

## 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：劉小姐

聯絡電話：02-25700064 分機：23323

聯絡傳真：02-25798587

電子信箱：[haorder@zuelligpharma.com](mailto: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110年02月23日

發文字號：110 裕字-第000193號

主旨：本公司銷售台灣優時比貿易有限公司之產品「Vimpat 10mg/ml solution for infusion(維帕特 10毫克/毫升輸液溶液)(衛部藥輸字第026283號)」，「Vimpat 100mg film-coated tablets(維帕特 100毫克膜衣錠)(衛部藥輸字第026285號)」包裝變更事宜，如說明段。

說明：

一、本公司銷售台灣優時比貿易有限公司之產品「Vimpat 10mg/ml solution for infusion(維帕特 10毫克/毫升輸液溶液)(衛部藥輸字第026283號)」，「Vimpat 100mg film-coated tablets(維帕特 100毫克膜衣錠)(衛部藥輸字第026285號)」承蒙貴院採用，特此致謝。

二、接獲原廠通知，上述產品變更批號及資訊如下：

1. Vimpat 10mg/ml solution for infusion(維帕特 10毫克/毫升輸液溶液)：5978601

- a. 外盒打開處從上方改至側邊。
- b. 增加一塑膠抽取盒，將溶液包裝瓶分別放置。

2. Vimpat 100mg film-coated tablets(維帕特 100毫克膜衣錠)：7626504

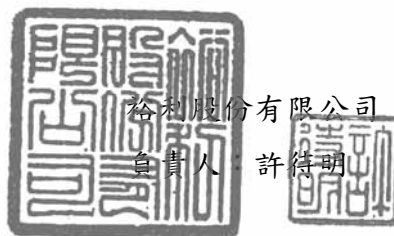
a. 成品製造廠/包裝廠變更如下：

|     | 目前                                               | 即將變更                                                |
|-----|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 製造廠 | UCB PHARMA S.A                                   | Aesica Pharmaceuticals GmbH                         |
| 廠址  | Chemin du Foriest, 1420 Braine-l'Alleud, Belgium | Galileistrasse 6, D-08056 Zwickau, Germany          |
| 包裝廠 | UCB PHARMA S.A                                   | Aesica Pharmaceuticals GmbH                         |
| 廠址  | Chemin du Foriest, 1420 Braine-l'Alleud, Belgium | Mittelstrasse 15, D-40789 Monheim am Rhein, Germany |

b. 鋁箔包裝將4顆一排(四周切角較尖銳)改為14顆一排(四角較為圓滑)。

三、特此通知，造成不便之處，懇請見諒，並請繼續支持本公司為禱。

附件：原廠公文、許可證及仿單。





Inspired by patients.  
Driven by science.

# 台灣優時比貿易有限公司 函

地址：10551 台北市松山區敦化北路 88 號 12 樓之 2

電話：(02) 8979-6177

傳真：(02) 8771-7924

聯絡人：溫崇宇 先生

受文者：裕利股份有限公司

發文日期：中華民國 110 年 2 月 23 日

發文字號：優時比第 110007 號

速別：普通

密等及解密條件或保密期限：普通

主旨：台灣優時比貿易有限公司產品「維帕特 100 毫克膜衣錠 (Vimpat® 100mg film-coated tablets)」(衛部藥輸字第 026285 號)藥品成品製造廠/包裝廠變更及鋁箔包裝變更，煩請轉知相關醫療院所，敬請 查照。

說明：

- 一、台灣優時比貿易有限公司產品近期販售之維帕特 100 毫克膜衣錠 (Vimpat® 100mg film-coated tablets)，為提升產品使用安全，進行鋁箔包裝變更，主要改變之處為二，

1. 成品製造廠/包裝廠包裝變更如下：

|     | 目前                                                  | 即將變更                                                       |
|-----|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| 製造廠 | UCB PHARMA S.A                                      | Aesica Pharmaceuticals GmbH                                |
| 廠址  | Chemin du Foriest, 1420<br>Braine-l'Alleud, Belgium | Galileistrasse 6, D-<br>08056 Zwickau,<br>Germany          |
| 包裝廠 | UCB PHARMA S.A                                      | Aesica Pharmaceuticals GmbH                                |
| 廠址  | Chemin du Foriest, 1420<br>Braine-l'Alleud, Belgium | Mittelstrasse 15, D-<br>40789 Monheim am<br>Rhein, Germany |

2. 鋁箔包裝將 4 顆一排(四周切角較尖銳)改為 14 顆一排(四周較為圓滑)。



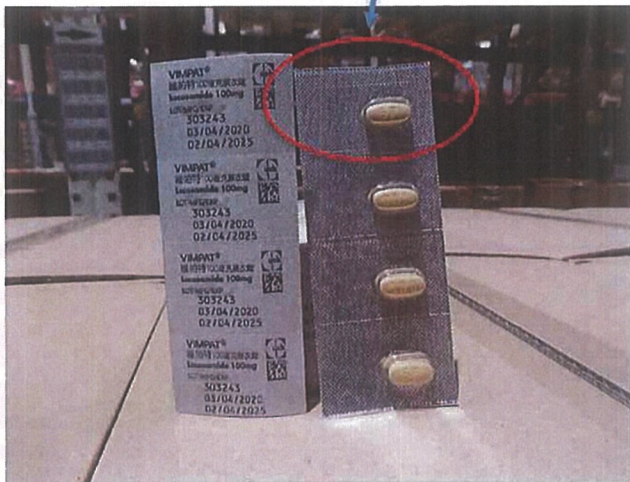
Inspired by patients.  
Driven by science.

