核准日期：2020 年 05 月 26 日
修改日期：2020 年 11 月 24 日

左乙拉西坦缓释片说明书

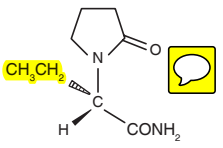
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

【药品名称】

通用名称：左乙拉西坦缓释片
英文名称：Levetiracetam Sustained-release Tablets
汉语拼音：Zuoyilaxitan Huanshipian

【成　份】

本品活性成份为左乙拉西坦。
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：$C_8H_{14}N_2O_2$
分子量：170.21

【性　状】

本品为白色椭圆形双凸薄膜衣片，一面刻有“HH”，另一面刻有“172”（0.5g）或“173”（0.75g），除去包衣后，显白色。

【适应症】

用于 12 岁及以上的癫痫患者部分性发作的加用治疗。

【规　格】

（1）0.5g （2）0.75g

【用法用量】

推荐剂量

口服，每日一次。应整粒吞服，不可咀嚼、破坏或者压碎药物。

起始治疗剂量为 lg，每日一次。日剂量每两周增加 lg，直至达到最大推荐剂量 3g/ 日。

成年肾功能不全患者的剂量调整

必须根据患者的肾功能状态调整剂量，推荐剂量调整如下表所示。为了计算肾功能不全患者的推荐剂量，首先用以下公式计算肌酐清除率（CLCR） ml/min：

$$CLcr=\frac{[140-\text{年龄（岁）}]\times\text{体重（kg）}}{72\times\text{血清肌酐值（mg/dl）}}(\text{女性病人}\times0.85)$$

然后，根据体表面积（BSA）调整肌酐清除率如下：

$$CLcr\ (mL/min/1.73m^2)=\frac{CLcr\ (mL/min)}{BSA\ \text{患者}\ (m^2)}\times1.73$$

组别	肌酐酸清除率（mL/min/1.73m²）	剂量（g）	服药间隔
正常	＞ 80	1-3	每日 1 次
轻度	50-80	1-2	每日 1 次
中度	30-50	0.5-1.5	每日 1 次
重度	＜ 30	0.5-1	每日 1 次

【不良反应】

在说明书其他部分详细论述了以下不良反应：

行为异常和精神病性症状、自杀行为和意念、嗜睡和乏力、过敏症和血管性水肿、严重皮肤反应、协调困难、血液学异常。见【注意事项】。

• 临床试验经验

由于临床试验在各种不同条件下开展，因此，在不同临床试验间的药物不良反应发生率不能直接进行比较，并且，临床试验中的不良反应发生率也可能无法反映药物使用过程中的不良反应发生率。

左乙拉西坦缓释片

在部分性癫痫发作患者的对照临床研究中，接受左乙拉西坦缓释片与其他抗癫痫药物（AED）药物联合治疗的患者最常见的、且发生率大于安慰剂组的不良反应是易怒和嗜睡。

在安慰剂对照临床研究中，左乙拉西坦缓释片治疗组中发生率大于 5% 且高于安慰剂组的不良反应列在下表。在这项研究中，两组患者均在现有 AED 治疗的基础上加用左乙拉西坦缓释片或安慰剂治疗。

	左乙拉西坦缓释片（N=77）%	安慰剂（N=79）%
流感	8	4
嗜睡	8	3
易怒	7	0
鼻咽炎	7	5
头晕	5	3
恶心	5	3

在左乙拉西坦缓释片对照临床研究中的停药或剂量降低

在临床对照研究中，左乙拉西坦缓释片治疗组中有 5% 患者、安慰剂治疗组中有 3% 的患者因不良反应停药。其中，左乙拉西坦缓释片治疗组发生率高于安慰剂组的不良反应包括乏力、癫痫、口腔溃疡、皮疹和呼吸衰竭。这些不良反应均导致左乙拉西坦缓释片治疗组患者停药，而未导致安慰剂治疗组患者停药。

左乙拉西坦片

下表列出了临床对照研究中左乙拉西坦片治疗部分性癫痫发作成年患者发生的不良反应。虽然左乙拉西坦缓释片研究中的不良反应类型似乎与左乙拉西坦片的有所不同，但这可能是由于左乙拉西坦缓释片研究中的患者例数远少于左乙拉西坦片研究引起的。左乙拉西坦缓释片的不良反应预计与左乙拉西坦片的不良反应相似。

成人

在治疗部分性癫痫发作成年患者的临床对照研究中，左乙拉西坦片作为其他 AED 的辅助治疗，最常见且发生率高于安慰剂组的不良反应包括嗜睡、乏力、感染和头晕。

在安慰剂对照、治疗成年癫痫患者的研究中，左乙拉西坦片组发生率大于 1% 且高于安慰剂组的不良反应如下表所示。在这些研究中，两组患者均在现有 AED 治疗的基础上加用左乙拉西坦片或安慰剂治疗。

