

克麥癲膜衣錠100毫克

COMIDE 100 (Lacosamide Tablets 100 mg)

衛部藥輸字 第 028506 號

本藥須由醫師處方使用

版本日期 2023-08-16

1 性狀

1.1 有效成分及含量

克麥癲膜衣錠50毫克，其每個膜衣錠含50毫克Lacosamide。

克麥癲膜衣錠100毫克，其每個膜衣錠含100毫克Lacosamide。

克麥癲膜衣錠150毫克，其每個膜衣錠含150毫克Lacosamide。

克麥癲膜衣錠200毫克，其每個膜衣錠含200毫克Lacosamide。

1.2 賦形劑

錠劑核心

Microcrystalline cellulose · hydroxypropylcellulose · hydroxypropylcellulose (low substituted) · silica colloidal anhydrous · crospovidone · magnesium stearate

膜衣

HPMC 2910/hypromellose · MACROGOL/PEG · polyvinyl alcohol-Part. hydrolyzed · talc · titanium dioxide (E171) · lecithin (E322)

50 毫克錠劑：red iron oxide (E172) · ferrosoferric oxide/black iron oxide (E172) · FD&C blue #2/indigo carmine aluminum lake (E132)

100 毫克錠劑：yellow iron oxide (E172)

150 毫克錠劑：yellow iron oxide (E172) · red iron oxide (E172) · ferrosoferric oxide/black iron oxide (E172)

200 毫克錠劑：FD&C blue #2/indigo carmine aluminum lake (E132)

1.3 劑型

膜衣錠

1.4 藥品外觀

50毫克：粉紅色，橢圓形膜衣錠，一面有「J」字紋，另一面有「12」字紋。

100毫克：黃色，橢圓形膜衣錠，一面有「J」字紋，另一面有「13」字紋。

150毫克：暗紅色，橢圓形膜衣錠，一面有「J」字紋，另一面有「14」字紋。

200毫克：藍色，橢圓形膜衣錠，一面有「J」字紋，另一面有「15」字紋。

2 適應症

Lacosamide適用於：

1. 十六歲以上有或無次發性全身發作的局部癲癇發作病人的單一藥物治療。
2. 十六歲以上之(1)複雜性局部癲癇發作(complex partial seizure)與(2)單純或複雜性局部發作之合併有次發性全身發作(simple or complex partial seizure with secondary generalization)癲癇病人之輔助治療(add-on therapy)。

3 用法及用量

3.1 用法用量

· 服用方法

Lacosamide膜衣錠供口服使用。

Lacosamide須每天服藥兩次(通常早晚各一次)。Lacosamide可搭配或不搭配食物服用。若漏服一劑，應指示病人立刻服用漏服的劑量，然後於正常預定的時間服用下一劑Lacosamide。若病人於服用下一劑藥物前6小時內發現漏服的劑量，應指示病人等到正常預定的時間再服用下一劑Lacosamide。病人不可服用雙倍劑量。此膜衣錠不得分割。

· 劑量

體重50公斤以上的成人

下表為體重50公斤以上的成人的建議用量。更多相關細節請見下表：

	單一藥物治療	輔助療法
起始劑	100毫克/天、200毫克/天	100毫克/天
單次速效劑量(當適用時)	200毫克	200毫克
劑量調整(增量方式)	每一週增50毫克，每天兩次(100毫克/天)	每一週增50毫克，每天兩次(100毫克/天)
最大建議劑量	最多400毫克/天	最多400毫克/天

單一藥物治療(用於局部癲癇發作的治療)

建議起始劑量為每天兩次每次50毫克，一週後提高至100毫克每天兩次的初始治療劑量。

Lacosamide亦可根據醫師針對降低癲癇發作必要性相較於潛在副作用的評估，以每天兩次100毫克開始投藥。根據反應和耐受性，維持劑量可進一步每週增加50毫克每天兩次(100毫克/天)，至每日最大建議劑量到200毫克每天兩次(400毫克/天)。

針對已達到400毫克/天劑量且須使用額外抗癲癇藥品的病人，應遵守下方輔助療法的建議用量。

輔助治療(用於局部癲癇發作)

建議起始劑量為每天兩次50毫克，應在一週後提高至100毫克每天兩次的初始治療劑量。

根據反應和耐受性，維持劑量可以進一步每週增加50毫克每天兩次(100毫克/天)至每日最大建議劑量400毫克(200毫克，每天兩次)。

開始以Lacosamide的速效劑量來治療

Lacosamide的治療(開始或轉換成單一藥物治療局部癲癇發作,或輔助治療局部癲癇發作)亦可一開始以200 mg的單一速效劑量，約12小時後以100毫克每天兩次(200毫克/天)的維持劑量來治療。應考量如上述的個別的反應與耐受性，進行後續劑量調整。當醫師決定須快速達到Lacosamide的穩定血漿濃度與治療效果時，病人可開始接受速效劑量。應於醫療監測下給予速效劑量，並考量到可能增加嚴重心臟心律不整與中樞神經系統不良反應的發生率(請參閱8.1節)。目前急性情況下如癲癇重積狀態之給予速效劑量則尚未有研究。

停用藥物

按照目前的臨床情況，如果要停止服用Lacosamide，建議逐步減量(如以200毫克/週的減少量來降低每日劑量)。

對發生嚴重心臟心律不整病人，應進行臨床效益/風險評估，且必要時應停用Lacosamide。

從單一抗癲癇藥物(AED)轉換成Lacosamide單一藥物治療

針對已接受單一AED治療且將轉換成Lacosamide單一藥物治療的病人，在達到Lacosamide治療

劑量且至少持續3天前，不應停用併用AED。建議用至少6周的時間逐步停用併用抗癲癇藥物。從併用兩種或兩種以上抗癲癇藥物治療同步轉換成單一治療時，Lacosamide的有效性與安全性尚未被確立。

3.3 特殊族群用法用量

老年人(超過65歲)

