

核准日期：2006年11月22日

修订日期：2016年04月29日

左乙拉西坦片说明书

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：左乙拉西坦片

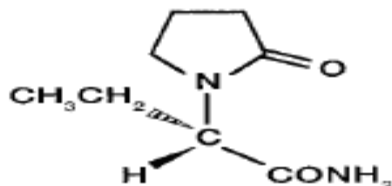
汉语拼音：Zuoyilaxitan Pian

商品名称：开浦兰®(Keppra®)

英文名称：Levetiracetam Tablets

【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】

本品为蓝色（0.25g）或黄色（0.5g）或白色（1.0g）椭圆形薄膜包衣片，片剂的单面有刻痕，除去包衣后均显白色。

【适应症】

用于成人及4岁以上儿童癫痫患者部分性发作的加用治疗。

【规格】

(1) 0.25g (2) 0.5g (3) 1.0g

【用法用量】

(1) 给药途径：口服。需以适量的水吞服，服用不受进食影响。

(2) 给药方法和剂量

成人（≥18岁）和青少年（12岁~17岁）体重≥50kg

起始治疗剂量为 500mg/次，每日 2 次。

根据临床效果及耐受性，每日剂量可增加至每次 1500mg，每日两次。剂量的变化应每 2-4 周增加或减少 500mg，每日 2 次。

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受损病人描述）。

4.11 岁的儿童和青少年（12-17 岁）体重≤50kg

起始治疗剂量是 10mg/kg，每日两次。

根据临床效果及耐受性，剂量可以增加至 30mg/kg，每日两次。剂量变化应以每两周增加或减少 10mg/kg,每日两次。应尽量使用最低有效剂量。

儿童和青少年体重≥50kg,剂量和成人一致。

医生根据患者的体重、年龄和所需剂量，可推荐患者使用相应合适的剂型和规格。**青少年和儿童推荐剂量**

体重	起始剂量: 10mg/kg, 每日两次	最大剂量:30mg/kg, 每日两次
15kg	每次 150mg, 每日两次	每次 450mg, 每日两次
20kg	每次 200mg, 每日两次	每次 600mg, 每日两次
25kg	每次 250mg, 每日两次	每次 750mg, 每日两次
50kg 起	每次 500mg, 每日两次	每次 1500mg, 每日两次

*25kg 以下的儿童，为精确调整剂量，起始治疗应使用口服溶液。

婴儿和小于 4 岁的儿童患者

目前尚无相关的充足的资料。

肾功能受损的病人

成人肾功能受损病人，根据肾功能状况，按表中不同肌苷清除率(CLcr)ml/min(测出血清肌苷值按下述计算方法)调整日剂量。

$$CLcr = \frac{[140 - \text{年龄 (年)}] \times \text{体重 (公斤)}}{72 \times \text{血清肌苷值 (mg/dl)}} \quad (\text{女性病人} \times 0.85)$$

CLcr 根据人体体表面积 BSA 进行调整:

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

肾功能受损病人的剂量

病人组	肌苷清除率(ml/min/1.73 m ²)	剂量和服用次数
正常病人	>80	每次 500-1500mg, 每日两次
轻度异常	50-79	每次 500-1000mg, 每日两次
中度异常	30-49	每次 250-750mg, 每日两次
严重异常	<30	每次 250-500mg, 每日两次
正在进行透析 晚期肾病人 ⁽¹⁾	-	500-1000mg, 每日 1 次 ⁽²⁾

⁽¹⁾服用第一天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。

儿童肾功能损害病人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。这基于成人肾功能损害患者的一项研究。

肌酐清除率 CL_{Cr} ($ml/min/1.73m^2$) 通过检测血清中肌酐 (mg/dl) 值估计，青少年和儿童患者的肌酐清除率可由下述公式获得：

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

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

针对儿童和体重 $<50kg$ 的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⁾
		儿童和体重 $<50kg$ 的青少年
正常患者	>80	10-30mg/kg, 每日2次
轻度异常	50-79	10-20mg/kg, 每日2次
中度异常	30-49	5-15mg/kg, 每日2次
严重异常	<30	5-10mg/kg, 每日2次
正在进行透析 的晚期肾病患者	-	10-20mg/kg, 每日2次 ⁽²⁾⁽³⁾

