

優閒[®] 膜衣錠 500 毫克

Keppra[®] Film-Coated Tablets 500 mg

衛署藥輸字第 023889 號

定性與定量組成

每錠含主成分 levetiracetam 500 mg。

劑型

Levetiracetam 500 mg 膜衣錠為黃色橢圓形錠劑，一面刻有 UCB 及 500 的字樣。

臨床特性

【適應症】

- 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。

【用法用量】

本藥須由醫師處方使用。

本藥為口服膜衣錠，服用時以足量水伴服吞入，飯前或飯後均可。建議每日劑量平均分早、晚兩次使用。

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，每日劑量可增加到最高每日 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，劑量可增加到最高每次 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。

因尚無研究報告顯示明確劑量-療效關係，故雖可依臨床狀況調整劑量，但務必注意以臨床有效之最低劑量為使用原則。每日最高劑量不超過 60 mg/公斤體重/天(孩童)或 3000mg/天(成人)。

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臨床反應，處方最適合的劑量。

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 ⁽¹⁾	每天兩次，每次 150 mg	每天兩次，每次 450 mg
20 kg ⁽¹⁾	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 ⁽²⁾ 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® 內服液劑 100 mg/ml 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。

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。

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(如下表)。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 ²)	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(洗腎病患) ⁽¹⁾	-	每日一次，每次 500~1000 mg ⁽²⁾

⁽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。

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。

【警語及注意事項】

停藥

依據目前的臨床經驗，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。

腎功能不全

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)。

自殺

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。

【藥物交互作用】

其他抗癲癇藥物

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) 在體內的血漿濃度。同時這些抗癲癇藥物亦不會影響 levetiracetam 在體內的藥物動力學。在併服酵素誘導性抗癲癇藥物的孩童中，levetiracetam 的清除率要比未併服酵素誘導

性抗癲癇藥物的孩童高出 22%，但不需調整劑量。Levetiracetam 不會影響 carbamazepine、valproate、topiramate 及 lamotrigine 的血漿濃度。

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。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。

口服避孕藥及其他藥物動力學的交互作用

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。

制酸劑 Antacids

制酸劑對 levetiracetam 吸收的影響尚無相關資料。

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。

【懷孕與授乳】

目前尚無足夠針對孕婦使用 levetiracetam 的資料。動物試驗顯示有生殖毒性(請參閱臨床前安全性資料)。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。和其他抗癲癇藥物一樣，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 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%)。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。但如果在授乳期間需要服用 levetiracetam，須評估治療效益及風險與授乳的重要性。

【對駕駛及機械操作能力的影響】

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。

【不良反應】

臨床研究

曾針對超過 3,000 名以上的受試者及患者使用 levetiracetam。有 1,023 名癲癇患者曾參與對照性臨床研究。獲自這些針對成年患者所進行之研究的綜合安全性數據顯示，不良反應的發生率在 levetiracetam 組為 46.4%，而在安慰劑組為 42.2%；嚴重不良反

應的發生率分別為 2.4%(levetiracetam 組)及 2.0%(安慰劑組)。

較常見的不良反應為嗜睡、無力感及眩暈。分析這些安全性數據的結果，並無證據顯示具有劑量-療效關係，然而在中樞神經系統方面，不良反應的發生率和嚴重性會隨著時間而降低。

以 levetiracetam 單獨治療時，有 49.8%的病患會發生至少一種與藥物有關的不良反應；其中較常發生的不良反應為倦怠和嗜睡。

一個以 levetiracetam 治療四至十六歲病童的臨床試驗顯示不良反應的發生率在 levetiracetam 組為 55.4%，而在安慰劑組為 40.2%；嚴重不良反應的發生率分別為 0.0%(levetiracetam 組)及 1.0%(安慰劑組)。孩童較常見的不良反應為嗜睡、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不良反應則孩童比成人常見(38.6%:18.6%)。然而其相對發生風險仍相似。

一項針對局部癲癇發作之幼兒病患(一個月大至未滿四歲)所進行的研究顯示，levetiracetam 組與安慰劑組分別有 21.7%及 7.1%的患者出現不良反應。Levetiracetam 組及安慰劑組中的患者皆未發生任何嚴重不良反應。在長期追蹤研究 N01148 的進行期間，一個月大至未滿四歲之研究組中最常見的於治療期間出現的藥物相關不良反應包括易怒(7.9%)、抽搐(7.2%)、嗜睡(6.6%)、精神運動性過動症(psychomotor hyperactivity)(3.3%)、睡眠障礙(3.3%)及攻擊行為(3.3%)。幼兒病患的安全性研究結果與在四至十六歲之較大兒童中所見的 levetiracetam 安全性概況大致相符。