老年病人無需減量。

Lacosamide對老年癲癇病人的使用經驗有限。老年病人應考慮年齡相關的腎清除率下降與AUC增加，因此需謹慎調整劑量（見「使用於腎功能不全病患」和11節）。

腎功能不全病人

對於輕度至中度腎功能不全病人，無須調整劑量。

重度腎功能不全[以Cockcroft-Gault公式估算之成人肌酸酐廓清率(CL_{CR})低於30毫升/分鐘；以Schwartz公式估算兒童病人的CL_{CR}低於30毫升/分鐘/1.73公尺²]、或末期腎臟疾病病人，建議減少最大劑量的25%。

針對所有腎功能不全病人，應謹慎進行劑量調整。

血液透析

血液透析可有效清除血漿中的Lacosamide。4小時的血液透析治療後，應考慮補充最多50%的劑量。

併用強效CYP3A4或CYP2C9抑制劑

同時服用CYP3A4與CYP2C9強效抑制劑的腎功能不全的病人，可能需要調降劑量(請參閱11節)。

肝功能不全病人

針對輕度或中度肝功能不全病人，建議減少最大劑量的25%。肝功能不全病人應謹慎進行劑量調整。

Lacosamide不建議用於重度肝功能不全的病人。

併用強效CYP3A4或CYP2C9抑制劑

服用CYP3A4與CYP2C9強效抑制劑的肝功能受損病人，可能需要調降劑量(請參閱11節)。

兒童族群

醫師應根據體重和劑量開立最合適的劑型與包裝規格。

體重50公斤以上的青少年與兒童

體重50公斤以上的青少年與兒童的劑量與成人相同(見上文)。

體重低於50公斤的兒童與青少年

劑量是依體重計算出來。因此，如果需要，建議使用糖漿開始治療然後改用錠劑。

單一藥物療法(用於局部癲癇發作的治療)

建議的起始劑量為2毫克/公斤/天，一週後應提高至4毫克/公斤/天的初始治療劑量。

根據反應和耐受性，維持劑量可以進一步每週增加2毫克/公斤/天。劑量應逐漸增加至達到最佳反應。對於體重低於40公斤的兒童，建議最大劑量為12毫克/公斤/天(最多400毫克/天)。對於體重為40公斤到不滿50公斤的兒童，建議最大劑量為10毫克/公斤/天(最多400毫克/天)。

下表為體重低於50公斤兒童與青少年的單一藥物療法建議用量：

起始劑量	2毫克/公斤/天
單次速效劑量	不建議
劑量調整(增量方式)	每週2毫克/公斤/天
< 40公斤病人的最大建議劑量	最多12毫克/公斤/天*

≥ 40公斤至 < 50公斤病人的最大建議劑量

最多10毫克/公斤/天*

*最多400毫克/天

輔助療法(用於局部癲癇發作)

建議的起始劑量為2毫克/公斤/天，一週後應提高至4毫克/公斤/天的初始治療劑量。

根據反應和耐受性，維持劑量可進一步每週增加2毫克/公斤/天。劑量應逐漸調整，至達到最佳反應。對於體重小於20公斤的兒童，由於清除率較成人高，建議最大劑量達12毫克/公斤/天。對於體重為20公斤到不滿30公斤的兒童，建議最大劑量為10毫克/公斤/天，而體重為30公斤到不滿50公斤的兒童，建議最大劑量為8毫克/公斤/天，但在開放性試驗中(請參閱8.1和11節)，這些孩子中有少數使用劑量達12毫克/公斤/天。

下表為體重低於50公斤兒童與青少年的輔助療法建議用量：

起始劑量	2毫克/公斤/天
單次速效劑量	不建議
劑量調整(增量方式)	每週一次，2毫克/公斤/天
< 20公斤病人的最大建議劑	最多12毫克/公斤/天
≥ 20公斤至 < 30公斤病人的最大建議劑	最多10毫克/公斤/天
≥ 30公斤至 < 50公斤病人的最大建議劑量	最多8毫克/公斤/天

速效劑量

尚缺對兒童在速效劑量的研究。不建議對體重低於50公斤以下的青少年與兒童使用速效劑量。

Lacosamide不推薦用於16歲以下之兒童和青少年，因為在這些年齡組內沒有安全性和有效性的數據。

4 禁忌

(依文獻記載)

對本品主成分或任何1.2節所列之賦形劑過敏者。

已知患有2級或3級房室阻斷(second-or third-degree AV block)。

5 警語及注意事項

(依文獻記載)

5.1 警語/注意事項

自殺意念和行為

服用抗癲癇藥物治療不同適應症的病人曾有自殺意念和行為的報告。一項對抗癲癇藥物的隨機安慰劑對照試驗統合分析中，也顯示些微增加自殺意念和行為的風險。這種風險的機制尚不清楚，現有數據不排除Lacosamide增加了這種風險的可能性。

因此病人應監測自殺意念和行為的跡象，並應考慮適當的治療。若病人出現自殺意念或行為的跡象，病人(及照顧者)應向醫生諮詢。

心臟節律和傳導

在臨床研究中觀察到Lacosamide具劑量相關性的延長PR間期。

Lacosamide對潛在心律不整前期如已知有傳導或嚴重心臟疾病(例如有心肌缺血/梗塞、心臟衰竭、結構性心臟疾病或心臟鈉離子通道疾病)的病人或者是正接受會影響心臟傳導的藥物(如抗心律不

整或鈉離子阻斷劑)治療的病人(見7節)與老年病人應謹慎使用。

在這些病人，投予超過Lacosamide 400毫克/天之前，及Lacosamide劑量調整達到穩定狀態後，建議考慮ECG檢查。

Lacosamide安慰劑對照試驗的癲癇病人中，沒有心房顫動或撲動報告；但兩者在開放性癲癇試驗和上市後皆有報告。

上市後臨床經驗，曾有房室傳導阻滯(含第二級或更高房室傳導阻滯)的報告。使用於潛在心律不整前期的病人，曾有罕見的心室頻脈性心律不整的報告，在極少數的情況下，這些事件可能導致心搏停止、心臟驟停或死亡。病人應意識到心律不整的症狀(如緩慢、快速或不規則脈搏、心悸、呼吸短促、感覺頭暈與昏厥)。如果出現這些症狀，應建議病人儘速就醫。

