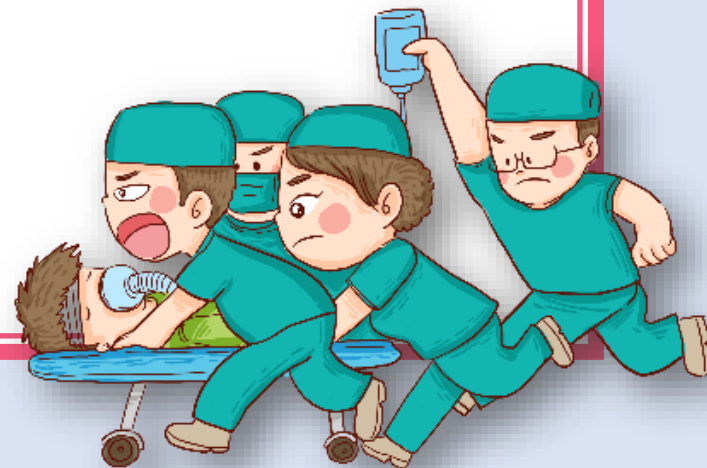




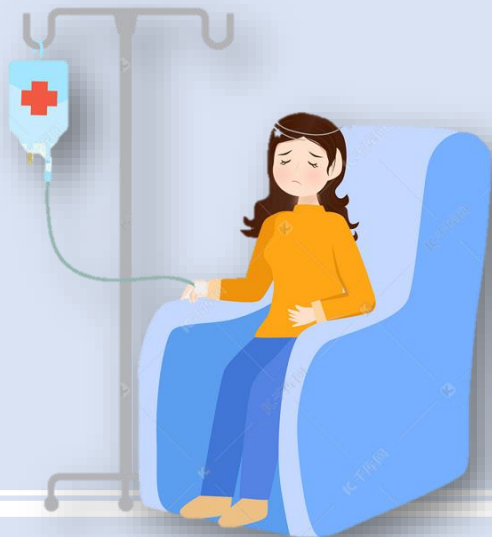
# 静博欣<sup>®</sup>左乙拉西坦氯化钠注射液

- ◆ 无需进一步配置，可直接静脉给药，提高癫痫患者救治的及时性、用药可及性和安全性。
- ◆ 临床应用更便利，更便于向基层推广的新型抗癫痫药物。
- ◆ 用于新生儿抗惊厥的更安全、更快速。



# 目录

## CONTENTS



1

药品基本信息

2

安全性

3

有效性

4

创新性

5

公平性





- ◆ 通用名：**左乙拉西坦氯化钠注射液**
- ◆ 注册规格：**100ml：左乙拉西坦0.5g与氯化钠0.82g**  
**100ml：左乙拉西坦1.0g与氯化钠0.75g**  
**100ml：左乙拉西坦1.5g与氯化钠0.54g**

- ◆ 中国大陆首次上市时间：**2022年6月16日**
- ◆ 目前大陆地区同通用名药品的上市情况：**独家**
- ◆ 全球首个上市国家/地区及上市时间：**2011年，美国**
- ◆ 是否为OTC药品：**否**
- ◆ 参照药品建议：**注射用丙戊酸钠**
- ◆ 选择理由：

- 1.注射用丙戊酸钠被纳入国家医保目录乙类。
- 2.左乙拉西坦抗癫痫治疗安全性更好，无肝毒性。
- 3.左乙拉西坦氯化钠注射液原研尚未在国内上市，本品为国内首仿，独家。
- 4.左乙拉西坦氯化钠注射液可直接静脉使用，无需稀释。





## 适应症

本品用于成人(16岁及以上)癫痫患者部分性发作的的加用治疗。  
本品可在患者暂时无法应用口服制剂时替代给药。

## 用法用量

-单剂量包装（100ml/瓶）在15min内静脉给药完成。  
-部分发作性癫痫发作：初始剂量为500mg,每日2次。每日2次给药，间隔2周增加500mg，直至最大给药剂量1500mg，每日2次。

