

## 裕利股份有限公司 函

聯絡地址：台北市南京東路四段126號10樓之1至之3

聯絡人員：鄭小姐

聯絡電話：02-25700064 分機：23107

聯絡傳真：02-25798587

電子信箱：haorder@zuelligpharma.com

受文者：天主教中華聖母修女會醫療財團法人\*

發文日期：中華民國112年05月05日

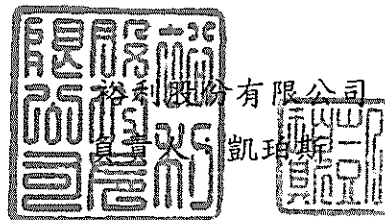
發文字號：112 裕字-第000676號

主旨：本公司銷售荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司之產品「KEPPRA FILM-COATED TABLETS 500MG (優閒 膜衣錠 500 毫克)」(衛署藥輸字第 023889號)，適應症暨仿單變更，如說明段。

說明：

- 一、本公司銷售荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司之產品「KEPPRA FILM-COATED TABLETS 500MG (優閒 膜衣錠 500 毫克)」(衛署藥輸字第 023889號)，承蒙 貴院採用，特此致謝。
- 二、接獲原廠通知，上述產品自批號364485、364486起適應症及仿單更新，相關說明如下：
  1. 適應症變更為:12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。
  2. 變更前後對照表如附件。
- 三、特此通知，敬請轉知 貴院相關單位，造成不便懇請見諒，並請繼續支持本公司為禱。

附件：原廠公文、許可證、仿單





荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司 書函

機關地址：10018 台北市忠孝西路一段 66 號 23 樓  
聯絡人及電話：藍聖傑 02-2381-8866  
電子郵件信箱：sam.x.lan@gsk.com

受文者：裕利股份有限公司/吉程股份有限公司/裕翔  
藥品股份有限公司

發文日期：中華民國 112 年 04 月 17 日  
發文字號：GSK 112048 號

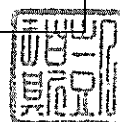
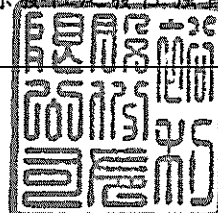
主 旨：通知本公司藥品衛署藥輸字第023889號「優閒膜衣錠500毫克/KEPPRA FILM-COATED TABLETS 500MG」適應症暨仿單變更事宜，並請協助轉知各使用之醫療單位、中華民國藥師公會全國聯合會、社團法人台灣臨床藥學會及台灣年輕藥師協會。

說 明：

一、 適應症變更為：12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。

二、 請見變更前後對照表：

| 變更前                                                                                                                                                              | 變更後                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>適應症</p> <p>16歲以上病人之局部癲癇發作(併有或不併有次發性全身發作)之單獨治療。</p> <p>4歲以上孩童或成人病人之局部癲癇發作(併有或不併有次發性全身發作)，12歲以上青少年與成人病人之肌抽躍性癲癇發作，以及16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。</p> | <p>適應症</p> <p>16歲以上病人之局部癲癇發作(併有或不併有次發性全身發作)之單獨治療。</p> <p>4歲以上孩童或成人病人之局部癲癇發作(併有或不併有次發性全身發作)，12歲以上青少年與成人病人之肌抽躍性癲癇發作，以及12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。</p> |



