

BRUNO 2 组, 1 个 2 组均每周口服。

尚未研究对预防预防过量的吸收, 但是, 对于严重中毒患者, 可采取洗胃治疗, 且应尽可能在服药后 1 小时内进行, 可考虑给予活性炭治疗。发生癫痫平药物过量时, 对难治性低血压应给予适当治疗, 如静脉输液和/或使用拟交感神经药物, 应避免使用进一步恶化。因在癫痫平可诱导 α 阻断作用, 脑充血会导致低血压使用肾上腺素和多巴胺。因在癫痫平可应持续进行密切医学监督和监测, 直到患者得到恢复。

【临床试验】

临床症状

在精神分裂症患者参加的三项安慰剂对照临床试验中, 采用不同剂量的癫痫平, 本品和安慰剂治疗组之间 EPS 发生率或抗胆碱能药联合使用率不存在差异。评价癫痫平固定剂量的安慰剂对照试验显示, 在 75 ~ 750mg/天剂量范围内, EPS 或联合抗胆碱能药的使用率未增加。在盲态临床试验中尚未验证本品在预防精神分裂症复发方面的长期作用。在精神分裂症患者中实施的开放性试验显示, 癫痫平持续治疗可有效维持临床症状改善, 即患者出现初始治疗反应, 表明存在一些长期疗效。

双相情感障碍

在四项评价本品剂量高达 600mg/天治疗中度至重度躁狂发作的安慰剂对照临床试验, 以及各项单药治疗和与锂或双丙戊酸钠的联合治疗研究显示, 本品和安慰剂治疗组之间 EPS 的发生率或抗胆碱能药的联合使用率无差异。两项单药治疗试验显示, 本品在 3 周和 12 周的中度至重度躁狂发作治疗中, 减少躁狂症状方面优于安慰剂。尚无长期研究数据证明本品对预防随后的躁狂或抑郁发作的疗效。癫痫平与双丙戊酸钠或锂剂 3 周和 9 周联合治疗急性中度至重度躁狂发作的数据有限; 但是, 联合治疗前良好。数据显示在治疗第 3 周出现增效作用。另一项研究显示, 第 6 周未发现增效作用。

本品在应答者中的最后一周平均中位剂量约为 600mg/天, 约 85% 应答者的剂量范围为 400 ~ 800mg/天。

四项在双相型或 II 型情感障碍的中度至重度抑郁发作患者中实施的为期 8 周临床试验显示, 本品 300mg 和 600mg 治疗患者的相关结果测量指标优于安慰剂治疗; MADRS 的平均改善情况, 应答反应定义为 MADRS 总评分相对基线出现至少 50% 改善。接受本品 300mg 剂量与接受 600mg 剂量的患者之间疗效无差异。

在上述两项研究的连续治疗期, 与安慰剂治疗相比, 对本品 300 和 600mg 产生不良反应者在接受长期治疗可有效治疗和症状。但是对躁狂症状无效。在两项预防复发的研究中, 评价本品与情绪稳定剂联合治疗躁狂、抑郁或混合型抑郁患者, 结果显示在任何情绪事件(躁狂、混合型或抑郁)期间延长方面, 本品联合治疗组优于情绪稳定剂治疗组。本品与锂或丙戊酸钠联合, 每日给药两次, 每日总剂量 400mg 至 800mg。

在急性躁狂患者中实施的 6 周、随机、双盲和安慰剂对照试验显示, 本品与锂或丙戊酸钠联合治疗 2 年研究(治疗 2 年)评价躁狂、抑郁或混合型抑郁患者预防复发的疗效显示, 癫痫平优于安慰剂。所有情绪事件(躁狂、混合型或抑郁)的复发时间均延长。癫痫平组发生情绪事件的患者数量为 91 例(22.5%), 安慰剂组为 208(51.5%), 锂治疗组为 95(26.1%)。对癫痫平治疗具有反应的患者中, 与继续接受癫痫平治疗患者相比, 转换为锂治疗患者的情绪事件复发时间未出现明显延长。

