

**優閒<sup>®</sup>** 濃縮輸注液 100 毫克/毫升

**Keppra<sup>®</sup>** Concentrate for Solution for Infusion 100 mg/ml

衛署藥輸字第 025316 號

### 【成分】

每毫升含主成分 levetiracetam 100 毫克。

每瓶 5 毫升含 levetiracetam 500 毫克。

### 【劑型】

濃縮輸注液。Keppra 濃縮輸注液是一種澄清、無色、滅菌的溶液。

### 【適應症】

暫時不宜或無法口服抗癲癇藥物治療之下列癲癇患者：十六歲以上病患之局部癲癇發作(併有或不併有次發性全身發作)之單獨治療。

四歲以上孩童或成人病患之局部癲癇發作(併有或不併有次發性全身發作)，十二歲以上青少年與成人病患之肌抽躍性癲癇發作，以及十二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。

### 【用法用量】

本藥限由醫師使用。

以 Keppra 治療可以由靜脈注射或由口服開始。不論由口服轉為靜脈注射，或是由靜脈注射轉為口服，均可直接轉換不必漸段式增/減劑量。每日總劑量及使用頻率必須維持不變。

Keppra 濃縮輸注液僅供靜脈輸注使用，且建議劑量必需稀釋到至少 100 毫升的相容稀釋液中，以 15 分鐘的靜脈輸注時間給藥(請參閱【配製方式】)。

目前並無連續使用 levetiracetam 靜脈注射超過四天的經驗。

#### 單獨治療：

##### ● 成人及十六歲以上的青少年

使用時建議以每天兩次每次 250 mg 開始，兩星期後增加劑量到每天兩次每次 500 mg 達起始治療劑量。視病人的臨床反應，劑量可再調高，以每兩星期增量 500 mg(當日分兩次，每次增加 250 mg)為一階段進行。最高劑量為每日 3000 mg(分兩次，每次 1500 mg)。

#### 輔助治療：

##### ● 成人(十八歲以上)及體重五十公斤以上的青少年(十二至十七歲)

初始劑量為每日 1000 mg(每日兩次，每次 500 mg)。此劑量可始於治療的第一天。

視病人的臨床反應及耐受性，每日劑量可增加至最高每日 3000 mg(分兩次，每次 1500 mg)。當欲改變劑量時，應以每二至四星期增量或減量 1000 mg(當日分兩次，每次增/減 500 mg)為一階段進行。

##### ● 六十五歲以上的老年患者

腎功能障礙的老年患者，需調整其劑量，請參考下述有關“腎功能障礙患者”之用量。

● **孩童(四至十一歲)及體重五十公斤以下的青少年(十二至十七歲)**

初始劑量為每天兩次，每次 10 mg/kg。

視病人的臨床反應及耐受性，劑量可增加至最高每次 30 mg/kg，每日兩次。當欲改變劑量時，應為階段式進行。以每二星期增量或減量 20 mg/kg(當日分兩次，每次增/減 10 mg/kg)。但應維持在最低有效劑量。

體重五十公斤以上的孩童其劑量大致與成人相同。醫師應依據病人的體重及劑量，處方最適合的劑型和單位含量。

下表為孩童和青少年的建議劑量：

體重	初始劑量：每天兩次，每次 10 mg/kg	最高劑量：每天兩次，每次 30 mg/kg
15 kg <sup>(1)</sup>	每天兩次，每次 150 mg	每天兩次，每次 450 mg
20 kg <sup>(1)</sup>	每天兩次，每次 200 mg	每天兩次，每次 600 mg
25 kg	每天兩次，每次 250 mg	每天兩次，每次 750 mg
50 kg <sup>(2)</sup> 以上	每天兩次，每次 500 mg	每天兩次，每次 1500 mg

(1) 體重二十公斤以下的孩童建議使用 Keppra<sup>®</sup> 100 mg/ml 內服液劑為起始治療。

(2) 體重五十公斤以上的孩童其劑量與成人相同。

每一瓶 5 毫升的 Keppra 濃縮輸注液含 levetiracetam 500 毫克(相當於 100 毫克/毫升)。

● **嬰兒及四歲以下孩童**

四歲以下的孩童因尚無足夠的安全性及有效性的數據可供參考，故不建議使用(請參閱【藥物動力學】)。

● **腎功能障礙患者**

此類成人病患的每日劑量應視其腎功能狀況而做調整，成人可依下表調整劑量。在參考下表所列之建議劑量前，必須先得知患者的肌氨酸酐清除率(creatinine clearance, CLcr)。而 CLcr(單位 ml/min)可由 serum creatinine(單位 mg/dl)以下列公式計算：

