

# 磷苯妥英钠注射用浓溶液 ( 娴静通<sup>®</sup> )

- ◆ 创新制剂专利技术，有效解决苯妥英钠注射给药安全性问题
- ◆ 解决《首批鼓励研发申报儿童药品清单》中苯妥英钠注射剂临床可及性及需求问题
- ◆ 国内唯一获批“预防和治疗神经外科围手术期和手术中引起的癫痫发作”适应症药物

西安葛蓝新通制药有限公司

## 1 基本信息

- 神外手术癫痫预防和治疗尚无适应症药物获批，临床off-label使用风险大
- 苯妥英钠被列入鼓励儿童用药目录，但由于难溶的理化特性，无法在临床使用

## 2 有效性

- 显著降低颅脑损伤癫痫发作，较左乙拉西坦可显著缩短平均住院时间
- 获国内外癫痫治疗、颅脑创伤后癫痫防治指南一致推荐

## 3 安全性

- 较左乙拉西坦相比，磷苯妥英钠类药物安全性更优，行为异常导致停药率更低
- 较一代和二代苯妥英钠制剂安全性得到根本性改善，上市后研究证实安全性良好

## 4 创新性

- 国内首创专利制剂技术，实现国产药物制剂技术突破，解决儿童用药安全性问题

## 5 公平性

- 弥补适应症短板-国内尚无神经外科围手术期癫痫预防和治疗，无滥用风险

# 癫痫是神外手术中或术后常见且严重的并发症，但国内尚无对应适应症药物，临床多为off-label使用

- 癫痫是神外手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。术后癫痫发病率最高达53%，死亡率最高达33%



目前临床多为off-label使用其他抗持续状态癫痫药物，治疗安全性风险和管理风险极大

## 苯妥英钠为经典抗癫痫药物，被列入鼓励儿童用药目录，但由于难溶的理化特性，导致注射给药一直无法在临床推广使用

1938

苯妥英钠注射液  
*Daianin*

局限性

- pH值高，约12
- 添加大量丙二醇，安全性差
- 需要监测血药浓度
- 境内已停产停售

1973

磷苯妥英钠注射液  
*Cerebyx*

局限性

- pH值约9
- 依然有注射局部刺激
- 稳定性差，需要低温储存2-8°C
- 中国未上市

2020

CE-磷苯妥英钠注射液  
美国FDA按改良型新药批准

2023

磷苯妥英钠注射用浓溶液  
中国NMPA批准

改善性

- 使用Captisol(磺丁基-β-环糊精)技术，解决药物难溶性问题。
- 改善传统工艺，无需添加丙二醇助溶，大大提高安全性。
- pH值约7.8，接近生理值，减少药物刺激。
- 显著提高稳定性，无需低温储存，临床使用更加方便可及。

# 磷苯妥英钠注射用浓溶液是目前唯一在国内获批的苯妥英钠注射制剂，填补临床空白

## 基本信息

### 通用名

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)

### 适应症

- 用于治疗患者的全身性强直-阵挛性癫痫持续状态。
- 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。

### 适用人群

成人及2岁以上儿童

中国获批时间	2023年3月15日	独家品种	是
全球首次上市时间及国家/地区	美国, 2020年11月05日 FDA名称CE-磷苯妥英钠注射液	同通用名药品	无
药品注册分类	化学药品3类	是否为OTC药品	否
申报目录类别	基本医保目录		

## 参照药建议

**建议参照：左乙拉西坦注射用浓溶液**

### 相似可替代：

1. 包含相同适应症，临床常用药物
2. 均被国内外指南收载为推荐用药
3. 医保目录内第三批国家集采药品

### 相比优势：

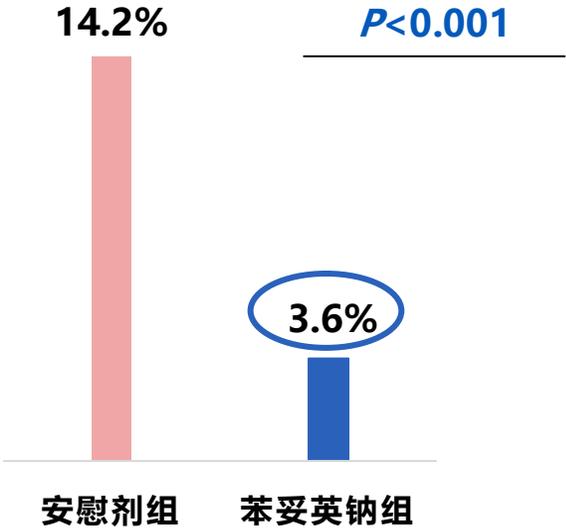
1. 独家适应症-预防和治疗神经外科围手术期和手术中引起的癫痫发作。
2. 可用于2岁以上儿童及成人（参照药品用于4岁以上儿童及成人）
3. 全新制剂处方及制剂专利，患者耐受性好，安全性高。

