

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：余小姐

聯絡電話：02-25700064 分機：23607

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07月11日

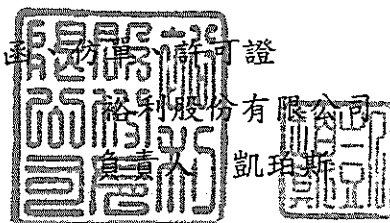
發文字號：112 裕字-第001165號

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「LAMICTAL TABLETS 50MG (樂命達錠50毫克)」(衛署藥輸字第020509號)，製造廠名稱及地址、藥商地址、產品包裝及仿單等變更，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「LAMICTAL TABLETS 50MG (樂命達錠50毫克)」(衛署藥輸字第020509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7ETR起製造廠名稱及地址、產品包裝及仿單變更，相關說明如下：
 1. 原核准成品製造廠名稱及地址為：
Glaxosmithkline Pharmaceuticals S.A.(UL.Grunwaldzka
189,60-322,Poznan,Poland)
變更核准成品製造廠及地址為：
Delpharm Poznan Spolka Akcyjna(UL. GRUNWALDZKA 189, 60-322
POZNAN, POLAND)
 2. 藥商地址由「台北市忠孝西路一段66號24樓」更新為「台北市忠孝西路一段66號23樓」。
 3. 商標說明及年份更新為2022年。
- 三、因應上述之成品製造廠名稱、地址及藥商地址變更，其外盒及仿單一併更新為新廠名、廠址及新藥商地址。
- 四、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(變更對照表)、衛生福利部核准函、仿單許可證





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：張恭銘 0963316767
電子郵件信箱：kenny.x.chang@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 07 月 05 日
發文字號：GSK 112084 號

主旨：通知本公司藥品衛署藥輸字第020509號「樂命達錠50毫克/LAMICTAL TABLETS 50MG」製造廠名稱暨外盒、鋁箔、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、製造廠名稱、地址變更：

原核准成品製造廠名稱、地址為：

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A. (Ul. Grunwaldzka 189,
60-322, Poznan, Poland)

變更核准成品製造廠名稱、地址為：

**Delpharm Poznan Spółka Akcyjna (ul. Grunwaldzka 189,
60-322, Poznań, Poland)**

二、藥商地址樓層由24樓變更為23樓、商標說明及年分更新為2022年。



三、因應上述之成品製造廠名稱、藥商地址變更，其外盒、仿單一併更新為新廠名、新藥商地址，請見下述之變更前後對照表：

外盒

變更前：

正面

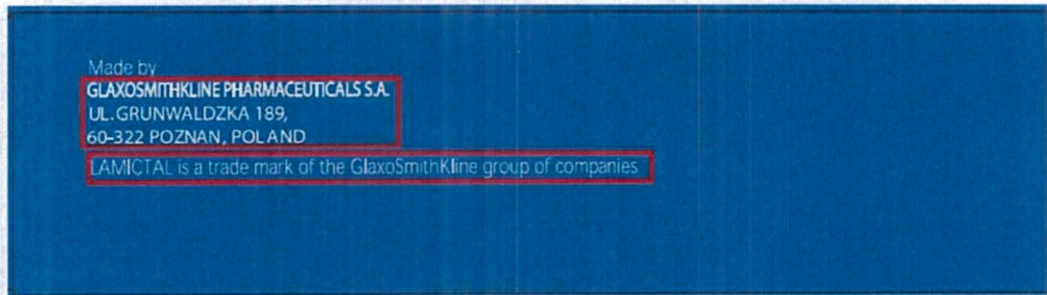


背面





側面



變更後:

