

核准日期：2011年03月04日

修改日期：2014年06月29日

左乙拉西坦口服溶液使用说明书

请仔细阅读说明书并在医生指导下使用

【药品名称】

通用名称：左乙拉西坦口服溶液

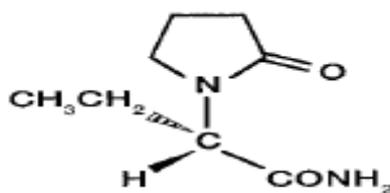
商品名称：开浦兰® (Keppra®)

英文名称：Levetiracetam Oral Solution

汉语拼音：Zuoyilaxitan Koufurongye

【成份】

本品的活性成份为左乙拉西坦，其化学名称为(S)- α -乙基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺
化学结构式：



分子式：C₈H₁₄N₂O₂

分子量：170.21

【性状】

本品为无色或几乎无色的澄清溶液。

【适应症】

用于成人、儿童及一个月以上婴幼儿癫痫患者部分性发作的加用治疗。

【规格】

10%

【用法用量】

左乙拉西坦口服溶液可以兑水稀释服用，并且服用不受进食影响。市售包装的口服溶液中配有带有刻度的口服取药器及其使用说明。每日服用剂量分2次等量服用。

成人（≥18岁）和青少年（12岁~17岁）体重50kg或以上：

起始治疗剂量为每次500mg，每日2次。此剂量可以在治疗的第一天开始服用。

根据临床效果及耐受性，剂量可增加至每次1500mg，每日2次。应每2~4周做一次剂量的调整，调整幅度500mg/次（即调整幅度1000mg/日）。

老年人（≥65岁）：

根据肾功能状况，调整剂量（详见下文有关肾功能损害患者的描述）。

儿科

医生应根据患者的年龄、体重和给药剂量选择合适的药物制剂和剂量。

6~23个月的婴幼儿、2~11岁的儿童和青少年（12~17岁）体重<50kg：

起始治疗剂量是10mg/kg，每日2次。

根据临床效果及耐受性，剂量可以增加至30mg/kg，每日2次。剂量变化应以每2周增加或减少10mg/kg，每日2次。应尽量使用最低有效剂量。儿童体重≥50kg，剂量和成人一致。

6个月以上婴幼儿、儿童和青少年的推荐剂量：

体重	起始剂量：	最大剂量：
	10mg/kg，每日2次	30mg/kg，每日2次
6kg ⁽¹⁾	每次60mg（0.6ml），每日2次	每次180mg（1.8ml），每日2次
10kg ⁽¹⁾	每次100mg（1ml），每日2次	每次300mg（3ml），每日2次
15kg ⁽¹⁾	每次150mg（1.5ml），每日2次	每次450mg（4.5ml），每日2次
20kg ⁽¹⁾	每次200mg（2ml），每日2次	每次600mg（6ml），每日2次
25kg	每次250mg，每日2次	每次750mg，每日2次，
50kg起 ⁽²⁾	每次500mg，每日2次	每次1500mg，每日2次

⁽¹⁾ ≤25kg的儿童起始治疗应选用100mg/ml口服溶液。

⁽²⁾ 儿童和青少年体重≥50kg，剂量和成人一致。

1~6个月的婴幼儿：

初始治疗剂量7mg/kg，每日2次。

根据临床效果及耐受性，剂量可以增加至 21mg/kg 每日 2 次。剂量变化应以每 2 周增加或减少 7mg/kg，每日 2 次。应尽量使用最低有效剂量。婴幼儿推荐左乙拉西坦口服溶液（100mg/ml）作为起始治疗。

1~6 个月婴幼儿患者的推荐剂量：

体重	起始剂量： 7mg/kg，每日 2 次	最大剂量： 21mg/kg，每日 2 次
4kg	每次 28mg（0.3ml），每日 2 次	每次 84mg（0.85ml），每日 2 次
5kg	每次 35mg（0.35ml），每日 2 次	每次 105mg（1.05ml），每日 2 次
7kg	每次 49mg（0.5ml），每日 2 次	每次 147mg（1.5ml），每日 2 次

150ml 包装规格，附有带刻度的 3ml 口服取药器，取药器最高可吸取至 300mg 的左乙拉西坦（相当于 3ml），取药器的每个刻度为 10mg，即 0.1ml。

150ml 包装规格，附有带刻度的 1ml 口服取药器，取药器最高可吸取至 100mg 的左乙拉西坦（相当于 1ml），取药器的每个刻度为 5mg，即 0.05ml。

300ml 包装规格，附有带刻度的 10ml 口服取药器，取药器最高可吸取至 1000mg 的左乙拉西坦（相当于 10ml），取药器的每个刻度为 25mg，即 0.25ml。

肾功能损害的患者

日剂量需根据个体肾功能状况进行调整。

成人肾功能损害患者，根据肾功能状况，按下表中不同肌酐清除率(CLCr)ml/min 调整日服用剂量。肌酐清除率(CLCr)ml/min 通过检测血清中肌酐（mg/dl）值用下述公式获得：

$$CLCr = \frac{[140 - \text{年龄 (年)}] \times \text{体重 (公斤)}}{72 \times \text{血清肌酐值 (mg/dl)}} \quad (\text{女性患者} \times 0.85)$$

CLCr 根据人体体表面积 BSA 进行调整：

$$CLCr \text{ (ml/min/1.73m}^2\text{)} = \frac{CLCr \text{ (ml/min)}}{\text{患者BSA (m}^2\text{)}} \times 1.73$$