# 显著降低颅脑损伤患者癫痫发作，较左乙拉西坦相比，可显著缩短平均住院时间

苯妥英钠使重度颅脑损伤患者早期癫痫发作风险降低73%

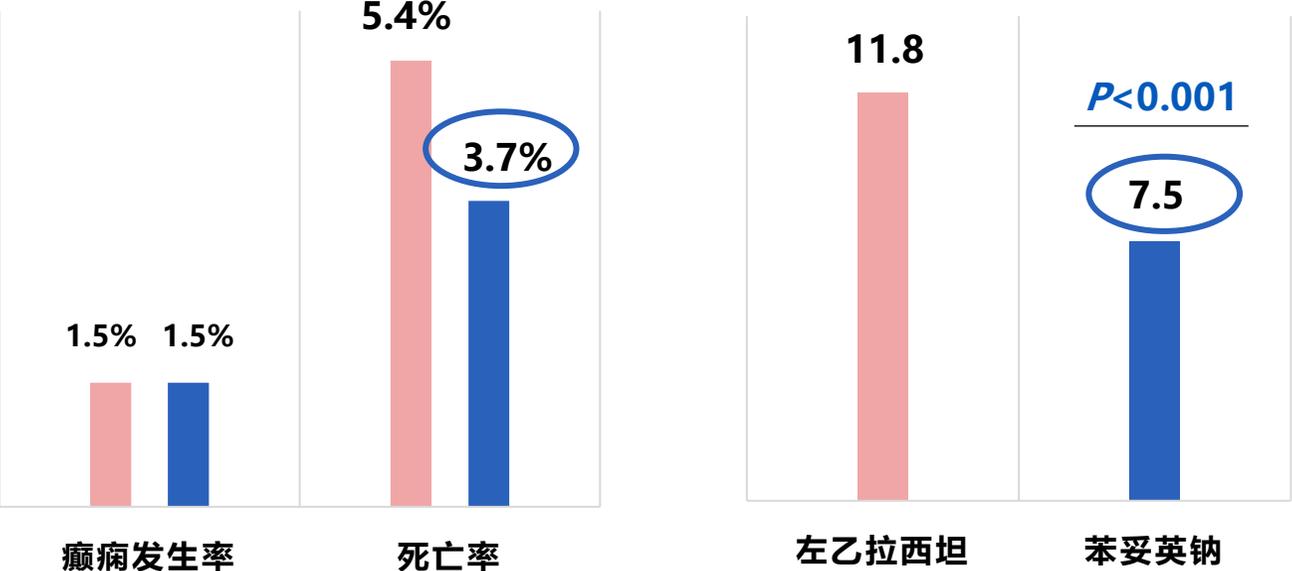
重度颅脑损伤预防治疗，较左乙拉西坦住院时长显著下降，平均减少4.3天

早期癫痫发生率



左乙拉西坦 苯妥英钠

患者平均住院时长 (天)



- 新英格兰医学杂志
- 严重颅脑创伤患者癫痫预防治疗

- 前瞻性、多中心研究
- 813例严重颅脑创伤患者其中，苯妥英钠 (407例) / 左乙拉西坦 (406例)

1. Temkin NR, et al. N Engl J Med. 1990;323(8):497-502. [6] Kwon SJ, et al. J Crit Care. 2019 Apr;50:50-53. 2. Inaba K, et al. J Trauma Acute Care Surg. 2013;74(3):766-771