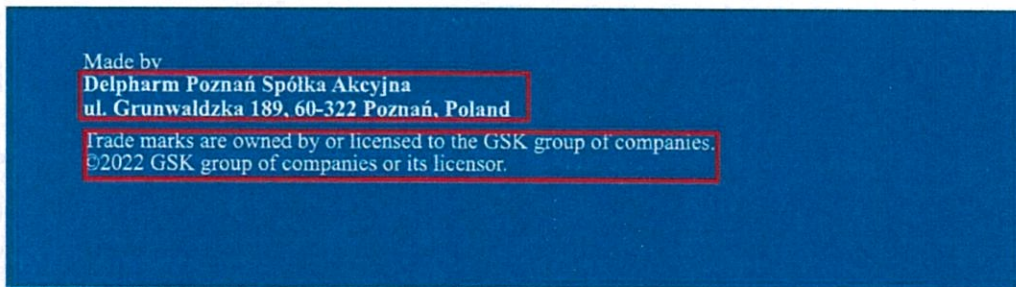
正面



背面



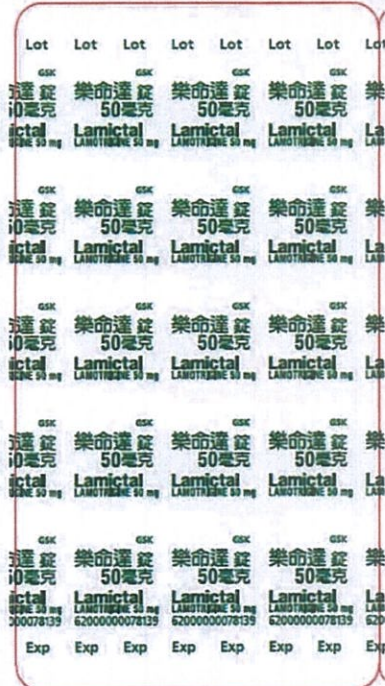
側面





鋁箔

移除商標符號及local component code，變更後為:



仿單

變更前:

製造廠 : GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.
廠 址 : Ul. Grunwaldzka 189, 60-322 Poznan, Poland
藥 商 : 荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司
地 址 : 台北市忠孝西路一段66號24樓

Trade marks are owned by or licensed to the GSK group of companies.
©2021 GSK group of companies or its licensor

變更後:

製造廠 : Delpharm Poznań Spółka Akcyjna
廠 址 : ul. Grunwaldzka 189, 60-322 Poznań, Poland
藥 商 : 荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司
地 址 : 台北市忠孝西路一段66號23樓

Trade marks are owned by or licensed to the GSK group of companies.
©2022 GSK group of companies or its licensor



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。

荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司

負責人：余慧明



第 6 / 6 頁

GlaxoSmithKline Far East B.V. Taiwan Branch

24F, No. 66, Sec 1, Zhong Xiao W. Rd., Taipei 100, Taiwan
Tel: 886-2-23818866 Fax: 886-2-23120838

衛生福利部 函

地址：115204 臺北市南港區忠孝東路六段
488號

聯絡人：林中煒

聯絡電話：(02)2787-8253

傳真：(02)2653-2072

電子郵件：jwlin@fda.gov.tw

受文者：荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司

發文日期：中華民國111年11月14日

發文字號：衛授食字第1119051296號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：

主旨：有關貴公司申請「適尿通軟膠囊0.5毫克」（衛署藥輸字第
023952號）等6張藥品許可證之成品製造廠地址變更一案
（案號：1119051296），本部同意，請查照。