	左乙拉西坦（N=769）%	安慰剂（N=439）%
无力	15	9
嗜睡	15	8
头痛	14	13
感染	13	8
头晕	9	4
疼痛	7	6
咽炎	6	4
抑郁	4	2
神经紧张	4	2
鼻炎	4	3
厌食	3	2
共济失调	3	1
眩晕	3	1
健忘	2	1
焦虑	2	1
咳嗽增多	2	1
复视	2	1
情绪不稳	2	0
敌意	2	1
感觉异常	2	1
鼻窦炎	2	1

4 岁 - <16 岁的儿童患者

在 4~16 岁部分性癫痫发作儿童患者中进行的两项临床对照研究的合并分析中，左乙拉西坦片与其他 AED 联合治疗组中报告率最高且发生率高于安慰剂组的不良反应包括乏力、攻击性、鼻塞、食欲减退和易怒。

下表列出了左乙拉西坦片治疗儿童患者发生率大于 2% 且高于安慰剂对照组的不良反应。在这些研究中，患者均在现有 AED 治疗的基础上加用左乙拉西坦片或安慰剂治疗，发生的不良反应级别通常为轻度至中度。

	左乙拉西坦（N=165）%	安慰剂（N=131）%
头痛	19	15
鼻咽炎	15	12
呕吐	15	12
嗜睡	13	9
乏力	11	5
攻击性	10	5
上腹部疼痛	9	8
咳嗽	9	5
鼻塞	9	2
食欲减退	8	2
行为异常	7	4
头晕	7	5
易怒	7	1
咽喉痛	7	4
腹泻	6	2
昏睡	6	5
失眠	5	3
躁动	4	1
厌食	4	3
头部受伤	4	0
便秘	3	1
挫伤	3	1
抑郁	3	1
跌倒	3	2
流感	3	1
情绪改变	3	1
情感不稳定	2	1
焦虑	2	1
关节痛	2	0
意识模糊状态	2	0
结膜炎	2	0
耳痛	2	1
胃肠炎	2	0
关节扭伤	2	1
情绪波动	2	1
颈部疼痛	2	1
鼻炎	2	0
镇静	2	1

在 4-16 岁儿童患者的临床对照研究中，左乙拉西坦片治疗组 7% 的患者和安慰剂组 9% 的患者因不良反应停药。

此外，在左乙拉西坦片的其他对照研究中还可见以下不良反应：平衡失调、注意力不集中、湿疹、运动过度、记忆力损害、肌痛、人格障碍、瘙痒和视力模糊。

目前尚无充足数据支持左乙拉西坦缓释片不良反应在不同性别、年龄和种族中的分布。

• 上市后经验

以下是左乙拉西坦片上市后临床用药中发生的不良反应。由于这些不良反应是来自未知大小人群的自发报告，因此，通常无法可靠的估计不良反应的发生频率或确定其与药物暴露间的相关性。

事件包括：肝功能异常、急性肾损伤、过敏性反应、血管性水肿、粒细胞缺乏症、舞蹈手足徐动症、伴嗜酸性粒细胞增多和全身症状的药物反应（DRESS）、运动障碍、多形性红斑、肝功能衰竭、肝炎、低钠血症、肌无力、胰腺炎、全血细胞减少（某些病例中还存在骨髓抑制）、惊恐发作、血小板减少和体重减轻。在左乙拉西坦片的用药中还有脱发报告，大多数病例在停止用药后均可恢复。

【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。左乙拉西坦过敏反应包括过敏症和血管性水肿。见【注意事项】。

【注意事项】

• 行为异常和精神病症状

左乙拉西坦缓释片可能引起行为异常和精神病症状，使用左乙拉西坦缓释片治疗时，应监测患者的精神病症状和体征。

行为异常

左乙拉西坦缓释片

在左乙拉西坦缓释片治疗的患者中，共有 7% 的患者发生非精神性行为失常（报告为易怒和攻击性），而安慰剂治疗组患者的发生率为 0%。在左乙拉西坦缓释片治疗组中，有 7% 的患者报告易怒，1% 的患者报告有攻击性。

没有患者因这些不良反应停止治疗或减少剂量。

在对照研究中，服用左乙拉西坦缓释片的患者例数远少于服用左乙拉西坦片的患者例数，因此，左乙拉西坦片对照试验中发生的不良反应在接受左乙拉西坦缓释片治疗的患者中可能也会发生。

左乙拉西坦片

在接受左乙拉西坦片治疗的患者中，共有 13% 的成年患者和 38% 的儿童患者（4-16 岁）发生非精神病性的行为症状（包括攻击性、情绪激动、愤怒、焦虑、情感淡漠、人格解体、抑郁、情绪不稳、敌意、运动过度、易怒、紧张、神经症和人格障碍），而安慰剂组中共有 6% 的成年患者和 19% 的儿童患者发生此类症状。一项随机、双盲、安慰剂对照的临床研究评估了左乙拉西坦片辅助治疗对儿童患者（4-16 岁）神经认知和行为的影响，探索性分析结果表明，经左乙拉西坦片治疗后，患者的攻击行为加重。

在接受左乙拉西坦片治疗的患者中，共有 1.7% 的成年患者因行为异常不良反应停止治疗，而安慰剂治疗组仅 0.2% 的患者因行为异常停止治疗；左乙拉西坦片治疗组中，0.8% 的成年患者的治疗剂量减少，而安慰剂治疗组 0.5% 的成年患者的治疗剂量减少。总体而言，在接受左乙拉西坦片治疗的儿童患者中，有 11% 的患者因行为症状导致停药或降低剂量，而安慰剂治疗组中停药或降低剂量的比例仅为 6.2%。

