

• 感染：受感染，鼻咽炎。
• 呼吸：受感染，胸膈障礙。
• 常見：咳嗽增加。
• 皮膚及上皮膚組織障礙。
常見：潮紅，濕疹，瘙癢。
• 上後發熱：常見；有些病例顯示在停止服用Keppra後會復原。

• 血液及淋巴系統障礙
常見：血小板減少。
• 上後發熱：白血球減少，嗜中性白血球減少症，再生不能性貧血(部分病例被確定為骨髓功能抑制)。

【適應症】
徵狀：Keppra®過量時會有嗜睡，精神激昂，具攻擊性，意識沉澱，呼吸抑制，昏迷等現象。
處方：當急性過量時，可洗胃或催吐；Levetiracetam並無特殊解毒劑，可針對症狀治療或進行血液透析術，其有效排除率對Levetiracetam為0%，而對其主要代謝物為74%。

【藥理分類】
本藥主要成分levetiracetam屬於pyrrolidone衍生物(α -ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide的S鏡像異構物)，與其他現存的抗癲癇製劑在化學結構上無關係。

【作用機轉】
Levetiracetam的作用機轉仍未完全清楚，但已知與其他抗癲癇藥物不同。由體外和體內試驗得知，levetiracetam不會改變細胞基本特性和正常的神經傳導。

體外試驗顯示，levetiracetam會影響神經內鈣離子濃度，這是由於levetiracetam會局部抑制型鈣離子電流，並降低鈣離子由神經元的貯存處釋出。Levetiracetam亦會部分逆轉原本由於鉍離子和 β -carbolines所致之GABA和glycine電流之抑制作用。

此外，由體外試驗得知levetiracetam會和齒齒動物腦部組織的特殊位置相結合。這個結合部位即為Synaptic Vesicle Protein 2A (SV2A)，SV2A被認為與vesicle融合及神經傳導物質自細胞的釋出有關。Levetiracetam和它的類似物對SV2A的結合具有不同程度的親和力，此親和力與對於由聲音所誘發的老鼠癲癇發作模式的抗癲癇保護強度呈正相關性。這個發現顯示levetiracetam與SV2A之間的作用可能與本藥抗癲癇的作用機轉有關。

【藥效學】
Levetiracetam對一般動物的局部和原發性全身性發作具有廣效的保護作用，且並不具有pro-convulsant之作用。其主要代謝物不具有活性。於人體試驗，levetiracetam對局部和全身性癲癇狀態下(epileptiform discharge/photoparoxysmal response)的作用活性，與其廣效之藥理特性之研究結果相符。

【臨床經驗】
一 四歲以上孩童及成人病患之局部癲癇發作(併有或不併有次發性全身發作)之輔助治療：
對成人，levetiracetam已由三個以雙盲、安慰劑控制，劑量為每天1000 mg、2000 mg及3000 mg(每日分兩次給藥)治療達十八星期的臨床試驗證實其有效性。綜合分析這三個臨床試驗的結果，與基準比較，至穩定劑量(12/14星期)每星期降低局部發作頻率達50%(或以上)的病人比例在levetiracetam組為27.7%(1000 mg)，31.6%(2000 mg)，41.3%(3000 mg)，在安慰劑組為12.6%。

對孩童病患(四至十六歲)，levetiracetam已由一個含198位病人以雙盲、安慰劑控制，治療達十四星期的臨床試驗證實其有效性。這個臨床試驗所使用的levetiracetam劑量為固定每天每公升體重60 mg(每日分兩次給藥)。與基準比較，每星期降低局部發作頻率達50%(或以上)的病人比例在levetiracetam組為44.6%，在安慰劑組為19.6%。繼續長期治療，有11.4%的病人達到至少六個月不發作，而7.2%的病人達到至少一年不發作。

一 十六歲以上新診斷出患有局部癲癇發作(併有或不併有次發性全身發作)病患之單獨治療：
以levetiracetam單獨治療的有效性已由一個含578位新診斷出患有癲癇的成人(十六歲以上)，以雙盲、平行分組、與carbamazepine緩釋劑比較(不劣於)的臨床試驗證實。這些病人須呈現無外在原因誘發的局部發作或僅有發性強直陣攣發作。經隨機分配至carbamazepine緩釋劑組(每日劑量400-1200 mg)或levetiracetam組(每日劑量1000-3000 mg)。視病人反應，治療期可達121星期。結果在levetiracetam組有73%的病人達到六個月不發作，而在carbamazepine緩釋劑組為72.8%；兩組的調整絕對差異為0.2%(95%的信賴區間為[-7.8, 8.2])。有半數以上的病人保持不發作達十二個月(levetiracetam組有56.6%的病人，carbamazepine組58.3%)。

