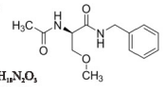
核准日期:2024年05月15日
修改日期:2024年10月29日
2025年11月21日

恩华®
纳丁®

拉考沙胺注射液说明书

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：拉考沙胺注射液
英文名称：Lacosamide Injection
汉语拼音：Lakaosha'an Zhusheye
【成份】
本品的活性成份为拉考沙胺。
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：$C_{13}H_{18}N_2O_3$
分子量：250.30
辅料：氯化钠、盐酸（pH调节剂）和注射用水。
【性状】
本品为无色的澄明液体。
【适应症】
本品适用于4岁及以上癫痫患者部分性发作的联合治疗。
【规格】
20ml:0.2g
【用法用量】
推荐剂量
拉考沙胺的治疗可以从口服或静脉注射开始给药。当口服给药不可行时，本品注射液是患者的一种替代给药选择。拉考沙胺静脉注射治疗的总持续时间由医生酌情决定；在联合治疗临床试验中，曾有拉考沙胺每日二次输液最长5天的用药经验。口服与静脉给药之间可以直接进行转换，无需剂量调整。应维持每日总剂量和每日二次给药。
本品须每日使用二次（通常为早上一次，晚上一次）。
1、成人（17岁及以上）
表1总结了青少年和儿童（体重≥50kg）以及成人的推荐剂量。更多详细信息请见下表。
表1：成人（17岁及以上）患者联合治疗推荐的剂量

起始剂量	100mg/日
单次负荷剂量（如适用）	200mg
剂量调整（逐步增量）	50 mg 每日二次（100 mg/日） 每周调整一次
最大推荐剂量	最高至 400mg/日

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。
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）。
采用负荷剂量开始拉考沙胺治疗
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。应按照个体疗效和耐受性，按上文所述进行后续剂量调整。当医生确定需要迅速达到拉考沙胺稳态血浆浓度及疗效时，可以给予患者负荷剂量。考虑到严重心律失常和中枢神经系统不良反应发生率可能升高，应在医疗监测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症时的情况，如癫痫持续状态。
2、4岁及以上儿童和青少年人群
医生应根据患者的年龄、体重和服药剂量，开具最合适的剂型和规格处方。体重＜50kg的儿童和青少年推荐首选以拉考沙胺糖浆/口服溶液开始治疗。当口服给药方式不可行时，可替换成拉考沙胺注射液静脉输注。
体重≥50kg的青少年和儿童
体重为≥50kg的青少年和儿童的剂量与成人患者相同（请参照成人推荐剂量）。
体重＜50kg的青少年和儿童
儿童和青少年的用法用量基于药代动力学建模，目标是达到与成人相同的血药浓度范围（见【药代动力学】）。
推荐的起始剂量为2mg/kg/日，一周后应增加至初始治疗剂量4mg/kg/日。基于疗效和耐受性，可每周增加维持剂量，每次增加2mg/kg/日。逐步调整剂量直到获得最佳疗效。体重≥11kg且＜30kg的儿童，由于清除率较成人增加，推荐的最大剂量不超过12mg/kg/日。对于体重为≥30kg，但＜50kg的儿童，推荐的最大剂量为8mg/kg/日。
未在儿童中进行负荷剂量给药的研究。不推荐给予体重＜50kg的青少年和儿童负荷剂量。
表2：体重＜50kg的儿童和青少年（4岁及以上）联合治疗推荐的剂量

起始剂量	2mg/kg/日
单次负荷剂量	不推荐
剂量调整（增量步骤）	每周 2mg/kg/日
体重≥11kg 且＜30kg 的患者的最大推荐剂量	最高至 12mg/kg/日
体重≥30kg 且＜50kg 患者的最大推荐剂量	最高至 8 mg/kg/日

