

台灣大昌華嘉股份有限公司 函

地址：台北市內湖區堤頂大道二段 407 巷 22 號 10 樓
傳真：(02)8752-6100
聯絡人：邱馨儀 小姐
聯絡方式：(02)8752-7339

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 111 年 03 月 15 日

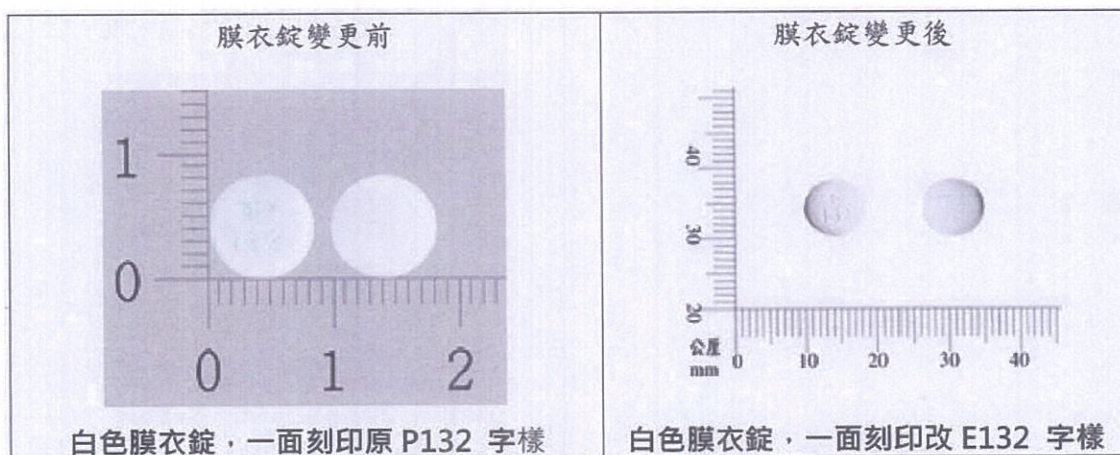
發文字號：嘉標字第 111-158 號

附件：原廠文、衛生福利部核准函影本、藥品許可證影本、變更後仿單影本

主旨：本公司物流配送銷『衛采製藥股份有限公司』之藥品「Zonegran Film-coated Tablets 100mg 佐能安膜衣錠 100 毫克(衛署藥製字第 057199 號)」，經衛生福利部「衛授食字第 1106019641 號」准予變更膜衣錠外觀及仿單，並新增原料藥「zonisamide」DMF 通知，請查照。

說明：

- 一、本公司物流配送銷『衛采製藥股份有限公司』之藥品「Zonegran Film-coated Tablets 100mg 佐能安膜衣錠 100 毫克(衛署藥製字第 057199 號)」膜衣錠外觀變更如下，除膜衣錠外觀變更，其排裝外盒均無異動。



- 二、仿單變更詳請參閱檢附之變更後仿單影本。
- 三、原料藥 zonisamide 來新增 DMF 請參閱藥品許可證影本_背面新增 DMF 編號 DMF(20)3618。
- 四、本藥品預計自 2022 年 4 月中旬(批號 1ZA01T)起，開始供應新包裝。
- 五、此次係依衛生福利部准予備查，是項藥品健保代碼、健保售價均無改變。
- 六、特此通知，敬請轉知相關單位，造成不便之處，敬祈見諒，並請繼續支持本公司為禱。

台灣大昌華嘉股份有限公司

負責人：伍安得

第一頁



衛采製藥股份有限公司 函

公司地址：10442 台北市長安東路一段 18 號 9 樓

電話：(02)25314175

聯絡人：江鳳玉 分機：331

受文者：台灣大昌華嘉股份有限公司

發文日期：中華民國 111 年 03 月 10 日

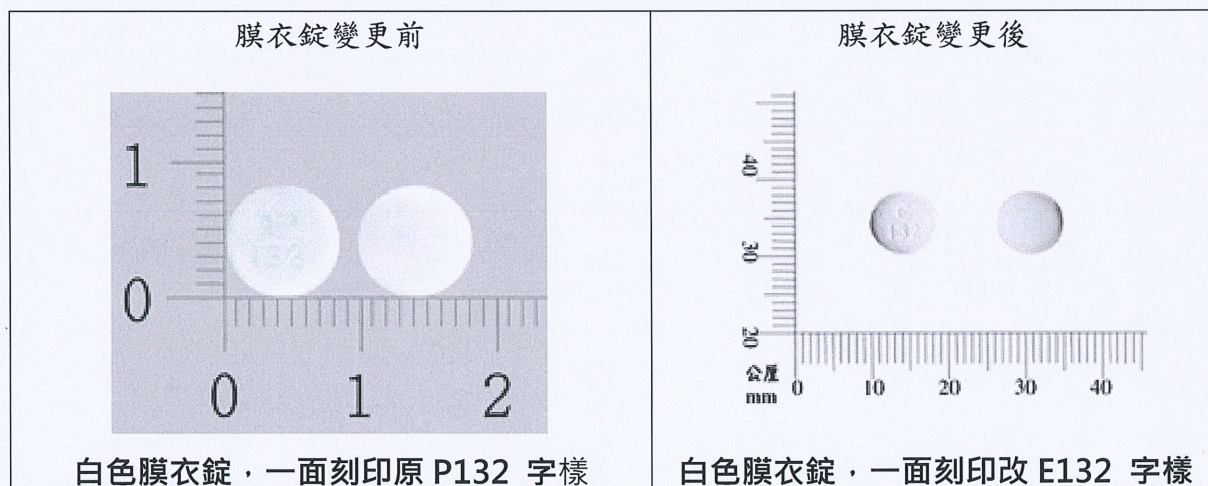
發文字號：(110) 衛營字第 119 號

附件：衛生福利部核准函影本、藥品許可證影本、變更後仿單影本

主旨：本公司藥品『ZONEGRAN FILM-COATED TABLETS 100 MG (佐能安膜衣錠 100 毫克)』經衛生福利部「衛授食字第 1106019641 號」准予變更膜衣錠外觀及仿單，並新增原料藥「zonisamide」DMF 通知，請查照。

