

青瑞坦®

布立西坦片说明书

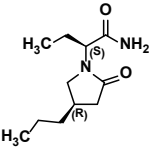
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：布立西坦片
英文名称：Brivaracetam Tablets
汉语拼音：Bulixitan Pian

【成份】

本品活性成份为布立西坦。
化学名称：(2S)-2-[[4(R)-2-氧代-4-丙基四氢-1H-吡咯-1-基]丁酰胺
化学结构式：



分子式：C₁₁H₂₀N₂O₂

分子量：212.29

辅料：乳糖、交联羧甲基纤维素钠、无水乳糖、硬脂酸镁、薄膜包衣预混剂（含乳糖）。

【性状】

本品为椭圆形薄膜衣片，除去包衣后显白色或类白色。

【适应症】

本品适用于16岁及以上癫痫患者部分性发作的单药治疗和添加治疗。

【规格】

1) 25mg；2) 50mg

【用法用量】

单药治疗或添加治疗

成人和4岁及以上儿童患者的推荐剂量见下表1。对于体重低于50kg的儿童患者，医生应根据患者的体重选择合适的给药方案。开始治疗时无需逐步增加药物剂量。根据临床应答及耐受性进行剂量调整。

表1：4岁及以上患者的推荐剂量

年龄和体重	起始剂量	最小和最大维持剂量
成人（16岁及以上）	每日2次，每次50mg (100mg/天)	每日2次，每次25–100mg (50–200mg/天)
体重≥50kg儿童	每日2次，每次25–50mg (50–100 mg/天)	每日2次，每次25–100mg (50–200mg/天)
体重20kg–<50kg儿童	每日2次，每次0.5–1mg/kg (1–2 mg/kg/天)	每日2次，每次0.5–2mg/kg (1–4mg/kg/天)
体重11kg–<20kg儿童	每日2次，每次0.5–1.25mg/kg (1–2.5 mg/kg/天)	每日2次，每次0.5–2.5mg/kg (1–5mg/kg/天)
<11kg儿童	每日2次，每次0.75–1.5mg/kg (1.5–3 mg/kg/天)	每日2次，每次0.75–3mg/kg (1.5–6mg/kg/天)

服用

如果患者一次或多次漏服，建议在记起时立即补服一次药物，并在常规早晨或晚上服用下一次处方剂量。这可以避免布立西坦的血药浓度低于疗效水平，并防止突发性癫痫发作的发生。

停药

为了使癫痫发作的频率增加和癫痫持续状态的风险最小化，如需停止服用本品，建议逐渐停药。例如，成人（16岁及以上）：建议每周逐渐减量50mg/天；体重≥50kg的儿童：建议每周最多减少一半剂量，直至剂量达到50mg/天；体重<50kg的儿童：建议每周最多减少一半剂量，直至剂量达到1mg/kg/天。50mg/天剂量下治疗1周后，建议以20mg/天的剂量进行最后一周的治疗。

特殊人群

老年人（65岁及以上）

在双盲、安慰剂对照的癫痫患者的临床研究中，因65岁及以上老年患者的例数不足（n=38），无法充分评估布立西坦在该群体中的有效性。一般来说，考虑到多数情况下老年人有肝、肾或心功能的减退及并发其他疾病或合用其他药物的可能更大，老年患者的剂量选择要谨慎，通常开始宜用剂量范围内的低剂量。肾功能损害的患者

肾功能损害的患者无需调整给药剂量。由于缺乏临床数据，不建议接受透析的终末期肾病患者使用布立西坦。

肝功能损害的患者

由于肝功能损害患者中布立西坦的暴露量增加，建议所有不同分级的肝功能损害患者均进行剂量调整，具体参见下表2。

表2：肝功能损害患者的推荐剂量

年龄和体重	起始剂量	最大维持剂量
成人（16岁及以上）	每日2次，每次25mg (50mg/日)	每日2次，每次75mg (150mg/日)
体重≥50kg儿童	每日2次，每次0.5mg/kg (1mg/kg/日)	每日2次，每次1.5mg/kg (3mg/kg/日)
体重20kg–<50kg儿童	每日2次，每次0.5mg/kg (1mg/kg/日)	每日2次，每次2mg/kg (4mg/kg/日)
体重11kg–<20kg儿童	每日2次，每次0.75mg/kg (1.5mg/kg/日)	每日2次，每次2.25mg/kg (4.5mg/kg/日)
<11kg儿童	每日2次，每次0.75mg/kg (1.5mg/kg/日)	每日2次，每次2.25mg/kg (4.5mg/kg/日)

