



# 優閒濃縮輸注液100毫克/毫升

## Keppra Concentrate for Solution for Infusion 100mg/ml

衛署藥輸字 第 025316 號

限由醫師使用

版本日期 2024-04-02

版次 3

### 1 性狀

#### 1.1 有效成分及含量

每毫升含主成分 levetiracetam 100毫克。

每瓶5 毫升含levetiracetam 500毫克。

#### 1.2 賦形劑

Sodium acetate trihydrate, Glacial acetic acid, Sodium chloride, Water for injection.

#### 1.3 劑型

注射劑

#### 1.4 藥品外觀

濃縮輸注液。Levetiracetam 100 mg/ml濃縮輸注液是一種澄清、無色的溶液且無可見的顆粒物。

### 2 適應症

暫時不宜或無法口服抗癲癇藥物治療之下列癲癇病人：

16歲以上病人之局部癲癇發作(併有或不併有次發性全身發作)之單獨治療。

4歲以上孩童或成人病人之局部癲癇發作(併有或不併有次發性全身發作)· 12歲以上青少年與成人病人之肌抽躍性癲癇發作· 以及12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。

### 3 用法及用量

#### 3.1 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 ml的相容稀釋液中，以15分鐘的靜脈輸注時間給藥(請參閱調製方式)。

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16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(18歲以上)及體重50公斤以上的青少年(12至17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。

### 3.2 調製方式

每瓶5 ml的Keppra濃縮輸注液含levetiracetam 500 mg (相當於100 mg /ml)。下表為Keppra濃縮輸注液的建議配製方法以達到每日劑量500 mg、1000 mg、2000 mg或3000 mg，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 mg	2.5 ml (5 ml半瓶)	100 ml	15分鐘	每天兩次	500 mg/天
500 mg	5 ml (5 ml一瓶)	100 ml	15分鐘	每天兩次	1000 mg/天
1000 mg	10 ml (5 ml二瓶)	100 ml	15分鐘	每天兩次	2000 mg/天
1500 mg	15 ml (5 ml三瓶)	100 ml	15分鐘	每天兩次	3000 mg/天

本藥為單次使用，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。

### 3.3 特殊族群用法用量

#### **65歲以上的老年病人**

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

#### **孩童(4至11歲)及體重50公斤以下的青少年(12至17歲)**

6歲以下的孩童建議使用Keppra內服液劑100 mg/ml。

6歲以上的孩童，當使用劑量低於250 mg、劑量非250 mg倍數且服用多個藥錠無法達到建議劑量時或無法吞服藥錠之病人，應使用levetiracetam口服液劑。

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(每日分兩次，每次增/減10 mg/kg)。但應維持在最低有效劑量。

體重50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25公斤以下的孩童建議使用Keppra內服液劑100 mg/ml為起始治療。

(2) 體重50公斤以上的孩童其劑量與成人相同。

每一瓶5 ml的Keppra濃縮輸注液含levetiracetam 500 mg (相當於100 mg/ml)。

#### 嬰兒及4歲以下孩童

4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)。

#### 腎功能障礙病人

此類成人病人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，必須先得知病人的肌酸酐清除率(creatinine clearance, CLcr)。而CLcr(單位ml/min)可由serum creatinine(單位mg/dl)以下列公式計算：

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

再以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 mg
輕微	50-79	每日兩次，每次500~1000 mg
中度	30-49	每日兩次，每次250~750 mg
嚴重	<30	每日兩次，每次250~500 mg
腎疾末期(洗腎病人) <sup>(1)</sup>	-	每日一次，每次500~1000 mg <sup>(2)</sup>

(1) 治療首日建議劑量為750 mg。

(2) 洗腎後建議補充劑量為250至500 mg。

孩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。

#### 肝功能障礙病人

對輕度及中度肝功能障礙的病人，投與劑量毋需調整。但嚴重肝功能障礙病人，單憑其肌酸酐清除率一值可能會低估腎臟功能不足之程度，因此當肌酸酐清除率小於60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>時，建議將維持劑量減半。

#### 4 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。

#### 5 警語及注意事項

##### 5.1 警語/注意事項

#### 停藥

若服用levetiracetam後又必須停藥時，建議分階段性減量，例如：成人及體重五十公斤以上的青少年：每二至四星期減量1000 mg(當日分二次，每次各減500 mg)；孩童及體重五十公斤以下的青少年：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。