二、新產品批號為 7626504，鋁箔變更細節請參考下圖。

三、產品製造廠/包裝廠及鋁箔包裝變更期間若有任何需要產品辨識的問題，也請隨時讓我們知道。此期間造成貴單位不便還請見諒。

舊包裝

4 顆一排,四周切角較尖瑞



新包裝

14 顆一排,四周較圓滑



此

順頌 大安

正本：裕利股份有限公司

副本：台灣優時比貿易有限公司



台灣優時比貿易有限公司

負責人 Pasquale Impesi

中 華 民 國 一 百 一 十 二 年 二 月 二 十 三 日



Inspired by patients.  
Driven by science.

# 台灣優時比貿易有限公司 函

地址：10551 台北市松山區敦化北路 88 號 12 樓之 2

電話：(02) 8979-6177

傳真：(02) 8771-7924

聯絡人：溫崇宇 先生

受文者：裕利股份有限公司

發文日期：中華民國 110 年 2 月 23 日

發文字號：優時比第 110006 號

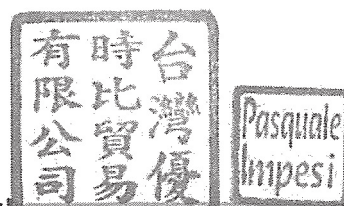
速別：普通

密等及解密條件或保密期限：普通

主旨：台灣優時比貿易有限公司產品「維帕特 10 毫克/毫升輸液溶液 (Vimpat 10mg/ml solution for infusion)」(衛部藥輸字第 026283 號)外盒包裝變更，煩請轉知相關醫療院所，敬請查照。

說明：

- 一、台灣優時比貿易有限公司產品近期販售之「維帕特 10 毫克/毫升輸液溶液 (Vimpat 10mg/ml solution for infusion)」，為提升產品存放安全，進行外盒變更，主要改變之處有二，
  1. 外盒打開處從上方改至側邊
  2. 增加一塑膠抽取盒，將溶液包裝瓶分別放置
- 二、新產品批號為 5978601，詳細細節請參考下圖。
- 三、產品外盒變更期間若有任何需要產品辨識的問題，也請隨時讓我們知道。此期間造成貴單位不便還請見諒。



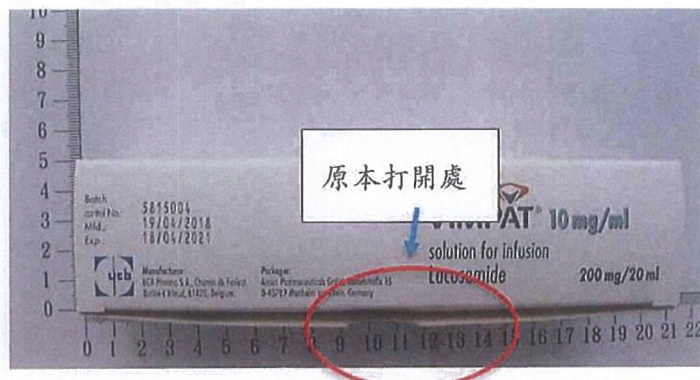
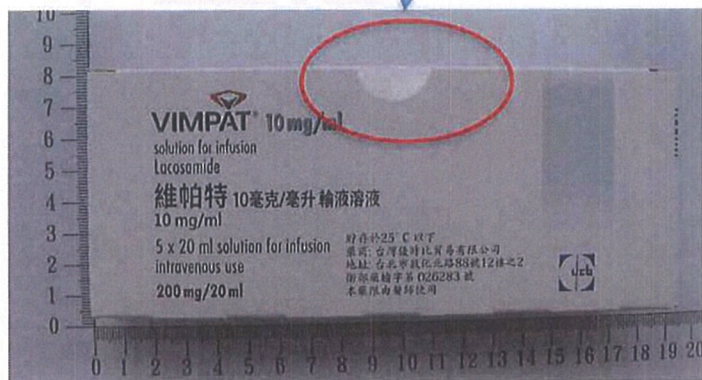


Inspired by patients.  
Driven by science.