服药方法

口服，需以适量的水整片吞服，不得咀嚼或研碎，服用不受进食影响。

【不良反应】

布立西坦可发生下列严重不良反应：

- 自杀行为和意念
- 神经系统不良反应
- 精神病
- 过敏反应：支气管痉挛和血管性水肿
- 抗癫痫药的停用

布立西坦最常见的不良反应（>10%）是嗜睡（14.3%）和头晕（11.0%），严重程度通常为轻度至中度。报道的嗜睡和疲劳的发生率具有剂量依赖性。

文献证据表明，在成人患者中进行的对照和非对照临床试验中，共有2437例患者接受布立西坦片作为癫痫的添加治疗。其中1929例患者治疗至少6个月，1500例患者治疗至少12个月，1056例患者治疗至少24个月，758例患者治疗至少36个月。以安慰剂为对照的部分性癫痫发作患者的III期临床研究（研究1：N01252；研究2：N01253和研究3：N01358）中，合并分析的安全性人群共纳入1558例患者（布立西坦组1099例，安慰剂组459例）。这些研究的中位治疗时间为12周，该合并的安全性分析集中，布立西坦在≥50mg/天剂量下高于安慰剂组至少2%的不良反应发生率见表3。这些研究中，男性患者约占51%，白种人约占74%，平均年龄为38岁。

在安慰剂对照、添加治疗癫痫的III期临床研究中汇总的安全性数据表明，布立西坦组和安慰剂组不良事件的发生率分别为68%和62%。布立西坦在≥50mg/天剂量下，最常见的不良反应（发生率≥5%且高于安慰剂组）有嗜睡和镇静（16%）、头晕（12%）、疲劳（9%）以及恶心和呕吐症状（5%）。

布立西坦在推荐剂量50 mg/天、100 mg/天、200mg/天下因不良事件导致停药的发生率分别为5%、8.7%，安慰剂组为4%。导致停药的最常见不良反应是头晕（0.8%）和惊厥（0.8%）。

表3：成人患者中进行的安慰剂对照、部分性癫痫发作添加治疗的临床研究中汇总的不良不良反应发生率（布立西坦50mg/天、100mg/天、200mg/天）

不良反应	布立西坦（N=803） %	安慰剂（N=459） %
胃肠道系统疾病		
恶心/呕吐症状	5	3
便秘	2	0
各类神经系统疾病		
嗜睡和镇静	16	8
头晕	12	7
疲劳	9	4
小脑协调与平衡障碍*	3	1
精神病类		
易激惹	3	1

*小脑协调和平衡障碍包括共济失调、平衡疾病、协调功能失常和眼球震颤。

除嗜睡和镇静外，表3中列出的不良反应发生率没有明显的剂量依赖性增加。

在3项以安慰剂为对照、固定剂量的16岁及以上癫痫患者的布立西坦安全性临床研究中，按照系统器官分类和频率类别列表的不良反应见表4。不良反应的发生频率的定义如下：非常常见（≥1/10）；常见（≥1/100~<1/10）；不常见（≥1/1000到<1/100），每个频率分组中，不良反应按严重程度降序排列。