成人剂量根据患者的肾功能状况进行调整

患者组	肌酐清除率(ml/min/1.73m ²)	剂量和服用次数
正常患者	>80	每次 500~1500mg，每日 2 次
轻度异常	50~79	每次 500~1000mg，每日 2 次
中度异常	30~49	每次 250~750mg，每日 2 次
严重异常	<30	每次 250~500mg，每日 2 次
正在进行透析的晚	-	500~1000mg，每日 1 次 ⁽²⁾

期肾病患者 ⁽¹⁾		
----------------------	--	--

⁽¹⁾ 第一天服用推荐负荷剂量为左乙拉西坦 750mg。

⁽²⁾ 透析后，推荐给予 250~500mg附加剂量。

儿童肾功能损害患者应根据肾功能状态调整剂量，因为左乙拉西坦的清除与肾功能有关。均基于成人肾功能损害患者的研究。

肌酐清除率CLcr (ml/min/1.73m²) 通过检测血清中肌酐 (mg/dl) 值估计，青少年、儿童和婴幼儿患者的肌酐清除率可由下述公式获得：

$$CLcr \text{ (ml/min/1.73m}^2\text{)} = \frac{\text{身高 (cm)} \times ks}{\text{血清肌酐值 (mg/dl)}}$$

ks=0.45(足月婴儿至 1 岁); ks=0.55 (13 岁以下儿童和女性青少年); ks=0.7 (男性青少年)

针对婴幼儿、儿童和体重低于 50 公斤青少年患者的肾功能损害状况进行剂量调整

患者组	肌酐清除率 (ml/min/ 1.73m ²)	剂量和服用次数 ⁽¹⁾	
		1~6 个月以下的婴幼儿	6~23 个月的婴幼儿，儿童及体重<50kg 的青少年
正常患者	>80	每次7~21 mg/kg (0.07 ~ 0.21 ml/kg) 每日2次	每次10~30mg/kg (0.10 ~ 0.30ml/kg)每日2次
轻度异常	50~79	每次7 ~ 14 mg/kg (0.07 ~ 0.14 ml/kg) 每日2次	每次10-20 mg/kg (0.10 ~ 0.20ml/kg)每日2次
中度异常	30~49	每次3.5 ~ 10.5 mg/kg (0.035 ~ 0.105 ml/kg) 每日2次	每次5-15 mg/kg (0.05 ~ 0.15ml/kg)每日2次
严重异常	<30	每次3.5 ~ 7 mg/kg (0.035 ~ 0.07 ml/kg)每日2次	每次5 ~ 10 mg/kg (0.05 - 0.10ml/kg)每日2次
正在进行透析的晚期肾病患者	-	每次7 ~ 14 mg/kg (0.07 ~ 0.14 ml/kg) 每日1次 ^{(2) (4)}	每次10 ~ 20 mg/kg (0.10 ~ 0.20ml/kg)每日1次 ⁽³⁾⁽⁵⁾

⁽¹⁾ 左乙拉西坦口服溶液用于不能吞咽片剂的患者和使用剂量在250mg下的患者。

⁽²⁾ 服用第一天推荐负荷剂量为左乙拉西坦10.5 mg/kg (0.105 ml/kg)。

⁽³⁾ 服用第一天推荐负荷剂量为左乙拉西坦 15mg/kg(0.15ml/kg)。

⁽⁴⁾ 在透析后，推荐给予3.5 ~ 7 mg/kg (0.035 ~ 0.07 ml/kg)的追加剂量。

⁽⁵⁾ 在透析后，推荐给予 5 ~ 10mg/kg(0.05 ~ 0.10ml/kg)的追加剂量。

肝病患者

对于轻度和中度肝功能损害的患者，无需调整给药剂量。严重肝损的患者，通过肌酐清

除率可能会低估肾功能损害的程度，因此，如果患者的肌酐清除率小于 60ml/min/1.73m²，日剂量应减半。

【不良反应】

成人临床研究汇总的安全性数据表明，药物组和安慰剂组不良反应的发生率相似，分别为 46.4%和 42.2%。其中，严重不良反应分别为 2.4%和 2.0%。最常见的不良反应有嗜睡，乏力和头晕。随着时间的推移，中枢神经系统相关的不良反应发生率和严重程度会随之降低。左乙拉西坦不良反应没有明显的剂量相关性。

部分性发作的癫痫儿童患者（4~16 岁）临床研究表明，药物组和安慰剂组产生不良反应的发生率分别为 55.4%和 40.2%，药物组未发生严重不良反应(安慰剂组 1.0%)。儿童最常见的不良反应有困倦、敌意、神经紧张、情绪不稳、激越、食欲减退、乏力和头痛。汇总分析发现，总体安全性儿童和成人相仿，只是行为和精神方面不良反应发生率较成人高（儿童 38.6%，成人 18.6%）。但成人和儿童不良反应的风险具有可比性。

1 项针对儿童部分性发作患者（1 个月-4 岁）的研究显示，药物组和安慰剂组的不良反应发生率分别为 21.7%和 7.1%，两组均无严重不良反应发生。长期随访研究 N01148 显示，在儿童部分性发作患者（1 个月-4 岁）中发生的最常见的与药物治疗相关的不良反应为易激惹（7.9%），惊厥（7.2%），困倦（6.6%），精神运动反应增强（3.3%），睡眠障碍（3.3%）和攻击性（3.3%）。安全性结果与 4—16 岁儿童患者的研究结果相一致。