說明：

一、本公司藥品『ZONEGRAN FILM-COATED TABLETS 100 MG (佐能安膜衣錠 100 毫克)』膜衣錠外觀變更如下，除膜衣錠外觀變更，其排裝外盒均無異動。



二、仿單變更詳請參閱檢附之變更後仿單影本。

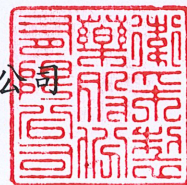
三、原料藥 zonisamide 來新增 DMF 請參閱藥品許可證影本_背面新增 DMF 編號 DMF(20)3618。

四、本藥品預計自 2022 年 4 月中旬(批號 1ZA01T)起，開始供應新包裝。

五、此次係依衛生福利部准予備查，是項藥品健保代碼、健保售價均無改變。特此通知。

六、上述變更事宜，敬請於出貨前儘速函知 貴公司負責供應之醫療院所為荷。

衛采製藥股份有限公司
負責人：曾志揚



正本

檔 號：

保存年限：

衛生福利部 函

機關地址：11558 台北市南港區忠孝東路六段488號

傳 真：(02)2653-2071

聯絡人及電話：張曉婷(02)2787-8250

電子郵件信箱：tting@fda.gov.tw

10442

台北市長安東路一段18號9樓

受文者：衛采製藥股份有限公司

發文日期：中華民國110年8月25日

發文字號：衛授食字第1106019641號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：檢還許可證正本及仿單核定本各1份

主旨：貴公司申復許可證「佐能安膜衣錠100毫克（衛署藥製字第057199號）」原料藥來源新增、原料藥(Zonisamide)檢驗規格方法、外觀及成品檢驗規格方法、仿單變更一案，准予變更，並檢還該證，復請查照。

說明：

- 一、復貴公司110年07月07日申請函。
- 二、申請新增項目：原料藥(Zonisamide)來源；新增為：DMF編號：DMF(20)3618。
廠名：ZCL Chemicals Limited。
廠址：Plot No. 3102/B, GIDC Estate, Ankleshwar-393002, Dist.-Bharuch, Gujarat, India。
- 三、申請變更項目：外觀；變更為：白色膜衣錠，一面刻印有E132字樣。
- 四、市售品及庫存品應依藥事法第80條相關規定，自包裝、標籤、仿單核准變更之日起6個月內辦理驗章後，始得販賣。

正本：衛采製藥股份有限公司

副本：

部長陳時中



收文：3591 號

行政院衛生署藥品許可證

GMP G-11564

衛署藥製字第 057199 號

簽審文件號碼：DHY00105719902

中文名稱：佐能安膜衣錠 100 毫克

英文名稱：Zonegran Film-coated Tablets 100 mg

類別：本藥須由醫師處方使用

藥商名稱：衛采製藥股份有限公司

劑型：膜衣錠

製造廠名稱：衛采製藥股份有限公司

包裝種類：2-1000 錠鋁箔盒裝

製造廠地址：台南縣官田鄉二鎮村
工業西路 5 4 號

處方：

Each table contains:

