本藥須由醫師處方使用

優活 UFree ER® 持續釋放膜衣錠 500毫克 Tablets 500 mg
GMP G-11386 衛署藥製字第 056702 號

優活 UFree ER® 持續釋放膜衣錠 750毫克 Tablets 750 mg
GMP G-11386 衛署藥製字第 056702 號

1 適應症

治療十二歲以上病患之局部癲癇發作之輔助治療。

2 劑量與給藥

一開始治療的劑量應為每日一次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持續釋放劑與速釋型levetiracetam在療效方面的關聯性，因此其關聯性是未知的。

2.1 腎功能受損的成人病患

優活持續釋放膜衣錠的劑量必須根據病患個人的腎功能狀況加以調整。表1顯示了成人的建議劑量和劑量調整方式。要使用這張劑量表，必須取得病患的肌酸酐清除率（creatinine clearance, CLcr）估計值，而要估計肌酸酐清除率（mL/min, 每分鐘過濾量），必須使用以下公式從血清肌酸酐（mg/dL, 毫克/分升）來決定：

$$\text{肌酸酐清除率} = \frac{[140-\text{年齡（歲）}] \times \text{體重（公斤）}^{1}}{72 \times \text{血清肌酸酐（mg/dL）}} \times 0.85$$

1. 針對女性病患

接著針對體表面積（BSA）來調整肌酸酐清除率，方式如下：

$$\text{肌酸酐清除率（mL/min/1.73m}^2\text{）} = \frac{\text{肌酸酐清除率（mL/min）}}{\text{受試者體表面積（m}^2\text{）}} \times 1.73$$

表1：腎功能受損的成人病患劑量調整方案

族群	肌酸酐清除率（mL/min/1.73m²）	劑量 （毫克）	頻率
正常	> 80	1000到3000	每24小時
輕微	50 – 80	1000到2000	每24小時
中度	30 – 50	500到1500	每24小時
嚴重	< 30	500到1500	每24小時

3 劑型與規格

優活持續釋放膜衣錠韓兩種劑量，500毫克與750毫克。藥錠是白色、橢圓形、膜衣包覆、持續緩釋型藥錠。
優活持續釋放膜衣錠 500毫克外觀，其中一側有「LP332」凹入的字樣，另一側為空白。
優活持續釋放膜衣錠 750毫克外觀，其中一側有「LP79」凹入的字樣，另一側為空白。

4 禁忌症

無。

5 警告與預防措施

5.1 自殺行為與意念形成

包括優活持續釋放膜衣錠在內的抗癲癇藥物（Antiepileptic drugs, AEDs）會增加基於任何適應症而服用這些藥物的病患產生自殺意念或行為的風險。基於任何適應症而接受任何抗癲癇藥物治療的病患，應被監視是否有憂鬱症出現或惡化、自殺意念或行為，及/或情緒或行為任何不尋常變化的現象。
針對199項共11種不同抗癲癇藥物且有安慰劑對照的臨床試驗（單一及附屬治療）所進行的綜合分析顯示，相較於被隨機分配接受安慰劑的病患，被隨機分配接受其中一種抗癲癇藥物的病患有自殺意念或行為的風險大約是兩倍（經調整的相對風險為1.8, 95%信賴區間：1.2, 2.7）。在這些試驗中（治療期間中位數為12週），27,863名接受抗癲癇藥物治療的病患發生自殺行為或形成自殺意念的估計發生率為0.43%，相較之下，16,029名接受安慰劑治療的病患則是0.24%，這表示每530名病患就會增加大約一個有自殺意念或行為的案例。在這些試驗中接受藥物治療的病患有四個自殺案例，接受安慰劑治療的病患則無自殺案例，但這些數字太小，不足以對藥物的自殺效應做出任何結論。
使用抗癲癇藥物而增加自殺意念或行為的風險，早在開始使用抗癲癇藥物治療後的一週便被觀察到，且在評估的治療期間仍持續。由於分析所納入的大部分試驗都未超過24週，因此無法評估超過24週的自殺意念或行為風險。
根據分析的資料，各種藥物的自殺意念或行為風險大體上是一致的。分析發現，作用轉機不同的抗癲癇藥物以及所有各種適應症都有風險增加的情況，這表示用於任何適應症的所有抗癲癇藥物都會增加風險。在接受分析的臨床試驗中，這個風險並未因年齡（5歲到100歲）而有大幅變化。表2顯示了針對所有接受評估的抗癲癇藥物，依適應症的絕對和相對風險。

表2：在綜合分析中，依適應症的抗癲癇藥物風險

適應症	安慰劑病患，每1000名病患發生的事件數目	藥物病患，每1000名病患發生的事件數目	相對風險：藥物病患事件發生率/安慰劑病患事件發生率	風險差：其他藥物病患，每1000名病患發生的事件數目
癲癇	1.0	3.4	3.5	2.4
精神病	5.7	8.5	1.5	2.9

其他	1.0	1.8	1.9	0.9
總計	2.4	4.3	1.8	1.9

對於自殺意念或行為的相對風險，在癲癇的臨床試驗中高於在精神病或其他病症臨床試驗；但在癲癇和精神病適應症，其絕對風險差事類似的。

任何人若考慮處方優活持續釋放膜衣錠或任何其他抗癲癇藥物，必須衡量自殺意念或行為的風險與疾病未治療的風險。需接受抗癲癇藥物治療的癲癇及其他許多疾病本身就與發病率和死亡率有關，也與自殺意念和行為的風險增高有關。萬一在治療期間發生自殺意念和行為，開立處方者必須考慮，任何特定病患出現這些症狀是否可能與接受治療的疾病本身有關。

病患、其照護者和家屬應被告知，抗癲癇藥物會增加自殺意念和行為的風險，且必須提醒他們需要特別警覺病人是否有憂鬱症症狀出現或惡化、情緒或行為發生任何不尋常變化、出現自殺意念或行為，以及出現自殘意念等現象。如發生任何令人擔憂的行為，應立即向健康照護提供者報告。