# 1.原本打開處在上方，改至側邊

舊包裝

原本打開處



新包裝

新品打開處



新品改成從側邊開

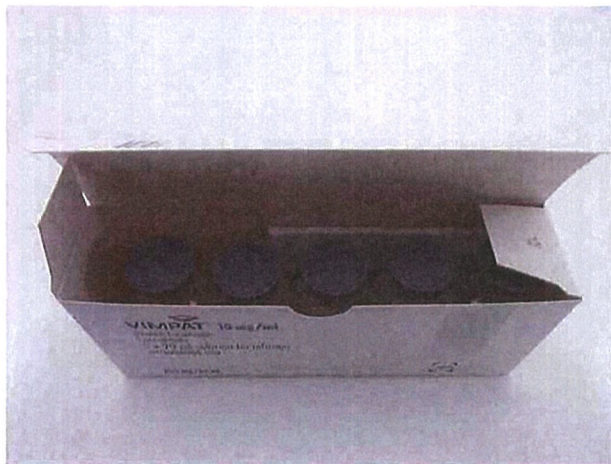




Inspired by patients.  
Driven by science.

## 2. 增加一塑膠抽取盒，將溶液包裝瓶分別放置

舊包裝-無塑膠抽取盒



新包裝-增加一塑膠抽取盒



此

順頌 大安

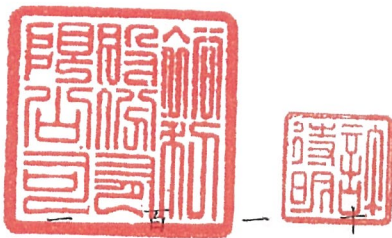
正本：裕利股份有限公司

副本：台灣優時比貿易有限公司

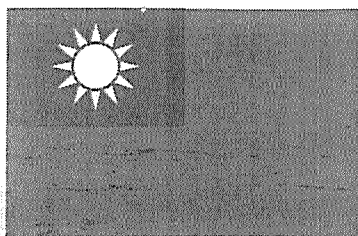


台灣優時比貿易有限公司

負責人 Pasquale Impesi



中 華 民 國 一 一 年 二 月 二 十 三 日



# 衛生福利部藥品許可證

衛部藥輸字第 026285 號

簽審文件號碼：DHA05202628505

中文名稱：維帕特 100 毫克膜衣錠

英文名稱：Vimpat® 100mg film-coated tablets

類別：本藥須由醫師處方使用

藥商名稱：友華生技醫藥股份有限公司

劑型：膜衣錠

製造廠名稱：AESICA PHARMACEUTICALS GMBH

包裝種類：4-1000 錠鋁箔盒裝

製造廠地址：GALILEISTRASSE 6, D-08056 ZWICKAU, GERMANY (續如後)

處方：

Each Tablet contains:

Lacosamide.....100.00 MG

適應症：十六歲以上(1) 複雜性部分癲癇發作(complex partial seizure)與(2)單純或複雜性部分發作之合併有次發性全身發作(simple or complex partial seizure with secondary generalization)癲癇患者之輔助治療(add-on therapy)

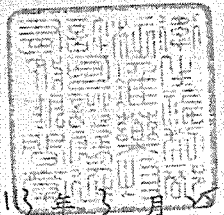
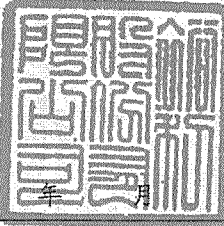
前項藥品經本部審核與藥事法之規定相符應發給許可證以資證明

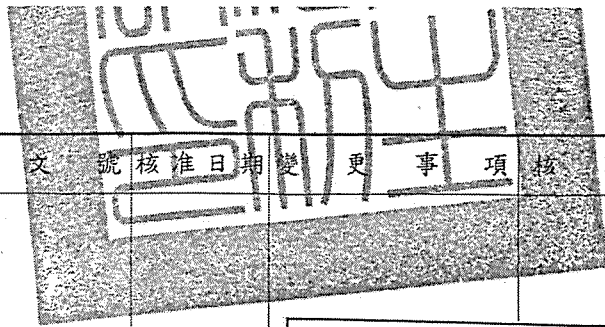
衛生福利部

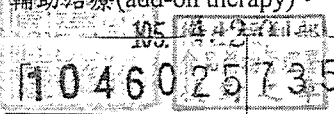
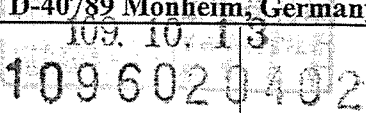
部長邱文達

