

吡仑帕奈片说明书

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：吡仑帕奈片

商品名称：卫克泰® (Fycompa®)

英文名称：Perampanel Tablets

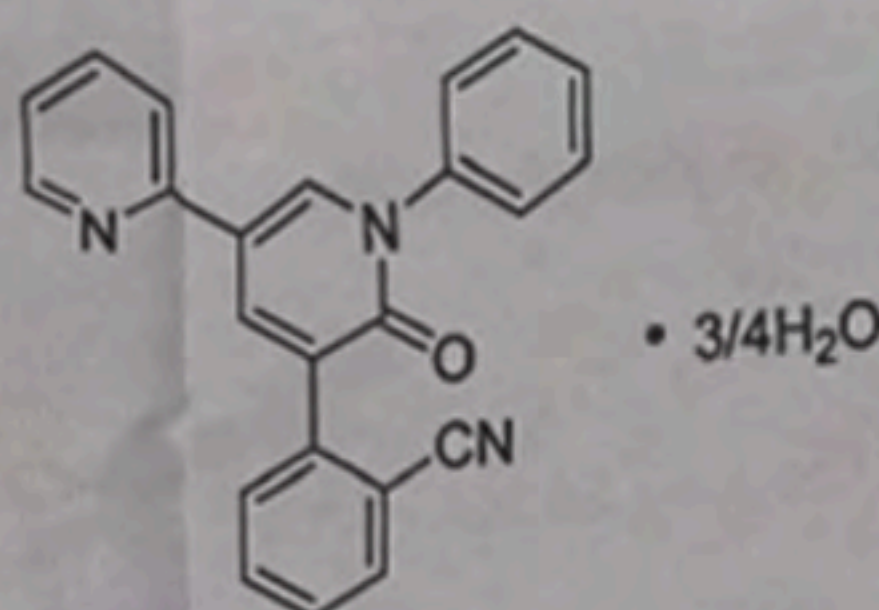
拼音名称：Bilunpa' nai Pian

【成份】

主要成份：吡仑帕奈

化学名称：5'-(2-氰基苯基)-1'-苯基-2,3'-联吡啶基-6'-(1'H)-酮水合物 (3/4)

化学结构式：



分子式：C₂₃H₁₃N₃O · 3/4H₂O

分子量：362.90 (3/4水合物)

349.38 (无水物)

本品为片剂，其活性成份为吡仑帕奈，含有乳糖等辅料。

【性状】

本品为橙色 (2mg规格) 或红色 (4mg规格) 的薄膜衣片，除去包衣后呈白色或类白色。

【适应症】

成人和12岁及以上儿童癫痫部分性发作患者 (伴有或不伴有继发全面性发作) 的加用治疗。

【规格】 (1) 2mg (2) 4mg

【用法用量】

成人和青少年

必须按照患者个体应答确定吡仑帕奈剂量，以优化疗效与耐受性的平衡。

本品应在睡前口服，每日一次。

部分性癫痫发作

研究表明，吡仑帕奈4 mg/日至12 mg/日可有效治疗部分性癫痫发作。

本品治疗起始剂量为2 mg/日。可根据临床应答及耐受性以每次2mg的增量来增加剂量，每次增量间隔至少1周或2周 (具体间隔按照下述合并药物半衰期考虑)，使维持剂量达到4 mg/日至8 mg/日。

根据8mg/日剂量时个体临床应答及耐受性情况，剂量最高可增加至12mg/日。每次增量间隔至少1周或2周 (具体间隔按照下述合并药物半衰期考虑)，每次增量为2mg。

如患者合并使用的药物不缩短本品的半衰期，则本品每次增量滴定间隔至少2周。如患者合并使用的药物会缩短本品的半衰期，则间隔至少1周。

停药

建议逐步减量至停药使癫痫复发的可能性降到最低。但是，由于吡仑帕奈的半衰期较长且停药后血浆浓度下降缓慢，因此在必要时可立即停药。

漏服

单次漏服：由于吡仑帕奈半衰期长，患者应等待至预定时间服用下一次剂量。

如果多次漏服，但持续时间小于5个半衰期 (未服用本品代谢诱导性抗癫痫药物的患者为3周，服用本品代谢诱导性抗癫痫药物的患者为1周)，应考虑从末次剂量水平起重新开始治疗。

如果患者持续停用本品的时间超过5个半衰期，建议应遵循上文给出的推荐初始剂量重新滴定。

老年人 (65岁及以上)

吡仑帕奈临床研究未纳入足够数量年龄≥65岁的受试者，不能确定该人群对药物的应答是否与年轻受试者不同。对905名接受本品治疗的老年受试者的安全性信息进行分析 (在非癫痫适应症中进行的双盲研究)，结果显示无年龄相关的安全性特征差异。结合本品无年龄相关的暴露差异，分析结果表明老年人无需调整剂量。考虑到接受多药治疗的患者可能发生药物相互作用，因此本品应慎用于老年患者。