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四至十六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 治療之患者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。

一個以 levetiracetam 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，不良反應發生率在 levetiracetam 組為 33.3%，而在安慰劑組為 30.0%；其中較常發生的不良反應為頭痛和嗜睡。肌抽躍性發作的病患其不良反應發生率比成人局部癲癇發作者為低(33.3%:46.4%)。

一個以 levetiracetam 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，不良反應發生率在 levetiracetam 組為 39.2%，而在安慰劑組為 29.8%；其中較常發生的不良反應為倦怠。

對照性臨床研究中之不良反應的發生率如下：

很常見不良反應(≥ 10%)

- 整體狀況：無力感。
- 神經系統異常：嗜睡/倦怠。

常見不良反應(≥1%, <10%)

- 血液系統異常：血小板減少。
- 胃腸消化系統異常：腹痛，腹瀉，消化不良，噁心，嘔吐。
- 神經系統異常：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。
- 精神方面異常：攻擊性，精神激昂，抑鬱，情緒不穩定/過度起伏，具敵意，失眠，易怒，神經質，人格異常，思想異常。
- 代謝及營養方面異常：厭食(當 levetiracetam 與 topiramate 合併使用時，厭食的機率較高)，體重增加。
- 耳朵和內耳方面異常：眩暈。
- 眼睛視力方面異常：複視，視力模糊。
- 肌肉骨骼與結締組織方面異常：肌肉痛。
- 損傷、中毒和因醫療處置造成的併發症：意外事故損傷。
- 感染和寄生蟲：受感染，鼻咽炎。
- 呼吸道、胸腔和縱膈異常：咳嗽增加。
- 皮膚與皮下組織異常：濕疹，搔癢，潮紅。

《上市後的經驗》

在上市後的使用經驗中，神經系統與精神方面異常為最常被通報的不良反應。

除了臨床研究期間所通報的不良反應及上述不良反應之外，下列不良反應也曾見於上市後的使用經驗。現有的資料尚不足以評估這些不良反應在治療族群中的發生率。

- 血液與淋巴系統異常：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)。
- 精神方面異常：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。
- 神經系統異常：感覺異常，舞蹈手足徐動症(choreoathetosis)，運動困難(dyskinesia)。
- 皮膚和皮下組織異常：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，禿髮(有些禿髮案例當停止使用 levetiracetam 後會復原)。
- 胃腸消化系統異常：胰腺炎。
- 肝膽系統異常：肝炎，肝功能衰竭。
- 調查研究：肝功能檢測異常，體重減輕。

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

藥理學特性

【藥效學】

藥理分類

抗癲癇製劑。ATC 代碼: N03AX14。

本藥主成分 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 β -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。

藥理作用

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，與臨床前藥理作用之研究結果相符。

【藥物動力學】

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且不具時間相關性，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。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/每公斤體重表示)，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)。

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(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 ug/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。

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 ethinylestradiol 的結合或影響 CYP1A1/2。當使用高劑量的 levetiracetam 時(680 ug/mL)，會輕微誘導 CYP2B6 及 CYP3A4，然而劑量濃度在重覆使用每天兩次每次 1500 mg 達血中最高濃度(Cmax)時，此一影響並無生體相關性。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)

癲癇病童單次使用(20 mg/kg)後，levetiracetam 的半衰期為六小時。擬似身體清除率為 1.43 ml/min/kg。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(一個月至四歲)

一個月至四歲的病童單次使用 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。

針對一個月大至十六歲之患者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，在四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%。

腎功能障礙患者

Levetiracetam 和其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 levetiracetam 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

在輕度(Child-Pugh A)及中度(Child-Pugh B)肝功能障礙患者中，levetiracetam 的藥物動力學並不會有所改變。在嚴重肝功能障礙患者(Child-Pugh C)中，體內總清除率僅為正常人的 50%，但大部份的清除率降低現象都可歸因於腎清除率下降。

對輕度及中度肝功能障礙的患者，並不須調整劑量。對嚴重肝功能障礙患者，單憑肌氨酸酐清除率可能會低估其腎功能不全的程度，故當肌氨酸酐清除率低於 70 ml/min 時，建議將每日維持劑量減半。