表4：成人患者中进行的安慰剂对照、部分性癫痫发作添加治疗的临床研究中按照系统器官分类和频率类别报道的不良反应

MedDRA SOC	频率	不良反应
感染及侵入类疾病	常见	流行性感冒
血液及淋巴系统疾病	不常见	中性粒细胞减少症
免疫系统疾病	不常见	I型过敏反应
代谢及营养类疾病	常见	食欲减退
精神病类	常见	抑郁、焦虑、失眠、易激惹
	不常见	自杀意念、精神病性障碍、攻击、激越
各类神经系统疾病	非常常见	头晕、嗜睡
	常见	惊厥、眩晕
呼吸系统、胸及纵膈疾病	常见	上呼吸道感染、咳嗽
胃肠道系统疾病	常见	恶心、呕吐、便秘
全身性疾病及给药部位反应	常见	疲劳

特定不良反应的描述

布立西坦组中性粒细胞减少症的发生率为0.5%（6/1099），其中有4例患者在基线组中性粒细胞计数降低，接受布立西坦治疗后进一步降低。所有6例患者的中性粒细胞减少症均不严重，且未发生相关感染，无需接受任何特定治疗或造成布立西坦停药。安慰剂组未报道中性粒细胞减少症。

布立西坦组和安慰剂组分别有0.3%（3/1099）和0.7%（3/459）的患者报道了自杀意念。在布立西坦对癫痫患者短期治疗的临床研究中，未观察到自杀成功和实施自杀行为的患者，然而在开放性长期随访研究中有报道。

在临床开发计划期间，少数布立西坦患者（9/3022）报道了速发型（I型）过敏反应。

布立西坦可引起血液学异常。在安慰剂对照、癫痫添加治疗的III期临床研究中，接受布立西坦和安慰剂治疗的患者中分别有1.8%和1.1%报道过至少一次的白细胞计数显著减少（<3.0×10⁹/L），且具有临床意义；接受布立西坦的患者中有0.3%报道过至少一次的中性粒细胞计数显著降低（<1.0×10⁹/L），且具有临床意义，接受安慰剂治疗的患者中未见报道。

性别差异

不良反应的发生率无明显的性别差异。

【禁忌】

对布立西坦过敏或者对吡咯烷酮衍生物或者其他任何成分过敏（出现支气管痉挛和血管性水肿者）的患者禁用。

【注意事项】

自杀行为和意念

因任何适应症而接受抗癫痫药物（AEDs）治疗的患者，抗癫痫药（包括布立西坦）会增加患者自杀想法或行为的危险。抗癫痫药物（AEDs治疗期间，应监测患者是否出现下述症状或体征恶化：抑郁、自杀想法或行为，和/或任何情绪或行为的异常变化。

对199项安慰剂对照的11种不同抗癫痫药物（AEDs）临床试验（单药和添加治疗）的汇总分析表明，随机接受其中1种抗癫痫药物（AEDs）的患者出现自杀想法或行为的危险大约是随机接受安慰剂患者的2倍（校正后的相对风险1.8，95%CI：1.2，2.7）。这些临床试验中位治疗时间为12周，27,863例抗癫痫药物（AEDs）治疗组患者的自杀行为或想法的发生率为0.43%，而在16,029例安慰剂组患者中为0.24%，即每530例治疗患者中约增加1例有自杀想法或行为的患者。试验组药物治疗组有4例自杀患者，安慰剂组无自杀患者，但因病例数太少，尚不能得出药物对自杀影响的任何结论。

早在开始使用抗癫痫药物（AEDs）治疗1周时就观测到自杀想法或行为增加，并在所评估的治疗期内持续增加。由于纳入分析的多数临床试验不超过24周，因此不能评估24周之后出现自杀想法或行为的危险。

纳入数据分析的药物所引起自杀想法或行为的危险基本一致。上述风险发现于不同作用机制的抗癫痫药物（AEDs）以及多种适应症中，说明此风险普遍存在于所有抗癫痫药物（AEDs）治疗的任何适应症中。在所分析的临床试验中，年龄（5–100岁）对风险的敏感性不大。

表5根据适应症对所评价的所有抗癫痫药物（AEDs）列出了绝对和相对风险。

表5：根据汇总分析中抗癫痫病的适应症总结的风险

适应症	每1000例患者中 出现事件的安慰 剂治疗患者	每1000例患者中 出现事件的药物 治疗患者	相对风险：药物治 疗患者中的发生率 /安慰剂治疗患者 中的发生率	风险差异：每 1000例患者中额 外出现事件的药 物治疗患者
癫痫	1.0	3.4	3.5	2.4
精神疾病	5.7	8.5	1.5	2.9
其他	1.0	1.8	1.9	0.9
合计	2.4	4.3	1.8	1.9

