

意必寧[®] 預混合注射液 500毫克/100毫升

Nobelin[®] premixed solution for injection 500 mg/100mL
(Levetiracetam in Sodium Chloride)

衛部藥製字第058643號 G.M.P.:G－12533

【成分】
Each mL contains:
Levetiracetam.....5 mg

【劑型】
注射液。意必寧[®]預混合注射液是一種澄清、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Levetiracetam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。Levetiracetam預混合注射液僅供靜脈輸注使用，且不得再稀釋後使用。一袋100毫升軟袋以15分鐘的靜脈輸注時間給藥。在溶液和容器許可的情況下，使用前應以肉眼檢查針劑中是否有異物或變色。

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)
初始劑量每日1000 mg(每日兩次，每次500 mg)。此劑量可始於治療的第1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(每日分兩次，每次增／減500 mg)為一階段進行。
-六十五歲以上的老年患者
腎功能不全的老年患者，需調整其劑量，請參閱下述有關“腎功能不全患者”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(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。表1為孩童和青少年的建議劑量。

體重	初始劑量：	最高劑量：
	每天兩次，每次10 mg/kg	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	每天兩次，每次200 mg	每天兩次，每次600 mg
25 kg ⁽¹⁾	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levetiracetam 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。
每一袋100 mL的Levetiracetam預混合注射液含levetiracetam 500 mg(相當於5 mg/mL)。
-嬰兒及四歲以下孩童
四歲以下的孩童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)。

-腎功能不全患者
此類成人病患的每日劑量應視其腎功能狀況而做調整，成人可依表2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：

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

下列公式由體表面積(Body surface area, BSA)計算出CLcr:

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

表2：成人腎功能不全的劑量調整表		
腎功能況	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250~500mg
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 mg~500 mg
病童患有腎功能不全的劑量調整應依據其腎功能，因為levetiracetam在體內的清除力與腎臟功能有關。此一建議乃根據成人腎功能不全的試驗而得。

-肝功能不全患者
對輕度及中度肝功能不全的患者，投與劑量毋需調整。但重度肝功能不全患者，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型劑敏感者，請勿使用本藥。

【警語及注意事項】依文獻記載
-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。
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)。
-腎功能不全
腎臟功能不全患者使用時，必須調整劑量。對重度肝臟功能不全的患者，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。
-本藥每一袋含有350 mg的鈉，對於限制攝取鈉的病人應列入考量。
-神經精神性不良反應
局部發作癲癇

Levetiracetam在部分的局部發作癲癇成人患者中所引起的中樞神經系統不良反應包括下列類型：(1)嗜睡與疲倦(2)協調障礙(3)行為異常。
在局部發作之癲癇患者的對照試驗中，以levetiracetam治療的患者有14.8%出現嗜睡，相較之下，服用安慰劑之患者出現嗜睡比例為8.4%。每日劑量達3000毫克沒有明確劑量反應。在一項未經逐步調升劑量(itation)的試驗中，每日接受4000毫克levetiracetam治療的患者，出現嗜睡的比例為45%，其中0.3%患者情況嚴重，而安慰劑組中情況嚴重者為0%。Levetiracetam治療組約有3%患者因而停止治療，相較下安慰劑組為0.7%。1.4%之治療組患者與0.9%之安慰劑組患者因而減低劑量，而治療組患者中有0.3%因而住院治療。
局部發作癲癇患者之對照試驗中，有14.7%的治療組患者出現無力，相較下安慰劑組為9.1%。有0.8%治療組患者因而停止治療，相較下安慰劑組為0.5%。有0.5%治療組患者及0.2%對照組患者因而劑量降低。
有3.4%之治療組患者出現協調困難(報告為運動失調、步態異常、或動作不協調)，而安慰劑組為1.6%。在對照試驗中，共有0.4%患者因運動失調而停止levetiracetam治療，安慰劑組為0%；有0.7%治療組患者因協調困難而降低劑量，安慰劑組為0.2%，其中有一位治療組患者之前已有協調困難症狀，治療後因情況更嚴重而住院治療。治療最初4週內最常見不良反應為嗜睡、無力、和協調困難。
在局部發作癲癇患者之對照試驗中，有5位(0.7%)以levetiracetam治療的患者出現精神異常症狀，安慰劑組為1位(0.2%)。有2位(0.3%)以levetiracetam治療的患者因而住院且停止levetiracetam治療，兩例精神異常之報告，症狀都出現在治療的第一週，停藥後一到二週內回復正常。其他兩例為妄想症，發生在治療的1到5個月後，在患者持續用藥(未停藥)後2~7天內回復正常。有一位患者在1個月內出現精神憂鬱，在持續治療下，其症狀在45天內解除。共有13.3%之治療組患者出現其他行為症狀(報告為攻擊性行為、激動、憤怒、焦慮、冷漠、人格解體、憂鬱、情緒不穩、產生敵意、易怒…等)，而安慰劑組為6.2%，其中約一半的患者在最初4週內出現症狀，治療組中有1.7%患者因這些不良反應而停止治療，相較下安慰劑組為0.2%。有0.8%治療組患者因而降低劑量，安慰劑組為0.5%。有0.8%治療組患者出現嚴重的行為問題並住院治療(相較下安慰劑組為0.2%)。