1 项双盲、安慰剂对照的儿童安全性研究，通过非劣效性设计评估左乙拉西坦对儿童癫痫部分性发作患者（4—16 岁）的认知和神经心理学的影响。参考符合方案人群Leiter-R注意及记忆力、记忆筛查综合评分较基线的变化情况，未发现左乙拉西坦和安慰剂之间存在差异（非劣效分析）。应用CBCL-Achenbach儿童行为评定量表对行为情感功能的评估提示，服用左乙拉西坦的患者的攻击行为有所加重。然而，开放性长期随访研究结果显示，服用左乙拉西坦的患者整体上并未出现行为和情感功能的恶化，尤其是攻击行为与基线比较无恶化。

根据成人和儿童临床研究结果和上市后经验总结，根据不良反应发生的器官和频率分类列表如下：根据临床研究试验，不同的频率的术语表达为：非常常见(≥1/10); 常见(≥1/100,<1/10); 不常见: (≥1/1000,<1/100); 罕见(≥1/10000,<1/1000); 非常罕见 (<1/10000)，未知（根据现有的资料无法评估）。上市后临床应用的数据，尚不足以估计治疗人群中不良反应的发生率。

- 全身反应和给药部位异常:

非常常见: 乏力/疲劳。

- 神经系统异常:

非常常见:嗜睡;

常见: 健忘、共济失调、惊厥、头晕、头痛、运动过度、震颤、平衡失调、注意力障碍、记忆力损害;

上市后经验, 未知: 感觉异常、舞蹈手足徐动症、运动障碍、昏睡。

- 精神异常:

常见: 易激惹、抑郁、情绪不稳/心境波动、敌意、攻击性、失眠、神经质、人格改变、思维异常、焦躁不安;

上市后经验, 未知: 行为异常、易怒、惊恐发作、焦虑、错乱、幻觉、精神异常、自杀、自杀未遂、自杀意念。

- 消化道异常:

常见: 腹痛、腹泻、消化不良、恶心、呕吐;

上市后经验, 未知: 胰腺炎。

- 肝胆管系统异常:

上市后经验, 未知: 肝功能衰竭, 肝炎。

- 代谢和营养异常:

常见: 食欲减退, 体重增加; 当病人同时服用托吡酯时, 食欲减退的危险性增加;

- 耳及迷路系统异常:

常见: 眩晕。

- 眼部异常:

常见: 复视、视物模糊。

- 骨骼肌和结缔组织异常:

常见: 肌痛;

上市后经验, 未知: 肌无力。

- 损伤、中毒和操作过程中的并发症:

常见: 损伤。

- 感染和传染:

常见: 感染、鼻咽炎。

- 呼吸、胸腔和纵膈系统异常:

常见: 咳嗽。

- 皮肤和皮下组织异常变化:

常见: 皮疹、湿疹、瘙痒;

上市后经验, 未知: 中毒性表皮坏死松解症, Stevens-Johnson 综合征, 多形性红斑, 脱发症。

对于发生脱发症的患者, 出现过停用左乙拉西坦后自行恢复的个别案例。

- 血液系统和淋巴系统异常变化:

常见: 血小板减少;

上市后经验, 未知: 白细胞减少、中性粒细胞减少、全血细胞减少 (在某些病例中发现了骨髓抑制)、粒细胞缺乏症。

- 免疫系统异常:

上市后经验, 未知: 药疹伴嗜酸性粒细胞增多和系统症状 (DRESS)。

- 检查:

上市后经验, 未知: 肝功能检查异常, 体重减轻。

【禁忌】

对左乙拉西坦过敏或者对吡咯烷酮衍生物或者其他任何成分过敏的患者禁用。

【注意事项】

停药

根据当前的临床实践, 如需停止服用本品, 建议逐渐停药。(例如: 成人和体重 50kg 或以上的青少年: 每隔 2 到 4 周, 每次减少 500mg, 每日 2 次; 6 个月以上婴幼儿、儿童和体重 50kg 以下的青少年: 每隔 2 周, 每次减少不超过 10mg/kg, 每日 2 次; 小于 6 个月的婴儿: 每隔 2 周, 减少不超过 7mg/kg, 每日 2 次)。

肾功能不全

对于肾功能损害的患者左乙拉西坦的服用剂量需要剂量调整, 对于严重肝功能损害, 在选择服用剂量之前, 需进行肾功能检测, 患者的服用剂量需参照[用法与用量]。

自杀

曾有关于服用抗癫痫药物包括左乙拉西坦治疗的癫痫患者出现自杀, 自杀未遂、自杀意念和行为的报道。基于随机安慰剂对照的抗癫痫药物临床研究进行的荟萃分析显示了自杀意念及其行为风险的轻度增加。关于该风险增加的机制尚属未知。

因此, 应该监测患者是否出现抑郁和/或有自杀意念的症状及行为, 并给予合适的处理。

如果出现抑郁和/或自杀意念的症状及行为时，患者（及患者的护理人）应寻求医疗帮助。

儿科人群

在现有的儿童临床研究资料中未显示对儿童的成长和青春期有影响。然而，在认知、智力、成长、内分泌功能、青春期和生育潜力的长期影响仍未知。

尚未对 1 岁以下的婴儿患者进行全面的安全性及疗效的评价。既往的临床研究中，只观察了 35 名小于 1 岁的患者及 13 名小于 6 个月的患者。

辅料

左乙拉西坦口服溶液中含有对羟基苯甲酸甲酯（E218）、对羟基苯甲酸丙酯（E216），两者有可能引起过敏反应。左乙拉西坦口服溶液含有麦芽糖醇，有遗传性果糖耐受异常的患者不应服用。

