

意必寧® 持續性釋放膜衣錠

Nobelin® XR F.C. Tablet

本藥須由醫師處方使用

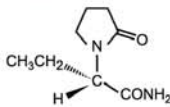
□ 主成分

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 為口服的緩釋性抗癲癇藥物。
Levetiracetam 是羧基胺類藥物，化學名稱為(-)-S-(5-ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine)acetamide，分子式為 $C_8H_{14}N_2O_3$ ，分子重為 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)，略溶於乙醚 (diethyl ether) (5.7 克/100 毫升)，幾乎不溶於正己烷 (n-hexane)。溶解度表示法為 100 毫升的溶劑中所溶解之克數。

□ 適應症

治療 16 歲以上病患之局部性癲癇發作之輔助治療。

□ 用法用量【本藥須由醫師處方使用】

初始劑量為每日一次 1000 毫克，每日最大劑量為 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。本藥品不得割半和磨碎使用。

□ 腎功能不全之患者

每日劑量應視患者的腎功能狀況而做調整，成人建議劑量與劑量調整表一。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, CL_{CR})，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, CL_{CR})：

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

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

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

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, CL _{CR}) (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，請勿使用本藥品。

□ 注意事項【依文獻記載】

● 自殺行為與自殺念

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為之風險。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加重、自殺意念或行為及任何不正常的情緒或行為改變。

統計分析 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為的風險大約為安慰劑組的 2 倍 (根據相對風險為 1.8，95% 信賴區間 [1.2, 2.7])。這些試驗平均治療時間為 12 週，在 27,853 位以抗癲癇藥物治療的患者，其自殺行為或自殺意念的發生率大約為 0.43%，相較於 16,029 位服用安慰劑的患者，其自殺行為或自殺意念的發生率大約為 0.24%，相當於每 30 位治療的患者，大約會有一位有自殺意念或自殺行為的患者。在試驗中，有四位以藥物治療的患者有自殺，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時，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為的風險。因為大多數病人分析的試驗，其試驗時間不超過 24 週，因此，24 週後的自殺意念及行為的風險無法被評估。

資料分析顯示，自殺意念及行為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制的抗癲癇藥物都會增加自殺意念及行為的風險。臨床試驗也顯示，此風險不會因年齡 (≥ 100 歲) 而有所改變，從一依適應症分類，列出所有評估的抗癲癇藥物其發生自殺意念及行為的絕對與相對風險。

表二 依適應症分類，統計分析抗癲癇藥物對自殺意念及行為事件的風險

適應症	輕度	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	2.4	2.9	0.9	1.9
服用藥物扣除安慰劑病患/每 1000 位病患				

臨床試驗顯示，癲癇患者其自殺意念及行為的絕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為的絕對風險差異相似。

醫師在考慮讓 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為的風險。服用抗癲癇藥的癲癇或其疾病患者，其疾病本身發病率、致死率及自殺意念及自殺行為的風險增加有相關。任何患者在治療期間，一旦出現自殺意念及行為時，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為的風險，且必須告知出現任何憂鬱症狀應停止的現象，出現自殺行為或自殺意念時，或有自我傷害的行為出現時應有所警覺。若出現以上行為，應立即告知健康照顧之醫師。

● 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、眩暈、和行為異常。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，出現嗜睡的比例為 2.5%；以 Levetiracetam 緩釋型 (XR) 治療患者有 5.2% 發生眩暈，而服用安慰劑患者發生眩暈的比例為 2.5%。

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

沒有患者因為這些不良反應而停止治療或減低劑量。

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

速釋型 (Immediate-release, IR) Levetiracetam 錠片

在 Levetiracetam 速釋型 (IR) 治療局部性癲癇發作病患的對照試驗中，Levetiracetam 速釋型 (IR) 所造成的中樞神經系統不良反應可分為三類：(1) 嗜睡和疲倦；(2) 協調障礙；以及 (3) 行為異常。

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為 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，而服用安慰劑患者出現無力現象 (asthenia) 的比例為 9.1%。以速釋型 (IR) 治療 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)，而服用安慰劑患者出現協調障礙的比例為 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為症狀 (如：攻擊行為、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。局部性癲癇發作的速釋型 (IR) Levetiracetam 對照試驗檢驗數據顯示接受 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病患的對照試驗中，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 10³ /mm³)、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，但在統計上不具有意義。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 10³ /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 10³ /L)。嗜中性白血球計數低的治療患者中，除了一位患者外，在持續性的治療下，其他患者的嗜中性白血球數皆朝正向正常回升或回到基準值。沒有患者在併發嗜中性白血球數降低後中斷治療。