說明：

一、復貴公司111年9月23日葛蘭素史克藥規字(111)第 492 號
藥品變更登記申請書。

二、核准變更項目：成品製造廠地址變更為「ul.
Grunwaldzka 189, 60-322, Poznan, Poland」。

三、核准變更許可證如下：

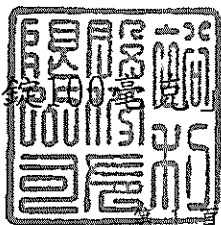
（一）「適尿通軟膠囊0.5毫克」（衛署藥輸字第023952號）。

（二）「英明格速溶錠50毫克」（衛署藥輸字第024380號）。

四、另，以下4張藥品許可證之原核定成品製造廠地址與本案相
符，毋須辦理變更：

（一）「樂命達可溶咀嚼錠5毫克」（衛署藥輸字第021093
號）。

（二）「樂命達錠」（衛署藥輸字第020510號）。



(三)「樂命達錠50毫克」(衛署藥輸字第020509號)。

(四)「克憂果膜衣錠20毫克」(衛署藥輸字第021536號)。

正本：荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司

副本：電 2022/11/14 文
交 17:58 換 章



衛生福利部 函

地址：115204 臺北市南港區忠孝東路六段
488號

聯絡人：劉思岑

聯絡電話：(02)2787-7681

傳真：(02)2653-2071

電子郵件：scliu880@fda.gov.tw

受文者：荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司

發文日期：中華民國111年11月14日

發文字號：衛授食字第1119051293號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：

主旨：有關貴公司申請「適尿通軟膠囊0.5毫克」（衛署藥輸字第023952號）等6張藥品許可證製造廠名稱變更一案（案號：1119051293），本部同意，請查照。

說明：

一、復貴公司111年9月23日葛蘭素史克藥規字(111)第490號藥品變更登記申請書。

二、核准變更事項：製造廠「GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.」名稱，變更為「Delpharm Poznan Spolka Akcyjna」。

三、核准變更許可證如下：（共6張）

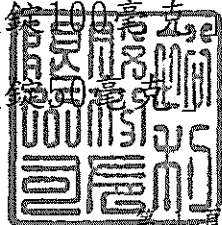
（一）「適尿通軟膠囊0.5毫克」（衛署藥輸字第023952號）。

（二）「英明格速溶錠50毫克」（衛署藥輸字第024380號）。

（三）「樂命達可溶咀嚼錠5毫克」（衛署藥輸字第021093號）。

（四）「樂命達錠100毫克」（衛署藥輸字第020510號）。

（五）「樂命達錠50毫克」（衛署藥輸字第020509號）。



(六)「克憂果膜衣錠20毫克」(衛署藥輸字第021536號)。

正本：荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司

副本：電 2072/114
交 17:56:34 換 章



裝

訂

線



樂命達錠 50 毫克

樂命達錠 100 毫克

本藥須由醫師處方使用

衛署藥輸字第 020509 號

衛署藥輸字第 020510 號

LAMICTAL Tablets 50 mg

LAMICTAL Tablets 100 mg

Lamotrigine(Lamictal)療法可能引起皮膚副作用，通常在開始治療的8週內出現。大多數皮膚疹都很輕微且具有自限性，但也有發生嚴重需住院治療並停止使用本藥的報導，包括致命性危險之皮膚疹如 Stevens-Johnson 徵候群(SJS)及毒性表皮壞死性溶解(TEN)(參閱不良反應)。但也有個案發生在延長治療時，例如6個月之後，因此治療期之皮膚疹發生風險不能依賴早期皮膚疹之出現推論。在給予推薦劑量Lamictal的試驗中，成人發生嚴重皮膚疹的比率在癲癇病人約為1/500，其中約有一半(1/1000)被報告是SJS。

在以雙盲性疾患的病人為對象的臨床試驗中，發生嚴重皮膚疹的機率接近1/1000。兒童發生皮膚疹的危險性比成人更高。研究資料指出，兒童癲癇病人因皮膚疹住院治療的比率約為1/300至1/100。