#### 腎臟或肝臟功能不全

腎臟功能障礙病人使用時，必須調整劑量。對嚴重肝臟功能障礙的病人，在決定投與劑量前，應先評估其腎臟功能(見用法用量段落)。

#### 急性腎損傷

使用數天至數月的levetiracetam其與急性腎損傷的關聯性很少。

#### 血球細胞數量

已有少數血球細胞數量減少(嗜中性白血球減少症、粒性白血球缺乏症、白血球減少、血小板減少、全血球低下症)的案例被指出與levetiracetam的使用有相關，一般發生於治療初期。當病人有嚴重無力、發燒、重覆性感染或凝血障礙時，建議測量完整的血球細胞數量(見副作用/不良反應段落)。

#### 憂鬱症及/或自殺意念

以抗癲癇藥物(包括levetiracetam)治療後的病人曾有自殺行為、企圖自殺及自殺念頭與行為的報告。一項針對抗癲癇藥物產品之隨機分派、安慰劑對照試驗進行的綜合分析顯示，自殺意念與行為的風險出現小幅增加的現象，而出現此風險的機轉不明。

因此，應監測病人是否有憂鬱症及/或自殺意念與行為的跡象，並應考慮給予適當的治療。請務必告知病人(與病人的照顧者)，若出現憂鬱症及/或自殺意念或行為時，應立刻就醫。

#### 異常及攻擊行為

Levetiracetam可能會引起精神病症狀及行為異常，包括易怒及攻擊性。接受levetiracetam治療的病人應監測其精神病徵兆，建議如重大的情緒及/或性格變化。如果發現此類行為，應考慮治療上的調整或逐漸停藥。如果考慮停藥，請見警語及注意事項中的停藥部分。

#### 癲癇惡化

與其他類型的抗癲癇藥物一樣，levetiracetam可能罕見地加劇癲癇發作的頻率或嚴重性。這種逆向的影響(paradoxical effect)主要是在levetiracetam開始使用或增加劑量後的第一個月內被

報告，並且在停藥或降低劑量後是可逆的。如果發生癲癇惡化的情況，建議病人應立即諮詢醫生。缺乏療效或癲癇惡化，例如在與鈉電壓門控通道 $\alpha$ 亞單位8 (sodium voltage-gated channel alpha subunit 8, SCN8A)突變相關的病人中已被報告。

### 心電圖QT間隔延長

在上市後安全監測期間發現了罕見的ECG QT間隔延長病例。Levetiracetam應小心使用在QTc間隔延長的病人、同時併用會影響QTc間隔藥物的病人或已有相關心臟疾病或電解質紊亂的病人中。

### 兒童病人族群

錠劑劑型不適合用於6歲以下孩童。

現有的兒童資料未顯示本產品會影響生長與青春期發育，不過，卻不清楚對兒童的學習、智力、生長、內分泌功能、青春期發育與生育能力是否會有長期的影響。

## 5.3 操作機械能力

Levetiracetam會輕微或中度影響開車及操作機械能力。因個體敏感度的不同，有些病人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，當病人在執行開車或操作機械等技術性工作時，需小心謹慎。請告知病人務必在確認開車或操作機械的能力未受影響後，才可進行這些活動。

## 6 特殊族群注意事項

### 6.1 懷孕

#### 懷孕等級C

在大量上市後資料中，接受levetiracetam單一治療的孕婦（超過1800例，其中超過1500例發生在懷孕的前三個月期間）主要先天性畸形的風險並未增加。關於在子宮內接受levetiracetam單一治療的兒童神經發育，目前僅有有限的證據。但目前流行病學研究（約100名兒童）並未有神經發育障礙或延遲的風險增加。

Levetiracetam如果在經仔細評估後認為它是臨床上所需要時，才可以在懷孕期間使用。在這種情況下，建議使用最低有效劑量。

懷孕期間的生理變化也可能會影響levetiracetam的濃度。曾有在懷孕期間出現血漿中levetiracetam濃度降低現象的報告。這種濃度降低的現象在第三孕期會更為顯著(降低程度最高可達懷孕前之基礎濃度的60%)。請務必為接受治療的懷孕婦女進行適當的臨床處置。