在左乙拉西坦片治疗组中，1% 的成年患者和 2% 的儿童患者（4-16 岁）可见精神病性症状，而安慰剂治疗组中成年和儿童的发生率分别为 0.2% 和 2%。在评估左乙拉西坦对 4-16 岁儿童患者神经认知和行为影响的对照研究中，左乙拉西坦治疗组 1.6% 的患者发生妄想症，而对照组无患者发生妄想症。左乙拉西坦片治疗组中，3.1% 的患者经历意识模糊状态，而安慰剂治疗组没有患者发生此情况。

精神病症状

左乙拉西坦片

在左乙拉西坦和安慰剂治疗组中，分别有 1% 和 0.2% 的成年患者发生精神病性症状。

左乙拉西坦治疗组中有 2 例（0.3%）成年患者因精神病住院，并停止治疗。这两例事件均报告为精神病，疾病发生在治疗的第 1 周内，在停止治疗后 1-2 周内消失。在药物治疗和安慰剂治疗的儿童患者中，两组中因精神病和非精神病不良反应停止治疗的发生率没有显著性差异。

• 自杀行为和意念

当患者服用 AED（包括左乙拉西坦缓释片）进行治疗时，药物会增加患者的自杀意念或行为风险，因此，不论使用何种 AED 药物进行何种治疗，均应监控患者的抑郁症、自杀意念或行为、和 / 或任何情绪或行为异常变化的发生和恶化。

综合分析 11 种不同 AED 的 199 项安慰剂对照临床研究（单药治疗和辅助治疗）的结果表明，随机接受一种 AED 治疗的患者产生自杀意念或行为的风险约为随机接受安慰剂治疗患者的 2 倍（校正后的相对风险 1.8，95% CI: 1.2，2.7）。在这些试验中，中位治疗时间为 12 周。在 27863 例接受 AED 治疗的患者中，自杀行为或意念的发生率约为 0.43%，而在安慰剂治疗组 16029 例患者中的发生率约为 0.24%，也就是说，每 530 例患者接受 AED 治疗，产生自杀意念或行为的患者数大约会增加 1 例。试验中，药物治疗组有 4 例患者自杀，而安慰剂治疗组没有患者自杀，但例数太少，无法得出药物对自杀行为影响的结论。

使用 AED 开始治疗后 1 周，即可见与 AED 有关的自杀意念或行为风险增加，并可在治疗评估内持续存在，由于分析中的大部分试验时间并未超过 24 周，因此无法评估 24 周后的自杀意念或行为风险。

在分析数据中，各药物引起自杀意念或行为的风险基本一致，各不同作用机制和不同适应症范围的 AED 均可使风险增加，这表明，风险适用于各适应症治疗的所有 AED 药物，在经分析的临床试验中，各年龄患者（5-100 岁）的风险没有较大变化。下表按适应症分类，列出了所有评价的 AED 的绝对和相对风险。

适应症	每 1000 例患者中的发生事件的安慰剂组患者	每 1000 例患者中发生事件的药物组患者	相对风险：药物组患者的事件发生率 / 安慰剂组患者的发生率	风险差异：每 1000 例患者中发生事件的其他药物组患者
癫痫	1.0	3.4	3.5	2.4
精神病	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

与精神病或其他疾病的临床试验相比，在癫痫临床试验中，自杀意念或风险的相对风险更高，而在癫痫和精神病治疗中的绝对风险差异相似。

当考虑给予患者左乙拉西坦缓释片或其他 AED 处方时，必须权衡自杀意念 / 行为风险与疾病不经治疗的风险。自杀意念和行为的发病率、死亡率以及风险增加与 AED 治疗癫痫和其他许多疾病相关，如果治疗期间患者出现自杀想法或行为，医生必须考虑服药患者所发生的这些症状是否可能与正接受的疾病治疗相关。

应告知患者、看护人员和家庭成员 AED 会增加自杀意念和行为的风险，并告知他们需警惕患者抑郁症、情绪或行为异常、自杀意念、行为或自残意识症状和体征的出现或恶化，当出现相关行为时，应立即报告医护人员。

• 嗜睡和乏力

左乙拉西坦缓释片可能引起嗜睡和疲劳，应监测患者的这些症状和体征，并告知患者不要驾驶或操作机械，除非患者已具有充分的左乙拉西坦缓释片用药经验，并且可自行衡量这些反应是否会对驾驶或操作机械的能力产生不利影响。

