有致心律失常风险的患者中，已有室性快速心律失常的报道。极少数情况下，在有潜在致心律失常情况的患者中，这些事件可导致心脏停搏、心跳骤停和死亡。

患者应了解心律失常的症状（例如，脉搏缓慢、快速或不规则，心悸、气短、头昏眼花、昏厥）。如果出现这些症状，建议患者立即就医。

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】）。

在特定儿童癫痫综合征中导致脑电图-临床表现恶化的潜在可能性

尚未确定拉考沙胺在局灶性和全面性癫痫发作并存的癫痫综合征患儿中的安全性和有效性。

对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，除非已熟知拉考沙胺对其驾驶和操作能力的影响程度。

【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或家兔的致畸作用，但在母体毒性剂量水平，大鼠和家兔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应。

【儿童用药】

4岁以下儿童的安全有效性尚未确立。

4岁及以上儿童用药详细信息请参见【用法用量】。

【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】和【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（包括钠通道阻滞剂类抗癫痫药物）治疗的患者，以及接受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嗪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

数据总体提示，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。体外数据显示，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_{max}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，开始或结束这些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药物浓度。拉考沙胺血浆药物浓度不受卡马西平及丙戊酸影响。不同年龄段的群体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在成人和儿童患者中分别降低25 %和17 %。

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，拉考沙胺不会影响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（全面性强直阵挛癫痫发作、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

成年人群

单药治疗

在 886 例 16 岁或以上的新诊断或最近诊断为癫痫的患者中开展了一项双盲、平行分组、卡马西平控释片对照的非劣效性研究，证实了拉考沙胺单药治疗的有效性。患者必须出现无意义的部分性癫痫发作，伴有或不伴有继发性全面性发作。将患者以 1:1 的比例随机分配至卡马西平控释片组或拉考沙胺组，并接受片剂给药。给药剂量基于剂量-效应，卡马西平控释片的剂量为 400-1200mg/日，拉考沙胺为 200-600mg/日。根据患者应答情况，治疗持续时间最长为 121 周。

使用 Kaplan-Meier 生存分析方法，拉考沙胺治疗组患者的 6 个月无癫痫发作率为 89.8%，而卡马西平控释片治疗组患者为 91.1%。两个治疗组之间调整后的绝对差异值为-1.3%（95% CI: -5.5, 2.8）。拉考沙胺治疗组患者的 12 个月无癫痫发作率(Kaplan-Meier 法)为 77.8%，而卡马西平控释片治疗组患者为 82.7%。

在两个治疗组中，65 岁及以上老年患者（拉考沙胺治疗组 62 例患者，卡马

西平控释片治疗组 57 例患者) 的 6 个月无癫痫发作率相似。该比率也与总体人群中观察到的比率相似。在老年人群中, 55 例患者 (88.7%) 的拉考沙胺维持剂量为 200mg/日, 6 例患者 (9.7%) 为 400mg/日, 1 例患者 (1.6%) 的剂量上调至超过 400mg/日。

联合治疗

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, 在下述患者中的有效性和安全性: 未控制的癫痫部分性发作伴或不伴继发性全面性发作的患者。总体而言, 安慰剂组、拉考沙胺 200mg/日组和拉考沙胺 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。

儿童人群

在 4 岁以上儿童及成人中, 部分性癫痫发作的临床表现相似。拉考沙胺在 4 岁以上儿童中的有效性是根据青少年和成人部分性癫痫发作患者的数据外推得出的, 确定了儿童剂量调整, 预计疗效相近。

通过一项双盲、随机、安慰剂对照研究, 验证并支持了上述外推原则。该研究包括 8 周基线期, 随后为 6 周剂量调整期。合格的入组患者必须满足以下条件: 正在接受 1 至 3 种稳定剂量方案的抗癫痫药物治疗; 在筛选前 4 周内发生了至少 2 次部分性癫痫发作; 且在进入基线期之前的 8 周期间无癫痫发作期不长于 21 天, 这些患者随机接受安慰剂 (n=172) 或拉考沙胺 (n=171) 治疗。

