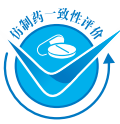


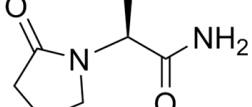
核准日期：2022年03月29日
修改日期：2022年04月27日
修改日期：2022年06月07日

## 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师指导下使用（00版）



**【药品名称】**
通用名称：左乙拉西坦注射用浓溶液
英文名称：Levetiracetam Concentrated Solution for Injection
汉语拼音：Zuoyilaxitan Zhushheyongnongrongye
**【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<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】**
左乙拉西坦起始治疗可以采用静脉给药或者口服给药。口服静脉给药可以直接转换，无需逐步增加或减少药物剂量，每日总剂量和给药次数维持不变。本品只可静脉给药。给药时，需将推荐剂量的浓溶液稀释在100ml稀释剂中，再进行15分钟的静脉输注。稀释剂可以是下列之一：
•0.9%氯化钠注射液
•乳酸钠林格注射液
•5%葡萄糖注射液
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。根据临床效果和耐受性，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。根据临床效果和耐受性，剂量可以增加至30mg/kg，每日2次。 剂量变化应以每周增加或减少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

<b>体重</b>	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>2)</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>3)</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。

<sup>3)</sup> 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。**
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调整日服用剂量。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：

C

l

c
r


=



72
×

血
清
肌
酐
值

(
m
g
/
d
l
)




(
女
性
,
×
0.85
)


{\displaystyle Clcr={\frac {72\times 血清肌酐值（mg/dl）}{(女性,×0.85)}}}

Clcr根据人体表面积BSA进行调整：

C

l

c
r

(
m
l
/
m
i
n
)


=



C

l

c
r

(
m
l
/
m
i
n
)



1.73

m

2




患者

B

S

A

(

m

2

)



{\displaystyle Clc{r（ml/min/1.73m^{2}}={\frac {Clcr（ml/min）}{患者BSA（m^{2}})}}

患者组	肌酐清除率 (ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) <sup>a</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>b)</sup>	—	500—1000mg，每日1次 <sup>c)</sup>

<sup>a)</sup> 服用第一天推荐负荷剂量为左乙拉西坦750mg。
<sup>b)</sup> 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Clcƒ 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：

<b>患者组</b>	<b>肌酐清除率 (ml/min/1.73m<sup>2</sup>)<sup>a</sup></b>	<b>剂量和服用次数</b>
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—20mg/kg (0.10—0.20ml/kg) ，每日2次
中度异常	30-49	每次5—15mg/kg (0.05—0.15ml/kg) ，每日2次
严重异常	<30	每次5—10mg/kg (0.05—0.10ml/kg) ，每日2次
正在进行透析的晚期肾病患者 <sup>b)</sup>	—	10—20mg/kg (0.10—0.20ml/kg) ，每日1次 <sup>c)</sup>

<sup>a)</sup> 服用第一天推荐负荷剂量为左乙拉西坦15mg/kg (0.15ml/kg) 。
<sup>b)</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内外进行了静默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鼻咽炎、困倦、头痛、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剂量关系，但随时间的推移，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、故意、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。针对符合家人群Leiter-N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I）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
精神科类 疾病		抑郁、故意/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/情绪波动、激越	自杀、人格障碍、思维异常、谵妄
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、步态障碍、脑病 <sup>1)</sup> 、癫痫发作加重
眼部异常			复视、视物模糊	
耳及迷路系统异常			眩晕	
心脏疾病				心电图QT间期延长
呼吸系统、胸及纵隔异常			咳嗽	
消化系统 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、皮疹	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	横纹肌溶解及肌酸磷酸激酶增高 <sup>2)</sup>
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	

<sup>1)</sup>日本患者的患病率显著高于非日本患者。
<sup>2)</sup>腹痛一般出现在治疗初期(几天或者几个月内)，可逆,停药后可消除。

**【禁忌】**
对左乙拉西坦过敏或者对吡咯烷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，一般在治疗开始时。 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/或有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。

**异常和攻击性性行为**
左乙拉西坦可能引起精神病症状和行为异常，包括易激惹和攻击性。 对接受左乙拉西坦治疗的患者，应监测其是否出现重要情绪和/或性格变化的精神疾病症状。 如果出现这种症状，应考虑调整治疗方案或逐渐停止用药。

如果考虑停药，请参考上述停药注意事项。
**儿童患者**
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2.5mmoI（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且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。
**对驾驶和对机械的影响**
左乙拉西坦对驾驶机动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机动车,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,如驾驶机动车或者操作机械,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】**
**育龄妇女性**
应向育龄妇女提供专家建议。 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) 合用引起先天畸形的风险高于单药治疗,具体取决于相关抗癫痫药。
**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仅获得有限的证据。 但是,目前流行病学研究(针对大约100例胎/L) 并未显示神经

进行性疾病的风险增加或延迟。

如果在细致评估后认为临床上需要,则可在妊娠期使用左乙拉西坦。 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。在妊娠期前,左乙拉西坦浓度的降低更明显（最高可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。