【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臨床前資料顯示 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。

致癌性

連續 104 週每天以摻入飲食中餵食的方式對大鼠投予 50、300 及 1800 mg/kg 的 levetiracetam。按 mg/m^2 計算，最高劑量相當於人類每日最高建議劑量(MRHD)(3000 mg)的 6 倍，全身暴藥量(AUC)約為人類使用每日最高建議劑量後所達到之全身暴藥量的六倍。並無任何證據顯示具有致癌性。曾針對小鼠進行兩項研究。第一項研究是連續 80 週每天以摻入飲食中餵食的方式對小鼠投予 60、240 及 960 mg/kg 的 levetiracetam (按 mg/m^2 或暴藥量計算，最高劑量相當於人類每日最高建議劑量的 2 倍)。第二項研究則是連續 2 年每天以經口灌食的方式對小鼠投予 1000、2000 及 4000 mg/kg 的 levetiracetam。在這項研究中，由於每日 4000 mg/kg 之最高劑量下的存活率太低，因此最高劑量便降為每日 3000 mg/kg (相當於人類每日最高建議劑量的 12 倍)。這兩項研究皆未發現任何顯示具有致癌性的證據。

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^2 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^2 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 \geq 每日 1800 mg/kg (以 mg/m^2 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^2 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。

【臨床研究】

成人及十六歲以上之青少年的局部癲癇發作

單獨治療

單獨治療研究係採用雙盲、平行分組、不劣性(non-inferiority)的設計，針對十六歲(含)以上新近診斷出罹患癲癇的患者比較 levetiracetam 與 carbamazepine 控釋劑型的療效。受試者的癲癇發作類型必須為符合癲癇發作國際分類(International Classification of Epileptic Seizures)的非誘發性局部發作(有明確局部起源的 IA、IB 或 IC 型)或泛發性強直陣攣發作(無明確局部起源)。這項研究是在 13 個國家(歐洲和南非地區)的 85

個研究中心進行。

在一週的篩選期結束後，符合條件的受試者先依發作類型(IA/IB/IC 型或無明確局部起源的 IC/IIIE 型)分類，再隨機分組接受 carbamazepine 控釋劑型(N=291)或 levetiracetam (N=285)的治療，視患者的反應而定，治療期最長可達 121 週。傳統上，使用 carbamazepine 的控釋劑型(CR)是為了避免發生不良反應。

治療開始先以 carbamazepine 控釋劑 200 mg/天或 levetiracetam 500 mg/天進行兩週的劑量調增，然後以第 1 階段目標劑量(carbamazepine 控釋劑 400 mg/天或 levetiracetam 1000 mg/天)進行 1 週的穩定治療。

受試者必須保持此劑量達 26 週(評估期)，如果都未發生癲癇發作，則繼續接受另外 26 週的維持治療。若受試者在評估期間發生癲癇發作，則應將劑量逐步增加(以兩週的時間增加劑量，並進行一週的穩定治療)到第 2 階段目標劑量(carbamazepine 控釋劑 800mg/天或 levetiracetam 2000 mg/天)。依同樣的模式，受試者在第 2 階段目標劑量的評估期間如果發生癲癇發作，則將劑量再逐步增加至第 3 階段目標劑量(carbamazepine 控釋劑 1200 mg/天或 levetiracetam 3000 mg/天)。在第 2 階段與第 3 階段的劑量下，評估期應持續進行 26 週，然後再進入 26 週的維持治療期。

共有 579 名受試者接受隨機分組。各治療組都有一半左右的患者完成試驗(在隨機分配進入 carbamazepine 組的患者中為 53.6%；在隨機分配進入 levetiracetam 組的患者中為 54.0%)，兩組完成試驗的比例大致相同。在這兩個治療組中，癲癇發作類型的分佈情形也大致相同，約有 86.7%的受試者最後被歸類為發生有明確局部起源之局部癲癇發作的患者。大部份的受試者都保持使用第 1 階段的劑量(就計劃書分析族群而言，在隨機分配進入 carbamazepine 組的受試者中有 81.7%，在隨機分配進入 levetiracetam 組的受試者中有 73.4%)。