⁽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 15mg/kg(0.15ml/kg)。

⁽³⁾ 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受损的病人，无需调整给药剂量。严重肝损的病人，肌酐清除率可能低估肾功能不全的程度，因此，如果病人的肌酐清除率小于 $60ml/min/1.73 m^2$ ，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相似，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嗜睡、敌意、神经质、情绪不稳、易激动、食欲减退、乏力和头痛。汇总分析发现，总的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%)。成人和儿童不良反应的风险是具有可比性的。

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。

总结成人和儿童临床研究结果和上市后经验，评估了每个系统的不良反应和发生频率：非常常见($\geq 1/10$);常见($\geq 1/100, < 1/10$); 不常见: ($\geq 1/1000, < 1/100$); 罕见($\geq 1/10000, < 1/1000$); 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，尚不足以估计在治疗人群中不良反应的发生率。在上市后经验中，最常被报告的异常为神经系统和精神性异常。

- 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：攻击性，焦虑、抑郁、情绪不稳/心情波动、敌意、失眠、神经质、易激惹，人格改变、思维异常；

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。

- 检查

上市后经验：未知：肝功能检查异常，体重减轻。

- 耳及迷路系统异常

常见：眩晕。

- 眼部异常

常见：复视、视物模糊。

- 肌肉骨骼和结缔组织异常
常见：肌痛；
上市后经验：未知：肌无力。
- 损伤、中毒及操作并发症
常见：受伤。
- 感染和传染
常见：感染、鼻咽炎。
- 呼吸、胸部及纵膈异常：
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：中毒性表皮坏死溶解, 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：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。白细胞减少、中性粒细胞减少。
- 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)。

【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病人禁用。

【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; 体重 < 50kg 的儿童和青少年应每隔 2 周, 每次减少 10mg/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。

对驾驶和应用机器影响

目前没有研究关于服药后对机器驾驭能力和驾驶车辆能力的影响。

由于个体敏感性差异，在治疗初始阶段或者剂量增加后，会产生嗜睡或者其他中枢神经症状。因而，对于这些需要服用药物的病人，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】

数项前瞻性妊娠登记的上市后数据记录了在妊娠的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。对于人类潜在的危险目前尚不明确。如非临床必需，孕妇请勿应用左乙拉西坦。在合用其他抗癫痫药物时，妊娠期间的生理变化会影响左乙拉西坦的浓度。怀孕期间左乙拉西坦浓度降低已有报道。在妊娠晚期，左乙拉西坦浓度的降低更明显（最高降幅为妊娠前基线浓度的 60%）。中断抗癫痫治疗，可能使病情恶化，对母亲和胎儿同样有害。

动物试验表明左乙拉西坦可以从乳汁中排出，所以，不建议病人在服药同时哺乳。若哺乳期内必须服用左乙拉西坦治疗，则需权衡该治疗的利益/风险与哺乳的重要性。

【儿童用药】

见[用法用量]项。

【老年用药】

见[用法用量]项

【药物相互作用】

体外数据显示：治疗剂量范围内获得的高于 C_{max} 水平的浓度时左乙拉西坦及其主要代谢物，既不是人体肝脏细胞色素 P450、环氧化水解酶或尿苷二磷酸-葡萄糖苷酶的抑制剂，也不是它们具有高亲合力的底物。因此，不易出现药代动力学相互作用。另外，左乙拉西坦不影响丙戊酸的体外葡萄糖苷酶作用。