## 疾病基本情况

**癫痫急性发作危害性和致死率高：**我国**活动性癫痫患病率为4.6%**。(即在近期（1年或2年）内仍有发作的癫痫病例数与同期平均人口之比)，我国**约有600万左右的活动性癫痫患者，同时每年有40万左右新发癫痫患者**。癫痫是**神经内科最常见的疾病之一**。癫痫患者的死亡危险性为一般人群的2-3倍。<sup>[1]</sup>另外，**中枢神经系统疾病（感染/中风等）或全身系统性疾病（血糖异常/电解质紊乱/中毒/发热等）均可诱发癫痫发作甚至癫痫持续状态，病死率高达3%~33%。**<sup>[1-2]</sup>。

[1]临床诊疗指南·癫痫病分册（2015修订版）

[2]颅脑创伤后癫痫防治中国专家共识



静脉抗癫痫药物是临床使用的基础药物，但目前国内静脉抗癫痫药物均为浓溶液或粉针剂，使用过程相对繁琐，增加了医护负担和用药风险，不能完全满足临床的治疗需求

- ◆ 癫痫发作、癫痫持续状态多为急症，需要快速给药，现有粉针剂、水针剂需要临床配液，左乙拉西坦氯化钠注射液可直接静脉给药，为患者争取了救治时间；同时消除了配液过程的污染风险，可以提高患者用药安全性。<sup>[1-2]</sup>
- ◆ 静博欣®左乙拉西坦氯化钠注射液是独家大容量注射液，大容量注射液质量等级更高，不溶性微粒比粉针、水针更少，用药更安全<sup>[3]</sup>；同时稳定性更好，不超过30°C密闭保存的情况下，效期可达24个月，不像水针剂未使用第二天需要废弃，减少了药液浪费。
- ◆ 静博欣®左乙拉西坦氯化钠注射液具有多个规格，更便于临床选用，同时避免了水针剂直接静脉使用的风险，提高了用药安全性<sup>[4]</sup>；同时伴随儿科市场爆发，左乙拉西坦氯化钠注射液被纳入有望参与2024年国谈品种名单。<sup>[5]</sup>
- ◆ 相较于丙戊酸钠来说，左乙拉西坦无肝功能损害，几乎无药物相互作用，未发现致畸作用，临床用药更安全；同时左乙拉西坦用药过程一般无需血药监测，减少了医护成本<sup>[6]</sup>；是更便于向基层推广的抗癫痫基础用药。

[1] HQ SPCLT PHARMA 左乙拉西坦氯化钠注射液FDA上市医学审查

[2] 纪立伟,胡欣,左明新,等. 光散射法检查常用注射液丁基橡胶塞密封漏液情况[J]. 中国药杂志, 2006,(11):872-874.

[3] 滕静, 秦天琦, 吴德青. 注射液中不溶性微粒的统计学分析[J]. 当代化工研究, 2022,(19):63-65.

[4] 静博欣左乙拉西坦氯化钠注射液说明书20240223

[5] <https://mp.weixin.qq.com/s/mG6Zb07RG1WapUMQkV0A>

[6] 注射用丙戊酸钠-赛默非说明书20231212

## ◆ 不良反应发生率低

本品静脉给药和口服给药的不良反应相仿。最常见的不良反应有头晕、嗜睡，头痛和体位性头晕。成人临床研究汇总的安全性数据表明，药物组和安慰剂组不良反应的发生率相似，分别为46.4%和42.2%。

## ◆ 优势:注射用丙戊酸钠说明书中明确提示多种安全风险，左乙拉西坦氯化钠注射液在安全性方面凸显优势<sup>[1-2]</sup>

安全性影响因素	注射用丙戊酸钠的安全性特点	左乙拉西坦氯化钠注射液安全优势
黑框警告：肝毒性	● <b>肝毒性，包括死亡</b> ，通常发生于治疗前6个月。对2岁以下儿童有更高的致命性肝毒性。治疗前和治疗期间应严格监测患者，定期进行肝功能检查。	□ <b>无肝毒性，不经过肝脏代谢。</b>
黑框警告：致畸性	● <b>致畸性，包括神经管缺陷及其他主要畸形和智力商数（IQ）值降低。</b>	□ 在剂量高达1800mg/kg/天[以mg/m <sup>2</sup> 或暴露量(AUC)计算，相当于人最大推荐剂量(MRHD)3000mg/天的6倍]时，未见对雄性或雌性大鼠生育力或生殖行为的不良影响。
肝酶抑制剂，药物间相互作用	● 为肝酶抑制剂，与抗生素、安定、抗凝血药等都有相互作用，影响药物浓度和疗效， <b>合用时需监测血药浓度；</b>	□ <b>左乙拉西坦几乎无药物相互作用。</b>
常规血药浓度监测	● 丙戊酸钠与血浆蛋白的结合率非常高，治疗有效血药浓度范围在40-100mg/L， <b>需要常规监测血药浓度。</b>	□ <b>左乙拉西坦氯化钠使用时，一般不需要血药浓度监测。</b>