对驾驶和应用机器的影响

目前没有关于服药后对机器操纵能力和驾驶车辆的能力影响研究。由于个体敏感性差异，在治疗初始阶段或者剂量增加后，会产生困倦或者其他中枢神经系统症状。因而，对于这些需要服用药物的患者，不推荐操作需要技巧的机器，如驾驶汽车或者操纵机械。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕妇

数项前瞻性妊娠登记的上市后数据记录了在妊娠前三个月中暴露左乙拉西坦单药治疗的超过 1000 名妇女的结果。总体而言，这些数据未提示严重先天畸形风险显著增加，但是不能完全排除致畸风险。使用多种抗癫痫药物治疗伴随的先天畸形的风险比单药治疗高。动物试验证明该药有一定的生殖毒性。如非临床必需，孕妇或处于育龄但不避孕的妇女请勿应用左乙拉西坦。在合用其他抗癫痫药物时，怀孕期间的生理变化会影响左乙拉西坦浓度，曾有报道妊娠期间左乙拉西坦的血浆浓度降低。在妊娠晚期，左乙拉西坦浓度的降低更明显（最高可达至妊娠前基线浓度的 60%）。应确保给予服用左乙拉西坦的孕妇适当的临床指导。突然停用抗癫痫药物治疗，可能使病情恶化，进而有害于孕妇和胎儿。

哺乳

动物试验表明左乙拉西坦可以从乳汁中排出，所以，不建议患者在服药期间同时哺乳。然而，若在哺乳期内必须服用左乙拉西坦治疗，则需慎重考虑该治疗的利益/风险与哺乳的重要性。

生殖

动物研究确认对动物的生育力无影响（见临床前安全数据），但尚无临床研究资料提供是否对人类的生育力有影响。

【儿童用药】

左乙拉西坦对于治疗 1 个月以下的婴儿患者，目前尚无充足的临床疗效和安全性资料。

【老年用药】

见[用法用量]项

【药物相互作用】

其他抗癫痫药物

成人上市前临床研究表明服用本品并不影响其他已有的抗癫痫药物血药浓度（苯妥英、卡马西平、丙戊酸、苯巴比妥、拉莫三嗪、加巴喷丁、扑米酮）；而且这些抗癫痫药的应用也不影响本品的药代动力学特性。

与成人相同，儿童服用左乙拉西坦（最大剂量至 60mg/kg/日）时，并无具有临床意义的药物间相互作用。

对青少年和儿童癫痫患者（4~17 岁）的回顾性评估证实左乙拉西坦的口服加用治疗不会影响合并应用的卡马西平和丙戊酸的稳态血药浓度。同样也有数据显示一些酶诱导型抗癫痫药会增加左乙拉西坦的清除率约 22%，这个现象并不具有临床意义，而且患者的用药剂量无需调整。

丙磺舒

有报道显示，丙磺舒（肾小管分泌阻滞剂）500mg 每日四次，可以抑制主要代谢物而非左乙拉西坦的肾脏清除。然而，左乙拉西坦主要代谢物的残留浓度很低。理论上，其他通过肾小管主动排泌的药物也可能减少该代谢物的肾脏清除。目前尚无关于左乙拉西坦对丙磺舒影响的研究，同时，左乙拉西坦对其他通过肾小管主动排泌的药物，如非甾体抗炎药、磺胺药、甲氨蝶呤的影响，也尚属未知。

口服避孕药和其他药代动力学相互作用

每日服用左乙拉西坦 1000mg 并不影响口服避孕药的药代动力学(炔雌醇、左炔诺孕酮)；患者的内分泌参数（促黄体生成激素、孕激素）并无改变。每日服用左乙拉西坦 2000mg，并不影响地高辛和华法林药代动力学特性；凝血酶原时间无改变；与地高辛、口服避孕药或华法林的合并应用，并不影响左乙拉西坦的自身药代学特性。

抗酸剂

目前没有关于抗酸剂影响左乙拉西坦吸收的研究。

食物和酒精

进食不影响左乙拉西坦的吸收程度,但是会轻度降低其吸收速度。

目前没有关于酒精和左乙拉西坦相互作用的研究。

【药物过量】

症状:

困倦，易激动，攻击性，意识水平下降，呼吸抑制及昏迷。

药物过量的处理

在急性药物过量后，应采取洗胃或催吐使胃排空。目前尚无左乙拉西坦的特异性解毒剂。应采取对症治疗，可包括血液透析。透析排除率：左乙拉西坦 60%，主要代谢物 74%。

【临床试验】

国外临床研究

在成人患者中，为证明左乙拉西坦的有效性，进行了 3 项双盲、安慰剂对照的研究。剂量分别为 1000mg、2000mg、3000mg、一日两次，治疗时间最长为 18 周。汇总分析显示，部分性癫痫发作的患者服用 1000 mg,2000mg,3000mg（12 或 14 周）的药物，与基线相比每周发作频率降低 50%或更多的患者分别为 27.7%、31.6%、41.3%。而安慰剂组为 12.6%。

在儿童患者（4 到 16 岁）中，为证明左乙拉西坦的有效性，进行了一项双盲、安慰剂对照的研究。治疗对象为 198 名患者，持续治疗 14 周。在这项研究中，患者服用固定的剂量 60mg/kg/天（一天 2 次）。患有部分性癫痫发作的患者，与基线相比每周发作频率降低 50%或更多的患者左乙拉西坦组为 44.6%，安慰剂组为 19.6%。经过继续长期治疗，至少 6 个月后，11.4%的患者不再发作，至少 1 年后 7.2%的患者不再发作。