預設的主要評估指標為，在計劃書分析族群中，使用最後評估劑量時有六個月未發生癲癇發作的受試者比例。

Levetiracetam 組有 173 名屬於計劃書分析族群的受試者(73%)於使用最後評估劑量時有至少六個月未發生癲癇發作，在 carbamazepine 組中則有 171 名受試者(72.8%)。由一個納入最後評估癲癇發作類型(IA/IB/IC 與 IC/IIIE 相比)因素的邏輯式迴歸模型分析的結果顯示，levetiracetam 與 carbamazepine 組間調整後的絕對差異(95%的雙尾信賴區間[CI]為 0.2% (-7.8%;8.2%)。就這項主要的療效分析而言，信賴區間的下限(-7.8%)高於試驗計劃所設定的不劣性界限(-15%)，因此可以認定，在計劃書分析族群中的使用初始評估劑量時有至少六個月未發生癲癇發作的受試者比例方面，levetiracetam 的表現並不劣於 carbamazepine。將其他臨床相關評估指標納入考慮之後，使用 levetiracetam 及使用 carbamazepine 之受試者持續一年未發生癲癇發作的比例分別為 56.6%及 58.5%。

輔助治療

使用 levetiracetam 作為輔助治療用藥(加入其它抗癲癇藥物的療程中)的療效已在三項針對併有或未併有續發性全身發作之頑固型局部癲癇發作成人患者所進行的多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照研究中獲得證實。這些研究都是使用錠劑劑型。在這些研究中，共有 904 名患者於隨機分組後分別使用安慰劑、1000 mg/天、2000 mg/天或

3000 mg/天治療。研究 1 及研究 2 所收錄的患者都是患有頑固型局部癲癇發作至少兩年以上，並曾使用兩種(含)以上之傳統抗癲癇藥物(AEDs)治療的患者。研究 3 所收錄的患者則是患有頑固型局部癲癇發作至少一年以上，並曾使用一種傳統抗癲癇藥物(AED)治療的患者。研究期間，患者必須持續使用穩定劑量的至少一種至最多兩種的傳統抗癲癇藥物(AEDs)。患者在基準期的每一個四週期間都必須曾發生至少兩次局部癲癇發作。

研究 1：

研究 1 是一項在美國 41 個研究中心所進行的雙盲、安慰劑對照性平行分組研究，其目的是比較以將每日劑量等分成兩次給藥的方式投予 levetiracetam 1000 mg/天 (N=97)、levetiracetam 3000 mg/天 (N=101)及安慰劑(N=95)的療效。在預設的 12 週基準期結束後，將患者隨機分配進入前述的三個治療組。為期 18 週的治療期可分成 6 週的劑量調整期，以及隨後的 12 週固定劑量評估期，在治療期間，併用的抗癲癇藥物(AED)治療皆維持不變。療效的主要評估方法為比較各治療組在整段隨機分組治療期間(劑量調整期+評估期)的每週局部癲癇發作頻率相對於安慰劑組的降低百分比。次要的結果變項為療效反應率(局部癲癇發作頻率較基準期降低 $\geq 50\%$ 的病患比例)。研究 1 的分析結果如表 1 所示。

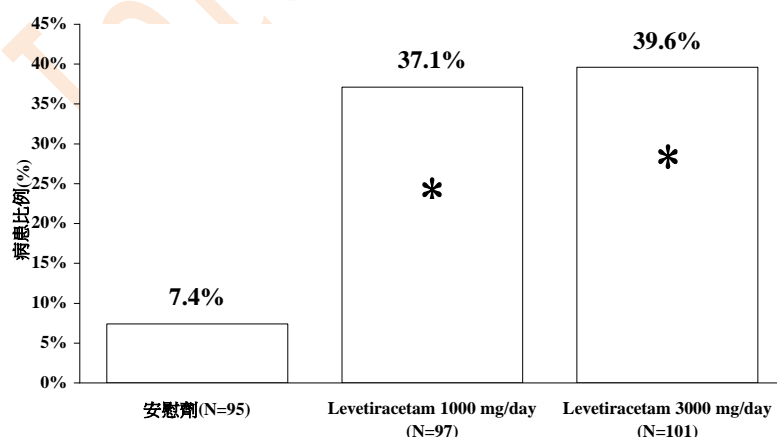
表 1：研究 1 中的每週局部癲癇發作頻率相對於安慰劑組的平均降低幅度

	安慰劑 (N=95)	levetiracetam 1000 mg/天 (N=97)	levetiracetam 3000 mg/天 (N=101)
局部癲癇發作頻率相對於 安慰劑組的降低百分比	—	26.1%*	30.1%*

