意必寧®持續性釋放膜衣錠 750 毫克 500 毫克

Nobelin® XR F.C. Tablet 750 mg 500 mg

本藥須由醫師處方使用

❑主成分

Each F.C. Tablet contains:

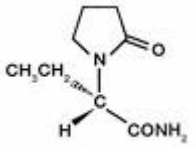
Levetiracetam 750 毫克或 500 毫克。

賦形劑包含：Hydroxypropyl Methylcellulose、Polyethylene Glycol、Silicon Dioxide、Magnesium Stearate、Titanium Dioxide。

❑說明

Levetiracetam 爲口服的緩釋型抗癲癇藥物。

Levetiracetam 是單一鏡像異構物，化學名稱爲*(-)-(S)-α-ethyl-2-oxo-1-pyrrolidineaceta-mide*，分子式爲 $C_8H_{14}N_2O_2$，分子量爲 170.21。Levetiracetam 與目前既有的抗癲癇藥物在化學結構上無關聯，其結構如下:



Levetiracetam是白色或近乎白色的結晶粉末，有淡淡的味道和苦味、極易溶於水(104.0克/100毫升)。易溶於三氯甲烷(chloroform)(65.3克/100毫升)和甲醇(methanol)(53.6克/100毫升)中，可溶於乙醇(ethanol)(16.5克/100毫升)，略溶於乙腈(acetonitrile)(5.7克/100毫升)，幾不溶於正己烷(n-hexane)(溶解度表示法爲100毫升的溶劑中所溶解之克數)。

❑適應症

治療16歲以上病患之局部癲癇發作之輔助治療。

❑用法用量【本藥須由醫師處方使用】

初始劑量爲每日一次 1000 毫克。每日最大劑量爲 3000 毫克。目前尚無臨床試驗研究每日劑量相同的 Levetiracetam 持續釋放劑型與速釋型 Levetiracetam 在療效方面的關聯性，因此其關聯性是未知的。本藥品不得剝半和磨碎使用。

◆腎功能不全之成人病患

每日劑量應視患者的腎功能狀況而做調整，成人的建議劑量與劑量調整如表一。在參考表一所列之建議劑量前，必須先得知病患的肌酸酐清除率(Creatinine clearance, CLcr)，利用下列公式可由血清肌酸酐(Serum creatinine)(毫克/毫升)測定值估算肌酸酐清除率(Creatinine clearance, CLcr)：

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

CLcr 可由下列公式依體表面積(Body surface area, BSA)進行調整:

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

表一 腎功能不全成人患者之劑量調整表

腎功能狀況	肌酸酐清除率 (Creatinine clearance, CLcr) (mL/min/1.73m^2)	劑量(毫克)	頻率
正常	>80	1000-3000	每 24 小時
輕度	50-80	1000-2000	每 24 小時
中度	30-50	500-1500	每 24 小時
重度	<30	500-1000	每 24 小時

❑禁忌【依文獻記載】

對主成分 **Levetiracetam** 敏感或對其他 **pyrrolidone** 衍生物敏感者，請勿使用本藥。

❑注意事項【依文獻記載】

◆自殺行爲與自殺意念

抗癲癇藥物，包含 **Levetiracetam** 緩釋型(**XR**)，任何患者服用此藥品都會增加自殺意念及自殺行爲之風險。使用任何抗癲癇藥物治療疾病時，必須監測患者是否有憂鬱症狀的出現或惡化、自殺意念或行爲及/或任何不正常的情緒或行爲改變。

統整分析 **11** 種不同抗癲癇藥物，共 **199** 個安慰劑對照臨床試驗(單一或輔助治療)，結果顯示，服用一種抗癲癇藥物治療的患者，其產生自殺意念與自殺行爲的風險大約爲安慰劑組的 **2** 倍(調整相對風險爲 **1.8**，**95%**信賴區間〔**1.2, 2.7**〕)。這些試驗平均治療時間爲 **12** 週，在 **27,863** 位以抗癲癇藥物治療的患者，其自殺行爲或自殺意念的發生率大約是 **0.43%**，相較下，**16,029** 位服用安慰劑的患者，其自殺行爲或自殺意念的發生率大約是 **0.24%**，相當於每 **530** 位治療的患者，大約會有一位有自殺意念或自殺行爲的患者。在試驗中，有四位以藥物治療的患者自殺；服用安慰劑治療患者無自殺情形，但此數量太少，不足以推論藥物對自殺的影響。

在開始服用抗癲癇藥物後，早在第一週及整個治療期間，都會持續的監測抗癲癇藥物對自殺意念及行爲增加的風險。因爲大多納入分析的試驗，其試驗時間不超過 **24** 週，因此，**24** 週後的自殺意念及行爲的風險無法被評估。

資料分析顯示，自殺意念及行爲的風險在許多藥物間普遍相同，用於治療各種疾病之各種作用機轉的抗癲癇藥物都會增加自殺意念及行爲的風險。臨床試驗分析也顯示，此風險不會因年齡(**5** 至 **100** 歲)而有所差異。表二依適應症分類，列出所有評估的抗癲癇藥物其發生自殺意念及行爲的絕對與相對風險。

表二 依適應症分類，統整分析抗癲癇藥物對自殺意念及行爲事件的風險

適應症	癲癇	精神病患	其他	總計
服用安慰劑患者發生事件/每 1000 位病患	1.0	5.7	1.0	2.4
服用藥物患者發生事件/每 1000 位病患	3.4	8.5	1.8	4.3
相對風險：服用藥物治療患者發生事件的發生率/服用安慰劑治療患者發生事件的發生率	3.5	1.5	1.9	1.8
風險差異：服藥病患扣除安慰劑病患/每 1000 位病患	2.4	2.9	0.9	1.9