此外有4位治療組患者(0.5%)試圖自殺，相較下安慰劑組為0%，其中一位自殺成功，另外3位並未因而停藥或降低劑量。自殺事件發生在患者接受治療後的4週到6個月之間。
肌抽躍性發作
臨床發展過程中，以levetiracetam治療肌抽躍患者數比局部發作癲癇的患者少很多，因此與局部發作癲癇患者的不良反應報告比較，較可能發生低報不良反應的情形，局部發作癲癇患者發生的不良反應也有可能發生在肌抽躍患者。部分肌抽躍患者使用levetiracetam後出現嗜睡和行為異常，可預期在局部發作癲癇患者出現的不良反應可能也會發生在青少年肌陣攣癲癇患者上。
在肌抽躍發作的青少年肌陣攣癲癇患者進行的雙盲對照試驗中，接受levetiracetam治療的患者有11.7%出現嗜睡，安慰劑組為1.7%，沒有患者因而停藥。有1.7%治療組患者因而降低劑量，安慰劑組為0%。
治療組中有5%患者出現非精神性行為異常(報告為具攻擊性行為和易怒)，安慰劑組患者為0%。有6.7%治療組患者出現非精神性情緒異常(報告為心情抑鬱、憂鬱、情緒不穩定)，相較下安慰劑組為3.3%。共有5.0%治療組患者因為或精神問題(報告為焦慮、心情抑鬱、憂鬱、易怒、神經質)而停藥或降低劑量，相較下安慰劑組患者為1.7%。
原發性泛發性強直陣攣發作
臨床發展過程中，以levetiracetam治療原發性泛發性強直陣攣發作患者人數比局部發作癲癇患者少很多。在局部發作癲癇患者中，行為上的症狀似乎與levetiracetam的治療有關。原發性泛發性癲癇發作試驗中也有步態異常和嗜睡的報告，不過其安慰劑組與治療組並無差異，也沒有導致停藥。雖可預期在局部癲癇發作患者出現的不良反應可能發生在原發性泛發性癲癇患者身上(例如：嗜睡和步態異常)，但可能因為樣本數小，所以並未發現案例。

Levetiracetam會造成一些原發性泛發性強直陣攣發作患者行為異常。
在先天性泛發性癲癇患者發生原發性泛發性強直陣攣發作的雙盲對照試驗中，最常見的精神方面不良反應為易怒，接受治療的患者發生比例為6.3%，而安慰劑組為2.4%。非精神性行為異常(報告為異常行為、攻擊性行為、行徑異常、與易怒)在治療組的發生比例為11.4%，安慰劑組為3.6%。以levetiracetam治療而發生非精神性行為異常的患者，其中有一位患者因為攻擊行為而停止治療。
接受治療的患者發生非精神性情緒障礙(報告為憤怒、冷漠、憂鬱、情緒變化、情緒不穩、消極、自殺意念、以及流淚)的比例為12.7%，安慰劑組患者為8.3%。沒有患者因接受levetiracetam治療發生這些不良反應而停藥或降低劑量。有一位以levetiracetam治療患者出現自殺意念；一位患者出現妄想的行為而需要降低levetiracetam劑量。
在審視各種原發性泛發性癲癇患者伴隨非精神性行為異常的開放式長期試驗中，192位患者中有2位出現精神病樣的行為，其中一例的特點是出現幻聽和自殺想法以致需停用levetiracetam，另一例原已有精神分裂症，使用levetiracetam後惡化，但並未停藥。