### 6.2 哺乳

Levetiracetam會排泄至人類乳汁中，故不建議哺乳。但如果在哺乳期間需要服用levetiracetam，須評估治療效益及風險與哺乳的重要性。

### 6.3 有生育能力的女性與男性

在動物實驗中未發現本產品會影響生育力。由於目前尚缺乏臨床資料，因此對人體的潛在風險未明。

## 7 交互作用

### 其他抗癲癇藥物

成人的上市前臨床試驗資料顯示levetiracetam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levetiracetam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(4至17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20 %的levetiracetam清除率，但不需調整劑量。

#### 腎小管分泌阻斷劑Probenecid

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。然而此代謝物留在體內的濃度極低。

#### 葉酸拮抗劑Methotrexate

已有報告指出同時給予levetiracetam和methotrexate會降低methotrexate的清除率，導致血中methotrexate濃度增加/延長到有可能造成毒性的程度。因此當病人同時投予此二項藥物時，血中levetiracetam及methotrexate濃度須仔細監測。

#### 口服避孕藥、digoxin及warfarin

Levetiracetam每日劑量1000 mg時，不會影響口服避孕藥(ethinyl-estradiol及levonorgestrel)在體內的藥物動力學；內分泌因子(luteinizing hormone及progesterone)也不會被改變。Levetiracetam每日劑量2000 mg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。

#### 瀉藥Laxatives

當滲透型瀉藥聚乙二醇(macrogol)與口服levetiracetam同時給藥時，已有獨立報告指出會降低levetiracetam的療效。因此，服用levetiracetam前一小時及後一小時不應口服聚乙二醇。

#### 食物與酒精

食物不會改變levetiracetam在體內的吸收程度，但吸收速率會稍微減緩。

Levetiracetam與酒精間的交互作用尚無相關資料。

## 8 副作用/不良反應

### 8.1 臨床重要副作用/不良反應

#### 臨床研究及上市後資訊

#### 安全性狀況摘要

下述不良事件狀況係根據研究所有適應症之安慰劑對照臨床試驗的綜合分析而取得，在這些試驗中，總計有3,416位受試者接受levetiracetam治療，除了這些資料外，尚有開放標示延伸試驗的levetiracetam使用狀況以及上市後經驗的補充資料。最常通報的不良反應為鼻咽炎、睏倦、頭痛、疲勞與暈眩，而levetiracetam對各年齡層(成人與兒童病人)與各項核准之適應症的安全性狀況，皆大致相近。

藥物不良反應(ADRs)經由MedDRA器官系統分類及頻率紀錄如下。

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( $< 1/10,000$ )

未知(無法從現有的資料中得知)

#### 感染和寄生蟲

很常見：鼻咽炎

少見：受感染

#### 血液與淋巴系統異常

不常見：血小板減少，白血球減少

少見：全血球減少，嗜中性白血球減少，顆粒性白血球缺乏症

#### 免疫系統異常

少見：藥物併嗜伊紅血症及全身症狀 (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)，過敏反應 (包含血管水腫及全身性過敏反應)

#### 代謝及營養方面異常

常見：厭食

不常見：體重減輕，體重增加

少見：低血鈉症

#### 精神方面異常

常見：抑鬱，具敵意/攻擊性，焦慮，失眠，神經質/易怒

不常見：自殺未遂，自殺意念，精神障礙，行為異常，幻覺，憤怒，混亂，恐慌發作，情緒不穩定/過度起伏，精神激昂

少見：完成自殺，人格異常，思想異常，譫妄

非常罕見：強迫症\*\*

#### 神經系統異常

很常見：嗜睡，頭痛

常見：抽搐，平衡失調，眩暈，嗜睡，震顫

不常見：失憶，記憶力損失，協調異常/運動失調，感覺異常，注意力不集中

少見：舞蹈手足徐動症 (choreoathetosis)，運動困難 (dyskinesia)，多動或無法安定 (hyperkinesia)，步伐不穩，腦病變 (encephalopathy)，癲癇加重 (seizures aggravated)，抗精神病藥物惡性症候群\* (neuroleptic malignant syndrome)