臨床試驗顯示，癲癇患者其自殺意念及行爲的相對風險高於精神病患及其他患者；而癲癇病患與精神病患其發生自殺意念及行爲的絕對風險差異相似。

醫師在考慮開立 **Levetiracetam** 緩釋型(**XR**)或抗癲癇藥物給患者服用時，必須衡量患者使用藥物及無使用藥物治療下，其發生自殺意念及行爲的風險。服用抗癲癇藥的癲癇或其他疾病患者，其疾病本身與發病率、致死率及自殺意念及自殺行爲風險的增加有相關。任何患者在治療期間，一旦出現自殺意念及行爲時，醫師必須考量此症狀是否與正在治療的疾病可能有相關。

必須告知病患、病患照顧者及其家屬，抗癲癇藥物會增加自殺意念及行爲的風險，且必須告知對於出現憂鬱症或憂鬱症惡化的現象、出現自殺行爲或自殺意念時、或有自我傷害的行爲出現時應有所警覺。若出現以上行爲，應該立即告知健康照護之醫師。

◆神經精神症狀之不良反應

緩釋型 (Extended-release, XR) Levetiracetam 錠片

Levetiracetam 緩釋型(**XR**)對某些局部性癲癇發作的病患會造成嗜睡、暈眩、和行爲異常。

在 **Levetiracetam** 緩釋型(**XR**)治療局部性癲癇發作病患的雙盲、對照試驗中，以 **Levetiracetam** 緩釋型(**XR**)治療之患者有 **7.8%**發生嗜睡，相較之下，以安慰劑治療之患者，出現嗜睡的比例爲 **2.5%**；以 **Levetiracetam** 緩釋型(**XR**)治療患者有 **5.2%**發生暈眩，而服用安慰劑患者發生暈眩的比例爲 **2.5%**。

以 **Levetiracetam** 緩釋型(**XR**)治療的患者中，一共有 **6.5%**發生非精神病的行爲障礙(**non-psychotic behavioral disorders**)，如：躁動不安和攻擊性行爲，相較之下，服用安慰劑患者之比例爲 **0%**。以 **Levetiracetam** 緩釋型(**XR**)治療的患者有 **6.5%**發生躁動不安，**1.3%**患者發生攻擊性行爲。

沒有患者因爲這些不良反應而停止治療或減低劑量。

在對照試驗中，服用 **Levetiracetam** 緩釋型(**XR**)的患者數量比使用 **Levetiracetam** 速釋型(**IR**) 患者少了很多。因此，在 **Levetiracetam** 速釋型(**IR**)對照試驗中發現的若干不良反應也可能發生在服用 **Levetiracetam** 緩釋型(**XR**)的患者中。

速釋型 (Immediate-release, IR) Levetiracetam 錠片

在以 **Levetiracetam** 速釋型(**IR**)治療局部性癲癇發作患者的對照試驗中，**Levetiracetam** 速釋型(**IR**)所造成的中樞神經系統不良反應可分爲三類：**(1)**嗜睡和疲倦；**(2)**協調障礙；以及**(3)**行爲異常。

在成人局部性癲癇發作的對照試驗中，以 **Levetiracetam** 速釋型(**IR**)治療的患者中，有 **14.8%**的患者出現嗜睡現象，而服用安慰劑患者出現嗜睡的比例爲 **8.4%**。每天服用至 **3000** 毫克劑量的患者，並無出現明顯的劑量反應 **(dose response)**。

在成人局部性癲癇發作的對照試驗中，以 **Levetiracetam** 速釋型(**IR**)治療的患者中， 有 **14.7%**的患者出現無力現象，而服用安慰劑者出現無力現象**(asthenia)**的比例爲 **9.1%**。

以速釋型(**IR**)**levetiracetam** 治療的患者中，一共有 **3.4%**發生協調障礙 **(**如：運動失調、步伐異常、或動作不協調)，而服用安慰劑之患者出現協調障礙的比例爲 **1.6%**。

嗜睡、無力、和協調障礙最常發生在開始治療的前四週。

在成人局部性癲癇發作的對照試驗中，有五位(佔 **0.7%**)以 **Levetiracetam** 速釋型(**IR**)治療的患者發生精神症狀，而服用安慰劑患者有一位(**0.2%**)。

以 **Levetiracetam** 速釋型(**IR**)治療的病患中，共有 **13.3%**的患者發生其他的行爲症狀(如：攻擊行爲、激動、憤怒、焦慮、冷漠、人格解體、憂鬱、情緒不穩定、具有敵意、躁動不安等等)，而服用安慰劑患者發生的比例有 **6.2%**。

◆停藥

決定不繼續使用抗癲癇藥物，包括 **Levetiracetam** 緩釋型(**XR**)在內，應逐漸停藥以減少癲癇發作頻率增加的可能性。

◆血液系統異常

雖然在接受 **Levetiracetam** 緩釋型(**XR**)治療患者的對照試驗中，沒有發現有顯著的血液異常，但從有限的病患數目很難做出結論。局部性癲癇發作患者的速釋型(**IR**)**Levetiracetam** 對照試驗檢驗數據應與接受 **Levetiracetam** 緩釋型(**XR**)治療患者的檢驗數據有相關。

以 **Levetiracetam** 速釋型(**IR**)治療局部性癲癇發作患者的對照試驗中，相較於服用安慰劑患者，服用 **Levetiracetam** 速釋型(**IR**)治療的患者，其總紅血球平均數(**total mean RBC count**)(**0.03 x 10^6/mm^3**)、平均血紅素(**mean hemoglobin**)(**0.09** 克/毫升)、和平均血球容積比(**mean hematocrit**) **(0.38%)**有稍微減少，但在統計上具有意義。共有 **3.2%**服用 **Levetiracetam** 速釋型(**IR**)治療的患者和 **1.8%**服用安慰劑患者，至少發生一次可能有意義的白血球(**white blood count, WBC**) 數量降低(**≦2.8 x 10^9/L**)，而 **2.4%**服用 **Levetiracetam** 速釋型(**IR**)治療的患者和 **1.4%**服用安慰劑患者，至少發生一次可能有意義的嗜中性白血球數降低(**neutrophil count**)(**≦1.0 x 10^9/L**)。在嗜中性白血球計數低的治療患者中，除了一位患者外，在持續的治療下，其他患者的嗜中性白血球數皆朝向正常值回升或回到基準值。沒有患者在併發嗜中性白血球數降低後中斷治療。