-停藥戒斷癲癇發作
抗癲癇藥物，包括levetiracetam在內，應逐漸停藥，讓發作頻率增加的可能性降到最低。
-血液異常

接受治療的患者的總平均紅血球數(0.03 x 10⁶/mm³)、平均紅血蛋白(0.09 g/dL)和平均血球容積比(0.38%)會稍微降低，但具有統計顯著性。
在治療組中，出現至少一項可能為顯著的白血球降低(≤2.8 x 10³/L)的患者比例為3.2%，安慰劑組為1.8%。出現至少一項可能為顯著的嗜中性白血球數降低(≤1.0 x 10³/L)的患者，在治療組為2.4%，安慰劑組為1.4%。治療組中出現嗜中性白血球數降低的患者中，除了一位以外，其他在持續治療後上升或回到基線值，沒有患者因為嗜中性白血球數降低而停藥。

雖然在JME患者中並未發現有明顯血液異常，但因患者數有限，尚難以定論，可參考局部發作患者的數據。

-肝臟異常
在成人患者的對照試驗中，平均肝功能檢測值(LFT)並未出現有意義的變化，接受藥物和安慰劑患者的LFT異常皆較少(1.4%)，除了一位接受開放治療的成人癲癇病患以外(0.07%)，並沒有其他病患因LFT異常而退出對照試驗。

-實驗室檢測
雖然大部分實驗室檢測數值並未因治療而發生系統性的變化，在血液學的項目和肝功能檢測上有相對罕見的異常發生。

【藥物交互作用】依文獻記載

-其他抗癲癇藥物

由成人的臨床試驗顯示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(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與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

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、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。

-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】依文獻記載

對懷孕婦女並無適當且良好的對照試驗。動物試驗證據顯示在其劑量相當於人體治療劑量或更高時會造成發育毒性，包括畸形效應。僅當有充分理由顯示Levetiracetam可能帶來的利益大於對胎兒可能的風險時，才可以在懷孕期間使用。如同其他抗癲癇藥物，孕期生理變化可能影響levetiracetam濃度，曾有報告顯示懷孕期間levetiracetam濃度會降低，停止抗癲癇藥物之治療可能使病情惡化，對母親與胎兒有害。

對懷孕和哺乳期之母鼠以口服投予大於或等於每日350 mg/kg的levetiracetam(以mg/m²為基礎，大約相當於人體最大建議劑量[MRHD] 3000 mg)會造成輕微的胎兒骨骼異常，以及使幼鼠出生前和/或出生後生長遲緩的發生率增加，而劑量為每日1800 mg/kg(以mg/m²為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其後代行為改變。發育過程中無作用劑量為每日70 mg/kg(人體最大建議劑量的0.2倍)，以mg/m²為基礎)。在本試驗中使用的劑量對母體沒有明顯的毒性。

對在器官形成期之懷孕兔以口服投予大於或等於每日600 mg/kg的levetiracetam(以mg/m²為基礎，大約是人體最大建議劑量的4倍)會使胚胎及胎兒死亡率 and 輕微胎兒骨骼異常之發生率增加。當劑量為每日1800 mg/kg(以mg/m²為基礎，是人體最大建議劑量的12倍)時，會造成胎兒體重降低及增加胎兒畸形的發生率。發育過程中無作用劑量為每日200 mg/kg(人體最大建議劑量的1.3倍，以mg/m²為基礎)。在每日1800 mg/kg的劑量時有發現對母體具有毒性。

以每日3600 mg/kg之劑量(人體最大建議劑量的12倍)用口服方式投予在器官形成期的懷孕母鼠時，胎兒體重會減輕且其骨骼變異的發生率增加。發展過程中無作用劑量為每日1200 mg/kg(人體最大建議劑量的4倍)。在此研究中未發現有對母體產生毒性的證據。口服劑量達每日1800 mg/kg時(以mg/m²為基礎，大約是人體最大建議劑量的6倍)對懷孕期最後三分之一和哺乳期的大鼠不會造成不良的胎兒發展或母體效應。

【對駕駛及機械操作能力的影響】

未曾執行針對對駕駛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。

【不良反應】依文獻記載

-臨床研究

Levetiracetam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levetiracetam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levetiracetam靜脈給藥的安全資訊乃依循口服劑型。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。