# GSK

三、 批號364485、364486始為新仿單。

四、 敬請 貴單位協助轉知該產品之變更事宜，懇請繼續給予  
本公司支持為禱。

荷商葛蘭素史克股份有限公司台灣分公司

負責人：余慧



# 行政院衛生署藥品許可證

藥審文件號碼：DHA00202388903

衛署 藥字第

023889

號

中文名稱： 健聞 膜衣錠 500公絲

英文名稱： Keppra Film-Coated Tablets 500mg

類別： 本藥須由醫師處方使用 藥商名稱： 懷嘉碧股份有限公司

劑型： 膜衣錠

製造廠名稱： UCB S.A. Pharma Sector

包裝種類： 210錠鋁箔盒裝

製造廠地址： (P) Chemin du Foriest  
1420 Braine-l'Alleud  
. Belgium

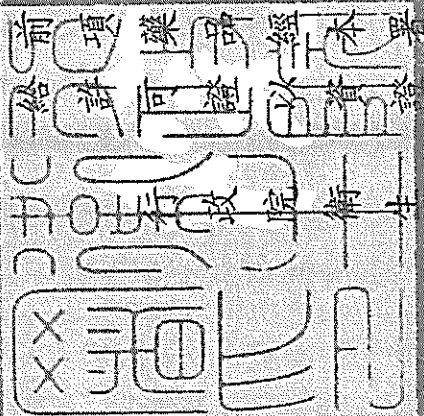
處方：

(O) Allee de la  
Recherche 60, B-1070  
Brussels, Belgium

Each tablet contains:  
Levetiracetam.....500mg

適應症：

治療成人癲癇局部發作（併有或不併有次發性全身發作）  
的輔助治療。



核與藥事法之規定相符

署長

陳建仁

發證日期

玖拾肆年

拾月

捌

日

有效期間

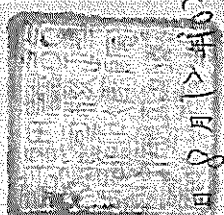
玖拾肆年

拾月

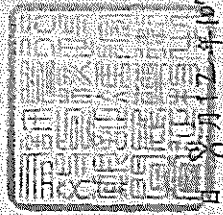
捌

日

至延展核准



1025029440



1076023414



日 月 年

0000000000

1016031678

|                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                |      |      |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------|------|
| 負責人簽章                                                | 107年11月15日衛授食字第1076012527號<br>DMF Number: DMF(20)2885<br>成分名: Levetiracetam<br>廠名(址): 「DIVI'S Laboratories LTD (UNIT-1)」<br>【Lingojigudem Village, Choutuppal Mandal,<br>Yadadri Bhuvanagiri District, 508252, Telangana,<br>India】<br>本案係依104年2月24日部授食字第1031413543號公告審查通過;並依1050041363號函併入本製劑許可證管理 | 108. 3. 28                                                     | 核准文號 | 核准日期 |
|                                                      | 變更事項                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 核准文號                                                           | 核准日期 |      |
|                                                      | 適應症變更<br>Eppa 治療成人及四歲以上<br>孩童之癲癇局發作<br>(併有或不併有次發性全身<br>發作)的輔助治療。<br>適應症變更<br>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)<br>四歲以上孩童或成人病患之局<br>部癲癇發作(併有或不併有次發性全身發作)<br>四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<br>以上青少年與成人病患有體質性泛發性癲癇的原發性泛發<br>性強直陣發作之輔助治療。                                                                     | 95. 8. 07<br>0950331929<br>96. 6. 12<br>0970318523<br>97. 6. 9 |      |      |
| 製造廠名稱變更<br>UCB Pharma SA.<br>0970333887<br>97. 8. 23 | 適應症變更<br>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<br>部癲癇發作(併有或不併有次發性全身發作),十二歲以<br>上青少年與成人病患之肌抽躍性癲癇發作,以及十六歲<br>以上青少年與成人病患有體質性泛發性癲癇的原發性泛發<br>性強直陣發作之輔助治療。                                                                                                                                     | 0970333887<br>97. 8. 23                                        |      |      |

|                                                                                                                                                                   |                         |                                                |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------|----|
| 本品係依本署82、7、7衛署藥字第8246382號公告<br>於國內進行臨床試驗,且經本署核定之新藥                                                                                                                |                         | 申請變更項目: 中文品名<br>變更前: 依本署核准之新藥<br>變更後: 依本署核准之新藥 |    |
| 變更事項                                                                                                                                                              | 核准變更情形                  | 核准日期                                           | 備註 |
| 賦形劑變更<br>COLLOIDAL ANHYDROUS SILICA 10.375 MG<br>CROSCARMELLOSE SODIUM 21.5 MG<br>MACROGOL 6000 5 MG<br>MAGNESIUM STEARATE 0.625 MG<br>OPADRY(85F32004) 16.125 MG | 0970333887<br>97. 8. 23 |                                                |    |
| 代理權移轉<br>荷蘭葛蘭素<br>股份有限公司                                                                                                                                          | 0991401532<br>99. 1. 22 |                                                |    |

【適應症變更】

1. 16歲以上病人之局部癲癇(性全身發作)之單獨治療。

2. 4歲以上孩童或成人病人之不併有次發性全身發作), 12歲以上青壯性癲癇發作, 以及12歲以上青少年與癲癇的原發性泛發性強直陣發作之輔助治療。

新增委託次級包裝廠(委託貼標 置入仿單)