嗜睡

左乙拉西坦缓释片

在部分性癫痫发作患者中进行的双盲、对照试验中，左乙拉西坦缓释片治疗组有 8% 的患者发生嗜睡，而安慰剂治疗组中有 3% 的患者发生嗜睡。

研究中没有患者因这些不良反应停止治疗或降低给药剂量。

在对照研究中，服用左乙拉西坦缓释片的患者数远少于服用左乙拉西坦片的患者数，因此，左乙拉西坦片对照试验中发生的不良反应可能见于接受左乙拉西坦缓释片治疗的患者。

左乙拉西坦片

在部分性癫痫发作成年患者的对照试验中，左乙拉西坦治疗组 15% 的患者报告嗜睡，而安慰剂治疗组仅 8% 的患者报告嗜睡。当剂量达到 3000mg/ 日时，未见明显的剂量反应。在一项没有剂量滴定的研究中，服药 4000mg/ 日的患者中，有 45% 的患者报告嗜睡。左乙拉西坦治疗组有 0.3% 的患者发生严重嗜睡，而安慰剂组没有患者发生严重嗜睡。左乙拉西坦治疗组中约 3% 的患者因嗜睡停止治疗，而安慰剂治疗组因嗜睡而停止治疗的比例为 0.7%。左乙拉西坦治疗组 1.4% 的患者和安慰剂治疗组 0.9% 的患者因嗜睡而减少用药剂量，两组中 0.3% 的患者因嗜睡住院。

乏力

左乙拉西坦片

在部分性癫痫发作成年患者的对照试验中，左乙拉西坦治疗组 15% 的患者报告出现乏力，而安慰剂治疗组中出现乏力的比例为 9%。左乙拉西坦治疗组中，0.8% 的患者因乏力而停止治疗，安慰剂治疗组中因乏力而停止治疗的比例为 0.5%。左乙拉西坦治疗组 0.5% 的患者和安慰剂治疗组 0.2% 的患者因无力而减少用药剂量。

在治疗前 4 周内，最常发生的不良反应为嗜睡和乏力。

• 过敏症和血管性水肿

左乙拉西坦缓释片可在第一次服用后或服药期间任何时候引起过敏症和血管性水肿。根据药物上市后的相关报道，使用左乙拉西坦治疗患者的体征和症状包括：低血压，荨麻疹，皮疹，呼吸困难，以及面，唇，口，眼，舌，喉和脚部的肿胀。在一些报道中，有些反应是威胁生命且需要紧急治疗的。如果出现了过敏反应或血管性水肿的症状或体征，病人需停用左乙拉西坦缓释片并紧急就医。如果患者无法查明引起反应的其它病因，应永久停止使用左乙拉西坦缓释片。

• 严重皮肤反应

目前，已有接受左乙拉西坦治疗的患者发生严重皮肤反应的报告，包括 Stevens-Johnson 综合征（SJS）和中毒性表皮坏死松解症（TEN）。这些疾病发作的中位时间为 14-17 天，但这些病例至少在开始治疗 4 个月后报告。此外，也有再次服用左乙拉西坦后导致严重皮肤反应复发的报告。首次发生皮疹症状时，除非皮疹发作明显与药物无关，否则患者应停用左乙拉西坦缓释片，如果症状或体征提示为 SJS/TEN，则不应再恢复用药，并应考虑使用替代疗法。

• 协调困难

在左乙拉西坦缓释片临床对照试验中未观察到患者发生协调困难。在对照试验中，左乙拉西坦缓释片的患者例数远少于左乙拉西坦片，因此，在左乙拉西坦片临床试验中观察到的不良反应也可能会发生于接受左乙拉西坦缓释片治疗的患者中。

左乙拉西坦片

在接受左乙拉西坦片治疗的成年患者中，共有 3.4% 的患者发生协调困难（包括共济失调、步态异常或不协调），而安慰剂治疗组的该患者比例为 1.6%。在对照试验中，左乙拉西坦片治疗组共有 0.4% 的患者因共济失调停止治疗，而安慰剂组没有患者发生此事件，左乙拉西坦片治疗组 0.7% 的患者和安慰剂治疗组 0.2% 的患者因协调困难而降低剂量，左乙拉西坦片治疗组还有 1 例患者因已有的共济失调恶化而住院。这些事件在治疗期间的前 4 周的发生率最高。

应监控患者的这些症状和体征，并告知患者不要驾驶或操作机械，除非患者已经有

CRESTEC

Client:	华海药业	Description:	左乙拉西坦缓释片说明书	Date:	Brief:
Size:	展开尺寸 150X430 mm 折叠尺寸 150X215 mm	Item No:	202645-02	2021-06-02	尺寸变更改版
Job No:	CSH2021F0028	DTP:	kevin		

充分的左乙拉西坦缓释片用药经验，并能够自行衡量这些反应是否会对驾驶或操作机械的能力具有不利影响。

• 停药后的癫痫发作

为最小化癫痫发作频率增加的可能性，应逐渐停止抗癫痫药（包括左乙拉西坦缓释片）治疗。如果发生严重不良反应，可以考虑快速停药。

• 血液学异常

左乙拉西坦缓释片可能导致血液学异常。在临床试验中发生血液学异常，包括白细胞（WBC）、中性粒细胞、红细胞（RBC）计数降低；血红蛋白和血细胞比容降低，嗜酸性细胞数升高。在上市后研究中，已报道发生粒细胞缺乏症、全血细胞减少症和血小板减少症。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。在部分性癫痫发作患者中进行的左乙拉西坦片临床试验中，与安慰剂组患者相比，左乙拉西坦治疗组患者的总 RBC 计数均值（0.03×10^6/mm^3）、平均血红蛋白（0.09 g/dL）和平均血细胞比容（0.38%）均少量降低，但降低有统计学意义。