以下的副作用包括levetiracetam注射液、錠劑、口服液所報告的副作用。靜脈輸注Levetiracetam 15分鐘和口服相等劑量之levetiracetam後，其Cmax、Cmin和全身總暴露量相同。

表3至表7為將levetiracetam加入病患目前使用的抗癲癇藥物作為輔助治療所發生的不良反應發生率，由於患者特性和其他因素可能和臨床試驗時不同，開立處方者需注意勿以表中數據預測一般醫療過程中不良反應發生率，其他以不同治療方法、用法、或不同試驗者的臨床試驗數據不可直接與下表數據比較。但表中數據可供判斷藥物和非藥物因素對試驗族群之不良反應發生率的相對影響。

局部癲癇發作

在使用levetiracetam錠劑治療局部癲癇發作成人患者控制良好的臨床試驗中，以levetiracetam與其他抗癲癇藥物合併治療的患者，最常見且發生率高於安慰劑組的不良反應有嗜睡、無力、感染和頭暈。在安慰劑對照試驗中，局部癲癇發作之成人患者最常發生的不良反應有無力、嗜睡和頭暈，發生時間在開始治療後的前四週。

表3列出以levetiracetam錠劑治療成人癲癇患者之安慰劑對照試驗中發生率至少1%，且治療組之發生率大於安慰劑組的不良反應。這些試驗是將levetiracetam或安慰劑加入病患目前使用的抗癲癇藥物併行治療，不良反應通常為輕微或中等程度。

表3： 依身體系統分類，以Levetiracetam作為局部癲癇發作成人患者輔助治療的安慰劑對照試驗不良反應發生率(%) (Levetiracetam治療患者中發生率高於安慰劑組且大於1%者)

身體系統 / 不良反應	Levetiracetam (N=769)%	安慰劑 (N=439)%
全身性		
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
頭暈	9	4

憂鬱	4	2
神經質	4	2
運動失調	3	1
暈眩	3	1
健忘	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		
咽喉炎	6	4
鼻炎	4	3
咳嗽變多	2	1
鼻竇炎	2	1
特殊感覺		
複視	2	1

肌抽躍發作

本試驗中的不良反應類型與局部癲癇發作患者的不良反應類型略有不同，可能是因為試驗人數較少的緣故，青少年肌陣攣癲癇(juvenile myoclonic epilepsy, JME)患者的不良反應預期會與局部癲癇發作患者的不良反應大致相同。

在肌抽躍發作患者使用le vetiracetam錠劑的控制良好臨床試驗中，以levetiracetam和其他抗癲癇藥物合併治療的患者，最常見且發生率高於安慰劑組的不良反應為嗜睡、頭痛、咽喉炎。

表4列出以levetiracetam錠劑治療青少年肌陣攣癲癇患者的肌抽躍發作之安慰劑對照試驗中發生率至少5%，且治療組之發生率大於安慰劑組的不良反應。這些試驗是將levetiracetam或安慰劑加入患者目前使用的抗癲癇藥物併行治療，不良反應通常為輕微或中等程度。

表4：依身體系統分類，以levetiracetam錠劑作為青少年肌陣攣癲癇患者的肌抽躍發作輔助治療的安慰劑對照試驗不良反應發生率(%) (Levetiracetam治療患者中發生率高於安慰劑組且大於5%者)

身體系統 / 不良反應	Levetiracetam (N=60) %	安慰劑 (N=60) %
耳朵和耳迷路疾病	-	-
暈眩	5	3
感染和寄生蟲	-	-
咽喉炎	7	0
流感	5	2
肌肉骨骼與結締組織疾病	-	-
頭痛	8	2
神經系統疾病	-	-
嗜睡	12	2
精神疾病	-	-
憂鬱	5	2

原發性泛發性強直陣攣發作

本試驗中的不良反應類型與局部癲癇發作患者的不良反應類型略有不同，可能是因為試驗人數較少的緣故，原發性泛發性強直陣攣發作患者的不良反應預期會與局部癲癇發作患者的不良反應大致相同。