#### 眼睛視力方面異常

不常見：複視，視力模糊

#### 耳朵和內耳方面異常

常見：眩暈

#### 心臟異常

少見：心電圖QT延長

#### 呼吸道、胸腔和縱膈異常

常見：咳嗽增加

#### 胃腸消化系統異常

常見：腹痛，腹瀉，消化不良，嘔吐，噁心

少見：胰腺炎

肝膽系統異常

不常見：肝功能檢測異常

少見：肝功能衰竭，肝炎

腎及泌尿道疾患

少見：急性腎損傷

皮膚與皮下組織異常

常見：潮紅

不常見：禿髮，濕疹，搔癢

少見：毒性表皮壞死溶解症，史蒂芬強生症候群（Stevens-Johnson syndrome），多形性紅斑

肌肉骨骼與結締組織方面異常

不常見：肌肉無力，肌肉痛

少見：橫紋肌溶解症及血肌酸磷酸激酶增加\*

整體狀況

常見：無力感/倦怠

損傷、中毒和因醫療處置造成的併發症

不常見：意外事故損傷

\*當與非日本病人比較時，疾病流行率於日本病人有明顯較高之趨勢。

\*\*在上市後安全監測期間觀察到，具有強迫症或精神疾病潛在病史的病人中，極少數病例發展為強迫症（OCD）。

特定不良反應說明

當levetiracetam與topiramate併用時，食慾不振的風險會增高。

有數件出現掉髮案例的病人，在停用levetiracetam之後已復原正常。

部份全血球減少案例被確定為骨髓功能抑制。

腦病變通常發生於治療初期(數天至數月)，且於停止治療後是可逆的。

兒童病人族群

在安慰劑對照及開放標示的延伸試驗中，總共有190位1個月大至4歲以下的兒童病人接受levetiracetam治療，其中有60人在安慰劑對照的試驗中接受levetiracetam治療。在安慰劑對照及開放標示的延伸試驗中，總共有645位4-16歲病人接受levetiracetam治療，其中有233人在安慰劑對照的試驗中接受levetiracetam治療。這些資料皆包含這兩個兒童年齡層於levetiracetam上市後之使用經驗的補充資料。

另外，已有101位小於12個月嬰兒的上市後安全性研究資料，在小於12個月的癲癇嬰兒使用levetiracetam並沒有發現新的安全性疑慮。

Levetiracetam的不良事件狀況皆大致與各年齡層及各項核准的癲癇適應症相近。在安慰劑對照之臨床試驗中，兒童受試者的安全性結果大多與成人使用levetiracetam時的安全性狀況一致，唯一的例外是兒童較常發生行為與精神性的不良反應。4-16歲兒童與青少年之發生率高於其他年齡層或整體安全性狀況的不良反應，包括：嘔吐（極常見，11.2%）、焦躁不安（常見，3.4%）、情緒波動（常見，2.1%）、穩定性受影響（常見，1.7%）、攻擊行為（常見，8.2%）、異常行為（常見，5.6%）與瞌睡（常見，3.9%）。1個月大至4歲以下嬰兒與孩童之發生率高於其他年齡層或整體安全性狀況的不良反應，為焦躁（極常見，11.7%）與協



調性異常（常見，3.3%）。

一項採用不劣性(non-inferiority)設計的雙盲、安慰劑對照性兒童安全性研究曾針對4至16歲患有局部癲癇發作的兒童評估levetiracetam對認知及神經心理功能的影響。該研究的結論為，在計劃書分析族群(per-protocol population)中，就Leiter-R注意力及記憶力量表的記憶篩選綜合分數和基礎值相比較的變化而言，levetiracetam的表現並未不同於(不劣於)安慰劑。利用一種經過驗證的工具(CBCL – Achenbach兒童行為檢核表)進行標準化及系統化的評估之後，行為及情緒功能方面的評估結果顯示，接受levetiracetam治療之病人的攻擊行為有惡化的現象。不過，在長期開放性追蹤研究中，平均而言，服用levetiracetam的受試者並未出現行為及情緒功能惡化的現象；特別是攻擊行為的評估結果並未較基準期惡化。

## 9 過量

### 徵狀

Levetiracetam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，透析之有效排除率對levetiracetam為60%，而對其主要代謝物為74%。

進一步處理方法應依據可得到的臨床指示或國家毒物中心所建議。

## 10 藥理特性

### 10.1 作用機轉

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。

Levetiracetam的作用機轉仍未完全清楚。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會和嚙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。