临床试验证明, 本品每日两次给药可有效治疗精神分裂症和躁狂症, 尽管癫痫平的药代动力学半衰期约为 7.1 小时, 正电子发射断层扫描(PET)研究中的数据进一步支持上述结论, 鉴定结果显示癫痫平与 5HT_{2A} 和 2D₂ 受体的作用维持时间达 12 小时。尚未评价剂量达 800mg/天的安全性和疗效。

临床安全性

在精神分裂症和双相躁狂患者中实施的短期, 安慰剂对照临床试验显示, 锥体外系症状的恶化率与安慰剂组相似(精神分裂症: 癫痫平组 7.8%, 安慰剂组 8.0%; 双相躁狂: 癫痫平组 11.2% 和安慰剂组 11.4%)。MDD 和双相抑郁症患者安慰剂对照短期临床试验显示, 癫痫平治疗组患者发生锥体外系症状比率高于安慰剂组, 双相抑郁症患者安慰剂对照短期试验显示, 癫痫平组锥体外系症状发生率 8.9%, 安慰剂组 3.8%。在由抑郁症患者参加的安慰剂对照的短期单药治疗临床试验中, 显示富马酸癫痫平缓释片治疗的锥体外系症状发生率为 5.4%, 安慰剂组为 3.2%。在由抑郁症老年患者参加的安慰剂对照的短期单药治疗临床试验中, 显示富马酸癫痫平缓释片治疗组的锥体外系症状总发生率为 9.0%, 安慰剂组为 2.3%。在两种双相抑郁症和 MDD 期间, 所有治疗组中单个不良事件(如静坐不能、锥体外系疼痛、震颤、运动障碍、肌张力障碍、燥动、不自主肌肉收缩、精神运动亢进和肌肉僵硬)的发生率不超过 4%。

安慰剂对照的固定剂量(50mg/d 至 800mg/d)短期研究显示(3 至 6 周)癫痫平治疗组患者平均体重增加范围达 0.8kg(50mg/d 剂量)至 1.4kg(600mg/d 剂量)(800mg/d 剂量比例增加较低), 安慰剂组患者为 0.2kg。癫痫平治疗组患者体重增加达 7% 的患者比例范围为 5.3% (50mg/d 剂量)至 15.5% (400mg/d 剂量) (600 和 800mg/d 剂量组增加较低), 安慰剂组患者 3.7%。

在急性躁狂症老年患者中实施的 6 周, 比较锂和富马酸癫痫平缓释片对比安慰剂和富马酸癫痫平缓释片的研究中, 结果显示富马酸癫痫平缓释片与锂联合治疗产生更多的不良事件(富马酸癫痫平缓释片与安慰剂联合治疗组相比, 分别为 63% vs 48%)。安全性结果显示, 锂添加治疗组锥体外系症状发生率较高, 为 16.8% 患者, 而安慰剂添加治疗组为 6.6%。报告的主要事件为震颤、锂添加治疗组和安慰剂添加治疗组分别有 15.6% 和 4.9% 患者报告, 与富马酸癫痫平缓释片和安慰剂添加治疗组相比(5.5%)。富马酸癫痫平缓释片和锂添加治疗组锥体睡的发生率较高(12.7%)。另外, 治疗期结束时, 与安慰剂添加治疗组相比(4.7%), 锂添加治疗组出现体重增加的患者百分比比较高(8.0%)。

在预防复发的长期试验中, 包括一个开放治疗期(4 至 36 周), 在此期间患者接受癫痫平治疗, 继之以随机停药期, 期间患者随机分配到癫痫平组或安慰剂组, 随机接受癫痫平治疗患者中, 开放治疗期的平均体重增加为 2.56kg。截至随机治疗期第 48 周, 与开放治疗期基线值相比, 平均体重增加为 3.22kg。随机接受安慰剂治疗患者中, 开放治疗期的平均体重增加为 2.39kg。截至随机治疗期第 48 周, 与开放治疗期基线值相比, 平均体重增加为 0.89kg。