◆肝臟功能異常

在 **Levetiracetam** 緩釋型 **(XR)** 對照試驗中，平均肝功能檢測值(**liver function tests, LFT**)無出現有意義的變化，沒有病患因肝功能檢測值異常而退出此試驗。

在 **Levetiracetam** 速釋型 **(IR)** 的成人患者對照試驗中，平均肝功能檢測值(**LFT**)無出現有意義的變化；在對照試驗中，接受藥物治療與服用安慰劑的患者相似，其出現肝功能檢測值 **(LFT)**異常的情況較少**(1.4%)**。除了一位**(0.07%)**接受開放治療期成人癲癇患者之外，沒有患者因肝功能檢測值**(LFT)**異常而退出對照試驗。

◆實驗室數據

雖然以 **Levetiracetam** 緩釋型(**XR**)治療之患者，其實驗室檢測數據無顯現臨床上的意義，但 **Levetiracetam** 速釋型(**IR**)對照試驗的實驗室數據應與以 **Levetiracetam** 緩釋型(**XR**)治療之患者有相關性。

雖然大部份的實驗檢測值並非系統性的受速釋型(**IR**)**Levetiracetam** 治療而改變，但在血液學檢驗數據和肝功能檢測上有出現異常值，不過發生率相對不頻繁。

❑不良反應【依文獻記載】

◆臨床研究經驗

因爲臨床試驗在很多不同情況下執行，所以在臨床試驗中所觀察到的藥物不良反應，無法直接和其他藥物在臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率進行比較，而且可能無法反映實際觀察到的發生率。

下表是將 **Levetiracetam** 緩釋型(**XR**)加入原有的抗癲癇藥物合併治療所得到的不良反應發生率，醫師應注意表中的數字不能用來預測一般醫療程序之療程下的不良反應發生頻率，因爲病患特性和其他因素可能與臨床試驗中大多數病患的情況不相同。同樣的，不良反應發生率無法和其他不同療法、用法或研究機構的臨床試驗所得到的不良反應發生率結果直接比較。然而檢視這些頻率可以提供醫師在爲病患開立處方時，作爲評估藥物與非藥物因素對於不良反應發生率之關係。

緩釋型(Extended-release, XR)Levetiracetam 錠片

在以 **Levetiracetam** 緩釋型(**XR**)對局部性癲癇發作病患進行治療之控制良好的對照臨床試驗中發現，接受 **Levetiracetam** 緩釋型(**XR**)及其他抗癲癇藥物合併治療的患者中，最常見的不良反應是躁動不安和嗜睡，而此不良反應在安慰劑治療的患者中，其發生的頻率沒有那麼不頻繁。

表三列出癲癇患者參加安慰劑-對照試驗，因治療而出現的不良反應。所列的不良反應項目是至少有 **5%**的患者以 **Levetiracetam** 緩釋型(**XR**)治療所出現的不良反應徵狀，且其發生的次數比服用安慰劑治療的患者高。此研究是把 **Levetiracetam** 緩釋型(**XR**)或是安慰劑加入患者目前的抗癲癇藥物療法中，這些不良反應的嚴重程度通常是輕微或中度。

表三：依身體系統分類，在安慰劑、對照、輔助療法的試驗中，因治療而出現的不良反應發生率(%)(以 **Levetiracetam** 緩釋型(**XR**)治療的患者，至少有 **5%**的患者發生的不良反應，且此不良反應發生頻率高於服用安慰劑患者)

身體系統/不良反應	Levetiracetam 緩釋型 (XR)(N=77) %	安慰劑 (N=79) %
胃腸障礙		
噁心	5	3
感染		
流行性感冒	8	4
鼻咽炎	7	5
中樞神經障礙		
嗜睡	8	3
暈眩	5	3
精神障礙		
躁動不安	7	0

停藥或劑量減低在 **levetiracetam** 緩釋型(**XR**) 之對照臨床試驗

在 **Levetiracetam** 緩釋型(**XR**)對照臨床試驗中，**5.2%**服用 **Levetiracetam** 緩釋型(**XR**)的患者因不良反應而停藥，服用安慰劑者爲 **2.5%**。接受 **Levetiracetam** 緩釋型(**XR**)治療的患者造成停藥的不良反應，及比服用安慰劑更常發生不良反應有：衰弱無力、癲癇、口腔潰瘍、疹子、和呼吸衰竭。每種不良反應都會導致接受 **Levetiracetam** 緩釋型(**XR**)治療的患者停藥，但在接受安慰劑治療的患者並無發現因爲以上的不良反應而停藥。

性別、年齡、和種族的比較

Levetiracetam 緩釋型(**XR**)的資料不足以說明不同性別、年齡、和種族的不良反應分佈情形。

表四列出以速釋型(**IR**)**Levetiracetam** 錠片治療成人局部性癲癇發作的對照臨床試驗所出現的不良反應。雖然在 **Levetiracetam** 緩釋型(**XR**)研究中所發現的不良反應徵狀和速釋型(**IR**)**Levetiracetam** 錠片在成人局部性癲癇發作患者的對照臨床試驗中所發現的有一些不同，這可能是因爲這項研究的病患數比速釋型(**IR**)**Levetiracetam** 研究的病患數少了很多。**Levetiracetam** 緩釋型(**XR**)的不良反應應該與速釋型(**IR**)**Levetiracetam** 錠片的不良

反應相似。

速釋型(Immediate-release, IR)Levetiracetam 錠片

以速釋型(IR)Levetiracetam 錠片作爲輔助療法合併其他抗癲癇藥物治療成人局部性癲癇發作患者的對照臨床試驗中，最常報導、但在安慰劑治療的患者中未發現相同頻率的不良反應有嗜睡、衰弱無力、感染、和暈眩。

表四列出成人癲癇患者參加安慰劑-對照試驗，因治療而出現的不良反應。所列的不良反應項目是至少有 1%的患者以 Levetiracetam 速釋型(IR)治療所出現的不良反應徵狀，且其發生的次數比服用安慰劑治療的患者高。此研究是把 Levetiracetam 速釋型(IR)或是安慰劑加入患者目前的抗癲癇藥物療法中，這些不良反應的嚴重程度通常是輕微或中度。