Zonisamide..... 100 mg

成人局部癲癇發作之輔助治療。

適用於下列癲癇發作類型：

- 適應症：
- 1.單純性局部癲癇發作
 - 2.複雜性局部癲癇發作
 - 3.局部癲癇發作續發型之全身性強直-陣攣性發作

前項藥品經本署審核與藥事法之規定相符應發給許可證以資證明

行政院衛生署署長

邱文達

委託	保瑞藥業股份有	核准日期	102-10-29	號
限公司		製造授食字第	1025556243	日部號



發證日期 壹佰零壹 年 伍 月 貳 日
有效日期 壹佰零陸 年 伍 月 貳 日

核准展延至	111 年 05 月 02 日	116 年 05 月 02 日	年 月 日	年 月 日
文號	1056065496	1101499200		

變更事項	核准文號	核准日期	變更事項	核准文號	核准日期
(1)增列外銷國家:菲律賓(Philippines)。 外銷菲律賓英文品名: Zonegran® 100mg Tablet。 外銷菲律賓專用適應症: <u>Partial seizures</u>- simple partial seizures [focal seizure (including Jacksonian type), autonomic seizure, psychomotor seizure]; complex partial seizures [psychomotor seizure, focal seizure]; secondarily generalized tonic-clonic seizures [tonic-clonic seizures (grand mal)]. <u>Generalized seizures</u>- tonic-clonic seizures [tonic -clonic seizure (generalized convulsion, grand mal)]; tonic seizures [generalized convulsion]; atypical absence [petit mal variant]; <u>Combined</u> seizures [combined seizure]. (2)增列外銷國家: 泰國(Thailand). 外銷泰國英文品名: Zonegran Tablets 100 mg. 外鎖泰國專用適應症: Monotherapy in the treatment of partial seizures, with or without secondary generalisation, in adults with newly diagnosed epilepsy. Adjunctive therapy in the treatment of partial seizures, with or without secondary generalisation, in adults, adolescents and children aged 6 years and above. (3)增列外銷國家:印度(India). 外鎖印度英文品名: Zonisamide 100mg Bulk Tablets.			適應症變更 ZONEGRAN 適用於新診斷成人局部癲癇發作之單一藥物治療及成人局部癲癇發作之輔助治療。 ZONEGRAN 適用於下列癲癇發作類型: 局部發作: 1.單純性局部癲癇發作 2.複雜性局部癲癇發作 3.局部癲癇發作續型之全身性強直-陣攣性發作 申請變更項目:外銷印尼專用資料 新增為: 外銷適應症「 Monotherapy in the treatment of partial seizures, with or without secondary generalisation, in adults with newly diagnosed epilepsy. Adjunctive therapy in the treatment of partial seizures in adults with epilepsy.」		
(1)新增外銷國家: 馬來西亞(Malaysia) 外銷馬來西亞英文品名: Zonisamide 100mg Tablets 外銷馬來西亞適應症: Zonegran is indicated as monotherapy in the treatment of partial seizures, with or without secondary generalisation, in adults with newly diagnosed epilepsy; adjunctive therapy in the treatment of partial seizures in adults with epilepsy. (2)新增外銷泰國(Thailand)成品專用包裝 (4)新增外銷專用成品及原料藥檢驗規格及方法(菲律賓、馬來西亞、泰國、印尼)					

DMF Number: DMF(20)3618
成分名: Zonisamide
廠名(址): 印度「ZCL Chemicals Limited」
(Plot No. 3102/B, GIDC Estate, Ankleshwar-393002, Dist.-Bharuch, Gujarat, India)

佐能安® 膜衣錠100毫克

(zonisamide製劑)

Zonegran® 100 mg

Film-coated Tablets

衛署藥製字第057199號

1. 商品名

佐能安®膜衣錠100毫克

2. 定性及定量上的組成

每錠含100毫克的zonisamide。
賦形劑請參閱6.1節。

3. 劑型

白色膜衣錠，一面刻印有“E”₁₃₂字樣。

4. 臨床特色

4.1適應症

ZONEGRAN®適用於新診斷成人局部癲癇發作之單一藥物治療及成人局部癲癇發作之輔助治療。

ZONEGRAN®適用於下列癲癇發作類型：

局部發作：

- 單純性局部癲癇發作
- 複雜性局部癲癇發作
- 局部癲癇發作續發型之全身性強直-陣攣性發作

4.2 用法用量

本藥須由醫師處方使用。
口服投與。

成人

單一藥物治療：

以每日一次服用，起始劑量為每日100mg，以二週為間隔，每次提高每日劑量100mg，至每日維持劑量300mg。若需要更高的劑量，以二週為間隔，每次提高每日劑量100mg，每日最高劑量為500mg。

輔助治療：

起始劑量為每日100 mg。之後以一到二週為間隔逐漸提高劑量至每日200 mg至400 mg，分1至3次服用。每日最高劑量為500mg。

老年人

於老年和年輕之健康志願受試者，zonisamide單次劑量的藥動學參數是相似的。Zonisamide的臨床研究未包含足夠的65歲及以上之受試者人數，無法確定他們的反應是否不同於年輕的受試者。由於老年患者使用zonisamide的資料有限，因此開始治療時應謹慎。通常選擇劑量範圍中較低的部份開始使用，以反映出老年患者在肝、腎、心臟功能減退以及併有其他疾病或藥物頻率升高之情形。醫師處方時也應考慮zonisamide的安全性 (參閱4.8節)。

兒童與青少年

關於兒童與青少年使用zonisamide之安全性與有效性，對照性臨床試驗的數據有限。

腎功能不全的患者

由於腎功能不全的患者使用之資料有限，因此治療時應謹慎，可能需要減慢調高zonisamide劑量的速度。因為zonisamide及其代謝產物由腎臟排除，有急性腎衰竭的患者或觀察到血清肌酸酐 (creatinine) 有臨床上顯著且持續升高時，應停止服用。

腎功能不全的患者，zonisamide單次劑量的腎清除率與肌酸酐清除率呈正相關。於肌酸酐清除率<20 ml/min的患者，zonisamide的血漿AUC增加35%。

肝功能不全的患者

尚未有使用在肝功能不全患者之相關研究，因此不建議有嚴重肝功能不全的患者使用。治療程度至中度肝功能不全的患者應謹慎，可能需要減慢調高zonisamide劑量的速度。

食物的影響

Zonisamide空腹或隨餐服用皆可 (參閱5.2節)。

Zonisamide戒斷現象

與其他抗癲癇藥物 (AEDs) 一樣，癲癇患者突然停用zonisamide可能會使癲癇發作頻率增加或引發癲癇重積狀態 (status epilepticus)。如欲停用zonisamide，應該逐漸減低劑量至停藥。在臨床試驗中是以每隔一週減低100 mg調降劑量，同時調整併用的其他抗癲癇藥物劑量。

4.3 禁忌

對 **zonisamide**、本處方中任何賦形劑或磺胺類藥物 (sulphonamides) 過敏者。

4.4 警語及使用特別注意事項

以**zonisamide**治療曾引發嚴重的皮疹，包括史蒂文生氏-強生症候群 (Stevens-Johnson syndrome)。

對於出現原因不明之皮疹的患者，必須考慮停用**zonisamide**。所有於服用**zonisamide**期間出現皮疹之患者，都必須受到密切的監控，對於併用其它可能引發皮疹之抗癲癇藥物的患者要格外謹慎。本品上市後追蹤資料顯示，自2005年4月至2011年1月，共有 **Stevens-Johnson syndrome** 33例與毒性表皮溶解症 (Toxic Epidermal Necrosis) 18例之確認報告，其發生率被定義為罕見 (rare)。