[1]注射用丙戊酸钠-赛奴非说明书20231212

[2]静博欣左乙拉西坦氯化钠注射液说明书20240223



## 临床指南/诊疗规范推荐情况：

《**抗癫痫发作药物联合使用中国专家共识2024**》：左乙拉西坦可以作为全面性强直阵挛发作、肌阵挛发作、局灶性发作的首选药物；且可作为多种癫痫综合征的首选或单药替代（或添加药物）。

《**成人局灶性癫痫规范化诊治指南2022**》：左乙拉西坦可作为成人局灶性癫痫的首选单药治疗（I级证据，A级推荐）。

《**儿童颅脑创伤诊治中国专家共识2021**》：有研究表明，左乙拉西坦能有效地预防儿童TBI（颅脑创伤）后早期癫痫的发生。

《**终止癫痫持续状态发作的专家共识2022**》：左乙拉西坦主要适应于地西洋和氯硝西洋治疗失败后的癫痫持续状态以及多种药物治疗无效患者的联合用药，文献报道其对儿童睡眠中癫痫性电持续状态可能有效。

《**新生儿惊厥临床管理专家共识（2022版）**》：对于最大负荷苯巴比妥仍不能控制的惊厥，应用二线抗惊厥药物，如果能获得左乙拉西坦的静脉制剂，优先选用。





- 一篇纳入了1219例小儿癫痫患者的Meta分析结果显示：**对比丙戊酸钠，左乙拉西坦整体有效性更高，并且安全性更好。** (见图1)

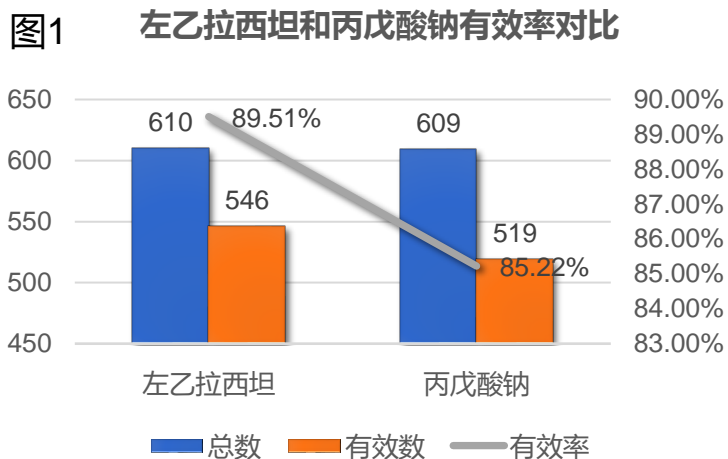


表3 丙戊酸钠组与左乙拉西坦组药品不良反应发生率比较的Meta分析

Table 3. Meta-analysis of the incidence of adverse drug reactions comparing sodium valproate group and levetiracetam group

结局指标	纳入研究数	发生例数/总例数		异质性检验		效应模型	Meta分析结果	
		丙戊酸钠	左乙拉西坦	P	I <sup>2</sup> (%)		RR (95%CI)	P
消化道反应	10 <sup>[7,9-15,17]</sup>	33/428	21/427	0.70	0	固定	1.54 (0.92, 2.58)	0.10
情绪异常	8 <sup>[7,9,11-15,17]</sup>	8/340	14/339	0.49	0	固定	0.65 (0.31, 1.36)	0.25
嗜睡	8 <sup>[8,10-11,13-15,18-19]</sup>	13/338	10/339	0.55	0	固定	1.25 (0.59, 2.64)	0.55
头晕/头痛	7 <sup>[8-10,13,15,18-19]</sup>	12/289	15/291	0.66	0	固定	0.81 (0.39, 1.68)	0.57
肝功能异常	5 <sup>[7,9,13,15,19]</sup>	19/205	1/205	0.98	0	固定	7.00 (2.12, 23.12)	0.001
其他	10 <sup>[7-9,11-13,15,17-19]</sup>	35/431	22/432	0.67	0	固定	1.56 (0.95, 2.55)	0.08
总不良反应	12 <sup>[7-15,17-19]</sup>	120/2 031	83/2 033	0.71	0	固定	1.40 (1.08, 1.81)	0.01