發證日期 103 年 3 月 25 日

有效日期 108 年 3 月 25 日

|               |                                                                                     |       |       |                                                                                      |       |                                                                                       |       |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 核准<br>展延<br>至 |  | 年 月 日 | 年 月 日 |  | 年 月 日 |  | 年 月 日 |
| 文號            | 76042153                                                                            |       |       |                                                                                      |       |                                                                                       |       |



| 變更事項                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 核准文號 | 核准日期 | 變更事項                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 核准文號 | 核准日期 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|
| 其<br>申請變更項目：代理權移轉<br>變更為「台灣優時比貿易有限公司」<br><br>1036047685                                                                                                                                                                              |      |      | 【適應症變更】<br>1.四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。<br>2.四歲以上之(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)<br><br>1086309248                               |      |      |
| 適應症變更：<br>1.十六歲以上有或無次發性全身發作的局部癲癇發作患者的單一藥物治療。<br>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)癲癇患者之輔助治療(add-on therapy)。<br><br>1046025735 |      |      | 新增成品製造廠：<br>名稱：<br>Aesica Pharmaceuticals GmbH<br>廠址：<br>Galileistrasse 6, 08056 Zwickau, Germany<br><br>新增成品分包裝廠及二級包裝廠：<br>名稱：<br>Aesica Pharmaceuticals GmbH<br>廠址：<br>Alfred-Nobel-Str. 10 and Mittelstr. 15,<br>D-40789 Monheim, Germany<br><br>1096020402 |      |      |
| 他<br>成品、分包裝製造廠變更為：<br>廠名：UCB Pharma S.A.<br>廠址：Chemin du Foriest, 1420<br>Braine l'Alleud, Belgium<br><br>1086010383                                                                                                               |      |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |      |      |

Primary and Secondary Packaging: AESICA PHARMACEUTICALS GMBH

MITTELSTRASSE 15, D-40789 MONHEIM AM RHEIN, GERMANY

國外許可證持有者: UCB PHARMA S.A.

ALLÉE DE LA RECHERCHE 60, B-1070 BRUXELLES, BELGIUM

校對章

# 維帕特膜衣錠 Vimpat FC Tablets

本藥須由醫師處方使用

## 1. 品名

維帕特 50 毫克膜衣錠  
維帕特 100 毫克膜衣錠  
維帕特 150 毫克膜衣錠  
維帕特 200 毫克膜衣錠

衛部藥輸字第 026284 號  
衛部藥輸字第 026285 號  
衛部藥輸字第 026286 號  
衛部藥輸字第 026287 號

## 2. 成分含量

維帕特 50 毫克膜衣錠，其每個膜衣錠含 50 毫克 Lacosamide。  
維帕特 100 毫克膜衣錠，其每個膜衣錠含 100 毫克 Lacosamide。  
維帕特 150 毫克膜衣錠，其每個膜衣錠含 150 毫克 Lacosamide。  
維帕特 200 毫克膜衣錠，其每個膜衣錠含 200 毫克 Lacosamide。  
完整的賦形劑清單，見 7.1 節。

## 3. 劑型

膜衣錠

50 毫克：粉紅色，橢圓形膜衣錠，一面有「SP」字紋，另一面有「50」字紋。  
100 毫克：暗黃色，橢圓形膜衣錠，一面有「SP」字紋，另一面有「100」字紋。  
150 毫克：暗紅色，橢圓形膜衣錠，一面有「SP」字紋，另一面有「150」字紋。  
200 毫克：藍色，橢圓形膜衣錠，一面有「SP」字紋，另一面有「200」字紋。

## 4. 臨床特性

### 4.1 適應症

Lacosamide 適用於：

- 四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。
- 四歲以上之(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)。

### 4.2 劑量和使用方法

劑量

體重 50 公斤或以上的兒童與青少年，以及成人

下表為體重 50 公斤或以上的兒童與青少年以及成人的建議用量。更多相關細節請見下表。

| 起始劑量                     | 單一藥物治療                     |                            | 輔助療法                       |
|--------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                          | 100毫克/天、200毫克/天            | 100毫克/天                    | 100毫克/天                    |
| 單次速效劑量<br>(當適用時)         | 200毫克                      | 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<br>(100毫克/天) | 每一週增50毫克，每天兩次<br>(100毫克/天) | 每一週增50毫克，每天兩次<br>(100毫克/天) |
| Maximum recommended dose | 最多400毫克/天                  | 最多400毫克/天                  | 最多400毫克/天                  |
| 最大建議劑量                   | 最多400毫克/天                  | 最多400毫克/天                  | 最多400毫克/天                  |

單一藥物治療

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(200 毫克每天兩次)的初始治療劑量。

Lacosamide 亦可根據醫師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 毫克每天兩次(200 毫克每天兩次)的劑量開始治療。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 400 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

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(200 毫克/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 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 的治療亦可一開始以 200mg 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。應考量如上所述的個別反應與耐受性，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。應於醫藥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 4.8 節)。目前急性情況下如癲癇重複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。

### 4.2.1 服用方法

Vimpat 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。

特殊族群

老年人

老年人無需減量。

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人」和 5.2 節)。

腎功能不全

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清除率(CL<sub>CR</sub>)低於 30 毫升/分鐘；以 Schwartz 公式估算兒童病人的 CL<sub>CR</sub> 低於 30 毫升/分鐘/1.73 公尺<sup>2</sup>]、或未測腎臟疾病病人，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 5.2 節)。

肝功能不全

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 5.2 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(4 歲以下)與青少年

