



核准日期: 2022年03月29日 修改日期:
修改日期: 2022年10月18日
修改日期: 2023年12月28日

护佑 扬子江® 舒优平®



HaiJing

左乙拉西坦片说明书

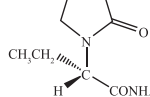
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称: 左乙拉西坦片
汉语拼音: Zuoyilaxitan Pian
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: $C_7H_{14}N_2O_2$
分子量: 170.21

辅料: 玉米淀粉、羟丙纤维素、胶态二氧化硅、聚乙烯醇 6000、滑石粉、硬脂酸镁、薄膜包衣预混剂(胃溶型)

【性状】

本品为黄色椭圆形薄膜包衣片, 片剂的单面有刻痕, 除去包衣后显白色或类白色。

【适应症】

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

用于成人及 16 岁以上青少年癫痫患者全面性强直阵挛发作的加用治疗。

【规格】

(1) 0.25g (2) 0.5g

【用法用量】

给药途径: 口服。需以适量的水吞服, 服用不受进食影响。口服给药后, 可能会有左乙拉西坦的苦味。

【给药方法和剂量】

成人(≥ 18 岁)和青少年(12岁~17岁) 体重 ≥ 50 kg
起始治疗剂量为 500mg/次, 每日 2 次。

根据临床疗效及耐受性, 每日剂量可增加至每次 1500mg, 每日 2 次。剂量的变化应每 2~4 周增加或减少 500mg/次, 每日 2 次。

【老年人】

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 ≤ 50 kg
起始治疗剂量是 10mg/kg, 每日 2 次。

根据临床疗效及耐受性, 剂量可以增加至 30mg/kg, 每日 2 次。剂量变化应以每两周增加或减少 10mg/kg, 每日 2 次。应尽量使用最低有效剂量。

儿童和青少年体重 ≥ 50 kg, 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 2 次	最大剂量: 30mg/kg, 每日 2 次
15kg	每次 150mg, 每日 2 次	每次 450mg, 每日 2 次
20kg	每次 200mg, 每日 2 次	每次 600mg, 每日 2 次
25kg	每次 250mg, 每日 2 次	每次 750mg, 每日 2 次
50kg 起	每次 500mg, 每日 2 次	每次 1500mg, 每日 2 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, 按表中不同肌酐清除率 (CLcr)ml/min(测出血清肌酐按下述公式计算) 调整剂量。

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

CLcr 根据人体体表面积 (BSA) 进行调整:

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

CLcr 根据人体体表面积 (BSA) 进行调整:

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

病人组	肌酐清除率 (ml/min/1.73m ²)	剂量和服用次数
正常病人	≥ 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 ⁽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 CLcr(ml/min/1.73m²) 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:

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

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)

针对儿童和体重 < 50 kg 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/分钟/1.73m ²)	剂量和服用次数 ⁽¹⁾
		儿童和体重 ≤ 50 kg 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 1 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 以下的患者。

(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。严重肝病的病人, 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/1.73m², 日剂量应减半。

【不良反应】

部分性发作的加用治疗
成人临床研究汇总的安全性数据表明, 左乙拉西坦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。没有证据表明剂量-反应的关系, 随时间的推移, 中枢神经系统相关的不良反应发生率和严重程度会降低。

部分性发作的癫痫儿童患者(4~16 岁) 临床研究表明, 左乙拉西坦组和安慰剂组产生不良反应的发生率分别为 55.4% 和 40.2%。左乙拉西坦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、故意、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

安全性儿童和成人一致, 只是行为和神经方面不良反应发生率较成人高(儿童 38.6%, 成人 18.6%), 但是儿童发生不良反应的相对风险度与成人相似。

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。

全面性强直阵挛发作的加用治疗
在中国-日本安慰剂对照研究(16 岁及以上) 和日本长期随访研究中, 安全性分析集的 218 例成人受试者中出现不良反应的受试者有 46 例(21.1%)。总体上, 最常见的不良反应包括嗜睡(4.6%) 和上呼吸道感染(1.8%)。除此之外, 与异常实验室变化相关的不良反应包括蛋白尿(4.1%)、血小板计数下降(2.3%) 和中性粒细胞计数下降(1.8%)。

安全性特征总结
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(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
常见: 乏力/疲劳。