頭暈

Lacosamide治療會伴隨頭暈，可能會增加意外傷害或跌倒的發生。因此，應告知病人要謹慎，直到他們熟悉藥物的潛在影響(見8.1節)。

5.2 藥物濫用及依賴性

濫用

在人類濫用可能性試驗中，單次給予200毫克與800毫克Lacosamide會造成欣快型主觀反應並在統計上與安慰劑有差異；在800毫克時，這些欣快型主觀反應與Alprazolam (4級管藥)造成的反應無統計上差異。投予Lacosamide後造成的欣快型反應持續時間較投予Alprazolam後短。人類濫用可能性試驗中，投予單劑800毫克Lacosamide後，亦曾通報欣快為不良事件的高發生率(15% [5/34])相較於安慰劑(0%)，且於兩項藥物動力學試驗中投予單劑和多劑300-800毫克Lacosamide後(介於6% [2/33]至25% [3/12])相較於安慰劑(0%)亦觀察到相同結果。然而，Lacosamide研發計畫中投予治療劑量通報欣快為不良事件的發生率低於1%。

依賴性

在糖尿病神經性疼痛的臨床試驗中，突然停用Lacosamide病人沒有表現代表生理依賴性之戒斷症候群相關徵兆或症狀。然而，由於Lacosamide對人會產生欣快感的不良反應，因此無法排除心理性的依賴。

5.3 操作機械能力

Lacosamide可能輕微至中度影響駕駛和使用機器的能力。Lacosamide治療會伴隨頭暈或視力模糊。因此，病人應盡量不要開車或操作其他有潛在危險的機械，直到他們熟悉Lacosamide影響自己的潛在作用，再來執行這些活動。

6 特殊族群注意事項

(依文獻記載)

6.1 懷孕

癲癇與抗癲癇藥物之整體相關風險

對於所有的抗癲癇藥物，用於治療懷孕婦女後，顯示其新生兒發生畸型的盛行率是一般族群盛行率(約為3%)的2到3倍。使用抗癲癇藥物治療的懷孕婦女中，發現其中接受多重癲癇藥物治療後，將增加其新生兒畸型的比例。但是目前尚未釐清藥物治療和/或疾病之影響致畸程度何者為甚。此外，有效的抗癲癇治療不可中斷，因為疾病的惡化將不利於母親及胎兒。

使用Lacosamide之相關風險

沒有孕婦使用Lacosamide的足夠數據。在動物研究中，大鼠或兔子未顯示任何致畸作用，但在觀察到母體毒性劑量下，大鼠和兔子有胚胎毒性(見10.3節)。對人類潛在的風險未知。

Lacosamide不應該在懷孕期間使用，除非明確需要（如對母親的益處明顯大於對胎兒潛在的風險）。如果婦女決定懷孕，使用本產品應仔細重新評估。

6.2 哺乳

Lacosamide會分泌至人類母乳中，因此應考慮藥物對母親的重要性，來決定是否停止哺乳或停止使用Lacosamide。

6.3 有生育能力的女性與男性

在大鼠AUC高達人類MRHD (最大建議使用劑量)的AUC約2倍時，沒有觀察到對男性或女性的生育力或生殖有不良影響。

7 交互作用

(依文獻記載)

對使用會使PR間期延長的藥物（如carbamazepine、lamotrigine、pregabalin）治療的病人，以及使用治療抗心律不整藥物病人，使用Lacosamide應謹慎。然而，臨床試驗中的次族群分析並未發現Lacosamide併用carbamazepine或lamotrigine會延長病人PR間期。

體外數據

數據顯示Lacosamide發生交互作用的機率較低。

體外試驗顯示Lacosamide不會誘導酵素CYP1A2、CYP2B6與CYP2C9，且在臨床研究中，觀察藥物血中濃度，Lacosamide沒有抑制CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6以及CYP2E1。一項體外試驗顯示，Lacosamide在腸道內非由P-糖蛋白運送。體外數據顯示CYP2C9、CYP2C19與CYP3A4可催化O-desmethyl代謝物的形成。

體內數據

Lacosamide不會抑制或誘導CYP2C19與CYP3A4到臨床相關程度。

Lacosamide不會影響Midazolam的AUC（由CYP3A4代謝，Lacosamide以每天兩次200毫克劑量給予），但Midazolam的Cmax會稍微增加(30%)。Lacosamide不會影響Omeprazole的藥物動力學(由CYP2C19與CYP3A4代謝，Lacosamide以每天兩次300毫克劑量給予)。

CYP2C19抑制劑Omeprazole（40毫克每天一次）不會對Lacosamide暴露量造成臨床上顯著變化。因此，中度CYP2C19抑制劑可能不會對全身性Lacosamide的暴露量造成臨床相關程度的影響。

建議與強效CYP2C9（如Fluconazole）及CYP3A4（如Itraconazole、Ketoconazole、Ritonavir、Clarithromycin）抑制劑的併用治療應謹慎，這可能會導致Lacosamide的全身性暴露量增加。目前尚未於體內確立這類交互作用，但根據體外資料可能具有這類交互作用。

強效酵素誘導劑，例如Rifampicin、聖約翰草(Hypericum perforatum)可能會適度降低Lacosamide曝藥量，因此開始或結束併用此類酵素誘導劑時都應小心謹慎。

抗癲癇藥物

在交互作用試驗中，Lacosamide並沒有顯著影響Carbamazepine和Valproic acid的藥物血中濃度。Lacosamide藥物血中濃度沒有被Carbamazepine和Valproic acid所影響。

Lacosamide在一項對不同年齡族群的群體藥物動力學分析評估中指出，併用其他已知具酵素誘導作用之抗癲癇藥物(在多種劑量的Carbamazepine、Phenytoin、Phenobarbital)進行治療，會降低成人Lacosamide整體全身曝露量的25%，兒童為17%。

口服避孕藥

在一項交互作用試驗中，Lacosamide和口服避孕藥Ethinylestradiol和Levonorgestrel沒有臨床相關的交互作用。Progesterone的濃度並沒有在併用藥物時受到影響。