兒童的皮膚疹早期表現可能被誤診為感染。病童若在開始Lamictal治療的8週內，出現皮膚疹及發熱的症狀，醫師應考慮藥物反應的可能性。

定性與定量組成

50 毫克錠劑/100 毫克錠劑

臨床資訊

【適應症】

癲癇(泛發性強直陣攣性發作及簡單性或複雜性局部發作)成人與12歲以上兒童之單劑用藥治療；成人與2歲以上兒童之輔助性治療。

成人與2歲以上兒童 Lennox-Gastaut Syndrome 微候群癲癇發作之輔助治療。

處於明顯鬱期之雙極性疾患併發症狀之治療，有明顯鬱期或躁-躁期循環之雙極性疾患之情感症狀之預防。

【劑量與用法】

劑型：錠劑

Lamictal 錠劑應整粒吞服，不可咀嚼或壓碎。

考量兒童發生皮膚疹的危險性比成人高，且高起始劑量及超過建議劑量的

Lamictal 的劑量提升可能引起嚴重的皮膚疹(參閱警語及注意事項)。如果計算出的兒童每日劑量低於2.5毫克，原則上不建議使用Lamictal。原則上不建議投予部分劑量的可溶咀嚼錠。

若計算出的劑量無法分成數個較低劑量的錠劑，例如使用於兒童或是肝損傷病人，原則上給予的劑量則是最接近較低效力的整錠劑數。

再開始的治療

無論因任何原因中止Lamictal治療的病人，再次使用本藥時，開處方者須評估是否需要提升至維持劑量，因為高起始劑量及超過建議劑量的Lamictal的劑量

提升可能引起嚴重的皮膚疹(參閱警語及注意事項)。當停藥的時間愈久，提升至維持劑量就必須更慎重的考量。當停藥時間超過5個半月(參閱藥物動力學)，Lamictal就必需根據適當的進度或提升至維持劑量。

除非使用本藥的利益明顯的大於可能的風險，否則建議曾因皮膚疹停用本藥的病人，不要再使用本藥。

※戒斷

當併用的其他抗癲癇藥物被停掉而採Lamictal單獨治療，或在包含Lamictal的治療中加入其他抗癲癇藥物時，應考量對lamotrigine藥物動力學的影響。(參閱藥物交互作用)

單一療法劑量

- 成人及青少年(12歲以上)(見表一)：

初劑量為25 mg，每日一次，持續二週；接著改為50 mg，每日一次，持續二週。隨後增加劑量，每1-2週最多增加50-100 mg，以達到預期的療效。一般維持劑量為每日100-200 mg，每日一次或分兩次服用。有些病人需要500 mg/日的劑量，才能達到理想的反應。

- 2-12歲兒童：

沒有適當的研究提供足夠充分的證據去定義12歲以下兒童單獨使用本藥。

癲癇已使用其他藥物時再增用本藥之劑量

- 成人及青少年(12歲以上)(見表一)：

正在服用valproate的病人，不論有無併服其他抗癲癇藥(AED)，Lamictal的初劑量為每隔天服用25 mg，持續二週；接著每日服用25 mg，持續二週。隨後每1-2週最多增加25-50 mg，以達到適當的反應。一般維持劑量為100-200 mg/日，每日一次或分兩次服用，以達適當的療效。

服用抗癲癇藥或其他會誘導lamotrigine 羧基化藥物(參閱藥物交互作用)的病人，不論有無併服其他抗癲癇藥(除了valproate以外)，Lamictal的初劑量為50 mg，每日一次，持續二週；接著每日100 mg，分兩次服用，持續二週。

隨後每1-2週最多增加100 mg，以達到適當的療效。一般維持劑量為每日200-400 mg，分兩次服用。

有些病人需要700 mg/日的劑量，才能達到預期的療效。

服用其它不會顯著抑制或誘導lamotrigine 羧基化藥物的病人(參閱藥物交互作用)，Lamictal的初劑量為每天一次服用25 mg，持續二週；接著每日一次服用50 mg，持續二週。隨後每1-2週最多增加50-100 mg，直到達到最佳的反應。一般達到最佳反應的維持劑量為100-200 mg/日，一次或分兩次服用。

表一：推薦使用於成人及12歲以上之青少年的癲癇治療方法

治療方法	週數 1-2	週數 3-4	維持劑量
單一藥物治療	25 mg (每日一次)	50 mg (每日一次)	100-200 mg (每日一次 或分兩次服用)，每一 週增加50-100 mg，以達到維持劑 量。