神经系统异常
非常常见: 嗜睡、头痛;
常见: 惊厥、头晕、震颤、平衡失调;
不常见: 健忘、协调功能失常/共济失调、注意力障碍、记忆力损害;

罕见: 运动过度、脑病;
未知(上市后经验): 感觉异常、舞蹈手足徐动症、运动障碍、昏睡、步态障碍。

精神异常
常见: 攻击性、抑郁、敌意、失眠、神经质、易激惹;
不常见: 情绪不稳/心情波动、激越;

罕见: 人格改变、思维异常。
未知(上市后经验): 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、谵妄。

胃肠道异常
常见: 腹痛、腹泻、消化不良、恶心、呕吐;
未知(上市后经验): 胰腺炎。

肝胆管系统异常
未知(上市后经验): 肝功能衰竭、肝炎。

肾和泌尿系统异常
未知(上市后经验): 急性肾损伤。

代谢和营养异常
常见: 厌食。
不常见: 体重增加。

与托吡酯合用时, 厌食的风险较高。
罕见: 低钠血症。

检测指标异常
未知(上市后经验): 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
不常见: 复视、视物模糊。

肌肉骨骼和结缔组织异常
不常见: 肌痛;
未知(上市后经验): 肌无力、横纹肌溶解及肌酸磷酸激酶增高。

损伤、中毒及操作并发症
不常见: 受伤。

感染和传染
非常常见: 鼻咽炎;
罕见: 感染。

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;
不常见: 湿疹、瘙痒;

未知(上市后经验): 中毒性表皮坏死溶解、Stevens-Johnson 综合征、多形性红斑、脱发症、血管性水肿。

一些发生脱发的患者, 观察到停用左乙拉西坦后有自行恢复的案例。

血液系统和淋巴系统异常变化
不常见: 血小板减少;

未知(上市后经验): 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
未知(上市后经验): 药物反应伴嗜酸性粒细胞增多和全身性症状(DRESS), 过敏反应。

【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, 如需停止服用左乙拉西坦, 建议逐渐停药。(例如: 成人和体重 50kg 或以上的青少年每隔 2~4 周, 每次减少 500mg, 每日 2 次; 体重 < 50 kg 的儿童和青少年应每隔 2 周, 每次减少 10mg/kg, 每日 2 次)。

血细胞计数
左乙拉西坦给药后, 曾被描述过与之有关的血细胞计数下降(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)。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。

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(及患者的护理人员) 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
左乙拉西坦对驾驶和操作机器的能力有轻度或中度的影响。由于个体敏感性差异, 在治疗初始阶段或者剂量增加后, 有些患者可能会出现嗜睡或者其他中枢神经症状。因而, 对于这些患者, 如果进行技巧性操作时, 如驾驶汽车、操作机械, 建议给予警示。在确定患者从事这些活动的的能力不受影响之前, 不建议患者驾驶汽车或操作机械。

【孕妇及哺乳期妇女用药】
有生育能力的女性
对于有生育能力的女性, 应给予专家意见。当一名妇女计划怀孕时, 应评估左乙拉西坦治疗。与所有抗癫痫药一样, 应避免突然停用左乙拉西坦, 因为这可能导致突发性癫痫发作, 可能对孕妇和未出生的胎儿产生严重的后果。在可能的情况下, 应首选单药治疗, 因为多种抗癫痫药(AED) 治疗的先天性畸形风险可能高于单药治疗, 这取决于相关抗癫痫药。

孕妇
大量妊娠期妇女暴露于左乙拉西坦单药治疗的上市后数据(超过 1800 名, 其中超过 1500 名暴露于妊娠早期) 未提示严重先天畸形风险显著增加。关于宫内暴露于左乙拉西坦单药治



护佑 扬子江® 舒优平®



Hailong

左乙拉西坦片说明书

疗的儿童出生后其神经发育状况只有有限的证据。然而，目前的流行病学研究(针对大约100名儿童)并未提示神经发育障碍或延迟风险。必须经过仔细评估认为是临床需要后，左乙拉西坦可在怀孕期间使用。在这种情况下，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%)。应确保给予服用左乙拉西坦的孕妇适当的临床指导。