# 磷苯妥英或苯妥英获国内外癫痫治疗、颅脑创伤后癫痫防治指南一致推荐



《临床诊疗指南——癫痫病分册（2023修订版）》

推荐磷苯妥英或苯妥英为第二阶段治疗药物

《儿童癫痫持续状态诊断治疗的中国专家共识（2022）》

推荐磷苯妥英或苯妥英为第二阶段治疗药物

《颅脑创伤后癫痫防治中国专家共识（2017）》

推荐苯妥英可显著降低重度颅脑损伤早期癫痫发作

**指南内推荐但暂未在中国上市**  
**存在指南与实践的脱节**



《国际抗癫痫联盟新生儿癫痫发作的治疗指南（2023）》

推荐新生儿可接受磷苯妥英或苯妥英为第二阶段治疗药物



《美国抗癫痫学会：儿童与成人癫痫持续状态治疗指南（2016）》

推荐磷苯妥英或苯妥英为第二阶段治疗药物



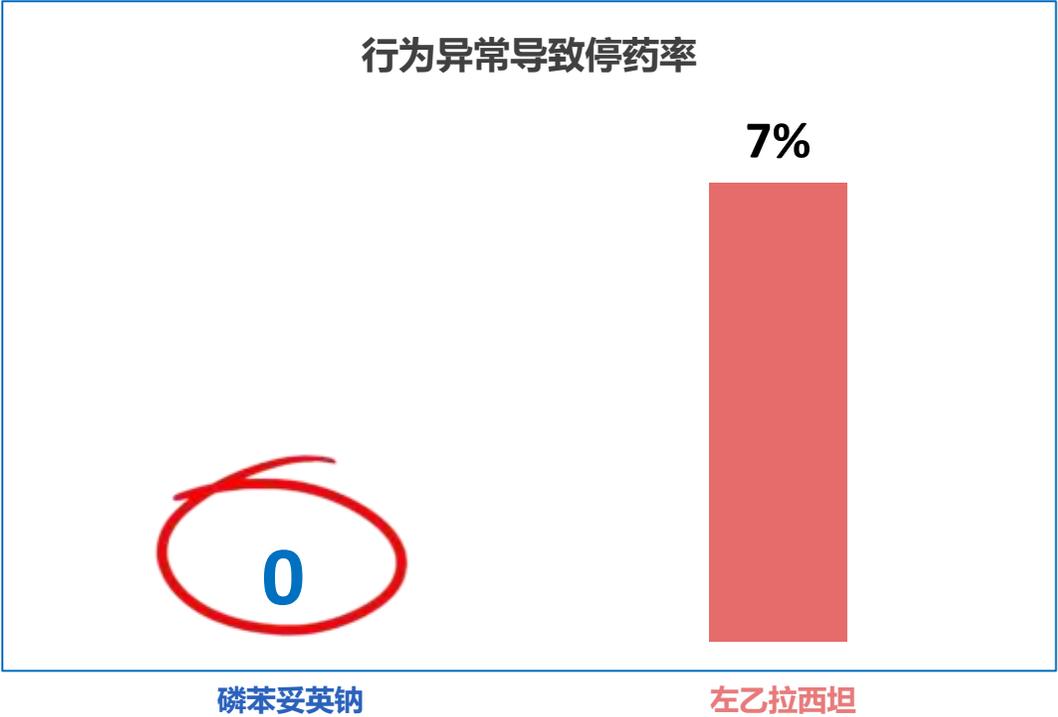
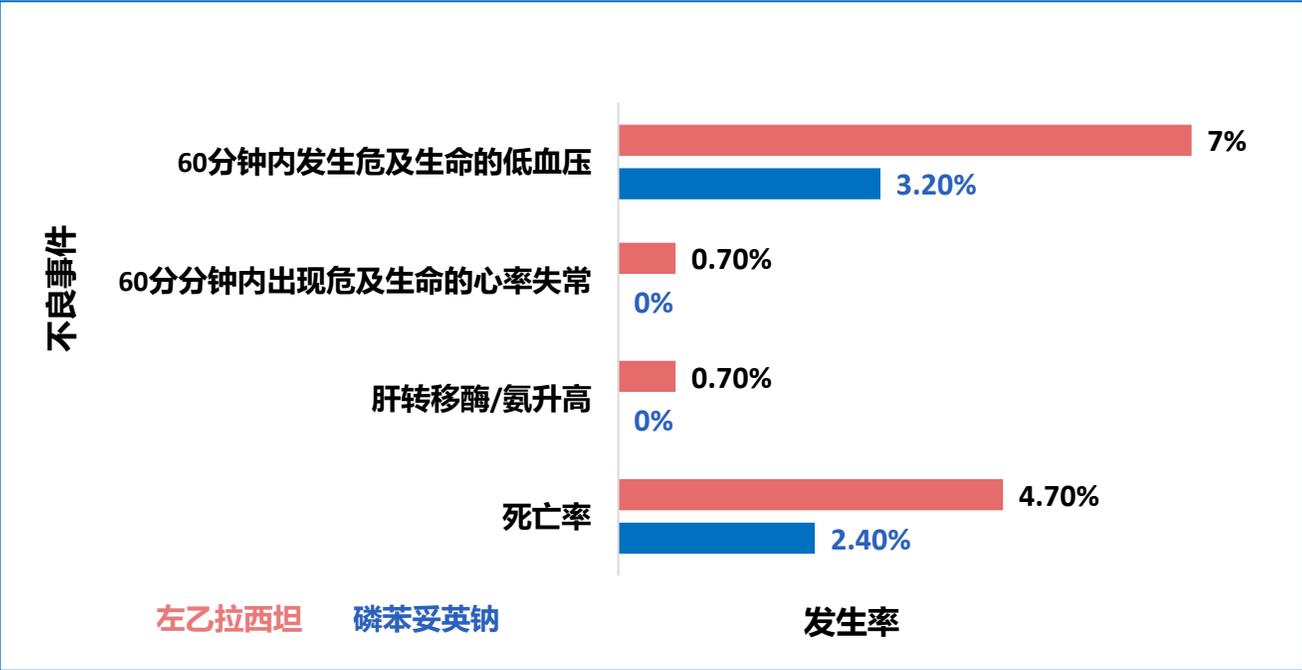
《美国重度创伤性脑损伤管理指南（2016）》