肾脏损害

吡仑帕奈用于轻度肾脏损害患者时，不需要调整剂量。不建议将本品用于中度或重度肾脏损害患者或接受血液透析的患者。

肝脏损害

吡仑帕奈用于轻度和中度肝脏损害患者时，剂量增加应基于临床应答及耐受性。对于轻度或中度肝脏损害患者，可按2 mg/日剂量开始滴定。应根据患者耐受性和有效性，以2 mg剂量，每2周或更长时间上调滴定剂量。

轻度和中度肝脏损害患者，本品剂量不应超过8 mg/日。

不建议用于重度肝脏损害患者。

儿科人群

尚未确定吡仑帕奈用于12岁以下儿童的安全性和疗效。

用法

每日1次，睡前口服，空腹或与食物同服均可。本品应整片吞服，切勿咀嚼、压碎或掰开。由于药片无刻痕，所以本品不能均匀掰开。

【不良反应】

全球数据

安全性特征总结

在对部分性癫痫发作患者进行的所有对照和非对照试验中，1,639名受试者接受了吡仑帕奈治疗，其中1,147名接受了为期6个月的治疗，703名接受了为期12个月以上的治疗。

不良反应导致停药：在部分性癫痫发作的3期对照临床试验中，随机分配到推荐日剂量4mg、8mg和12mg的吡仑帕奈的患者中，不良反应导致停药的发生率分别为1.7%、4.2%和13.7%，安慰剂组患者的发生率为1.4%，最常见的导致停药的不良反应为头晕和嗜睡 (总体吡仑帕奈组的发生率≥1%，高于安慰剂组)。

不良反应列表

对吡仑帕奈临床研究的全部安全性数据库的回顾分析，确定了如下不良反应，并根据系统器官分类和频率列于表1。按照通用的不良反应发生频率标准分类：十分常见 (≥1/10)、常见 (≥1/100且<1/10)、偶见 (≥1/1,000且<1/100)。

在每个频率组内，不良反应按严重性降序排列。

表1. 对吡仑帕奈临床研究全部安全性数据库的回顾中确定的不良反应

系统器官分类	十分常见	常见	偶见
代谢及营养类疾病		食欲下降 食欲增加	
精神病类		攻击 愤怒 焦虑 易激惹	自杀观念 自杀未遂
各类神经系统疾病	头晕 嗜睡	共济失调 构音障碍 平衡障碍 意识模糊状态	
眼器官疾病		复视 视物模糊	
耳及迷路类疾病		眩晕	
胃肠系统疾病		恶心	
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病		背痛	
全身性疾病		步态障碍 疲乏	
各类检查		体重增加	
各类损伤、中毒及手术并发症		跌倒	

儿科人群

部分性癫痫发作患者的双盲研究中，143名服用吡仑帕奈的青少年临床试验数据库显示，除了比成年人更常出现攻击外，青少年的总体安全性特征与成年人相似。

中国数据

335研究是一项双盲、安慰剂对照、平行组研究，评估吡仑帕奈作为加用治疗在难治性部分性癫痫发作受试者中的疗效和安全性。

335研究中的707名受试者，中国（大陆）有185名（26.2%）受试者参与（46名安慰剂受试者，139名吡仑帕奈受试者）。中国人群中治疗中出现的不良事件（TEAE）、与治疗有关的TEAE、重度TEAE、严重TEAE和导致研究中断或停药的TEAE发生率与总体人群相似。

表2列出了常见的TEAE，即核心研究期间通过安全性分析集的首选术语报告的，总体吡仑帕奈组中发生率≥2%的TEAE，包括了中国人群的亚组分析和整体分析。

在总体人群中，总体吡仑帕奈组最常报告（≥10%）的TEAE为头晕（31.3%）、嗜睡（17.1%）和鼻咽炎（13.2%），安慰剂组发生率分别为5.7%、13.1%和14.8%。总体吡仑帕奈组易激惹的发生率为5%或更高，至少为安慰剂组中的2倍。