表四：依身體系統分類，在安慰劑、對照、輔助療法的成人局部癲癇試驗中，因治療而出現的不良反應發生率(%)(以 Levetiracetam 速釋型(IR)治療的患者，至少有 1%的患者發生的不良反應，且此不良反應發生頻率高於服用安慰劑患者)

身體系統/不良反應	速釋型(IR)Levetiracetam (N=769) %	安慰劑(N=439) %
全身性		
衰弱無力	15	9
頭痛	14	13
感染	13	8
疼痛	7	6
消化系統		
厭食	3	2
神經系統		
嗜睡	15	8
暈眩	9	4
憂鬱	4	2
神經質	4	2
運動失調	3	1
暈眩	3	1
失憶	2	1
焦慮	2	1
敵意	2	1
皮膚感覺異常	2	1
情緒不穩定	2	0
呼吸系統		
咽頭炎	6	4
鼻炎	4	3
咳嗽增加	2	1
鼻竇炎	2	1
特殊感官		
複視	2	1

此外，在其它速釋型(IR)Levetiracetam 錠片的研究中，有發現下列不良反應：平衡障礙、注意力障礙、濕疹、運動機能亢進、記憶力損傷、肌痛症、人格障礙、皮膚搔癢、以及視力模糊。

◆上市後經驗

速釋型(IR)Levetiracetam 錠片除了以上列出的不良反應之外〔參見不良反應〕，上市核准後在使用上也發現有下列不良反應。因爲這些不良反應是來自不確定族群大小的自願性報告，不一定能確實地估計不良反應的發生頻率，或是建立不良反應與藥物暴露的因果關係。這些不良反應依其筆劃順序列舉如下：白血球減少、血小板減少、全血球減少症(這些病例中有些發生骨髓抑制)、自殺行爲(包括自殺死亡、自殺未遂、自殺念頭)、肝功能檢測異常、肝炎、肝衰竭、胰臟炎、嗜中性白血球減少和體重下降。研究顯示，在使用速釋型(IR)Levetiracetam 錠片也有禿頭現象，但大部分案例在停藥後會復元。皮膚和皮下組織疾病：史帝文生氏－強生症候群(Stevens-Johnson syndrome)。

❑藥物交互作用【依文獻記載】

◆一般資訊

體外的代謝交互作用試驗顯示 Levetiracetam 緩釋型(XR)不太可能產生、或不易有藥物動力學交互作用。Levetiracetam 及其主要代謝產物之濃度在達治療劑量範圍至遠超過 Cmax 之濃度時，既非人體的肝臟代謝酶細胞色素 P450 異構體(cytochrome P450 isofprms)、環氧水解酶(epoxide hydrolase)、或 UDP-葡萄糖醛酸酶(UDP-glucuronidation)之抑制劑，也不是高親和力的受質。此外，Levetiracetam 不會影響 Valproic acid 在體外實驗的葡萄糖醛酸化(glucuronidation)。

Levetiracetam 與血漿蛋白結合率很低(<10%結合)；因此，臨床上 Levetiracetam 幾乎不太可能會與其他藥品發生競爭或與蛋白質結合而產生藥物交互作用。

可能的藥物動力學交互作用是藉由臨床藥物動力學試驗(Phenytoin、Valproate、口服避孕藥、Digoxin、Warfarin、Probenecid)和速釋型(IR)Levetiracetam 錠片在癲癇患者的安慰劑對照臨床試驗之藥物動力學評估而得。以下是這些試驗的結果。Levetiracetam 緩釋型(XR)的可能藥物交互作用預期應該和速釋型(IR)Levetiracetam 錠片相同。

◆Phenytoin

速釋型(IR)Levetiracetam 錠片(每日 3000 毫克)不影響頑固性癲癇患者體內 Phenytoin 藥物動力學特性，而 Levetiracetam 的藥物動力學也不受到 Phenytoin 的影響。

◆Valproate

速釋型(IR)Levetiracetam 錠片(每日投藥 1500 毫克兩次)不影響健康受試者體內 Valproate 的藥物動力學。每日兩次 500 毫克的 Valproate 不影響 Levetiracetam 的吸收速率或程度、血漿清除率或尿液排泄，也不會影響主要代謝產物 ucb L057 的代謝和排泄。

◆其他抗癲癇藥物

速釋型(IR)Levetiracetam 錠片和其他抗癲癇藥物(Carbamazepine, Gabapentin, Lamotrigine, Phenobarbital, Phenytoin, Primidone andvalproate)之間可能的交互作用也由 Levetiracetam 和這些藥物在安慰劑對照臨床試驗過程中的血清濃度評估而得。這些數據顯示 Levetiracetam 並不影響其他抗癲癇藥物的血清濃度，而這些抗癲癇藥物也不影響 Levetiracetam 的藥物動力學。

◆口服避孕藥

速釋型(IR)Levetiracetam 錠片(每日投藥 500 毫克兩次)不影響含有 0.03 毫克的 Ethinyl estradiol 和 0.15 毫克的 Levonorgestrel 口服避孕藥的藥物動力學，也不會影響黃體生成激素(luteinizing hormone)和黃體素(progesterone)的濃度，顯示其不太可能會破壞避孕效果。同時服用此口服避孕藥不會影響 Levetiracetam 的藥物動力學。

◆Digoxin

速釋型(IR)Levetiracetam 錠片(每日投藥 1000 毫克兩次)不影響每日服用 0.25 毫克劑量 Digoxin 的藥物動力學和藥效學(ECG)。同時服用 Digoxin 不會影響 Levetiracetam 的藥物動力學。

◆Warfarin

速釋型(IR)Levetiracetam 錠片(每日投藥 1000 毫克兩次)不會影響 R 型及 S 型 Warfarin 的藥物動力學，凝血酶原時間(prothrombin time)不受 Levetiracetam 的影響，同時使用 Warfarin 不影響 Levetiracetam 的藥物動力學。