5.2 精神病方面的不良反應

Levetiracetam持續釋放錠

對於某些局部發作的病患，Levetiracetam持續釋放錠會造成嗜睡、暈眩及行為異常。

在針對局部發作的病患所做的Levetiracetam持續釋放錠雙盲、對照試驗中，接受Levetiracetam持續釋放錠治療的病患當中有7.8%發生嗜睡，而接受安慰劑治療的病患則有2.5%有此症狀。接受Levetiracetam持續釋放錠治療的病患當中有5.2%報告出現暈眩，而接受安慰劑治療的病患則有2.5%。

接受Levetiracetam持續釋放錠治療的病患當中總共有6.5%經歷了非精神病的行為異常（病患報告的現象包括易怒和侵略行為），而收受安慰劑治療的病患沒有人有此現象。在接受Levetiracetam持續釋放錠治療的病患當中，有6.5%報告有易怒現象，而有1.3%報告有侵略行為。

沒有病患因為這些不良反應而停止治療，或減少藥物劑量。

在對照試驗中，服用Levetiracetam持續釋放錠的病患數目比服用速釋型Levetiracetam藥錠的病患數目小許多。因此，在速釋型Levetiracetam對照試驗中觀察到的某些不良反應，也可能在使用Levetiracetam持續釋放膜衣錠的病患身上發生。

速釋型Levetiracetam藥錠

在針對局部發作的病患使用速釋型Levetiracetam藥錠的對照試驗中，速釋型Levetiracetam造成中央神經系統發生不良反應，這些不良反應可分類為以下類別：（1）嗜睡和疲勞；（2）協調困難；以及（3）行為異常。

在針對局部發作的成人癲癇病患所進行的對照試驗中，接受速釋型Levetiracetam治療的病患當中有14.8%報告有嗜睡現象，安慰劑組的病患則是8.4%。在高達每日3000毫克的劑量，並沒有明顯的劑量反應。

在針對局部發作的成人癲癇病患所進行的對照試驗中，接受治療的病患當中有14.7%報告出現無力症狀(asthenia)，而安慰劑組的病患則是9.1%。

在接受速釋型Levetiracetam治療的病患當中總共有3.4%經歷了協調困難（病患報告的現象包括運動失調、步伐異常或不協調），而安慰劑組的病患是1.6%。

嗜睡、無力及協調困難在治療的前四週最常發生。

在針對局部發作的癲癇病患所進行的對照試驗中，接受速釋型Levetiracetam治療的病患有5人（0.7%）發生精神病症狀，而安慰劑組的病患有1人（0.2%）。

在接受速釋型Levetiracetam治療的病患當中，總共有13.3%經歷其他行為症狀（病患報告的現象包括侵略、激動、發怒、焦慮、麻木冷淡、人格解體、憂鬱、情緒化、有敵意、易怒等），而安慰劑組的病患則是6.2%。

5.3 戒斷性發作

在決定不繼續使用包括Levetiracetam持續釋放錠在內的抗癲癇藥物時，應採取漸進地減少服用的方式，以盡量減小發作頻率增加的可能性。

5.4 血液異常

雖然在Levetiracetam持續釋放錠的對照研究中，並未在接受治療的病患身上觀察到明顯的血液異常，但由於研究的病患人數有限，僅能做出試驗性的結論。速釋型Levetiracetam對照研究中的局部發作病患資料，對於接受Levetiracetam持續釋放錠治療的病患亦有臨床參考價值。

在針對局部發作病患使用速釋型Levetiracetam藥錠的對照試驗中，相較於安慰劑組，在接受速釋型Levetiracetam治療的病患身上觀察到總平均紅血球計數（0.03 x 10^6 /mm^3）、平均血紅素值(0.09 g/dL)及平均血球容積計（0.38%）呈現些微減少，但此減少具有統計意義。接受速釋型Levetiracetam治療的病患當中總共有3.2%有至少一次可能顯著（≤2.8 x 10^9 /L）的白血球計數減少，而安慰劑組病患有1.8%；速釋型Levetiracetam組病患當中有2.4%有至少一次可能顯著（≤1.0 x 10^9 /L）的嗜中性白血球計數減少，而安慰劑組病患有1.4%。在接受速釋型Levetiracetam治療且嗜中性白血球計數低的病患當中，除了一名病患外，所有其他病患在停止治療後，嗜中性白血球計數均回升或恢復到基準值。沒有病患因為繼發性嗜中性白血球計數低而停止治療。

5.5 肝臟異常

在Levetiracetam持續釋放錠對照試驗中，平均肝功能檢測（LFT）並無有意義的變化。沒有病患因為肝功能異常而退出對照試驗。

在成人病患使用速釋型Levetiracetam藥錠的對照試驗中，平均肝功能檢測並無有意義的變化；在這些對照試驗中，較不顯著的肝功能檢測異常在藥物組病患與安慰劑組病患是類似的（1.4%）。除了一名（0.07%）接受開放式治療的成人癲癇病患外，其他病患沒有因肝功能檢測異常而退出對照試驗，停止治療。

5.6 實驗室檢測

雖然接受Levetiracetam持續釋放錠治療對於實驗室檢測的影響並無臨床顯著性，但速釋型Levetiracetam藥錠對照研究的資料應對接受Levetiracetam持續釋放錠治療的病患有臨床參考價值。

雖然在接受速釋型Levetiracetam治療的病患身上，大部分的實驗室檢測並無系統性的改變，但在血液檢測參數和肝功能檢測上曾觀察到一些異常，不過發生率相對不頻繁。