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{age (years)}] \times \text{weight (kg)}}{72 \times \text{serum creatinine (mg/dl)}} \quad (\times 0.85 \text{ for women})$$

再如下列公式由體表面積(BSA)計算出 CLcr：

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

成人腎功能障礙的劑量調整表：

腎功能狀況	Creatinine clearance (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	劑量、間隔時間
正常	>80	每日兩次，每次 500~1500 毫克
輕微	50-79	每日兩次，每次 500~1000 毫克
中度	30-49	每日兩次，每次 250~750 毫克

嚴重	<30	每日兩次，每次 250~500 毫克
腎疾末期(洗腎病患) <sup>(1)</sup>	-	每日一次，每次 500~1000 毫克 <sup>(2)</sup>

(1) 治療首日建議劑量為 750 毫克。

(2) 洗腎後建議補充劑量為 250 至 500 毫克。

病童患有腎功能障礙的劑量調整應依據其腎功能，因為 levetiracetam 在體內的清除率與腎臟功能有關。此一建議乃根據成人腎功能障礙的試驗而得。

### ● 肝功能障礙患者

對輕度及中度肝功能障礙的患者，投與劑量毋需調整。但嚴重肝功能障礙患者，單憑其肌氨酸酐清除率一值可能會低估腎臟功能不足之程度，因此當肌氨酸酐清除率小於 70 ml/min 時，建議將維持劑量減半。

### 【禁忌】

對主成分 levetiracetam 敏感或對其他 pyrrolidone 衍生物或本藥其他賦形劑敏感者，請勿使用本藥。

### 【注意事項】

依據臨床經驗，若服用 Keppra<sup>®</sup>後又必須停藥時，建議分階段性減量，例如：成人：每二至四星期減量 1000 毫克（當日分二次，每次各減 500 毫克）；孩童：劑量遞減時應每二星期以不超過減量 20 mg/kg（當日分兩次，每次減 10 mg/kg）為一階段進行。

目前所知的資料顯示本藥不會影響孩童的生長及青春期發育。然而長期對孩童的影響，例如學習、智力、成長、內分泌功能、青春期發育及未來生育能力等尚未知。

曾有報告指出，癲癇局部發作頻率在用藥後增加 25% 以上的病人，在 levetiracetam 組與安慰劑組分別為 14%/14%（成人/孩童）和 26%/21%（成人/孩童）。

腎臟功能障礙患者使用時，必須調整劑量。對嚴重肝臟功能障礙的患者，在決定投與劑量前，應先評估其腎臟功能（請參閱【用法用量】）。

以 levetiracetam 治療後曾有自殺行為、企圖及念頭的報告。因此應提醒病人若出現抑鬱徵狀及（或）有自殺念頭時必須立即通知處方本藥的醫師。

本藥每一安瓿含有 0.313 mmol（或 7.196 mg）的鈉。對於限制攝取鈉的病人應列入考量。

### 【藥物交互作用】

由成人的臨床試驗顯示 Keppra<sup>®</sup>不會影響其他抗癲癇藥物（例如 phenytoin、carbamazepine、valproic acid、phenobarbital、lamotrigine、gabapentin 和 primidone）在體內的血清濃度。同時這些抗癲癇藥物亦不會影響 Keppra<sup>®</sup>在體內的藥物動力學。

與成人藥物動力學試驗的結果相符，當孩童使用 levetiracetam 高達每日 60 mg/kg 時，在臨床上並無明確證據顯示有藥物交互作用。

由癲癇孩童及青少年（四至十七歲）之藥物交互作用的回溯性評估可確認當以口服 levetiracetam 作為癲癇輔助治療且合併使用 carbamazepine 及 valproate 時，並不會影響這些藥物的穩定態血清濃度。然而數據顯示，會誘發酵素的抗癲癇藥物則會增加 22% 的 levetiracetam 清除率。但不需調整劑量。