左乙拉西坦血浆蛋白结合率低 (<10%)，不易产生因与其他药物竞争蛋白结合位点所致临床显著性的相互作用。

临床药代动力学研究（苯妥英、丙戊酸钠、口服避孕药、地高辛、华法令和丙磺舒）和安慰剂对照临床试验中通过药代动力学筛选评估了药物之间的潜在药代动力学相互作用。

左乙拉西坦和其他抗癫痫药物（AEDs）间的药物-药物相互作用

苯妥英

左乙拉西坦（每日 3000mg）对难治性的癫痫病人苯妥英药代动力学特性不产生作用。苯妥英的应用也不影响本品的药代动力学特性。

丙戊酸钠

左乙拉西坦（1500mg 每日 2 次）不改变健康志愿者丙戊酸钠药代动力学特性。丙戊酸钠 500mg 每日 2 次，不改变左乙拉西坦吸收的速率或程度，或其血浆清除率，或尿液排泄。也不影响主要代谢产物 ucb L057 的暴露水平和排泄。

对安慰剂对照临床研究获得的左乙拉西坦和其他抗癫痫药物（卡马西平、加巴喷丁、拉

莫三嗪、苯巴比妥、苯妥英、去氧苯巴比妥和丙戊酸钠)的血清浓度进行了评估,数据显示左乙拉西坦不影响其他抗癫痫药物的血药浓度。这些常用的抗癫痫药物也不影响本品药代动力学特性。

儿童病人抗癫痫药物的作用

同时服用酶诱导型抗癫痫药,本品体内表观总清除率增加约 22%。但无需进行剂量调整。左乙拉西坦不影响卡马西平、丙戊酸钠、托吡酯或拉莫三嗪的血浆药物浓度。

其他药物相互作用

口服避孕药

服用左乙拉西坦(500mg 每日 2 次)不影响含有 0.03mg 炔雌醇和 0.15mg 左炔诺孕酮口服避孕药的药代动力学特性,或促黄体激素和黄体酮含量水平,表明本品不影响避孕药功效。应用口服避孕药,并不影响本品的药代学特性。

地高辛

服用左乙拉西坦(1000mg 每日 2 次)不影响每日剂量 0.25mg 地高辛的药代动力学和药效学(ECG)特性。应用地高辛,并不影响本品的药代学特性。

华法令

服用左乙拉西坦(1000mg 每日 2 次)不影响 R 和 S 型华法令的药代动力学特性。凝血时间不受左乙拉西坦影响。应用华法令,并不影响本品的药代学特性。

丙磺舒

丙磺舒(500mg 每日四次),为肾小管分泌阻滞剂,会抑制左乙拉西坦的主要代谢产物的肾脏清除率但不是左乙拉西坦药代学特性(1000mg,每日 2 次),但这些代谢物的浓度很低。其他需经肾小管分泌清除的药物也会影响代谢物的肾脏清除。目前无左乙拉西坦合并丙磺舒用药的研究,左乙拉西坦合并应用其他主动分泌药物对药效影响(例如非甾体抗炎药、磺胺药和甲氨蝶呤),尚不明确。

【药物过量】

症状:

据观察有嗜睡、激动、攻击性、意识水平下降、呼吸抑制及昏迷。

药物过量急救措施

在急性药物过量后,应采取催吐或洗胃使胃排空。目前尚无左乙拉西坦的解毒剂。治疗需对症治疗,也可包括血液透析。透析排除的效果:左乙拉西坦 60%,主代谢产物 74%。

【临床试验】

临床研究

对难治性癫痫部分性发作病人(伴或不伴有继发性全身发作)进行的 3 个多中心、随机、双盲、和安慰剂对照的临床研究。建立了成年人左乙拉西坦作为加用治疗(其他抗癫痫药物的辅助治疗)的有效性数据。进入研究 1 或研究 2 的病人患有至少 2 年的难治性癫痫部分性发作,并服用 2 种以上传统抗癫痫药。进入研究 3 的病人患有至少 1 年的难治性癫痫部分性发作,并服用 1 种传统抗癫痫药。在试验时,病人正服用至少 1 个最多 2 个抗癫痫药的稳定的给药方案。在基线阶段,每个 4 周的阶段病人必须至少发生 2 次部分性发作。