劑量應根據體重計算出來。因此，如果需要，建議使用劑量開始治療然後改用錠劑。

### 單一藥物療法

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

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(請參閱第 4.8 和 5.2 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量        | 最多 12 毫克/公斤/天  |
| ≥20 公斤至<30 公斤病人的最大建議劑量 | 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。

### 4 歲以下的兒童

Lacosamide 對 4 歲以下兒童 Lacosamide 的安全性與療效尚未在建立，無相關資料可用。

### 4.3 禁忌症

對本品主成分或任何 7.1 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)。

### 4.4 警語和注意事項

#### 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綜合分析中，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(例如有心肌梗死/梗塞、心臟衰竭、結構性心臟疾病或心臟顫離子通道疾病)的病人或者是正接受會影響心臟傳導的藥物(如抗心律不整或顫離子阻斷劑)治療的病人(見 4.5 段)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臟停止、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 4.8 節)。

某些特定兒童癲癇症候群可能會出現臨床電生理惡化

目前尚未證實 Lacosamide 用於可能同時有局部與全面發作癲癇的癲癇症候群的兒童病人的安全性與療效。

### 4.5 與其他藥品及其他形式的交互作用

對使用會使 PR 間期延長的藥物(包括鈉離子通道阻斷的抗癲癇藥物)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 不會誘導酶素 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 不會影響的藥物動力學 Omeprazole(由 CYP2C19 與 CYP3A4 代謝，Lacosamide 以每天兩次 300 毫克劑量給予)。

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。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。目前尚未於體內建立這類交互作用，但根據體外資料可能具有這類交互作用。

強效酶素誘導劑，例如 Rifampicin、聖約翰草(Hypericum perforatum)可能會適度降低 Lacosamide 暴露量，因此開始或結束併用此類酶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，併用其他已知具酶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 整體全身暴露量的 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 與 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。

4.6 生育力、懷孕與授乳

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形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，將增加其新生兒畸形的比例。但是目前尚未釐清藥物治療和/或疾病對於致畸程度之影響何者為甚。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胎作用，但在觀察到母體毒性劑量下，對於大鼠和兔子具胚胎毒性（見 5.3 節）。對人類潛在的風險未知。

Lacosamide 不應在懷孕期間使用，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。

哺乳

目前還不清楚 Lacosamide 是否會分泌至人類母乳中。動物研究中顯示 Lacosamide 會分泌至動物母乳中。因為許多藥物會分泌到人體乳汁，應考慮藥物對母親的重要性，決定是否停止哺乳或停止使用 Lacosamide。

生育力

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。

4.7 對開車和機械能力的影響

Lacosamide 可能輕微至中度影響駕駛和使用機械的能力。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。

4.8 副作用

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 例局部性發作病人中，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（≥ 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。

在使用有效劑量後，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 與控制型（CR）Carbamazepine 的比較，最常報告的 Lacosamide 不良反應（≥ 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（≥ 1/10），常見（≥ 1/100 至 < 1/10），不常見（≥ 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 |      |    |                       | 類粒性白血球缺乏症 <sup>(1)</sup>                       |
| 免疫系統疾病  |      |    | 藥物過敏反應 <sup>(1)</sup> | 伴隨嗜伊紅性白血球增加與全身性症狀的藥物反應（DRESS） <sup>(1,2)</sup> |

| 精神疾病              | 眩暈、頭痛 | 抑鬱症、混亂狀態、失眠 <sup>(1)</sup>                  | 侵略、情緒激動 <sup>(1)</sup> 、欣快情緒 <sup>(1)</sup> 、精神紊亂 <sup>(1)</sup> 、自殺企圖 <sup>(1)</sup> 、自殺意念 <sup>(1)</sup> 、幻覺 <sup>(1)</sup> | 驚厥 <sup>(3)</sup>                                  |
|-------------------|-------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| 神經系統疾病            |       | 平衡障礙、記憶障礙、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 <sup>(2)</sup> 、協調異常                                                                                                       |                                                    |
| 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 <sup>(1,2)</sup> 、心搏過緩 <sup>(1,2)</sup> 、心房顫動 <sup>(1,2)</sup> 、心房撲動 <sup>(1,2)</sup>                                  | 心室頻脈性心律不整 <sup>(1)</sup>                           |
| 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 <sup>(2)</sup> 、肝臟酵素增加（>2x ULN） <sup>(1)</sup>                                                                        |                                                    |
| 皮膚和皮下組織疾病         |       | 皮膚瘙癢發疹 <sup>(1)</sup>                       | 血管水腫 <sup>(1)</sup> 、荨麻疹 <sup>(1)</sup>                                                                                       | 史蒂芬-強森症候群 <sup>(1)</sup> 、毒性表皮壞死性溶解 <sup>(1)</sup> |
| 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、嗜睡感                           |                                                                                                                               |                                                    |
| 損傷、中毒及因醫藥處置造成的併發症 |       | 跌倒、皮膚裂傷、挫傷                                  |                                                                                                                               |                                                    |