戒斷性癲癇

按照目前的臨床作業，癲癇患者必須以逐漸減低劑量的方式停用**zonisamide**，以減低戒斷引發癲癇的可能性。輔助情況下使用**zonisamide**控制住癲癇發作後，戒斷併用之抗癲癇藥物以達成**zonisamide**單一治療的數據仍不足，因此戒斷併用之抗癲癇藥物必須謹慎。

自殺意念與行為

接受抗癲癇藥物治療數種適應症的患者曾經有自殺意念與行為之報告。抗癲癇藥物的隨機安慰劑對照試驗之統合分析 (meta-analysis)，也顯示自殺意念與行為的風險小幅增加。此項分析顯示服用**zonisamide**的患者自殺意行 (即自殺意念與行為) 發生率是**0.4%**，而服用安慰劑的患者是**0.2%**。

表1顯示所有接受評估的AEDs 用於各種適應症之自殺絕對與相對風險，包括**zonisamide**的比對數據。

表1：綜合統計分析中抗癲癇藥物用於不同適應症的風險

適應症	每1000名患者發生事件之安慰劑組患者數	每1000名患者發生事件之用藥組患者數	相對風險：用藥組事件發生率/安慰劑組事件發生率	風險差異：每1000名患者用藥增加事件發生之患者數
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
合計	2.4	4.3	1.8	1.9
Zonisamide	2.0	4.0	2.0	2.0

於癲癇臨床試驗中，自殺意念或行為的相對風險高於精神病或其他疾病之臨床試驗，但就癲癇與精神病之適應症來說，絕對風險差異類似。

這種風險的機制不明，現有的資料不排除**zonisamide**會增加自殺風險的可能性。

因此應監測患者有無自殺意念或行為之徵兆，並考慮給予適當治療。應告知患者及其照顧者萬一出現自殺意念或行為之徵兆應就醫。

磺胺類相關反應

Zonisamide是**benzisoxazole**衍生物，含有磺胺基 (sulphonamide)。與含磺胺基的藥物有關之嚴重免疫不良反應包括皮疹、過敏反應及重大血液障礙，包括再生不良性貧血。

曾經有顆粒性白血球缺乏、血小板減少、白血球減少、再生不良性貧血、全血球減少及白血球增生之病例報告。沒有足夠資料以評估劑量和治療持續時間與這些事件之間的關係 (如果有關的話)。

急性近視及次發性隅角閉鎖型青光眼

接受**zonisamide**治療的病人曾通報發生與次發性隅角閉鎖型青光眼相關之急性近視病徵。症狀包括急性發生的視力降低和/或眼痛。此症狀可能與上睫狀體滲液造成之水晶體及虹膜前端異位有關，並伴隨次發性隅角閉鎖型青光眼。症狀通常發生於開始治療的一個月內。處置包括經醫師評估後盡快停用**zonisamide**，以及採取適當措施以降低眼內壓。

腎結石

腎結石曾經發生在接受**zonisamide**治療的患者。有腎結石危險因子之患者，包括曾經形成結石、有腎結石的家族史及高尿酸症，應慎用**zonisamide**。此種患者形成腎結石及相關症狀與徵候如腎絞痛、腎臟痛或腰部疼痛的風險可能增加。此外，使用其他與腎結石形成有關之藥物的患者，腎結石的風險也可能增加。增加液體攝取及尿液排出有助於減少結石形成之風

險，特別是有促發危險因子的人。

代謝性酸中毒

高氯血性代謝性酸中毒 (**hyperchloremic, non-anion gap, metabolic acidosis**，即血清中重碳酸鹽濃度低於正常參考範圍，而無慢性呼吸性鹼中毒) 與**zonisamide**治療有關。此種代謝性酸中毒是由於**zonisamide**對碳酸脫水酶 (**carbonic anhydrase**) 的抑制作用導致腎臟流失重碳酸鹽所引起。此種電解質不平衡的現象曾在**zonisamide**之安慰劑對照試驗和上市後使用期間觀察到。一般而言，**zonisamide**引起的代謝性酸中毒發生在治療初期，然而此種病例也可能在治療期的任何時間發生。重碳酸鹽濃度減低通常是輕度至中度 (成人每日**300 mg**劑量平均降低約**3.5 mEq/L**)，鮮少患者經歷到更嚴重的降低。促發酸中毒的狀況或治療 (例如腎臟病、嚴重呼吸疾患、癲癇重積狀態、腹瀉、手術、生酮飲食 (**ketogenic diet**) 或藥物) 與**zonisamide**降低重碳酸鹽濃度的影響可能有加成作用。

Zonisamide引起代謝性酸中毒的風險在較年輕的患者身上較為常見且嚴重。

若觀察到代謝性酸中毒的徵候、症狀或疑似代謝性酸中毒或有酸中毒風險者，建議測量血清中重碳酸鹽濃度。倘若發生或持續有代謝性酸中毒，應考慮減低劑量或停用**zonisamide** (以漸進方式停藥)，因為可能發生骨質缺乏 (**osteopenia**)。儘管有持續性酸中毒，倘若決定繼續使用**zonisamide**，則應考慮鹼治療 (**alkali treatment**)。

