

左乙拉西坦缓释颗粒

神基（上海）制药有限公司

目录

- 1 **药品基本信息：**左乙拉西坦临床亟需新剂型，可方便吞咽困难人群，如儿童、老年人
- 2 **安全性：**分子式已经临床多年验证，安全可靠，新剂型不良事件发生率具有可比性
- 3 **有效性：**缓释剂型较其他剂型显著提升生活质量，且疗效相当
- 4 **创新性：**多个独立缓释单元，三层包衣赋予良好药理学释放特性
- 5 **公平性：**对吞咽困难老人、儿童友好，可替代目录内产品
- 6 **经济性：**日费用与目录内参照药品相当

左乙拉西坦缓释颗粒申请纳入医保目录或商保目录

药品基本信息

药品通用名：左乙拉西坦缓释颗粒

注册分类：化学药品2.2类

注册规格：0.5g

适应症：用于**12岁及以上**的癫痫患者**部分性发作¹**的加用治疗

用法用量：口服，每日一次。起始治疗剂量为1g

目前大陆地区同通用名药品的上市情况：无，独家药品

全球首个上市国家及上市时间：中国，2025年1月

是否为OTC药品：否

参照药品建议

左乙拉西坦缓释片

原因如下：

- 相似性**：左乙拉西坦缓释片已纳入医保目录，与本品主要成份相同且都**具有缓释功能**
- 可比性**：本品按照2.2类申报上市，**以左乙拉西坦缓释片作为参照制剂**，进行了生物等效性试验，并豁免了验证性临床试验

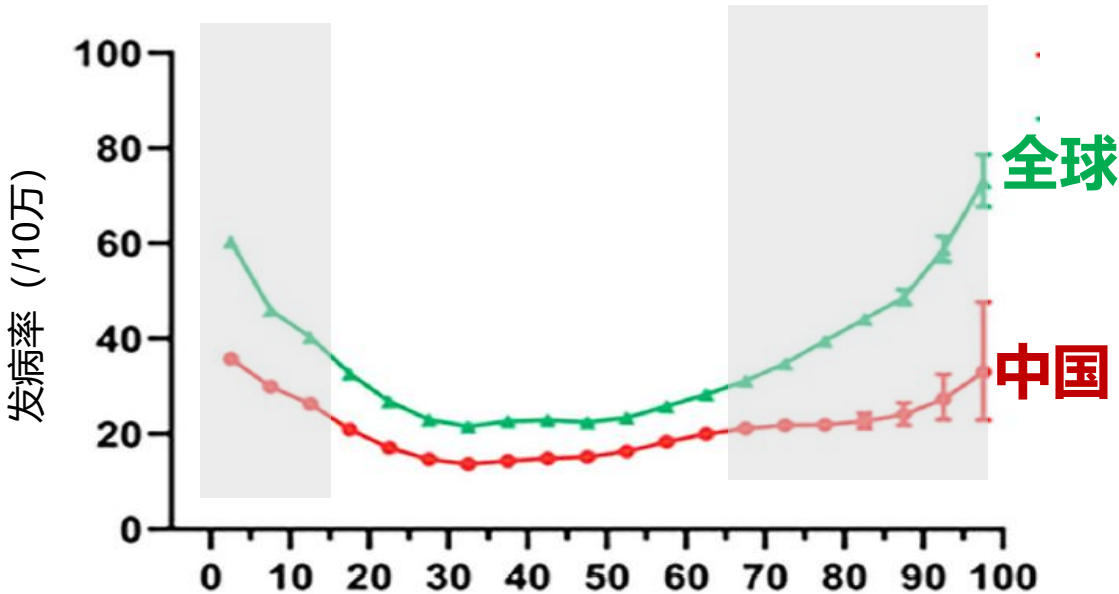
1. “部分性发作”和“局灶性发作”指的是同一种起源于大脑局部区域的癫痫发作类型。“局灶性发作” (Focal Seizures) 是 2017年 ILAE 官方分类中使用的当前、规范、推荐的术语。

应重点关注 “一老一小” 局灶性发作的癫痫患者

癫痫疾病的情况

- 癫痫是一种以具有持久性的致病倾向为特征的脑部疾病，以反复癫痫发作为共同特征，是常见的神经系统疾病
- 我国约有900万癫痫患者（患病率7‰），仅**1/3**得到充分治疗¹
- 局灶性癫痫是癫痫最常见的类型，占65%²
- 癫痫高发于**儿童与老年患者**，发病率为其他年龄段数倍^{3,4}（如右图）