痴呆相关的精神病老年患者的安慰剂对照研究中, 脑血管不良事件每 100 患者年发病率显示, 癫痫平治疗组低于安慰剂组。

在由基线中性粒细胞计数 < 1.5 × 10⁹/L 患者参加的全部安慰剂对照短期单药治疗试验中, 结果显示至少一次中性粒细胞计数 < 1.5 × 10⁹/L 变化的发生率是, 癫痫平组患者: 9%, 安慰剂治疗组患者 1.5%。发生 < 0.5 < 1.0 × 10⁹/L 变化的发生率在癫痫平组与安慰剂组患者之间相同(0.2%)。在由基线中性粒细胞计数 ≥ 1.5 × 10⁹/L 患者参加的全部临床试验(安慰剂对照, 开放性, 阳性对照)中, 结果显示癫痫平治疗组患者至少发生一次中性粒细胞计数 < 1.5 × 10⁹/L 变化的发生率是 2.9%, 发生 < 0.5 < 1.0 × 10⁹/L 变化的发生率是 0.21%。

服用 750mg 和 1.5g。地区动物长期研究于其它抗精神病药后出现乳腺肿瘤发生率升高, 并认为是由催乳素介导。这种大鼠中由催乳素介导的乳腺肿瘤发生率升高与人类风险之间的相关性尚不清楚。

其他

在 4 周或更长时间的大鼠毒性试验和小鼠 2 年致癌性试验中, 癫痫平引起剂量相关性的甲状腺色素沉着增加, 大鼠剂量为 10-250mg/kg, 小鼠剂量为 75-750mg/kg, 按 mg/m² 计算, 这些剂量分别相当于 MRHD 的 0.1-3 倍和 0.1-4.5 倍。在大鼠中的色素沉着不可逆。该色素沉着尚未定性, 但发现其与癫痫平共同存在于甲状腺滤泡上皮细胞中, 这一发现的功能性影响及人类风险的相关性尚不清楚。

在给予癫痫平 6 个月或 12 个月(而非 1 个月)的大鼠中, 在剂量为 100mg/kg (按 mg/m² 计算相当于 MRHD 的 4 倍)时, 在晶状体上皮层的后缘连接处出现局灶性三角形白内障, 该结果可能是由于癫痫平抑制胆固醇的生物合成, 在大鼠猴重复给药毒性试验中, 癫痫平引起血浆胆固醇水平剂量相关性降低, 但是, 在大鼠个体上血浆胆固醇与白内障的出现没有相关性。在这些种属中血浆中 0-8 胆固醇的出现与抑制胆固醇生物合成的后期阶段一致。

在一项雌性犬给予癫痫平的特殊试验中, 观察到晶状体上皮层的胆固醇含量也降低了 25%。在其他种属中未发现与药物相关的白内障; 然而, 在了一项猴 1 年试验中, 在剂量为 225mg/kg (按 mg/m² 计算相当于 MRHD 的 5.5 倍)时, 7 只雌性猴中的 2 只检测到晶状体前表面出现条纹状外观。

【药代动力学】

癫痫平口服后吸收良好, 代谢完全。进食对癫痫平的生物利用度无明显影响, 癫痫平的血浆蛋白结合率为 83%。活性代谢物 N-脱羟基癫痫平的稳态峰浓度为癫痫平的 35%, 癫痫平和 N-脱羟基癫痫平药代动力学在批准的给药剂量范围内呈线性。

分布

癫痫平的血浆蛋白结合率达 83%。

生物转化

给予放射性标记的癫痫平后, 癫痫平经肝脏广泛代谢, 母体化合物尿液或粪便中原型药物相关物质的 < 5%。体外研究显示, CYP3A4 是负责癫痫平代谢中的细胞色素 P450 的主要酶, N-脱羟基癫痫平主要经 CYP3A4 代谢形成和消除。