癫痫临床试验比精神病或其他疾病的临床试验中出现自杀意念或行为的相对风险更高，但是对于癫痫和精神病两种适应症绝对风险差异相似。

在考虑处方本品或其他抗癫痫药物（AEDs）时，必须权衡出现自杀意念或行为的危险与不治疗疾病的危险。癫痫和其他许多适用抗癫痫药物（AEDs）治疗的疾病，由于疾病本身的发生率和死亡率，导致患者自杀意念和行为风险原本就比较高。如果治疗中出现自杀意念或行为，处方医师应考虑这些症状的出现是否与患者正在治疗的疾病相关。

应告知患者、其看护人及家属，布立西坦及其他抗癫痫药物（AEDs）有增加自杀意念和行为的危险，并建议他们监测抑郁症状和体征的出现或恶化，任何异常情绪或行为的变化，或自杀意念及行为的发生，或自残想法的出现。如有可疑行为，应立即报告医疗人员。

神经系统不良反应

布立西坦会引起嗜睡、疲劳、头晕和协调障碍。应监测患者是否出现这些体征和症状，同时建议患者在明确本品是否会影响他们从事这些活动的 ability 前，不要驾驶或者操作机器。

嗜睡和疲劳

布立西坦会引起剂量依赖性的嗜睡和疲劳相关不良反应（疲劳、乏力、难受、睡眠过度、镇静和困倦）的增加。在安慰剂对照、癫痫添加治疗的III期临床试验中，随机接受布立西坦至少50mg/天的患者中有25%报道了这些事件（50mg/天、100mg/天和200mg/天剂量组的发生率分别为20%、26%和27%），而安慰剂组为14%。这种风险在治疗早期最大，并可发生在治疗的任何时间。

头晕和步态及协调障碍

布立西坦会引起头晕、步态及协调障碍相关的不良反应（头晕、眩晕、平衡障碍、共济失调、眼球震颤、步态障碍和协调功能失常）。在安慰剂对照、癫痫添加治疗的III期临床试验中，随机接受布立西坦至少50mg/天的患者中有16%报道了这些事件，而安慰剂组为10%。这种风险在治疗早期最大，并可发生在治疗的任何时间。

精神病类不良反应

布立西坦会引起精神病类不良反应。在安慰剂对照、癫痫添加治疗的III期临床试验中，接受布立西坦治疗（至少50mg/天）的患者中约13%出现精神病类不良反应，安慰剂组为8%。精神病学事件包括非精神病性症状（易激惹、焦虑、紧张、攻击、好战、愤怒、激越、躁动、抑郁、心境抑郁、含泪、情感淡漠、性情改变、心情波动、情感易变、精神运动功能亢进、行为异常和适应障碍）和精神病性症状（伴有幻觉、偏执、急性精神病和精神病行为的精神病性障碍）。布立西坦组成

人患者中有1.7%因精神病类不良反应而停止治疗，而安慰剂组为1.3%。

在儿童患者的开放性临床试验中也观察到精神病类不良反应，并且与成人患者中观察到的不良反应大体相同。

超敏反应：支气管痉挛和血管性水肿

布立西坦可能会引起超敏反应。服用布立西坦的患者曾报道出现支气管痉挛和血管性水肿。患者在使用布立西坦治疗一旦出现过敏反应，应立即停药。布立西坦禁用于既往对布立西坦或其他任何非活性成分过敏的患者。

抗癫痫药物停药

与多数抗癫痫药物一样，布立西坦应逐渐减停，突然停药可能会加重癫痫发作的频率和癫痫持续状态的风险。如果因为出现严重不良事件需要停药，可以考虑快速停药。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