裕利股份有限公司

桃園市大園區和平里1鄰開和路91號

105. 12. 2



# 優閒 膜衣錠 500 毫克

**Keppra Film-Coated Tablets 500 mg**

本藥須由醫師處方使用  
衛署藥輸字第 023889 號

## 1. 性狀

### 1.1 有效成分及含量

每錠含主成分 levetiracetam 500 mg。

### 1.2 賦形劑

錠核：

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

膜衣：

Opadry 85F32004 Yellow: Polyvinyl alcohol, Titanium dioxide (E171), Macrogol/PEG 3350, Talc, Iron oxide yellow (E172)

### 1.3 劑型

膜衣錠

### 1.4 藥品外觀

Levetiracetam 500 mg 膜衣錠為黃色橢圓形之膜衣錠劑，一面有刻痕且刻有 UCB 及 500 的字樣。刻線只是便於剝半吞嚥，而不是分成相等的劑量。

## 2. 適應症

16 歲以上病人之局部癲癇發作(併有或不併有次發性全身發作)之單獨治療。

4 歲以上孩童或成人病人之局部癲癇發作(併有或不併有次發性全身發作)，12 歲以上青少年與成人病人之肌抽躍性癲癇發作，以及 12 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。

## 3. 用法及用量

### 3.1 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。口服給藥後，可能會出現 levetiracetam 的苦味。建議每日劑量平均分早、晚兩次使用。

單獨治療：

成人及 16 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 並起始治療劑量。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(18 歲以上)及體重 50 公斤以上的青少年(12 至 17 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(當日分兩次，每次增/減 500 mg)為一階段進行。

### 3.3 特殊族群用法用量

65 歲以上的老年病人

腎功能障礙的老年病人，需調整其劑量，請參考下述有關“腎功能障礙病人”之用量。

孩童(4 至 11 歲)及體重 50 公斤以下的青少年(12 至 17 歲)

6 歲以下的孩童建議使用 Keppra 內服液劑 100 mg/ml。

6 歲以上的孩童，當使用劑量低於 250 mg、劑量非 250 mg 倍數且服用多個藥錠無法達到建議劑量時或無法吞服藥錠之病人，應使用 levetiracetam 口服液劑。

初始劑量為每天兩次，每次 10 mg/kg。

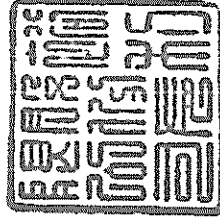
視病人的臨床反應及耐受性，劑量可增加至最高每次 30 mg/kg，每日兩次。當欲改變劑量時，應為階段式進行。以每二星期增量或減量 20 mg/kg(每日分兩次，每次增/減 10 mg/kg)。但應維持在最低有效劑量。

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/kg 體重/天(孩童)或 3000 mg/天(成人)。

體重 50 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。

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 <sup>(1)</sup>    | 每天兩次，每次 150 mg        | 每天兩次，每次 450 mg        |
| 20 kg <sup>(1)</sup>    | 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        |
| 30 kg <sup>(2)</sup> 以上 | 每天兩次，每次 300 mg        | 每天兩次，每次 1500 mg       |



- (1) 體重 25 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 50 公斤以上的孩童其劑量與成人相同。

#### 嬰兒及 4 歲以下孩童

4 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。

#### 腎功能障礙病人

此類成人病人的每日劑量應視其腎功能狀況而做調整，成人可依下表調整劑量。在參考下表所列之建議劑量前，必須先得知病人的肌酸酐清除率(creatinine clearance, CLcr)。而 CLcr(單位 ml/min)可由 serum creatinine(單位 mg/dl)以下列公式計算：

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

再以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 <sup>2</sup> ) | 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(洗腎病人) <sup>(1)</sup> | -                                                 | 每日一次，每次 500-1000 mg <sup>(2)</sup> |

<sup>(1)</sup> 治療首日建議劑量為 750 mg。

<sup>(2)</sup> 洗腎後建議補充劑量為 250 至 500 mg。

病患患有腎功能障礙的劑量調整應依據其腎功能，因為 levetiracetam 在體內的消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。

#### 肝功能障礙病人

對輕度及中度肝功能障礙的病人，投與劑量毋需調整。但嚴重肝功能障礙病人，單憑其肌酸酐清除率一值可能會低估腎臟功能不足之程度，因此當肌酸酐清除率小於 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> 時，建議將維持劑量減半。