由臨床試驗顯示，部分以levetiracetam作為輔助治療而有效的成人病患(36/69)，可以將其它合併使用的抗癲癇藥物移除。
一 十二歲以上青少年與成人病患之肌抽躍性癲癇發作之輔助治療：
Levetiracetam的有效性已由一個以雙盲、安慰劑控制，治療

患有體質性泛發性癲癇具各種肌抽躍發作症候群的十二歲以上病人達十六星期的臨床試驗證實。這些病人主要是患有青少年肌抽躍性癲癇。這個臨床試驗所使用的劑量為levetiracetam每天3000 mg(每日分兩次給藥)。結果顯示每星期降低肌抽躍發作次數達50%(或以上)的病人比例在levetiracetam組為58.3%，在安慰劑組為23.3%。繼續長期治療，有28.6%的病人達到至少六個月未發生肌抽躍發作，而21.0%的病人達到至少一年未發生肌抽躍發作。

一 十六歲以上青少年與成人患有體質性泛發性癲癇的原發性泛發性強直陣攣發作之輔助治療：
Levetiracetam已由一個以雙盲、安慰劑控制，治療患有體質性泛發性癲癇具各種原發性泛發性強直陣攣發作之症候群(青少年肌抽躍性癲癇，青少年失神癲癇，成人失神癲癇，或癲癇伴有剛醒時期的泛發性強直陣攣發作)的成人、青少年及少數孩童達二十四星期的臨床試驗證實其有效性。這個臨床試驗所使用的levetiracetam劑量為成人和青少年每天3000 mg，孩童每天每公升體重60 mg(每日分兩次給藥)。結果顯示每星期降低原發性泛發性強直陣攣發作頻率達50%(或以上)的病人比例在levetiracetam組為72.2%，在安慰劑組為45.2%。繼續長期治療，有47.4%的病人達到至少六個月未發生強直陣攣發作，而31.5%的病人達到至少一年未發生強直陣攣發作。

【藥物動力學】
Levetiracetam為一具有高溶解度及穿透性的化合物。其具線性藥物動力學特性，變異性低(個體內及個體間)。重複給藥並不會改變體內蓄積力。且無證據顯示有性別、種族或週期性的差異。其藥物動力學在正常人及癲癇病人的資料是相似的。

因其具有完全吸收和線性的特質，血藥濃度可由口服劑量預測得知(以mg/kg/每公升體重表示)，所以不需監測levetiracetam的血藥濃度。

唾液和血藥濃度之間的相關性可以在成人及孩童中看出(口服劑量與服用溶液劑四小時後的唾液和血藥濃度比率範圍為1至1.7)。

一 成人和青少年
• 吸收
Levetiracetam口服後可被快速吸收，口服絕對生體可用率幾乎為100%。口服1.3小時後可達血中最高濃度(C_{max})。每日劑量服用兩次(每日口服兩次)可達體內濃度穩定狀態。單次劑量1000毫克及重複每日給予兩次，每次1000毫克後，體內C_{max}各為31及43 mg/L。
本藥的吸收程度不受劑量影響(dose-independent)，且不受食物影響。

• 分布
目前並無人體組織分布資料。
Levetiracetam或是它的主要代謝產物與血清蛋白的結合率均很低(<10%)。Levetiracetam的體內分佈體積約為0.5至0.7 L/kg，接近總體液之值。

• 代謝
Levetiracetam不會廣泛的於人體內代謝。主要的代謝途徑(2%的劑量)乃經由乙醌酸類的水解酵素。其主要代謝產物(ucb L057)，並不經由肝臟cytochrome P₄₅₀酵素代謝形成。乙醌酸類的水解可由大部分的組織(包括血液細胞)中測得。代謝產物ucb L057並不具藥理活性。

另有兩種較少的代謝產物。一種經由使pyrrolidone環氮氧化(hydroxylation)得之(1.6%的劑量)，另一種乃將pyrrolidone環打開而得(0.9%的劑量)。其他未確定的代謝產物總量僅有0.6%的服用劑量。Levetiracetam或其主要代謝產物在體內並不會轉換為鏡像異構物(enantiomeric interconversion)。
Levetiracetam和它的首要代謝物在體外實驗顯示並不會抑制人體內主要的肝臟代謝酶cytochrome P₄₅₀異構物(CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1及IA2), glucuronyl轉化酶(UGT1A1, UGT1A6)和epoxide hydroxylase的活性。此外，levetiracetam也不影響valproic acid在體外實驗的尿酸化作用(glucuronidation)。
在人工培養的人體肝細胞，levetiracetam不會或幾乎不會對ethynylestradiol之結合或CYP1A1/2有作用。Levetiracetam高濃度下(680 μ g/ml)會輕微誘導CYP2B6及CYP3A4。然而當levetiracetam的濃度，達連續給予每天兩次，每次1500毫克之血中最高濃度時，此一輕微誘導作用仍並不會被考量其具有生物學上的相關性。因此，Keppra®不太會對其他物質產生交互作用；反之亦然。