6 不良反應

6.1 臨床研究經驗

由於臨床試驗是在各種不同的狀況下進行，在某一種藥物的臨床試驗所觀察到的不良反應率，無法直接與另一種藥物的臨床試驗的不良反應率加以比較，且可能無法反映在實務上觀察到的不良反應率。
開立處方者應了解，下表的不良反應發生率數字是在Levetiracetam持續釋放錠加入抗癲癇藥物併用療法時獲得的，這些數字無法用來預測一般醫療實務過程中的不良經驗頻率，因為一般醫療實務的病患特徵及其他因素可能與臨床試驗的特徵和因素不同。同樣地，表格中的頻率無法直接與涉及不同治療、用途或研究者的其他臨床調查研究所獲得的數字加以比較。然而，開立處方者檢視這些頻率，將有一個基礎來評估藥物和非藥物因素促成研究受試者發生不良反應的相對狀況。

Levetiracetam持續釋放錠

在局部發作病患使用Levetiracetam持續釋放錠的對照臨床研究中，接受Levetiracetam持續釋放錠併用其他抗癲癇藥物治療的病患最常報告的不良反應是易怒和嗜睡，而接受安慰劑治療的病患則沒有那麼頻繁。
表3針對參與安慰劑對照試驗且接受Levetiracetam持續釋放錠治療的癲癇病患，列舉其中至少5%發生且數目比安慰組病患多的治療引起之不良反應。在這項研究中，採用其他抗癲癇藥物併用Levetiracetam持續釋放錠或是安慰劑加入治療。以強度而言，不良反應通常是輕微到中等。
表3：在安慰劑對照、附加藥物的研究中，治療引起不良反應的發生率（%），依身體系統列舉（接受Levetiracetam持續釋放錠治療的病患當中至少5%曾發生，且發生頻率比安慰劑組的病患頻繁的不良反應）

身體系統/不良反應	**Levetiracetam持續釋放膜衣錠（N=77）%**	**安慰劑（N=79）%**
腸胃系統疾患		
噁心	5	3
感染及寄生蟲侵擾		
流行性感冒	8	4
鼻咽炎	7	5
神經系統疾患		
嗜睡	8	3
暈眩	5	3
精神狀態疾患		
易怒	7	0

在Levetiracetam持續釋放膜衣錠對照臨床研究中，停止使用或劑量減低的情況

在使用Levetiracetam持續釋放錠的對照臨床研究中，接受Levetiracetam持續釋放錠的病患當中有5.2%因發生不良事件而停止治療，而接受安慰劑的病患則有2.5%。導致中斷治療，且Levetiracetam持續釋放錠組病患發生頻率高於安慰劑組病患的不良反應包括無力(asthenia)、癲癇、口腔潰瘍、皮疹和呼吸衰竭。前述的每一種不良反應均導致Levetiracetam持續釋放錠組病患中斷治療，但未導致任何安慰劑組病患中斷治療。

性別、年齡及種族的比較

關於報告不良經驗的病患在不同性別、年齡和種族身上的分佈狀況，並無足夠的Levetiracetam持續釋放錠資料可支持。
表4列舉了在速釋型Levetiracetam藥錠對照研究中，局部發作的成人病患身上所觀察到的不良反應。雖然在Levetiracetam持續釋放錠研究中的不良反應型態，似乎稍微不同於在速釋型Levetiracetam藥錠的局部發作對照研究中所觀察到的型態，但這可能是因為本研究的病患人數比速釋型藥錠的研究少了許多。Levetiracetam持續釋放錠的不良反應應與速釋型Levetiracetam藥錠所觀察到的不良反應類似。

速釋型Levetiracetam藥錠

在針對局部發作成人病患使用速釋型Levetiracetam藥錠作為其他抗癲癇藥物輔助併用治療的對照臨床試驗中，最常被報告的不良反應包括嗜睡、無力、感染及暈眩，而接受安慰劑治療的病患發生前述症狀則沒有那麼頻繁。
表4針對參與安慰劑對照試驗且接受速釋型Levetiracetam藥錠治療的成人癲癇病患，列舉其中發生率至少1%且數目比安慰組病患多的治療引起之不良反應。在這些研究中，不是速釋型Levetiracetam藥錠，就是安慰劑加入其他抗癲癇藥物的併用治療。以強度而言，不良反應通常是輕微到中等。
表4：在安慰劑對照、併用藥物的研究中，局部發作的成人病患發生治療引起之不良反應的發生率（%），依身體系統列舉（接受速釋型Levetiracetam治療的病患當中至少1%曾發生，且發生頻率比安慰劑組的病患頻繁的不良反應）

身體系統/不良反應	**速釋型Levetiracetam （N=769）%**	**安慰劑 （N=439）%**
全身		
無力	15	9
頭痛	14	13
感染	13	8
疼痛	7	6
消化系統		
食慾不振	3	2
神經系統		
嗜睡	15	8
頭暈 (Dizziness)	9	4
憂鬱	4	2
神經質	3	1
運動失調	3	1
暈眩 (Vertigo)	3	1
失憶	2	1

焦慮	2	1
有敵意	2	1
皮膚感覺異常	2	1
情緒化	2	0
呼吸系統		
咽頭炎	6	4
鼻炎	4	3
咳嗽增加	2	1
竇炎	2	1
特殊感覺		
複視	2	1

此外，在其他速釋型Levetiracetam藥錠的對照臨床研究中也觀察到以下不良反應：平衡失調、注意力不集中、濕疹、運動機能亢進、記憶力損傷、肌痛、人格疾患、搔癢及視力模糊。

6.2 上市後經驗

除了以上針對速釋型Levetiracetam藥錠所列舉的不良反應 [*參照「不良反應」（6.1）*]，在核准後使用速釋型Levetiracetam藥錠期間，曾發現以下不良事件。由於這些事件是由病患自願報告，且報告的人數不明確，因此不可能可靠地估計發生的頻率，或確立與藥物暴露之間的因果關係。以下的不良事件是依照字母順序排列：肝功能檢測異常、肝衰竭、肝炎、白血球減少、嗜中性白血球減少、胰臟炎、全血球減少症（在其中一些案例曾發現骨髓抑制）、血小板過低及體重減輕。有使用速釋型Levetiracetam的病患報告出現禿頭症，但在停止使用速釋型Levetiracetam後，多數病患觀察到禿頭症狀會恢復。