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】**

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。

**【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药浓度（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诱导酶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。

**西咪替丁**
有报道显示,丙磺舒(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排泌的药物,如非甾体抗炎药、磺胺药、甲氧氟呤的影响,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

**【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,应采取催吐或洗胃胃胃排空。 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%。

**【药理毒理】**
**药理作用**
左乙拉西坦是吡咯烷衍生物。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原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成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。 体外试验显示左乙西坦对神经元电压门控的钾离子通道或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I电流的负向调节子活性,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细胞体外染色体体交换试验、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mg/m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<sup>2</sup>计算相当于MRHD的12倍） 时,可见胎儿体重降低和胎骨畸形发生率增加,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<sup>2</sup>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<sup>2</sup>计算相当于MRHD的12倍) 时,可见胎儿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经口给予左乙拉西坦,在剂量为≥350mg/kg/天（以mg/m<sup>2</sup>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<sup>2</sup>计算相当于MRH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<sup>2</sup>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<sup>2</sup>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**
大鼠摄食法给予左乙拉西坦104周,剂量为50、 300和1800mg/kg/天(以mg/m<sup>2</sup>或暴露量(AUC) 计算,高剂量相当于MRHD的9倍),未见致毒性。 小鼠摄食法给予左乙拉西坦80周,剂量为60、240、960mg/kg/天(以mg/m<sup>2</sup>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<sup>2</sup>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1800mg/kg/日[以mg/m<sup>2</sup>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60 mg/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<sub>max</sub>、 AUC相当,总体清除率、分布容积、半衰期相似。

国外健康和人和癫痫I类进行的临床试验显示,静脉输注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1500mg15分钟静脉输注的结果。 输注时间影响C<sub>max</sub>,但不影响AUC。 预测15分钟静脉输注的C<sub>max</sub>较高,是口服的1.6倍。

国外临床试验中,对剂量最高达4000mg左乙拉西坦释存在0.9%生理盐水100ml中静脉输注15分钟,和剂量达2500mg释存在0.9%生理盐水100ml中静脉输注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。 静脉输注给药每日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默15分钟灌注左乙拉西坦1500mg后,血药浓度峰值（C<sub>max</sub>） 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默15分钟灌注左乙拉西坦1500mg后,血药浓度峰值（C<sub>max</sub>） 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白蛋白结合（结合率<10%）。分布容积为0.5-0.7L/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基团的酶水解（给药剂量的24%）。主要代谢物ucbl057,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基团水解物。 代谢产物ucbl057无药理活性。

两个次要代谢途径也已经确定,一个是吡咯烷环的羟基化（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人体转换。

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, SULT1E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、 地高辛及华法林文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文互作用,反之亦然。

**清除**

成人血浆半衰期：7±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0.96ml/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排泄率分别为给药剂量的66%和24%。

左乙拉西坦和ucbl057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,而其主要代谢产物则为肾小管主动排泌伴肾小球滤过排泄。 左乙拉西坦的清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老年患者,透析间期和透析前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约为51%。

**肝功能损伤患者**
在轻、中重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)**
基于国内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相当。

癫痫患儿(6-12岁) 左乙拉西坦单剂量的药(20mg/kg) 的血浆半衰期为6.0小时,其表现清除率(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,表现清除率约为1.1ml/min/kg。

**【贮藏】**

不超过30℃密闭保存。

**【包装】**

中硼硅玻璃管制注射剂瓶、注射用氯化丁基橡胶塞(氧化)、抗生瓶用铝塑组合盖包装,10瓶/盒。

**【有效期】**

24个月

**【执行标准】**

YBH03012022

**【批准文号】**

国药准字H20223181

**【药品上市许可持有人】**
名称： 四川汇宇制药股份有限公司
注册地址：四川省内江市市中区汉阳路333号3幢
邮政编码：641000
电话号码：028-86021875； 0832-8808022（药物警戒）
传真号码：0832-8808111
网址： http://www.huiyupharma.com
**【生产企业】**

企业名称：四川汇宇制药股份有限公司
生产地址：四川省内江市市中区汉阳路333号3幢
邮政编码：641000
电话号码：0832-86021875； 0832-8808022（药物警戒）
传真号码：0832-8808111
网址： http://www.huiyupharma.com

<b>设计参数面板</b>	<b>包装类型:</b> 说明书	<b>设计日期:</b> 29-03-2022	<b>内控码:</b>
	<b>当前版本:</b> 00版	<b>纸张重量:</b> 40gsm	<b>使用颜色:</b> PMS1K100 PMS2C100M40 <span style="color: black;">■</span> <span style="color: blue;">■</span> PMS3C80 <span style="color: red;">■</span>
<b>产品名称:</b> 左乙拉西坦注射用浓溶液	<b>国家:</b> 中国	<b>字号:</b> 7Pt	
<b>客户名称:</b> 四川汇宇制药有限公司	<b>尺寸:</b> 240*480	<b>字体:</b> 思源黑体(常规)/思源黑体(粗体)/Airal	<b>注:</b> 非汇宇场地包装需确认说明书是否折疊