#### 4.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。

## 5.警語及注意事項

### 5.1 警語/注意事項

#### 便秘

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：劑量減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。

#### 腎臟或肝臟功能不全

腎臟功能障礙病人使用時，必須調整劑量。對嚴重肝臟功能障礙的病人，在決定投與劑量前，應先評估其腎臟功能(見用法用量段落)。

#### 急性腎損傷

使用數天至數月的 levetiracetam 其與急性腎損傷的關聯性很少。

#### 血球細胞數量

已有少數血球細胞數量減少(嗜中性白血球減少症、粒性白血球缺乏症、白血球減少、血小板減少、全血球低下症)的案例被指出與levetiracetam的使用有相關，一般發生於治療初期。當病人有嚴重無力、發燒、重複性感染或凝血障礙時，建議測量完整的血球細胞數量(見不良反應段落)。

#### 憂鬱症及/或自殺意念

以抗癲癇藥物(包括 levetiracetam)治療後的病人曾有自殺行為、企圖自殺及自殺念頭與行為的報告。一項針對抗癲癇藥物產品之隨機分派、安慰劑對照試驗進行的綜合分析顯示，自殺意念與行為的風險出現小幅增加的現象，而出現此風險的機轉不明。

因此，應監測病人是否有憂鬱症及/或自殺意念與行為的跡象，並應考慮給予適當的治療。請務必告知病人(與病人的照顧者)，若出現憂鬱症及/或自殺意念或行為時，應立刻就醫。

#### 異常及攻擊行為

Levetiracetam 可能會引起精神病症狀及行為異常，包括易怒及攻擊性。接受 levetiracetam 治療的病人應監測其精神病徵兆，建議如重大的情緒及/或性格變化。如果發現此類行為，應考慮治療上的調整或逐漸停藥。如果考慮停藥，請見警語及注意事項中的停藥部分。

#### 癲癇惡化

與其他類型的抗癲癇藥物一樣，levetiracetam 可能罕見地加劇癲癇發作的頻率或嚴重性。這種逆向的影響(paradoxical effect)主要是在 levetiracetam 開始使用或增加劑量後的第一個月內被報告，並且在停藥或降低劑量後是可逆的。如果發生癲癇惡化的情況，建議病人應立即諮詢醫生。

## 心電圖 QT 間隔延長

在上市後安全監測期間發現了罕見的 ECG QT 間隔延長病例。Levetiracetam 應小心使用在 QTc 間隔延長的患者、同時併用會影響 QTc 間隔藥物的病人或已有相關心臟疾病或電解質紊亂的病人中。

## 兒童病人族群

錠劑劑型不適用於 6 歲以下孩童。

現有的兒童資料未顯示本產品會影響生長與青春發育，不過，卻不清楚對兒童的學習、智力、生長、內分泌功能、青春發育與生育能力是否有長期的影響。

## 5.3 操作機械能力

Levetiracetam 會輕微或中度影響開車及操作機械能力。因個體敏感度的不同，有些病人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症狀。因此，當病人在執行開車或操作機械等技術性工作时，需小心謹慎。告知病人務必在確認開車或操作機械的能力未受影響後，才可進行這些活動。

## 6. 特殊族群注意事項

### 6.1 懷孕

#### 懷孕等級 C

在一大量上市後資料中，接受 levetiracetam 單一治療的孕婦（超過 1800 例），其中超過 1500 例發生在懷孕的前三個月期間）主要先天性畸形的風險並未增加。關於在子宮內接受 levetiracetam 單一治療的兒童神經發育，目前僅有有限的證據。但目前流行病學研究（約 100 名兒童）並未有神經發育障礙或延遲的風險增加。

Levetiracetam 如果在經仔細評估後認為它是臨床上所需要時，才可以在懷孕期間使用。在這種情況下，建議使用最低有效劑量。

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血漿中 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%）。請務必為接受治療的懷孕婦女進行適當的臨床處置。

### 6.2 哺乳

Levetiracetam 會排洩至人類乳汁中，故不建議哺乳。但如果在哺乳期間需要服用 levetiracetam，須評估治療效益及風險與哺乳的重要性。

### 6.3 有生育能力的女性與男性

在動物實驗中未發現本產品會影響生育力。由於目前尚缺乏臨床資料，因此對人體的潛在風險未明。

## 7. 交互作用

## 其他抗癲癇藥物

成人的上市前臨床試驗資料顯示 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(4 至 17 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 及 valproate 時，並不會影響這些藥物的穩定總血清濃度。然而數據顯示，會誘發毒素的抗癲癇藥物則會增加 20 % 的 levetiracetam 清除率，但不需調整劑量。