◆Probenecid

Probenecid 是一種腎小管分泌阻斷劑，每日服用 4 次，每次 500 毫克，不會改變每日服用兩次 1000 毫克 Levetiracetam 的藥物動力學。代謝產物 ucb L057 的 C^{ss}_{max} 在 Probenecid 的存在下大約增加一倍，然而藥物於尿液中排泄的比率維持不變。在 Probenecid 的存在下，ucbL057 的腎清除率減少 60%，可能是因爲 Probenecid 競爭性抑制 ucbL057 的腎小管分泌。速釋型(IR)Levetiracetam 錠對 probenecid 的效應尚未被研究。

❑特殊族群的使用【依文獻記載】

◆懷孕

懷孕用藥分級 C

目前尚無適當且良好的對照試驗針對孕婦使用 Levetiracetam 治療的研究。動物試驗顯示 Levetiracetam 當動物服用相當於人體治療劑量或更高的劑量之 Levetiracetam 時，會造成發育毒性，包括致畸胎性。懷孕期間，只有在對患者的潛在效益大於對胎兒的潛在危險時，才能使用此藥。

對懷孕和哺乳期之母鼠，每日餵食≧350 毫克/公斤的 levetiracetam(以 mg/m^2 爲換算基礎，大約相當於人體最大建議劑量[the maximum recommended human dose, MRHD]3000 毫克)會造成輕微的胎兒骨骼異常發生率增加，以及增加幼鼠出生前和/或出生後生長遲緩的發生率。當每日餵食 1800 毫克/公斤的劑量(以 mg/m^2 爲換算基礎，是人體最大建議劑量的 6 倍)時，會增加幼鼠的死亡率和後代行爲改變的發生率。每日餵食 70 毫克/公斤的劑量(以 mg/m^2 爲換算基礎，人體最大建議劑量的 0.2 倍)，對發育過程無影響。在本試驗中使用的劑量對母體沒有明顯的毒性。

懷孕兔子的器官形成期，每日餵食≧600 毫克/公斤的 levetiracetam (以 mg/m^2 爲換算基礎，大約是人體最大建議劑量的 4 倍)會使胚胎死亡率和輕微胎兒骨骼異常的發生率增加。當每日餵食 1800 毫克/公斤的劑量時(以 mg/m^2 爲換算基礎，是人體最大建議劑量的 12 倍)，會造成胎兒體重降低及增加胎兒畸形的發生率。每日餵食 200 毫克/公斤的劑量(以 mg/m^2 爲換算基礎，人體最大建議劑量的 1.3 倍)，對發育無影響。在每日餵食 1800 毫克/公斤的劑量時有觀察到對母體產生毒性。

在器官形成期間，每日以 3600 毫克/公斤劑量的 levetiracetam(人體最大建議劑量的 12 倍)餵食懷孕的母鼠，會使得胎兒體重減輕，及胎兒骨骼變異的發生率增加。每日餵食 1200 毫克/公斤(人體最大建議劑量的 4 倍)的劑量，對發育無影響。在此研究中未發現有對母體產生毒性的證據。

對懷孕後期及哺乳期間的大鼠，每日餵食 1800 毫克/公斤劑量的 levetiracetam(以 mg/m^2 爲換算基礎，大約是人體最大建議劑量的 6 倍)治療，對於胎兒發育及母體無不良反應。

◆待產及生產

Levetiracetam 緩釋型(XR)對於待產及生產的人是否有影響仍未知。

◆授乳期之使用

Levetiracetam 會分泌於母乳之中，因爲 Levetiracetam 緩釋型(XR)對吸食母乳的嬰兒可能有嚴重的不良反應，應考慮藥物對母親的重要性，來決定是否停止哺餵母乳或停藥。

◆兒童之使用

對於 16 歲以下之病患使用 Levetiracetam 緩釋型(XR)的安全性和療效尚未確立。

◆老年人之使用

參加對照試驗的老年癲癇患者人數不足以對老年患者服用 Levetiracetam 緩釋型(XR)的療效做出適當的評估。預估對於≧65 歲的老年病患服用緩釋型(XR)Levetiracetam 的安全性應該相當於服用速釋型(IR)Levetiracetam 的臨床試驗結果。

參加速釋型(IR)levetiracetam 臨床試驗≧65 歲的全部受試者共有 347 位。在安全性上，這些受試者與年輕受試者之間並沒有發現有整體差異。在癲癇病患的對照試驗中，老年受試者人數不足以對這些患者服用速釋型(IR)Levetiracetam 的療效做出適當的評估。

一個 16 位老年受試者(61~88 歲)的研究中，連續 10 天以每日單一劑量和每日兩次投予速釋型(IR)Levetiracetam 錠片，並未顯示出有僅和年齡相關的藥物動力學差異。

已知 Levetiracetam 大多是由腎臟排泄，因此，對於腎臟功能受損的病患其發生藥物不良反應的風險較大。因爲老年患者較有可能腎功能減退，在劑量選擇上要謹慎，監測腎功能可能有所幫助。

◆腎功能不全病患之使用

對於腎功能不全病患服用 Levetiracetam 緩釋型(XR)的影響在對照試驗中未加以評估。但預估患者服用 Levetiracetam 緩釋型(XR)治療的療效應該和服用速釋型(IR)Levetiracetam 錠片的對照試驗之療效相似。對於腎功能中度和嚴重不全的患者，以及接受血液透析之患者，應注意其服用劑量。接受 Levetiracetam 緩釋型(XR)治療的腎功能不全患者，其服用的劑量應降低。[參見臨床藥理學和劑量與用法]

腎功能不全患者對速釋型(IR)levetiracetam 的清除會降低，且與肌酸酐清除率(creatinine clearance)有相關。

❑藥物濫用及藥物成癮【依文獻記載】

Levetiracetam 緩釋型(XR)的藥物濫用及成癮可能性尚未以人體試驗加以評估。

❑藥物過量【依文獻記載】

人體急性藥物過量的徵兆、表徵、和實驗室數值

Levetiracetam 緩釋型(XR)藥物過量的徵兆和表徵應該和速釋型(IR)Levetiracetam 錠片的情形相似。

在臨床開發過程中，口服速釋型(IR)Levetiracetam 的已知最高投藥劑量是每日 6000 毫克。在臨床試驗的少數幾個藥物過量案例中，除了有疲倦想睡之外，沒有其他不良反應。在速釋型(IR)Levetiracetam 上市後所發生的藥物過量通報中，有想睡、激動、攻擊性、感覺憂鬱、呼吸抑制和昏迷症狀。

