

娴静通®

磷苯妥英钠注射用浓溶液

西安葛蓝新通制药有限公司

目录

01 基本信息

03 有效性

05 公平性

02 创新性

04 安全性

基本信息 (1/2)

苯妥英通过电压依赖性**阻断膜钠通道**，减少持续高频的神经元放电，控制癫痫发作。因其确切的疗效，注射剂型被列为《**首批鼓励研发申报儿童药品清单**》**第二位**亟需研发产品。但因其超低溶解度，制成注射剂非常困难，第一和第二代因增溶剂刺激性大无法在临床使用。**本品使用前药技术+新型增溶剂，是唯一刺激小可常温储存的苯妥英类注射剂。**

药品通用名称	磷苯妥英钠注射用浓溶液
注册规格	2ml:100mg (按苯妥英钠当量计) 10ml:500mg (按苯妥英钠当量计)
适应症概述	1. 用于治疗患者的 全身性强直-阵挛性癫痫持续状态 。 2. 用于 预防和治疗神经外科围手术期和手术中引起的癫痫发作 。
中国大陆首次上市时间	2023年3月15日
大陆地区同通用名药品的上市情况	无
全球首个上市国家/地区及上市时间	美国，2020年11月05日 Sedor Pharmaceuticals, LLC
是否为 OTC 药品	否

参照药品建议：拉考沙胺注射液

[1]. 医保目录内： 拉考沙胺注射液2020年上市，2022年通过谈判进入医保目录，属**医保乙类**。

[2]. 同剂型。 国内可**静脉滴注**的抗癫痫注射剂仅3个，拉考沙胺注射液为其一。

[3]. 作用机制相近。 同属**钠通道阻滞剂**类抗癫痫注射剂。其他2个注射剂分别作用于GABA和突触囊泡蛋白SV2A，机制差别较大。

[4]. 临床广泛应用。 拉考沙胺注射液2023年销售**约70万支**，临床应用广泛。

优势： 1) 苯妥英是经典抗癫痫药第三代改良注射剂，**疗效明确**，改良后副作用大大降低；2) **唯一2岁**低龄儿童适用药物，2ml为**儿童规格**。3) **耐药癫痫患者**的新选择；4) 唯一获批**神外手术预防**癫痫用药。5) **更经济**，更多患者可及。

劣势： 可能增加心律失常、低血压等风险（该副作用基于苯妥英钠说明书，磷苯妥英钠情况大为改善）。

基本信息 (2/2)

疾病基本情况:

急重症、发病率高、预后差、死亡率高

适应症1: 全身性强直-阵挛癫痫持续状态属医学急症, 年发病率约为十万分之8.82, 即**12.45万人**, **死亡率11%~37%**, 生存者中48%出现精神发育退滞, **37%有神经功能缺损。**

适应症2: 癫痫是神外术中或术后常见且严重的并发症, 脑外伤、脑肿瘤、脑血管病为癫痫的常见获得性病因, **术后癫痫发病率分别为6~53%、40%、30%, 病死率高达3%-33%。**

弥补未满足需求:

新适应症、儿童适用、耐药患者新选择

- 神经外科围手术期预防癫痫的用药需求高, 本品**唯一获批**神外围手术期癫痫预防的适应症。
- 国内已上市抗癫痫注射剂适用儿童群体为4岁及以上或无儿童用药说明。本品是**唯一可用于2岁及以上**患者的注射剂。
- 可静脉滴注的抗癫痫注射剂**仅3种**, **耐药癫痫患者无药物可用**, 临床亟需更多有效药物。

表1. 癫痫持续状态:

用法用量	人群	剂量	输注速率
	成人	15~20mg/kg	100mg/min至150mg/min, 最大给药速率不要超过150mg/min
儿童 (2岁至17岁)	15~20mg/kg	最大给药速率不超过0.4mg/kg/min	

表2. 非紧急负荷量 (包括预防和治疗手术中及围手术期的癫痫发作)

用法用量	人群	剂量	输注速率
	成人	10~20mg/kg	最大给药速率不超过150mg/min
儿童 (2岁至17岁)	10~15mg/kg	最大给药速率不超过0.4mg/kg/min	

制剂优势：经三代改良，副作用及稳定性得到了根本性改善

★ 专利ZL2016108596727：稳定的磷苯妥英钠组合物及其制剂

第一代产品

Epanutin®
Phenytoin, PHT
苯妥英钠注射液

- 经典的抗癫痫药
- 40% **丙二醇**和10%乙醇助溶
- **pH值12.0**
- 皮肤、血管强刺激、心律失常、低血压
- 滴注速度：50mg/min