全球及中国癫痫发病率（/10万人）³



1. 临床诊疗指南, 癫痫病分册 (2023修订版).
 2. Buainain RP, et al. Front Neurol. 2022; 13: 822537.
 3. Shu Y, et al. Front Neurol. 2023 Dec 11;14:1303531.
 4. Coleman CI, et al. J Manag Care Pharm. 2012; 18

本品可同时满足减少服药次数及易吞咽的临床需求

- 癫痫患者依从性差增加 **3倍** 死亡风险¹
- 癫痫患者 **用药频率越高，依从性越差**²
- **吞咽困难影响服药依从性**；服用抗癫痫药物的老年患者吞咽困难发生率增加**1.7倍**⁴；我国老年人吞咽障碍患病率高达 **66%**⁵，儿童癫痫患者吞咽困难可达 **72.3%**⁶
- 大体积药物的吞咽困难风险增加**超过9倍**³
- 左乙拉西坦缓释片粒径较大(约18mm)且不可分割，难以吞咽，**按照其说明书用量每日至少需要吞服2-6片**

左乙拉西坦缓释颗粒剂兼具缓释+颗粒剂的特性

通用名	是否缓释	剂型	吞咽难度
左乙拉西坦缓释颗粒	缓释	颗粒剂	易
左乙拉西坦缓释片	缓释	片剂	难
左乙拉西坦片	常释	片剂	较难
左乙拉西坦口服溶液	常释	口服溶液剂	易

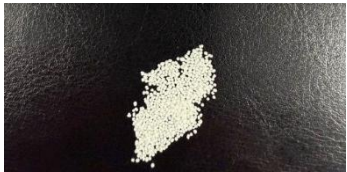
临床未被满足的需求

“左乙拉西坦虽然已有片剂、缓释片和口服溶液剂多种口服剂型用于癫痫治疗，但对于不同人群均存在不足，例如**吞咽困难** [...] 带来**用药依从性差**等问题。对提供用药依从性、且更适用于儿童的新剂型有临床需求。”

《左乙拉西坦缓释颗粒申请上市技术审评报告》
获益-风险评估章节

缓释颗粒粒径仅不到缓释片的1/6

缓释颗粒粒径小于1.43mm



缓释片

缓释片横径18.4mm
纵径8.5mm



1. Faught E, et al. Neurology. 2008; 71 (20): 1572-8.
2. Coleman CI, et al. J Manag Care Pharm. 2012; 18 (7): 527-39.
3. Asano M,et al. J Med Internet Res 2024, URL: <https://www.jmir.org/2024/1/e54645>, DOI: 10.2196/54645
4. Prevalence of oropharyngealdysphagia in geriatric patientsand real-life associationswith diseases and drugs

5. 刘雅鑫,蒋运兰,黄孝星,等. 中国老年人吞咽障碍患病率的Meta分析[J]. 中国全科医学,2023,26(12):1496-1502,1512. DOI:10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0639.
6. Rajati F, et al. J Transl Med. 2022; 20 (1): 175.

左乙拉西坦缓释制剂安全性良好，无黑框警告

与其他抗癫痫药物相比

- 左乙拉西坦**无黑框警告**
- 左乙拉西坦不经肝酶代谢，药物相互作用少¹
- 左乙拉西坦长期和特异体质副作用较少，致畸风险低³

与左乙拉西坦其他剂型相比

- 左乙拉西坦缓释颗粒与缓释片安全性具有可比性⁴
- 相比普通片剂，左乙拉西坦缓释剂在**神经系统异常，精神异常，代谢和营养异常方面**的不良反应发生率**更低**⁵