推荐用于重度创伤性脑损伤早期癫痫预防（7天）

# 较左乙拉西坦相比，磷苯妥英钠类药物安全性更优，行为异常导致停药率更低

2019年新英格兰医学杂志发表的随机双盲RCT研究，磷苯妥英钠与左乙拉西坦相比，不良反应整体发生率类似，但在整体死亡率以及发生危及生命的低血压中显著更优

根据2003年神经病学杂志导报，左乙拉西坦约有7%的患者出现因行为异常导致的停药，磷苯治疗导致因行为异常停药发生率为0%



1.Kapur J,et al.N Engl J Med. 2019 ;381(22):2103-2113  
 2.Pathak SM, Ziechmann R, Menzer J, Hoeft A, Villanueva P. Discontinuation of Levetiracetam and Valproic Acid Due to Adverse Effects in Early Post-traumatic Seizure Prophylaxis. Cureus. 2023 Oct 26;15(10):e47742. doi: 10.7759/cureus.47742. PMID: 38021754; PMCID: PMC10676217.

# 临床研究表明：较一代和二代相比，苯妥英钠制剂安全性得到根本性改善

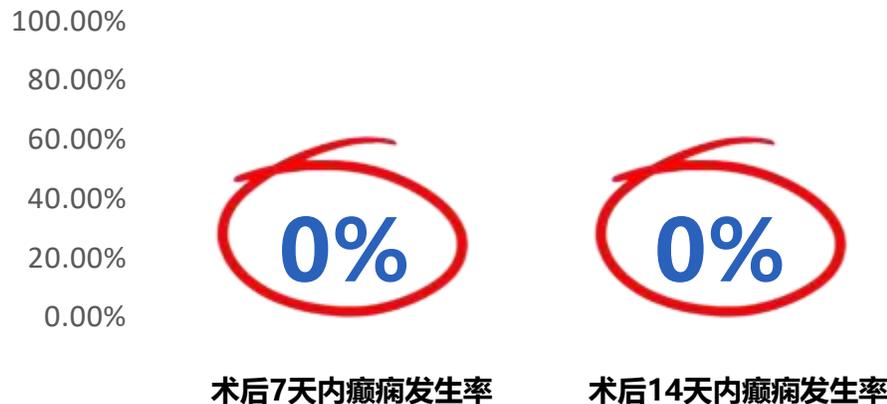
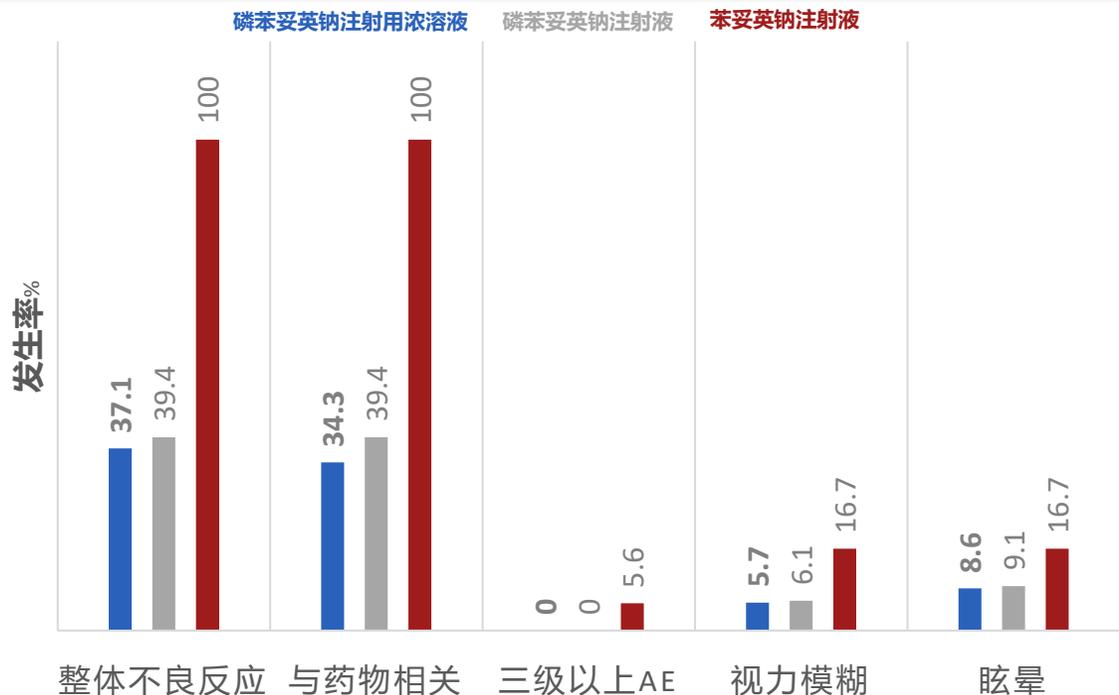
## 上市后研究证实安全性良好