在儿童患者（1 个月~4 岁）中进行了 1 项有 116 名患者参加的、给药时间为 5 天的双盲安慰剂对照的临床研究，以评估左乙拉西坦的有效性。研究中，根据相应的年龄剂量推荐表，患者按 20 mg/kg、25 mg/kg、40 mg/kg 或 50 mg/kg 的日剂量接受口服溶液的治疗。1~6 个月婴儿的服用剂量为每日 20 mg/kg 至每日 40 mg/kg，6 个月婴儿至 4 岁的服用剂量为每日 25 mg/kg 至每日 50 mg/kg，所有患者每日分两次服用。

主要疗效指标为反应率（较基线平均每日部分性发作频率降低 50%的患者比例），是通过 48 小时视频脑电图的集中设盲分析进行的。109 例完成了基线期和评估期各至少 24 小

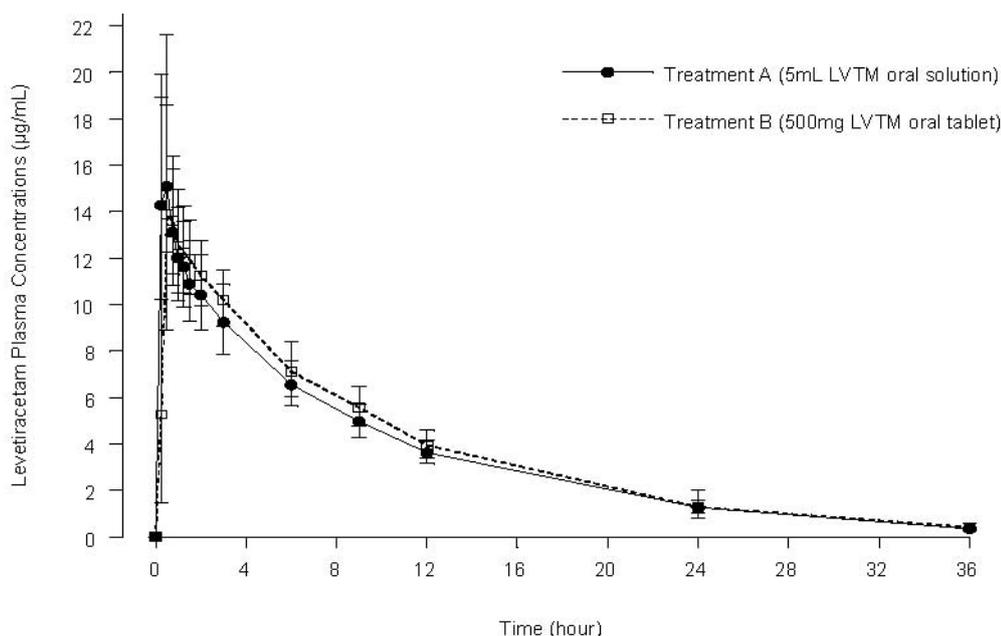
时视频脑电图评估的患者进行了疗效分析。结果显示，左乙拉西坦组和安慰剂组的反应率分别为 43.6%和 19.6%。各年龄组的结果一致。在继续的长期治疗中，8.6%的患者实现至少 6 个月的无发作，7.8%的患者实现了至少 1 年的无发作。

中国注册临床研究

生物等效性研究

在 18 名健康禁食男性受试者中进行了随机、单中心、开放、两阶段交叉，单剂量的生物等效性研究，每个受试者都按随机顺序先后口服 500mg 左乙拉西坦片剂（对照）和 5mL 10% 的左乙拉西坦口服溶液（试验）。在两种剂型服用期之间，有一个 7 天的洗脱期。18 名中国男性受试者随机进入了试验，17 名接受了两种剂型的药物治疗（片剂和口服溶液），1 名受试者仅服用了口服溶液。

血药浓度—时间曲线显示，两种剂型的左乙拉西坦的主要药物代谢动力学指标（ $AUC_{(0-t)}$ ， AUC 和 C_{max} ）是相似的。



由方差分析计算得到 AUC ， $AUC_{(0-t)}$ 和 C_{max} 的口服溶液组/片剂组的几何最小二乘均数比率（%）和相应的 90%可信区间，并完全落在了 80%—125%的范围内，由此在健康的中国男性志愿者中，5mL 10%的左乙拉西坦口服液和 500mg的左乙拉西坦片剂具有生物等效性。

左乙拉西坦剂型的生物等效性分析(PP 人群)

指标（单位）	口服溶液	口服片剂	残差（%）	口服溶液组/片剂组	
				估计值	90% 可信区间
$AUC_{(0-t)}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	122.1 (113.3; 131.5)	131.1 (121.7; 141.3)	3.18	93.11	(91.34; 94.91)

AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	125.8 (116.7; 135.7)	135.4 (125.5; 146.0)	3.20	92.93	(91.15; 94.74)
C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	16.87 (15.07; 18.90)	16.03 (14.27; 18.01)	19.14	105.3	(94.02; 117.9)
t _{max} (h)	0.25 (0.25; 0.75)	0.50 (0.25; 2.00)	NC	-0.38	(-0.63; -0.13)

(a) 几何均数 (95%可信区间), t_{max}为中位数 (全距)