## 腎小管分泌阻斷劑 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。

## 蒽醌蒽拉酮 Methotrexate

已有報告指出同時給予 levetiracetam 和 methotrexate 會降低 methotrexate 的清除率，導致血中 methotrexate 濃度增加/延長到有可能造成毒性的程度。因此常病人同時投予此二項藥物時，血中 levetiracetam 及 methotrexate 濃度須仔細監測。

## 口服避孕藥、digoxin 及 warfarin

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。

## 瀉藥 Laxatives

當滲透型瀉藥聚乙二醇(macrogol)與口服 levetiracetam 同時給藥時，已有獨立報告指出會降低 levetiracetam 的療效。因此，服用 levetiracetam 前一小時及後一小時不應口服聚乙二醇。

## 食物與酒精

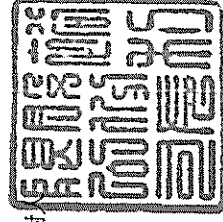
食物不會改變 levetiracetam 在體內的吸收程度，但吸收速率會稍微減緩。Levetiracetam 與酒精間的交互作用尚無相關資料。

## 8. 副作用/不良反應

### 8.1 臨床重要副作用/不良反應

臨床研究及上市後資訊

安全性狀況摘要



下述不良事件狀況係根據研究所有適應症之安慰劑對照臨床試驗的綜合分析而取得，在這些試驗中，總計有 3,416 位受試者接受 levetiracetam 治療，除了這些資料外，尚有開放顯示延伸試驗的 levetiracetam 使用狀況以及上市後經驗的補充資料。最常通報的不良反應為鼻咽炎、頭痛、疲勞與事眩，而 levetiracetam 對各年齡層(成人與兒童病人)與各項核准之適應症的安全性狀況，皆大致相近。

藥物不良反應(ADRs)經由 MedDRA 器官系統分類及頻率紀錄如下。

頻率定義如下：

很常見(≥1/10)

常見(≥1/100，<1/10)

不常見(≥1/1,000，<1/100)

少見(≥1/10,000，<1/1,000)

很少見(<1/10,000)

未知(無法從現有的資料中得知)

感染和寄生蟲

很常見：鼻咽炎

少見：受感染

血液與淋巴系統異常

不常見：血小板減少，白血球減少

少見：全血球減少，嗜中性白血球減少，顆粒性白血球缺乏症

免疫系統異常

少見：藥物性嗜伊紅血症及全身症狀 (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)，過敏反應 (包含血管水腫及全身性過敏反應)

代謝及營養方面異常

常見：厭食

不常見：體重減輕，體重增加

少見：低血鈉症

精神方面異常

常見：抑鬱，具敵意攻擊性，焦慮，失眠，神經質易怒

不常見：自殺未遂，自殺意念，精神障礙，行為異常，幻覺，憤怒，混亂，恐慌發作，情緒不穩定/過度起伏，精神激昂

少見：完成自殺，人格異常，思想異常，譫妄

神經系統異常

很常見：嗜睡，頭痛

常見：抽搐，平衡失調，眩暈，嗜睡，震顫

不常見：失憶，記憶力損失，協調異常/運動失調，感覺異常，注意力不集中

少見：舞蹈手足徐動症 (choreoathetosis)，運動困難 (dyskinesia)，多動或無法安定 (hyperkinesia)，步伐不穩，腦病變 (encephalopathy)，癲癇加重 (seizures aggravated)