### 10.2 藥效藥理特性

#### 藥效學

藥理分類：抗癲癇製劑:其他抗癲癇製劑。

ATC代碼：N03AX14。

#### 藥效作用

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，與藥理作用之研究結果相符。

由傳統的安全性藥理試驗、生殖毒性試驗及致癌性試驗等非臨床資料顯示levetiracetam對人體並無特別的危險性。

臨床試驗中並未發現不良反應，但在大鼠(rat)試驗中曾發生(mouse的不良反應程度較低)，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。

在使用最高1800 mg/kg/天 (6倍MRHD，依據mg/m<sup>2</sup>或暴露量)劑量的親代與F1子代大鼠中，皆未觀察到對雄性或雌性大鼠的生育力或繁殖力有任何不良影響。

曾針對大鼠以每日400、1200及3600 mg/kg的劑量進行過兩項胚胎發育(embryo-fetal development, EFD)研究。在每日3600 mg/kg的劑量下，只有一項EFD研究出現胎兒體重微幅減輕及骨骼變異/輕微異常略為增加的現象。胎兒死亡率並未受到任何影響，畸形發生率也沒有升高的現象。懷孕母鼠的無明顯不良反應劑量(No Observed Adverse Effect Level, NOAEL)為每日3600 mg/kg (以mg/m<sup>2</sup>計算，相當於人類每日最高建議劑量的12倍)，胎兒則為每日1200 mg/kg。

曾針對兔子以每日200、600、800、1200及1800 mg/kg的劑量進行過四項胚胎發育(embryo-fetal development, EFD)研究。每日1800 mg/kg的劑量會引發明顯的母體毒性，並導致胎兒體重減輕，以及胎兒心血管/骨骼異常的發生率升高。母兔的無明顯不良反應劑量(No Observed Adverse Effect Level, NOAEL)為<每日200 mg/kg，胎兒則為每日200 mg/kg (以mg/m<sup>2</sup>計算，等於MRHD)。

曾針對大鼠以每日70、350及1800 mg/kg之劑量的levetiracetam進行過一項週產期及產後發育研究。對F0代母兔以及F1代仔兔斷奶前的存活率、生長及發育而言，其無明顯不良反應劑量(No Observed Adverse Effect Level, NOAEL)為≥每日1800 mg/kg (以mg/m<sup>2</sup>計算，相當於人類每日最高建議劑量的6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(以mg/m<sup>2</sup>計算，相當於人類最高建議劑量的6至17倍)時，對發育或成熟均無不良反應。

環境風險評估(Environmental Risk Assessment, ERA)

根據仿單使用levetiracetam不太可能造成無法接受的環境影響(見不相容性及調製方式)

## 11 藥物動力學特性

Levetiracetam為一具有高溶解度及穿透性的化合物。其藥物動力學概況呈線性分佈，個體內及個體間的差異也很小。重複給藥並不會改變體內清除率。在連續4天、每天兩次靜脈輸注1500 mg後，亦證實levetiracetam不因時間性改變藥物動力學狀況。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。

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

唾液和血漿濃度之間的相關性可以很明顯的在成人及孩童上看出(口服錠劑與服用溶液劑4小時後的唾液和血漿濃度比率範圍為1至1.7)。

口服的藥物動力學特性亦已獲得確認，且以靜脈輸注(15分鐘)方式投予單劑1500 mg levetiracetam(稀釋於100 ml相容的溶液中)，與口服的1500 mg levetiracetam(三顆500 mg錠劑)具有生體相等性。

在評估於15分鐘內靜脈輸注最高4000 mg劑量(稀釋於100 ml 0.9%氯化鈉溶液)，以及於5分鐘內靜脈輸注最高2500 mg劑量(稀釋於100 ml 0.9%氯化鈉溶液)的投藥方式，皆未顯示出藥物動力學與安全性狀況有任何安全顧慮。

### • 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(Cmax)。每日劑量服用兩天後(每日服用兩次)可達體內濃度穩定狀態。單次劑量1000 mg及每日給予兩次1000 mg，體內Cmax各為31及43 µg/ml。

本藥的吸收不受劑量影響(dose-independent)，且不受食物影響。

#### • 分佈

目前尚無人體組織分佈的數據。

Levetiracetam或其主要代謝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。

17位受試者在靜脈輸注(15分鐘)單劑1500 mg後，最高血漿中濃度(Cmax)為51 ± 19 µg/mL (算數平均值±標準差)。

#### • 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。其主要代謝物(ucb L057)不經由肝臟cytochrome P450 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。代謝物ucb L057並不具藥理活性。