中暑

曾經有排汗減少與體溫升高的病例報告，主要是小兒科患者。有些病例被診斷為中暑，需要住院治療。大多數報告發生於溫暖的氣候。必須警告患者或照顧者注意補充水分，並且避免暴露於高溫環境下。當**zonisamide**與其他促使患者發生熱相關異常之藥物併用時應謹慎，包括碳酸脫水酶抑制劑及具有抗膽鹼活性的藥物。

服用**zonisamide**的患者若有胰臟炎的徵候與症狀，應監測其胰臟脂酶和澱粉酶濃度。若很明顯為胰臟炎，又沒有其他明顯原因，則建議停用**zonisamide**並給予適當的治療。

CPK升高

服用**zonisamide**的患者若發生嚴重肌肉疼痛及/或無力，不論有沒有發燒，都應評估肌肉損傷標記，包括血清肌酸磷酸激酶 (**CPK**) 與丁醛縮酶 (**aldolase**) 濃度。如果濃度升高而無其他明顯原因 (例如外傷、癲癇大發作等)，則應考慮停用**zonisamide**，並給予適當的治療。

有生育能力之婦女

有生育能力的婦女於接受**zonisamide**治療期間直到停藥後一個月必須使用適當的避孕方法 (參閱4.6節)。使用**zonisamide**治療患者時，醫師必須設法確保患者採用適當的避孕方法，並根據患者個別臨床狀況評估口服避孕藥或口服避孕藥成分之劑量是否適當，以作出臨床判斷。

臨床試驗中，體重少於**40**公斤的患者資料有限。因此，治療時應謹慎。

4.5 藥物交互作用與其他形式的交互作用

Zonisamide對細胞色素**P450 (CYP450)** 酵素之影響

使用人類肝臟微粒體之體外試驗顯示，當**zonisamide**的濃度約為臨床上未結合態血清濃度2倍或2倍以上時，對細胞色素**P450**異型酵素**1A2**、**2A6**、**2B6**、**2C8**、**2C9**、**2C19**、**2D6**、**2E1**或**3A4**沒有或少有 (<25%) 抑制作用。因此預期**zonisamide**不會影響其他經由細胞色素**P450**介導機制代謝之藥物的藥動學，如經體內試驗證實之**carbamazepine**、**phenytoin**、**ethinylestradiol**和**desipramine**。

Zonisamide影響其他藥物的可能性

抗癲癇藥

於癲癇患者穩定狀態投與**zonisamide**，對**carbamazepine**、**lamotrigine**、**phenytoin**或**sodium valproate**的藥動學無臨床上相關的影響。

口服避孕藥

以健康受試者為對象進行之臨床試驗，穩定狀態投與**zonisamide**不會影響複方口服避孕藥中**ethinylestradiol**或**norethisterone**的血清濃度。

P-gp受質

體外試驗顯示**zonisamide**為**P-gp (MDR1)** 之弱效抑制劑，IC₅₀是267 μmol/L，理論上**zonisamide**可能會影響為**P-gp**受質之藥物的藥動學。對於正在接受為**P-gp**受質之藥物 (如**digoxin**、**quinidine**) 治療的患者，開始或停止**zonisamide**治療或改變**zonisamide**的劑量時應謹慎。

影響**zonisamide**的潛在藥物交互作用

於臨床試驗中，同時投與**lamotrigine**對**zonisamide**的藥動學沒有明顯的影響。**Zonisamide**與其他可能會導致尿路結石之藥物併用可能會增加腎結石形成的風險，應避免與此類藥物併用。**Zonisamide**有一部分被**CYP3A4**代謝，亦會被**N－乙酰轉移酵素 (N-acetyl-transferases)** 代謝，以及與葡萄糖醛酸 (**glucuronic acid**) 行接合反應，所以能誘導或抑制這些酵素之物質可能會影響**zonisamide**的藥動學：

- 酵素誘導：正在接受**CYP3A4**誘導劑，如**phenytoin**、**carbamazepine**及**phenobarbitone**治療的癲癇患者，其**zonisamide**的血中濃度較低。將**zonisamide**加入既有治療時，這些效應未必具有臨床意義；然而併用之**CYP3A4**誘導性抗癲癇藥或其他藥物若被停用、調整劑量或新增，**zonisamide**的濃度也許會改變，因此可能需要調整**zonisamide**的劑量。**Rifampicin**是強效**CYP3A4**誘導劑。如需同時投藥，應密切監測患者，並視需要調整**zonisamide**及其他**CYP3A4**受質之劑量。

- **CYP3A4**抑制：根據臨床數據，已知的特異或非特異性**CYP3A4**抑制劑似乎對**zonisamide**的藥動學曝露量參數無臨床上顯著的影響。於健康受試者中，穩定狀態投與**ketoconazole (400 mg/天)** 或**cimetidine (1200 mg/天)** 對**zonisamide**單次劑量之藥動學無臨床上顯著的影響；因此，與已知的**CYP3A4**抑制劑併用時，無須調整**zonisamide**的劑量。

碳酸脫水酶抑制劑

Zonisamide須謹慎使用於併用其他碳酸脫水酶抑制劑 (**carbonic anhydrase inhibitor**) 類的藥物如**topiramate**及**acetazolamide**之患者，因為可能增加酸中毒嚴重度及腎結石風險。

4.6 懷孕與授乳

懷孕期間不得使用**zonisamide**，除非明顯需要且惟有潛在效益大於對胎兒的潛在危險時，方可於懷孕期間使用。對於計畫懷孕的患者，必須審視抗癲癇治療的需求。如果投與**zonisamide**，應謹慎監測。