其他

在交互作用試驗中，服用Lacosamide，對Digoxin的藥物動力學沒有影響。

Lacosamide和Metformin沒有臨床相關之交互作用。

Lacosamide與Warfarin併用並不會造成Warfarin在藥動學與藥效學的臨床上相關的改變。

儘管目前沒有Lacosamide與酒精交互作用的藥品動力學資料，但無法排除藥效學作用。

Lacosamide具有不到15%的低蛋白結合率。因此，與其他藥物競爭蛋白結合的臨床相關交互作用，被認為是不太可能。

8 副作用/不良反應

(依文獻記載)

8.1 臨床重要副作用/不良反應

安全性資料摘要

根據匯集安慰劑對照臨床試驗的分析，在接受輔助治療的1308例局部性發作病患中，隨機挑選，61.9%使用Lacosamide的病人和35.2%接受安慰劑的病人中至少有1個不良反應。

最常見使用Lacosamide治療的不良反應($\geq 10\%$)為頭暈、頭痛、噁心、複視。強度通常為輕度至中度。有些是劑量相關，可以透過減少劑量緩解。中樞神經系統(CNS)和胃腸道(GI)不良反應的發生率及嚴重程度通常隨著時間下降。

在所有的對照研究中，由於不良反應造成的停藥率，於服用Lacosamide病人為12.2%，於服用安慰劑病人為1.6%。因不良反應所導致停止Lacosamide治療最常見的原因是頭暈。

在使用速效劑量後，中樞神經系統方面的副作用如頭暈的發生率會高一些。

根據一項非劣性單一藥物治療臨床試驗的數據分析，對Lacosamide與控釋型(CR)

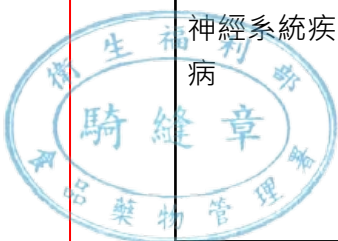
Carbamazepine的比較，最常報告的Lacosamide不良反應($\geq 10\%$)是頭痛和頭暈。接受

Lacosamide治療的病人因不良反應而停止治療的發生率為10.6%，接受Carbamazepine CR治療的病人則為15.6%。

不良反應表列清單

以下所列是臨床試驗與上市後經驗曾報告過的不良反應。頻率的定義如下：非常常見($\geq 1/10$)，常見($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$)，不常見($\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$)與未知(從可用資料中，無法預估其頻率)。在每個頻率分組中，不良影響根據嚴重程度遞減排序。

器官系統分類	非常常見	常見	不常見	未知
血液與淋巴異常				顆粒性白血球缺乏症 ⁽¹⁾
免疫系統疾病			藥物過敏反應 ⁽¹⁾	伴隨嗜伊紅性白血球增加與全身性症狀的藥物反應(DRESS) ^(1, 2)
精神疾病		抑鬱症、混亂狀態、失眠 ⁽¹⁾	侵略、情緒激動 ⁽¹⁾ 、欣快情緒 ⁽¹⁾ 精神紊亂 ⁽¹⁾ 、自殺企圖 ⁽¹⁾ 、自殺意念 ⁽¹⁾ 、幻覺 ⁽¹⁾	



神經系統疾病	眩暈、頭痛	肌陣攣性癲癇 ⁽³⁾ 、共濟失調、平衡障礙、記憶障礙、認知障礙、嗜睡、震顫、眼球震顫、感覺遲鈍、發音困難、注意力干擾、皮膚感覺異常	暈厥 ⁽²⁾ 、協調異常	驚厥
眼睛視力異常	複視	視力模糊		
耳朵和內耳疾病		暈眩、耳鳴		
心臟疾病			房室傳導阻滯 ^(1, 2) 、心搏過緩 ^(1, 2) 、心房顫動 ^(1, 2) 、心房撲動 ^(1, 2)	心室頻脈性心律不整 ⁽¹⁾
胃腸道疾病	噁心	嘔吐、便秘、脹氣、消化不良、口乾、腹瀉		
肝膽疾病			肝功能檢查異常 ⁽²⁾ 、肝臟酵素增加(>2 x ULN) ⁽¹⁾	
皮膚和皮下組織疾病		皮膚搔癢發疹 ⁽¹⁾	血管水腫 ⁽¹⁾ 、蕁麻疹 ⁽¹⁾	史帝芬-強森症候群 ⁽¹⁾ 、毒性表皮壞死溶解 ⁽¹⁾
肌肉骨骼和結締組織疾病		肌肉痙攣		
一般疾病和給藥部位狀況		步態不穩、無力、疲勞、易怒、喝醉感		
損傷、中毒及因醫療處置造成的併發症		跌倒、皮膚裂傷、挫傷		

(1)上市後不良反應報告.

(2)請參考特定不良反應

(3)PGTCS臨床研究報告

特定不良反應

Lacosamide的使用量與PR間期延長相關。可能發生與PR間期延長相關的不良反應(如房室傳導阻滯、暈厥、心搏過緩)。在癲癇病人輔助治療的臨床試驗中，第一級房室傳導阻滯的報告發生率為不常見，Lacosamide 200毫克、400毫克、600毫克或安慰劑分別為0.7%、0%、0.5%與0%；接

受Lacosamide治療的癲癇病人未出現第二級以上的房室傳導阻滯。然而，上市後經驗中，曾通報發生與Lacosamide治療相關的第三級房室傳導阻滯。在比較Lacosamide與Carbamazepine CR的單一療法臨床試驗中，Lacosamide和Carbamazepine的PR間隔增加程度相近。

在合併輔助治療的臨床試驗中，暈厥的發生率為不常見，在Lacosamide治療(n=944)癲癇病人(0.1%)和安慰劑(n=364)治療的癲癇病人(0.3%)中都沒有差異。在比較Lacosamide與Carbamazepine CR的單一藥物治療的臨床試驗中，7/444 (1.6 %)接受Lacosamide的病人與1/442 (0.2 %)接受Carbamazepine CR的病人有暈厥的通報。

短期臨床試驗中未通報心房顫動或撲動；然而開放性癲癇試驗與上市後經驗中，曾有上述兩種現象的通報。

實驗室異常

在Lacosamide對照試驗中，有服用1到3種抗癲癇藥物的局部性發作成年病人觀察到肝功能檢查異常。0.7% (7/ 935) 服用Lacosamide病人ALT升高 $\geq 3 \times$ ULN，服用安慰劑的病人則為0% (0/356)。