无黑框警告

有黑框警告

左乙拉西坦缓释颗粒说明书

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：左乙拉西坦缓释颗粒

英文名称：Levetiracetam Sustained-release Granules

汉语拼音：Zuoyilaxitan Huanshikeli

【成份】

丙戊酸钠缓释片（I）说明书

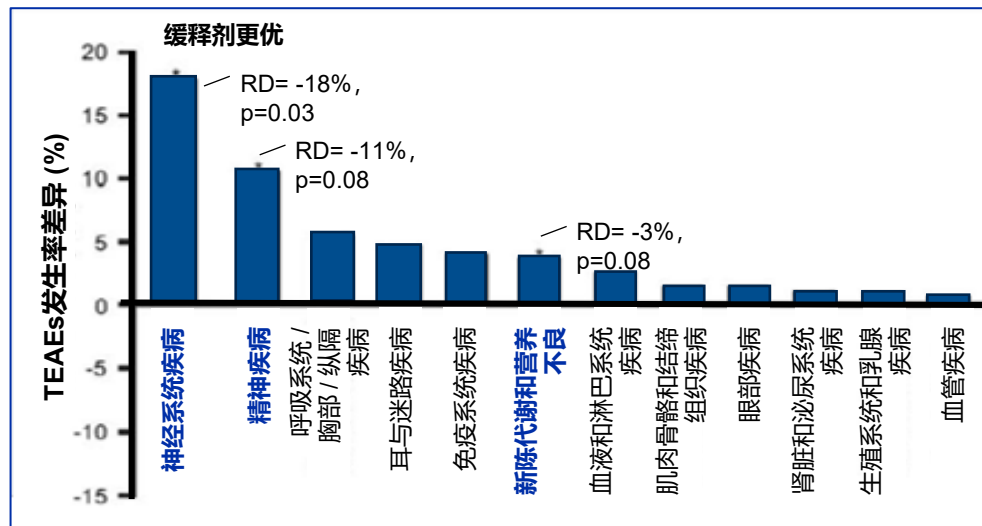
请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

警示语

威胁生命的不良反应

- 肝毒性，包括死亡，通常发生于治疗的前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密监测患者，定期进行肝功能检查。
- 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。
- 胰腺炎，包括有致死性出血性胰腺炎病例的报告。

缓释剂vs普通片剂TEAEs发生率优势部分



- 有显著差异，显著性阈值 $\alpha=10\%$
- RD=risk difference, 风险差

1. 左乙拉西坦缓释颗粒说明书
2. 丙戊酸钠缓释片说明书
3. Battino D, et al. JAMA Neurol. 2024; 81 (5): 481-489.
4. 内部资料-BE研究报告