在4歲以上原發性泛發性強直陣攣發作患者的控制良好試驗中，以levetiracetam和其他抗癲癇藥物合併治療患者，最常見且發生率高於安慰劑組的不良反應為鼻咽炎。

表5列出以levetiracetam治療自發性泛發性癲癇患者的原發性泛發性強直陣攣發作之臨床試驗中發生率至少5%，且治療組之發生率大於安慰劑組的不良反應，這些試驗是將levetiracetam或安慰劑加入患者目前所使用的抗癲癇藥物併行治療，不良反應通常為輕微或中等程度。

表5：依ICH國際醫學用語辭典(MedDRA)系統器官分類，levetiracetam作為4歲以上原發性泛發性強直陣攣癲癇發作患者輔助治療的安慰劑對照試驗不良反應發生率(%) (Levetiracetam治療患者中發生率高於安慰劑組且大於5%者)

身體系統 / 不良反應	Levetiracetam (N=79) %	安慰劑 (N=84) %
胃腸道疾病	-	-
腹瀉	8	7
全身性不適和施打位置之狀況	-	-
無力	10	8
感染與寄生蟲	-	-
鼻咽炎	14	5
精神疾病	-	-
易怒	6	2
情緒不穩	5	1

控制良好臨床試驗中的停藥或降低劑量

局部發作癲癇

在以levetiracetam錠劑治療成人的良好控制臨床試驗中，接受levetiracetam治療的患者有15%因不良反應而停藥或降低劑量，在安慰劑組則為11.6%。表6列出造成患者停藥或降低劑量(>1%)，且在治療組中發生率高於安慰劑組的常見不良反應。

表6：以levetiracetam治療局部發作癲癇之成人患者安慰劑對照試驗中，造成停藥或降低劑量，且在治療組中發生率較高的常見不良反應

不良反應	Levetiracetam (N=769) n%	安慰劑 (N=60) n%
無力	10 (1.3%)	3 (0.7%)
頭暈	11 (1.4%)	0
嗜睡	34 (4.4%)	7 (1.6%)

肌抽躍發作

在使用levetiracetam錠劑的安慰劑對照試驗中，接受levetiracetam治療患者有8.3%因不良反應停藥或降低劑量，在安慰劑組則為1.7%。表7列出造成患者停藥或降低劑量，且在治療組中發生率高於安慰劑組的常見不良反應。

表7：以levetiracetam治療JME患者安慰劑對照試驗中，造成停藥或降低劑量，且在治療組中發生率較高的常見不良反應

不良反應	Levetiracetam (N=60) n%	安慰劑 (N=60) n%
焦慮	2 (3.3%)	1 (1.7%)
心情抑鬱	1 (1.7%)	0
憂鬱	1 (1.7%)	0

複視	1 (1.7%)	0
過度睡眠	1 (1.7%)	0
失眠	1 (1.7%)	0
易怒	1 (1.7%)	0
神經質	1 (1.7%)	0
嗜睡	1 (1.7%)	0

原發性泛發性強直陣攣發作

在以levetiracetam治療的安慰劑對照試驗中，接受levetiracetam治療患者有5.1％因治療期間的不良反應而停藥或降低劑量，在安慰劑組則為8.3％。本項試驗人數太少，無法列出造成停藥的不良反應，但預期與其他癲癇試驗結果相似【參見表6與表7】。

兒童病患族群

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，levtiracetam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。

-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。

肝臟系統異常：

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(dialyser extraction efficiency)對levetiracetam為60％，而對其主要代謝物為74％。

【藥理學特性】 依文獻記載

【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會和嗜菌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攣掣保護強度具相關性。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/photoparoxysmalresponse)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，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成人及癲癇病人的資料是相互一致的。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

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)乃經由乙醃胺類的水解酵素。其主要代謝物(ucb L057)不經由肝臟cytochrome P450酵素代謝形成。乙醃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。另有兩種次要代謝物。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、UGT1A6)和lepoxide hydroxylase的活性。此外，levetiracetam也不影響valporic acid在體外實驗的葡萄糖醛酸化作用(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，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）亦由腎小管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（六至十二歲）單次口服使用(20mg/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。擬似身體清除率為1.1 mL/min/kg。

-嬰兒及幼童(一個月至四歲)

一個月至四歲的最高童單次使用100 mg/mL的內服液劑(20 mg/kg)後，levetiracetamm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％。

-腎功能不全患者

Levetiracetam和它的主要代謝物在體內的清除率與肌氨酸酐清除率有關，因此建議中度及重度腎臟功能不全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％。