應告知有生育能力的婦女於接受**zonisamide**治療期間直到停藥後一個月須避孕。

應告知有生育能力的婦女接受**zonisamide**治療對胎兒的潛在影響，並在開始治療前與患者討論風險與效益。使用抗癲癇治療的母親後代會有增加2至3個出生缺陷的風險。最常被報告的是唇裂、心血管畸形以及神經管缺陷。多種抗癲癇藥物治療比單一藥物治療可能有較高的風險。不可突然停止抗癲癇藥物治療，因為可能造成劇烈發作而導致對母親及小孩產生嚴重的後果。

關於孕婦使用**zonisamide**並未有足夠的數據。動物試驗顯示有生殖毒性 (參閱5.3節)。

Zonisamide會分泌到人類乳汁中，乳汁中的濃度與母體血漿濃度近似。必須決定停止授乳或停止/避免**zonisamide**治療。由於**zonisamide**會長期滯留在體內，必須等到完成**zonisamide**治療後一個月方可重新開始授乳。

4.7 對駕駛與操作機器能力之影響

有些患者可能會感到昏昏欲睡或難以集中注意力，特別是在治療初期或增加劑量後。必須告知患者，從事需要高度警覺性的活動時應謹慎 (例如駕駛或操作機器)。

4.8 不良反應

已有超過**1,200**人於臨床試驗中使用**zonisamide**，其中**400**多人接受**zonisamide**至少一年。此外，**1989**年後在日本及**2000**年後在美國，已有廣泛使用**zonisamide**的經驗。在輔助治療之對照性臨床試驗中最常見的不良反應是嗜睡、頭暈及厭食。從臨床試驗和上市後監視得到之**zonisamide**相關不良反應列

於下表*。發生率依照下列定義分類：	
很常見	≥1/10
常見	≥1/100 <1/10
少見	≥1/1,000 <1/100
罕見	≥1/10,000 <1/1,000
非常罕見	<1/10,000 包括零星的報告

表2：於輔助治療之臨床試驗和上市後監視得到之zonisamide相關不良反應

器官系統分類 (MedDRA譯碼)	很常見	常見	少見	非常罕見
感染和寄生蟲感染			肺炎 尿道感染	
血液及淋巴系統異常		瘀斑		顆粒性白血球缺乏 再生不良性貧血 白血球增加 白血球減少 淋巴病變 全血性貧血 血小板減少
免疫系統異常		過敏反應		藥物引發之過敏 藥物疹併嗜伊紅血球增加及系統性症狀
代謝及營養方面異常	厭食		血鉀低下	代謝性酸中毒 腎小管酸中毒
精神方面異常	激動 易怒 混淆狀態 憂鬱	情緒不穩定 焦慮 失眠 精神性疾患	發怒 攻擊行為 自殺意念 企圖自殺	幻覺
神經系統異常	運動失調 頭暈 記憶力減退 嗜睡	智能遲鈍 注意力障礙 眼球震顫 感覺異常 語言障礙 震顫	痙攣	失憶 昏迷 大發作 肌無力症候群 抗精神藥物惡性症候群 (Neuroleptic malignant Syndrome) 癲癇重積狀態
眼睛視力方面異常	複視			隅角閉鎖型青光眼 近視
呼吸道、胸部、橫膈異常				呼吸困難 吸入性肺炎 呼吸系統異常 過敏性肺炎
胃腸消化系統異常		腹痛 便秘 腹瀉 消化不良 噁心	嘔吐	胰臟炎
肝膽系統異常			膽囊炎 膽石症	肝細胞損傷
皮膚及皮下組織異常		皮疹 搔癢症 禿髮		缺汗症 多形性紅斑 史蒂文生氏-強生症候群 毒性表皮溶解症
骨骼肌肉和結締組織異常				橫紋肌溶解
腎臟及泌尿系統異常		腎結石	尿路結石	腎水腫 腎衰竭 尿液異常
全身性的障礙及投藥部位狀況		倦怠 類流感 體溫過高 周邊水腫		
臨床檢查	重碳酸鹽 濃度降低	體重減輕		血中肌酸磷酸激酶升高 血中肌酸酐升高 血中尿素升高 肝功能檢查異常
損傷、中毒和因醫療處置造成的併發症				中暑

此外，曾有投與zonisamide後癲癇猝死(Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients, SUDEP)之病例。

表3：比較zonisamide與持續性carbamazepine之隨機對照單一治療試驗中得到的不良反應

器官系統分類 (MedDRA譯碼*)	很常見	常見	少見
感染和寄生蟲感染			尿道感染 肺炎
血液及淋巴系統異常			白血球減少 血小板減少
代謝及營養方面異常		食慾減退	血鉀低下
精神方面異常		激動 憂鬱 失眠 情緒波動 焦慮	混淆狀態 急性精神病 攻擊行為 自殺意念 幻覺
神經系統異常		運動失調 頭暈 記憶力減退 嗜睡 智能遲鈍 注意力障礙 感覺異常	眼球震顫 語言障礙 震顫 痙攣
眼睛視力方面異常		複視	
呼吸道、胸部、橫膈異常			呼吸系統異常
胃腸消化系統異常		便秘 腹瀉 消化不良 噁心 嘔吐	腹痛
肝膽系統異常			急性膽囊炎
皮膚及皮下組織異常		皮疹	搔癢症 瘀斑
全身性的障礙及投藥部位狀況		倦怠 體溫過高 過敏	
臨床檢查	重碳酸鹽濃度降低	體重減輕 血中肌酸磷酸激酶升高 丙胺酸轉胺酶升高 天門冬胺酸轉胺酶升高	尿液檢查異常