5. Richy FF et al. Epilepsy Behav. 2009; 16 (2): 240-5.

缓释片和颗粒等效，且与普通片剂疗效相当

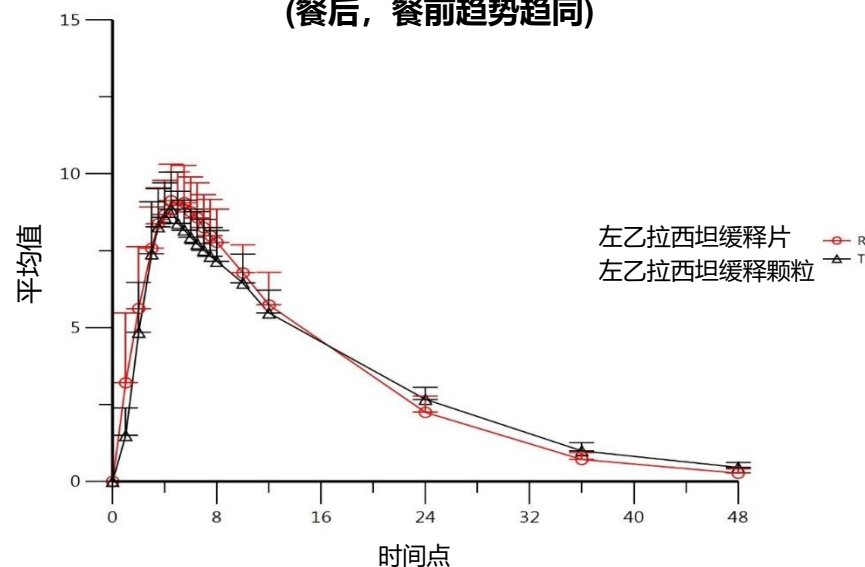
本品BE研究结果显示

- 左乙拉西坦缓释颗粒与缓释片**生物等效**¹

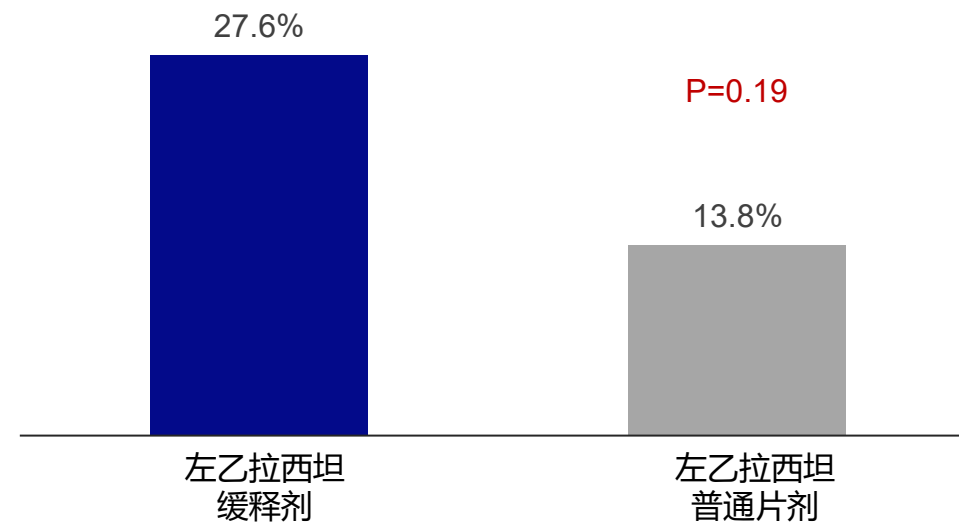
缓释剂vs普通片剂疗效对比

- 左乙拉西坦缓释剂与普通片剂**疗效相当**²

左乙拉西坦缓释颗粒 (T) vs 缓释片 (R) 的药物浓度曲线
(餐后, 餐前趋势趋同)



12周癫痫无发作率 (患者比例%)



1. 内部资料

2. Wu T, et al. Seizure. 2018; 62: 84-90.

左乙拉西坦缓释颗粒可改善依从性并提升生活质量

可改善依从性

“

获益：本品与缓释片生物等效，作为缓释颗粒剂，在保证不降低疗效的情况下，**提高用药依从性，更适用于儿童**，例如比片剂更**方便吞咽**，比口服溶液便于携带且无防腐剂，比普通剂型**减少服药次数**等。

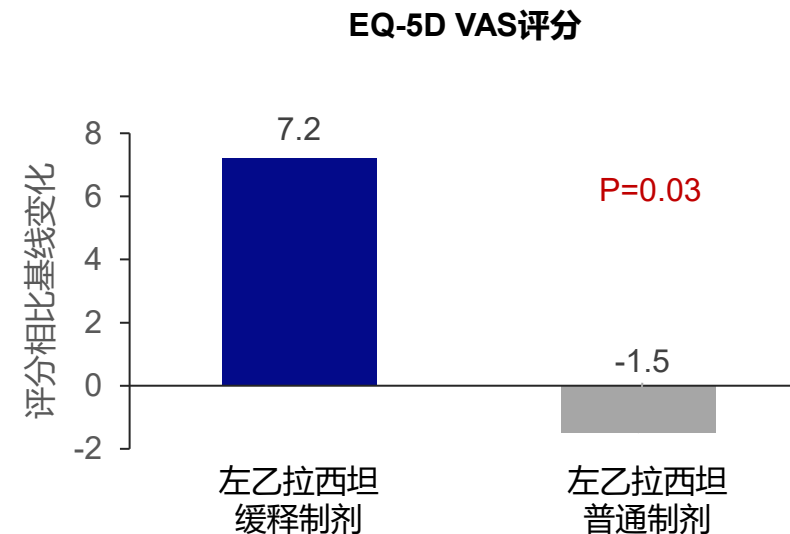
获益-风险结论：本品临床有需求，可改善用药依从性，风险可控，**获益大于风险**。

”

《左乙拉西坦缓释颗粒申请上市技术审评报告》
获益-风险评估章节

显著提升生活质量

- 与普通制剂相比，缓释制剂**显著改善**EQ-5D VAS评分，提升生活质量¹。



EQ-5D VAS，欧洲生命质量学会5维视觉模拟量表，评估总体健康状况，分值越高表示健康状况越好

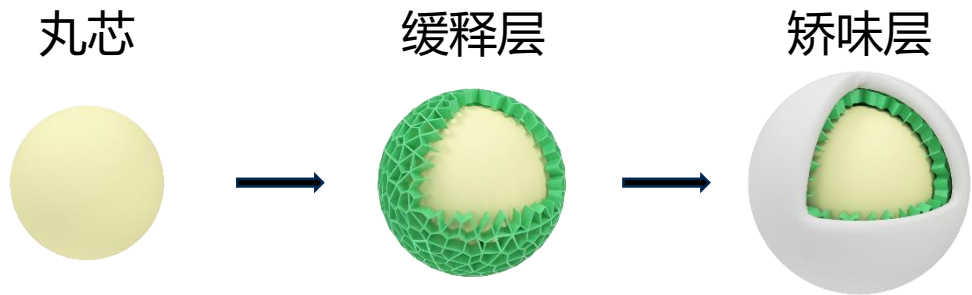
1. Wu T, et al. Seizure. 2018; 62: 84-90.