在中国人群中，总体吡仑帕奈组最常报告（≥10%）的TEAE为头晕（28.8%），而在安慰剂组其发生率则为0%。中国人群中常见TEAE的发生率与总体人群相似。

表2 按首选术语列示的在≥2%的受试者治疗中出现的不良事件（335研究，安全性分析集）

MedDRA 首选术语	总体人群					中国人群				
	安慰剂 (N=176) n (%)	吡仑帕奈				安慰剂 (N=46) n (%)	吡仑帕奈			
		4 mg (N=176) n (%)	8 mg (N=175) n (%)	12 mg (N=180) n (%)	总计 (N=531) n (%)		4 mg (N=45) n (%)	8 mg (N=48) n (%)	12 mg (N=46) n (%)	总计 (N=139) n (%)
出现任一TEAE的受试者	117 (66.5)	121 (68.8)	129 (73.7)	156 (86.7)	406 (76.5)	26 (56.5)	24 (53.3)	28 (58.3)	37 (80.4)	89 (64.0)
头晕	10 (5.7)	40 (22.7)	50 (28.6)	76 (42.2)	166 (31.3)	0	8 (17.8)	13 (27.1)	19 (41.3)	40 (28.8)
嗜睡	23 (13.1)	28 (15.9)	31 (17.7)	32 (17.8)	91 (17.1)	2 (4.3)	2 (4.4)	3 (6.3)	2 (4.3)	7 (5.0)
鼻咽炎	26 (14.8)	23 (13.1)	24 (13.7)	23 (12.8)	70 (13.2)	5 (10.9)	5 (11.1)	2 (4.2)	5 (10.9)	12 (8.6)
头痛	13 (7.4)	12 (6.8)	13 (7.4)	10 (5.6)	35 (6.6)	2 (4.3)	2 (4.4)	1 (2.1)	1 (2.2)	4 (2.9)
上呼吸道感染	8 (4.5)	8 (4.5)	14 (8.0)	11 (6.1)	33 (6.2)	2 (4.3)	4 (8.9)	5 (10.4)	4 (8.7)	13 (9.4)
易激惹	1 (0.6)	8 (4.5)	10 (5.7)	9 (5.0)	27 (5.1)	0	2 (4.4)	4 (8.3)	2 (4.3)	8 (5.8)
疲乏	5 (2.8)	4 (2.3)	6 (3.4)	9 (5.0)	19 (3.6)	1 (2.2)	0	1 (2.1)	2 (4.3)	3 (2.2)
体重增加	1 (0.6)	7 (4.0)	6 (3.4)	6 (3.3)	19 (3.6)	0	3 (6.7)	5 (10.4)	5 (10.9)	13 (9.4)
恶心	6 (3.4)	4 (2.3)	4 (2.3)	10 (5.6)	18 (3.4)	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0	1 (0.7)
挫伤	5 (2.8)	5 (2.8)	6 (3.4)	5 (2.8)	16 (3.0)	0	1 (2.2)	0	0	1 (0.7)
步态障碍	3 (1.7)	2 (1.1)	4 (2.3)	9 (5.0)	15 (2.8)	0	2 (4.4)	0	3 (6.5)	5 (3.6)
攻击	0	4 (2.3)	5 (2.9)	6 (3.3)	15 (2.8)	0	0	2 (4.2)	2 (4.3)	4 (2.9)
腹泻	6 (3.4)	3 (1.7)	4 (2.3)	6 (3.3)	13 (2.4)	2 (4.3)	1 (2.2)	2 (4.2)	4 (8.7)	7 (5.0)
皮疹	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.1)	9 (5.0)	13 (2.4)	0	0	0	1 (2.2)	1 (0.7)
眩晕	1 (0.6)	3 (1.7)	5 (2.9)	4 (2.2)	12 (2.3)	1 (2.2)	0	2 (4.2)	2 (4.3)	4 (2.9)
自杀观念	1 (0.6)	3 (1.7)	7 (4.0)	2 (1.1)	12 (2.3)	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)	2 (1.4)

百分比是基于相关治疗组中的受试者总人数。

对于每一行的分类，发生该类中2例或更多例TEAE的受试者仅计数一次。

注：仅TEAE发生在总体吡仑帕奈组中≥2%受试者中的PT包含在该表格中。

PT = 首选术语，TEAE = 治疗中出现的不良事件。

MedDRA：ICH监管活动医学词典

【禁忌】

对本品的活性成份或乳糖过敏者禁用。

因本品含乳糖，有罕见的遗传性半乳糖不耐受问题、Lapp乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收不良的患者不应使用本品。

【注意事项】**自杀观念**

曾在因多种适应症接受抗癫痫药治疗的患者中报告自杀观念和/或行为。对于抗癫痫药随机、安慰剂对照试验所做的一项荟萃分析也显示，自杀观念和自杀行为的风险有小幅增加。上述风险产生的机制不详，但是现有数据不能排除使用吡仑帕奈时上述风险增加的可能性。