藥物過量的治療或處置

服用過量的 Levetiracetam 緩釋型(XR)，並無特殊的解毒劑。

處置：當急性過量時，應催吐或洗胃將未吸收的藥物排除，並注意維持呼吸道暢通。對患者進行一般性的輔助性治療，包括：生命跡象監控及觀察病患的臨床狀況。聯絡合格的毒物控制中心，詢問有關 Levetiracetam 緩釋型(XR)藥物過量的最新處理方法。

血液透析

標準的血液透析程序會清除大部分 levetiracetam(4 小時內約清除 50%)，在藥物過量時可以考慮使用血液透析方式清除 levetiracetam。雖然在少數幾個已知的藥物過量案例中，並未採取血液透析，但可以視病患的臨床狀況或在嚴重腎功能障礙的病患上採取此項治療。

❑藥理作用【依文獻記載】

◆作用機轉

Levetiracetam 用於治療癲癇的明確作用機轉仍未完全清楚。其抗癲癇的作用是以一些癲癇發作的動物模型來進行評估。Levetiracetam 不會抑制由最大電流刺激、或由不同的化學性痙攣劑所引發的單次癲癇發作，在次高刺激和閾值測試中，也只顯示出極小的抑制作用。然而對於由 pilocarpine 和 kainic acid 這兩種可引起類似人類複雜次發性局部痙攣發作的化學痙攣劑所引發的次發性癲癇發作，可觀察到有保護的作用。在激發的發展階段(kindling development)和完全激發狀態下(fulled kindled state)，Levetiracetam 也在大鼠的激發模型(kindling model)中展現抑制作用，這是另一種人類的複雜性局部癲癇發作模型。經由這些特殊人類癲癇類型的動物模型，所預測的值是不確定的。

資料顯示，體外及體內記錄由海馬體(hippocampus)引發的癲癇發作，levetiracetam 可抑制突發性動作電位，而不影響正常的神經興奮性，顯示 levetiracetam 可選擇性防止癲癇突發性動作電位的過度同步化(hypersynchronization)和癲癇發作的傳遞。

Levetiracetam 的濃度在達到 10μM 時，對許多已知的受體(receptor)，如 benzodiazepines、GABA(gamma-aminobutyric acid)、glycine、NMDA (N-methyl-D-aspartate)、細胞間回收處(re-uptake sites)次級傳訊系統(second messenger sysytems)，並未顯示出結合的親合力。此外，體外試驗中並未發現 levetiracetam 會影響神經的鈉離子電位閘(voltage-gated)或 T 型鈣離子電流，也沒有顯示會直接促進 GABAergic 的神經傳導。然而體外試驗已證實 levetiracetam 會結抗 GABA 和 glycine 閘電流的負調節作用，並可部份抑制神經細胞中的 N 型鈣離子電流。

Levetiracetam 會與大鼠腦部組織中的一個可飽和與立體選擇性的神經結合位置結合，實驗數據顯示，此結合部位即是突觸囊泡蛋白 SV2A(synaptic vesicle protein)，此蛋白被認爲和囊泡(vesicle)的釋出作用(exocytosis)調節有關。雖然 levetiracetam 和 SV2A 結合的分子層面意義仍未清楚，但 levetiracetam 和它的類似物與 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癲癇保護強度具相關性。這個發現顯示 levetiracetam 和 SV2A 之間的交互作用可能與其抗癲癇的作用機轉有相關。

◆藥物動力學

Levetiracetam 緩釋型(XR)錠片的生體可用率和速釋型(IR)Levetiracetam 錠片相似。藥物動力學顯示，在單次投予 1000 毫克、2000 毫克、3000 毫克的 levetiracetam 緩釋錠(XR)，其曲線下面積(AUC) 和血中最高濃度(Cmax)與劑量成正比，levetiracetam 緩釋錠(XR)之血漿半衰期約爲 7 小時。

Levetiracetam 於口服後幾乎完全被吸收，其具線性藥物動力學且不隨時間改變，個體內和個體間的變異性低。Levetiracetam 與蛋白質結合率低(<10%)，其體內分佈體積接近總體液之值。66%的 levetiracetam 由腎臟以藥物之原型排出。Levetiracetam 主要的代謝途徑(24%的劑量)是經由乙醯胺基(acetamide group)的酵素水解，並不經由肝臟細胞色素(cytochrome)P450 代謝形成。代謝物是由腎臟排泄，且不具已知的藥理活性。在研究中，levetiracetam 的血漿半衰期約爲 6~8 小時，老年患者(主要因爲腎清除率減低)和腎功能不全患者的半衰期較長。

吸收與分佈

口服持續性釋放(XR)levetiracetam 約於 4 小時可達血中最高濃度(Tmax)，其約比速釋型(IR)錠片達到血中最高濃度的時間多了約 3 小時。

每日一次服用兩顆 500 毫克緩釋錠(XR)，所形成的最高血漿濃度(Cmax)和血漿濃度對時

間之曲線下面積(AUC)，與每日空腹服用兩次一顆的 500 毫克速釋型(IR)錠劑類似。服用多劑 levetiracetam 緩釋錠(XR)錠片後的藥物暴露量(AUC_{0-24})和服用多劑 levetiracetam 速釋型(IR)錠片的藥物暴露量相似。與服用多劑 levetiracetam 速釋型(IR)錠片相較之下，服用多劑 levetiracetam 緩釋錠(XR)後的 Cmax 和 Cmin 分別減少 17%和 26%。服用 levetiracetam 緩釋錠(XR)錠片前食用高脂肪、高熱量早餐會造成較高的血中濃度及延長到達最大濃度的中位時間(Tmax)。在已進食狀態下，到達最大濃度的中位時間(Tmax)多了 2 小時。