在左乙拉西坦片治疗组和安慰剂治疗组中，分别有 3.2% 和 1.8% 的患者的白细胞计数出现至少一次可能具临床意义的降低（$\leq 2.8 \times 10^9$/L），2.4% 和 1.4% 的患者的中性粒细胞计数出现至少一次可能具临床意义的降低（$\leq 1.0 \times 10^9$/L），左乙拉西坦片治疗组患者的中性粒细胞计数值较低，但在继续治疗后，除 1 例患者外，所有患者的中性粒细胞计数均有向基线值升高或升高至基线值的趋势，研究中没有患者因中性粒细胞计数降低而继发停药。

在儿童患者中（4 - <16 岁），左乙拉西坦片治疗组患者的 WBC 和中性粒细胞计数值均比安慰剂组统计学显著降低，左乙拉西坦片治疗组患者的 WBC 和中性粒细胞计数分别比基线均值降低 -0.4 $\times 10^9$/L 和 -0.3 $\times 10^9$/L，而安慰剂组患者的两种计数均小幅增加，在左乙拉西坦片治疗组中，有 1.7% 患者的平均相对淋巴细胞计数显著增加，而安慰剂组 4% 的患者计数减少。

在儿童对照试验中，左乙拉西坦片治疗组 3% 的患者发生可能有临床意义的 WBC 值异常降低，而安慰剂组没有患者发生此事件，但两治疗组患者的中性粒细胞计数无明显差异，研究中没有患者因 WBC 或中性粒细胞计数降低而继发停药。

在儿童的认知和神经心理学安全性对照研究中，安慰剂组 2 例受试者（6.1%）和左乙拉西坦片治疗组 5 例受试者（8.6%）的嗜酸性粒细胞计数较高，且可能有临床意义（≥10% 或 $\geq 0.7 \times 10^9$/L）。

• 怀孕期间的癫痫控制

在整个孕期内，患者的生理变化可能使左乙拉西坦的血药浓度逐渐降低，该降低作用在孕晚期更明显，因此，推荐在怀孕期间对患者进行仔细监测并应在产后期继续密切监测，当怀孕期间患者的用药剂量发生变化时，监测尤为重要。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕妇

临床考虑：

妊娠期间的生理变化可能影响左乙拉西坦的浓度。在妊娠期间观察到左乙拉西坦血浆浓度下降。这种下降在妊娠晚期更为明显。剂量调整可能是必要的，以维持临床反应。

人类数据：

虽然现有的研究不能确定是否存在风险，但已发表的文献和妊娠登记处的数据并没有确定左乙拉西坦在妊娠期间的使用与重大出生缺陷或流产之间的关系。

动物数据：

妊娠期的大鼠在器官形成阶段口服给药剂量分别为 0、400、1200、或 3600mg/kg/日时，在高剂量组可见胚胎体重减轻和胎儿骨骼异常发生率增加。无证据显示母体毒性。对大鼠胚胎发育无不良影响的剂量为 1200mg/kg/ 日（约为人体表面积（mg/m^2） 3000 mg 的 MRHD 的 4 倍）。

妊娠期的兔子在器官形成阶段口服给药剂量分别为 0、200、600、或 1800mg/kg/ 日时，在中剂量组和高剂量组可见胚胎死亡和胎儿骨骼异常发生率增加，在高剂量组可见胎儿体重减轻和胎儿畸形发生率增加，与母体毒性有关。对兔子胚胎发育无不良影响的剂量为 200mg/kg/ 日（约与 MRHD 相当）。

雌性大鼠整个妊娠期和哺乳期口服给药剂量分别为 0、70、350、或 1800mg/kg/ 日时，在中剂量组和高剂量组可见胎儿骨骼异常发生率增加、胎儿体重减轻、后代发育迟缓，在高剂量组可见小狗死亡率增加和后代神经行为异常。无证据显示母体毒性。对大鼠产前和产后无不良影响的剂量为 70mg/kg/ 日（低于 MRHD）。

在妊娠后期和整个哺乳期给大鼠口服左乙拉西坦，剂量为 1800mg/kg/ 天，对发育和母性无不良影响。

分娩

尚不清楚左乙拉西坦缓释片对分娩的作用。

哺乳期妇女

左乙拉西坦可经人乳汁排泌，目前还没有关于左乙拉西坦缓释片对母乳喂养婴儿或对产奶量影响的数据。

应同时考虑母亲对药物的临床需求，母乳喂养对婴儿发育和健康的影响，以及任何药物和辅料对婴儿的潜在不良影响。

【儿童用药】

在成年和青少年服用左乙拉西坦缓释片的药代动力学结果和儿童服用左乙拉西坦片治疗对照研究的有效性和安全性结果的基础上，确定了左乙拉西坦对 12 岁及以上儿童患者的安全性和有效性【见不良反应和临床研究】。

