

## • 上市新药 •

2010年美国FDA批准过敏性结膜炎治疗药物  
阿卡他定 (Alcaftadine) 滴眼液上市

张 加, 董江萍

国家食品药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100038

关键词: FDA; 新分子实体; Lastacaft; 阿卡他定 (Alcaftadine)

中图分类号: R988.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2011)01-0071-02

2010年7月28日, 美国食品药品监督管理局(FDA)批准新分子实体药物阿卡他定(Alcaftadine)滴眼液上市, 商品名 Lastacaft, 用于预防过敏性结膜炎引起的瘙痒。

Lastacaft 现已获准用于 2 岁以上儿童患者。2010年9月28日, FDA在其发布的儿童药品说明书变更信息中表示, 在临床对照试验中已证实 Lastacaft 对 2 岁以上儿童用药的安全性和有效性; 但尚未确定对 2 岁以下儿童用药的安全性和有效性。

Lastacaft 是含 H<sub>1</sub> 受体拮抗剂阿卡他定的无菌滴眼液。Lastacaft 主药为质量浓度 2.5mg/mL 的阿卡他定; 辅料包括依地酸二钠、磷酸二氢钠、净化水、氯化钠、氢氧化钠和盐酸(调节 pH 值)。

阿卡他定为白色至黄色粉末状, 化学分子式为 C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O, 相对分子质量为 307.39。化学名 6, 11-二氢-11-(1-甲基-4-哌啶叉)-5H-咪唑[2,1-b][3]苯并氮杂革-3-甲醛, 结构式见图 1。

Lastacaft 的 pH 值为 7, 渗透压为 290 mOsm/kg。

## 1 剂量和给药方法

滴眼, 一次 1 滴, 一日 1 次。

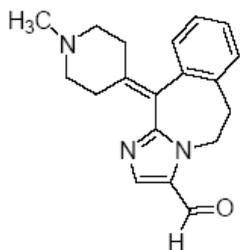


图 1 阿卡他定结构式

Fig.1 Structure of Alcaftadine

## 2 剂型和规格

局部滴眼液, 含阿卡他定 2.5 mg/mL。

## 3 禁忌症

无。

## 4 警告和注意事项

## 4.1 容器顶端和溶液的污染

为减少容器顶端和溶液的污染, 要避免瓶体顶端接触眼睑或周边区域。不使用时, 务必盖紧瓶盖。

## 4.2 佩戴隐形眼镜

患者眼睛发红时, 不建议佩戴隐形眼镜。

Lastacaft 不用于治疗佩戴隐形眼镜引发的刺激。佩戴隐形眼镜时不得滴入 Lastacaft。滴入 Lastacaft 前摘掉隐形眼镜。软性隐形眼镜可吸附 Lastacaft 防腐剂氯化苯甲烃铵。在使用 Lastacaft 10 min 后可以重新佩戴隐形眼镜。

## 4.3 仅限用于眼部

Lastacaft 仅用于眼的局部用药。

## 5 不良反应

由于临床试验进行环境不同, 一种药物临床试验中观察到的不良反应发生率不得与其他药物临床试验不良反应发生率直接比较, 并可能无法反映临床实践中观察到的发生率。

## 5.1 眼部不良反应

最常见的眼部不良反应(发生率<4%)包括滴入时眼部刺激、灼烧感和(或)刺痛感, 以及红眼和瘙痒。

## 5.2 非眼部不良反应

最常见的非眼部不良反应(发生率<3%)包括鼻咽炎、头痛和流行性感冒。其中一些不良事件类似于患者潜在疾病。

收稿日期: 2010-10-08

作者简介: 张 加, 药师, 从事药品技术审评信息的研究。Tel: (010)68585566-781 E-mail: zhangj@cde.org.cn

## 6 特殊人群使用

### 6.1 孕妇

孕妇 B 类。对大鼠和家兔进行生殖研究,未发现阿卡他定对雌性生殖功能产生影响或造成胎儿损伤。以 20 和 80 mg/(kg·d) 剂量对大鼠和家兔 ig 给药,每日重复给药,致使血浆暴露水平是按照人推荐眼部使用剂量的血浆暴露水平的 200、9 000 倍。但是,尚未开展针对孕妇的充分、有良好对照的研究。由于动物生殖性研究不一定能够预测人体情况,如果明确需要将孕妇进行研究。

### 6.2 哺乳期母亲

尚不明确药物能否分泌到乳汁中。由于多种药物可以分泌到人体乳汁,使用 Lastacraft 的哺乳母亲应谨慎。

### 6.3 儿童

2 岁以下儿童患者的安全性和有效性尚未确定。

### 6.4 老年人

未观察到老年受试者和年轻受试者安全性和有效性的显著区别。

## 7 临床药理学

### 7.1 药理作用

阿卡他定是 H<sub>1</sub> 组胺受体拮抗剂,抑制肥大细胞释放组胺。此外还有降低趋药性、抑制嗜曙红细胞活性作用。

### 7.2 药物动力学

**7.2.1 吸收** 2.5 mg/mL 阿卡他定滴眼液双眼局部给药后,血药浓度 C<sub>max</sub> 为 60 pg/mL, t<sub>max</sub> 达峰中位值为 15 min。给药 3 h 后,阿卡他定血药浓度低于定量下限(10 pg/mL)。活性羧酸代谢物平均 C<sub>max</sub> 约为 3 ng/mL,给药约 1 h 后血药浓度达峰。给药 12 h 后羧酸代谢物血药浓度低于定量下限(100 pg/mL)。每日眼睛局部给药后,血浆暴露量未发现

阿卡他定或活性代谢物出现蓄积或改变现象。

**7.2.2 分布** 阿卡他定和活性代谢物的蛋白结合率分别是 39.2%、62.7%。

**7.2.3 代谢** 阿卡他定通过非细胞色素 P450 细胞溶质酶代谢为活性羧酸代谢物。

**7.2.4 排泄** 本品羧酸代谢产物的消除半衰期约为眼睛局部用药后 2 h。根据阿卡他定 po 给药数据,尿液中羧酸代谢物消除基本没有变化。

体外研究表明,阿卡他定和羧酸代谢物均不通过 CYP450 酶催化抑制反应。

## 8 非临床毒理学

在埃姆斯试验、小鼠淋巴瘤测定或小鼠微核测定中,阿卡他定无诱变或遗传毒性。

对雄性和雌性大鼠 ig 本品 20 mg/(kg·d) (相当于人推荐滴眼剂量的血浆暴露量的约 200 倍),不影响生育能力。

## 9 临床研究

通过变应原眼结膜激发 (Conjunctival Allergen Challenge, CAC) 试验评价了本品的临床有效性。在使用 Lastacraft 3 min 和 16 h 时, Lastacraft 防止变应原激发导致的过敏性结膜炎患者眼部瘙痒效果均好于其载体。

在对 909 名受试者进行为期 6 周的随机临床研究中,证明了 Lastacraft 的安全性。

### 参考文献

- [1] FDA. Lastacraft label [EB/OL].(2010-11-25)[2010-11-25] [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/022134s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022134s000lbl.pdf)
- [2] FDA. Pediatric labeling changes through September 28, 2010 [EB/OL]. (2010-09-28) [2010-11-25]. <http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/PediatricTherapeuticsResearch/UCM163159.pdf>