● 肝藥功能異常

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，在接受藥物治療下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，其實驗室檢驗數據無顯現臨床上的意義，但 Levetiracetam 緩釋型 (XR) 對照試驗的實驗室數據應與 Levetiracetam 緩釋型 (XR) 治療之患者有相關性。

雖然大部份的實驗室數據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檢驗上有出現異常值，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

因為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 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，醫師應注意此處數字之不良反應發生率與臨床試驗中不良反應發生率不同，因為併發性和其他因素可能與臨床試驗中大多數患者所發生的情況不相同，而僅的，不良反應發生率和其他不同療法、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為病患開立處方時，作為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，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，所列的不良反應發生率至少有 5% 的患者以 Levetiracetam 緩釋型 (XR) 治療所出現的不良反應症狀，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
嘔吐		
流行性感冒	8	4
鼻膜炎	7	5
中樞神經障礙		
嗜睡	8	3
精神障礙	5	3
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，服用安慰劑患者為 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：疲勞無力、眩暈、口乾、感冒、發冷、和呼吸困難。但無不良反應會導致接受 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為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症狀和速釋型 (IR) Levetiracetam 錠片在成人局部性癲癇發作患者對照試驗中所發現的有一些不同，這可能是因為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 錠片的不不良反應相似。

速釋型 (Immediate-release, IR) Levetiracetam 錠片

以速釋型 (IR) Levetiracetam 錠片作為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、疲勞無力、眩暈、和憂鬱。

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，所列的不良反應發生率至少有 1% 的患者以 Levetiracetam 速釋型 (IR) 治療所出現的不良反應症狀，且此不良反應發生率高於服用安慰劑患者。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性癲癇試驗中，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		
疲勞無力	15	9
頭暈	14	13
眩暈	13	8
疼痛	7	6
消化系統		
嘔吐	3	2
神經系統		
嗜睡	15	4
嗜睡	9	8
憂鬱	4	2
神經衰弱	4	2
運動失調	4	1
躁動不安	3	1
失眠	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
咳嗽增加	2	1
鼻塞	2	1
特殊感官		
聽覺	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、便秘、運動機能亢進、記憶力損傷、肌痛症、人格障礙、皮膚瘙癢、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，因為這些不良反應是來自不同族群大小的自願性報告，不一定能確實估計不良反應的發生率，與藥物不良反應的嚴重程度。這些不良反應依其嚴重程度列舉如下：白血球減少、血小板減少、全血球減少 (這些病例中有些發生骨髓抑制)、自殺行為 (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、眩暈、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 錠片也有光頭癬，但大部分病例在停藥後會復元。皮膚和皮下組織病變：史蒂文生氏-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過治療劑量範圍至超過 C_{max} 之濃度時，既非人體的肝臟代謝酶細胞色素 P450 異構體 (cytochrome P450 isoenzymes)、環氧水酶 (epoxide)，或 UDP-葡萄糖糖基轉移酶 (UDP-glucuronidation) 之初期酶，也不是羧基和胺基的受質。此外，Levetiracetam 不會影響 Valproic acid 在體外實驗的葡萄糖醛基化 (glucuronidation)。

Levetiracetam 與血漿蛋白結合率很低 (<10%) 因此，臨床 Levetiracetam 幾乎不太可能會與其他藥品發生交互作用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與速釋型 (IR) Levetiracetam 錠片相同。

● Phenytoin

速釋型 (IR) Levetiracetam 錠片 (每日 3000 毫克) 不影響因性癲癇患者體內 Phenytoin 藥物動力學特性，而 Levetiracetam 的藥物動力學也不受 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 Valproate 主要代謝產物 ucb L057 的代謝和清除。

● 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 and valproate) 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。研究顯示，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素 (lutetizing 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(R)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 的藥物動力學和療效性(EGC)。同時服用 Digoxin 不會影響 Levetiracetam 的藥物動力學。

◆Warfarin
速釋型(R)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_{max} 在 Probenecid 的存在下，大約為沒有 Probenecid 時之 1.5 倍。然而，藥物於尿中排出的比率則維持不變。在 Probenecid 的存在下，ucbL057 的腎清除率減少 60%，可能是因為 Probenecid 競爭性抑制 ucbL057 的腎小管分泌。速釋型(R)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