多重器官過敏反應

有報告指出某些抗癲癇藥物會有多重器官過敏反應(又稱為Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS)。這些反應的表現多變，但通常出現的為發燒和發疹且可能作用於不同器官系統。如果懷疑有多重器官過敏反應，應停止使用Lacosamide。

老年族群

在比較Lacosamide與Carbamazepine CR的單一藥物治療試驗中，老年病人(≥ 65 歲)出現與Lacosamide相關的不良反應類型與未滿65歲的病人所觀察到的類型相似。然而，老年病人中，跌倒、腹瀉以及震顫的報告發生率比年輕的成人病人高($\geq 5\%$ 差異)。相較於較年輕的成人族群，老年病人最常通報的心臟相關不良反應為第一級房室傳導阻滯，老年病人使用Lacosamid時通報的發生率為4.8 % (3/62)，年輕成人病人為1.6 % (6/382)。於老年病人觀察到因不良事件而停用Lacosamide的發生率為21.0 % (13/62)，相較於年輕成人病人則為9.2 % (35/382)。在開放性對照藥物組所觀察到的老年與年輕成人病人的差異相近。

疑似不良反應的通報

藥品核准後的疑似不良反應通報相當重要，此舉可持續監測藥品效益/風險之間的平衡。專業醫護人員必須透過全國藥物不良反應通報系統，通報任何疑似不良反應。

8.3 上市後經驗

除了臨床研究和上述不良反應外，下列不良反應亦在上市後有報告。數據不足以評估其發生率。

- 血液與淋巴異常：顆粒性白血球缺乏症。
- 免疫系統疾病：藥物過敏反應，伴隨嗜伊紅性白血球增加與全身性症狀的藥物反應(DRESS)。
- 精神疾病：欣快情緒、自殺企圖和自殺意念、侵略、情緒激動、精神紊亂、失眠、幻覺。
- 神經系統疾病：運動障礙(Dyskinesia)、癲癇、極罕見的癲癇惡化(包括曾有重積性癲癇的報告發生)。
- 心臟疾病：心室頻脈性心律不整、心搏過緩、房室傳導阻滯、心房顫動和心房撲動。
- 肝膽疾病：肝功能檢查異常、肝臟酵素增加($> 2 \times$ ULN)。
- 皮膚和皮下組織疾病：毒性表皮壞死溶解、史蒂芬-強森症候群、發疹、血管水腫、蕁麻疹。

9 過量

(依文獻記載)

症狀

在意外或故意過量使用Lacosamide時，其不良反應的型態與依建議劑量治療的病人並無臨床上差異。

- 當病人使用超過400毫克的Lacosamide一直到800毫克的劑量時，主要觀察到是中樞神經系統(眩暈、頭痛、疲勞)與胃腸系統(噁心、嘔吐)的相關症狀。
- 在使用劑量超過800毫克時，曾報導出現眩暈、噁心、視覺異常、癲癇(泛發性強直性-陣攣癲癇發作，重積性癲癇)，也有心臟傳導失調、休克與昏迷的案例。也曾有病人在急性單次過量使用數公克的Lacosamide而死亡的報告發生。

處理方式

沒有對過量使用Lacosamide的特定解毒劑。治療Lacosamide過量應包括一般支持療法，如果必要可能需採取血液透析（見11節）。

10 藥理特性

(依文獻記載)

藥物治療分類

其他抗癲癇藥，ATC代碼：N03AX18

活性物質，lacosamide (R-2-acetamido-N-benzyl-3-methoxypropionamide) 是一個功能化的氨基酸。

10.1 作用機轉

Lacosamide在人體發揮其抗癲癇作用確切的機制仍有待完全闡明。

體外電生理研究顯示，Lacosamide選擇性增強鈉離子通道不活化閘門，使得高度易受刺激的神經細胞膜穩定。

10.2 藥效藥理特性

從3個局部發作有效性的研究的彙整資料所得到的藥物動力學-藥效學(療效)分析。

Lacosamide暴露量與癲癇發作頻率下降有關。然而，於族群分析中超過400毫克/天的劑量，看似沒有提供額外效益。

心臟電生理

Lacosamide對心電圖影響，由247位健康受試者採隨機雙盲的臨床藥理試驗進行研究。400和800毫克/天的慢性口服劑量與安慰劑和正向對照（400毫克Moxifloxacin）進行比較。

Lacosamide沒有延長QTc間隔，對QRS duration亦沒有劑量相關的或臨床上重要的影響。

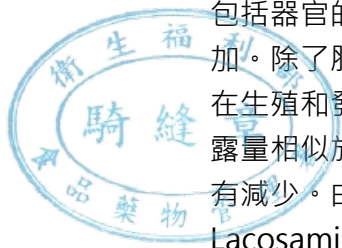
Lacosamide對平均PR間期有劑量相關之些微增加。穩定狀態下，觀察到的最大平均PR間隔相對應在tmax。減去安慰劑反應，400毫克/天組最大增加PR間隔(在tmax)為7.3毫秒，800毫克/天組為11.9毫秒。參與對照試驗的病人中，減去安慰劑反應，服用Lacosamide 400毫克/天對於局部性發作病人PR間期平均最大增加3.1毫秒，對糖尿病神經病變病人為9.4毫秒。

10.3 臨床前安全性資料

在毒性試驗中，Lacosamide的藥物血中濃度與病人相似或僅稍微高，提供之暴露劑量相對於人體暴露劑量之倍數低或無倍數。

一個對麻醉狗以靜脈給藥執行的安全性藥理學試驗，顯示短暫性增加PR間期和QRS complex duration，且降低血壓，最有可能原因是心臟功能之壓抑作用。這些短暫性的變化開始於臨床最大建議劑量的相同濃度範圍。麻醉狗和Cynomolgus猴在靜脈注射劑量15-60毫克/公斤時，觀察到心房和心室傳導減緩，房室傳導阻滯和房室傳導分離。