**根据支持本品获批的临床研究证实：**

改良后，患者用药安全性较一代和二代苯妥英钠制剂取得根本改善，三级以上的不良事件均显著下降，患者耐受性整体得到根本性改善。

**根据本品上市后研究证实：**

在51例受试者中，术后7天及14天内均未观察到癫痫发作事件 治疗期间无非预期不良事件的报道，且特别关注的不良事件，包括低血压与心率失常发生率为0%。



研究设计：术后预防，成人非紧急负荷剂量：10 ~ 20 mg /kg，最大给药速率不超过150 mg /min；成人维持剂量：4~6mg /kg/d，分次给药，最大速率不超过150 mg /min。

数据来源：磷苯妥英钠注射用浓溶液三交叉BE临床试验  
评价三种苯妥英钠制剂改良后的安全性：  
磷苯妥英钠注射用浓溶液<sup>(3)</sup> VS 磷苯妥英钠注射液<sup>(2)</sup> VS 苯妥英钠注射液<sup>(1)</sup>

数据来源：磷苯妥英钠注射用浓溶液预防神经外科手术术后癫痫发作的单臂、多中心、前瞻性临床试验

# 国内首创专利制剂技术，实现国产药物制剂技术突破，解决儿童用药安全性问题



## Captisol技术为全球领先的环糊精包裹

- 目前美国和欧盟批准的**唯一**注射用**磺丁基-β-环糊精**包裹技术
  - 已有**16款**药物被FDA批准上市
- 如：Vfend®（辉瑞）、Veklury®（吉利德）



## 实现国产药物制剂技术突破

- 磷苯妥英钠注射用浓溶液是国内**第一个**获批的该项技术药物
- 其组合物和制剂**获国家发明专利**
- 解决《**首批鼓励研发申报儿童药品清单**》中苯妥英钠注射剂无法临床应用问题

# 弥补国内尚无神经外科围手术期癫痫预防和治疗的适应症药物，无滥用风险

## 弥补目录短板

1. 目录内药品均无神经外科围手术期癫痫预防和治疗的适应症，本品适应症明确，填补目录内短板。
2. 增加癫痫持续状态第二阶段推荐药物的临床选择，改善指南推荐但临床无药的困境。
3. 目录内药品均无低龄儿童用药，本品可用于2岁及以上儿童。

## 临床管理难度

1. 适应症明确，无药物滥用风险。
2. 癫痫持续状态为急重症，诊疗流程清晰。
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。

## 促进公共健康

1. 降低重度颅脑损伤死亡率、癫痫发生率，减轻家庭负担，挽救更多患者。
2. 提升患者健康水平，消除社会歧视与误解。

## 符合“保基本”原则

1. 适应症明确，作为神外手术预防和治疗癫痫用药，避免临床超说明书风险，降低综合治疗成本，减轻患者负担；
2. 重度颅脑损伤预防治疗后，降低癫痫发生率，挽救更多患者生命。
3. 较目录内参照药可减少住院时间，提升医疗资源使用效率，节约医疗费用。

## 与参照左乙拉西坦相比，本品具有较多优势，建议评为“改进”

- 整体死亡率、导致行为异常停药发生率低、发生危及生命的低血压中显著更优
- 颅脑损伤早期癫痫预防，苯妥英类疗效更优
- 唯一获批适应症：预防和治疗神经外科围手术期和手术中引起的癫痫发作
- 解决了《首批鼓励研发申报儿童药品清单》中药物临床可及性，可用于2岁以上儿童
- 纳入医保后可弥补目录短板，改善临床可及性、迫切性