临床研究 1

临床研究 1 是在美国 41 个研究地点进行的双盲、安慰剂对照的平行试验，在一个 12 周基线阶段后，病人随机分配入左乙拉西坦剂量 1000mg/天 (N=97)、左乙拉西坦 3000mg/天 (N=101) 和安慰剂 (N=95) 组每日分 2 次给药。进行 18 周的治疗周期内 (6 周的逐量加药期+12 周的评价期) 的疗效评估，试验期间可同服抗癫痫药治疗方案保持不变。主要的疗效指标指在整个随机治疗阶段 (逐量加药阶段+评价阶段) 相对于安慰剂组每周部分性发作频度下降百分比的组间比较。次要的疗效指标包括有效应答率 (部分性发作频度下降 $\geq 50\%$ 的病人发生率)。结果显示：左乙拉西坦治疗组每周部分性发作频度有明显地减少。整个随机治疗阶段左乙拉西坦治疗组的有效应答率明显高于安慰剂组，并呈剂量相关性。

	安慰剂组 (N=95)	左乙拉西坦 1000mg/天 (N=97)	左乙拉西坦 3000mg/天 (N=101)
相对于安慰剂组部分性 发作频度下降百分比	-	26.1%*	30.1%*

*P<0.001

临床研究 2

临床研究 2 是在欧洲 62 个研究中心进行的双盲、安慰剂对照的交叉试验，设计试验的第一阶段 (阶段 A) 作为平行组试验来分析，在 12 周的基线阶段后，病人随机分配入左乙拉西坦 1000mg/天 (N=106)、左乙拉西坦 2000mg/天 (N=105) 和安慰剂组 (N=111) 组，每日分 2 次给药。进行了 16 周的治疗周期 (含 4 周的逐量加药期和 12 周的稳定剂量评价阶段) 的疗效评估，在试验期间同服抗癫痫药的治疗方案保持不变。主要的疗效指标在整个随机治疗阶段 (逐量加药期+评价阶段) 相对于安慰剂组每周部分性发作频度下降百分比的组间比较，次要的疗效指标包括有效应答率 (部分性发作频度下降 $\geq 50\%$ 的病人发生率)。结果显示：左乙拉西坦治疗组每周部分性发作频度有明显地减少。整个随机治疗阶段左乙拉西坦治疗组的有效应答率明显高于安慰剂组，并呈剂量相关性。左乙拉西坦 2000mg/天对左乙拉西坦 1000mg/天有效应答率的比较具统计显著性 (P=0.02)。对交叉试验的分析产生了相似的结果。

	安慰剂组 (N=111)	左乙拉西坦 1000mg/天 (N=106)	左乙拉西坦 2000mg/天 (N=105)
相对于安慰剂组部分性 发作频度下降百分比	-	17.1%*	21.4%*

*P<0.001

临床研究 3

临床研究 3 是在欧洲 47 个研究中心进行的双盲、安慰剂对照的平行组试验，该研究比较了对伴有或不伴有继发性全身发作的难治性癫痫部分发作病人，仅同服一种抗癫痫药治疗，12 周的基线阶段后，病人随机分配入的上述 2 个治疗组中的一个。16 周的治疗周期有一个 4 周的逐量加药阶段，在 12 周的稳定剂量阶段进行了疗效的评估。主要的疗效指标指在整个治疗阶段 (逐量加药期+评价阶段) 相对于安慰剂组每周部分性发作频度下降百分比

的组间比较，次要的疗效指标包括有效应答率（部分性发作频度下降 $\geq 50\%$ 的病人发生率）。结果显示：左乙拉西坦治疗组每周部分性发作频度有明显地减少。整个治疗阶段左乙拉西坦治疗组的有效应答率明显高于安慰剂组。

