

核准日期：2017年7月26日

修改日期：2018年5月15日

## 左乙拉西坦注射用浓溶液说明书

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：左乙拉西坦注射用浓溶液

商品名称：开浦兰®（Keppra®）

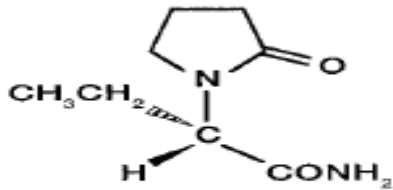
英文名称：Levetiracetam Concentrated Solution for injection

汉语拼音：Zuoyilaxitan Zhusheyong Nongrongye

### 【成份】

本品的活性成份为左乙拉西坦，其化学名称为（S）- $\alpha$ -乙基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺。

化学结构式：



分子式：C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

分子量：170.21

本品所含辅料为醋酸钠，冰醋酸，氯化钠，注射用水。

### 【性状】

本品为无色的澄明液体。

### 【适应症】

用于成人及4岁以上儿童癫痫患者部分性发作（伴或不伴继发性全面性发作）的加用治疗。

本品可在患者暂时无法应用口服制剂时替代给药。

### 【规格】

5ml:500mg。

### 【用法用量】

可应用于起始治疗。

口服和静脉给药转换无需逐步加药或减药，但每日剂量和给药次数需维持不变。

本品只可静脉给药。给药时，需将推荐剂量的浓缩液稀释在 100ml 稀释溶剂中，再进行 15 分钟的静脉输注。

目前无静脉给予本品连续超过 4 天的临床经验。

左乙拉西坦注射用浓溶液的用法用量参照口服制剂的用法用量，详见如下：

成人（≥18 岁）和青少年（12 岁-17 岁，且体重≥50kg）

起始治疗剂量为每日 2 次，500mg/次。

根据临床效果及耐受性，每日剂量可每 2-4 周增加或减少 500mg，每日 2 次；最高剂量为 1500mg/次，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损害患者描述）。

4~11 岁的儿童和青少年（12-17 岁，体重<50kg）

初始治疗剂量是 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，其使用剂量和成人一致。

医生应根据患者的体重和给药剂量选择合适的药物制剂和规格。

青少年和儿童推荐剂量

体重	起始剂量：10mg/kg，每日 2 次	最大剂量：30mg/kg，每日 2 次
15kg <sup>(1)</sup>	每日 2 次，每次 150mg	每日 2 次，每次 450mg
20kg <sup>(1)</sup>	每日 2 次，每次 200mg	每日 2 次，每次 600mg
25kg	每日 2 次，每次 250mg	每日 2 次，每次 750mg
50kg 起 <sup>(2)</sup>	每日 2 次，每次 500mg	每日 2 次，每次 1500mg

<sup>(1)</sup> 儿童体重≤20kg，推荐起始治疗应用左乙拉西坦口服溶液（100mg/ml）。

<sup>(2)</sup> 青少年和儿童体重≥50kg，推荐剂量和成人一致。

每支左乙拉西坦注射用浓溶液含 500mg/5ml（浓度为 100mg/ml）。

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 调整口服剂量。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：

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

CLcr 根据人体体表面积 BSA 进行调整：

CLCr (ml/min)

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

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 <sup>2</sup> )	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
正在进行透析的晚期肾病患者 <sup>(1)</sup>	-	500-1000mg，每日 1 次 <sup>(2)</sup>

(1) 服用第一天推荐负荷剂量为左乙拉西坦 750mg。

(2) 在透析后，推荐给予 250-500mg 的追加剂量。

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。但均基于成人肾功能损害患者的研究。

肌酐清除率 CLCr (ml/min/1.73m<sup>2</sup>) 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：

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

ks=0.55 (13 岁以下的儿童)；ks=0.7 (男性青少年)