眼睛視力方面異常

不常見：複視，視力模糊

耳朵和內耳方面異常

常見：眩暈

心臟異常

少見：心電圖 QT 延長

呼吸道、胸腔和縱膈異常

常見：咳嗽增加

胃腸消化系統異常

常見：腹痛，腹瀉，消化不良，嘔吐，噁心

少見：胰腺炎

肝膽系統異常

不常見：肝功能檢測異常

少見：肝功能衰竭，肝炎

腎及泌尿道疾患

少見：急性腎損傷

皮膚與皮下組織異常

常見：潮紅

不常見：禿髮，濕疹，瘙癢

少見：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

肌肉骨骼與結締組織方面異常

不常見：肌肉無力，肌肉痛

少見：橫紋肌溶解症及血肌酸磷酸激酶增加

## 整體狀況

常見：無力感/倦怠

## 提醒：中藥和因醫療處置造成的併發症

不常見：意外事故損傷

\* 當與非日本病人比較時，疾病流行率於日本病人有明顯較高之趨勢。

## 特定不良反應說明

當 levetiracetam 與 topiramate 併用時，食慾不振的風險會增高。

有數件出現掉髮案例的病人，在停用 levetiracetam 之後已復原正常。部份全血球減少案例被確定為骨髓功能抑制。

腦病變通常發生於治療初期(數天至數月)，且於停止治療後是可逆的。

## 兒童病人族群

在安慰劑對照及開放標示的延伸試驗中，總共有 190 位 1 個月大至 4 歲以下的兒童病人接受 levetiracetam 治療，其中有 60 人在安慰劑對照的試驗中接受 levetiracetam 治療。在安慰劑對照及開放標示的延伸試驗中，總共有 645 位 4-16 歲病人接受 levetiracetam 治療，其中有 233 人在安慰劑對照的試驗中接受 levetiracetam 治療。這些資料皆包含這兩個兒童年齡層於 levetiracetam 上市後之使用經驗的補充資料。

另外，已有 101 位小於 12 個月嬰兒的上市後安全性研究資料，在小於 12 個月的嬰兒使用 levetiracetam 並沒有發現新的安全性疑慮。

Levetiracetam 的不良事件狀況皆大致與各年齡層及各項核准的適應症相近。

在安慰劑對照之臨床試驗中，兒童受試者的安全性結果大多與成人使用 levetiracetam 時的安全性狀況一致，唯一的例外是兒童較常發生行為與精神性的不良反應。4-16 歲兒童與青少年之發生率高於其他年齡層或整體安全性狀況的不良反應，包括：嘔吐（極常見，11.2%）、焦躁不安（常見，3.4%）、情緒波動（常見，2.1%）、穩定性受影響（常見，1.7%）、攻擊行為（常見，8.2%）、異常行為（常見，5.6%）與睡眠（常見，3.9%）。1 個月大至 4 歲以下嬰兒與孩童之發生率高於其他年齡層或整體安全性狀況的不良反應，為焦躁（極常見，11.7%）與協調性異常（常見，3.3%）。

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對 4 至 16 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响。該研究的結論為，在計劃書分析族群(per-protocol population)中，Leitter-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 治療之病人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。

## 9. 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

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%。

進一步處理方法應依據可得到的臨床指示或國家毒物中心所建議。

## 10. 藥理特性

### 10.1 作用機轉

本藥主成分 levetiracetam 屬於 pyrrolidone 衍生物( $\alpha$ -ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide 的 S 鏡像異構物)，與其他現存的抗癲癇藥物在化學結構上無關聯。

Levetiracetam 的作用機轉仍未完全清楚。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 亦會部分拮抗鈣離子和  $\beta$ -carbolines 對 GABA 和 glycine 電流之抑制作用。此外，由體外試驗得知 levetiracetam 會和嘔吐神經細胞組成的特殊位置相結合，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顫搐發作模式的抗癲癇保護強度具相關性。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。

### 10.2 藥效藥理特性

#### 藥效學

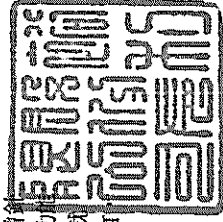
藥理分類：抗癲癇製劑；其他抗癲癇製劑。

ATC 代碼：N03AX14。

#### 藥效作用

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，與藥理作用之研究結果相符。

### 10.3 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非臨床資料顯示 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，曾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。

在使用較高 1800 mg/kg/天 (6 倍 MRHD，依據 mg/m<sup>2</sup> 或暴露量)劑量的親代與 F1 子代大鼠中，皆未觀察到對雄性或雌性大鼠的生育力或繁殖力有任何不良影響。

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 研究出現胎兒體重增幅減輕及骨骼變異/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<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> 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。

環境風險評估(Environmental Risk Assessment, ERA)

根據仿單使用 levetiracetam 不太可能造成無法接受的環境影響(見不相容性及使用與操作說明)

### 11. 藥物動力學特性

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布，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。在連續 4 天、每天兩次靜脈輸注 1500 mg 後，亦證實 levetiracetam 不因時間性改變藥物動力學狀況。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 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)。