在重複劑量毒性試驗中，大鼠在臨床暴露量的三倍時，觀察到輕度肝臟可逆性變化。這些變化



包括器官的重量增加，肝細胞肥大，肝臟酵素的血清濃度增加，以及總膽固醇和三酸甘油脂增加。除了肝細胞肥大，未觀察到其他組織病理變化。

在生殖和發育毒性研究中，對嚙齒動物和兔子無致畸作用，但大鼠在母體毒性劑量，其全身暴露量相似於臨床預期暴露量下，幼仔死產數量增加，幼仔在週產期的死亡增加，大小和體重略有減少。由於因對母體產生毒性而無法對動物有測試更高劑量，目前數據不足以證明Lacosamide對胎兒毒性和致畸的影響。

在大鼠的研究中顯示，Lacosamide和/或它的代謝產物容易穿過胎盤。

在出生後發育的新生和幼鼠期(從出生後第7天開始)，口服Lacosamide (30、90或180毫克/公斤/天)，相較於對照組，在最高劑量下導致體重較低，這些僅與雌性的輕微、可逆性腦重量減少有關。不能排除對中樞神經系統發育的潛在不良反應。通常認為大鼠出生後早期(PND 7)的大腦發育相當於人類妊娠晚期的大腦發育。治療6週後(大約相當於12歲兒童的大腦發育)，未觀察到毒性的最高劑量(90毫克/公斤/天)與Lacosamide 血漿曲線下總面積(AUC)具相關性，在MRHD為400毫克/天時約為0.8倍暴藥量。

口服投予幼犬(開始時為7-8週齡) Lacosamide，劑量濃度高達70毫克/公斤/天。投藥後唯一觀察到與治療相關的反應是CNS臨床徵兆與在成犬中所觀察到的類似。治療33週後，在無觀察到不良反應濃度(10毫克/公斤/天)下的Lacosamide AUC約為在人體400毫克/天劑量時的0.2倍血漿暴藥量。

小鼠或大鼠均沒有證據證明與藥物相關的致癌性。小鼠和大鼠每日口服一次Lacosamide，連續使用104週，與人體最大建議劑量(MRHD) 400毫克/天相比，AUC約為人體暴露劑量的1和3倍。

Lacosamide在體外艾姆氏測試法，小鼠體內微核試驗和體內unscheduled DNA synthesis (UDS)試驗中皆呈現陰性。濃度過高的Lacosamide在體外小鼠淋巴瘤試驗呈現陽性反應。

11 藥物動力學特性

(依文獻記載)

吸收和生體可用率

Lacosamide於口服投藥後會完全被吸收。Lacosamide錠劑的口服生體可用率約為100%。食物不會影響吸收速度與程度。

靜脈給藥後，於輸注完成時達到C_{max}。30與60分鐘的靜脈輸注與口服錠劑具生物相等性。在15分鐘的靜脈輸注，與口服錠劑達到AUC (0-t_z)的生物相等性，C_{max}則未達到生物相等性。C_{max}的點估計高於口服錠劑20%，且C_{max}的90%CI超過生物相等性範圍的上限。

在一項比較口服錠劑與含有10毫克/毫升Lacosamide口服溶液的試驗中，顯示兩種劑型具有生物相等性。

單次200毫克的速效劑量與100毫克每天兩次口服投藥的穩定態濃度相近。

分佈

分佈體積約為0.6升/公斤。Lacosamide與血漿蛋白結合率小於15%。

代謝

95%的劑量在尿中以藥品及代謝物排出。Lacosamide 的代謝機轉尚未完全了解。

尿液中主要化合物為原型Lacosamide (約40%的劑量)和低於30%的O-desmethyl代謝物。尿液中之極性部分應為serine衍生物，約占20%，但只在部分受試者人體血漿中檢測到少量(0-2%)。少量(0.5-2%)的其他代謝產物在尿中發現。

CYP2C19, 2C9和3A4主要形成O-desmethyl代謝產物。觀察Lacosamide 藥物動力學，臨床上廣泛型代謝者(EM_S，具一功能性CYP2C19)和不良型代謝者(PM_S，缺乏一功能性CYP2C19)無臨床相關差異。沒有其他的酵素確定與Lacosamide代謝相關。

O-desmethyl-Lacosamide藥物血中濃度約為Lacosamide在血漿中濃度的15%。此主要代謝產物無已知藥理活性。

排除

Lacosamide主要從體循環由腎臟排泄和生物轉化。經過口服和靜脈給藥的放射性標記

Lacosamide，約95%的放射性藥品會在尿液中，低於0.5%會在糞便中。原型藥物的排除半衰期約為13小時。藥物動力學與劑量成比例，不隨時間改變，個體內和個體間差異小。每天服用兩次，3天後可達到穩定的藥物血中濃度。藥物血中濃度增加其蓄積係數約為2。

單一投予劑量200毫克的穩定血中濃度與口服每天兩次每次100毫克大致相當。

特殊族群的藥物動力學

性別

臨床試驗顯示，對Lacosamide藥物血中濃度，性別不具有臨床意義的影響。

種族

對亞洲人、黑人、白人研究對象，沒有臨床相關藥物動力學顯示差異。

腎功能不全

與健康受試者相比，輕度及中度腎功能受損病人，Lacosamide的AUC增加了約30%，而重度腎功能不全及末期腎衰竭需要血液透析病人AUC約增加60%。然Cmax不受影響。

Lacosamide從血液透析中能有效地從血漿中去除。經過4小時的血液透析治療，Lacosamide的AUC減少了約50%。因此，血液透析後建議補充劑量(見3.3節)。對中度和重度的腎功能不全病人，O-desmethyl代謝物是以數倍增加。缺乏血液透析的末期腎衰竭病人則在24小時採樣中濃度呈快速增加。增加代謝物暴露在末期腎衰竭病人是否會引起不良反應的影響未知，但代謝物無藥理活性已被確認。

肝功能不全

中度肝功能不全 (Child - Pugh B) 的病人會有較高Lacosamide 藥物血中濃度(約50%高於AUCnorm)。部分原因是受試者腎功能作用減少。當受試者經非腎排除的清除率減少，會導致Lacosamide AUC增加20%。Lacosamide的藥物動力學尚未對重度肝功能不全病人評估(見3.3節)。