兩顆 750 毫克的 levetiracetam 緩釋錠(XR)和一次服用 3 顆 500 毫克的 levetiracetam 緩釋錠(XR)具有生體相等性。

代謝

Levetiracetam 不會廣泛地於人體內代謝，主要的代謝途徑是經由乙醯胺基(acetamide group)酵素水解形成羧酸(carboxylic acid)代謝物，ucb L057(佔 24%的劑量)，而且不經由肝臟肝細胞色素 P450 異構酶(isoenzymes)代謝而成。主要代謝物 ucb L057 在癲癇動物模型中不具活性。另外兩種較少的代謝產物，一種是經由 2-oxo-pyrrolidine 環羥基化反應(hydroxylation)得之(佔 2%的劑量)，一種是經由 2-oxo-pyrrolidine 在 5 的位置開環形成(佔 1%的劑量)。Levetiracetam 或其主要代謝物並不會轉換爲鏡像異構物(enantiomeric interconversion)。

排泄

在成人之血漿半衰期爲 7±1 小時，並不會隨劑量、或重複服用而變化，投藥劑量的 66%藥物會以藥物原型由腎臟排泄，總清除率爲 0.96 毫升/分鐘/公斤，腎臟清除率爲 0.6 毫升/分鐘/公斤。Levetiracetam 是經由腎絲球過濾與之後的腎小管再吸收被排泄。代謝物 ucb L057 的腎清除率爲 4 毫升/分鐘/公斤，是經由腎絲球過濾和腎小管主動分泌被排泄。Levetiracetam 的排泄和肌酸酐清除率(creatinine clearance)有相關，腎功能不全病患的 levetiracetam 清除率會下降[參見特殊族群之使用及劑量與用法]。

藥物動力學交互作用

代謝交互作用之體外試驗數據顯示，levetiracetam 不太可能產生、或是不容易造成藥物動力學交互作用。Levetiracetam 及其主要代謝產物之濃度在達治療劑量範圍至遠超過 Cmax 之濃度時，既非人體的肝臟代謝酶細胞色素 P450 異構體(cytochrome P450 isofprms)、環氧水解酶(epoxide hydrolase)、或 UDP-葡萄糖醛酸酶(UDP-glucuronidation)之抑制劑，也不是高親和力的受質。此外，levetiracetam 不會影響體外 valproic acid 之葡萄糖醛酸化(glucuronidation)。速釋型(IR)levetiracetam 在 500~5000 毫克的劑量範圍內呈現線性藥物動力學，levetiracetam 及其主要代謝產物與血漿蛋白結合率均＜10%，因此，在臨床上因爲與其他藥物競爭蛋白質結合位置的明顯交互作用不太可能發生。

可能的藥物動力學交互作用是藉由臨床藥物動力學試驗(phenytoin、valproate、口服避孕藥、digoxin、warfarin、probenecid)和速釋型(IR)Levetiracetam 錠片在癲癇患者的安慰劑對照臨床試驗之藥物動力學評估而得(參見藥物交互作用)。Levetiracetam 緩釋型(XR)的可能藥物交互作用預期應該和速釋型(IR)Levetiracetam 錠片相同。

特殊族群

◎老年病患

目前尚無足夠藥物動力學數據來述敘老年族群使用 levetiracetam 緩釋錠(XR)。

速釋型(IR)levetiracetam 的藥物動力學，是經由對 16 位肌酸酐清除率介於 30~74 毫升/分鐘的老年受試者(61~88 歲)進行試驗而得。連續 10 天，每日兩次口服投予 levetiracetam，其總清除率下降了 38%，與健康成人相比，老年患者的半衰期多了 2.5 小時，這可能是因爲老年患者的腎功能較差。

◎小兒病患

16 歲以下之病患服用 levetiracetam 的安全性和有效性尚未確立。

◎性別差異

緩釋型(XR)Levetiracetam 的血中最高濃度(C_{max})及曲線下面積(AUC)，女性(N=12)比男性(N=12)分別高出 21~30%及 8~18%，但在經過體重調整之後，兩者的清除率相似。

◎種族差異

尚無執行有關緩釋型(XR)和速釋型(IR)levetiracetam 其種族差異的正式藥物動力試驗。然而由白種人(N=12)和亞洲人(N=12)的交叉研究顯示，速釋型(IR)levetiracetam 在兩種種族所表現的藥物動力學相似。

◎腎功能不全

尚未有適當的對照試驗來評估 Levetiracetam 緩釋型(XR)在腎功能不全患者的療效。但預期緩釋型(XR) Levetiracetam 的療效應該與速釋型(IR)Levetiracetam 的對照試驗患者具有相似的療效。對處於腎病變末期而需洗腎的患者，建議以速釋型(IR)Levetiracetam 取代 Levetiracetam 緩釋型(XR)之治療。

已對各種不同程度腎功能的成人進行速釋型(IR)levetiracetam 在體內的清除研究。在輕度腎功能不全的組別(CL_{CR}=50~80 毫升/分鐘)，levetiracetam 總清除率減少 40%；在中度腎功能不全的組別(CL_{CR}=30~50 毫升/分鐘)， levetiracetam 總清除率減少 50%；而嚴重腎功能不全的組別(CL_{CR}<30 毫升/分鐘)，levetiracetam 總清除率則減少 60%。Levetiracetam 的清除率和肌酐酸的清除率(creatinine clearance)有相關。

無尿症患者(腎病變末期)的總清除率比健康受試者(CL_{CR}>80 毫升/分鐘)少了 70%，在四小時的標準血液透析過程中，體內全部的 levetiracetam 大約可以排除 50%。

腎功能不全病患服用 levetiracetam，應減低其劑量，在血液透析時，應給予患者速釋型(IR)levetiracetam。[參見劑量與用法]