* $P < 0.001$

在三個治療組(x 軸)中，整段隨機分組治療期間(劑量調整期+評估期)的每週局部癲癇發作頻率較基準期降低之幅度達到 $\geq 50\%$ 的病患比例(y 軸)如圖 1 所示。

圖 1：研究 1 中的療效反應率(較基準期降低 $\geq 50\%$)



*與安慰劑比較， $P < 0.001$

研究 2：

研究 2 是一項在歐洲 62 個研究中心所進行的雙盲、安慰劑對照性交叉研究，其目的是比較以將每日劑量等分成兩次給藥的方式投予 levetiracetam 1000 mg/天 (N=106)、levetiracetam 2000 mg/天 (N=105)及安慰劑(N=111)的療效。

這項研究的第一階段(階段 A)可視為一項平行分組研究來進行分析。在最長達 12 週的預設基準期結束後，將患者隨機分配進入前述的三個治療組。為期 16 週的治療期可分成 4 週的劑量調整期，以及隨後的 12 週固定劑量評估期，在治療期間，併用的抗癲癇藥物(AED)治療皆維持不變。療效的主要評估方法為比較各治療組在整段隨機分組治療期間(劑量調整期+評估期)的每週局部癲癇發作頻率相對於安慰劑組的降低百分比。次要的結果變項為療效反應率(局部癲癇發作頻率較基準期降低 $\geq 50\%$ 的病患比例)。階段 A 的分析結果如表 2 所示。

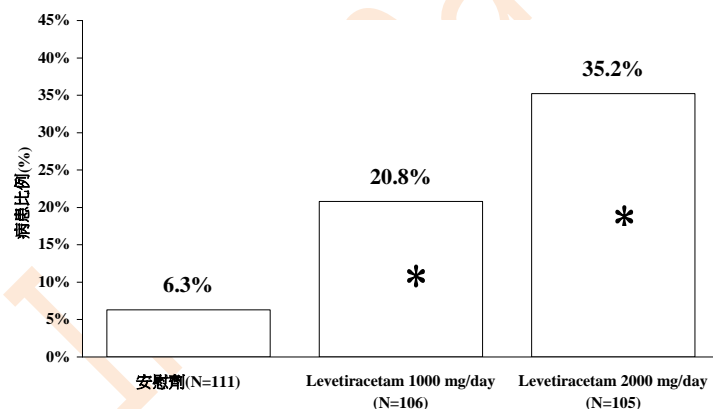
表 2：研究 2 中的每週局部癲癇發作頻率相對於安慰劑的平均降低幅度：階段 A

	安慰劑 (N=111)	levetiracetam 1000 mg/天 (N=106)	levetiracetam 2000 mg/天 (N=105)
局部癲癇發作頻率相對於 安慰劑組的降低百分比	—	17.1%*	21.4%*

* $P < 0.001$

在三個治療組(x 軸)中，整段隨機分組治療期間(劑量調整期+評估期)的每週局部癲癇發作頻率較基準期降低之幅度達到 $\geq 50\%$ 的病患比例(y 軸)如圖 2 所示。

圖 2：研究 2 中的療效反應率(較基準期降低 $\geq 50\%$)：階段 A



*與安慰劑比較， $P < 0.001$

Levetiracetam 2000 mg/天與 levetiracetam 1000 mg/天之療效反應率的比較結果具有統計意義($P=0.02$)。交叉試驗的分析也呈現相似的結果。

研究 3：

研究 3 是一項在歐洲 47 個研究中心所進行的雙盲、安慰劑對照性平行分組研究，其目的是針對併有或未併有續發性全身發作且僅併用一種抗癲癇藥物(AED)的頑固型局部癲癇發作患者比較 levetiracetam 3000 mg/天(N=180)及安慰劑(N=104)的療效。研

究藥物的每日劑量皆分成兩劑投予。在預設的 12 週基準期結束後，將患者隨機分配進入前述的兩個治療組。為期 16 週的治療期可分成 4 週的劑量調整期，以及隨後的 12 週固定劑量評估期，在治療期間，併用之抗癲癇藥物(AED)的劑量皆維持不變。療效的主要評估方法為比較各治療組在整段隨機分組治療期間(劑量調整期+評估期)的每週癲癇發作頻率相對於安慰劑組的降低百分比。次要的結果變項為療效反應率(局部癲癇發作頻率較基準期降低 $\geq 50\%$ 的病患比例)。研究 3 的分析結果如表 3 所示。