国内已无生产和使用

第二代产品

Cerebyx®
Fosphenytoin, FPHT
磷苯妥英钠注射液

- 苯妥英前药
- 磷酸酯化后水溶性提升
- **pH值9.0**
- **不稳定, 2-8°C储存**
- 局部疼痛、灼烧
- 滴注速度：150mg/min

未进入中国

第三代产品

Sesquient®; 娴静通®
CE-Fosphenytoin, CFPHT
磷苯妥英钠注射用浓溶液

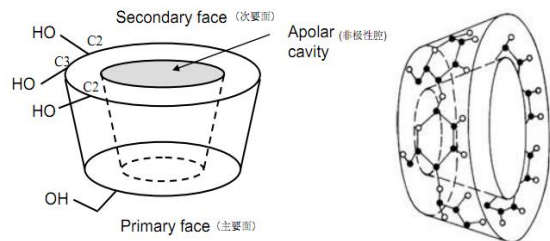
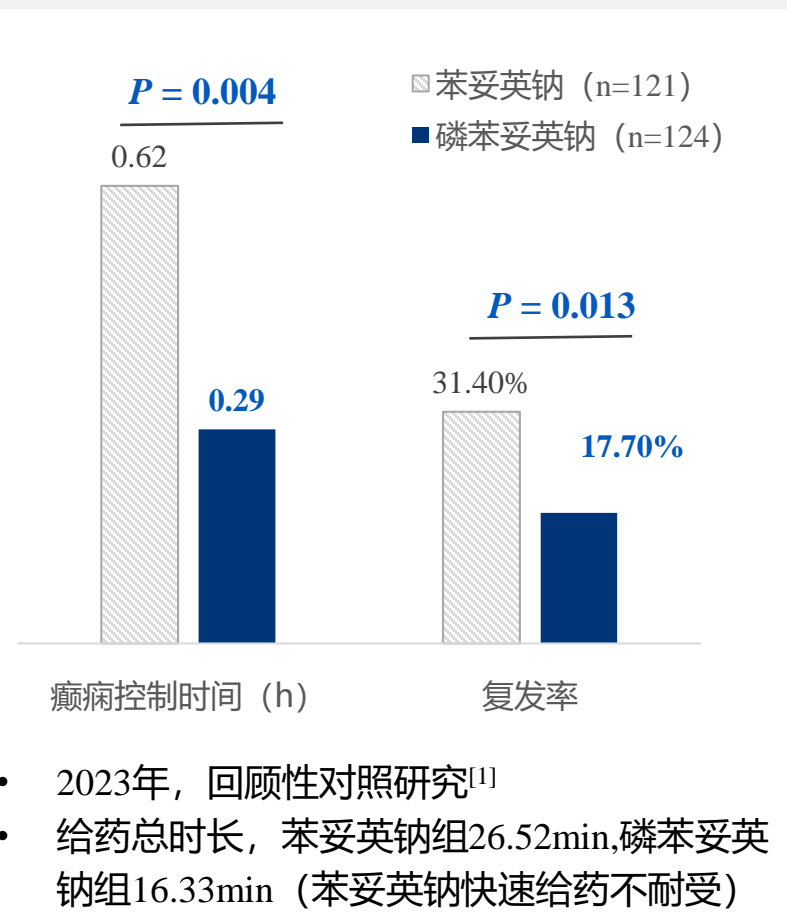
- **磺丁基-β-环糊精包合增溶**
- **pH值7.5-8.0**
- **稳定性好, 常温储存**
- **较温和, 局部疼痛少**
- **滴注速度快: 150mg/min**

独家

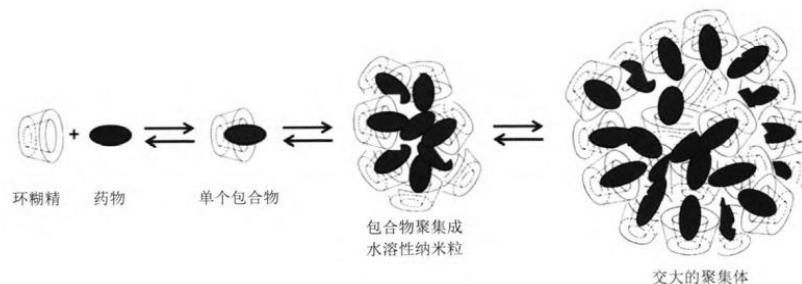
- 磷苯妥英钠注射用浓溶液进入体内后，迅速转化为苯妥英钠发挥药用价值，保留了苯妥英钠的有效性优势。
- 本品的剂量、浓度和输注速率均按苯妥英钠当量（PE）计算。