• 排泄
成人血藥半衰期為7.1小時，並不會隨劑量、投與途徑或重複服用而變化。平均體內蓄積力(mean total body clearance)為0.96

ml/min/kg。
Levetiracetam主要經由尿液排泄，平均95%的劑量會由此排出(約93%的劑量在48小時內被排泄出)。只有0.3%的劑量經由糞便排泄。尿液蓄積排泄量(最初48小時)：levetiracetam為66%的劑量，主要代謝產物為2%。

腎臟蓄積力：levetiracetam為0.6 ml/min/kg，ucb L057為4.2 ml/min/kg。此顯示levetiracetam之排泄主要是經由腎臟的過濾(但之後可能仍有部分經腎小管再吸收)，而ucb L057則由腎臟過濾加上活性腎小管分泌排泄。
Levetiracetam的排泄作用與肌酸酐清除力有關。

一 老年病患
老年病患的血藥半衰期約增加40% (10至11小時)。乃因此族群之腎臟功能降低所致。

一 孩童(四至十一歲)
癲癇病童(六至十二歲)單次口服使用(20mg/kg)後，levetiracetam的半衰期為六小時。擬似身體蓄積力(body clearance)比成人病患約高30%。

癲癇病童(四至十二歲)重複口服使用(20-60 mg/kg/day)後，levetiracetam很快的被吸收。服藥後0.5到1小時即可達最高血藥濃度。血藥最高濃度及曲線下面積均成線性及成比例增加。排泄半衰期大約為五小時。擬似身體蓄積力為1.1 ml/min/kg。

一 嬰兒及幼童(一至四歲)
單次使用濃度為100 mg/ml的內服溶液劑後(20mg/kg)，levetiracetam很快的被吸收。服藥後約1小時即可達最高血藥濃度。由藥物動力學的結果發現半衰期比成人短(嬰幼兒5.3小時，成人7.2小時)，擬似身體蓄積力則較成人快(嬰幼兒1.5 ml/min/kg，成人0.96 ml/min/kg)。

一 腎功能障礙患者
Levetiracetam和其代謝物在體內的蓄積力與肌酸酐清除力有關，因此建議中度和嚴重腎臟功能障礙的患者依據肌酸酐之數值調整Keppra®的每日維持劑量。

腎疾末期的無尿患者，其半衰期各約為25小時(未洗腎時)及3.1小時(洗腎中)。在一般四小時的洗腎期間，levetiracetam的排除量約為51%。

一 肝功能障碍患者
輕度及中度肝功能障碍患者體內的levetiracetam蓄積力不變。至於嚴重肝功能障碍患者，多因伴隨腎臟功能障礙而使levetiracetam的蓄積力降低超過50%。

【前臨床安全性資料】
由傳統的安全性藥理試驗、生殖毒性試驗及致癌性試驗等前臨床資料顯示levetiracetam對人體並無特別的危險性。在臨床試驗中並未發現副作用，但在老鼠(rat)試驗中(較少數在mouse)曾發現當其血中濃度相當於人體的濃度時(並因此可能與臨床使用有關的狀況下)，會發生肝臟變異及相關調節性反應，例如重量增加、小葉中心肥厚、脂肪浸潤和血漿中肝臟血清素增加。

由老鼠(rat)的生殖毒性試驗顯示，動物的血中濃度相當於或高於人體試驗的濃度時，levetiracetam會引起發育毒性(增加骨骼變異/輕微異常，生長遲緩，增加up的死亡率)。


由兔子的母體毒性試驗發現對胎兒有不良效應(胎兒死亡、畸形及骨骼變異性增高)。其未發現副作用的全身性血中濃度的為人體的四到五倍。

由新生或年幼的老鼠和狗的動物試驗證實，當劑量高達1800 mg/kg/day(相當於人類最高建議劑量的三十倍)時，對發育或成熟均無不良反應。

【貯存】
請於25°C以下原瓶保存，並置於孩童不易取得處。

【有效期】
未開封：2年。首次開封後：2個月。

【包裝】
4000毫升以下玻璃瓶裝。

 GlaxoSmithKline

製造廠：NextPharma SAS
廠址：17, Route de Meulan, 78520 Linay, France
藥商：荷蘭葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司
地址：台北市忠孝西路一段66號24樓