患者组	肌酐清除率 (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	剂量和服用次数
正常患者	>80	每次 10-30mg/kg (0.10-0.30ml/kg)，每日 2 次
轻度异常	50-79	每次 10-20 mg/kg (0.10-0.20ml/kg)，每日 2 次
中度异常	30-49	每次 5-15 mg/kg (0.05-0.15ml/kg)，每日 2 次
严重异常	<30	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	-	10-20 mg/kg (0.10-0.20ml/kg)，每日 1 次 <sup>(1)(2)</sup>

<sup>(1)</sup> 服用第一天推荐负荷剂量为左乙拉西坦 15mg/kg (0.15ml/kg)。

<sup>(2)</sup> 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，通过肌酐清除率进行计算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/1.73m<sup>2</sup>，日剂量应减半。

### 【不良反应】

左乙拉西坦注射用浓溶液已在国外进行了静脉 15 分钟或者更快滴注速度的临床研究，所有研究在安全性上与口服剂型对比未显示主要差异。

成人口服剂型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困倦，乏力和头晕。在进行的安全性汇总分析中没有发现不良反应的量效关系，但随着时间的推移，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。

左乙拉西坦注射用浓溶液最常见的不良反应是头痛和头晕。

上市后经验最常报告的是神经系统异常和精神异常。

在一项针对部分性发作的癫痫儿童患者（4~16 岁）的临床研究中,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，安慰剂组中的发生率为 1%。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。儿童患者的安全性结果与成人患者一致，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相当。

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癫痫部分性发作儿童患者（4~16 岁）的认知和神经心理学的影响。针对符合方案人群 Leiter-R 注意及记忆力、记忆筛查综合评分较基线的变化情况的研究，未发现左乙拉西坦和安慰剂之间存在差异（非劣效）。应用 CBCL-Achenbach 儿童行为评定量表对行为情感功能进行的标准化与系统化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。

临床研究中（成人、青少年、儿童和 >1 个月的婴儿）和上市后经验中报告的不良反应按照系统器官分类和频率类别列表如下。按照不良反应的严重性和频率降序排列：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）。

MedDRA SOC	频率类别			
	非常常见	常见	不常见	罕见
感染及传染	鼻咽炎			感染
血液及淋巴系统疾病			血小板减少、白细胞减少	全血细胞减少、中性粒细胞减少、粒细胞缺乏症
免疫系统疾病				药物反应伴嗜酸性粒细胞增多和全身性症状（DRESS） 超敏反应（包括血管性水肿和过敏反应）
代谢及营养类疾病		食欲减退	体重减轻、体重增加	低钠血症
精神病类疾病		抑郁、敌意/攻击性、焦虑、失眠、神经质/激惹	自杀企图、自杀意念、精神异常、行为异常、幻觉、易怒、混乱状态、惊恐发作、情感不稳定/情绪波	自杀、人格障碍、思维异常

MedDRA SOC	频率类别			
	非常常见	常见	不常见	罕见
			动、激越	
神经系统异常	嗜睡、头痛	惊厥、平衡失调、头晕、嗜睡、震颤	健忘、记忆力损害、共济失调/共济失调、感觉异常、注意力障碍	舞蹈手足徐动症、运动障碍、运动过度
眼部异常			复视、视物模糊	
耳及迷路系统异常		眩晕		
呼吸系统、胸及纵隔异常		咳嗽		
胃肠系统异常		腹痛、腹泻、消化不良、呕吐、恶心		胰腺炎
肝胆系统疾病			肝功能检查异常	肝功能衰竭、肝炎
肾脏和泌尿系统疾病				急性肾损伤
皮肤及皮下组织疾病		皮疹	脱发、湿疹、瘙痒	中毒性表皮坏死溶解、Stevens-Johnson综合征、多形性红斑
肌肉骨骼及结缔组织疾病			肌无力、肌痛	横纹肌溶解及血肌酸磷酸激酶增高*
全身性疾病及给药部位反应		乏力/疲乏		
各类损伤、中毒及手术并发症			外伤	