● 创新性及临床优势

相比苯妥英钠，磷苯妥英钠刺激小，故给药速度更快，癫痫控制时间更短，复发率更低



磺丁基-β-环糊精分子结构：增溶剂+稳定剂



腔内包合非极性药物后形成稳定的水溶性纳米粒聚集体

新型制剂的临床优势：

- 降低心律失常及低血压等副作用：** 前药+磺丁基-β-环糊精包合，增加溶解性，大大降低原增溶剂丙二醇带来的副作用。
- 低龄儿童适用：** 唯一可用于2岁及以上儿童，是国家鼓励研发儿童用药产品。开发小规格剂型，儿童使用更经济，不浪费。
- 溶液接近生理pH值，血管刺激性低，** 患者依从性提高。
- 缩短给药时间，起效快：** 快速控制癫痫发作，减少神经损伤，改善预后。
- 储存运输使用更方便，便于救护车和急诊使用：** 新辅料增加了药物稳定性，储存条件由原来的2-8℃储存，升级为不超过25℃保存。

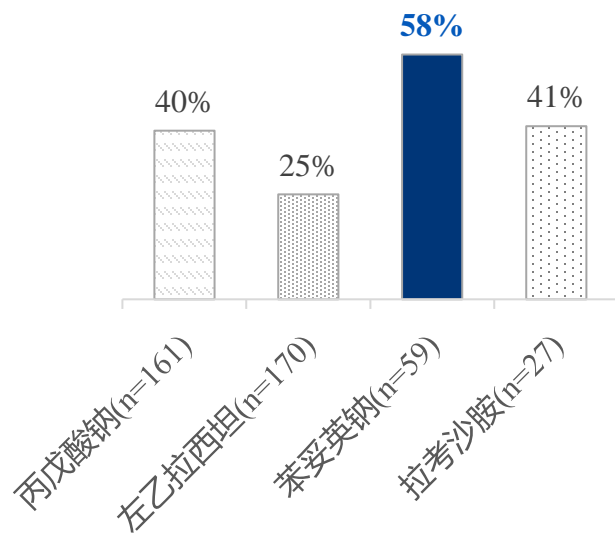
[1] Madhiyazhagan M., et al. Neurol India. 2023 May-Jun;71(3):447-452.

● 有效性^{1/3}: 可有效控制新生儿、成人难治性、其他药物无效的癫痫持续状态发作

疾病: 苯二氮草类难治性癫痫持续状态

结果: **控制率58%, 优于拉考沙胺、丙戊酸钠、左乙拉西坦**

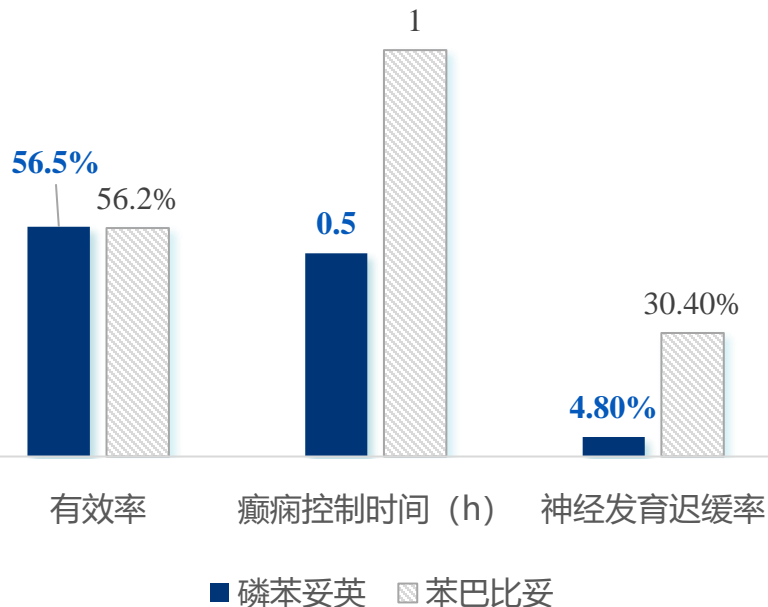
癫痫控制率



- 意大利, 2023年真实世界队列研究^[2]
- 苯二氮草类难治性癫痫持续状态, 苯妥英钠控制率最高 (58%)