Probenecid（腎小管分泌阻斷劑，每日 4 次，每次 500 mg）已知會抑制藥物主要代謝物的腎清除率，但並不會影響 levetiracetam 的腎清除率。然而此代謝產物留在體內的濃度極低。當其他藥物經腎小管主動分泌作用而被排泄時，也會降低此代謝產物在體內的腎清除率。目前臨床試驗未探討 levetiracetam 對 probenecid 之作用，而 levetiracetam 對其他主動分泌藥物（例如：NSAIDs、sulphonamides 及 methotrexate）之作用亦尚未知。

Levetiracetam 每日劑量 1000 毫克時，不會影響口服避孕藥（ethinyl-estradiol、levonorgestrel）在體內的

藥物動力學；內分泌因子(luteinizing hormone、progesterone)也不會被改變。Levetiracetam 每日劑量 2000 毫克時，不會影響 digoxin 及 warfarin 在體內的藥物動力學；凝血時間也不會被改變。與 digoxin、口服避孕藥及 warfarin 併用時，不會影響 levetiracetam 在體內的藥物動力學。

Levetiracetam 與酒精間的交互作用尚無相關資料。

#### 【孕婦及授乳婦的使用】

目前尚無足夠針對孕婦使用 Keppra®的資料。動物試驗顯示有生殖毒性。對人類胎兒潛在的風險尚未知。除非必要，孕婦不應使用本藥。

終止抗癲癇藥物治療會使病情惡化，有可能因此而傷害到母體及胎兒。

Levetiracetam 會排泄至人類乳汁中，故不建議授乳。

#### 【開車及操作機械】

未曾執行針對影響開車及操作機械能力的試驗。因個體敏感度的不同，有些患者尤其在治療初期或增加劑量時，可能會引起睏倦或其他與中樞神經系統有關的徵狀。因此，當患者在執行開車或操作機械等技術性工作時，需小心謹慎。病患除非已被確認不會影響開車及操作機械的能力，否則應避免這些活動。

#### 【副作用】

Keppra 靜脈給藥所引起的不良反應與使用口服劑型相似。最常被通報的不良反應為暈眩、嗜睡、頭痛及 postural 暈眩。由於使用 Keppra 靜脈給藥的病人數有限，而且口服和靜脈給藥兩種劑型具有生體相等性，因此 Keppra 靜脈給藥的安全資訊乃依循口服劑型。

以 Keppra®單獨治療時，有 49.8%的病患會發生至少一種與藥物有關的副作用；其中較常發生的副作用為倦怠和嗜睡。

由綜合多個口服 Keppra®用於治療成人癲癇局部發作的臨床試驗之安全性數據顯示，副作用的發生率在 Keppra®組為 46.4%，而在安慰劑組為 42.2%；嚴重副作用的發生率分別為 2.4%(Keppra®組)及 2.0%(安慰劑組)。較常見的副作用為嗜睡、無力感及眩暈。分析這些安全性數據的結果，並無明確劑量-療效關係，然而在神經系統方面，副作用的發生率和嚴重性會隨著時間而降低。

一個以 Keppra®治療四至十六歲患有局部癲癇發作病童的臨床試驗顯示副作用的發生率在 Keppra®組為 55.4%，而在安慰劑組為 40.2%；嚴重副作用的發生率分別為 0.0%(Keppra®組)及 1.0%(安慰劑組)。孩童較常見的副作用為嗜睡、具敵意、神經質、情緒不穩定、精神激昂、厭食、無力感及頭痛。病童使用 levetiracetam 的安全性數據大致與成人病患相符，但在行為表現及精神方面的副作用則孩童比成人常見(38.6%:18.6%)。然而其相對發生風險仍相似。

一個以 Keppra®治療成人及青少年(十二至六十五歲)患有肌抽躍性發作的臨床試驗顯示，被認為與治療有關的副作用發生率在 Keppra®組為 33.3%，而在安慰劑組為 30.0%；其中較常發生的副作用為頭痛和嗜睡。肌抽躍性發作的病患其副作用發生率比成人局部癲癇發作者為低(33.3%:46.4%)。