<sup>(1)</sup> 上市後不良反應報告。

<sup>(2)</sup> 請參考特定不良反應

<sup>(3)</sup> 開放性臨床研究報告

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%、0.9%、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 治療相關的第二級和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。

在集整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，7444（1.6%）接受 Lacosamide 的病人與 1442（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；然而開放性藥物試驗與上市後經驗中，曾有上述兩種現象的通報有暈厥的通報。

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。

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。

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。

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  $\geq 3 \times \text{ULN}$ ，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，但通常出現的為發熱和發疹且可能影響不同的器官系統。如果懷疑有多重器官過敏反應，應停止使用 Lacosamide。

#### 兒童族群

Lacosamide 於安慰劑對照 (請參閱 5.1 節試驗細節) 與開放性試驗 (n=408) 對 4 歲以上兒童作為輔助治療的安全性特性，與在成人觀察到的安全性特性一致，但部分不良反應發生率增加(昏昏欲睡、嘔吐與抽搐)且觀察到兒童通報的額外不良反應(鼻咽喉炎、發熱、食慾降低、嗜睡與異常行為)發生：鼻咽喉炎(15.7%)、嘔吐(14.7%)、昏昏欲睡(14.0%)、暈眩(13.5%)、發熱(13.0%)、抽搐(7.8%)、食慾降低(5.9%)、咽喉炎(4.7%)、嗜睡(2.7%)以及異常行為(1.7%)。

共 67.8% 隨機分配接受 Lacosamide 的病人以及 58.1% 隨機分配接受安慰劑的病人通報發生至少 1 件不良反應。

臨床試驗中，使用 Achenbach CBCL 與 BRIEF 問卷來評量行為，認知與情緒相關功能，其在基準期與整體試驗期間皆為穩定。

#### 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 ( $\geq 65$  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 Lacosamide 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)。在活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。

#### 上市後使用經驗

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：癲癇，極罕見的癲癇惡化(包括曾有重症性癲癇的報告發生)
- 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
- 肝臟疾病：肝功能檢查異常、肝酶酵素增加 ( $>2 \times \text{ULN}$ )
- 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、荨麻疹

#### 4.9 過量

##### 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的差異。

- 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(吸量、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、重症性癲癇)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 5.2 節)。

#### 4.10 藥物濫用與依賴性

##### 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 級當藥) 造成的反應無統計上差異。授予 Lacosamide 後造成的欣快型反應持續時間較授予 Alprazolam 後短。人類濫用可能性試驗中，授予單劑 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授予單劑和多劑 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 研發計畫中授予治療劑量通報欣快為不良事件的發生率低於 1%。

#### 依賴性

在癲癇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. 藥理特性

##### 5.1 藥效學特性

##### 藥物分類

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。

##### 作用機制

Lacosamide 在人體發揮其抗癲癇作用確切的機制仍有待完全闡明。

體外電生理學顯示，Lacosamide 選擇性增強緩慢不活化的鈉離子通道，使得過度被刺激的神經細胞膜穩定。

##### 藥效學作用

從 3 個月都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 健康受試者採用隨機雙盲的臨床藥理試驗進行研究。400 和 800 毫克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  $t_{\text{max}}$ 。減去安慰劑反應，400 毫克/日組最大增加 PR 間隔(在  $t_{\text{max}}$ ) 為 7.3 毫秒，800 毫克/日組為 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/日對於局部性發作病人 PR 間期平均最大增加 3.1 毫秒，對癲癇病神經病變病人為 9.4 毫秒。

##### 5.2 藥物動力學

##### 吸收和生物體可用性

Lacosamide 於口服投藥後會完全被吸收。Lacosamide 錠劑的口服生物體可用性率約為 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  $C_{\text{max}}$ 。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 (0-12) 的生物相等性， $C_{\text{max}}$  則未達到生物相等性。 $C_{\text{max}}$  的點估計高於口服錠劑 20% 且  $C_{\text{max}}$  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濃度相近。

##### 分佈

分佈體積約為 0.6 公升/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 (EMs)，具一功能性 CYP2C19) 和不良型代謝 (PMs，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 主要從體循環經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，且

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  $C_{max}$  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 4.2 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。增加代謝物暴露末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  $AUC_{0-8h}$ ）。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 4.2 節）。

#### 兒童族群

Lacosamide 的兒童藥物學資料是從一項隨機、安慰劑對照試驗與三項開放性試驗共 414 位 6 個月至 17 歲癲癇兒童採用稀薄血漿濃度的群體藥物動力學分析評估所得。Lacosamide 的投藥劑量範圍內為 2 至 17.8 毫克/公斤/天（與兒童的體重無關）每日服用兩次，而體重 50 公斤或以上的兒童，其最大劑量為 600 毫克/天。

體重 20、30 與 50 公斤的兒童其典型血漿清除率 (CL/F) 分別為 1.04 升/小時、1.32 升/小時與 1.86 升/小時。相較之下，成人 (70 公斤體重) 的血漿清除率約為 1.92 升/小時。