疾病: 新生儿癫痫发作

结果: **可30min内控制发作, 有效率56.5%, 且可显著降低对患儿神经发育的影响**



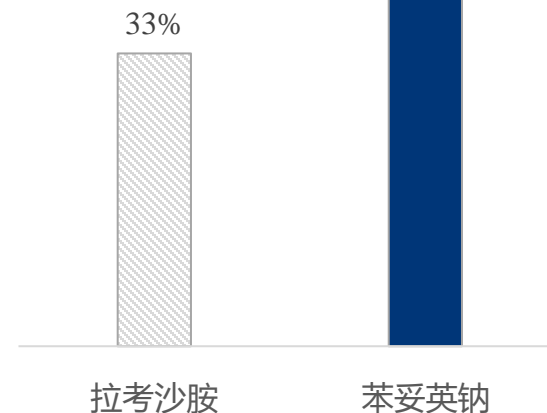
- 美国, 回顾性观察队列研究^[3]
- 新生儿癫痫持续状态103例-磷苯妥英组 (23例) VS苯巴比妥组 (80例)

疾病: 苯二氮草类和左乙拉西坦无效的癫痫持续状态

结果: **接受拉考沙胺和苯妥英进一步治疗, 苯妥英钠控制率更高^[4]**

苯二氮草类和左乙拉西坦难治性

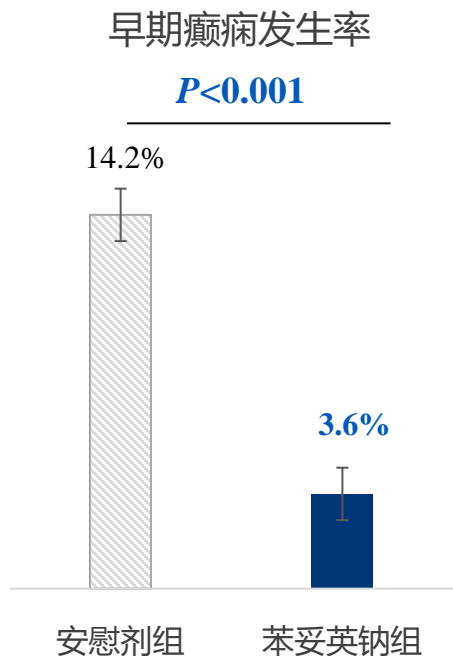
癫痫控制率 **40%**



其中10位以拉考沙胺作为第三种抗癫痫药治疗失败后的患者, 再使用苯妥英治疗后依然有50%患者得到控制

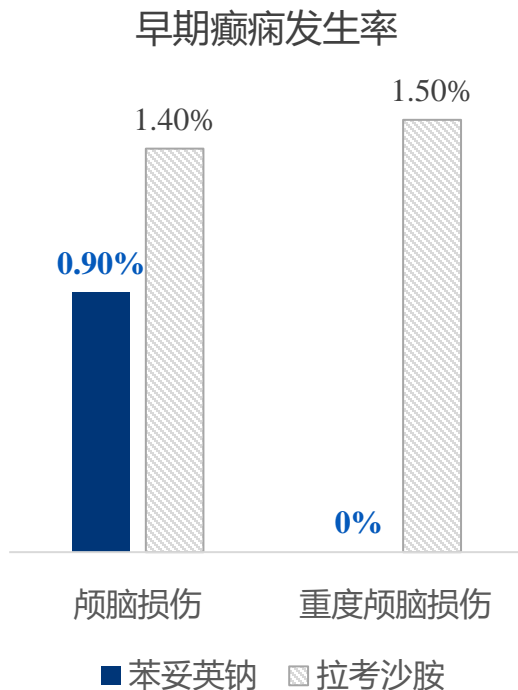
● 有效性^{2/3}: 可降低颅脑损伤手术患者的早期癫痫发生率, 减少住院时长