\*日本患者的患病率显著高于非日本患者。

### 【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 2 到 4 周每次减少 500mg，每日 2 次；体重低于 50kg 的儿童和青少年：每 2 周每次减少不超过 10mg/kg,每日 2 次）。

#### 肾功能不全

对于肾功能损伤的患者，应调整左乙拉西坦的应用剂量，对于严重肝功能损伤的患者，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[用法用量]。

#### 急性肾损伤

应用左乙拉西坦后引起急性肾损伤的情况非常罕见，发作的时间为（用药后）数日至数月。

#### 血细胞计数

使用左乙拉西坦后出现血细胞减少（中性粒细胞减少、粒细胞缺乏、白细胞减少、血小板减少和全血细胞减少）的病例报告是罕见的，一般发生于治疗开始时。建议出现明显无力、发热、反复感染或凝血障碍的患者接受全血细胞计数的检测。

## **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。基于对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，抗癫痫药物会引起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，并给予正确的治疗。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。

## **儿科患者**

在现有的儿童临床研究资料中未显示对儿童成长和青春期有影响。然而，对认知、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。

## **辅料**

本品每瓶含 0.8mmol（或 19mg）钠，最大单次剂量含 2.5mmol（或 57mg）钠。请需要控制钠盐摄入的患者注意。

## **稀释后的使用**

本品在稀释后应立即使用。除非本品稀释过程是在可控并已得到验证的无菌条件下进行，否则通常在 2—8°C 下保存不要超过 24 小时。

如发现本品中有微粒或变色，请勿使用。

## **对驾驶和使用机器的影响**

左乙拉西坦对驾驶汽车和操作机械能力有轻度或中度影响。由于个体敏感性差异，尤其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。因而当患者进行技巧性任务如驾驶汽车，操作机器时需要提出警示。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，如驾驶汽车或者操作机械，除非证明他们进行这些行为的能力不会受到影响。

## **【孕妇及哺乳期妇女用药】**

### **妊娠**

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，妊娠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**

左乙拉西坦可经乳汁分泌，所以，不建议患者在服药期间哺乳。若在哺乳期内必须服用左乙拉西坦治疗，则需在考虑哺乳的重要性的情况下权衡给药的利益与风险。

## 生殖

动物试验中未观测到对生殖能力的影响。尚无临床试验资料，对人类的潜在影响尚属未知。

### **【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抗癫痫药物的血药浓度（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，也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）的药代动力学相互作用回顾性评估证实，左乙拉西坦口服加用治疗不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使儿童左乙拉西坦的清除率增加约 20%，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分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分泌的药物，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

每日使用左乙拉西坦 1000mg 不影响口服避孕药（炔雌醇、左炔诺孕酮）的药代动力学；患者的内分泌参数（促黄体生成激素、孕激素）并无改变。每日使用左乙拉西坦 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，不影响左乙拉西坦的药代学。

## 酒精

尚无酒精和左乙拉西坦相互作用的研究。

### **【药物过量】**

#### 症状：

嗜睡、躁动、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

#### 国外的临床疗效研究（口服制剂）

由于左乙拉西坦注射用浓溶液在适应症和用法用量上与左乙拉西坦口服制剂是相同的，所以有效性研究数据均参照口服制剂的研究资料。

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1000mg，2000mg，3000mg，在稳定剂量（12或14周）时，达到与基线相比，每周发作频率降低50%及以上的患者的百分比分别为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。研究对象为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，达到与基线相比每周发作频率降低50%或更高的患者的百分比，左乙拉西坦组为44.6%，安慰剂组为19.6%。经过继续长期治疗，11.4%的患者达到至少6个月无发作，7.2%的患者达到至少一年无发作。