另有兩種次要代謝物。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)。其他未確認的代謝物總量僅有0.6%的服用劑量。

Levetiracetam或其主要代謝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會輕微誘導CYP2B6及CYP3A4。由體外數據及體內與口服避孕藥、digoxin及warfarin的交互作用資料顯示在體內並無明顯酵素誘導作用。因此，levetiracetam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，主要代謝物為24%的劑量。

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(主要代謝物)亦由腎小球過濾及活性腎小管分泌被排泄。

Levetiracetam的排泄作用與肌酸酐清除率有關。

#### • 特殊病人族群

##### 老年病人

老年病人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。

##### 孩童

##### 孩童(4至12歲)

癲癇病童(6至12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比成人病人約高30%。癲癇病童(4至12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。



**嬰兒及孩童(1個月至4歲)**

1個月至4歲的病童單次使用100 mg/ml的內服液劑(20 mg/kg)後，levetiracetam很快的被吸收，血漿最高濃度約為服藥後一小時。藥物動力學顯示半衰期在孩童(5.3小時)比成人(7.2小時)短，體內的清除率則孩童(1.5 ml/min/kg)比成人(0.96 ml/min/kg)快。

針對1個月大至16歲之病人所進行的群體藥物動力學分析顯示，體重與擬似清除率(清除率會隨體重增加而升高)及擬似體積分佈有顯著的關聯性。年齡也會影響這兩項參數。這項影響在年幼的嬰兒中非常明顯，之後便會隨年齡增長而消退，在4歲左右時會變得微不足道。

在兩項群體藥物動力學分析中，將levetiracetam與酵素誘導性抗癲癇藥物併用時，其擬似清除率都會提高約20%。

**腎功能障礙病人**

Levetiracetam和其代謝物在體內的清除率與肌酸酐清除率有關，因此建議中度及嚴重腎臟功能障礙的病人依據肌酸酐之數值調整levetiracetam的每日維持劑量。

腎疾末期的成人無尿病人，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%。

**肝功能障礙病人**

在輕度及中度肝功能障礙病人體內的levetiracetam清除率不變。多數嚴重肝功能障礙病人，因伴隨腎功能障礙而使levetiracetam的清除率降低超過50%。

**12 臨床試驗資料****臨床療效與安全性**

成人、青少年、孩童之局部癲癇發作(併有或不併有次發性全身發作)的輔助治療

Levetiracetam對成人的療效已在3項使用每日1000毫克、2000毫克或3000毫克(分成兩劑)之劑量且治療期間最長達18週的雙盲安慰劑對照試驗中獲得證實。一項整合分析顯示，在使用1000、2000或3000毫克levetiracetam治療的病人中，穩定劑量下(12/14週)之每週局部癲癇發作頻率較基礎期降低之幅度達到50%以上的病人比例分別為27.7%、31.6%和41.3%，在使用安慰劑治療的病人中則為12.6%。

**兒童病人族群**

Levetiracetam對兒童病人(4至16歲)的療效已在一項涵蓋198位病人且治療期間為14週的雙盲安慰劑對照試驗中獲得確立。在這項試驗中，病人係接受60毫克/公斤/日固定劑量(以每日兩次的方式給藥)之levetiracetam的治療。

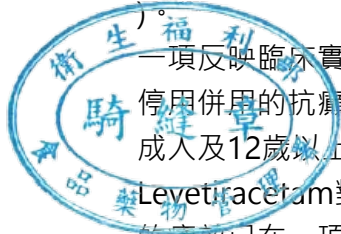
有44.6%使用levetiracetam治療之病人和19.6%使用安慰劑治療之病人的每週局部癲癇發作頻率較基礎期降低50%以上。在持續長期治療的情況下，有11.4%的病人達到至少6個月無癲癇發作的效果，有7.2%達到至少1年無癲癇發作的效果。