一项为期 3 个月的随机、双盲、安慰剂对照研究评估了左乙拉西坦片辅助治疗对儿童神经认知和行为的影响，研究在 98 例 4-16 岁部分性癫痫发作控制不良的儿童患者中进行（左乙拉西坦片 N=64；安慰剂 N=34），左乙拉西坦片的目标剂量为 60mg/kg/日。Leiter-R 注意力和记忆力（AM）试验可对儿童的记忆力和注意力各方面进行评估。本研究采用 Leiter-R 注意力和记忆力（AM）试验测定了药物对神经认知功能的作用。虽然在该测试中，安慰剂组和左乙拉西坦治疗组患者结果较中位基线值变化无实质性差异，但该研究无法充分评估药物与安慰剂间的统计学非劣性。Achenbach 儿童行为量表（CBCL/6-18）是经验证用于评估儿童能力和行为 / 情感问题的标准化工具。在本研究中采用该量表进行评估，CBCL/6-18 的分析结果显示，在 8 项综合征评分中，左乙拉西坦治疗组儿童的攻击行为加重。

在幼年大鼠（从出生第 4 天至第 52 天给药）和犬（从出生第 3 周至第 7 周给药）的左乙拉西坦给药研究中，剂量高达 1800mg/kg/ 日（经 mg/m^2 计算，分别约为儿童最大推荐剂量 60mg/kg/ 日的 7 倍和 24 倍），药物没有潜在的年龄特异性毒性。

【老年用药】

在癫痫患者的对照试验中，老年受试者数不足，无法充分评估左乙拉西坦缓释片在这些患者中的有效性，预计左乙拉西坦缓释片在 65 岁及以上老年患者中的安全性与左乙拉西坦片临床研究中的安全性结果是相当的。

在左乙拉西坦片的临床研究中，有 347 例受试者的年龄在 65 岁及以上，研究结果显示，在年轻受试者和受试者中，左乙拉西坦片的安全性没有实质性差异。在癫痫患者的对照试验中，老年受试者数不足，无法充分评估左乙拉西坦片在这些患者中的有效性。

已知左乙拉西坦基本由肾脏排泄，因此该药物在肾功能损伤患者中的不良反应风险可能较大，由于老年患者更可能存在肾功能降低，因此在剂量选择时应谨慎，肾功能监测可能会起到帮助作用。

【药物相互作用】

体外代谢相互作用数据表明，左乙拉西坦不太可能发生药代动力学的“药物 - 药物”相互作用。

在治疗剂量范围内，左乙拉西坦及主要代谢产物（浓度高于 C_{max}）既不是人体肝脏细胞色素 P450、环氧化水解酶或 UDP- 葡萄苷酶的抑制剂，也不是他们的高亲和力底物。此外，左乙拉西坦也不影响丙戊酸在体外的葡萄糖醛酸化作用。

临床药代动力学研究（苯妥英、丙戊酸钠、华法林、地高辛、口服避孕药、丙磺舒）和癫痫患者安慰剂对照临床研究中的左乙拉西坦片药代动力学筛选评估了左乙拉西坦的潜在药代动力学相互作用，预期左乙拉西坦缓释片的药物相互作用潜力与左乙拉西坦片基本相同。

苯妥英

左乙拉西坦片（3000mg/ 日）对难治性癫痫患者的苯妥英药代动力学特性无影响，苯妥英也不影响左乙拉西坦的药代动力学。

丙戊酸钠

左乙拉西坦片（1500mg，每日两次）不改变健康受试者的丙戊酸钠药代动力学特性，受试者每日两次服用 500mg 丙戊酸钠后，也不改变左乙拉西坦的吸收速率或程度、血浆清除率或尿液排泄，对主要代谢产物 ucb L057 的暴露水平和排泄也没有影响。

其他抗癫痫药物

安慰剂对照临床研究通过评价左乙拉西坦和其他 AED 的血清浓度，评价了左乙拉西坦片与其他 AED（卡马西平、加巴喷丁、拉莫三嗪、苯巴比妥、苯妥英、扑米酮和丙戊酸钠）间的潜在药物相互作用，结果表明，左乙拉西坦不影响其他 AED 的血药浓度，这些 AED 对左乙拉西坦的药代动力学也没有影响。

口服避孕药

左乙拉西坦片（500mg，每日两次）不影响含 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的含量水平，表明左乙拉西坦不影响避孕药的功效。与这些口服避孕药联合用药时，左乙拉西坦的药代动力学也没有影响。

地高辛

服用左乙拉西坦片（1000mg，每日两次）不影响日剂量 0.25mg 地高辛的药代动力学和药效学（ECG）特性。与地高辛联合用药时，左乙拉西坦的药代动力学没有影响。

华法林

服用左乙拉西坦片（1000mg，每日两次）不影响 R 和 S 型华法林的药代动力学特性，凝血酶原时间不受左乙拉西坦的影响。与华法林联合用药时，左乙拉西坦的药代动力学没有影响。

丙磺舒

丙磺舒是一种肾小管分泌阻滞剂，每日 4 次服用 500mg 丙磺舒不改变每日两次服用 1000mg 左乙拉西坦的药代动力学，丙磺舒可使代谢产物 ucb L057 的 C^{ss}_{max} 近似加倍，但尿液中左乙拉西坦的排泄量不变，在丙磺舒存在时，ucb L057 的肾清除率降低 60%，这可能与 ucb L057 肾小管分泌的竞争性抑制作用有关。尚未研究左乙拉西坦片对丙磺舒的影响。