### 中国的临床研究

#### 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每日3000mg组。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，男女百分比分别为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%）。符合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具有可比性。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 <sup>(a)</sup>	0.92	1.23
相对安慰剂组减少百分数 <sup>(b)</sup>	26.8% (14.0%, 37.7%)	
(95%可信区间)		
P 值 <sup>(c)</sup>	<0.001	
与基线期相比, 变化绝对值		
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 <sup>(d)</sup>	<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)	42.2 (19.2-65.2)	
(95%可信区间)		
P 值 <sup>(e)</sup>	<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 <sup>(f)</sup>	<0.001	
未发生癫痫部分性发作, n (%)	11 (10.8%)	2 (2.0%)
P 值 <sup>(g)</sup>	0.012	

<sup>(a)</sup> 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。

<sup>(b)</sup> 相对安慰剂组减少百分数采用以下公式进行计算:

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

<sup>(c)</sup> 与安慰剂进行比较。

<sup>(d)</sup> 采用 WILCOXON 秩和检验。

<sup>(e)</sup> 采用 WILCOXON 秩和检验。

<sup>(f)</sup> 采用 Logistic 回归分析。

<sup>(g)</sup> 采用 CMH 以中心分层分析。

总体而言, 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。

### 静脉制剂与口服制剂的生物等效性研究

在 24 名中国健康受试者中进行了单中心、开放、随机分组交叉的生物等效性研究, 每个受试者都按随机顺序先后口服 3 x 500mg 左乙拉西坦片剂 (对照) 和 1500mg 左乙拉西坦静脉滴注 45 分钟 (试验)。在两种剂型给药之间, 有一个 7 天的洗脱期。

反向计算的剂量归一化 PK 参数的 ANOVA 摘要 (PK-PPS):

参数 (单位)	N	对照组: 左乙拉西坦 3x500mg 片剂	试验组: 左乙拉西坦 1500mg 静脉滴注	静脉滴注与 口服比值的 点估计值	90% CI	ANOVA- CV (%)
		LS-平均值				
AUC (0-t) (h*µg/mL)	24	491.2	478.2	0.9736	0.9461, 1.002	5.8
AUC (h*µg/mL)	24	507.0	492.5	0.9713	0.9430, 1.001	6.0
C <sub>max</sub> (µg/mL)	24	57.50	66.96	1.164	1.005, 1.286	20.2

ANOVA=方差分析; CI=置信区间; LS=最小二乘方; PK-PPS=药代动力学符合方案集

注: 使用对数(自然)形式的数据计算 ANOVA。在进行了指数转换后(反向计算)显示 ANOVA 结果

注: ANOVA-CV=ANOVA 残差, 显示了受试者自身的变异。

注: 模型中包含了剂型、时期和顺序作为固定效应, 将序列内嵌套的受试者作为随机效应。

在给予了单剂左乙拉西坦 1500mg 静脉滴注 45 分钟给药和单剂左乙拉西坦 3x500mg 片剂口服给药后, 结果显示两种剂型具有生物等效性。对 AUC 和 AUC (0-t) 而言, 90% CIs 位于 80%-125% 的生物等效性可接受范围内(AUC 90% CI: 94.6%至 100.2%; AUC(0-t) 90% CI: 94.6%至 100.2%); C<sub>max</sub> 的 90% CI 位于 70%-143%的生物等效性可接受范围内(C<sub>max</sub> 90% CI: 100.5%至 128.6%)。静脉滴注的总体清除率(CL), 分布容积(V)和半衰期近似于口服, 结果分别为 3.047L/h (CL), 31.36L (V) 和 7.134h (t<sub>1/2</sub>), C<sub>max</sub> 在滴注结束时达到最高。

## 【药理毒理】

### 药理作用

左乙拉西坦是吡咯烷酮衍生物。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厥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拟一些伴有继发性全身发作的人复杂部分发作的特性。左乙拉西坦对复杂部分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, 左乙拉西坦可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化和癫痫发作的传播。

左乙拉西坦在浓度高至 10 µM 时, 对多种已知受体(如苯二氮卓类、GABA、甘氨酸、NMDA)、再摄取位点和第二信使系统无亲和力。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, 不直接易化 GABA 能神经传递, 但体外研究显示左乙拉西坦可对抗 GABA 激活电流和甘氨酸门控电流的负向调节因子的活性, 并可部分抑制神经元细胞的 N-型钙电流。

