

【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周到每周减少500mg，每日2次；体重低于50kg的儿童和青少年：每2周到每次减少不超过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。对于严重肾功能损伤的患者，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。建议出现明显乏力、发热、反流感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/或者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/或者自杀意念的症状及行为时，患者（及患者的护理人员）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未知。

电解质

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。

低温下的使用

本品在转移后应立即使用，除非本品转移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℃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械，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】

育龄期女性

应向育龄期女性提供专家建议。如果女性计划怀孕，应对左乙拉西坦治疗进行评估。与所有抗癫痫药物一样，应避免突然停用左乙拉西坦，因为此举可能导致突发性癫痫发作，可能对女性和未出生胎儿产生严重后果。应首选单药治疗，因为多种抗癫痫药物（AED）合用引起先天性畸形的风险高于单药治疗，具体取决于相关抗癫痫药物。

妊娠

大量关于妊娠女性接受左乙拉西坦单药治疗的上市后数据（超过1800例，其中超过1500例暴露发生于孕早期）并未指出严重先天畸形的风险增加。在暴露于本品单药治疗的宫内胎儿神经发育方面可获得有限的证据。但是，目前流行病学研究（针对大约100例胎儿）并未显示神经进行性疾病的风险增加或延迟。

如果在妊娠期间停用左乙拉西坦，则可能在妊娠期间使用左乙拉西坦。在此类病例中，建议使用最低有效剂量。

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50%）。应确保给予服用左乙拉西坦的孕妇适当的临床指导。

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。若在哺乳期间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

动物试验中未观察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。

【老年患者】见【用法用量】。

【药物相互作用】

其它抗癫痫药物

成人上市前临床研究表明使用本品并不影响其他已有抗癫痫药物的血清浓度（苯妥英、卡马西平、丙戊酸、苯巴比妥、拉莫三唑、加巴喷丁、扑米酮）；而且这些抗癫痫药物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清浓度。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。

西罗硝

有报道显示，西罗硝（胃小管分泌阻滞剂）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，其他通过胃小管主动分泌的药物也可能减少该代谢物的肾脏清除。目前尚无左乙拉西坦对西罗硝影响的报告。同时，左乙拉西坦对其他通过胃小管主动分泌的药物，如多潘立酮、吗啡、哌替啶、甲氧苄啶的研究，也尚未知。

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，并不影响地高辛和法华林药代动力学特征；凝血酶原时间无改变；与地高辛、口服避孕药或法华林的合并应用，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，应采取呕吐或洗胃促胃排空。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、透析排率；左乙拉西坦60%，主要代谢物74%。

【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。左乙拉西坦对电刺激或多种致痫剂原最大刺激诱导的单纯癫痫发作无抑制作用，但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性的全身性发作现象起保护作用。这两种化学致痫剂原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阵模型的大脑皮层过程和点阵状均具有抑制作用。这些动物模型对人体特定类型癫痫的预后价值尚不明确。

体外、体内试验显示，左乙拉西坦可抑制海马癫痫样突发电位，而对正常的神经兴奋性无影响，提示左乙拉西坦可能选择性地抑制癫痫样突发电位同步化和癫痫发作的传播。

左乙拉西坦在浓度低至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，不直接氧化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，并可部分抑制神经无细胞膜N-型钙电流。

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，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速外排（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的亲和力和存在强相关性，该亲和力和亲和力与抗发作活性相关。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（ubL057）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/m²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给予左乙拉西坦，剂量为3600mg/kg/天（以mg/m²计算相当于MRHD的12倍）时，可见胎仔体重降低和胎仔骨骼发育发生率增加，发育毒性的无影响剂量为1200mg/kg/天，该试验中未见母体毒性。妊娠大鼠在器官形成期给药，剂量≥600mg/kg/天（以mg/m²计算相当于MRHD的4倍）时，可见胎死-胎仔死亡率增加和胎仔颅骨畸形发生率增加；剂量为1800mg/kg/天（以mg/m²计算相当于MRHD的6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。

雄性大鼠在妊娠前和哺乳期期间给予左乙拉西坦，在剂量≥3600mg/kg/天（以mg/m²计算相当于MRHD）时，可见胎仔颅骨畸形发生率增加，出生前和出生后生长迟缓。在剂量为1800mg/kg/天（以mg/m²计算相当于MRHD的6倍）时，可见胎死-胎仔死亡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/m²计算相当于MRHD的0.24倍），未见明显的母体毒性。大鼠在妊娠前三期整个哺乳期给予左乙拉西坦，剂量达1800mg/kg/天（以mg/m²计算相当于MRHD的6倍），未见对发育和母体的不良影响。