左乙拉西坦获国内外权威指南共识推荐

年份	地区	指南名称	推荐内容
2023	中国	中国抗癫痫协会(CAAE)指南	局灶性发作左乙拉西坦作为 一线药物及添加药物
2025	英国	英国国家卫生与临床优化研究所指南(NICE)指南	局灶性发作左乙拉西坦作为 一线用药及一线添加药物
2021	欧洲	苏格兰校际指南网络(SIGN)指南	在儿童和青少年局灶性发作、不适用或不耐受卡马西平或拉莫三嗪时推荐左乙拉西坦
2021	中国	中国围妊娠期管理指南	左乙拉西坦作为备孕时优先选择的新型抗癫痫药（A级推荐）
2018	美国	AAN/AES耐药性癫痫治疗指南	左乙拉西坦作为儿童和青少年耐药性局灶性癫痫的添加药物（IB推荐）
2022	中国	中国老年癫痫患者管理专家共识	对合并有严重心脑血管基础病的老年癫痫患者，可考虑选择左乙拉西坦等(Ⅱ级证据，B级推荐)
2022	中国	儿童癫痫持续状态诊断治疗的中国专家共识	儿童惊厥性癫痫持续状态推荐左乙拉西坦为二线用药

创新多个独立缓释单元，三层包衣赋予良好药理学释放特性

- 丸芯（含药层）：为具有缓释效果的含药丸芯
- 缓释层：**将有高分子材料制成可崩解的缓释包衣层，控制释放并确保血药平衡**
- 矫味层：进行了矫味层包衣，香草味，口感更佳，易于吞服



创新维度	左乙拉西坦缓释颗粒（缓释颗粒剂）	左乙拉西坦缓释片（骨架缓释片）
释放方式	多单元释放系统 ，风险分散，避免突释，实现多种不同的释放曲线 ¹	单一释放系统易受消化道动力影响 ⁸
工艺稳定性	可实现连续化生产 ，多规格的差异通过分装进行调整，批间差异小	批间差异大，辅料与设备条件影响大
剂量灵活性	可分装不同剂量，根据患者体重或病情需要， 实现个性化剂量定制 ²	不可分割 ⁶ ，固定剂量，无法实现灵活调整
服药顺从性	适口性好 ³ ，接受度高， 提高患者依从性 ，可与流食/饮用水一起服用，适用于吞咽困难患者 ^{4,5}	需整片吞服，可能存在吞咽困难 ⁷
生物利用度	主要在胃和小肠分段释放并吸收（以小肠为主） ^{4,5} ，通过延缓释放速度实现 平稳的血药浓度 ，减少不良反应 ⁹ 和给药频率	易受食物影响，局部滞留导致释放波动大 ⁸

1. Biomed Res Int. 2019;8043415;

2. Curr Drug Targets. 2021;22(10):1183-1195.

3. 左乙拉西坦缓释颗粒说明书.

4. Sci Rep. 2020 ;10(1):21353 ;

5. Eur J Pharm Biopharm. 2016 Jun;103:32-42

6. 左乙拉西坦缓释片说明书.

7. Patel S et al. J Pharm Sci, 2020; 109 (8): 2474-2484

8. Mady OY, et al. Sci Rep. 2023; 13 (1): 20067

9. Richy FF et al. Epilepsy Behav. 2009; 16 (2): 240-5.

本品可为吞咽困难的特殊人群提供适宜的缓释剂型选择

01

提升公众健康

- 在我国癫痫是常见的神经系统疾病，严重影响患者身心健康和生活质量，然而癫痫患者仍然只有约1/3的患者得到正确或充分的治疗¹。
- 左乙拉西坦**可同时满足减少服药次数及易吞咽的临床需求，提升癫痫患者依从性**，进一步提升公众健康。

02

弥补目录短板

- 现存目录内左乙拉西坦缓释剂型粒径较大，易造成吞咽困难。本品作为创新缓释颗粒剂型，**可弥补目录内无易吞咽缓释剂型的短板**，增加医保目录多样性。

03

符合保基本的原则

- 为患者提供新的剂型选择，特别是吞咽困难的特殊人群：我国老年人**吞咽障碍患病率高达66%²**，儿童癫痫患者**吞咽困难可达72.3%³**，符合“保基本”原则。

04

降低医保管理难度

- 目录内已有左乙拉西坦相同成分药品，已有充分管理应用经验，使用药物的合理性可准确评判，没有滥用风险。同时，**本品进入医保后可替代目录内原有产品，不影响基金安全。**

1, 2023临床诊疗指南-癫痫病分册.

2. 刘雅鑫,蒋运兰,黄孝星,等. 中国老年人吞咽障碍患病率的Meta分析[J]. 中国全科医学,2023,26(12):1496-1502,1512. DOI:10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0639.

3. Rajati F, et al. J Transl Med. 2022; 20 (1): 175.