一個以 Keppra®治療成人及孩童(四至六十五歲)患有體質性泛發性癲癇的原發性泛發性強直陣攣發作的臨床試驗顯示，被認為與治療有關的副作用發生率在 Keppra®組為 39.2%，而在安慰劑組為 29.8%；其中較常發生的副作用為倦怠。

下列副作用乃為成人及孩童臨床試驗或上市後的報告，依照身體器官類別(System Organ Class)和發生頻率分類。由臨床試驗所發生的頻率定義如下：很常見( $\geq 1/10$ )；常見( $\geq 1/100$ ， $< 1/10$ )；不常見( $\geq 1/1,000$ ， $< 1/100$ )；少見( $\geq 1/10,000$ ， $< 1/1,000$ )；很少見( $< 1/10,000$ )，包括個案報告。上市後的使用經驗尚不足以供評估該治療族群副作用發生率的分析。

#### 整體狀況

很常見：無力感/倦怠。

## 神經系統

很常見：嗜睡。

常見：失憶，運動失調，抽搐，眩暈，頭痛，多動或無法安定(hyperkinesia)，震顫，平衡失調，注意力不集中，記憶力損失。

上市後經驗：感覺異常。

## 精神系統

常見：精神激昂，抑鬱，情緒不穩定/過度起伏，具敵意/攻擊性，失眠，神經質/易怒，人格異常，思想異常。

上市後經驗：行為異常，憤怒，焦慮，混亂，幻覺，精神障礙，自殺行為、企圖及念頭。

## 胃腸道

常見：腹痛，腹瀉，消化不良，噁心，嘔吐。

上市後經驗：胰腺炎。

## 肝膽障礙

上市後經驗：肝功能衰竭，肝炎，肝功能檢測異常。

## 代謝及營養障礙

常見：厭食(當 levetiracetam 與 topiramate 合併使用時，厭食的機率較高)，體重增加。

上市後經驗：體重減輕。

## 耳部及迷走障礙

常見：眩暈。

## 眼睛

常見：複視，視力模糊。

## 肌肉骨骼與結締組織

常見：肌肉痛。

## 傷害、毒害及併發症

常見：意外事故損傷。

## 感染及侵擾

常見：受感染，鼻咽炎。

## 呼吸道、胸腔及橫隔膜

常見：咳嗽增加。

## 皮膚與皮下組織

常見：潮紅，濕疹，搔癢。

上市後經驗：禿髮(有些案例當停止使用 Keppra<sup>®</sup>後會復原)。

## 血液與淋巴系統

常見：血小板減少。

上市後經驗：白血球減少，嗜中性白血球減少，全血球減少(部分案例被確定為骨髓功能抑制)。

## **【過量】**

徵狀：Keppra<sup>®</sup>過量時可能會有嗜睡，精神激昂，具攻擊性，意識障礙，呼吸抑制，昏迷等現象。

處置：Levetiracetam 並無特殊解毒劑，可針對症狀治療或進行血液透析術，透析之有效排除率(dialyser extraction efficiency)對 levetiracetam 為 60%，而對其主要代謝物為 74%。

## 【藥理作用】

抗癲癇製劑。ATC code: N03AX14。

## 【藥理分類】

本藥主成分 levetiracetam 屬於 pyrrolidone 衍生物( $\alpha$ -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聯。

## 【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 N 型鈣離子電流，並降低鈣離子由神經內的貯存處釋出。Levetiracetam 亦會部分拮抗鋅離子和  $\beta$ -carbolines 對 GABA 和 glycine 電流之抑制作用。

此外，由體外試驗獲知 levetiracetam 會和啮齒類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)，被認為與 vesicle 融合及神經傳導物質自細胞的釋出有關。Levetiracetam 和它的類似物對與 SV2A 的結合具有不同程度的親和力，此親和力與藥物對於由聲音所誘發的老鼠癲癇發作模式的抗痙攣保護強度具相關性。這個發現顯示 levetiracetam 與 SV2A 之間的作用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有廣效的保護作用，且不會引起 pro-convulsant 作用。其主要代謝物不具活性。於人體試驗中，levetiracetam 對局部和全身性癲癇狀態(epileptiform discharge/photoparoxysmal response)的療效，與臨床前藥理作用之研究結果相符。