口服的藥物動力學特性亦已獲得確認，且以靜脈輸注 (15 分鐘) 方式投予單劑 1500 mg levetiracetam (稀釋於 100 ml 相容的溶液中)，與口服的 1500 mg levetiracetam (三顆 500 mg 錠劑) 具有生物相等性。

在評估於 15 分鐘內靜脈輸注最高 4000 mg 劑量 (稀釋於 100 ml 0.9 %氯化鈉溶液)，以及於 5 分鐘內靜脈輸注最高 2500 mg 劑量 (稀釋於 100 ml 0.9 %氯化鈉溶液) 的投藥方式，皆未顯示出藥物動力學與安全性狀況有任何安全顧慮。

#### ● 吸收

Levetiracetam 口服後可被快速吸收，口服絕對生物體可用率幾乎為 100%。

口服 1.3 小時後可達血中最高濃度(C<sub>max</sub>)。每日劑量服用兩次後(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 C<sub>max</sub> 各為 31 及 43 μg/ml。

本藥的吸收不受劑量影響(dose-independent)，且不受食物影響。

#### ● 分布

目前尚無人體組織分布的數據。

Levetiracetam 或其主要代謝物與血漿蛋白的結合率均很低 (<10%)。Levetiracetam 的體內分布體積約為 0.5 至 0.7 l/kg，接近總體液之值。

17 位受試者在靜脈輸注 (15 分鐘) 單劑 1500 mg 後的最高血漿中濃度 (C<sub>max</sub>)，為 51 ± 19 μg/mL (算數平均值±標準差)。

#### ● 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 環氮氫化(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 在體外實驗的尿苷酸化作用 (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 會輕微誘導 CYP2B6 及 CYP3A4。由體外數據及體內與口服避孕藥、digoxin 及 warfarin 的交互作用資料顯示在體內並無明顯酵素誘導作用。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  $7 \pm 1$  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  $0.96 \text{ ml/min/kg}$ 。

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  $0.6 \text{ ml/min/kg}$ ， $\text{ucb L057}$  為  $4.2 \text{ ml/min/kg}$ 。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  $\text{ucb L057}$  主要代謝物)亦由腎小球過濾及活性腎小管分泌被排泄。

Levetiracetam 的排泄作用與肌酸酐清除率有關。

#### ● 特殊病人族群

##### 老年病人

老年病人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。

##### 孩童

##### 孩童(4 至 12 歲)

癲癇孩童(6 至 12 歲)單次口服使用(20 mg/kg)後，levetiracetam 的半衰期為六小時。清除率以擬以身體體重校正後比成人病人約高 30%。癲癇孩童(4 至 12 歲)重複口服使用(20-60 mg/kg/day)後，levetiracetam 很快被吸收。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。擬以身體清除率為  $1.1 \text{ ml/min/kg}$ 。

##### 嬰兒及孩童(1 個月至 4 歲)

1 個月至 4 歲的孩童單次使用 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( $1.5 \text{ ml/min/kg}$ )比成人( $0.96 \text{ ml/min/kg}$ )快。

針對 1 個月至 16 歲之病人所進行的詳細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 4 歲左右時會變得微不足道。

在兩項詳細藥物動力學分析中，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%。

##### 腎功能障礙病人

Levetiracetam 和其代謝物在體內的清除率與肌酸酐清除率有關，因此建議

度及嚴重腎臟功能障礙的病人依據肌酸酐之數值調整 levetiracetam 的每日維持劑量。

腎疾末期的成人無尿病人，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%。

##### 肝功能障礙病人

在輕度及中度肝功能障礙病人體內的 levetiracetam 清除率不變。多處嚴重肝功能障礙病人，因伴隨腎功能障礙而使 levetiracetam 的清除率降低超過 50%。

## 12. 臨床試驗資料

### 臨床療效與安全性

成人、青少年、孩童之局部癲癇發作(併有或併有或無全身發作的輔助治療

Levetiracetam 對成人療效已在 3 項使用每日 1000 毫克、2000 毫克或 3000 毫克(分成兩劑)之劑量且治療期間最長達 18 週的雙盲安慰劑對照試驗中獲得證實。一項整合分析顯示，在使用 1000、2000 或 3000 毫克 levetiracetam 治療的病人中，穩定劑量下(12/14 週)之每週局部癲癇發作頻率較基線期降低之幅度達到 50% 以上的病人比例分別為 27.7%、31.6% 和 41.3%，在使用安慰劑治療的病人中則為 12.6%。