在大鼠脑组织中发现了左乙拉西坦的可饱和与立体选择性的神经元结合位点, 试验显示该特异性结合位点是突触囊泡蛋白 SV2A, 该蛋白被认为参与囊泡递质外排(出胞)。虽然左乙拉西坦结合 SV2A 的分子学意义尚不清楚, 但是在听源性癫痫小鼠模型中, 左乙拉西坦及其相关类似物与 SV2A 的亲和力存在强弱次序, 该亲和力强弱与抗发作活性相关。这提示左乙拉西坦与 SV2A 蛋白的相互作用可能与其抗癫痫作用机制有关。

## 毒理研究

### 遗传毒性

左乙拉西坦 Ames 试验、体外哺乳动物细胞 CHO/HGPRT 基因突变试验、CHO 细胞体外染色体畸变试验、小鼠体内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(ucbL057)在 Ames 试验、体外小鼠淋巴瘤试验中结果均为阴性。

### 生殖毒性

在剂量高达 1800mg/kg/天[以  $\text{mg}/\text{m}^2$  或暴露量(AUC)计算,相当于人最大推荐剂量(MRHD) 3000mg/天的 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,包括致畸作用。妊娠大鼠在器官形成期经口给予左乙拉西坦,剂量为 3600mg/kg/天(以  $\text{mg}/\text{m}^2$  计算相当于 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 1200mg/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 $\geq$ 600mg/kg/天(以  $\text{mg}/\text{m}^2$  计算相当于 MRHD 的 4 倍)时,可见胚胎-胎仔死亡率增加和胎仔轻微骨骼畸形发生率增加;剂量为 1800mg/kg/天(以  $\text{mg}/\text{m}^2$  计算相当于 MRHD 的 12 倍)时,可见胎仔体重降低和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 200mg/kg/天。

雌性大鼠在妊娠期和哺乳期间经口给予左乙拉西坦,在剂量为 $\geq$ 350mg/kg/天(以  $\text{mg}/\text{m}^2$  计算相当于 MRHD)时,可见胎仔轻微骨骼畸形发生率增加、出生前和/或出生后生长迟缓;在剂量为 1800mg/kg/天(以  $\text{mg}/\text{m}^2$  计算相当于 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 70mg/kg/天(以  $\text{mg}/\text{m}^2$  计算相当于 MRHD 的 0.2 倍),未见明显的母体毒性。大鼠在妊娠第三期和整个哺乳期给予左乙拉西坦,剂量达 1800mg/kg/天(以  $\text{mg}/\text{m}^2$  计算相当于 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[以  $\text{mg}/\text{m}^2$  或暴露量(AUC)计算,高剂量相当于 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、960mg/kg/天(以  $\text{mg}/\text{m}^2$  或暴露量计算,高剂量相当于 MRHD 的 2 倍),小鼠经口给予左乙拉西坦 2 年,剂量为 1000、2000、4000mg/kg/天(45 周后因无法耐受而降至 3000mg/kg/天,该剂量以  $\text{mg}/\text{m}^2$  计算相当于 MRHD 的 5 倍),未见致癌性。

### 幼龄动物毒性

幼龄大鼠(4~52 日龄给药)和幼龄犬(3~7 周龄给药)给药剂量达到 1800mg/kg/日[以  $\text{mg}/\text{m}^2$  计算,分别相当于 4~11 岁儿童和 12-17 岁青少年(体重 $\leq$ 50kg)最大推荐剂量 60mg/kg/天的 7 倍和 24 倍],未发现潜在的年龄特异性毒性。

### 【药代动力学】

口服剂型具有较快吸收和较高的生物利用度(接近 100%)。静脉输注 45 分钟和口服给药具有生物等效性,静脉和口服两种给药途径显示具有相似的药代动力学,两种途径  $C_{\text{max}}$ 、AUC 相当,总体清除率,分布容积,半衰期相似。