#### 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 腎清除率略有減少。除非是腎功能較差，原則上不需調整劑量（見 4.2 節）。

#### CYP2C19 基因多型性

Lacosamide 藥物學在 CYP2C19 低代謝與高代謝者中沒有臨床相關差異。一項細胞色素 P450 (CYP) 2C19 低代謝者 (PM) (N = 4) 與高代謝者 (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%。

#### 5.3 臨床前安全數據

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

一個對麻醉劑以靜脈給藥執行之安全性藥理學試驗，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。麻醉劑和 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，大鼠在臨床曝藥量的三倍時，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酯增加。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，對啮齒動物和兔子無致畸作用，但大鼠在母體毒性劑量，其全身曝藥量相對於人體在預期曝藥量下，幼仔死產數量增加，幼仔在過產期的死亡增加，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過胎盤。

在出生後發育的新生兒和幼兒期(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胎兒發育。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 倍暴露量。

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(10 毫克/公斤/天)下的小鼠或大鼠均沒有有意義證明與藥物相關的致毒性。小鼠和大鼠每日口服一次 Lacosamide，連續使用 104 個星期，與人體最大建議劑量(MRHD) 400 毫克/天相比，AUC 約為人體曝藥劑量的 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陽性反應。

### 6. 臨床研究

#### 成人

##### 轉換成單一治療

在一項納入 425 位年齡介於 16 至 70 歲、局部癲癇發作的病人、維持期歷時 16 週(亦即為期 6 週的背景抗癲癇藥物或斯期加上為期 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，病人在為期 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 種抗癲癇藥物的病人，其中 1 種抗癲癇藥物的劑量必須 ≤ 建議最小維持劑量的 50%。病人按 3:1 的比例接受隨機分配，至接受 Lacosamide 400 毫克/天(一次兩次，每次 200 毫克或 300 毫克/天(一次兩次，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 治療的病人中，達到退出條件的病人百分比變遷 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 個退出條件的病人百分比預估值為 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。

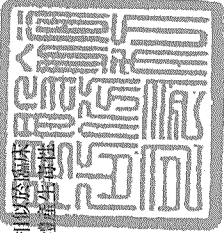
針對 Lacosamide 300 毫克/天組，至少符合 1 個退出條件的病人百分比預估值為 27.3% (95% CI: 18.4%, 36.3%)。雖然本試驗不具評估 Lacosamide 300 毫克/天和歷史對照組的檢定力，但是雙邊 95% CI 上限(36.3%)仍低於來自歷史對照組的 65.3% 臨界值。

不管是臨床(CGIC)或是病人(PGIC)整體印象一變化之評估(Global Impression of Change)，2 個 Lacosamide 治療組的絕大部份病人都通報了狀態改善(CGIC: 400 毫克/天和 300 毫克/天分別 75.4% 和 72.7%。PGIC: 400 毫克/天和 300 毫克/天分別 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 3 項試驗中，病人的平均癲癇病期為 24 年，基準期癲癇發作次數介於每 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/天或安慰劑的一步驟反方向劑量調整)。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%病人為非白人)。

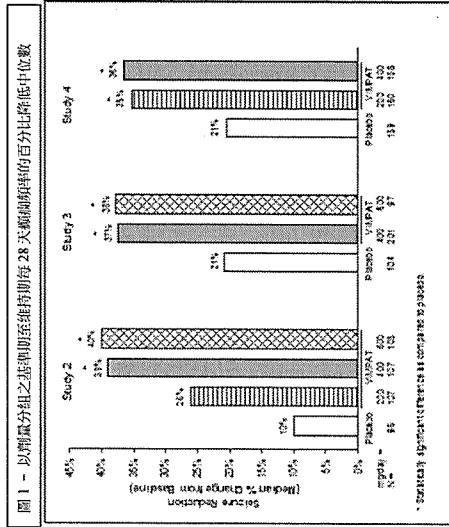
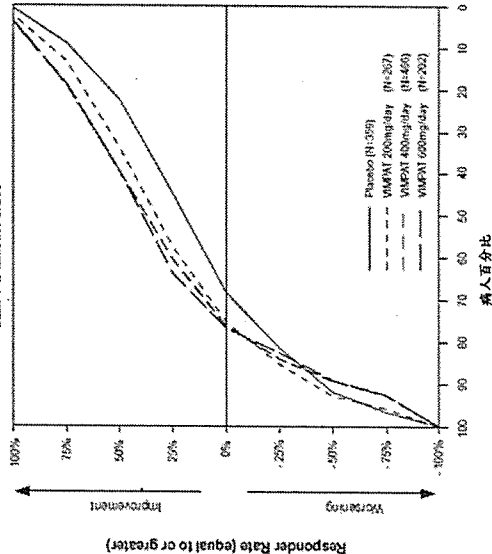