◆使用藥物分 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。

對懷孕和哺乳期的母親，每日飲食之 350 毫克/公斤的 levetiracetam (以 mg/m² 為換算基礎，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畸形發生率增加，以及增加的鼠出生前或出生後生長緩慢的發生率。當每日飲食 1800 毫克/公斤的劑量 (以 mg/m² 為換算基礎，是人體最大建議劑量的 6 倍時)，會增加胎兒的死亡率和後代行為改變的發生率。每日飲食 70 毫克/公斤的劑量 (以 mg/m² 為換算基礎，人體最大建議劑量的 0.2 倍)，對發育無影響。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，每日飲食之 600 毫克/公斤的 levetiracetam (以 mg/m² 為換算基礎，大約是人體最大建議劑量的 4 倍)會使胎兒死亡率和輕微胎兒骨骼異常的發生率增加。當每日飲食 1800 毫克/公斤的劑量時 (以 mg/m² 為換算基礎，是人體最大建議劑量的 6 倍時)，會造成胎兒體重降低及增加胎兒畸形的發生率。每日飲食 200 毫克/公斤的劑量 (以 mg/m² 為換算基礎，是人體最大建議劑量的 1.3 倍)，對發育無影響。在每日飲食 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)造成懷孕的母鼠，會使母鼠的胎兒死亡率增加，及胎兒骨骼變異的發生率增加。每日飲食 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。

對懷孕後期和哺乳期的大鼠，每日飲食 1800 毫克/公斤劑量的 levetiracetam (以 mg/m² 為換算基礎，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。

◆特產及生產
Levetiracetam 緩釋型(XR)對於特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。因為 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，來決定是否停止授乳或停藥。

◆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建立。

◆老年人使用
參加對照試驗的老年病患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。報告對於 ≥ 65 歲的老年病患服用緩釋型(XR)Levetiracetam 的安全性證據相當於服用速釋型(R)Levetiracetam 的臨床試驗結果。

參加速釋型(R)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顯著差異。在觀察療效的對照試驗中，老年受試者人數不足以對這些患者服用速釋型(R)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(R)Levetiracetam 錠片，並未顯示出有優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。因為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(R)Levetiracetam 錠片的對照試驗之療效相似。對於腎功能不全和嚴重不全的患者，以及接受血液透析的患者，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(R)Levetiracetam 的清除會降低，且與肌酐清除率 (creatinine clearance) 相關。

□藥物用途及藥物反應【依文獻記載】

Levetiracetam 緩釋型(XR)的藥物用途及成藥可能尚未以人體試驗加以評估。

□藥物用途【依文獻記載】

人體急性神經痛藥的用途、抗癲、和調節酸鹼度

Levetiracetam 緩釋型(XR)藥物用途的徵兆和表徵應該和速釋型(R)Levetiracetam 錠片的情形相似。

在臨床開發過程中，口服速釋型(R)Levetiracetam 的已知最高治療劑量是每日 6000 毫克。在臨床試驗的少數幾個藥物過量案例中，除了有被檢想應之外，沒有其他不良反應。在速釋型(R)Levetiracetam 上市後所發生的藥物過量通報中，有想應、激動、攻擊性、嚴重憂鬱、呼吸抑制和昏迷症狀。

緩釋劑型的治療或處理

服用過量的 Levetiracetam 緩釋型(XR)並無特殊的解毒劑。

症狀：急性過量時，應做吐或洗胃來吸收藥物，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：生命徵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 用於治療癲的明確作用機轉仍未完全清楚。其抗癲藥的作用是與一些癲發作的動物模型來進行評估。Levetiracetam 不會抑制由最大電流刺激，或由不同的化學性刺激所引發的單次癲發作，在多次刺激和閾值測試中，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癲發作性局部癲發作的刺激劑所引發的多次癲發作，可觀察到有保護的作用。在激發的發覺期 (kindling development) 和完全激發狀態 (fully kindled state)，Levetiracetam 也大大地減弱了癲發作的 (kindling model) 中表現出的作用，這是另一種人類的癲發作性局部癲發作模型，經由這些特殊人類癲發作的動物模型，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 可選擇性防止突發性動作電位的過度同步化 (hypersynchronization) 和癲發作的傳遞。