国外健康成人和癫痫儿童进行的临床试验显示,静脉滴注 15 分钟与口服给予具有生物等效性,与口服给药已观察的安全性相似。对中国人群生物等效性研究数据进行了群体 PK 分析,模拟了中国人群左乙拉西坦 1500mg 15 分钟静脉滴注的结果。输注时间影响  $C_{\text{max}}$ ,但不影响 AUC。预测 15 分钟静脉滴注的  $C_{\text{max}}$  较高,是口服的 1.6 倍。

国外临床试验中，对剂量最高达 4000mg 左乙拉西坦稀释在 0.9%生理盐水 100ml 中静脉滴注 15 分钟，和剂量达 2500mg 稀释在 0.9%生理盐水 100ml 中静脉滴注 5 分钟进行了评估，左乙拉西坦药代动力学与安全特性未显示任何安全性方面的问题。

左乙拉西坦是具有高溶解度和高渗透性的化合物。药代动力学呈线性，个体内和个体间变异小。多次给药不影响其清除率。静脉滴注给药每日 2 次，每次 1500mg，连续给药 4 天的研究，证实本品药代动力学呈时间非依赖性。

本品没有性别、种族差异性和生理周期差异。本品的药代动力学研究显示健康志愿者和癫痫患者的药代动力学数据具有可比性。

## **成人和青少年**

### **分布**

17 名白人健康受试者单剂量静脉 15 分钟滴注左乙拉西坦 1500mg 后，血药浓度峰值 ( $C_{max}$ ) 为  $51 \pm 19 \mu\text{g/ml}$  (算术平均值 $\pm$ 标准差)。

24 名中国健康受试者单剂量静脉 45 分钟滴注左乙拉西坦 1500mg 后，血药浓度峰值 ( $C_{max}$ ) 为  $65 \pm 9 \mu\text{g/ml}$  (算术平均值 $\pm$ 标准差)。

目前没有人体组织分布的数据。左乙拉西坦与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 ucb L057，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 ucb L057 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%。体内研究数据表明，左乙拉西坦或其主要代谢产物都不会发生对映体转换。

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主要的人肝细胞色素 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:  $7 \pm 1$  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  $0.96 \text{ml/min/kg}$ 。

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 ucb L057 的肾脏清除率分别为 0.6 和  $4.2 \text{ml/min/kg}$ ，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。

### **肾功能损伤患者**

在肾功能损伤患者，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伤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%。

### **肝功能损伤患者**

在轻、中轻度肝功能损伤的患者中，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伤患者中左乙拉西坦的清除率减少超过 50%，其原因为伴随肾功能损伤。

### **儿童（4-16 岁）**

基于国外左乙拉西坦注射用浓溶液有关安全性和药代动力学的研究，4 至 16 岁儿童患者左乙拉西坦经静脉和口服给药后的 AUC 应相当。

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（AUC）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。

### **【贮藏】**

不超过 30℃ 密闭保存。

### **【包装】**

玻璃瓶， 10 瓶/盒

### **【有效期】**

2436 个月

**【执行标准】** 执行进口药品注册标准 JX20150256 的同时，必须符合 2015 版《中华人民共和国药典》的有关要求。

**【进口药品注册证号】** H20170341

### **【生产企业】**

公司名称：UCB Pharma S.A.

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

生产厂名称：Patheon Italia S.p.A.

生产厂地址：Monza Operations, Viale G.B. Stucchi, 110, Monza(MB), Italy

邮政编码：I-20900

包装厂名称: Aesica Pharmaceuticals S.r.l.

包装厂地址: Via Praglia, 15, I-10044 Pianezza (TO), Italy

电话号码: +32-2-386 2344

传真号码: +32-2-386 2314

网址: [www.ucb.com](http://www.ucb.com)

免费咨询热线: 800 820 6339