已使用 Valproate 或其他併用藥物	12.5 mg (隔日服用 25 mg)	25 mg (每日一次)	100-200 mg(每日一次 或分兩次服用)，每一 週增加 25-50 mg， 以達到維持劑量。
未使用 Valproate	與下列藥物併用時： Phenytoin Carbamazepine Phenobarbitone Primidone 或其他 lamotrigine 酯 按酸鹼化誘導劑(參閱藥 物交互作用)	50 mg (每日一次)	200-400 mg(分兩次服 用)，每一週增加 100 mg，以達到維持劑 量。
	與其他不會顯著抑制 或誘導 lamotrigine 酯 酸鹼化藥物一起使用 時(參閱藥物交互作 用)	25 mg (每日一次)	100-200 mg(每日一次 或分兩次服用)，每 1-2 週增加 50-100 mg，以 達到維持劑量。
服用時尚不知道是否與 Lamictal 發生藥物交互反應的抗癲癇藥物之病人(參閱藥物交互作用)， 應遵照與 valproate 併用的推劑劑量方法服藥。			

為了減少發生皮疹的風險，必須不能超過初始劑量與隨後之推劑劑量(參閱警語及注意事項)

• 2-12 歲兒童(見表二)：

正在服用 valproate 的病人，無論有無併服其他抗癲癇藥(AED)，Lamictal 的初劑量為 0.15 mg/kg 體重/日，每日一次，持續二週；接著 0.3 mg/kg/日，每日一次，持續二週。隨後每 1-2 週最多增加 0.3 mg/kg，以達到適當的反應。一般維持劑量為 1-5 mg/kg/日，單次或分兩次服用，最高劑量為 200 mg/日。

服用抗癲癇藥或其他會誘導 lamotrigine 酯酸鹼化藥物(參閱藥物交互作用)的病人，無論有無併服其他抗癲癇藥(除了 valproate 以外)，Lamictal 的初劑量為 0.6 mg/kg 體重/日，分兩次服用，持續二週；接著 1.2 mg/kg/日，分兩次服用，持續二週。隨後每 1-2 週最多增加 1.2 mg/kg，以達到適當的反應。一般維持劑量為 5-15 mg/kg，每日一次或分兩次服用，最高劑量為 400 mg/日。

服用其他不會顯著抑制或誘導 lamotrigine 酯酸鹼化藥物(參閱藥物交互作用)的病人，Lamictal 的初劑量為 0.3 mg/kg 體重/日，每日一次或分兩次服用，持續二週；接著服用 0.6 mg/kg/日，每日一次或分兩次服用，持續二週。隨後每 1-2 週最多增加 0.6 mg/kg，直到達到最佳的反應。一般達到最佳反應的維持劑量為 1-10 mg/kg/日，每日一次或分兩次服用，但最多不超過 200 mg/日。

為了確保治療劑量的維持，須監測兒童之體重，當體重有改變時須重新評估劑量。

表二：推劑劑量用於 2-12 歲兒童的細綱合併治療方法(每日總劑量：mg/kg 體重/日)**

治療方法	週數 1-2	週數 3-4	維持劑量
已使用 Valproate 或其他併用藥物	0.15 mg/kg* (每日一次)	0.3 mg/kg (每日一次)	每一週增加 0.3 mg/kg，以達到維持劑量 1-5 mg/kg(每日一次或分兩次服用)，最多