因此，应对患者进行自杀观念和自杀行为迹象的监测，同时应考虑给予恰当的治疗。应告知患者（及患者的护理者）如出现自杀观念或自杀行为迹象应就医。

各类神经系统疾病

本品可能导致头晕和嗜睡，因此可能影响驾驶或机器操作的能力。

口服避孕药

12 mg/日剂量的吡仑帕奈可能降低含孕酮的激素避孕药的有效性；在该情况下，使用本品时建议采用其他非激素方法的避孕。

跌倒

跌倒风险增加，尤其是老年患者；潜在原因尚不明确。

攻击和敌对行为的报告。临床试验吡仑帕奈治疗组的患者中，攻击、愤怒和易激惹在高剂量组中报告频率更高。大部分事件为轻度或中度，均自愈或在剂量调整后痊愈。但在一些患者（在吡仑帕奈临床研究中<1%）中观察到伤害他人的想法、人身攻击或威胁行为。如发现患者情绪或行为模式有明显变化，患者和照料者应立即提醒医疗人员。如有这些症状出现，本品应减量，如症状加重应立即停止用药。

其他精神疾病症状
本品可能导致异常行为、情绪改变、暴力相关症状。

社会环境
本品可能导致人身攻击。

滥用可能性
对于有药物滥用史的患者应谨慎用药，且应监测此类患者是否有吡仑帕奈滥用的症状。

合并使用CYP3A诱导性抗癫痫药品
合并使用CYP3A酶诱导性抗癫痫药物（卡马西平、苯妥英、奥卡西平）的患者增加固定剂量吡仑帕奈后的应答率低于合并使用非酶诱导性抗癫痫药物的患者。从合并使用的非诱导性抗癫痫药物换为酶诱导性药物时应监测患者的疗效，反之亦然。根据个体临床疗效及耐受性，可每次增加或减少2 mg剂量。

其他合并使用的（非抗癫痫）细胞色素P450诱导或抑制性药品
添加或去除细胞色素P450诱导剂或抑制剂时，应密切监测患者的耐受性和临床反应，因为吡仑帕奈血浆水平可能降低或升高；本品剂量也需相应调整。

药物反应伴嗜酸粒细胞增多症和全身性症状（DRESS）/多器官超敏反应
在接受抗癫痫药物，包括吡仑帕奈治疗的患者中，报告有药物反应伴嗜酸粒细胞增多症和全身性症状（DRESS），也称为多器官超敏反应。DRESS可能具有致死性或危及生命。DRESS典型的但不完全的表现有发热、皮疹、淋巴结病，和/或面部肿胀，并伴有其他器官系统受累，如肝炎、肾炎、血液学异常、心肌炎，或肌炎，有时类似于急性病毒性感染。常表现为嗜酸性粒细胞增多症。由于该疾病的表现形式多变，其他未在此列出的器官系统也可能累及。即使皮疹不明显，注意超敏反应的早期表现（如发热或淋巴结病）也是十分重要的。如果存在这样的征象或症状，应当立刻对患者进行评估。如果无法确定这些体征或症状是因为另外一种病因，那么应当停用本品。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

育龄妇女
除非明确必要，不推荐本品用于未采取避孕措施的育龄妇女。

妊娠
妊娠女性使用吡仑帕奈的数据量有限（少于300个妊娠结局）。动物研究未显示吡仑帕奈对大鼠或兔有任何致畸作用，但在母体毒性剂量水平下，在大鼠体内观察到胚胎毒性。不建议在妊娠期间服用本品。

哺乳
对哺乳期大鼠的研究表明，吡仑帕奈和/或其代谢产物可分泌至乳汁内。尚不清楚吡仑帕奈是否分泌至人乳中。不能排除对新生儿/婴儿的风险。应评估哺乳对儿童产生的获益及治疗对女性产生的获益，以决定停止哺乳或停止/避免吡仑帕奈治疗。

生育力
在大鼠生育力研究中，最大剂量（30mg/kg）下观察到雌性的发情周期延长且不规则；但是，这些变化未影响生育力和早期胚胎发育。对雄性生育力没有影响。尚未确立本品对人生育力的影响。

【儿童用药】

参见【用法用量】中的“儿科人群”项。

【老年用药】

参见【用法用量】中的“老年人（65岁及以上）”项。

【药物相互作用】

吡仑帕奈不是细胞色素P450或UGT酶的强诱导剂或抑制剂。

口服避孕药

健康妇女合并使用吡仑帕奈12 mg/日（但未接受4或8 mg/日）与复方口服避孕药21天，结果显示吡仑帕奈降低左炔诺孕酮暴露量（最大血药浓度（C_{max}）和血药浓度-时间曲线下的面积（AUC）的平均值均降低40%）。吡仑帕奈12 mg/日对炔雌醇AUC无影响，而C_{max}则降低18%。因此，对需要本品12 mg/日的女性应考虑含孕酮的口服避孕药疗效降低的可能性，并使用其他可靠的方法（宫内节育器、避孕套）。