【药物过量】

• 人体急性药物过量的症状、体征和实验室检查结果

预期左乙拉西坦缓释片药物过量时的症状和体征与左乙拉西坦片相似。

在临床开发项目中，左乙拉西坦片的最大已知剂量为 6000mg/ 日，在临床试验的几例已知药物过量病例中，除嗜睡外，未观察到其他不良反应，在左乙拉西坦片的上市后使用中，还可见患者因药物过量出现嗜睡、躁动、攻击行为、意志消沉、呼吸抑制和昏迷。

• 药物过量的治疗

尚无左乙拉西坦缓释片药物过量的特效解毒剂，根据患者病情，应尝试通过呕吐或洗胃方法清除未吸收药物，还应采取常用的预防措施保持呼吸道通畅。适用的患者一般支持性疗法包括生命体征监测和临床状态观察，在治疗左乙拉西坦缓释片药物过量时，应与认证的毒物控制中心联系，获取最新的治疗信息。

• 血液透析

标准血液透析可使左乙拉西坦显著清除（4 小时内约清除 50%），发生药物过量时，应考虑采取血液透析，虽然在几例已知药物过量病例中未进行血液透析，但可根据患者的临床状态采用或在肾功能显著受损的患者中进行血液透析。

【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征。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 10μM 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。

对 QTc 间期的作用

左乙拉西坦缓释片对 QTc 延长的作用与左乙拉西坦速释片相同。在一项 52 名健康受试者参与的随机双盲、阳性对照（莫西沙星 400mg）和安慰剂对照的交叉试验中评估了左乙拉西坦速释片（剂量为 1000mg 或 5000mg）对 QTc 延长的作用。最大安慰剂调整、基线校正后的 QTc90% 置信区间的上限低于 10 毫秒。因此，该试验中没有具临床意义的 QTc 延长。

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（ucb L057）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 mg/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，左乙拉西坦在相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 mg/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 ≥600mg/kg/ 天（以 mg/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 mg/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 ≥350mg/kg/ 天（以 mg/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 mg/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 mg/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 mg/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 1800mg/kg/ 天 [以 mg/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 mg/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 mg/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 mg/m^2 计算，分别相当于 4~11 岁儿童和 12~17 岁青少年（体重 ≤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】

概述

左乙拉西坦缓释片的生物利用度与左乙拉西坦片类似。受试者单次服用 1000mg、2000mg 和 3000mg 左乙拉西坦缓释片后的药代动力学（AUC 和 C_{max}）与剂量成比例，左乙拉西坦缓释片的血浆半衰期约为 7 小时。

左乙拉西坦口服给药后几乎可被完全吸收，左乙拉西坦的药代动力学呈线性，并不随时间改变，个体间和个体内差异小。左乙拉西坦不与血浆蛋白显著结合（结合率 <10%），其分布容积与细胞内和细胞外水的体积接近。66% 的给药剂量以原形药物经肾脏排泄。左乙拉西坦的主要代谢途径（剂量的 24%）为乙酰胺基团的酶水解作用，不具有肝细胞色素 P450 依赖性，代谢物没有已知的药理活性且经肾脏排泄。在各项研究中，左乙拉西坦的血浆半衰期约为 6-8 小时，在老年患者（主要是由于肾清除率受损）和肾功能不全受试者体内的药物半衰期延长。

左乙拉西坦作为单一疗法或辅助疗法用于治疗部分发作性癫痫时的药代动力学相似。

吸收和分布

口服左乙拉西坦缓释片后，血药浓度约在 4 小时达峰，缓释片的血药浓度达峰时间约比普通片延长约 3 小时。

在空腹条件下，受试者每日一次、单次服用 2 片 500mg 左乙拉西坦缓释片后的 C_{max} 和药时曲线下面积（AUC）与每日两次、每次口服 1 片 500mg 左乙拉西坦片的 C_{max} 和 AUC 是相当的。多剂量服用左乙拉西坦缓释片后，药物的暴露水平（AUC_{0-24h}）与多次服用片后的暴露水平相似，与多剂量服用片相比，多剂量口服左乙拉西坦缓释片后，药物的 C_{max} 和 C_{min} 分别降低 17% 和 26%。在进食高脂肪、高卡路里早餐后服用左乙拉西坦缓释片，使药物的峰浓度升高，平均达峰时间延长，餐后给药时的平均达峰时间（T_{max}）延长 2 小时。

两片 750mg 左乙拉西坦缓释片与单剂量服用 3 片 500mg 左乙拉西坦缓释片具有生物等效性。

代谢

左乙拉西坦在人体中未广泛代谢，主要代谢途径为乙酰胺基团的酶水解作用，代谢生成羧酸代谢产物 ucb L057（剂量的 24%），且不依赖于肝脏细胞色素 P450 酶。左乙拉西坦的主要代谢产物在动物惊厥模型中无效，两种次要代谢产物为 2- 氧代 - 吡咯烷环的羟基化产物（剂量的 2%）和 2- 氧代 - 吡咯烷环 5 位的开环产物（剂量的 1%），左乙拉西坦及其主要代谢产物均不发生对映体相互转换。