未使用 Valproate	與下列藥物併用時： Phenytoin Carbamazepine Phenobarbitone Primidone 或其他 lamotrigine 酯 按酸鹼化誘導劑(參閱藥物交互作用)	0.6 mg/kg (分兩次服用)	1.2 mg/kg (分兩次服用)	不超過 200 mg/日。 每一週增加 1.2 mg/kg，以達到維持劑量 5-15 mg/kg(每日一次或分兩次服用)，最多不超過 400 mg/日。
	與其他不會顯著抑制 或誘導 lamotrigine 酯 酸鹼化藥物一起使用時(參閱藥物交互作用)	0.3 mg/kg (每日一次或分兩次服用)	0.6 mg/kg (每日一次或分兩次服用)	每一週增加 0.6 mg/kg，以達到維持劑量 1-10 mg/kg(每日一次或分兩次服用)，最多不超過 200 mg/日。
服用時尚不知道是否與 Lamotrigine 發生藥物交互反應的抗癲癇藥物之病人(參閱藥物交互作用)，應遵照與 valproate 併用的推劑劑量方法服藥。				
*對於併服 valproate 的病人，如果計算出的每日劑量介於 2.5 至 5 毫克之間，則在最初兩週可隔日服用 5 毫克。考慮兒童發生皮疹的危險性比成人高，且若起始劑量及超過建議劑量的 Lamictal 的劑量提升可能引起嚴重的皮疹(參閱警語及注意事項)。對於併服 valproate 的病人，如果計算出的每日劑量低於 2.5 毫克，原則上不建議使用 Lamictal。原則上不建議給予部分劑量的可達明劑量。				

**如果計算出的 Lamictal 劑量無法達到整顆錠劑數，原則上建議以無條件捨去法將此劑量降低至最接近的整顆錠劑數。

因為有發生皮疹的危險性，所以不可超過初始劑量與隨後之推劑劑量(參閱警語及注意事項)。

2-6 歲病人可能需較高的維持劑量。

• 2 歲以下兒童：

尚未有 Lamotrigine 單一療法的研究於 2 歲以下兒童；亦沒有 1 個月以下兒童使用合併療法的研究。Lamotrigine 合併療法治療 1 個月至 2 歲兒童的癲癇局部發作之安全性及療效性尚未建立。因此，Lamictal 不建議使用於 2 歲以下兒童。

※變應性反應

• 成人(18 歲以上)：

因為可能有發生皮疹之風險，需注意不可超過初始劑量與接下來之推劑劑量方法。(參閱警語及注意事項)

必須遵照以下的療程轉變方法。此療程包括增加 Lamictal 的劑量直到穩定維持劑量超過 6 週(見下面表三)，在臨床指出其他精神用藥和/或抗癲癇用藥可以停用之後(見表四)。

表三：治療成人(18 歲以上)變應性反應之推劑劑量到整日維持劑量之方法：

治療劑量	第 1-2 週	第 3-4 週	第 5 週	目標維持劑量 (第 6 週)**
a) 附加 lamotrigine 酯 糖鹼化抑制劑 療法	12.5 mg (每隔一天給予 25 mg)	25 mg (每天給藥一次)	50 mg (每天一次或分 成兩次給藥)	100 mg (每天一次或分 成兩次給藥) (每天最大劑量 為 200mg)

(如: Valproate)	50 mg (每天一次)	100 mg (每天兩次)	200 mg (每天兩次)	第6週 300 mg, 需要時可在第7 週增至 400mg/ 天 (每天分兩次)
b) 附加 lamotrigine 酯 糖酸衍生物誘導 療法，未服用 抑制劑 如: Valproate 此劑量方法可 和下列藥物一 同使用： Phenytoin, Carbamazepine, Phenobarbitone, Primidone 或其他 lamotrigine 酯 糖酸衍生物誘導 療法(參閱藥物交互 作用)	25 mg (每日一次)	50 mg (每日一次或每 日分兩次)	100 mg (每日一次或每 日分兩次)	200 mg (範圍: 100-400 mg) (每日一次或每 日分兩次)
c) Lamictal 單一 藥物治療或附 加療法併用像 lithium, bupropion, olanzapine, oxcarbazepine 或它已知不 會顯著誘導或 抑制 lamotrigine 酯 糖酸衍生物的藥物	25 mg (每日一次)	50 mg (每日一次或每 日分兩次)	100 mg (每日一次或每 日分兩次)	200 mg (範圍: 100-400 mg) (每日一次或每 日分兩次)