Levetiracetam 的濃度在達到 10 μM 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 (re-uptake sites) 次級傳訊系統 (second messenger system) 未顯示出結合的親合力。此外，體外試驗並未發現 levetiracetam 會影響神經的鉀離子電位 (voltage-gated) 或 T 型鈣離子電流，也沒有顯示會直接促進 GABA 能的神經傳導。然而體外試驗已證實 Levetiracetam 會拮抗 GABA 和 glycine 開電流的負調節作用，並可部份抑制神經細胞中的 N 型鈣離子電流。

Levetiracetam 會與大鼠腦部神經網中的一個可飽和與立體選擇性的神經結合位點結合，實驗數據顯示，此結合部位即是突觸囊泡蛋白 SV2A (synaptic vesicle protein)，此蛋白被認為是與囊泡 (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。表現和力與藥物對於由聲音所引發的老鼠癲發作模式的抗癲藥保護強度具有相關性。這個發現顯示 levetiracetam 和 SV2A 之間的作用可能與其抗癲藥的作用機轉有關。

◆藥物動力學
Levetiracetam 緩釋型(XR)錠片的生物可用性和速釋型(R)Levetiracetam 錠片相似。藥物動力學顯示，在单次投予 1000 毫克或 2000 毫克的 levetiracetam 緩釋型(XR)其曲線下面積(AUC)與血中最高濃度(C_{max})與劑量成正比，levetiracetam 緩釋型(XR)之血藥半衰期約為 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 (<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，且其具已知的藥理活性。在研究中，levetiracetam 的血藥半衰期約為 6-8 小時，老年患者 (主要因為腎清除率減低) 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(T_{max})，其約比速釋型(R)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(C_{max})和血漿濃度對時間之曲線下面積(AUC)，與每日空服服用兩顆一類的 500 毫克速釋錠(R)錠片類似。服用多劑 levetiracetam 緩釋錠(XR)錠片後的藥物暴露量(AUC₀₋₂₄)和服用多劑 levetiracetam 速釋型(R)錠片的藥物暴露量相似。與服用多劑 levetiracetam 速釋型(R)錠片相較之下，服用多劑 levetiracetam 緩釋錠(XR)錠片的 C_{max} 和 C_{min} 分別減少約 17% 和 26%。服用 levetiracetam 緩釋錠(XR)錠片於睡前服用高劑量，高劑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(T_{max})。在已進食狀態下，到達最大濃度的中位時間(T_{max})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)具有生物相等性。

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)，而且不經由肝臟細胞色素 P450 異構體 (isozymes) 代謝而成。主要代謝物 ucb L057 在癲癇的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 環氧基化反應 (hydroxylation) 而得之 (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化為與原藥具有藥效 (enantiomer interconversion)。

排選

在成人之血藥半衰期為 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，總清除率為 0.96 毫升/分鐘/公斤，腎臟清除率為 0.6 毫升/分鐘/公斤。Levetiracetam 是經由腎臟過濾過與之後的腎小管再吸收被排選。代謝物 ucb L057 的腎清除率為 4 毫升/分鐘/公斤，是經由腎臟過濾過和腎小管主動分泌被排選。Levetiracetam 的排泄和肌酐清除率 (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到治療劑量範圍至超過 C_{max} 之濃度時，既非人體的肝臟代謝酶細胞色素 P450 異構體 (cytochrome P450 isozymes)、環氧基水解酶 (epoxide hydrolase)、或 UDP-葡萄糖糖基轉移酶 (UDP-glucuronidation) 之抑制劑，也不是高親和力的受質。此外，Levetiracetam 不會與體外 valproic acid 之葡萄糖基轉移酶 (glucuronidation)，或與 (R)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，在臨床上也因為與其他藥物競爭蛋白質結合位位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、α 阻滯劑、digoxin、warfarin、probenecid) 和速釋型(R)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)的藥物動力學交互作用預期應該和速釋型(R)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導致老年族群使用 levetiracetam 緩釋錠(XR)。

速釋型(R)Levetiracetam 的藥物動力學，是經由對 16 位肌酐清除率介於 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，對清除率下降了 38%，與健康成人相比，老年患者的半衰期多了 2.5 小時，這可能是因為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(R)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(R)Levetiracetam 其種族差異的正式藥物動力學試驗。然而由白人(N=12)和亞洲人(N=12)的交叉研究顯示，速釋型(R)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，但預期速釋型(R)Levetiracetam 的療效應該與速釋型(R)Levetiracetam 的對照試驗具有相似的療效。對於腎功能不全而需洗腎的患者，建議以速釋型(R)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(R)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 的清除率和肌酐清除率 (creatinine clearance) 有相關。