吡仑帕奈与其他抗癫痫药物的相互作用

基于临床研究以及三项3期研究汇总分析中的群体药代动力学数据，评估吡仑帕奈（剂量至12 mg/日）与其他抗癫痫药物（AED）潜在药物相互作用。表3总结了这些相互作用对平均稳态浓度的影响。

表3. 吡仑帕奈和AED浓度相互影响

合并给药的AED	AED对吡仑帕奈浓度的影响	吡仑帕奈对AED浓度的影响
卡马西平	降低3倍	降低< 10 %
氯巴占	无影响	降低< 10 %
氯硝西洋	无影响	无影响
拉莫三嗪	无影响	降低< 10 %
左乙拉西坦	无影响	无影响
奥卡西平	降低2倍	增加35 % ¹⁾
苯巴比妥	无影响	无影响
苯妥英	降低2倍	无影响
托吡酯	降低20 %	无影响
丙戊酸	无影响	降低< 10 %
唑尼沙胺	无影响	无影响

1) 未评估活性代谢产物单羟基卡马西平。

研究显示，一些已知为酶诱导剂的抗癫痫药物（卡马西平、苯妥英、奥卡西平）可升高本品的清除率，从而降低本品的血浆浓度。

一项在健康受试者中进行的显示卡马西平（已知的强效酶诱导剂）可使本品的血药浓度降低三分之二。

安慰剂对照临床试验中，接受剂量达12mg/日本品的部分性癫痫发作患者，其群体药代动力学分析显示了类似结果。与已知的代谢酶诱导剂卡马西平（3倍）、苯妥英（2倍）和奥卡西平（2倍）合用时，本品的总清除率有所升高。患者的治疗方案中增加或停止这些抗癫痫药物时，应考虑并处理该影响。

安慰剂对照临床试验中，接受剂量达12 mg/日本品的部分性癫痫发作患者的群体药代动力学分析中，本品最高剂量（12 mg/日）水平，对氯硝西洋、左乙拉西坦、苯巴比妥、苯妥英、托吡酯、唑尼沙胺、卡马西平、氯巴占、拉莫三嗪及丙戊酸的清除率无临床相关影响。

癫痫群体药代动力学分析中发现，本品使奥卡西平的清除率降低26%。奥卡西平被胞质还原酶迅速代谢成活性代谢产物单羟基卡马西平。本品对单羟基卡马西平浓度的影响不详。

不论其他抗癫痫药物如何，本品应给药至产生临床效果。

吡仑帕奈对CYP3A底物的影响

健康受试者中，吡仑帕奈（每日一次，每次6 mg，持续20天）可使咪达唑仑AUC降低13%。不能排除使用更高剂量本品咪达唑仑（或其他敏感的CYP3A底物）的暴露量降幅更大。

细胞色素P450诱导剂对吡仑帕奈药代动力学的影响

细胞色素P450的强诱导剂，如利福平和圣约翰草，预期会降低吡仑帕奈浓度，且联合用药时不能排除血浆中活性代谢物浓度升高的可能。研究显示，非尔氨酯可降低某些药物的浓度，也可能降低本品的浓度。

细胞色素P450抑制剂对吡仑帕奈药代动力学的影响

在健康受试者中，CYP3A4抑制剂酮康唑未影响吡仑帕奈的血药浓度。

左旋多巴

在健康受试者中，吡仑帕奈（每日一次，每次4 mg，持续19天）对左旋多巴的C_{max}或AUC无影响。

酒精

在健康受试者中进行的药理学相互作用研究发现，吡仑帕奈对涉及警觉性和警觉性任务（例如驾驶能力）的影响与酒精本身的影响有累积或超累积效应。使用情绪状态特征5分评定量表评估显示，本品12 mg/日多次给药提高了警觉、意识模糊及抑郁水平。本品与其他中枢神经系统（CNS）抑制剂联用时也可能观察到上述影响。

儿科人群

仅在成人中进行了相互作用研究。

在对3期临床研究的青少年患者进行的一项群体药代动力学分析显示与总体人群之间不存在明显差异。

【药物过量】

人体吡仑帕奈过量用药的临床经验有限。在一份故意过量用药（剂量高达264mg）的报告中，患者发生了以下事件：精神状态改变、激越和攻击行为，最后患者恢复且无后遗症。对于本品所产生的效应尚无特异性解毒剂。应给予患者一般的支持护理，包括监测患者生命体征和观察临床状态。考虑到本品较长的半衰期，本品产生的效应也可能持续较长时间。由于肾脏清除率较低，因此特殊干预措施（例如强行利尿、透析或血液灌流）意义不大。