◎肝功能不全

肝功能輕度不全(Child-Pugh A 級)至中度不全(Child-Pugh B 級)的患者，並不會改變其 levetiracetam 的藥物動力學。嚴重肝功能不全患者(Child-Pugh C 級)，其總清除率是健康受試者的 50%，此情況大部分是由於腎清除率的降低所導致。肝功能不全的病患無須調整治療劑量。

❑臨床前的安全性資料【依文獻記載】

◆致癌性、致突變性、生育力損害

◎致癌性

在大鼠的飼料中加入 levetiracetam，以每日 50, 300, 和 1800 毫克/公斤的劑量餵食 104 週。以 mg/m^2 爲換算基礎，其最高劑量相當於人體每天最大建議劑量的 6 倍(maximum recommended daily human dose, MRHD)(3000 毫克/天)，而全身性暴露量(AUC)也相當於是接受人體每日最大建議劑量(MRHD)的 6 倍，實驗結果顯示 levetiracetam 並無致癌性。在另一項每日以 60, 240, 和 960 毫克/公斤的 levetiracetam(以 mg/m^2 爲換算基礎，其最高劑量相當於人體每日最大建議劑量的 2 倍)添加於小鼠飼料中餵食 80 週的試驗，雖然沒有證據顯示有致癌性，但因爲沒有以適當劑量進行該物種之研究，所以致癌的可能性並未完整地評估。

◎突變

Levetiracetam 在艾姆氏測試法(Ames test)及中國倉鼠卵巢(Chinese hamster ovary, CHO)/HGPRT 哺乳類細胞體外預測基因突變分析，顯示不具突變性。由體外分析中國倉鼠卵巢細胞(Chinese hamster ovary, CHO)的分裂中期染色體(metaphase chromosomes)和小鼠活體之微核分析(micronucleus assay)，顯示 levetiractam 無誘變(clastogenic)作用。Levetiracetam 的水解產物和主要的體內代謝產物(ucb L057)在艾姆氏測試法(Ames test)或小鼠體外淋巴癌試驗(lymphoma assay)無致突變(mutagenic)作用。

◎生育力損害

大鼠的繁殖能力與生育力研究顯示，予口服高達每日 1800 毫克/公斤之劑量(以 mg/m^2 或暴露值爲換算基礎，大約是人體每日最大建議劑量的 6 倍)下，對雄性或雌性大鼠的繁殖能力或生育力都沒有不良影響。

◆動物毒理和/或藥理

在動物試驗中，有證據顯示 levetiracetam 在接近或大於人體治療劑量時會造成發育毒性。

❑臨床試驗【依文獻記載】

Levetiracetam 速釋型(IR)作爲成人之輔助療法(加入其他抗癲癇藥物)的療效是由三項多中心隨機、雙盲、安慰劑對照臨床試驗證實。此三項多中心試驗共有 904 位至少發病兩年以上，不論是否合併有次發性發作之頑固型局部癲癇、並且已服用兩種或兩種以上的傳統抗癲癇藥物的患者參與。

Levetiracetam 緩釋錠(XR)作爲輔助療法(加入其他抗癲癇藥物)的療效是經由一項橫跨 7 國的多中心、隨機雙盲、安慰劑對照試證實，這些病人主要是頑固性局部癲癇並有/無合併次發性發作之患者。在 8 週的基準期觀察期間，必須至少有 8 次的局部性癲癇發作並有/無合併次發性發作或在基準觀察期間，必須是於每四周至少發生 2 次的局部性癲癇發作之患者才可納入試驗。或病患已穩定服用至少一種抗癲癇藥物，最多可到服用三種。經 8 週的觀察基準期，158 位病患被隨機分爲安慰劑組別(N=79)或 Levetiracetam 緩釋錠(XR)錠片組別(一天給予 2 顆 500 毫克錠劑)(N=79)，每日服用一次，連續治療 12 週。

主要的療效評估指標是與安慰劑組比較，每週平均局部性癲癇發作頻率的降低百分比。以 Levetiracetam 緩釋錠(XR) 1000 毫克治療的組別(N=74)，其每週平均局部性癲癇發作頻率降低的百分比中位數是 46.1%，在安慰劑之組別(N=78)爲 33.4%。治療期間每週平均局部性癲癇發作頻率降低百分比的估計值比服用安慰劑組高出 14.4%(具統計意義)。

每日服用相同劑量的 Levetiracetam 緩釋錠(XR)和 Levetiracetam 速釋型(IR)，其療效的相互關係因尚未加以研究，仍屬未知。

❑病患諮詢資訊

-- 應告知病患，應依處方規定服用 Levetiracetam 緩釋型(XR)。
-- 必須告知病患、病患照顧者及其家屬，抗癲癇藥物會增加自殺意念及行爲的風險，且必須告知對於出現憂鬱症或憂鬱症惡化的現象、出現自殺行爲或自殺意念時、或有自我傷害的行爲出現時應有所警覺。若出現以上行爲，應該立即告知健康照護之醫師。
-- 應告知患者服用 Levetiracetam 緩釋型(XR)可能會導致躁動和攻擊性。除此之外，應告知患者，服用其他 Levetiracetam 處方曾被發現的行爲改變包括：激動、憤怒、焦慮、冷漠、憂鬱、具有敵意、躁動，少數情況還有精神症狀。
-- 應告知患者服用 Levetiracetam 緩釋型(XR)可能造成暈眩和嗜睡，因此服用 Levetiracetam 緩釋型(XR)後不要開車或操作重型機械、或從事其他危險活動，直到病患對於服用 Levetiracetam 緩釋型(XR)已有足夠經驗，足以判斷是否對其從事這些活動具有不良反應

❑包裝及儲存

◎包裝

750 毫克 2~1000 錠塑膠瓶裝、鋁箔盒裝。

500 毫克 2~1000 錠塑膠瓶裝、鋁箔盒裝。

◎儲存

25℃(77℉)以下保存。

750 毫克衛署藥製字第 056736 號　　G.M.P.:G－11412
500 毫克衛署藥製字第 057298 號　　G.M.P.:G－11660

南光化學製藥股份有限公司
台灣・台南市新化區中山路1001號
TEL:886-6-5984121 (代表) FAX:886-6-5981845

26200000000537