## 【臨床經驗】

- 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，與基線比較，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 組各為 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斤體重 60 mg(每日分兩次給藥)。

與基線比較，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。

- 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 576 位新診斷出患有癲癇的病人(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

局部發作或僅有泛發性強直陣攣發作。經隨機分配到 carbamazepine 控釋劑組(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 58.5%)。

由臨床經驗顯示，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。

- 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天數達 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。

- 十二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症候群 (青少年肌抽躍性癲癇，青少年失神癲癇，孩童失神癲癇，或癲癇伴有清醒期強直陣攣發作) 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，孩童每天每公斤體重 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】

有關藥物動力學的資料可由口服投予的狀況得知。單次劑量 1500 mg levetiracetam 稀釋在 100 ml 相融的稀釋液中以超過十五分鐘的時間靜脈輸注，其與口服 1500 mg levetiracetam (500 mg 錠劑三錠) 具有生體相等性。

曾經評估過以靜脈投予劑量達 4000 mg 稀釋在 100 ml 的 0.9% 氯化鈉溶液中以超過十五分鐘的時間靜脈輸注，及以 2500 mg 稀釋在 100 ml 的 0.9% 氯化鈉溶液中以超過五分鐘的時間靜脈輸注，其藥物動力學和安全性均未顯示有任何安全顧慮。

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清除率。Levetiracetam 的與時間無關的藥物動力學資料亦由靜脈輸注 1500 mg 四天每天兩次被確認。且無證據顯示有性別、種族或日週期性的差異。其藥物動力學在正常人及癲癇病人的資料是相似的。

### 成人和青少年

#### 分佈

由十七位受試者單次以超過十五分鐘靜脈輸注給予 levetiracetam 1500 mg，發現達血漿中最高濃度 ( $C_{max}$ ) 為  $51 \pm 19 \mu\text{g/mL}$  (arithmetic 平均  $\pm$  標準差)。

目前尚無人體組織分佈的數據。

Levetiracetam 或是它的主要代謝產物與血漿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(24%的劑量)乃經由乙醯胺類的水解酵素。其主要代謝產物(ucb L057)不經由肝臟 cytochrome P<sub>450</sub> 酵素代謝形成。乙醯胺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 環氫氧化(hydroxylation)得之 (1.6%的劑量)，另一種乃將 pyrrolidone 開環形成(0.9%的劑量)。其他未確認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 P<sub>450</sub> 異構物(CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 及 1A2)，glucuronyl 轉化酶 (UGT1A1 及 UGT1A6 和 epoxide hydroxylase 的活性。此外，levetiracetam 也不影響 valproic acid 在體外實驗的尿甘酸化作用 (glucuronidation)。

對人工培養的人體肝細胞，levetiracetam 不會或些許影響 CYP1A2, SULT1E1 或 UGT1A1。Levetiracetam 會輕微誘發 CYP2B6 和 CYP3A4。由體外數據及體內與口服避孕藥、digoxin 和 warfarin 的交互作用資料顯示在體內無明顯酵素誘發作用。因此，Keppra<sup>®</sup>較不會對其他物質產生交互作用；反之亦然。

### **排泄**

成人血漿半衰期為 7±1 小時，並不會隨劑量、投與途徑或重複服用而變化。平均體內清除率(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 24%。

腎臟清除率：levetiracetam 為 0.6 ml/min/kg，ucb L057 為 4.2 ml/min/kg。此顯示 levetiracetam 是經由腎小球的過濾與之後的腎小管再吸收被排泄，而 ucb L057 亦由腎小球過濾及活性腎小管分泌被排泄。

Levetiracetam 的排泄作用與肌氨酸酐清除率有關。

### **老年病患**

老年病患的血漿半衰期約增加 40% (10 至 11 小時)。乃因此族群之腎臟功能減低之故(請參閱【用法用量】)。

### **孩童(四至十二歲)**

目前尚無對於孩童以靜脈投與的藥物動力學的評估。但是依據 levetiracetam 的藥物動力學特性(成人靜脈投與後及孩童口服後的藥物動力學)，其 levetiracetam 的暴露量(時間-濃度曲線下面積)預期在四至十二歲孩童以靜脈及口服給藥的結果相似。