圖 2 為自基準期至維持期間，部分癲癇發作頻率百分比下降幅度(反應率)的病人百分比(X 軸)至少與 Y 軸代表的相當。Y 軸正值代表自基準期改善(即癲癇頻率下降)，負值則代表自基準期惡化(即癲癇頻率增加)。因此，在這類圖示中，有效治療的曲線會移動至安慰劑曲線左側。Lacosamide 組內達到任何癲癇頻率下降的病人比例均高於安慰劑組。舉例來說，40%隨機分配至安樂劑 Lacosamide (400 毫克/天)病人其癲癇頻率下降達 50%或以上，相較於 23%隨機分配至安慰劑的病人。癲癇頻率增加 >100%的病人於 Y 軸上顯示為  $\geq -100\%$ 。

圖 2 - 試驗 2、3 及 4 中 VIMPAT 與安慰劑組以反應率分組的病人比例



兒童族群

在 4 歲以上的兒童中，局部癲癇發作與青少年和成人癲癇發作具有相似的臨床表現。在成人進行的療效試驗結果可以外插推測到 4 歲以下的兒童，只要確立劑量且已經證明其安全性。已確立按體重的劑量適應性。達到與服用有效劑量的成人中所觀察到的血漿濃度相似的血漿濃度。

上述外插推測原理在一項雙盲、隨機分配、安慰劑對照試驗中得到證實。此項試驗包括 8 週的基準期，接著是 6 週的劑量調整期。接受 1 至  $\leq 3$  AED 穩定劑治療的合格病人(其在篩選前的 4 週內仍然發生至少 2 次部分性癲癇發作，而在進入基準期前 8 週內無癲癇發作期不超過 21 天)隨機接受安慰劑(N = 172)或 Lacosamide (N = 171)。在體重小於 50 公斤的受試者中，以 2 毫克/公斤/天的劑量開始給藥，或在體重 50 公斤以上的受試者中，以 50 或 100 毫克/天，分成 2 劑開始給藥。在劑量調整期間，對於體重小於 50 公斤的受試者以 1 或 2 毫克/公斤/天遞增調整 Lacosamide 劑量，或對於體重 50 公斤或以上的受試者，以每週 50 或 100 毫克/天遞增調整 Lacosamide 劑量，以達到目標維持劑量範圍 8 - 12 毫克/公斤/天(體重 < 30 公斤)、6 - 8 毫克/公斤/天(體重 30 - 50 公斤)、300 - 400 毫克/公斤(體重  $\geq 50$  公斤)。

受試者必須在劑量調整期的最後 3 天達到其體重類別的最小目標劑量，才有資格進入 10 週的維持期。受試者在整個維持期間持續穩定的 Lacosamide 劑量，或者撤出進入盲性遞減期。

根據從基準期到維持期的每 28 天局部癲癇發作頻率，比較和安慰劑組可觀察到呈現下降。該結果具統計學顯著性(P = 0.0003)與臨床相關性。共變數分析所顯示相較於安慰劑減少百分比為 31.72% (95% CI: 16.342, 44.277)。整體而言，從基準期到維持期間每 28 天的局部癲癇發作頻率至少減少 50%。Lacosamide 受試組的比例為 52.9%，而安慰劑組為 33.3%。

PEDSQL 評估的生活品質顯示，Lacosamide 和安慰劑組的受試者在整個治療期間均具有相似且穩定的健康相關的生活品質。

## 7. 製劑

### 7.1 賦形劑錠劑核心

Microcrystalline cellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose (low substituted), silicified microcrystalline cellulose, crospovidone, magnesium stearate

### 膜衣

Polyvinyl alcohol, polyethylene glycol 3350, titanium dioxide (E171), talc  
50 毫克錠劑：red iron oxide (E172), black iron oxide (E172), indigo carmine aluminium lake (E132))

100 毫克錠劑：yellow iron oxide (E172)

150 毫克錠劑：yellow iron oxide (E172), red iron oxide (E172), black iron oxide (E172)

200 毫克錠劑：indigo carmine aluminium lake (E132)

### 7.2 不相容性 不適用

### 7.3 保存期限 五年。

### 7.4 儲存特別注意事項 儲存在 25°C 以下。

### 7.5 包裝

PVC / PVDC 塑料，用鋁箔密封。

### 7.6 使用指引

歐盟：無特殊要求。

### 8. 仿單版本日期

CCDS Lacosamide, 2020 年 2 月, C2017-007+2018-009+SmPC2019/05+US P12019/06

藥商：台灣優時比貿易有限公司

地址：台北市松山區敦化北路 88 號 12 樓之 2

<維帕特 50 毫克膜衣錠與維帕特 150 毫克膜衣錠>

製造廠：Aesica Pharmaceuticals GmbH

廠址：Gallieistrasse 6, D-08056 Zwickau, Germany

分包裝廠: Aescia Pharmaceuticals GmbH  
廠址: Mittelstrasse 15, D-40789 Monheim am Rhein, Germany  
<維帽特 100 毫克膜衣錠與維帽特 200 毫克膜衣錠>  
製造與包裝廠: UCB Pharma S.A.  
廠址: Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles, Belgium