***MedDRA版本13.1**

特殊族群之額外資訊

95位老年人之綜合分析 (**pooled analysis**) 安全性資料顯示，周邊水腫及搔癢症之報告頻率較成人族群高。上市後資料顯示**65**歲或以上之患者較一般族群對於下列事件有較高的報告頻率：史蒂文生氏-強生症候群及藥物引發之過敏。

4.9 過量

有成人與小兒患者意外或蓄意服藥過量之病例。有些過量病例沒有症狀，特別是迅速催吐或洗胃者。在其他病例，服藥過量之後會出現症狀，例如嗜睡、噁心、胃炎、眼球震顫、肌陣攣、昏迷、心搏徐緩、腎功能減退、低血壓及呼吸抑制。有一名患者服用過量的**zonisamide**和**clonazepam**後約**31**小時測得非常高之**zonisamide**血漿濃度 (**100.1 µg/mL**)，這名患者昏迷不醒且有呼吸抑制症狀，但五天後患者清醒，且無後遺症。

治療

Zonisamide過量沒有特定解毒劑。如疑似服藥過量，可藉由催吐或洗胃以排空胃部，同時注意保護呼吸道。需要一般支持性照護，包括頻繁的監測生命徵象與密切的觀察。**Zonisamide**之半衰期很長，所以它的作用可能會持續。雖未對過量之治療進行正式研究，然而血液透析可使腎功能減退的患者血漿中之**zonisamide**濃度降低，如果臨床上需要，可被視為過量時的治療。

5. 藥理學性質

Zonisamide是苯并異噁唑 (benzisoxazole) 衍生物，為一抗癲癇藥物，在體外具有微弱的碳酸脫水酶抑制活性。它的化學結構與其他抗癲癇劑不相似。

5.1 藥效學性質

成人局部癲癇之單一藥物治療

Zonisamide單一藥物治療的療效曾在一個雙盲、平行組別、與carbamazepine prolonged release (PR) 比較不劣性試驗被證實，該試驗收納583位成人新診斷局部癲癇併有或不併有續發型全身性強直-陣攣性發作。受試者隨機分配至Carbamazepine或Zonisamide治療，治療期視反應至最長24個月。受試者先經劑量調整至初始目標劑量Carbamazepine 600 mg或Zonisamide 300 mg。如受試者發生癲癇則其劑量會上調至下一個目標劑量Carbamazepine 800 mg或Zonisamide 400 mg。如仍有癲癇發生則其劑量會再上調至最高目標劑量Carbamazepine 1200 mg或Zonisamide 500 mg。無癲癇發作達26週的受試者則會維持其目標劑量再繼續治療26週。主要療效結果如下表：

表4：單一藥物治療試驗310之療效

	Zonisamide	Carbamazepine		
n (ITT族群)	281	300		
6個月無癲癇發作			Diff	CI _{95%}
PP族群 *	79.4%	83.7%	-4.5%	-12.2% ; 3.1%
ITT族群	69.4%	74.7%	-6.1%	-13.6% ; 1.4%
≤ 4次癲癇發作在3個月的基期	71.7%	75.7%	-4.0%	-11.7% ; 3.7%
> 4次癲癇發作在3個月的基期	52.9%	68.9%	-15.9%	-37.5% ; 5.6%
12個月無癲癇發作				
PP族群	67.6%	74.7%	-7.9%	- 17.2% ; 1.5%
ITT族群	55.9%	62.3%	-7.7%	- 16.1% ; 0.7%
≤ 4次癲癇發作在3個月的基期	57.4%	64.7%	-7.2%	-15.7% ; 1.3%
> 4次癲癇發作在3個月的基期	44.1%	48.9%	-4.8%	-26.9% ; 17.4%
癲癇類型 (6個月無癲癇發作-PP族群)				
所有局部	76.4%	86.0%	-9.6%	-19.2% ; 0.0%
單純性局部	72.3%	75.0%	-2.7%	-20.0% ; 14.7%
複雜性局部	76.9%	93.0%	-16.1%	-26.3% ; -5.9%
所有全身性強直-陣攣性	78.9%	81.6%	-2.8%	-11.5% ; 6.0%
續發型強直-陣攣性	77.4%	80.0%	-2.6%	-12.4% ; 7.1%
全身性強直-陣攣性	85.7%	92.0%	-6.3%	-23.1% ; 10.5%

PP = Per Protocol Population; ITT = Intent To Treat Population

* 主要療效指標

Zonisamide的療效曾在4個長達24週、每天投藥一次或二次之雙盲安慰劑對照試驗被證實。這些研究顯示，局部發作頻率減少之中位數與zonisamide的劑量相關，每天300-500 mg的劑量具有持續的療效。

以幾種誘發性或先天性癲癇發作之動物為對象，用各種形態評估zonisamide的抗癲癇活性，於這些實驗形態都證明zonisamide廣泛的抗癲癇活性。Zonisamide防止最大電擊休克發作 (maximal electroshock seizures)，並限制癲癇發作的傳遞，包括從皮質傳遞到皮質下的構造，以及抑制癲癇病灶活性。不同於phenytoin和carbamazepine，zonisamide優先作用在起源於大腦皮質的癲癇發作。