【临床试验】

全球数据

成人和青少年患者的3项19周随机、双盲、安慰剂对照、多中心加用治疗试验中确定了部分性癫痫发作治疗药物吡仑帕奈的疗效。受试者存在伴或不伴继发性全面性癫痫发作的部分性癫痫发作，且接受1-3种合并AED的情况下未得到充分控制。在6周的基线期，受试者癫痫发作超过5次，癫痫无发作期限不超过25天。在这三项试验中，受试者的平均癫痫病程约为21.06年。85.3%和89.1%的患者使用2-3种合并AED，同时接受或未接受迷走神经刺激。两项研究（研究304和305）比较了8和12mg/日剂量的吡仑帕奈与安慰剂，第三项研究（研究306）比较了2、4和8mg/日剂量的吡仑帕奈与安慰剂。在全部3项试验中，6周基线期（确定随机分组之前的基线癫痫发作频率）之后，将受试者随机分配并确定至随机分配的剂量。全部3项试验的滴定期中，治疗的起始剂量为2mg/日，并且以每周2mg/日的增量增加至目标剂量。发生不可耐受不良事件的受试者可以维持相同剂量，或者将剂量降低至先前的可耐受剂量。在所有3项试验中，滴定期之后是13周的维持期，这一期间患者本品剂量维持稳定。

汇总的50%应答者比率为安慰剂19%、4 mg 29%、8 mg 35%、12 mg 35%。与安慰剂组相比，28天癫痫发作频率（基线期至治疗期）的降低率在吡仑帕奈治疗4 mg/日剂量组（研究306）、8 mg/日剂量组（研究304、305和306）和12 mg/日剂量组（研究304和305）中观察到统计学显著效应。吡仑帕奈联合酶诱导性抗癫痫药品时4 mg、8mg及12 mg组的50%反应者比率分别为23.0%、31.5%及30.0%，吡仑帕奈联合非酶诱导性抗癫痫药品时分别为33.3%、46.5%及50.0%。这些研究显示，作为这一人群的加用治疗，4mg-12mg剂量吡仑帕奈每日一次给药的有效性显著高于安慰剂。

安慰剂对照研究的数据表明，吡仑帕奈剂量为4 mg/日时，癫痫控制有所改善，随着剂量增加到8 mg/日，癫痫控制得到极大改善。在总体人群中，与8 mg/日剂量组相比，12 mg/日剂量组并未观察到疗效获益。在一些耐受8mg/日剂量以及对剂量反应的临床反应不足的患者中观察到服用12mg/日剂量的获益。患者达到4 mg/日剂量时，最早在给药第2周即实现癫痫发作频率较安慰剂有临床意义的下降。

3个月的维持期内，吡仑帕奈治疗组中有1.7%-5.8%的患者无癫痫发作，而安慰剂组中该比例则为0%-1.0%。

开放标签扩展研究

部分性癫痫发作患者中，完成随机试验的患者中97%参加了开放标签扩展研究（n=1186）。来自随机分组试验的患者转换至吡仑帕奈治疗超过16周并继续维持长期治疗（≥1年）。平均日剂量为10.05 mg。

转换为单药治疗

在一项对临床实践的回顾性研究中，51名接受吡仑帕奈加用治疗的癫痫患者转换为接受吡仑帕奈单药治疗，大部分患者有一部分性癫痫发作的病史。其中，14名患者（27%）几个月后恢复为加用治疗。对34名患者随访至少6个月，其中24名患者（71%）接受吡仑帕奈单药治疗至少6个月。对10名患者随访至少18个月，其中3名患者（30%）继续接受吡仑帕奈单药治疗至少18个月。

儿科人群

3项关键性双盲安慰剂对照3期研究入选了143例12至18岁的青少年。这些青少年中的结果与成人中观察到的结果相似。

中国数据

在335研究主要疗效终点是随机化阶段期间每28天癫痫发作频率相对于随机前阶段（基线）的百分比变化。基于秩检验的协方差分析，在总体人群中，8 mg/日组（P=0.0003）、12 mg/日组（P<0.0001）和吡仑帕奈总体治疗组（P<0.001）相对安慰剂组的治疗具有统计学显著性差异。在中国人群中，吡仑帕奈8 mg/日组（P=0.0432）和吡仑帕奈总体治疗组（P=0.0455）也具有统计学显著性差异。因此，认为吡仑帕奈剂量范围4-12 mg/日对部分性发作的癫痫患者（包括中国人）是有效的。

在其他疗效结果，包括应答率、癫痫无发作的受试者百分比、临床总体印象变化，中国人群和总体人群在趋势上没有差异。

【药理毒理】

药理作用

吡仑帕奈是突触后神经元离子型α-氨基-3-羧基-5-甲基-4-异噁唑丙酸（AMPA）谷氨酸受体的非竞争性拮抗剂。谷氨酸是中枢神经系统内主要的兴奋性神经递质，并参与神经元过度兴奋所引起的多种神经系统疾病。