7 藥物交互作用

7.1 一般資訊

代謝交互作用的生物體外資料指出，Levetiracetam持續釋放錠不太可能產生藥物動力學的交互作用，或受到藥物動力交互作用所影響。Levetiracetam及其主要代謝物，即使濃度遠超過在治療劑量範圍內達到的血中最高濃度（C_{max}），也不會是人體肝臟細胞色素P450異構酶、環氧化物水解酶(epoxide hydrolase)或UDP-葡萄糖醛酸反應酵素（UDP-glucuronidation enzyme）的抑制劑或高親合基質（affinity substrate）。此外，levetiracetam不會影響丙戊酸(valproic acid)的生物體外葡萄糖醛酸反應。

Levetiracetam在循環時，大體上不會與血漿蛋白質結合（結合率<10%），因此透過爭取蛋白質結合位與其他藥物進行具有臨床顯著性的交互作用，不太可能發生。

在臨床藥物動力學的研究（phenytoin、valproate、口服避孕劑、digoxin、warfarin、probenecid），以及在癲癇病患安慰劑對照臨床研究中對速釋型Levetiracetam藥錠進行藥物動力篩檢時，已評估潛在的藥物動力交互作用。以下是這些研究的結果。

Levetiracetam持續釋放錠的藥物交互作用潛力，基本上應與速釋型Levetiracetam藥錠是相同的。

7.2 Phenytoin

速釋型Levetiracetam藥錠（每日3000毫克）對難治型癲癇病患使用phenytoin的藥物動力體內動向沒有影響。Levetiracetam的藥物動力也未受phenytoin所影響。

7.3 Valproate

速釋型Levetiracetam藥錠（每日兩次1500毫克）並未改變valproate在健康自願者的藥物動力。每日兩次500毫克Valproate並未改變levetiracetam的吸收速度或程度，也未改變levetiracetam的血漿清除率或尿液排泄率。對於藥物暴露以及主要代謝物ucb L057的排泄也沒有影響。

7.4 其他抗癲癇藥物

速釋型Levetiracetam藥錠與其他抗癲癇藥物（carbamazepine、gabapentin、lamotrigine、phenobarbital、phenytoin、primidone及valproate）之間的潛在藥物交互作用，也已在安慰劑對照的臨床研究中受到評估，方法是評估levetiracetam與這些抗癲癇藥物的血清濃度。這些資料指出，levetiracetam並未影響其他抗癲癇藥物的血漿濃度，且這些抗癲癇藥物也未影響levetiracetam的藥物動力。

7.5 口服避孕劑

對於含0.03毫克ethinyl estradiol及0.15 mg毫克levonorgestrel的口服避孕劑或黃體激素，速釋型Levetiracetam藥錠（每日兩次500毫克）並未影響其藥物動力，速釋型Levetiracetam藥錠（每日兩次500毫克）也未影響體內黃體激素程度，這表示避孕效用不太可能因此減損。同時服用這種口服避孕劑，也未影響levetiracetam的藥物動力。

7.6 Digoxin

速釋型Levetiracetam藥錠（每日兩次1000毫克）並未影響每日一次0.25毫克劑量digoxin的藥物動力及藥效（ECG）。同時服用digoxin也未影響levetiracetam的藥物動力。

7.7 Warfarin

速釋型Levetiracetam藥錠（每日兩次1000毫克）並未影響R warfarin和S warfarin的藥物動力。凝血酶原時間(Prothrombin)未受levetiracetam影響。同時服用warfarin也未影響levetiracetam的藥物動力。

7.8 Probenecid

Probenecid是一種腎小管分泌阻斷劑，每日服用四次500毫克的劑量，這種藥物並未改變每日兩次1000毫克levetiracetam的藥物動力。在有probenecid時，代謝物 ucb L057的血中最大濃度（C^{ss}_{max}）變為大約兩倍，而尿中藥物排泄無變化的分數仍是相同的。在有probenecid時，ucb L057的腎清除率減少60%，這大概與ucb L057腎小管分泌的競爭性抑制作用有關。關於速釋型Levetiracetam藥錠對probenecid的影響，並未受到研究。

8 特定族群使用

8.1 懷孕

孕婦安全等級C

關於懷孕婦女，並無足夠且完整對照的研究。在動物研究中，動物服用與人體治療劑量類似或較高的劑量後，便產生具有發育毒性的證據，包括畸形影響。在婦女懷孕期間，唯有可能的益處大過於對胎兒的潛在風險，才應使用Levetiracetam長效緩釋錠。

母大鼠在整個懷孕和哺乳期間口服levetiracetam，劑量為每日每公斤≥350 mg（根據mg/m^2，約當於3000毫克的人體最高建議劑量[MRHD]），在懷孕前及/或懷孕後導致鼠胎兒骨骼輕微異常及幼鼠生長遲緩的發生率增加，而當劑量為每日每公斤1800毫克（根據mg/m^2，約當於人體最高建議劑量的6倍）時，鼠胎兒死亡率及幼鼠行為改變的情況增加。無發育影響劑量為每日每公斤70毫克（根據mg/m^2，約為人體最高建議劑量的0.2倍）。以本研究所使用的劑量而言，並未對母大鼠造成明顯毒性。