	安慰剂组 (N=104)	左乙拉西坦 3000mg/天 (N=180)
相对于安慰剂组部分性发作 频度下降百分比	-	23.0%*

*P<0.001

儿童癫痫病人部分性发作的有效性研究

北美 60 个试验中心对 4 至 16 岁难治性癫痫部分性发作的儿童进行多中心、随机、双盲和安慰剂对照的临床研究，建立了在儿童患者中左乙拉西坦作为加用治疗（其他抗癫痫药的辅助治疗）的有效性数据。患儿在筛选前 4 周内至少有 4 次发作，在 8 周基线期内（每个 4 周的基线期内都至少有 4 次发作），同时服用 1-2 种稳定剂量的抗癫痫药。共有 198 名患儿随机分配入（左乙拉西坦组 N=101 和安慰剂 N=97）。左乙拉西坦起始剂量为 20mg/kg/天，分两次给药，在治疗期间，以 20mg/kg/天的增量进行调整，在 2 周的时间内可增至目标剂量 60mg/kg/天。本临床研究含 8 周的基线期、4 周逐量加药期，以及 10 周的评价期。主要的疗效指标指在整个随机治疗阶段（逐量加药阶段+评价阶段）相对于安慰剂组每周部分性发作频度下降百分比的组间比较。次要的疗效指标包括有效应答率（部分性发作频度下降 $\geq 50\%$ 的病人发生率）。结果显示：左乙拉西坦治疗组每周部分性发作频度有明显地减少。整个随机治疗阶段左乙拉西坦治疗组的有效应答率明显高于安慰剂组。

	安慰剂组 (N=97)	左乙拉西坦 (N=101)
相对于安慰剂组部分性发作 频度下降百分比	-	26.8%*

*P=0.0002

中国的临床研究

在中国六个中心（上海、北京、重庆、成都）对左乙拉西坦口服 16 周作为添加治疗对于成人及 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 3000mg。16 周的临床试验共筛选了 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 周试验结束时研究者采用整体临床疗效评估表对受试者整体疗效进行了评价。

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

安慰剂组显著下降 ($p<0.001$)，疗效明显优于安慰剂，其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嗜睡 (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： $100 \times [1 - \text{Exp}(\text{LSM 左乙拉西坦} - \text{LSM 安慰剂})]$

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基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继发性全身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。

体外、体内试验显示，左乙拉西坦抑制海马癫痫样突发放电，而对正常的神经元兴奋性无影响，提示左乙拉西坦可能选择性地抑制癫痫样突发放电超同步性和癫痫发作的传播。

左乙拉西坦在浓度高至 10 uM 时，对多种已知受体无亲和力，如苯并二氮卓类、GABA、甘氨酸、NMDA、再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。在大鼠脑组织中发现了左乙拉西坦的可饱和和立体选择性的神经元结合位点，但该结合位点的鉴定和功能目前尚不明确。

毒理研究

遗传毒性

左乙拉西坦 Ames 试验、CHO/HGPRT 位点基因座哺乳动物细胞基因突变试验、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人体主要代谢物 (ucb L057) 在 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 1800 mg/kg/天[以 mg/m^2 或暴露量 (AUC) 推算相当于人最高推荐剂量 (MRHD) 3000 mg 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，左乙拉西坦在类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 3600 mg/kg/天 (以 mg/m^2 推算相当于 MRHD 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/m^2 推算相当于 MRHD 的 4 倍) 时，可见胚胎-胎仔死亡率增加和胎仔骨骼异常发生率增加；在剂量为

1800 mg/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。小鼠掺食法中给予左乙拉西坦 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】

左乙拉西坦是极易于溶解和具有高度渗透性的化合物。呈线性代谢，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。本品的药代动力学研究显示健康志愿者和病人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性和线性关系，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的监控。

成人及儿童患者的唾液和血药浓度显示有显著的相关性（服用本品片剂或本品液体制剂 4 小时后，唾液 /血液药物浓度比是 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 天后达到稳态坪浓度，如果单剂量为 1000mg 及 1000mg 每日两次，典型的峰浓度为 31 和 43μg/ml。吸收时间与剂量无关，摄取食物不影响吸收程度。