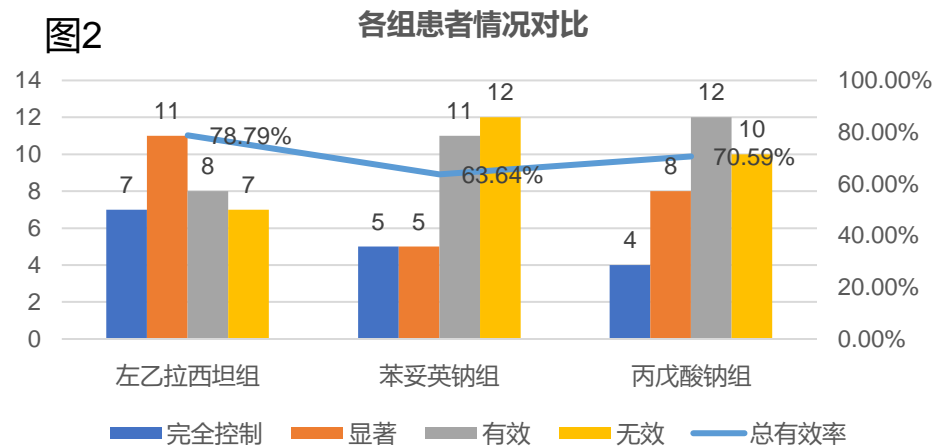


表1 3组药物起效时间、癫痫发作停止时间、意识恢复时间及治疗前后实验室指标对比(̄±s)

组别	n	药物起效时间 (min)	癫痫发作停止 时间(h)	意识恢复 时间(h)	cTnI (ng/ml)		Hey (μmol/L)	
					治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
左乙拉西坦组	33	36.34±1.84	2.34±0.85	5.23±1.02	0.044±0.007	0.015±0.003 <sup>2)</sup>	17.34±2.25	9.26±1.37 <sup>2)</sup>
苯妥英钠组	33	49.23±1.68 <sup>1)</sup>	4.35±1.36 <sup>1)</sup>	7.45±1.46 <sup>1)</sup>	0.046±0.007	0.026±0.004 <sup>1)2)</sup>	17.18±2.37	11.64±1.25 <sup>1)2)</sup>
丙戊酸钠组	34	47.38±1.89 <sup>1)</sup>	4.47±1.63 <sup>1)</sup>	8.06±1.67 <sup>1)</sup>	0.045±0.006	0.025±0.004 <sup>1)2)</sup>	17.26±2.63	12.34±1.34 <sup>1)2)</sup>
F/P值		492.700/<0.001	27.120/<0.001	37.010/<0.001	0.740/0.480	89.510/<0.001	0.036/0.965	49.733/<0.001

与左乙拉西坦组比较:1) P<0.05; 与治疗前比较:2) P<0.05

- 在另外一篇对老年SE的治疗对比中：**对比丙戊酸钠和苯妥英钠，左乙拉西坦治疗有效率最高，且起效更快** (见图2)

[1]王麟奇,张倩影,李玮桓等.丙戊酸钠对比左乙拉西坦治疗小儿癫痫的疗效及安全性的Meta分析[J].药物流行病学杂志,2023,32(03):305-312.DOI:10.19960/j.issn.1005-0698.202303008

[2]邵凌云,陈后勤,汪文兵,等.左乙拉西坦、苯妥英钠和丙戊酸钠对老年癫痫持续状态及实验室指标的影响[J].中国老年学杂志,2023,43(15):3757-3759.