懷孕的兔子在器官形成期間口服levetiracetam，劑量為每日每公斤≥600毫克（根據mg/m^2，約為人體最高建議劑量的4倍），導致兔胚胎死亡率增加，以及兔胎兒輕微骨骼異常增加，而當劑量為每日每公斤1800毫克時（根據mg/m^2，約為人體最高建議劑量的12倍），產生了兔胎兒體重減少以及畸形發生率增加的情況。無發育影響劑量為每日每公斤200毫克（根據mg/m^2，約為人體最高建議劑量的1.3倍）。當劑量為每日每公斤1800毫克時，在母兔身上也觀察到母體毒性。

懷孕的大鼠在器官形成期間口服levetiracetam，劑量為每日每公斤3600毫克（人體最高建議劑量的12倍），產生了鼠胎兒體重減輕以及骨骼變形發生率增加的情況。每日每公斤1200毫克（人體最高建議劑量的4倍）是不會造成發育影響的劑量。在這項研究中，並無母大鼠產生毒性的證據。

在懷孕最後三分之一期間以及整個哺乳期間，以levetiracetam治療大鼠，口服劑量最高為每日每公斤1800毫克（根據mg/m^2，為人體最高建議劑量的6倍），並未產生不良的發育或母體的影響。

8.2 待產與分娩

Levetiracetam持續釋放錠對於人類待產與分娩的影響，目前仍未知。

8.3 哺乳的母親

Levetiracetam會排泄到乳汁中。由於接受哺乳的嬰兒可能因Levetiracetam持續釋放錠產生嚴重的不良反應，應考量藥物對母親的重要性來決定停止哺乳，還是停止服用藥物。

8.4 兒童使用

12歲以上的兒童病患安全性及有效性已經在一成人與青少年使用長效levetiracetam的藥物動力學數據及一對照組研究兒科病患使用速效型levetiracetam的安全性及有效性試驗中評估。【參閱副作用(6.1), 臨床試驗(12.3), 臨床研究(14.1)】

12歲以下病患使用Levetiracetam持續釋放錠的安全性及藥效尚未被建立。

在為期三個月、隨機雙盲、安慰劑對照組以速效型Levetiracetam 作輔助治療使用於98例4至16歲之局部癲癇控制不良之兒童病患評估認知與行為的影響。速效型Levetiracetam的目標劑量為60mg / 公斤 / 天。以簡式萊特非語文智力測驗(Leiter-R)的專注與記憶量表的方式測量對認知的影響來評估孩童不同面向的記憶及專注力。雖然量表的測量在安慰劑組與levetiracetam使用組在基準點上的中位數改變並沒有顯著差異，但是此研究無法充分的用於評估此藥與安慰劑正式的不劣性統計。

本研究還評估了Achenbach兒童行為檢查表(CBCL / 6-18)，一種用於評估兒童能力和行為/情緒問題的標準化驗證工具。CBCL / 6-18的分析顯示，使用Levetiracetam 治療的患者中，會惡化攻擊性的行為，此為8種綜合徵評分之一[參見警告和注意事項（5.1）]。

在年幼大鼠(從年齡第4天至第52天進行投予)及狗(從年齡第3週至第7週進行投予)的試驗中，從劑量高達1800mg/公斤/天(約7倍和24倍，分別為以體表面計算為基礎的建議最大劑量為60mg/公斤/天。)結果顯示並沒有潛在的年齡特異性毒性。

8.5 老年人使用

由於癲癇對照試驗中的老年受試者人數不足，無法評估Levetiracetam持續釋放錠對這些病患的療效。Levetiracetam持續釋放錠在年滿65歲的老年病患身上的安全性，應與在速釋型Levetiracetam藥錠臨床研究所觀察到的安全性相當。

在速釋型levetiracetam臨床研究的全部受試者當中，有347名是年滿65歲的病患。在這些受試者與較年輕的受試者之間，整體而言未在安全性上觀察到差異。由於癲癇對照試驗中的老年受試者人數不足，無法評估速釋型Levetiracetam對這些病患的療效。

有一項研究是讓16名老年病患（年齡介於61歲到88歲）口服單一劑量以及每日兩次劑量的速釋型Levetiracetam藥錠，為期10天，結果顯示藥物動力與年齡本身無關。

目前已知，levetiracetam大體上是由腎臟排泄，而對這種藥物發生不良反應的風險在腎功能受損的病患身上可能是較大的。由於老年病患的腎功能很可能已經減低，因此在劑量選擇上應謹慎，且密切注意腎臟功能可能是有幫助的。

8.6 在腎功能受損病患身上使用

在這項完整對照的研究中，並未評估Levetiracetam持續釋放膜衣錠對腎功能受損的病患有何影響，不過可預期的是，服用Levetiracetam持續釋放膜衣錠對腎功能受損的病患所造成的影響，應與在速釋型Levetiracetam藥錠的對照研究中所觀察到的影響類似。對於腎臟中度和嚴重受損以及正在接受血液析離的病患，應謹慎決定劑量。腎功能受損的病患在接受Levetiracetam持續釋放膜衣錠治療時，應減低劑量 [*參照「臨床動力學」（12.3）以及「劑量與給藥」（2.1）*]。

速釋型levetiracetam的清除率，在腎功能受損的病患身上是減小的，且與肌酸酐清除率有關。

9 藥物濫用與藥物依賴

目前尚未有人體研究對濫用和依賴Levetiracetam持續釋放膜衣錠的可能性進行評估。

10 藥物過量

人體急性藥物過量的徵象、症狀及實驗室發現

Levetiracetam持續釋放錠藥物過量的徵象和症狀，應與在速釋型Levetiracetam藥錠上所觀察到的類似。

在臨床發展計畫中，已知最高的口服速釋型Levetiracetam劑量為每日每公斤6000毫克。除了困倦(drowsiness)外，在臨床試驗的少數幾個已知劑量案例，並無不良反應。在上市後過量使用速釋型Levetiracetam，曾出現過嗜睡、激動、侵略行為、意識昏沉、呼吸抑制及昏睡等案例。