预防用苯妥英钠使重度颅脑损伤患者早期癫痫发作风险降低73%



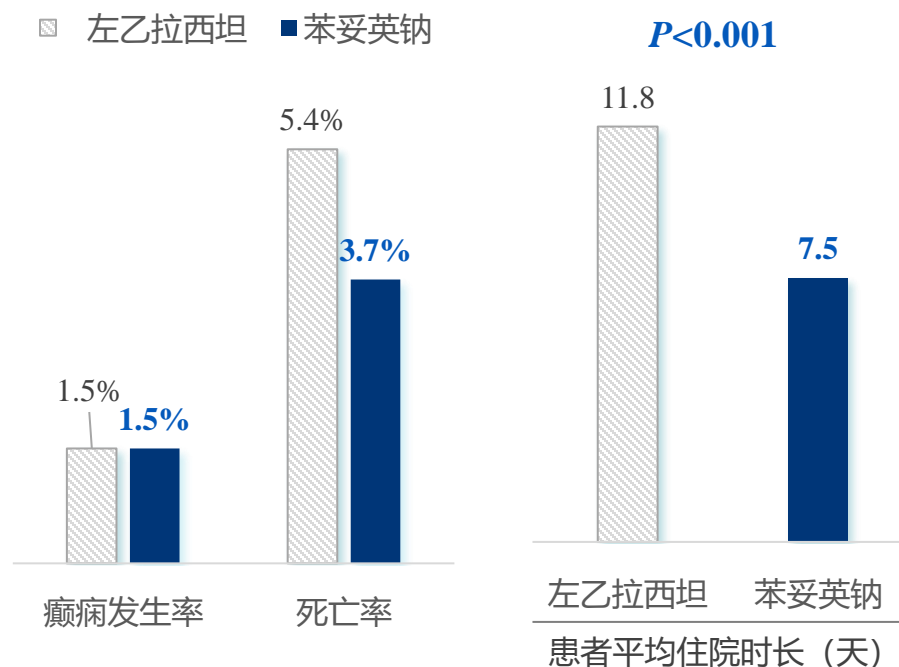
- 随机、双盲、安慰剂对照试验^[5] (发表在新英格兰医学杂志)
- 苯妥英钠组(208例)/安慰剂组(196例)

苯妥英钠组患者治疗前昏迷程度更深, 但治疗后效果与拉考沙胺相当或更好。



- 美国, 2019年回顾性研究^[6]
- 苯妥英钠组116例, 拉考沙胺组365例

重度颅脑损伤预防治疗后, 癫痫发生率仅1.5%, 死亡率下降至3.7%, 住院时长显著减少(4.3天)。



- 前瞻性、多中心研究^[7]
- 813例严重颅脑创伤患者苯妥英钠 (407例), 左乙拉西坦 (406例)



有效性^{3/3}：国内外多部指南和共识推荐用药

主编	指南/共识及发布时间	发布时间	推荐内容
中国抗癫痫协会	临床诊疗指南癫痫病分册	2023年	惊厥性癫痫持续状态推荐第二治疗阶段使用
国际抗癫痫联盟(ILAE)	新生儿癫痫发作的治疗指南	2023年	可优先用于有通道病变家族史的新生儿(第一阶段用药); 新生儿推荐第二治疗阶段使用
美国抗癫痫学会	儿童与成人癫痫持续状态治疗指南	2016年	推荐第二治疗阶段使用
中国抗癫痫协会儿童癫痫持续状态协作组	儿童癫痫持续状态诊断治疗的中国专家共识	2022年	惊厥性癫痫持续状态推荐第二治疗阶段使用
美国神经外科医师协会	重度创伤性脑损伤管理指南-第四版	2016年	推荐重度创伤性脑损伤早期癫痫预防 (7天)
中华医学会神经外科学分会神经创伤专业组	颅脑创伤后癫痫防治中国专家共识	2017年	苯妥英钠可显著降低重度颅脑损伤早期癫痫发作

安全性：制剂改良后，与其他抗癫痫针剂相比无显著差异

说明书收载

警示语

- 由于本药品存在严重低血压和心律失常的风险，成人静脉注射本品每分钟不应超过150mg。
- 在静脉注射本药品期间和之后需要进行仔细的心脏监测。
- 有需要时可减少给药速率或停止给药（详见【注意事项】）