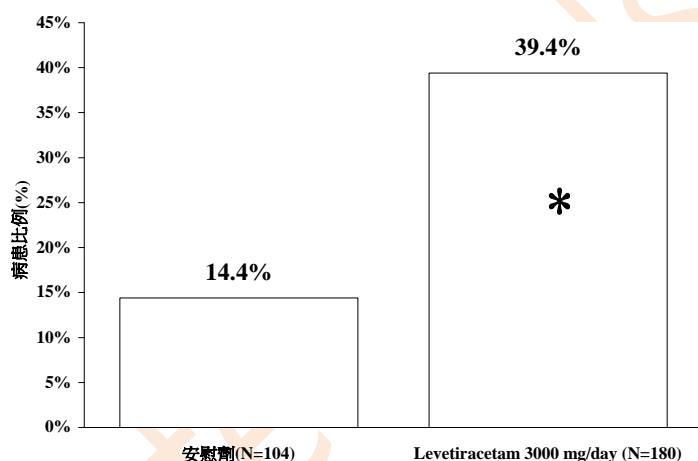
表 3：研究 3 中的每週局部癲癇發作頻率相對於安慰劑組的平均降低幅度

	安慰劑 (N=104)	levetiracetam 3000 mg/天 (N=180)
局部癲癇發作頻率相對於安慰劑組的降低百分比	-	23.0%*

* $P < 0.001$

兩個治療組(x 軸)在整段隨機治療期間(劑量調整期+評估期)的每週局部癲癇發作頻率較基準期降低 $\geq 50\%$ 的病患比例(y 軸)如圖 3 所示。

圖 3：研究 3 中的療效反應率(較基準期降低 $\geq 50\%$)



*與安慰劑比較， $P < 0.001$

整合分析的結果顯示，在穩定劑量下(12/14 週)，使用 1000、2000 或 3000 mg levetiracetam 治療之患者中的每週局部癲癇發作頻率較基準期降低 $\geq 50\%$ 的病患比例分別為 27.7%、31.6%及 41.3%，在使用安慰劑的患者中則為 12.6%。

兒童癲癇患者的局部癲癇發作

兒童病患(4 至 16 歲)

使用 levetiracetam 作為輔助治療用藥(加入其它抗癲癇藥物的療程中)對兒童病患的療效已在一項於北美 60 個研究中所進行的多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照研究中獲得證實，該研究的對象為 4 至 16 歲且使用標準抗癲癇藥物(AEDs)未能使病情獲得控制的兒童局部癲癇發作患者。在使用穩定劑量之 1-2 種抗癲癇藥物(AEDs)治療的情況

下仍於篩檢前四週期間發生至少 4 次局部癲癇發作，或是在兩段各為期四週的基準期間都發生至少 4 次局部癲癇發作的符合條件的患者，於隨機分組後即分別接受 levetiracetam 或安慰劑的治療。所收錄的研究對象包括 198 位併有或未併有續發性全身發作的頑固型局部癲癇發作患者(levetiracetam 組，N=101；安慰劑組，N=97)。這項研究包括一個為期 8 週的基準期與一個為期 4 週的劑量調整期，隨後是為期 10 週的評估期。起始劑量為每日 20 mg/kg，分成兩次給藥。在治療期間，以間隔 2 週每日增量 20 mg/kg 的方式將 levetiracetam 的劑量調整至每日 60 mg/kg 的目標劑量。療效的主要評估方法為比較各治療組在整段 14 週隨機分組治療期間(劑量調整期+評估期)的每週局部癲癇發作頻率相對於安慰劑組的降低百分比。次要的結果變項為療效反應率(每週局部癲癇發作頻率較基準期降低 $\geq 50\%$ 的病患比例)。此項研究的分析結果如表 4 所示。