-肝功能不全患者

輕度及中度肝功能不全患者體內的levetiracetam清除率不變。至於重度肝功能不全患者，多因伴隨腎功能不全而使levetiracetam的清除率降低超過50％。

【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對人體並無特殊的危險性。

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授予50、300及1800 mg/kg的levetiracetam。按mg/m²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，全身暴露量(AUC)約為人類使用每日最高建議劑量後所達到之全身暴露量的六倍。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授予60、240及960 mg/kg的levetiracetam(按mg/m²或暴露量計算，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授予1000、2000及4000 mg/kg的levetiraceta。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/m²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/m²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/m²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証實，當劑量高達1800 mg/kg/day(以mg/m²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】 依文獻記載

-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1A、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(1A/IB/IC型或無明確局部起源的IC/IE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 500mg/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)進行一週的穩定治療。

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800 mg/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levetiracetamacetam 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/IE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%)。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授予levetiracetam 1000 mg/天(N=97)、levetiracetam 3000 mg/天(N=101)及安慰劑組(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≥50%的病患比例)。研究1的分析結果如表8所示。

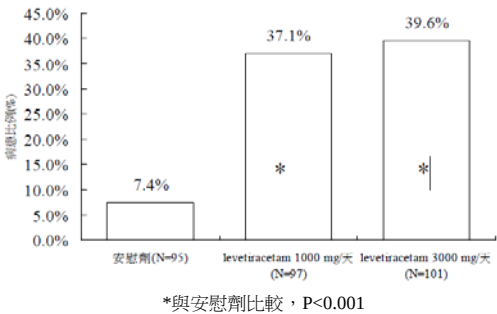
表8：研究1中的每週局部癲癇發作頻率相對於安慰劑組的平均降低幅度

	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≥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≥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授予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≥50%的病患比例)。階段A的分析結果如表9所示。

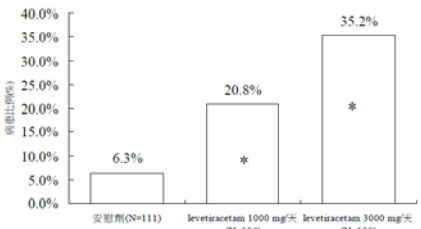
表9：研究2中的每週局部癲癇發作頻率相對於安慰劑的平均降低幅度：階段A

	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≥30%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≥30%)：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授予。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≥50%的病患比例)。研究3的分析結果如表10所示。

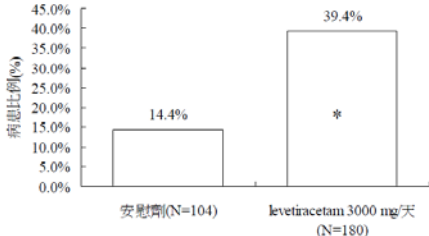
表10：研究3中的每週局部癲癇發作頻率相對於安慰劑組的平均降低幅度

	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≥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≥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毫克levetiracetam治療之患者中的每週局部癲癇發作頻率較基準期降低≥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≥50%的病患比例)。此項研究的分析結果如表11所示。

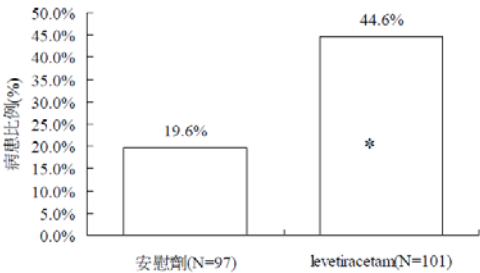
表11：每週局部癲癇發作頻率相對於安慰劑組的平均降低幅度

	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≥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≥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授予。

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≥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12所示。

表12：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≥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】

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

【與其它抗癲癇藥物之相容性】

當Levetiracetam氯化鈉注射液與Lorazepam, Diazepam, Valproate Sodium混合並儲存在室溫15~30℃時，Levetiracetam氯化鈉注射液之物化特性穩定。Levetiracetam注射液與其他非上述所列抗癲癇藥物之相容性尚無數據。

【儲存】

存放於30℃以下陰涼處。

【包裝】

100 mL塑膠軟袋，100袋以下盒裝。



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、1001-1號

TEL: (06)5984121(代表) FAX: (06)5981845

062714-00

26200000000553