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(<10%)。分布容积为 0.5-0.7 L/kg，接近人体水容积。

生物转运

左乙拉西坦在人体内并不广泛分解，主要代谢途径是通过水解酶的乙酰胺化(给药剂量的 24%)。主要代谢产物 UCBL057，并不由肝色素 P450 转运体系转化而来。体内大部分组织包括血细胞均可测定乙酰胺基团水解物。代谢产物 UCBL057 无药理活性。

2 个少量代谢途径也已经确定，一个是羟化吡咯烷途径 (给药剂量的 1.6%)，另外是吡咯烷基团开环，大约占剂量的 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色素 P450 异构(CYP3A4, 2A6, 2X8/9/10, 2C19, 2D6, 2E1 和 1A2)葡萄糖醛转移酶(UGT1*6,UGT1*1 和 UGT [pl6.2]) 和环氧化物羟基酶活性。此外, 左乙拉西坦在体外试验表明不影响丙戊酸的葡萄糖醛化。

在人体肝细胞组织中, 左乙拉西坦不产生酶诱导作用。因而, 本品和其他物质共同应用, 通常不产生相互作用。反之亦然。

消除

成人血浆半衰期: 7 ± 1 小时, 并不因给药剂量不同, 给药途径不同或者重复给药而更改。平均体内总清除率为 0.96ml/min/kg 。

药物主要从尿液中排泄约为剂量的 95%(大约 93%在 48 小时内排泄)。从粪便内排泄的药物仅仅占 0.3%。

在开始给药的 48 小时内, 累计左乙拉西坦及其代谢产物的排泄率分别为给药剂量的 66%和 24%。

左乙拉西坦和 UCBL057 肾脏清除率分别为 0.6 和 4.2ml/min/kg , 这表明左乙拉西坦通过肾小球滤过后经肾小管重吸收后排除, 主要代谢产物也是通过肾小管分泌和肾小球滤过消除。左乙拉西坦的消除率和肌酐的清除率相关。

老年病人

老年患者左乙拉西坦的半衰期大约延长了 40%(10-11 小时)。这与肾脏功能下降有关。

儿童(4 到 12 岁)

单剂量给药(20mg/kg), 儿童左乙拉西坦的血浆半衰期为 6.0 小时 (6-12 岁)。其表观清除率 (体重调节后) 约比癫痫成人高 30%。

儿童 (4-12 岁) 重复口服 ($20-60 \text{mg/kg/日}$) 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呈线性, 并与剂量成比例增加。清除半衰期为 5 小时, 表观体内清除率约为 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 (1.5ml/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。

肾功能损害患者

肾功能损害患者, 其左乙拉西坦和主要代谢产物的体内清除率取决于肌酐的清除率。因此, 中度或者重度肾功能不全的病人建议根据肌酐清除率调整每日维持剂量。

在肾病晚期无尿症病人中, 由于进行透析间期和透析期内, 成人药物的血浆半衰期分别为 25 和 3.1 小时。

在 4 小时的透析过程中, 51%左乙拉西坦被分级去除。

肝功能损害

在中轻度肝损的病人中, 左乙拉西坦的清除率没有相应的变化。大部分严重肝功损害患者左乙拉西坦的清除率下降幅度大于 50%, 其主要原因是合并肾功能受损。

【贮藏】 室温 (25°C 或以下贮存)。

【包装】 铝塑包装，10片/板，每盒3板，30片/盒

【有效期】 36个月

【进口药品注册证号】

(1) 0.25克： H20160250

(2) 0.5克： H20160251

(3) 1.0克： H20160252

【执行标准】 进口药品注册标准 JX20070146

【生产企业】

企业名称：UCB Pharma S.A.（比利时）

地址：Chemin du Foriest,B -1420 Braine l'Alleud-Belgium

邮政编码：B-1420

电话号码：+32-2-3862111

传真号码：+32-2-3863714

网址：www.ucb-group.com

免费咨询热线：8008206339