消除

在成年受试者中，左乙拉西坦的血浆半衰期为 7±1 小时且不受剂量或重复给药的影响。体循环中的左乙拉西坦以原形药经肾脏排泄，占给药剂量的 66%，体内总清除率为 0.96mL/min/kg，肾清除率为 0.6mL/min/kg，肾小球滤过及随后的部分肾小管重吸收为药物排泄机制。代谢产物 ucb L057 通过肾小球滤过和肾小管主动分泌排泄，肾清除率为 4mL/min/kg。左乙拉西坦的消除与肌酐清除率有关，在肾功能不全患者体内，左乙拉西坦的清除率降低。

特殊人群的药代动力学

老年患者

目前，尚未有足够的数据来阐明左乙拉西坦缓释片在老年人群的药动学特征。

在 16 例肌酐清除率为 30-74mL/min 的老年受试者（61-88 岁）中评价了左乙拉西坦片的药代动力学，老年受试者在 10 天内每日两次口服左乙拉西坦后的体内清除率降低 38%，半衰期比健康成年受试者延长 2.5 小时，这很可能是由受试者的肾功能降低引起。

儿童患者

一项开放标签、多中心、两臂平行组的临床研究评价了左乙拉西坦缓释片在儿童（13-16 岁）和成年（18-55 岁）癫痫患者中的药代动力学。研究中，12 例儿童患者和 13 例成年患者最少在 4 天内、最多在 7 天内接受每日一次口服左乙拉西坦缓释片（1000mg-3000mg）治疗，结果显示，经剂量校正后，儿童患者和成年患者的稳态时的暴露量参数（C_{max} 和 AUC）是相似的。

孕妇

怀孕期间，左乙拉西坦缓释片的浓度可能降低。

性别

女性（N=12）服用左乙拉西坦缓释片后，C_{max} 和 AUC 分别比男性（N=12）高 21-30% 和 8-18%，但经体重校正后，男性和女性清除率是相当的。

种族

左乙拉西坦缓释片或左乙拉西坦片均未进行正式的种族药代动力学研究，但是，白种人（N=12）和亚洲人（N=12）的交叉研究比较显示，左乙拉西坦片在两个人种之间的药代动力学是相当的。由于左乙拉西坦主要经肾脏排泄，而肌酐清除率没有重大的人种差异，因此，预计种族不会引起左乙拉西坦产生药代动力学差异。

肾功能不全

在临床研究中，尚未评估左乙拉西坦缓释片在肾功能不全患者中的有效性，但是，预期左乙拉西坦缓释片对患者的治疗作用将与左乙拉西坦片临床研究中的作用相似。在进行透析的终末期肾病患者中，建议服用左乙拉西坦片代替左乙拉西坦缓释片。

试验研究了左乙拉西坦片在肾功能程度不同患者中的代谢情况。在轻度肾功能不全患者中（CLcr = 50-80mL/min），左乙拉西坦的体内总清除率降低 40%，在中度肾功能不全患者中（CLcr = 30-50mL/min）的体内总清除率降低 50%，在重度肾功能不全组（CLcr <30mL/min）中降低 60%，左乙拉西坦的清除率与肌酐清除率有关。

在无尿（终末期肾病）患者中，左乙拉西坦的体内总清除率比正常受试者（CLcr >80mL/min）降低 70%，在 4 小时标准血液透析过程中，体内约有 50% 的左乙拉西坦被去除。见【用法用量】。

肝功能损伤

在轻度（Child-Pugh A 级）至中度（Child-Pugh B 级）肝功能损伤患者中，左乙拉西坦的药代动力学不变，在重度肝功能损伤（Child-Pugh C 级）患者中，左乙拉西坦的体内总清除率约为正常受试者的 50%，但大部分降低由肾清除率降低引起。肝功能损伤患者服用左乙拉西坦时无需调整剂量。

【贮藏】

25℃以下密封保存。

【包装】

口服固体药用聚乙烯瓶

0.5g：20 片 / 瓶，1 瓶 / 盒；30 片 / 瓶，1 瓶 / 盒；60 片 / 瓶，1 瓶 / 盒；

0.75g：10 片 / 瓶，1 瓶 / 盒；20 片 / 瓶，1 瓶 / 盒；30 片 / 瓶，1 瓶 / 盒；60 片 / 瓶，1 瓶 / 盒。

【有效期】

24 个月。

【执行标准】

YBH01532020

【批准文号】

0.5g：国药准字 H20203226

0.75g：国药准字 H20203227

【上市许可持有人】

企业名称：浙江华海药业股份有限公司
地　　址：浙江省临海市汛桥
邮政编码：317024
电话号码：0576-85010288
传真号码：0576-85016013
网　　址：www.huahaipharm.com

【生产企业】

企业名称：浙江华海药业股份有限公司
生产地址：浙江省临海市汛桥
邮政编码：317024
电话号码：0576-85010288
传真号码：0576-85016013
网　　址：www.huahaipharm.com

202645-02