一项前瞻性队列研究报道的病例尚不足以确定重大出生缺陷、流产、其他孕产妇或胎儿结局的风险与妊娠期间使用布立西坦相关。所示人群的主要出生缺陷和流产的背景风险未知。所有妊娠都有出生缺陷、流产或其它不良结局的背景风险。在美国一般人群中，临床认可的妊娠中主要出生缺陷和流产的估计背景风险分别为2~4%和15~20%。

哺乳

已有的文献研究表明，布立西坦可经乳汁排泄。目前没有足够的证据证实布立西坦对母乳喂养或产奶量的影响。应权衡母乳喂养对发育和健康的益处、母亲对布立西坦的临床需求，以及布立西坦或潜在母体疾病对母乳喂养的任何潜在不利影响。

【对驾驶和操作机器能力的影响】

布立西坦对驾驶和操作机器的能力有轻度或中度的影响。

由于个体差异，一些患者可能会出现嗜睡、头晕和其他中枢神经系统(CNS)相关症状。应建议患者在熟悉布立西坦对其开展此类活动能力的影响之前，不要驾驶汽车或操作其他有潜在危险的机器。

【儿童用药】

在4岁以下儿童患者中的安全性和有效性尚未证实。

布立西坦在儿童患者人群中开展的临床试验报道了食欲减退等不良反应，报道的不良反应与成人患者相似。

【老年用药】

考虑到老年患者多伴有肝、肾或心脏功能不全等其他疾病，或同时服用其他治疗药物，应谨慎选择抗癫痫药物的剂量，通常从较低推荐剂量开始用药。老年患者中观察到的安全性特征与年轻患者中的相似。

【药物相互作用】

利福平

当布立西坦与利福平共同给药时，可能因为利福平对CYP2C19的诱导作用，会使布立西坦的血药浓度降低。当患者需要同时接受布立西坦和利福平治疗时，需将布立西坦的剂量增加100%，即剂量加倍。

卡马西平

布立西坦是一种中度可逆的环氧化物水解酶抑制剂，可导致卡马西平环氧化物（卡马西平的活性代谢物）血药浓度增加。在对照临床研究中，当布立西坦剂量分别为50mg/天、100mg/天和200mg/天时，可使卡马西平环氧化物的平均血药浓度分别增加37%、62%和98%。没有观察到安全性方面的风险。布立西坦和丙戊酸对卡马西平环氧化物的AUC没有叠加效应。

虽然现有的数据没有提示任何安全性问题，但是患者如果在同时接受布立西坦和卡马西平治疗时出现耐受性问题，应考虑减少卡马西平的剂量。

苯妥英

因为布立西坦可能会增加苯妥英的血药浓度，当患者同时接受布立西坦和苯妥英治疗时，应监测苯妥英的血药浓度或停止苯妥英的治疗。

左乙拉西坦

当布立西坦与左乙拉西坦联合治疗时，未观察到布立西坦对左乙拉西坦有额外的治疗获益。

药物相互作用研究

体外药物相互作用研究

药物-代谢酶抑制作用

布立西坦不是CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2D6或3A4的酶抑制剂。布立西坦轻度抑制CYP2C19，预期在人体中不会导致显著的CYP2C19抑制。布立西坦是环氧化物水解酶的抑制剂（IC₅₀=8.2 μM），表明布立西坦在体内具有抑制环氧化物水解酶的作用。

药物-代谢酶诱导作用

浓度高达10 μM下，布立西坦几乎不会或完全不会导致CYP1A2、2B6、2C9、2C19、3A4和环氧化物水解酶mRNA表达的变化。布立西坦在体内不太可能诱导这些酶。

转运蛋白

布立西坦不是P-gp、MRP1或MRP2的底物。布立西坦不会抑制或仅轻微抑制BCRP、BSEP、MATE1、MATE2/K、MRP2、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3或P-gp，表明布立西坦在体内不太可能抑制这些转运蛋白。