老年人

針對老年人研究，包括4例大於75歲，與年輕男性相比，男性AUC約增加30%，女性約增加50%，可能是因為體重較輕的關係。若經體重校正，則分別是26%和23%。在這項研究中，觀察到老年人的曝藥量變異性較年輕人高，而老年受試者的Lacosamide腎清除率只略有減少。除非是因腎功能較差，原則上不需調整劑量(見3.3節)。

CYP2C19基因多型性

Lacosamide藥動學在CYP2C19不良型代謝者與廣泛型代謝者中沒有臨床相關差異。一項細胞色素P450 (CYP) 2C19不良型代謝者(PM) (N = 4)與廣泛型代謝者(EM) (N = 8)的試驗結果顯示PM與EM的Lacosamide血漿濃度相近，但PM的O-desmethyl代謝物血漿濃度與排除至尿液量較EM約減少70%。

12 臨床試驗資料

(依文獻記載)

成人

轉換成單一治療

在一項納入425位年齡介於16至70歲、局部癲癇發作的病患、維持期歷時16週(亦即為期6週的背景抗癲癇藥物戒斷期加上為期10週的單一療法期)之歷史對照、多中心、雙盲、隨機分配的試驗來研究Lacosamide轉換成單一療法的療效。本試驗中，病患在為期8週的基期服用穩定劑量的1或2種已上市抗癲癇藥物。針對服用2種抗癲癇藥物的病患，其中1種抗癲癇藥物的劑量必須≤建議最小維持劑量

之50%。病患按3：1的比例接受隨機分配，至接受Lacosamide 400毫克/天(一天兩次，每次200毫克)或300毫克/天(一天兩次，每次150毫克)且其反應和歷史對照組進行比較。歷史對照組包含針對來自8項在設計上彼此類似的試驗對照組所做的集合分析，利用抗癲癇藥物的次治療劑量做為對照。若接受Lacosamide治療的病患中，達到退出條件的病患百分比雙邊95%信賴區間(CI)上限，維持低於取自歷史對照資料65.3%的95%預測下限，即視為相較於歷史對照組具備統計優越性。

退出條件是指下列一項或多項：(1)之後任何連續28天內每月平均癲癇發作頻率加倍(2)連續2天最高癲癇發作頻率加倍(3)全面強直陣攣發作(4)整體癲癇發作持續時間、頻率、種類或型態出現具臨床顯著意義的延長或惡化，經主持人認定需要終止試驗 (5)癲癇重積狀態或出現新的連續性/叢集性癲癇發作。

本試驗的族群和歷史對照的族群可進行比較

針對Lacosamide 400毫克/天組，至少符合1個退出條件的病患百分比預估值為30.0% (95% CI：24.6%, 35.5%)。

雙邊95% CI上限(35.5%)低於來自歷史對照組的65.3%臨界值，證明Lacosamide 400毫克/天優於歷史對照組。主要療效結果和敏感度分析結果相符。

針對Lacosamide 300毫克/天組，至少符合1個退出條件的病患百分比預估值為27.3% (95% CI：18.4%, 36.3%)。

雖然本試驗不具評估lacosamide 300毫克/天和歷史對照組的檢定力，但是雙邊95%CI上限(36.3%)仍低於來自歷史對照組的65.3%臨界值。

不管是臨床(CGIC)或是病患(PGIC)整體印象 - 變化之評估(Global Impression of Change)，2個Lacosamide治療組的絕大部份病患都通報了狀態改善(CGIC：400毫克/天和300毫克/天組分別75.4%和72.7%。PGIC：400 毫克/天和300毫克/天組分別74.3%和72.7%)。

局部癲癇病人的輔助治療

Lacosamide在局部癲癇發作中作為輔助療法的療效是透過三項在成年病人的多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照為期12週的試驗來確立(試驗2、試驗3與試驗4)。納入的病人曾發生部分性癲癇發作伴隨或未伴隨次發性全身發作，且無法以1至3種併用AED獲得適當控制。於8週基準期間，病人必須每28天平均有 ≥ 4 次部分性癲癇發作，且無癲癇發作期不得超過21天。在這三項試驗中，病人的平均癲癇病期為24年，基準期癲癇頻率中位數介於每28天10至17次。84%病人服用2至3種併用AED且同時併用或未併用迷走神經刺激。

試驗2比較Lacosamide 200、400與600毫克/天的劑量與安慰劑。試驗3比較Lacosamide 400與600 mg/天的劑量與安慰劑。試驗4比較Lacosamide 200與400 mg/天的劑量與安慰劑。在所有三項試驗中，於8週基準期建立隨機分配前基準期癲癇頻率，接著病人經過隨機分配並調整至隨機分配劑量(劑量調整期結束時若發生無法耐受的不良事件，可進行Lacosamide 100毫克/天或安慰劑的單步驟反向劑量調整)。劑量調整期間，所有3項輔助療法試驗中以100毫克/天(50毫克每天兩次)開始進行治療，並每週增加100毫克/天至目標劑量。試驗2與試驗3的劑量調整期為6週，試驗4則為4週。所有三項試驗中，劑量調整期結束後為12週維持期，在此期間病人須維持Lacosamide的穩定劑量。相較於安慰劑，28天癲癇頻率下降(基準期至維持期)為所有三項輔助療法試驗的主要變數。於Lacosamide治療(圖1)劑量200毫克/天(試驗4)、400毫克/天(試驗2、3與4)以及600毫克/天(試驗2與3)觀察到統計顯著性效果。