(b) 方差分析残差, 表示受试者自身的变异

(c) 由方差分析计算得到的最小二乘均数的比率 (%)和 90%可信区间, t_{max}为试验组和对照组的中位数差值和 90%可信区间

NC: 没有计算

两种剂型的药代动力学参数检验没有明显差异。

本品生物等效性试验中, 4 名受试者发生了 7 件与研究药物有关的轻度不良事件。所有这些不良事件在试验完成前消退。除了已知的有关左乙拉西坦的安全性内容 (在健康受试者中), 没有更进一步的发现。研究中没有严重不良事件或重度的不良事件发生。没有发现有临床意义的实验室检查、生命体征、心电图和体格检查的异常。

左乙拉西坦片剂的临床试验资料

在中国六家医院 (分别在上海、北京、重庆、成都) 对口服左乙拉西坦片 16 周, 作为添加治疗的成人及 16 岁以上青少年癫痫部分性发作的疗效与安全性进行了多中心、随机、双盲平行、安慰剂对照的临床研究, 两个治疗组分别为安慰剂组和左乙拉西坦组日剂量为 3000mg。共筛选了 224 例患者, 最终 189 例完成了试验 (左乙拉西坦组 98 例, 安慰剂组 91 例)。所有受试者均为中国人, 男女比例分别为 52% 和 48%。两治疗组人口统计学资料和其他基线特征具有可比性, 基线期的每周癫痫发作频率也相似, (左乙拉西坦组为 1.81 次/周, 安慰剂组 1.75 次/周)。

主要疗效指标为 16 周治疗期间 (4 周增量期+12 周维持治疗期) 每周癫痫部分性发作 (I 型) 频率。16 周试验结束时, 采用整体临床疗效评估表评价对受试者的整体疗效。

意向治疗人群分析结果表明, 16 周治疗期内, 左乙拉西坦组每周癫痫部分性发作频率较安慰剂组明显下降 ($p<0.001$), 疗效明显优于安慰剂, 相对安慰剂组减少百分数为 26.8% (95%可信区间: 14.0%-37.7%)。方案治疗人群结果类似。

16 周治疗期内, 左乙拉西坦组的癫痫部分性发作 50% 有效率的比率为 57/102 (55.9%), 明显高于安慰剂组的 26/100 (26.0%)。相对安慰剂的 OR 值为 3.6 (95% 可信区间: 2.0~ 6.5),

($p < 0.001$)。左乙拉西坦组中有 11 例 (10.8%) 未发生任何癫痫部分性发作，明显高于安慰剂组 (2 例, 2.0%) ($p < 0.001$) 本研究安全性评估结果显示安慰剂组和左乙拉西坦组是有可比性的。左乙拉西坦组最常报导的不良事件是困倦 (18 个受试者, 17.5%)，其次是血小板降低。

疗效/药代动力学/药效学研究结果

意向治疗 (ITT) 人群每周癫痫部分性发作次数频率分析

每周癫痫部分性发作频率	左乙拉西坦 (N=102)	安慰剂 (N=100)
基线期		
平均值 (标准差)	3.79 (5.76)	4.81 (8.46)
中位数 (25%分位数-75%分位数)	1.81 (1.1- 3.4)	1.75 (1.13- 4.00)
给药 16 周后		
平均值 (标准差)	4.01 (13.84)	6.62(15.46)
中位数 (25%分位数-75%分位数)	0.85 (0.25-0.90)	1.74(0.73-4.04)
最小二乘方均数 ^(a)	0.92	1.23
相对安慰剂组减少百分数 ^(b) (95%可信区间)	26.8% (14.0%, 37.7%)	
P值 ^(c)	<0.001	
与基线期相比, 变化绝对数		
中位数 (25%分位数-75%分位数)	0.91 (0.02-1.75)	0.29(- 1.25-0.81)
中位变化数 (左乙拉西坦-安慰剂) (95%可信区间)	0.6 (0.2-1.0)	
P值 ^(d)	<0.001	
与基线期相比, 变化百分数		
中位数 (25%分位数-75%分位数)	55.9(0.88-87.61)	13.7(- 38.76-50.44)
中位变化数 (左乙拉西坦-安慰剂) (95%可信区间)	42.2 (19.2-65.2)	
P值 ^(e)	<0.001	
有效率 (%)	55.9	26.0%
比值比 (OR 值) 中位数 (左乙拉西坦-安慰剂; 95%可信区间)	3.6(2.0-6.5)	13.7(- 38.76-50.44)
P值 ^(f)	<0.001	
未发生癫痫部分性发作, n (%)	11(10.8%)	2(2.0%)
P值 ^(g)	0.012	

^(a) 将每周癫痫部分性发作的频率经自然对数转换[Ln(1+X)]后, 采用协方差模型进行分析, 以基线值为协变量, 以研究中心和治疗组为固定变量进行估计。

^(b) 相对安慰剂组减少百分数采用以下公式进行计算:

$$100 \times [1 - \text{Exp}(\text{LSM 左乙拉西坦} - \text{LSM 安慰剂})]$$

^(c) 与安慰剂进行比较。

^(d) 采用WILCOXON 秩和检验

^(e) 采用WILCOXON 秩和检验。

^(f) 采用Logistic回归分析

^(g) 采用CMH以中心分层分析。

总的来说，左乙拉西坦作为加药疗法治疗成年人及 16 岁以上青少年癫痫部分性发作，16 周治疗期内可以显著减少癫痫每周发作频率，安全耐受性较好。

【药理毒理】

药理作用

左乙拉西坦是吡咯烷酮衍生物，其化学结构与现有的抗癫痫药物无相关性。左乙拉西坦抗癫痫作用的确切机制尚不清楚。在多种癫痫动物模型中评估了左乙拉西坦的抗癫痫作用。左乙拉西坦对电流或多种致惊剂最大刺激诱导的单纯癫痫发作无抑制作用，并在亚最大刺激和阈值试验中仅显示微弱活性。但对毛果芸香碱和红藻氨酸诱导的局灶性发作继发的全身性发作观察到保护作用，这两种化学致惊厥剂能模仿一些人伴有及发行全身性发作的复杂部分性发作的特性。左乙拉西坦对复杂部分性发作的大鼠点燃模型的点燃过程和点燃状态均具有抑制作用。这些动物模型对人体特定类型癫痫的预测价值尚不明确。