◆ **创新点：**左乙拉西坦注射用浓溶液、注射用丙戊酸钠均为医保乙类品种，但是不能直接静脉使用；  
**左乙拉西坦氯化钠注射液为左乙拉西坦的大容量注射剂型，弥补了抗癫痫药物直接静脉输注的用药空白，促进抗癫痫药物更科学合理地使用。**



## ◆ 创新点带来的疗效、安全性优势：

- ◆ 对比其他静脉抗癫痫药物，**无需进一步配液，可直接给药，为癫痫持续状态等急症患者争取了救治时间；** [1]
- ◆ **等渗溶液，左乙拉西坦氯化钠注射液渗透压在275-345mOsm之间，左乙拉西坦注射用浓溶液配置溶液的渗透压在359-420mOsm之间，可减轻患者用药痛苦；**
- ◆ 消除了配置过程中**潜在的药液污染风险，安全性更高。** [2]
- ◆ 大容量注射液含有的**不溶性微粒相较于粉针剂、浓溶液更少，安全性更高；** [3]
- ◆ 在不超过30°C密闭保存的情况下，**化学稳定性和物理相容性可达24个月，未使用的情况下，第二天无需废弃。**
- ◆ 具有多个规格，方便临床调整剂量；且**避免了直接使用浓溶液静脉给药的危险。**

不同容量注射剂微粒数均值

	体积/ml	2 μm	10 μm	25 μm
微粒数均值	1	929.1	25.2	1.5
	2	1116.2	39.6	2.2
	5	2922.6	44.1	1.5
	10	1044.6	13.0	0.4
	20	727.5	36.4	1.5
	100	28.5	0.4	0.1
	250	12.2	0.4	0.0
	500	4.85	0.1	0
	粉针剂	654.2	9.9	0.1

[1] HQ SPCLT PHARMA 左乙拉西坦氯化钠注射液FDA上市医学审查

[2] 纪立伟,胡欣,左明新,等.光阻法检查常用注射液丁基胶塞穿刺落屑情况[J].中国药杂志,2006,(11):872-874.

[3] 魏静,秦天琦,吴慷青.注射液中不溶性微粒的统计学分析[J].当代化工研究,2022,(19):63-65.



## 助力农村癫痫防治管理项目

## “保基本”原则

## 弥补目录剂型空白

## 临床管理难度小

- ◆ 癫痫是一种常见的神经系统疾病，相当部分的癫痫患者不能工作或劳动，一些患者还将因癫痫发作引起行为异常，对社会造成危害，是一个重要的公共卫生问题。我国目前约有900万癫痫患者，其中的500万至600万为活动性癫痫，并且每年有新发病例40万。调查发现，我国农村地区有三分之二以上的癫痫病人没有得到合理治疗<sup>[1]</sup>。**静博欣®临床用药更便利，有助于农村癫痫防治管理项目的推进。**
- ◆ 左乙拉西坦氯化钠注射液日均费用合理，**较注射用丙戊酸钠日均费用低，纳入国家医保目录后，可有效缓解患者经济压力；**
- ◆ 纳入医保后可替代目录内注射用丙戊酸钠、左乙拉西坦注射用浓溶液使用，**不额外增加医保基金负担，且临床使用更安全便利，可提高患者的用药质量；**
- ◆ 目前**静脉抗癫痫药物均为粉针剂或水针剂，无大容量注射液，左乙拉西坦氯化钠注射液可弥补这一空白，同时避免了配置过程中的潜在污染风险，节省了配置时间，可以为癫痫持续状态等急症患者争取更多的抢救时间；**同时也避免了水针剂直接静脉给药的风险，安全性更好。
- ◆ 左乙拉西坦氯化钠注射液为大容量注射液抗癫痫药，**临床用药可直接静脉给药，无需进一步稀释，临床管理难度小，**同时避免了配置过程药液污染，安全性更高；**具有多个规格，与推荐剂量对应，方便处方。**
- ◆ 其中有效成分**左乙拉西坦抗癫痫效果好，安全性高，用药过程一般无需进行血药浓度监测，是更便于向基层推广的抗癫痫基础用药。**

[1]卫生部办公厅关于做好农村癫痫防治管理项目实施工作的通知2006年6月13日