致毒性

大鼠肺毒性法给予左乙拉西坦104周，剂量为50、300和1800mg/kg/天[以mg/m²或暴露量（AUC）计算，高剂量相当于MRHD的6倍]，未见致毒性。小鼠肺毒性法给予左乙拉西坦80周，剂量为60、240、960mg/kg/天（以mg/m²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，剂量化以mg/m²计算相当于MRHD的5倍），未见致毒性。

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/m²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

口服剂型具有较快吸收和较高的生物利用度（接近100%），静脉注射45分钟和口服给药具有生物等效性。静脉注射和口服两种给药途径均具有相似的药代动力学，两种途径C_{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，静脉注射15分钟与口服给药具有生物等效性，与口服给药观察的安全性相似。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分钟静脉注射的结果。前述时间影响C_{max}，但不影响AUC。预测15分钟静脉注射的C_{max}较高，是口服剂的1.6倍。

国外临床试验中，对剂量最高达4000mg左乙拉西坦溶解在0.9%生理盐水100ml中静脉注射15分钟，和剂量达2500mg溶解在0.9%生理盐水100ml中静脉注射5分钟进行了对比，左乙拉西坦药代动力学与安全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。静脉注射给药每2日，每次1500mg，连续给药5天的研究，证实本品药代动力学呈线性。

本品没有性、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分钟注射左乙拉西坦1500mg后，血清浓度峰值（C_{max}）为51±19μg/ml（算术平均值±标准差）。

24名中国健康受试者单剂量静脉45分钟注射左乙拉西坦1500mg后，血清浓度峰值（C_{max}）为65±9μg/ml（算术平均值±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0.5-0.7L/kg，接近人体总体量。

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基团的酶水解（给药剂量的24%）。主要代谢产物ubL057，并不经肝脏细胞色素P450同工酶途径。体内许多组织，包括细胞均存在乙酰基团水解酶。代谢产物ubL057无药理活性。

两个次要代谢途径也已确定，一个是吡咯烷酮环的羧基化（占给药剂量的1.6%），另一个是吡咯烷酮环的开裂（占给药剂量的0.9%）。其他不能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、2C6、2E1和A2），葡萄糖醛基转移酶（UGT1A6和UGT1A1）和环氧化物水合酶的活性。此外，体外试验表明左乙拉西坦不影响西罗硝的葡萄糖苷化。对于培养的人肝细胞，左乙拉西坦对CYP1A2、SULT1E1或UGT1A1无影响或只有微小影响。左乙拉西坦能降低的CYP2B6和CYP3A4酶诱导作用。体外研究和体内口服避孕药、地高辛等法华林交互作用研究均表明无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。

清除

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

药物主要经尿排泄，约为给药剂量的96%（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排泄率分别为给药剂量的66%和24%。左乙拉西坦和ubL057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，而其代谢产物则为肾小管主动分泌排泄肾小球滤过排泄。左乙拉西坦的清除率和肾脏的清除率相关。

老年患者

老年患者的左乙拉西坦半衰期约延长40%（10-11小时）。这与其肾功能可能下降有关。

肾功能损伤患者

在肾功能损伤患者中，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应根据肌酐清除率调整每日维持剂量。对于晚期肾功能不全的老年患者，透析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，左乙拉西坦的清除比例为51%。

肝肾功能损伤患者

在轻、中度肝肾功能损伤患者中，左乙拉西坦的清除率没有相应变化。在大部分严重肝肾功能损伤患者中左乙拉西坦的清除率减少超过50%，其原因可能为伴随肾功能损伤。

儿童（4-16岁）

基于国外左乙拉西坦注射液溶液有关安全性和药代动力学的研究，4-16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）左乙拉西坦剂量给（20mg/kg）的血浆半衰期为6.0小时，其表现清除率（体重校正后）的比成人患者高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，表现清除率约为1.1ml/min/kg。

贮 藏

不超过30℃密封保存。

包 装

中瓶琥珀玻璃安瓿，5支/盒。

【有效期】24个月

【执行标准】药品注册标准编号YBH07762021

【批准文号】国药准字H20131669

【药品上市许可持有人】

名称：宏冠生物药业有限公司

注册地址：浙江省嘉兴市桐乡市桐乡经济开发区高新西一路518号

邮政编码：314500

电话号码：0573-89133218

传真号码：0573-89133199

网 址：www.hg-pharma.com

【生产企业】

企业名称：浙江震元制药有限公司

生产地址：绍兴市越东北路61号

邮政编码：312071

电话号码：0575-88173905

传真号码：0575-85158960

网 址：www.zypharm.com