体重 <50kg 的受试者的起始剂量为 2mg/kg/日, 体重 ≥50kg 的受试者起始剂量为 100mg/日, 分为 2 次给药。在剂量调整期间, 体重 <50kg 的受试者以 1 或 2mg/kg/日加量调整, 体重 ≥50kg 的受试者以 50mg 或 100mg/日加量调整, 以达

到维持期的目标剂量范围。

受试者必须在调整期的最后 3 天期间达到并维持按体重范围给予的最低目标剂量，才有资格进入 10 周维持期。整个维持期内，受试者的拉考沙胺剂量必须保持稳定，或退出该研究并进入盲态逐渐减量期。

数据显示，与安慰剂组相比，拉考沙胺组从基线到维持期每 28 天部分性癫痫发作频率下降更为明显，且差异具有统计学意义（ $p=0.0003$ ）和临床意义。基于协方差分析，与安慰剂组相比，拉考沙胺组的发作频率下降百分比提高 31.72 %（95% CI: 16.342, 44.277）

总体而言，在拉考沙胺组，从基线到维持期，每 28 天的部分性癫痫发作频率至少降低 50 % 的受试者比例为 52.9 %，而在安慰剂组，该比例为 33.3 %。

儿童生活质量调查评估表明，拉考沙胺组和安慰剂组受试者在整个治疗期间具有相似且稳定的健康相关生活质量。

中国临床研究结果

在一项包含 12 周维持期的多中心、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伴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/日组和 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/日组和 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/日组和 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%）。

表 3：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
总体				

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
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
中国				
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）最高达人最大推荐剂量（MRHD）400mg/天所产生暴露量的约 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），未对胎仔结构异常发生率产生影响，但是，最大给药剂量受到两种种属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。

在两项试验中，大鼠于妊娠第 7 天或妊娠第 6 天至哺乳期第 20 天经口给予拉考沙胺（25、70、200mg/kg/天或 50、100、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）与 MRHD 所产生的暴露量相似。

大鼠于新生和幼年期经口给予拉考沙胺（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、学习和记忆缺陷）。一般认为，在脑发育方面大鼠出生后早期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）低于 MRHD 所产生的暴露量。

体外试验显示，拉考沙胺会干扰脑衰反应调节蛋白-2（CRMP-2）（一种涉及神经元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。

致癌性

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，未见药物相关的致癌性。

【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，拉考沙胺原型的血浆浓度迅速升高，给药后约 0.5 至 4 小时达到 C_{max} 。拉考沙胺片剂与口服溶液具有生物等效性。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泄。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型（约为 40%的剂量），其 O-去甲基代谢产物低于 30%。

尿液中，被认为是丝氨酸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的同工酶。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，提示该途径的重要性较小。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，尿液中约回收到放射性给药的 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，终末期肾病患者的 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_{norm} 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】）。

儿童人群

在一项群体药代动力学分析中，确定了拉考沙胺的儿童药代动力学特征。该分析使用的数据来源于一项安慰剂对照随机研究和三项开放性研究的 414 名 6 月龄至 17 岁儿童癫痫患者稀疏采样获得的血药浓度。服用的拉考沙胺剂量范围为 2-17.8 mg/kg/日，每日服用两次。对于体重≥50kg 的儿童，每日服用的最大剂量为 600mg。

对于体重为 20kg，30kg 和 50kg 的儿童而言，典型的血浆清除率预测为 1.04L/h，1.32L/h 和 1.86L/h。相比之下，对于体重 70kg 的成人而言，血浆清除率为 1.92L/h。

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℃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

【药品上市许可持有人】

名称: UCB Pharma SA

注册地址: Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles, Belgium

【生产企业】

企业名称: Aesica Pharmaceuticals GmbH

生产地址: Galileistrasse 6, 08056 Zwickau, Germany

【包装厂名称】

名称: Aesica Pharmaceuticals GmbH

包装厂地址：Mittelstrasse 15,40789 Monheim am Rhein, Germany

【国内联系机构】

名称：优时比贸易（上海）有限公司

地址：中国（上海）自由贸易试验区富特西一路439号317室

邮政编码：200131

联系方式：021-23210288

传真：021-23210399

免费咨询热线：800 820 6339