体内药物相互作用研究

与抗癫痫药物（AEDs）的相互作用

在一项使用所有II/III期研究得到的血药浓度进行的合并分析中，以及添加治疗用于癫痫部分性发作的安慰剂对照的III期临床研究的群体暴露-应答分析中，评估了布立西坦（25~100mg，每日2次）与其他抗癫痫药物（AEDs）之间的潜在药物相互作用。无任何相互作用需调整布立西坦的给药剂量。与卡马西平和苯妥英的相互作用可能具有重要的临床意义。表6总结了相互作用对血药浓度的影响。

表6：布立西坦与其他抗癫痫药物（AEDs）之间的相互作用

与抗癫痫药物（AEDs）同服	抗癫痫药物（AEDs）对布立西坦的影响	布立西坦对抗癫痫药物（AEDs）的影响
卡马西平	血药浓度降低26%	对卡马西平无影响 卡马西平-环氧化物代谢物增加*
拉考沙胺	无数据	无影响
拉莫三嗪	无影响	无影响
左乙拉西坦	无影响	无影响
奥卡西平	无影响	对活性单羟基代谢衍生物（MHD）无影响
苯巴比妥	血药浓度降低19%	无影响
苯妥英	血药浓度降低21%	血药浓度升高20%**
普瑞巴林	无数据	无影响
托吡酯	无影响	无影响
丙戊酸	无影响	无影响
噻尼沙胺	无数据	无影响

*布立西坦为环氧化物水解酶的可逆性抑制剂，会导致卡马西平环氧化物（卡马西平的一种活性代谢产物）浓度的增加。布立西坦100mg每日2次剂量下，卡马西平环氧化物的血药浓度增加至高达 198%。

**布立西坦在超高治疗剂量 400mg/天下，苯妥英的血药浓度增加 20%。

与其他药物的相互作用研究

其他药物对布立西坦的影响

合并使用CYP抑制剂或转运蛋白抑制剂不太可能对布立西坦的暴露有显著影响。

合并使用利福平使布立西坦的血药浓度降低45%，可能是因为利福平对CYP2C19的诱导作用。

口服避孕药

200mg每日2次（推荐的最大剂量量的两倍）与含有炔雌醇（0.03mg）和左炔诺孕酮（0.15 mg）的口服避孕药共同给药时，观察到雌激素和孕激素的AUC分别降低27%和23%，但对排卵的抑制没有影响。当布立西坦50mg每日2次与含有炔雌醇（0.03mg）和左炔诺孕酮（0.15mg）口服避孕药共同给药时，对任一物质的药代动力学均没有影响。预期这种相互作用不具有临床意义。

【药物过量】

症状

人布立西坦过量服用的临床经验有限。1例患者单剂量服用布立西坦1400mg（最大单次推荐剂量的14倍）后报道了嗜睡和头晕。

在上市后研究中，报道了下列与布立西坦过量有关的不良反应：恶心、眩晕、平衡障碍、焦虑、疲劳、易激惹、攻击、失眠、抑郁和自杀想法。总体而言，与布立西坦用药过量相关的不良反应与已知的不良反应一致。

处置

目前尚无布立西坦的特异性解毒剂。如果发生布立西坦过量，应给予标准医疗实践处置用药过量。确保气道通畅、呼吸和机械通气；监测心率、心律和生命体征；与认证的中毒控制中心联系以获得布立西坦药物过量的最新建议。目前尚无通过血液透析治疗布立西坦药物过量的经验，但由于布立西坦在尿液中排出的比例不到10%，因此血液透析预计不会显著提高布立西坦的清除。

【临床药理学】

药代动力学

在核准剂量下，布立西坦呈现出线性和时间非依赖性的药代动力学特征。布立西坦单药治疗或添加治疗用于癫痫部分性发作的药代动力学特征类似。

吸收

布立西坦具有高渗透性，口服给药后迅速且几乎完全吸收。在10~600mg范围内（该范围超过用法用量中所描述的最小和最大单次给药剂量）表现出与剂量成比例的药代动力学特征。空腹服用本品后，中位达峰时间（T_{max}）为1h（范围0.25~3h）。与高脂餐同时服时，布立西坦的吸收减缓，但吸收程度保持不变。具体而言，当50mg片剂与高脂餐一起服用时，C_{max}降低37%，T_{max}延迟3h，而AUC基本不变（降低5%）。