体内、体外试验显示，左乙拉西坦抑制海马癫痫样突发放电，而对正常神经元兴奋性无影响，提示左乙拉西坦可能选择性抑制癫痫样突发放电的超同步性和癫痫发作的传播。左乙拉西坦在浓度高至 10 μ M 时，对多种已知受体无亲和力，如苯二氮卓类、GABA、甘氨酸、NMDA、在摄取位点和第二信使系统。体外试验显示左乙拉西坦对神经元电压门控的钠离子通道或 T-型钙电流无影响。左乙拉西坦并不直接易化 GABA 能神经传递，但研究显示对培养的神经元 GABA 和甘氨酸门控电流负调节子活性有对抗作用。研究发现，大鼠脑组织中存在左乙拉西坦神经元结合位点，并且具有可饱和性和立体选择性；但该结合位点尚未得到鉴定，功能也不明确。

毒理研究

遗传毒性

左乙拉西坦 Ames 试验、CHO/HGPRT 基因座插入动物细胞突变试验，CHO 细胞染色体畸变试验、小鼠微核试验结果均为阴性。左乙拉西坦水解产物和主要人体代谢物 (L057) Ames 试验、小鼠淋巴瘤试验结果均为阴性。

生殖毒性

在剂量高达 1800mg/kg/天[按mg/m²或暴露 (AUC) 推算相当于最高推荐剂量 (MRHD) 3000mg的 6 倍]时，未见对雄性或雌性大鼠生育力或生殖行为的不良影响。

在动物试验中，左乙拉西坦在相似于或高于人体治疗剂量时可产生发育毒性。妊娠大鼠

在器官形成期给药，剂量为 3600mg/kg/天（以mg/m²推算相当于MRHD的 12 倍）时，可见胎仔体重降低和胎仔骨骼变异发生率增加。发育毒性的无影响剂量为 1200 mg/kg/天，该试验中未见母体毒性。妊娠家兔在器官形成期给药，剂量为≥600 mg/kg/天（以mg/m²推算相当于MRHD的 4 倍）时，可见胚胎-胎仔死亡率增加，胎仔骨骼异常发生率增加；在剂量 1800mg/kg/天（按mg/m²推算相当于MRHD的 12 倍）时，可见胎仔体重降低，胎仔畸形发生率增加，并可见母体毒性。发育毒性的无影响剂量为 200 mg/kg/天。

雌性大鼠在妊娠和哺乳期间给药，在剂量为≥350 mg/kg/天（按mg/m²推算相当于MRHD）时，可见胎仔骨骼异常、出生前和/或出生后生长迟滞；在剂量为 1800 mg/kg/天（按mg/m²推算相当于MRHD的 6 倍）时，可见幼仔死亡率增加和子代行为异常；该试验中发育毒性的无影响剂量为 70 mg/kg/天，未见明显的母体毒性。大鼠在妊娠第 3 期和整个哺乳期给药，剂量至 1800 mg/kg/天（按mg/m²推算相当于MRHD的 6 倍），未见对发育和母体的不良影响。

致癌性

大鼠掺食法给予左乙拉西坦 104 周，剂量为 50、300 和 1800 mg/kg/天（高剂量按mg/m²或暴露量推算相当于MRHD的 6 倍），未见致癌性。小鼠掺食法给予左乙拉西坦 80 周，剂量为 60、240 和 960 mg/kg/天（高剂量按mg/m²或暴露量推算相当于MRHD的 2 倍），未见致癌性。但由于给药剂量较低，未能充分评估对该动物种属的潜在致癌性。

【药代动力学】

左乙拉西坦是高溶解度和高渗透性的化合物。药代动力学呈线性，个体内和个体间差异小。多次给药不影响其清除率。本品没有性别、种族差异性和生理周期变异。健康志愿者和患者的药代动力学数据具有可比性。

由于左乙拉西坦的吸收完全，呈线性关系，其血药浓度可以根据口服剂量 mg/kg 进行预测，因而没有必要对左乙拉西坦进行血药浓度监测。

成人及儿童唾液和血药浓度有显著的相关性（服用本品片剂后或口服溶液制剂 4 小时后，唾液/血浆药物浓度比是 1 到 1.7）。

成人和青少年

吸收

左乙拉西坦经口服后迅速吸收，口服绝对生物利用度接近 100%。给药 1.3 小时后，血药浓度达峰，如果每日给药 2 次，2 天后达到稳态浓度。单剂量 1000mg 或 1000mg 每日两次，

峰浓度为 31 和 43 $\mu\text{g/ml}$ 。吸收程度与剂量无关，且不受进食影响。

分布

目前没有人体组织分布的数据。无论是左乙拉西坦还是其主要代谢产物均不易与血浆蛋白结合(结合率 $<10\%$)。分布容积为 0.5-0.7 L/kg，接近人体总水量。