吡仑帕奈在人体中发挥抗癫痫作用的确切机制尚不清楚。

毒理研究

遗传毒性

吡仑帕奈Ames试验、小鼠淋巴瘤Tk试验、大鼠体内骨髓微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

雄性和雌性大鼠于交配前和交配期间经口给予吡仑帕奈1、10、30mg/kg/天，雌性大鼠持续给药至妊娠第6天，未见对生育力的影响；所有剂量组均观察到动情周期延长和/或不规则，尤其是最高剂量组。所有剂量组的血浆吡仑帕奈暴露量（AUC）均低于人在给药剂量为8mg/天时的暴露量。

妊娠大鼠于器官形成期经口给予吡仑帕奈1、3、10mg/kg/天，所有剂量均致内脏异常（肠憩室）增加；中、高剂量组观察到母体毒性。在经口给予更高剂量（10、30、60mg/kg/天）的剂量范围探索试验中，在中、高剂量时观察到胚胎致死性和胎仔体重降低。以体表面积（mg/m²）折算，低剂量（1mg/kg/天）与人给药剂量8mg/天相当。

妊娠兔于器官形成期经口给予吡仑帕奈1、3、10mg/kg/天，中、高剂量组观察到胚胎致死性和母体毒性，胚胎/胎仔发育毒性的未见反应剂量（1mg/kg/天）以体表面积（mg/m²）折算相当于人给药剂量8mg/天的约2倍。

大鼠在妊娠期和哺乳期经口给予吡仑帕奈1、3、10mg/kg/天，中、高剂量可致与母体毒性相关的胎仔和幼仔死亡，高剂量可致雄性和雌性动物性成熟延迟；未观察到对子代神经行为或生殖功能指标的影响。大鼠围产期发育毒性的未见反应剂量（1mg/kg/天）以体表面积（mg/m²）折算与人给药剂量8mg/天相当。

致癌性

小鼠（1、3、10、30mg/kg/天）和大鼠（雄性：10、30、100mg/kg/天；雌性3、10、30mg/kg/天）经口给予吡仑帕奈104周，两动物种属中均未见药物相关性肿瘤。最高剂量时的吡仑帕奈血浆暴露量（AUC）低于人在给药剂量8mg/天时的暴露量。

幼龄动物毒性

幼龄大鼠从出生后（PND）第7天开始经口给予吡仑帕奈1、3、3/10/30mg/kg/天（高剂量组于PND28和PND56时提高剂量），连续给药12周，高、中剂量可致体重降低、生长减慢、神经行为损害（水迷宫表现和听觉惊吓反射），高剂量还可致性成熟延迟；所有剂量均观察到CNS体征（活动减少、动作失调、过度理毛/搔抓）、幼仔死亡、后肢伸展减少和后肢握力下降。在停药后，幼仔体重、幼仔生长、后肢伸展、水迷宫表现和听觉惊吓反射损害等影响仍持续存在。该试验未能确定出生后发育毒性的未见反应剂量。

幼龄犬从PND42开始经口给予吡仑帕奈1、5、5/10mg/kg/天（高剂量在PND56时提高剂量），连续给药33周，所有剂量均可引起CNS体征（动作失调、过度理毛/舔舐、空间定向障碍和/或共济失调步态）。

【药代动力学】

全球数据

已在健康成人受试者（年龄18岁至79岁）、成人和青少年部分性癫痫发作和原发性全面性强直-阵挛发作患者、成人帕金森病患者、成人糖尿病神经病变患者、成人多发性硬化症患者以及肝脏损害受试者中研究了吡仑帕奈的药代动力学。

口服后，本品容易被吸收，未见明显首过代谢的证据。在摄入高脂肪膳食的同时给予本品，对本品C_{max}或总暴露量(AUC_{0-∞})没有影响。与空腹条件下相比，进食状态下达峰时间(t_{max})延迟约1小时。

分布
体外研究数据显示，大约95%的吡仑帕奈与血浆蛋白相结合。

体外研究表明，吡仑帕奈并不是下列物质的底物或明显抑制剂：有机阴离子转运多肽(OATP)1B1和1B3、有机阴离子转运蛋白(OAT)1、2、3和4、有机阳离子转运蛋白(OCT)1、2和3以及外排型转运体P-糖蛋白和乳腺癌耐药蛋白(BCRP)。

生物转化
吡仑帕奈通过初级氧化和后续葡萄糖酸化被大量代谢。基于健康受试者服用放射性标记的吡仑帕奈的临床研究结果，本品的代谢主要由CYP3A4介导，使用重组人CYP和人肝微粒体的体外研究也支持这一结论。