分布

布立西坦与血浆蛋白结合率较低（≤20%）。其表观分布容积为0.5L/kg，数值接近全身总水分。布立西坦可迅速、均匀分布于大多数组织中。

消除

代谢

布立西坦主要通过水解酰胺部分形成对羧酸代谢产物进行代谢，其次通过羟基化丙基侧链形成羟基代谢产物。水解反应以肝和肝外酰胺酶介导。羟基化主要由CYP2C19介导。在具有CYP2C19基因突变的受试者中，拥有一个或两个等位基因突变者羟基代谢物的生成分别减少2倍或10倍，布立西坦在体内的血药浓度则分别增加22%或42%。CYP2C19代谢能力差和服用CYP2C19抑制剂的患者可能需要降低给药剂量。通过水解羟基代谢物上的酰胺基团或羟基化羧酸代谢产物上的丙基侧链，又产生另一种羟基酸代谢物（主要通过CYP2C9）。这3种代谢物均无药理学活性。

排泄

布立西坦主要通过代谢消除和尿液排泄。超过95%的剂量（包括代谢物）在给药后72h内经尿液排泄。粪便排泄占给药剂量的不足1%。<10%的剂量以原型经尿液排泄，34%剂量以羧酸代谢物的形式随尿液排出体外。终末半衰期（t_{1/2}）约为9h。

特殊人群的药代动力学

年龄

儿童患者：在一项3周评估期与固定3步骤调高布立西坦口服溶液的开放、单臂、多中心、药代动力学研究中，对99例的儿童患者（2个月至16岁以下）进行评估。在这些患者中，血药浓度与剂量呈正比。布立西坦的儿童药代动力学特征是通过一项群体药代动力学分析确定的，该分析使用了3项开放研究中255例2个月至22岁的成人和儿童癫痫病患者（剂型包括静脉注射、口服溶液或口服片剂）的群体药代血浆浓度数据。

为使1个月至16岁以下的儿童患者布立西坦暴露量与使用有效剂量布立西坦治疗的成人患者相似，必须采用基于体重的给药方案。体重11kg、20kg和50kg的儿童患者中预估的血浆清除率分别为1.09L/h、1.81L/h和3.11L/h。相较之下，成人患者（体重70kg）中预估的血浆清除率为3.58 L/h。

老年人群：在一项老年患者（65~79岁；肌酐清除率53~98mL/min/1.73m²）服用布立西坦200mg每日2次（最高推荐剂量的2倍）的试验中，在65~75岁和75岁以上的群体中，布立西坦的血浆半衰期分别为7.9h和9.3h。布立西坦的稳态血浆清除率（0.76mL/min/kg）略低于年轻健康受试者（0.83mL/min/kg）。

体重

在46~115kg的体重范围内，估算的稳态血浆浓度降低40%。但认为这种差异不具有临床相关性。

性别

男性和女性受试者中布立西坦的药代动力学无显著差异。

种族/民族

一项群体药代动力学分析表明，高加索和非高加索患者中布立西坦的药代动力学无显著差异。

肾功能损伤患者

一项在成年重度肾功能损伤患者（肌酐清除率<30mL/min/1.73m²且不需要透析）的研究显示，与健康受试者相比，布立西坦的血浆AUC中度增加（21%），而羧酸、羟基和羟基酸代谢物的AUC分别增加3倍、4倍和21倍。这些无药理学活性的代谢物的肾脏清除率降低了10倍。尚未在血液透析患者中进行布立西坦的研究。

肝功能损伤患者

一项在成年肝硬化患者（Child-Pugh分级为A、B和C）中的药代动力学研究显示，与健康受试者相比，布立西坦暴露量分别增加了50%、57%和59%。肝功能损伤对布立西坦在儿童患者中药代动力学影响预计与在成人中观察到的影响相当。