哺乳
左乙拉西坦可以从乳汁中分泌，所以，不建议病人在服药同时哺乳。若在哺乳期间左乙拉西坦治疗是必须的，则需权衡该治疗的获益/风险与哺乳的重要性。

生育能力
动物研究表明左乙拉西坦对生育能力无影响。但尚无临床研究资料，对人类生育能力的潜在风险不详。

【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、环氧水解酶或尿苷二磷酸-葡萄糖苷的抑制剂，也不是它们具有高亲和力的底物。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左乙拉西坦的药代动力学特性。

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。

对安慰剂对照临床试验获得的左乙拉西坦和其他抗癫痫药物(卡马西平、加巴喷丁、拉莫三唑、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清浓度。这些常用的抗癫痫药物也不影响左乙拉西坦药代动力学特性。

儿童病人抗癫痫药物的作用

同时服用酶诱导型抗癫痫药，左乙拉西坦体内表现总清除率增加约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、托吡酯或拉莫三唑的血浆药物浓度。

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，表明左乙拉西坦不影响避孕药的药效。应用口服避孕药，并不影响左乙拉西坦的药代学特性。

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，并不影响左乙拉西坦的药代学特性。

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，并不影响左乙拉西坦的药代学特性。

丙磺舒

丙磺舒(500mg 每日4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。目前尚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、磺胺药和甲氧氯吩)，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%，主要代谢产物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电压门控的钠离子通道或T_v-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的N_v-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的亲合力存在强弱次序，该亲合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(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/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利影响。

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。妊娠大鼠在器官发生期经口给予左乙拉西坦，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。妊娠兔在器官发生期给药，剂量≥600mg/kg/天(以mg/m²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/m²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/m²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/m²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/m²计算相当于MRHD的0.2倍)，未见明显的母体毒性。大鼠在妊娠晚期和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/m²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/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，该剂量以mg/m²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)经口给予左乙拉西坦剂量达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】

左乙拉西坦是极易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。左乙拉西坦没有性别、种族差异性和生理周期变异。左乙拉西坦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测。

成人及儿童患者的唾液和血药浓度显示有显著的相关性(服用左乙拉西坦片剂或左乙拉西坦液体剂4小时后，唾液/血液药物浓度比是1-1.7)。

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。单次1000mg及1000mg 每日2次重复给药后，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，接近身体总水量。

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化(给药剂量的24%)。主要代谢产物ucb L057，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氨基水合物。代谢产物ucb L057无药理学活性。

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)葡萄糖糖转移酶(UGT1*6, UGT1*1和UGT[p16.2])和环氧化物羟化酶活性。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，左乙拉西坦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/分钟/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/分钟/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清除。左乙拉西坦的清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)。这与肾功能下降有关。

儿童(4-12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)。其表现清除率(体重调节后)约比癫痫成人高30%。

儿童(4-12岁)重复口服(20-60mg/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呈线性，并与剂量成比例增加。清除半衰期为5小时，表现体内清除率约为1.1ml/分钟/kg。

婴儿和幼儿(1个月-4岁)

单剂量给予10%口服溶液量(20mg/kg)后，儿童患者(1个月-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)，婴幼儿的表现体内清除率(1.5ml/分钟/kg)快于成人(0.96ml/分钟/kg)。

主要代谢产物UCBL057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，透析间期和透析期内，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】

室温贮藏。

请将本品放在儿童不能接触的地方。

【包装】

药用铝箔和聚酯膜/铝/聚氯乙烯冷冲压成型固体药用复合硬片(双铝泡罩)包装
(1) 0.25g: 8片/板，4板/盒；
(2) 0.5g: 8片/板，4板/盒。

【有效期】

36个月。

【执行标准】

国家药品监督管理局药品注册标准 YBH02882022

【批准文号】

(1) 0.25g: 国药准字 H20223194

(2) 0.5g: 国药准字 H20223193

【药品上市许可持有人】

名称：扬子江药业集团南京海陵药业有限公司

注册地址：南京市栖霞区仙林大道9号

邮政编码：210049

电话号码：400-988-1999

传真号码：(025) 84351897

网址：www.hailingyy.com

【生产企业】

企业名称：扬子江药业集团南京海陵药业有限公司

生产地址：南京市栖霞区仙林大道9号

邮政编码：210049

电话号码：400-988-1999

传真号码：(025) 84351897

网址：www.hailingyy.com