停药
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1，按200mg/周逐渐降低日剂量）。
对于出现严重心律失常的患者，应进行临床获益/风险评估，如果需要，应停用拉考沙胺。
特殊人群用药
老年患者（年龄≥65岁）
老年患者不需要降低剂量。对于老年患者，应考虑年龄相关的肾脏清除率降低伴AUC水平升高（参见【药代动力学】）。老年癫痫患者接受（特别是＞400mg/日剂量）治疗的临床数据有限（参见【注意事项】、【不良反应】）。
肾功能受损
轻度和中度肾功能受损（CL_{cr}>30ml/分钟）的成人和儿童患者不需要调整剂量。轻度或中度肾功能受损且体重≥50kg的儿童及成人患者，可考虑接受200mg负荷剂量，但进一步剂量调整（每日≥200mg）时应谨慎。体重≥50kg的重度肾功能受损的儿童及成人患者（CL_{cr}≤30ml/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。对于重度肾损伤（CL_{cr}≤30ml/min）且体重＜50kg的患者和终末期肾病患者，建议最高剂量减低25%。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且体重≥50kg的儿童及成人患者的最高推荐剂量为300mg/日。
对于合并存在肾功能受损的患者，调整剂量时应谨慎。在体重≥50kg的青少年和成人中，可考虑给予200mg的负荷剂量，但应谨慎进行进一步的剂量调整（＞200mg/日）。基于成人数据，在体重＜50kg的轻至中度肝功能受损的患者中，最大剂量应降低25%。尚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】），仅当预期治疗获益大于可能的风险时，才能给予重度肝损伤成人和儿童患者拉考沙胺，可能需要调整剂量，同时应仔细观察患者疾病活动情况和潜在的不良反应情况。
使用方法
本品推荐静脉滴注，每次输注持续时间为30至60分钟；但在必要时，最快输注持续时间可以为15分钟。每次输注剂量>200mg时（即>400mg/日时），输注持续时间不宜少于30分钟。
本品静脉内给药可以无需进一步稀释，也可以用0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液或乳酸林格注射液进行稀释。
当与0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液或乳酸林格注射液混合后，储存在玻璃瓶或软袋中，放置在不超过25℃的温度下，发现本品具有物理相容性和化学稳定性至少24小时。
本品不得与上述注射液以外的其他稀释剂混合。
如发现本品中出现颗粒物或变色，请勿使用。本品仅供一次性使用，任何未使用完的溶液应丢弃。
静脉输注拉考沙胺可能引起心动过缓或房室传导阻滞。对于已知有心脏传导问题、正接受可延长PR间期的伴随药物或患有重度心脏病的患者，建议在开始拉考沙胺治疗之前以及将拉考沙胺剂量调整至稳态剂量之后进行心电图检查。
【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，且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（≥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3：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[3]
免疫系统异常			药物超敏反应[3]	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	共济失调 平衡障碍 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[2] 协调性异常 运动障碍	惊厥[3]
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]	室性快速性心律失常[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]	Stevents-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 注射部位疼痛或不适[4] 刺激[4]	红斑[4]	
损伤、中毒和医疗处置导致的并发症			摔倒 皮肤裂伤 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] 开放性研究中报告的不良反应。
[4] 与静脉给药相关的局部不良反应。
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本品组或安慰剂组分别为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的汇总中，晕厥发生不常见，且在接受本品（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的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。本品治疗组患者发生ALT升高至＞3×ULN的比率为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（亦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，来报告疑似不良反应。
【禁忌】
对本品有效成分或本品中任一辅料过敏者禁用。
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亦表明，自杀意念和行为的风险有小幅增加。该风险的机制不明确，且现有数据不能完全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拉考沙胺后出现剂量相关的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。
对于这些患者，将拉考沙胺剂量增加至高于400mg/日之前及调整拉考沙胺剂量至稳态后，应考虑进行心电图检查。如果这些患者通过静脉途径给予拉考沙胺，应对其进行密切监测。观察到一例患者在15分钟150mg拉考沙胺输液期间，发生明显的心动过缓。
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。
上市后用药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】）。
本品每瓶含59.8毫克钠，相当于世界卫生组织推荐的成年人每日最大摄入量2克钠的3%。
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，除非已熟知本品对其驾驶和操作能力的影响程度。
使用期间的稳定性
使用期间稳定性已经证实，当本品与【用法用量】“使用方法”中所述的稀释剂混合并储存于玻璃瓶或软袋内，其理化性质在不超过25℃的条件下可保持稳定达24小时。
基于微生物学方面考虑，开启后应立即使用本品。如不立即使用，使用者应自行确保使用前的储存时间和储存条件，除非本品稀释过程是在受控且已得到验证的无菌条件下进行，否则在2℃～8℃的冷藏条件下储存不要超过24小时。
【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发现，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，但未表明治疗和/或疾病所引起的程度。
此外，由于疾病加重对母亲和胎儿均有害，因此不得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胎盘毒性（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。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）下血浆暴露量的2倍时，未观察到对雌性或雌性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Cmax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。一项群体药代动力学分析的估计结果表明，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了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
意外或有意拉考沙胺过量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400mg至800mg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800mg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）、亦曾观察到心脏传导障碍、休克及昏迷。单次给予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】）。
【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2倍时，未观察到对雌性或雄性生育力或生殖的不良影响。
妊娠大鼠和兔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）导致幽门黏膜增重减轻及长期的神经行为改变（铲落行为改变、学习和记忆缺陷）。一般认为，在断乳首月而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
静脉给药后，在输液结束时达到C_{max}。口服（100～800mg）和静脉（50～300mg）给药后，血药浓度与剂量成比例升高。
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%的剂量以药物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%。药物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（AUCnorm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。估计研究受试者的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2～17.8mg/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。
【贮藏】
密闭，25℃以下保存。避免儿童误取。
【包装】
中硼硅玻璃管制注射剂瓶、注射液用乙烯-四氟乙烯共聚物覆膜卤化丁基橡胶塞（溴化）、抗生素瓶用铝塑组合盖。包装规格为3支/盒；5支/盒。
【有效期】
36个月
【执行标准】
YBH08252024
【批准文号】
国药准字H20243708
【上市许可持有人】
名　　称：江苏恩华药业股份有限公司
注册地址：徐州经济技术开发区杨山路18号
邮政编码：221004
电话号码：4009002262
传真号码：0516-87767118
网　址：http://www.nhwa-group.com
【生产企业】
企业名称：江苏恩华药业股份有限公司
生产地址：徐州高新技术产业开发区
邮政编码：221000
电话号码：4009002262
传真号码：0516-87767118
网　址：http://www.nhwa-group.com

154-3-02

江苏恩华药业股份有限公司
Nhwa Pharma.Corporation
江苏恩华药业股份有限公司
Nhwa Pharma.Corporation