在安慰劑對照性臨床試驗中，有35位發生局部癲癇發作的1歲以下嬰兒曾暴露於藥物，其中只有13位的年齡<6個月。

16歲以上新診斷癲癇病人之局部癲癇發作(併有或不併有次發性全身發作)的單獨治療

使用levetiracetam做為單獨治療藥物的療效已在一項針對576位16歲以上、新診斷或最近診斷罹患癲癇之病人所進行的雙盲、平行分組、並與carbamazepine控制釋放劑型(CR)進行不劣性比較的試驗中獲得確立。病人必須有非誘發性局部癲癇發作的表現或僅有泛發性強直陣攣發作的表現。病人於隨機分組後分別接受carbamazepine CR 400-1200毫克/日或levetiracetam 1000-3000毫克/日的治療，視治療反應而定，治療期間最長為121週。

有73.0%使用levetiracetam治療的病人和72.8%使用carbamazepine-CR治療的病人達到6個月無癲癇發作的效果；治療組間的修正絕對差異為0.2% (95% CI：-7.8，8.2)。有超過半數的受試者維持無癲癇發作的狀態達12個月(levetiracetam組與carbamazepine CR組分別有56.6%與58.5%的受試者



一項反映臨床實務的研究顯示，在可對levetiracetam輔助治療產生反應的病人中，有少數病人可以停用併用的抗癲癇藥物(在69位成人病人中有36位)。

成人及12歲以上患有青少年型肌抽躍性癲癇之青少年的肌抽躍性癲癇發作的輔助治療

Levetiracetam對12歲以上、患有體質性泛發性癲癇、且伴有不同症候群之肌抽躍性癲癇發作的病人的療效已在一項為期16週的雙盲安慰劑對照試驗中獲得確立。大部份病人都患有青少年型肌抽躍性癲癇。

在這項試驗中，levetiracetam的劑量為3000毫克/日，分成2劑給藥。有58.3%使用levetiracetam治療之病人和23.3%使用安慰劑治療之病人的每週肌抽躍性癲癇發作天數減少至少50%。在持續長期治療的情況下，有28.6%的病人達到至少6個月無肌抽躍性癲癇發作的效果，有21.0%達到至少1年無肌抽躍性癲癇發作的效果。

患有體質性泛發性癲癇之成人及12歲以上青少年的原發性泛發性強直陣攣發作的輔助治療

Levetiracetam的療效已在一項收錄患有體質性泛發性癲癇且伴有不同症候群(青少年型肌抽躍性癲癇、青少年型失神性癲癇、兒童失神性癲癇、或伴有睡醒時大發作的癲癇)之原發性泛發性強直陣攣(PGTC)發作的成人、青少年及少數兒童的24週、雙盲、安慰劑對照試驗中獲得確立。在這項試驗中，levetiracetam的劑量為成人與青少年3000毫克/日，兒童60毫克/公斤/日，分成2劑給藥。

有72.2%使用levetiracetam治療之病人和45.2%使用安慰劑治療之病人的每週PGTC發作頻率降低50%以上。在持續長期治療的情況下，有47.4%的病人達到至少6個月無強直陣攣發作的效果，有31.5%達到至少1年無強直陣攣發作的效果。

## 13 包裝及儲存

### 13.1 包裝

每瓶5毫升，每盒10瓶裝。

玻璃瓶 ( type 1 ) 裝，以橡膠瓶塞及aluminium/polypropylene蓋子密封。

### 13.2 效期

有效期限標示在包裝上。

從微生物學的觀點，稀釋後應立即使用。若無法立即使用，施打者應確保使用前的保存時間和環境，通常為2-8°C不超過二十四小時，除非稀釋步驟是在確認無菌控制的環境下進行。

### 13.3 儲存條件

儲存於30°C以下。稀釋後的保存方式請參閱【效期】。

## 15 其他

### 不相容性

除了在【調製方式】所列者，本藥不得與其他藥物或稀釋液混合。

版本編號：NCDS12

版本日期：21 Jun 2023

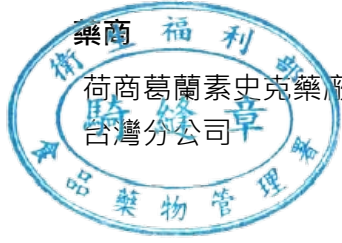
## 製造廠

製造廠：Patheon Italia S.p.A. Viale G.B. Stucchi, 110, 20900 Monza (MB), Italy

包裝廠：Aesica Pharmaceuticals S.r.l. Via Praglia 15, 10044 Pianezza, Italy



113.04.02



荷蘭葛蘭素史克藥廠股份有限公司  
台灣分公司

台北市中正區忠孝西路一段66號23樓