藥物過量的治療與管理

對於Levetiracetam持續釋放錠藥物過量，目前尚無特有的解毒劑。在被判定藥物過量時，應嘗試用催吐或洗胃來清除未被吸收的藥物，此外應遵守一般的預防措施，維持呼吸道暢通。對於藥物過量的病患，應給予一般的支援照護，包括監視生命徵象，並觀察病患的臨床狀況。

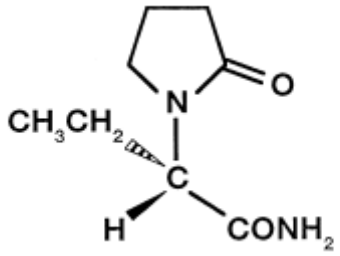
血液透析

標準的血液析離程序可清除相當大部分的levetiracetam（4小時約50%），在藥物過量時應可考慮使用此程序。雖然在少數已知的藥物過量案例中未曾執行過血液析離，但可根據病患的臨床狀況或對於腎臟重大受損的病患，適用此程序。

11 藥物描述與說明

優活持續釋放膜衣錠是一種緩釋型口服抗癲癇藥錠，含有主成分levetiracetam 500毫克與750毫克兩種劑量。

Levetiracetam，是一種單一鏡像異構物，其化學名為(-)-(S)-α-ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide，其分子結構是$C_8H_{14}N_2O_2$，分子重量是170.21。Levetiracetam在化學上與現有的抗癲癇藥物（AED）無關聯性，其結構式如下：



Levetiracetam是白色到灰白色的結晶粉末，有輕微的氣味，服用時有苦味，極易溶於水（104.0 g/100 mL），易溶於三氯甲烷（65.3 g/100 mL）及甲醇（53.6 g/100 mL），可溶於乙醇（16.5 g/100 mL），略溶於乙晴（5.7 g/100 mL），且不溶於正己烷（溶解度是以「每100毫升溶液可溶解多少公克」來表示）。

優活持續釋放膜衣錠750毫克含有標籤載明的levetiracetam量。非活性成份：ethylcellulose, glyceryl behenate, povidone K-90, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate, and opadry 31K58901 white。

優活持續釋放膜衣錠500毫克含有標籤載明的levetiracetam量。非活性成份：ethylcellulose, glyceryl behenate, povidone K-90, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate, and opadry 31K58901 white。

12 臨床藥理學

12.1 作用轉機

Levetiracetam產生抗癲癇效用的確切轉機，目前仍未知。在好幾個癲癇發作動物模型中，已評估過levetiracetam的抗癲癇活性。Levetiracetam不會抑制最大電流或不同化學痙攣劑（chemoconvulsant）的刺激強度而誘發的單次發作，且在次大強度刺激及閾值試驗（threshold test）所表現的活性很小。然而，從pilocarpine與kainic acid誘發的局部發作，已觀察到可防止次發性活動；pilocarpine與kainic acid是兩種化學痙攣劑，可誘發模仿某些人類複雜局部發作特徵的發作，且會產生次發性泛發。Levetiracetam也在另一種人類複雜局部發作的模型—大鼠的誘發模型(kindling model)中，在誘發期(kindling development)以及誘發完全階段(fully kindling state)表現出抑制特性。對於特定類型的人類癲癇，這些動物模型的預測值是不確定的。

海馬迴(hippocampus)的癲癇樣活性生物體外及體內記錄顯示，levetiracetam會抑制猝發放電(firing)，但不會影響正常的神經元應激性，這暗示levetiracetam可能會有選擇性地防止癲癇樣猝發放電的過度同步化(hypersynchronization)，以及發作活性的蔓延。

高達10 μM濃度的levetiracetam未表現出對各種已知受體的結合性，例如與benzodiazepines、GABA（gamma-aminobutyric acid）、glycine、NMDA（N-ethyl-D-aspartate）、再吸收位（re-uptake site）及第二傳訊者系統(second messenger system)有關的受體。再者，生物體外研究未發現levetiracetam對神經元電壓調控之鈉或T型鈣電流造成影響，且levetiracetam看起來未直接促進會釋放GABA的神經元之神經傳遞。然而，生物體外研究已證明，levetiracetam會妨礙GABA-及glycine-門控電流的負性調節器（negative modulator）的活性，且會對神經元細胞內的N型鈣電流造成部分抑制。

研究已針對levetiracetam描述了在大鼠腦組織中的可飽合且具立體選擇性（stereoselective）神經元結合位。實驗資料指出，這種結合位是突觸囊泡蛋白SV2A，該蛋白被認為會加入囊泡胞吐作用(excocytosis)的調節。雖然目前仍不了解levetiracetam結合突觸囊泡蛋白SV2A的分子重要性，但levetiracetam及相關的類似物已顯示，在聲音引起發作的老鼠身上，與其抗發作活性的能力有關的SV2A之親合性排序。這些發現暗示，levetiracetam與SV2A蛋白質的交互作用可能促成這種藥物的抗癲癇作用機制。

12.3 藥物動力學

綜述

Levetiracetam持續釋放膜衣錠的生體可用率與Levetiracetam IR藥錠類似。在單次給予1000毫克、2000毫克及3000毫克劑量的緩釋型levetiracetam後，可看出藥物動力學（AUC與C_{max}）與劑量成比例。緩釋型levetiracetam的血漿半生期約為7小時。

口服後，levetiracetam幾乎完全被吸收。Levetiracetam的藥物動力是直線性、不會隨時間變化的，且受試者本身以及受試者之間的變化性相當低。Levetiracetam的蛋白質結合率不顯著（結合率 <10%），且其分佈體積與細胞內和細胞外的水分體積接近。劑量的百分之六十六（66%）是以原型藥從腎臟排泄。Levetiracetam（劑量的24%）的主要代謝途徑是乙醯胺基(acetamide group)的酵素水解。Levetiracetam不依賴肝臟細胞色素P450。根據目前所知，代謝物沒有藥理活性，且由腎臟排泄。在各個研究的levetiracetam血漿半衰期約為6到8小時。對於老年人（主要是因為腎臟清除率受損）以及腎臟受損的受試者，半衰期是增加的。