【药理毒理】

药理作用

布立西坦抗癫痫作用的确切机制尚不清楚。布立西坦对大脑中突触囊泡蛋白2A（SV2A）具有高度和选择性的亲和力，可能与其发挥抗癫痫作用相关。

毒理研究

遗传毒性

布立西坦Ames试验、体外小鼠淋巴瘤试验和CHO细胞染色体畸变试验、大鼠体内骨髓微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

雌雄大鼠于交配前至妊娠早期经口给予布立西坦100、200、400mg/kg/天[高剂量下血浆暴露量约为最大推荐剂量（MRHD）200mg/天的6倍（雄性和13倍（雌性）]，未见对生育力的不良影响。

妊娠大鼠于器官发生期经口给予布立西坦150、300、600mg/kg/天[高剂量下母体动物血浆暴露量（AUC）约为MRHD的30倍]，未见明显母体和胚胎毒性。妊娠兔于器官发生期经口给布立西坦30、60、120、240mg/kg/天，240mg/kg/天剂量下可见胚胎死亡和胎仔体重减轻，同时可见母体毒性。最高无影响剂量（120mg/kg/天）下母体动物的血浆暴露量约为MRHD的4倍。

大鼠于妊娠期和哺乳期经口给布立西坦150、300、600mg/kg/天，600mg/kg/天剂量下可见子代生长减缓、性成熟延迟（雌性）和长期神经行为学改变。最高无影响剂量（300mg/kg/天）下母体动物的血浆暴露量约为MRHD的7倍。

布立西坦可穿过妊娠大鼠胎盘，妊娠大鼠单次经口给予¹⁴C-布立西坦5mg/kg，1小时后胎仔、羊水和胎盘中的放射性水平与母体动物血液中水平接近。

致癌性

小鼠连续104周经口给予布立西坦400、550、700mg/kg/天，高、中剂量组可见雄性小鼠肝脏肿瘤（肝细胞腺瘤和癌）的发生率增加，小鼠未见肝脏肿瘤增加的剂量（400mg/kg/天）下的血浆暴露量（AUC）与MRHD相当。

大鼠连续104周经口给布立西坦150、230、450、700mg/kg/天，700mg/kg/天组雌性小鼠可见胸腺肿瘤（良性胸腺瘤）发生率增加，大鼠未见胸腺肿瘤增加的最高剂量下的血浆暴露量约为MRHD的9倍。

幼龄动物毒性

大鼠于新生期和幼龄期（大致相当于人类从新生儿到青春期）经口给予布立西坦150、300、600mg/kg/天，600mg/kg/天剂量下可见死亡率增加、体重增长减缓、雄性性成熟延迟、不良神经行为学改变，所有剂量下均可见脑体积和重量降低。因此，该试验未能确定无影响剂量。幼龄大鼠低剂量（600mg/kg/天）下血浆暴露量（AUC）约为儿童、青少年推荐维持剂量的血浆暴露量的2倍。

大于新生期和幼龄期经口给予布立西坦15、30、100mg/kg/天，600mg/kg/天剂量下可见与成年动物相似的肝脏改变，未见对生长、骨密度和长度、神经学试验和神经病理学评估的不良影响。大总体无影响剂量（30mg/kg/天）和对发育的无影响剂量（100mg/kg/天）下血浆暴露量分别儿童、青少年推荐维持剂量的血浆暴露量大致相当和4倍。

【贮藏】

密封，不超过30℃保存。

【包装】

聚三氟氯乙烯/聚氯乙烯固体药用复合硬片和药用铝箔包装。14片/板，2板/盒。

【有效期】 48个月

【执行标准】 YBH13612024

【批准文号】

25mg：国药准字H20244271

50mg：国药准字H20244272

【上市许可持有人】

名 称：江西科睿药业有限公司

注册地址：江西省赣州市章贡区青峰大道188号

邮政编码：341000

电话号码：400-0797-096（销售）

400-0797-606（质量）

【生产企业】

企业名称：江西科睿药业有限公司

生产地址：江西省赣州市章贡区青峰大道188号

邮政编码：341000

电话号码：400-0797-096（销售）

400-0797-606（质量）