Lacosamide次族群評估結果顯示癲癇控制在不同性別或種族無重要差異，儘管種族資料有限(約10%病人為非白種人)。

圖1-以劑量分組之基準期至維持期每28天癲癇頻率的百分比降低中位數

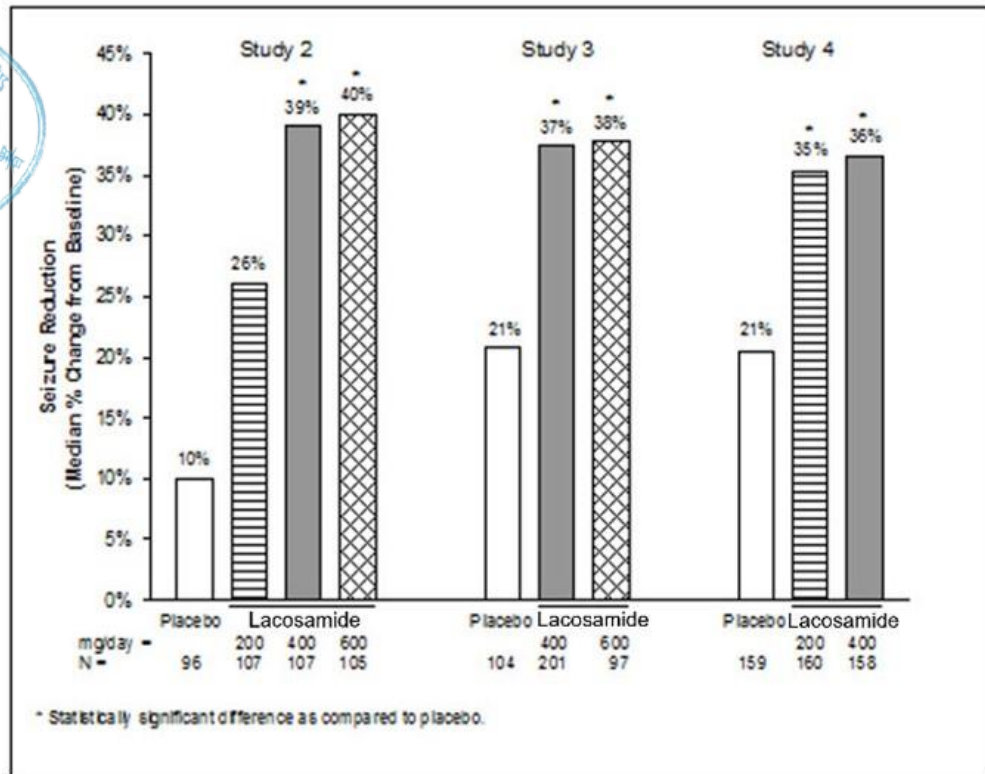
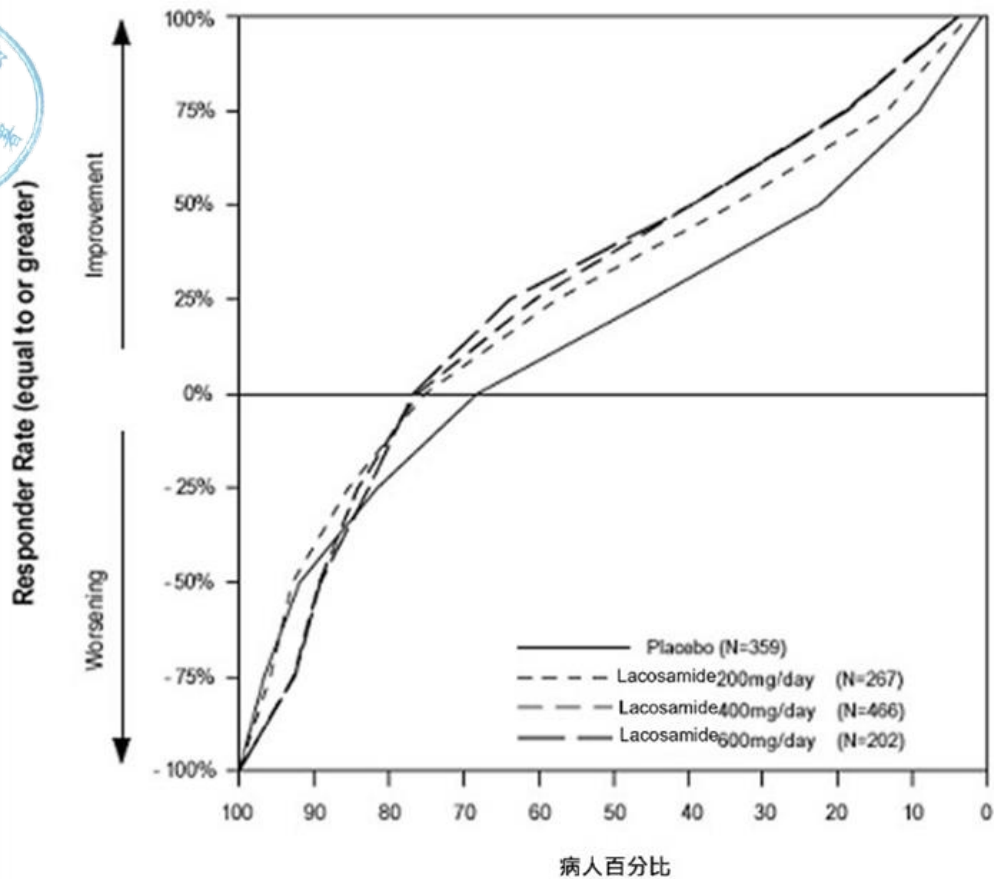


圖2為自基準期至維持期間，部分癲癇發作頻率百分比下降幅度(反應率)的病人百分比(X軸)至少與Y軸代表的相當。Y軸正值代表自基準期改善(即癲癇頻率下降)，負值則代表自基準期惡化(即癲癇頻率增加)。因此，在這類圖示中，有效治療的曲線會移動至安慰劑曲線左側。Lacosamide組內達到任何癲癇頻率下降的病人比例均高於安慰劑組。舉例來說，40%隨機分配至Lacosamide (400毫克/天)病人其癲癇頻率下降達50%或以上，相較於23%隨機分配至安慰劑的病人。癲癇頻率增加>100%的病人於Y軸上顯示為 $\geq -100\%$ 。

圖2-試驗2、3及4中Lacosamide與安慰劑組已反應率分組的病人比例



13 包裝及儲存

13.1 包裝

4-1000錠PVC/PVDC-Aluminum Blister鋁箔盒裝。

13.2 效期

有效期限3年。

13.3 儲存條件

儲存在30°C以下。

製造廠

Hetero Labs Limited, Unit V

SY. NO 439, 440, 441 & 458, TSIIC FORMULATION SEZ,
POLEPALLY VILLAGE, JADCHERLA MANDAL,
MAHABOONAGAR DISTRICT, TELANGANA, INDIA

藥商

凱沛爾藥品有限公司

台北市信義區光復南路495號6樓