無症狀患者 (腎病變末期) 的總清除率比健康受試者 (CL_{CR}>80 毫升/分鐘) 低了 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(R)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%，此情況之發生可能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】

◆致毒性、致突變性、生育力損害

◎致毒性

在大鼠的飼料中加入 levetiracetam，以每日 50, 300, 和 1800 毫克/公斤的劑量飼養 104 週，以導致於人體最大建議劑量的 6 倍 (Maximum recommended daily human dose, MRHD) (3000 毫克/天)，而小鼠的劑量 (AUC) 也相當於接受人體每日最大建議劑量 (MRHD) 的 6 倍，實驗結果顯示 levetiracetam 並無致毒性。在另一項每日以 60, 240, 和 960 毫克/公斤的 levetiracetam (以 mg/m² 為換算基礎，其最高劑量相當於人體每日最大建議劑量的 2 倍) 添加於小鼠飼料中飼養 80 週的試驗，雖然沒有證據顯示有致毒性，但因為沒有以適當進行該項研究，所以致毒的可能性並未完整地評估。

◎突變

Levetiracetam 在艾姆斯氏測試法 (Ames test) 及中國倉鼠卵巢 (Chinese hamster ovary, CHO) HGPRT 哺乳類細胞株前測基因突變分析，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) 和小鼠活體的微核分析 (micronucleus assay)，顯示 levetiracetam 無誘變 (clastogenic) 作用。Levetiracetam 的水解產物和主要的體內代謝產物 (ucb L057) 在艾姆斯氏測試法 (Ames test) 或小鼠體外淋巴細胞試驗 (lymphoma assay) 無致突變 (mutagenic) 作用。

◎生育力損害

大量的繁殖能力與生育力研究顯示，予口服量每日 1800 毫克/公斤之劑量 (以 mg/m² 或換算為 mg/m² 為換算基礎) 大約是人體每日最大建議劑量的 6 倍下，對雄性或雌性的繁殖能力或生育力都沒有不良影響。

◆動物毒理和成藥理

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 緩釋型(XR)作為成人之輔助療法 (加入其他抗癲癇藥物) 的療效是由三項多中心、雙盲、安慰劑對照臨床試驗證實。此三項多中心試驗共有 904 位受試者病兩年以上。不論是否合併有發性發作之頭頂部局部癲癇，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 緩釋型(XR)作為輔助療法 (加入其他抗癲癇藥物) 的療效是經由一項橫跨 7 個的多中心、隨機雙盲、安慰劑對照試驗證實。這些病人主要是頑固性局部癲癇並有/無合併發性發作之患者。在 8 週的基準期觀察期間，必須至少有 8 次局部性癲癇發作或有無合併發性發作或在基準期觀察期間，必須是於每週至少發生 2 次的局部性癲癇發作之患者才可納入試驗。或病患已被服用至少一種抗癲癇藥物，最多可服用三種。經過 8 週的觀察基準期，158 位病患被隨機分為安慰劑組別 (N=79) 或 Levetiracetam 緩釋型(XR)錠片組別 (一天給予 2 顆 500 毫克錠片) (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 緩釋型(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%，在安慰劑組別 (N=78) 為 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(R)，其療效的相互關係尚未加以研究，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為的風險，且必須告知對於出現憂鬱症或憂鬱症惡化的現象、出現自殺行為或自殺意念時，或有自我傷害的行為出現時應有所警覺。若出現以上行為，應立即告知醫師或護理人員。

-- 應告知患者服用 Levetiracetam 緩釋型(XR)可能會導致頭痛和攻擊性。除此之外，應告知患者，服用具有 Levetiracetam 處方曾被發現的行為改變包括：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)可能造成便秘和嗜睡，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 錠型膠囊裝，鋁箔盒裝。

500 毫克 2-1000 錠型膠囊裝，鋁箔盒裝。

◎儲存

25°C (77°F) 以下保存。

750 毫克衛署藥製字第 056736 號

500 毫克衛署藥製字第 057298 號

G.M.P. G-11412

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 (代機) FAX: 886-6-5981845