吸收與分佈

緩釋型levetiracetam的血漿濃度在大約4小時達到高峰。緩釋型levetiracetam要到達血漿濃度高峰時間比速釋型藥錠長大約3小時。

在空腹條件下，每日單次給予兩顆500毫克緩釋型levetiracetam藥錠一次，與每日給予一顆500毫克速釋型藥錠兩次，所產生的「最高血漿內藥物濃度」以及「血漿濃度-時間曲線下面積」（area under the plasma concentration versus time），在前述兩種情況是相當的。投與多劑量緩釋型levetiracetam藥錠後的藥物暴露程度（AUC_{0-24}），與服用多劑量速釋型藥錠後的暴露程度是類似的。服用多劑量的緩釋型levetiracetam藥錠，與服用多劑量的速釋型藥錠相較，血中最高濃度（C_{max}）與血中最低濃度（C_{min}）分別降低17%與26%。在服用緩釋型levetiracetam藥錠前進食高脂肪、高熱量的早餐，會導致高峰濃度增高，且達到高峰的中位時間(median time)變長。其達到高峰的時間（T_{max}）之中位時間比飽腹狀態長2小時。

服用兩顆750毫克緩釋型levetiracetam藥錠，在生體相等性上等於單次服用三顆500毫克緩釋型levetiracetam藥錠。

代謝

Levetiracetam在人體內的代謝途徑並不廣泛。主要的代謝途徑是乙醯胺基(acetamide group)的酵素水解，這個過程會產生羧酸(carboxylic acid)代謝物 ucb L057（劑量的24%），且代謝不需依賴任何肝臟細胞色素P450 同功酶(cytochrome P450 isoenzymes)。主要的代謝物在動物發作模型（animal seizure model）中是不具活性的。兩種主要的代謝物已被確認是2-oxo-pyrrolidine ring羥基化（劑量的2%）及2-oxo-pyrrolidine ring在位置5上打開（劑量的1%）的產物。Levetiracetam或其主要代謝物並無鏡像異構物。

排泄

成人的levetiracetam血漿半衰期是7 ± 1小時，且不會因劑量或重複給藥而受影響。Levetiracetam是以原型藥由腎臟從循環系統排泄，佔給藥劑量的66%。全身清除率是0.96 mL/min/kg，而腎臟清除率是0.6 mL/min/kg。排泄的機制是腎絲球過濾，之後腎小管會部分再吸收。代謝物 ucb L057是由腎絲球過濾及主動腎小管分泌來排泄，其中腎清除率為4 mL/min/kg。Levetiracetam的排泄與肌酸酐清除率有關，如病患腎臟功能受損，Levetiracetam的清除會降低 [*參照「特殊族群使用」（8.6）以及「劑量與給藥」（2.1）*]。

藥物動力交互作用

代謝交互作用的試管資料指出，Levetiracetam持續釋放膜衣錠不太可能產生藥物動力的交互作用，或受到藥物動力交互作用所影響。Levetiracetam及其主要代謝物，即使濃度遠超過在治療劑量範圍內達到的血中最高濃度，也不會是人體肝臟細胞色素P450同功異構酶(cytochrome P450 isoform)、環氧化物水解酶(epoxide hydrolase)或UDP-葡萄糖醛酸反應酵素（UDP-glucuronidation enzyme）的抑制劑或高親合基質（affinity substrate）。此外，levetiracetam不會影響丙戊酸的生物體外葡萄糖醛酸反應。在介於500到5000毫克劑量範圍，速釋型levetiracetam的藥物動力都是直線性的。Levetiracetam及其主要代謝物與血漿蛋白質的結合率不到10%，因此透過爭取蛋白質結合位與其他藥物進行具有臨床顯著性的交互作用，不太可能發生。

在臨床藥物動力學的研究（phenytoin、valproate、warfarin、digoxin、口服避孕劑、probenecid），以及在癲癇病患安慰劑對照臨床研究中進行藥物動力篩檢時，已評估速釋型levetiracetam的潛在藥物動力交互作用。 [*參照「藥物交互作用」（7）*]。緩釋型levetiracetam的藥物交互作用潛力，應與速釋型levetiracetam是相同的。

特定族群

老年人

目前有關藥物動力學的資料不足，無法具體說明緩釋型levetiracetam在老年人族群身上的使用狀況。16名肌酸酐清除率介於30到74 mL/min的老年受試者（年齡介於61到88歲）曾接受速釋型levetiracetam的藥物動力學評估。在每日口服兩次藥劑共10天後，全身清除率減少38%，且老年人的半衰期比健康成人長2.5小時。這很可能是這些受試者的腎功能降低所造成。

兒童病患

Levetiracetam持續釋放膜衣錠用於16歲以下病患的安全性和療效，目前尚無明確結論。

性別

關於緩釋型levetiracetam的血中最高濃度（C_{max}），女性（N=12）比男性（N=12）高21-30%，而關於AUC，女性比男性高8-18%。然而，經過體重調整後的清除率是相當的。

種族

關於緩釋型或速釋型levetiracetam在不同種族身上是否有不同的藥物動力影響，目前並無任何正式的研究。然而在進行包含白種人（N=12）和亞洲人（N=12）的交叉研究比對後發現，速釋型levetiracetam對兩個種族的藥物動力是相當的。

腎臟受損

在這項完整對照的研究中，並未評估Levetiracetam持續釋放膜衣錠對腎功能受損的病患有何影響，不過可預期的是，服用Levetiracetam持續釋放膜衣錠對腎功能受損的病患所造成的影響，應與在速釋型Levetiracetam藥錠的對照研究中所觀察到的影響類似。對於接受透析治療的腎病末期病患，建議使用速釋型Levetiracetam來取代Levetiracetam持續釋放膜衣錠。