### 兒童病人族群

Levetiracetam 對兒童病人(4 至 16 歲)的療效已在二項涵蓋 198 位病人且治療期間為 14 週的雙盲安慰劑對照試驗中獲得確立。在這項試驗中，病人係接受 60 毫克/公斤/日固定劑量(以每日兩次的方式給與)之 levetiracetam 的治療。

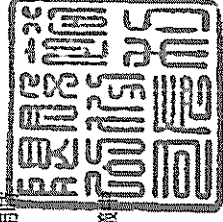
有 44.6% 使用 levetiracetam 治療之病人和 19.6% 使用安慰劑治療之病人的每週局部癲癇發作頻率較基線期降低 50% 以上。在持續長期治療的情況下，有 11.4% 的病人達到至少 6 個月無癲癇發作的效果，有 7.2% 達到至少 1 年無癲癇發作的效果。

16 歲以上新診斷癲癇病人之局部癲癇發作(併有或併有或無全身發作的單獨治療

使用 levetiracetam 做為單獨治療藥物的療效已在二項針對 576 位 16 歲以上、新診斷或最近診斷癲癇病人所進行的雙盲、平行分組、並與 carbamazepine 控制釋放劑型(CR)進行不劣性比較的試驗中獲得確立。病人必須有非誘發性局部癲癇發作的表現或僅有泛發性強直陣攣發作的表現。病人於隨機分組後分別接受 carbamazepine CR 400-1200 毫克/日或 levetiracetam 1000-3000 毫克/日的治療。視治療反應而定，治療期間最長為 121 週。

有 73.0% 使用 levetiracetam 治療的病人和 72.8% 使用 carbamazepine-CR 治療的病人達到 6 個月無癲癇發作的效果；治療組間的修正絕對差異為 0.2% (95% CI: -7.8, 8.2)。有超過半數的受試者維持無癲癇發作的狀態達 12 個月(levetiracetam 組與 carbamazepine CR 組分別有 56.6% 與 58.5% 的受試者)。

一項反映臨床實務的研究顯示，在可對 levetiracetam 輔助治療產生反應的病人中，少數病人可以停用併用的抗癲癇藥物(在 69 位成人病人中有 36 位)。



成人及 12 歲以上患有青少年型肌抽躍性癇之青少年的肌抽躍性癇發作的輔助治療

Levetiracetam 對 12 歲以上、患有體質性泛發性癇、且伴有不同症候群之肌抽躍性癇發作的病人的療效已在一項為期 16 週的雙盲安慰劑對照試驗中獲得確立。大部份病人都患有青少年型肌抽躍性癇。

在這項試驗中，levetiracetam 的劑量為 3000 毫克/日，分成 2 劑給藥。有 58.3% 使用 levetiracetam 治療之病人和 23.3% 使用安慰劑治療之病人的每週肌抽躍性癇發作次數減少至少 50%。在持續長期治療的情況下，有 28.6% 的病人達到至少 6 個月無肌抽躍性癇發作的效果，有 21.0% 達到至少 1 年無肌抽躍性癇發作的效果。

患有體質性泛發性癇之成人及 12 歲以上青少年的原發性泛發性強直陣攣發作的輔助治療

Levetiracetam 的療效已在一項收錄患有體質性泛發性癇且伴有不同症候群(青少年型肌抽躍性癇、青少年型失神性癇、兒童失神性癇、或伴有睡眠時大發作的癇)之原發性泛發性強直陣攣(PGTC)發作的成人、青少年及少數兒童的 24 週、雙盲、安慰劑對照試驗中獲得確立。在這項試驗中，levetiracetam 的劑量為成人與青少年 3000 毫克/日，兒童 60 毫克/公斤/日，分成 2 劑給藥。

有 72.2% 使用 levetiracetam 治療之病人和 45.2% 使用安慰劑治療之病人的每週 PGTC 發作頻率降低 50% 以上。在持續長期治療的情況下，有 47.4% 的病人達到至少 6 個月無強直陣攣發作的效果，有 31.5% 達到至少 1 年無強直陣攣發作的效果。

### **13. 包裝及儲存**

#### **13.1 包裝**

PVC/鋁箔泡囊包裝。

#### **13.2 效期**

有效期限標示在包裝上。

#### **13.3 儲存條件**

請於 30°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。

版本編號：NCDS11  
版本日期：27 Jan 2021

製造廠：UCB Pharma SA