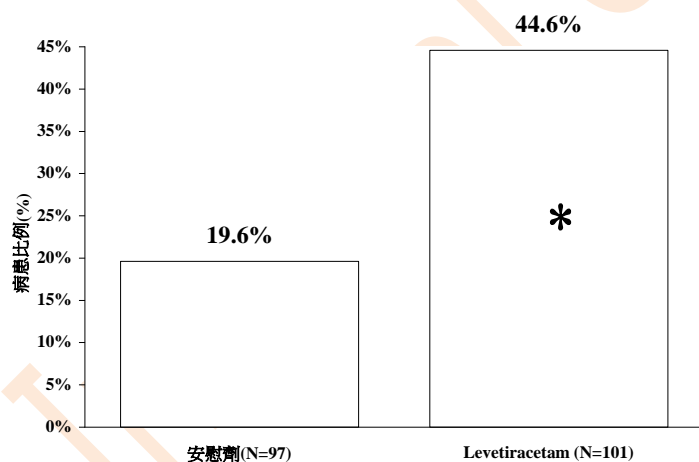
表 4：每週局部癲癇發作頻率相對於安慰劑組的平均降低幅度

	安慰劑 (N=97)	levetiracetam (N=101)
局部癲癇發作頻率相對於安慰劑組的降低百分比	-	26.8%*

* $P=0.0002$

兩個治療組(x 軸)在整段隨機分組治療期間(劑量調整期+評估期)的每週局部癲癇發作頻率較基準期降低 $\geq 50\%$ 的病患比例(y 軸)如圖 4 所示。

圖 4：療效反應率(較基準期降低 $\geq 50\%$)



*與安慰劑比較， $P=0.0002$

在後續的長期治療中，有 11.4% 的患者達到至少六個月未發生癲癇發作的效果，並有 7.2% 的患者達到至少一年未發生癲癇發作的效果。

≥12 歲之患者的肌抽躍性癲癇發作

使用 levetiracetam 作為輔助治療用藥(加入其它抗癲癇藥物的療程中)對 12 歲(含)以上發生肌抽躍性癲癇發作之青少年型肌抽躍性癲癇患者的療效，已在一項於 14 個國家 37 個研究中心所進行的多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照研究中獲得證實。在預設的 8 週基準期間，使用穩定劑量之 1 種抗癲癇藥物(AED)治療仍有至少 8 天每天發生

1 次(含)以上肌抽躍性癲癇發作的符合條件的患者，於隨機分組後即分別接受 levetiracetam 或安慰劑的治療。所收錄的研究對象包括 120 名患有自發性泛發性癲癇(包括青少年型肌抽躍性癲癇、青少年型失神性癲癇、或睡醒時發生泛發性強直陣攣性發作的癲癇)的患者(levetiracetam 組，N=101；安慰劑組，N=97)。其中大部份皆為青少年型肌抽躍性癲癇患者。患者先於 4 週期間將劑量調整至 3000 mg/天的目標劑量，然後以 3000 mg/天的穩定劑量治療 12 週(評估期)。研究藥物的每日劑量皆分成兩劑投予。

療效的主要評估指標為治療期間(劑量調整期+評估期)每週發生肌抽躍性癲癇發作(1 次[含]以上)之天數較基準期減少 $\geq 50\%$ 的病患比例。次要的結果變項包括治療期間的無癲癇發作率(肌抽躍性癲癇發作)以及以每週肌抽躍性癲癇發作頻率為評估依據的療效反應率。此項研究的結果如表 5 所示。

表 5：以每週肌抽躍性癲癇發作天數為評估依據的療效反應率(較基準期降低 $\geq 50\%$)

	安慰劑 (N=60)	levetiracetam (N=60)
療效反應率	23.3%	58.3%*

* $P=0.0002$

在後續的長期治療中，有 28.6% 的患者達到至少六個月未發生肌抽躍性癲癇發作的效果，並有 21.0% 的患者達到至少一年未發生肌抽躍性癲癇發作的效果。

藥劑學特性

【賦形劑】

錠核：

Sodium croscarmellose, Macrogol 6000, Colloidal anhydrous silica, Magnesium stearate.

膜衣：

500 mg film-coated tablets: Opadry 85F32004 (Polyvinyl alcohol-part. Hydrolyzed, Titanium dioxide (E171), Macrogol 3350, Talc, Iron oxide yellow (E172)).

【有效期限】

有效期限標示在包裝上。

【貯存注意事項】

請於 25°C 以下保存，並置於孩童不易取得處。

若超過有效期限則請勿使用。

【容器之性質與內容物】

PVC/鋁箔泡囊包裝。

【使用及操作說明】

無特殊需求

版本編號：CCDS05

版本日期：25 March 2011

優閒[®]為葛蘭素史克集團公司的註冊商標。

製造廠：UCB Pharma SA

廠 址：Chemin du Foriest 1420, Braine-L'Alleud, Belgium

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六十六號二十四樓

Internal Use Only