研究已針對腎功能程度不同的成人病患，評估速釋型levetiracetam的體內動向。在腎功能受損程度輕微（CLcr = 50-80 mL/min）的病患組，levetiracetam的全身清除率減少40%，在受損程度中等（CLcr = 30-50 mL/min）的病患組減少50%，而在受損程度嚴重（CLcr <30 mL/min）的病患組則減少60%。levetiracetam的清除率與肌酸酐清除率有關。

無尿（腎病末期）病患的全身清除率，比正常受試者（CLcr >80mL/min）減少70%。levetiracetam在體內的量大約有50%是在標準的4小時血液透析程序中被清除。

腎功能受損的病患接受levetiracetam治療時，劑量應減低。接受透析治療的病患應使用速釋型levetiracetam [*參照「劑量與給藥」（2.1）*]。

肝臟受損

在肝臟受損程度為輕微（Child-Pugh A）到中等（Child-Pugh B）的病患身上，levetiracetam的藥物動力並無變化。肝臟嚴重受損（Child-Pugh C）的病患，全身清除率是正常受試者的50%，但腎臟清除減少是全身清除率降低的主因。對於肝臟受損的病患，不需調整劑量。

13 非臨床毒理學

13.1 癌病變、突變、生育能力受損

癌病變

以每日每公斤50、300及1800毫克的劑量，將levetiracetam加入飲食中給大鼠服用，為期104週。其中的最高劑量在根據mg/m^{2}換算後，相當於3000毫克人體最高建議劑量（MRHD）的六倍，且造成的全身性暴露量（AUC）約為服用人體最高建議劑量的人所達者的六倍。無證據顯示藥物有致癌性。在一項已進行的研究中，大鼠在飲食中被加入每日每公斤60、240及960毫克劑量的levetiracetam（根據a mg/m^{2}或暴露量，高劑量約為人體最高建議劑量的兩倍），為期80週。雖然未觀察到致癌性的證據，但在大鼠身上並未完全評估癌病變反應的可能性，因為研究所使用的劑量並不夠。

突變

在安姆氏試驗（Ames test）或在生物體外之哺乳動物細胞中國倉鼠卵巢細胞/次黃嘌呤-鳥嘌呤磷醣基核甘轉換酵素基因座檢測（Chinese hamster ovary/HGPRT locus assay）中，levetiracetam未誘發突變。在中國倉鼠卵巢細胞獲得的中期染色體(metaphase chromosones)之生物體外分析，或在老鼠體內微核測定(micronucleus assay)，levetiracetam未誘發突變。levetiracetam的水解產物和主要人體代謝物（ucb L057），在安姆氏試驗或生物體外老鼠淋巴瘤檢測(lymphoma assay)中未誘發突變。

生育能力受損

在口服高達每日每公斤1800毫克劑量（根據mg/m^{2}或暴露量，約為人體最高建議劑量的六倍）的大鼠身上，未觀察到對公鼠或母鼠的生育力或繁殖力有不良影響。

13.2 動物毒性及/或藥理學

在動物試驗中，當動物服用與人體治療劑量類似或較高劑量的levetiracetam，便產生發展出毒性的證據。

14 臨床研究

速釋型Levetiracetam製劑作為輔助治療（加入其他抗癲癇藥物）對成人的療效，已在三項多中心、隨機分組、雙盲、安慰劑對照的臨床研究中被確立，這些研究共有904名難治型局部發作病患，不論是否有次發性泛發（secondary generalization）至少達兩年，且曾使用兩種或以上的典型抗癲癇藥物。Levetiracetam持續釋放膜衣錠作為輔助治療使用於12歲或以上局部癲癇之兒童病患的藥效性，是基於一個比較成人和青少年使用Levetiracetam持續釋放膜衣錠的藥物動力學。

Levetiracetam持續釋放膜衣錠作為輔助治療（與其他抗癲癇藥物併用）的療效已在一項多中心、隨機分組、雙盲、安慰劑對照、跨七國的臨床研究中被確立，這項研究的病患為難治型局部發作病患，不論是否有次發性泛發。被收案的病患在8週的基準期中，至少有八次局部發作，不論是否有次發性泛發，且在基準期的每4週間隔中至少有兩次局部發作。病患穩定服用至少1顆的劑量，且可能最多服用三種抗癲癇藥物。在8週的預期基準期後，158名病患被隨機分配接受安慰劑（N=79）或Levetiracetam持續釋放膜衣錠（2x500毫克藥錠）（N=79），每日一次，治療12週。

主要療效指標是平均每週局部發作頻率相對於安慰劑減小的百分比。與基準期相較，治療期間的每週局部發作頻率平均減小百分比在Levetiracetam持續釋放膜衣錠 1000毫克治療組（N=74）是46.1%，在安慰劑組（N=78）則是33.4%。治療期間的每週局部發作頻率相對於安慰劑的估計減小百分比是14.4%（具有統計顯著性）。

關於每日劑量相同的Levetiracetam持續釋放膜衣錠與速釋型Levetiracetam在療效方面的關聯性，目前尚無相關研究，因此是未知的。

4至16歲的兒童病患使用速釋型-Levetiracetam

12歲及以上的兒童病患使用Levetiracetam持續釋放膜衣錠是依據速釋型-Levetiracetam投予的結果，而Levetiracetam持續釋放膜衣錠未通過可以使用於年紀小於12歲的病人。

15 儲存

請儲於25℃以下乾燥陰涼處，並請存放在兒童拿取不易之處。

請勿超過保存期限後使用。

PIC/S GMP 藥廠
美時化學製藥股份有限公司
南投縣南投市南崗工業區成功一路 30 號