放射标记本品给药后，血浆内仅检测到微量本品的代谢产物。

清除
对8名健康成人或老年受试者给予放射性标记的吡仑帕奈剂量后，回收的放射性物质约30%来自于尿液，70%来自于粪便。在尿液和粪便中，回收的放射性物质主要是氧化代谢物和共轭代谢物的混合物。在对19项1期研究的汇总数据所做的群体药代动力学分析中，吡仑帕奈的平均t_{1/2}为105小时。与强效CYP3A4诱导剂卡马西平合用时，平均t_{1/2}为25小时。

线性/非线性
在健康受试者中，吡仑帕奈血浆浓度与给药剂量(2至12 mg范围内)成正比增加。在安慰剂对照临床试验中，对接受高达12 mg/日的吡仑帕奈治疗的部分性癫痫发作患者进行群体药代动力学分析，发现吡仑帕奈的剂量和血浆浓度之间存在线性关系。

特殊人群
肝脏损害
相比于12名人口统计学匹配的健康受试者，对12名轻度和中度肝脏损害受试者(分别为Child-Pugh A和B)进行了单次1 mg剂量的吡仑帕奈药代动力学评估。轻度损害受试者非结合吡仑帕奈的平均表观清除率为188ml/分，而匹配对照为338ml/分；中度损害受试者的平均表观清除率为120ml/分，而匹配对照为392ml/分。轻度损害(306小时 vs 125小时)和中度损害(295小时 vs 139小时)受试者的t_{1/2}长于匹配的健康受试者。

肾脏损害
尚未在肾脏损害患者中正式评估吡仑帕奈的药代动力学。本品的清除几乎完全通过人体代谢后代谢产物的快速排泄来实现；血浆中只观察到微量的吡仑帕奈代谢产物。在一项安慰剂对照临床试验中，部分性癫痫发作患者接受剂量达12 mg/日的吡仑帕奈治疗，患者的肌酐清除率范围为39-160 mL/分的群体药代动力学分析显示，本品的清除率不受肌酐清除率影响。

性别
在安慰剂对照临床试验中，对部分性癫痫发作患者进行群体药代动力学分析，当患者接受剂量达12 mg/日的吡仑帕奈时，女性的吡仑帕奈清除率(0.651/h)比男性低18% (0.731/h)。

老年人(65岁及以上)
在安慰剂对照临床试验中，对部分性癫痫发作患者(年龄在12至74岁之间)进行群体药代动力学分析，当患者接受剂量达8或12 mg/日的吡仑帕奈，未发现年龄对本品的清除率有显著影响。无需调整老年人的用药剂量。

儿科人群
在来自3期临床研究的青少年患者的群体药代动力学分析中，该人群与总体人群之间没有显著差异。

药物相互作用研究

药物相互作用的体外评估
药物代谢性酶抑制
在人肝微粒体内，吡仑帕奈(30 μmol/L)对主要肝细胞色素P450酶系统(CYPs)和尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶(UGTs)中的CYP2C8和UGT1A9产生弱抑制作用。

药物代谢性酶诱导
在培养的人肝细胞内，与阳性对照(包括苯巴比妥、利福平)相比，吡仑帕奈对主要肝CYPs和UGTs中的CYP2B6(30 μmol/L)和CYP3A4/5(≥3 μmol/L)产生弱诱导作用。

中国数据
在中国药代动力学(PK)研究中评估了中国健康受试者的PK特征。吡仑帕奈可被迅速吸收。中国健康男性和女性受试者单次或多次给药0.75-1.25小时(中位数)后，本品血浆浓度达到最大浓度。本品消除缓慢，t_{1/2}值范围为85.6-122小时(平均值)。在研究剂量范围2-8mg内，中国健康受试者中本品PK呈线性。在西方、日本和中国人群中未观察到有临床意义的PK差异。

【贮藏】

不超过30°C密闭保存。

【包装】

复合铝/PVC硬片泡罩包装。

2mg: 7片/盒, 28片/盒, 98片/盒。

4mg: 7片/盒, 28片/盒, 98片/盒。

【有效期】

36个月。

【执行标准】

进口注册标准JX20160328。

【进口药品注册证号】

H20190053, H20190054

【生产企业】

公司名称: Eisai Europe Limited

公司地址: European Knowledge Centre, Mosquito way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, United Kingdom.

生产厂: Eisai Co., Ltd. (Kawashima Factory)

生产厂地址: 1 Kawashimatakehayashi-machi, Kakamigahara, Gifu 501-6195, Japan

包装厂: Eisai Manufacturing Limited

包装厂地址: European Knowledge Centre, Mosquito way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, United Kingdom.

国内联系企业:

公司名称: 卫材(中国)药业有限公司

地址: 苏州工业园区兴浦路168号

邮政编码: 215126

客户服务热线: 021-62881220

传真号码: 0512-62576776

网址: www.eisai.com.cn

【参考文献】