生物转化

左乙拉西坦在人体内代谢较少。主要代谢途径是对乙酰胺基团的酶水解(给药剂量的 24%)。主要代谢产物 UCBL057，并不经由肝细胞色素 P450 同工酶途径。体内许多组织，包括血细胞均存在乙酰胺基团水解物。代谢产物 UCBL057 无药理活性。

两个次要代谢途径也已经确定，一个是吡咯烷酮环的羟基化（占给药剂量的 1.6%），另一个是吡咯烷酮环的开环（占给药剂量的 0.9%）。其他不能够确定的代谢途径的代谢产物占给药剂量的 0.6%。目前体外试验数据表明无论是左乙拉西坦还是其主要代谢物均无手性翻转。

体外试验数据表明左乙拉西坦和其主要代谢产物并不抑制肝细胞色素 P450 同工酶 (CYP3A4,2A6,2C9, 2C19, 2D6, 2E1 和 1A2)、葡萄糖醛转移酶(UGT1A6 和 UGT1A1)和环氧化物羟基酶的活性。此外，体外试验表明左乙拉西坦不影响丙戊酸的葡萄糖醛化。对于培养的人体肝细胞，左乙拉西坦对 CYP1A2,SULT1E1 或 UGT1A1 无影响或只有微小影响。左乙拉西坦能轻微的产生 CYP2B6 和 CYP3A4 酶诱导作用。体外研究和体内口服避孕药、地高辛及华法林交互作用研究表明未有预期的体内显著的酶诱导出现。由此得出，左乙拉西坦对其他物质无交互作用。反之亦然。

消除

成人血浆半衰期: 7 ± 1 小时，不受因给药剂量、给药途径或者重复给药的影响。平均总体清除率为 0.96ml/min/kg。

药物主要经尿液排泄，约为给药剂量的 95%(大约 93%在 48 小时内排泄)。经粪便排泄的药物仅占 0.3%。

在开始给药的 48 小时内，左乙拉西坦及其主要代谢产物的累计尿排泄率分别为给药剂量的 66%和 24%。

左乙拉西坦和 UCBL057 的肾脏清除率分别为 0.6 和 4.2ml/min/kg，这表明左乙拉西坦为肾小球滤过排泄，伴有肾小管重吸收，而其主要代谢产物则为肾小管主动排泌伴肾小球滤过排泄。左乙拉西坦的消除率和肌酐的清除率相关。

老年患者

老年患者的左乙拉西坦半衰期大约延长 40%(10-11 小时)。这与其肾脏功能下降有关。

儿童(4 到 12 岁)

癫痫患儿（6-12 岁）左乙拉西坦单剂量给药(20mg/kg)的血浆半衰期为 6.0 小时。其表观清除率（体重校正后）约比成人患者高 30%。

儿童（4-12 岁）重复口服给药（20-60mg/kg/日）后，左乙拉西坦迅速吸收。用药后 0.5-1 小时达峰浓度。峰浓度及曲线下面积随剂量成比例线性增加。清除半衰期为 5 小时，表观清除率约为 1.1ml/min/kg。

婴儿和幼儿(1 个月到 4 岁)

单剂量给予 10%口服溶液量(20mg/kg)后,儿童患者（1 个月到 4 岁）吸收迅速。给药 1 小时后，血药达峰。药代动力学数据显示其半衰期（5.3 小时）短于成人（7.2 小时），婴幼儿的表观体内清除率（1.5 ml/min/kg）快于成人（0.96ml/min/kg）。主要代谢产物 UCB L057 量，儿童低于成人。

对 1 个月至 16 岁患者药代动力学的分析，体重与表观清除和表观体重具有明显相关性（表观清除随体重增加）。年龄也对此两参数有影响，尤其是低龄幼儿，并随年龄改变，直至 4 岁以后无影响。

上述药代动力学分析显示，左乙拉西坦与具有酶诱导作用的 AED 同时服用时，其表观清除增加 20%。

肾功能损害患者

在肾功能损害患者，左乙拉西坦和主要代谢产物的体内清除率取决于肌酐清除率。因此，中度或者重度肾功能损害的患者建议根据肌酐清除率调整每日维持剂量。对于晚期肾病无尿的成年患者，透析间期和透析期的左乙拉西坦血浆半衰期分别为 25 和 3.1 小时。在 4 小时的透析过程中，左乙拉西坦的消除比例为 51%。

肝功能损害患者

在轻、中轻度肝功能损害的患者中，左乙拉西坦的清除率没有相应的变化。在大部分严重肝功能损害患者，左乙拉西坦的清除率减少超过 50%，其原因为伴随肾功能损害。

【贮藏】

密闭，25°C以下保存。

【包装】

150 毫升/瓶，1 瓶/盒（附 3ml 口服取药器）；

300 毫升/瓶，1 瓶/盒（附 10ml 口服取药器）；

琥珀色玻璃瓶，带有对儿童安全的瓶盖。

【有效期】

未开封产品：36 个月

第一次开封后：7 个月

【执行标准】 进口药品注册标准 JX20060085

【进口药品注册证号】

H20120224

【生产企业】

公司名称：UCB Pharma S.A.

公司地址：Allee de la Recherche 60,B-1070 Bruxelles, Belgium

生产厂名称：NEXTPHARMA SAS,LIMAY 法国

生产地址：17 Route de Meulan, F-78520 Limay, France.

邮政编码：F-78520

电话号码：+32-2-386 2847

传真号码：+32-2-386 2344

网址：www.ucb.com

免费咨询热线：800 820 6339