备注：副作用描述来自苯妥英钠说明书，本产品已大为改善

【不良反应】

常见的不良反应（发生率 > 10%）有：瘙痒、头痛、头晕、眩晕、恶心、注射部位疼痛。

其他严重的不良反应详见【注意事项】。

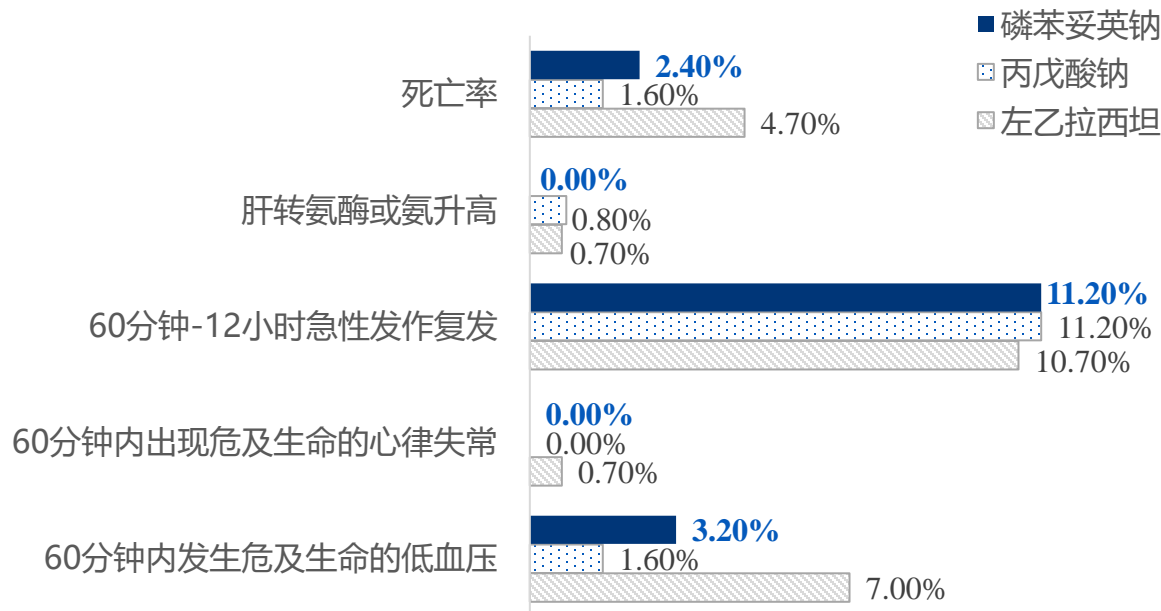
上市后，已有近千例患者应用本品进行治疗，未收到不良反应报告。

与同治疗领域药品比整体无显著差异

2019年新英格兰医学杂志发表的随机双盲RCT研究：

- ✓ 磷苯妥英钠、左乙拉西坦、丙戊酸钠三种药物不良反应整体发生率**无显著性差异**^[3]；
- ✓ 特别是**低血压和心律失常副作用无显著差异**。

不良反应发生情况



[8] Kapur J, et al. N Engl J Med. 2019 ;381(22):2103-2113.

● 公平性（一）

所治疗疾病对公共健康的影响

1. **2岁低龄儿童适用**，可降低继发神经功能障碍，减轻整个生命周期内家庭负担。
2. **耐药患者新选择**，提高耐药癫痫持续状态控制率，减轻患者病痛。
3. **降低神外手术后癫痫发生率和死亡率**，减少住院时间，提升患者健康水平，减轻患者和社会经济负担。

弥补目录短板

1. 目录内药品均**无明确的低龄儿童用药**，本品可弥补2岁及以上低龄儿童用药需求。
2. 丙戊酸钠、左乙拉西坦和拉考沙胺**治疗无效的癫痫患者**，**目录内已无药可用**，本品可提供新选择，且控制效果好。
3. 目录内药品**无神经外科围手术期癫痫预防的药物**，本品适应症明确，纳入医保管理后可优化抗癫痫注射剂的临床使用，弥补目录短板。

符合“保基本”原则

1. **适应症明确**，作为神外手术预防癫痫用药，**避免临床超说明书使用其他药物**，降低综合治疗成本，减轻患者负担；
2. **《首批鼓励研发申报儿童药品清单》药品**，可同时满足儿童及成人患者用药需求；
3. **适应症人群精准，使用医保基金有限。**

临床管理难度

1. 每天1次给药，**应用便捷。**
2. 癫痫持续状态为急重症，**诊疗流程清晰，无滥用风险。**
3. **重度颅脑损伤行开颅手术患者**为癫痫发生高危人群，临床诊疗指南**有明确使用指征，无滥用风险。**

感谢您的审阅

磷苯妥英钠注射用浓溶液

西安葛蓝新通制药有限公司