从尿液中回收到约 73% 放射物, 粪便中回收到 21%。

体外研究显示, 癫痫平及其多个代谢物(包括 N-脱羟基癫痫平)是人细胞色素 P450 1A2、2C9、2C19、2D6 和 3A4 活性的弱抑制剂。体外 CYP 抑制作用仅在浓度比人体剂量范围 300 至 800mg/天高 5 至 50 倍时才能观察到。基于上述体外结果, 癫痫平与其它药物联合用药不太可能会对其它药物经细胞色素 P450 介导的代谢产生临床显著药物相互作用。动物研究显示, 癫痫平对细胞色素 P450 酶具有明显诱导作用, 但是, 一项精神病患者特定的相互作用研究显示, 癫痫平给药后未发现细胞色素 P450 活性增加。

排泄

癫痫平和 N-脱羟基癫痫平的消除半衰期分别约为 7.1 小时和 12.1 小时, 尿排泄的游离癫痫平及其人血浆活性代谢物去除率癫痫平的平均摩尔剂量分数 < 5%。

特殊人群

性别 癫痫平的药代动力学无性别差别。

老年人

癫痫平在老年人中的平均清除率比 18 ~ 65 岁成人约低 30 ~ 50%。

肾脏损害

严重肾脏损害(肌酐清除率低于 30ml/min/1.73m²)的患者, 癫痫平的平均血浆清除率可下降约 25%, 但个体清除率值都在正常人群范围之内。

肝脏损害

肝损害患者中癫痫平平均血浆清除率下降约 25%(稳定型酒精性肝硬化)。癫痫平在肝脏广泛代谢, 因此, 肝损害患者人群预期出现血浆浓度升高。上述患者有必要进行剂量调整(见【用法用量】)。

儿童人群

在接受 400mg 癫痫平每日两次稳态治疗的 9 例 10-12 岁儿童和 12 例青少年患者中采集到药代动力学数据。稳态治疗下, 儿童和青少年(10-17 岁)剂量标准化的母体化合物(癫痫平)的血浆浓度与成人基本相似。但是, 儿童患者 Cmax 值位于成人患者观测到范围的较高端, 与成人相比, 儿童和青少年中活性代谢产物(N-脱羟基癫痫平)的 AUC 和 Cmax 值较高, 儿童患者(10-12 岁)分别为 62% 和 49%, 青少年(13-17 岁)患者分别为 28% 和 14%。

【贮藏】

30°C 以下密封保存。

【包装】

聚氟乙烯固体药用硬片: 药品包装用铝箔, 20 片/盒。

【有效期】

36 个月

【执行标准】

25mg, 0.2g: 执行药品注册标准 YBH05632018, 同时符合《中国药典》2020 年版二部, 具体为: 【鉴别(3)】项执行《中国药典》2020 年版二部, 其他项执行药品注册标准 YBH05632018。

0.3g: 执行药品注册标准 YBH05622018, 同时符合《中国药典》2020 年版二部, 具体为: 【鉴别(3)】项执行《中国药典》2020 年版二部, 其他项执行药品注册标准 YBH05622018。

【批准文号】

25mg: 国药准字 H20184089

0.2g: 国药准字 H20184088

0.3g: 国药准字 H20184087

【药品上市许可持有人】

名称: 阿斯利康制药有限公司

注册地址: 无锡市新区黄山路 2 号

【生产企业】

企业名称: 阿斯利康制药有限公司

生产地址: 无锡市新区黄山路 2 号

质量编号: 214028

质量投诉电话: 400 828 1755, 800 828 1755

产品信息免费咨询电话: 400 820 8116, 800 820 8116

传真: 021-38723255

网址: www.astrazeneca.com.cn

© AstraZeneca 2021.

SEROQUEL 和思瑞康是 AstraZeneca 公司的商标。

AstraZeneca