癲癇病童(六至十二歲)單次口服使用(20 mg/kg)後，levetiracetam 的半衰期為六小時。清除率以擬似身體體重校正後(body clearance)比成人病患約高 30%。

癲癇病童(四至十二歲)重覆口服使用(20-60 mg/kg/day)後，levetiracetam 很快的被吸收。服藥後 0.5 到 1 小時即可達到最高血漿濃度。血漿最高濃度及時間-濃度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。擬似身體清除率為 1.1 ml/min/kg。

### **腎功能障礙患者**

Levetiracetam 和其主要代謝物在體內的清除率與肌氨酸酐清除率有關，因此建議中度及嚴重腎功能障礙的患者依據肌氨酸酐之數值調整 Keppra 的每日維持劑量(請參閱【用法用量】)。

腎疾末期的成人無尿患者，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%。

### **肝功能障礙患者**

輕度及中度肝功能障礙患者體內的 levetiracetam 清除率不變。至於嚴重肝功能障礙患者，多因伴隨腎臟功能障礙而使 levetiracetam 的清除率降低超過 50%(請參閱【用法用量】)。

### **【臨床前安全性資料】**

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。然而雖沒有證據顯示有致癌性，但試驗執行上有時不足以完全評估出潛在的致癌性。

臨床試驗中並未發現副作用，但在大鼠(rat)試驗中曾發生(mouse 的副作用程度較低)，其血中濃度相當於人體的濃度時，亦即與臨床使用狀況有可能具關聯性之情況下，會發生肝臟之適應性變異，例如肝臟之重量增加、小葉中心肥厚、脂肪浸潤和血漿中肝臟酵素增加。

由大鼠(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 pup 的死亡率)。

由兔子的母體毒性試驗發現有胚胎效應(胚胎死亡、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約為人體的四到五倍。

由新生或年幼的老鼠和狗的動物試驗証實，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。

### **【相溶性】**

除了在【配製方式】所列者，本藥不得與其他藥物或稀釋液混合。

### **【有效期限】**

成品有效期限兩年。

本藥為無菌製劑，稀釋後應立即使用。若無法立即使用，除非稀釋的步驟是在確認無菌控制的環境下進行，施打者應確保使用前的保存時間和環境，通常為 15-25°C 不超過二十四小時。

### **【配製方式】**

每瓶 5 毫升的 Keppra 濃縮輸注液含 levetiracetam 500 毫克(每毫升 100 毫克)。下表為 Keppra 濃縮輸注液的建議配製方法以達到每日劑量 500 毫克、1000 毫克、2000 毫克或 3000 毫克，分兩次投藥。

劑量	抽取容量	稀釋容量	輸注時間	投藥頻率	每日劑量
250 毫克	2.5 毫升(5 毫升半瓶)	100 毫升	15 分鐘	每天兩次	500 毫克/每天
500 毫克	5 毫升(5 毫升一瓶)	100 毫升	15 分鐘	每天兩次	1000 毫克/每天
1000 毫克	10 毫升(5 毫升二瓶)	100 毫升	15 分鐘	每天兩次	2000 毫克/每天
1500 毫克	15 毫升(5 毫升三瓶)	100 毫升	15 分鐘	每天兩次	3000 毫克/每天

本藥乃供單獨使用，未用完的溶液不應保留。

Keppra 濃縮輸注液可與下列稀釋液完全相容且在室溫 15-25°C 下保存在 PVC 袋中可維持化學上的穩定達 24 小時。

稀釋液：

- Sodium chloride (0.9%) injection
- Lactated Ringer's injection
- Dextrose 5% injection

藥品：

- Diazepam
- Lorazepam

若有微粒產生或變色時請勿使用。

#### **【貯存】**

無特殊保存方式。請置於孩童不易取得處。稀釋後的保存方式請參閱【有效期限】。

#### **【包裝】**

每瓶 5 毫升，每盒 10 瓶裝。

版本編號：CCDS02 (Taiwan)

版本日期：26 April 2008

製造廠：Patheon Italia S.p.A.

廠址：Viale G.B. Stucchi, 110, 20052 Monza (MB), Italy

包裝廠：UCB Pharma S.p.A.

廠址：Via Praglia 15, 10044 Pianezza, Italy

藥商：荷商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