Zonisamide抗癲癇作用的確實機制尚未完全明瞭，但似乎作用在電壓敏感性鈉離子和鈣離子通道，進而中止神經元的同步放電，減少癲癇發作放電的傳遞，中止後續的癲癇活性。Zonisamide對GABA介導之神經元抑制作用也有調節效應。

藥動-藥效學關係

Zonisamide降低28天平均癲癇發作頻率，且與zonisamide平均濃度呈線性關係 (log-linear)。Zonisamide曝露量-反應關係 (exposure-response relationship) 於年齡範圍18-77歲皆相同，且併服其他抗癲癇藥物不會影響zonisamide曝露量-反應關係。反應率隨著zonisamide平均濃度增加。年齡、體重或併服其他抗癲癇藥物對反應率無顯著影響。發作頻率基數對反應率有統計學上顯著影響，但根據典型患者之預期反應率，此影響很小。

5.2 藥動學性質

吸收

Zonisamide口服後幾乎完全吸收，一般在給藥後2-5小時內達到最高血清或血漿濃度。首渡代謝 (first pass metabolism) 之影響被認為微不足道。絕對生體可用率估計約100%。口服生體可用率不受食物影響，雖然最高血漿與血清濃度可能會延後達到。投與100-800 mg劑量範圍內之單次劑量後，及投與每天100-400 mg劑量範圍內之多次劑量後，zonisamide的AUC和C_{max}值之增加幾乎成線性。穩定狀態在13天內達到。Zonisamide與紅血球可飽和之結合作用可能會影響穩定狀態的濃度，使相對於單次給藥蓄積之程度些微高出預估。

線性/非線性

於小兒局部癲癇之雙盲對照試驗中，zonisamide曝露量隨著時間增加，約8週後達穩定狀態。比較相同劑量，體重較高之患者其穩定狀態血漿濃度較低，但此影響微乎其微。校正體重之影響後，年齡 (大於12歲) 及性別對癲癇患者於穩定狀態之zonisamide曝露量無顯著影響。與其他抗癲癇藥物包括CYP3A4誘導劑併用時毋須調整劑量。

分佈

Zonisamide約有40-50% 與人類血漿蛋白結合，體外試驗顯示不同抗癲癇藥物存在時 (如phenytoin、phenobarbitone、carbamazepine及sodium valproate)，其蛋白質結合率不受影響。Zonisamide之成人擬似分佈體積約1.1-1.7 L/kg，顯示其廣泛分佈到組織中。紅血球/血漿比值於低濃度時大約是15，於較高濃度時大約是3。

代謝

Zonisamide主要經由原藥benzisoxazole環被CYP3A4還原裂解而形成2-sulphamoylacetylphenol (SMAP)，以及N-乙醯化進行代謝。原藥和SMAP尚能與葡萄糖醛酸結合。這種代謝產物血漿裡檢測不到，沒有抗癲癇活性。Zonisamide不會誘發本身的代謝。

排除

口服投與後，zonisamide之穩定狀態擬似清除率約0.70 L/h，無CYP3A4誘導劑存在時未相排除半衰期約60小時。排除半衰期與劑量無關，也不受重複投藥之影響。血清或血漿濃度於給藥間隔的波動很小 (<30%)。Zonisamide的代謝產物 and 原藥主要經由尿液排除。原型zonisamide的腎清除率相對較低 (約3.5 mL/min)，約有15-30%的劑量以原型排除。

特殊族群

於腎功能不全之受試者，zonisamide單次劑量的腎清除率與肌酸酐清除率呈正相關。於肌酸酐清除率< 20 mL/min之受試者，zonisamide的AUC增加35% (參閱4.2節)。

於肝功能不全之患者：Zonisamide的藥動學尚未以肝功能不全的患者進行適當的研究。

老年人：Zonisamide的藥動學於年輕人 (21-40歲) 和老年人 (65-75歲) 並無臨床上顯著的差異。

青少年：無小於18歲孩童或青少年使用zonisamide之藥物動力學資料。

5.3 臨床前安全資料

以狗為對象，在zonisamide曝露量與臨床用量相似時，觀察到肝臟變化之現象 (肝臟擴大，變成深棕色，輕度肝細胞擴大伴隨細胞質裡有同心板層體 (concentric lamellar bodies) 及細胞質內空泡化 (cytoplasmic vacuolation) 與代謝增加有關。於臨床試驗則並未發現。Zonisamide沒有基因毒性，也沒有致癌性。於動物器官形成期間投與zonisamide，當zonisamide劑量和母體血漿濃度等於或低於人類治療濃度時，對小鼠、大鼠和狗有致畸性，對猴子有胚胎致死性。

6. 藥劑學性質

6.1 賦形劑

Lactose, low substituted hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose, microcrystalline cellulose, magnesium stearate, light anhydrous sillicic acid, hydroxypropylmethylcellulose, titanium oxide, macrogol 6000, Talc.

6.2 配伍禁忌

目前無已知的配伍禁忌。

6.3 架貯期

三年。

6.4 貯存上注意事項

30℃以下儲存。

6.5 包裝容器

2~1,000錠鋁箔盒裝。

6.6 使用與處理說明

無特殊要求。

	製造廠：保瑞藥業股份有限公司
	台南市官田區工業西路54號
	委託者：衛采製藥股份有限公司
	台北市中山區長安東路一段18號9樓

製訂版本日期：2021年5月28日

(1) 依據**Zonisamide-CCDS-07**
(2) “**4.8 不良反應**”之表格及”**5.1 藥效學性質**”之成人局部癲癇之單一藥物治療：依**SmPC (Oct 18, 2013)**