注意：因為對於病人服用 AEDs 藥物其與 Lamictal 的交互作用仍未知，因此建議要如同 Lamictal 服用 valproate 一樣給予藥物增量。

**目標穩定劑量視臨床反應而改變。

a) 附加療法併用 lamotrigine 酯糖酸衍生物抑制劑(如: Valproate)：

病人併服酯糖酸衍生物抑制劑(例如 valproate)則 Lamictal 的初始劑量是 25 mg 每隔一天，給藥 2 週，接著 2 週每天給藥 25 mg。在第 5 週時，劑量必須增加至 50 mg 一天給藥或是一天分兩次給藥。一般可達到理想反應的目標劑量是一天一次給藥 100 mg(或是將此劑量分兩次給藥)。然而，劑量可以視臨床反應增加到最大每日劑量 200 mg。

b) 附加 lamotrigine 酯糖酸衍生物誘導療法給沒有使用抑制劑如 Valproate 的病人：

此劑量方法和下列藥物一同使用：phenytoin, carbamazepine, phenobarbitone, primidone 及其它已知會誘導 lamotrigine 酯糖酸衍生物的藥物。(參閱藥物交互作用)
在一些現正服用會誘導 lamotrigine 酯糖酸衍生物的藥物且沒有使用 Valproate 的病人，Lamictal 的初始劑量是 50 mg 一天一次，服用 2 週，接著 2 週每天 100 mg 分成一天兩次服用。劑量需在第 5 週時增加到 200 mg/天，分成 2 次服用。劑量在第 6 週可能可以增加到 300 mg/天，然而，從第 7 週起，可使

予一般達到明顯反應的目標劑量 400 mg/天，分成 2 次服用。

c) Lamictal 單一藥物治療或附加療法併用像 lithium, bupropion, olanzapine, oxcarbazepine 或其它已知不會顯著誘導或抑制 lamotrigine 酯糖酸衍生物的藥物：

這些服用 lithium, bupropion, olanzapine, oxcarbazepine 並且沒有服用 lamotrigine 酯糖酸衍生物誘導或抑制劑的病人，或只服用 Lamictal 單一藥物治療的病人，初始劑量是 25 mg/天，服用 2 週。接下來 2 週是 50 mg/天(或是將劑量分成一天 2 次使用)。劑量在第 5 週需增加到 100 mg/天。一般可達到明顯反應的目標劑量是 200 mg/天，一天一次或是將劑量分成一天 2 次服用。然而，在臨床試驗中，劑量是在 100-400 mg 的範圍內。

一旦每日目標維持穩定劑量達到後，可考慮停用其他的藥物，此時可以參考以下的劑量表來調整 Lamictal 之劑量(見表 4)。

表四：達到全日維持穩定劑量之雙極性疾患成人病人(18 歲以上)，併用併用之精神用藥或是抗癲癇劑用藥後之 lamotrigine 劑量調整原則：

治療方法	第一週 加倍穩定劑量，不要 超過 100 mg/每週	第二週 維持此劑量(200 mg/天) (將劑量分成 2 次使用)	第三週之後*
(a) lamotrigine 酯糖酸 化抑制劑如 Valproate)併服之後	400 mg	300 mg	200 mg
(b) lamotrigine 酯糖酸 化誘導劑併服之後， 依據其原使用劑量。 此劑量方法可和下列 藥物一同使用： Phenytoin, Carbamazepine, Phenobarbitone, Primidone 或其它 lamotrigine 酯糖酸 化誘導劑(參閱藥物交互 作用)	300 mg 200 mg	225 mg 150 mg	150 mg 100 mg
(c) 併用其它精神用藥 或是抗癲癇劑藥物之 後，對未服用 lamotrigine 酯糖酸 化誘導劑或抑制劑藥 物。(包括 lithium, bupropion, olanzapine, oxcarbazepine)	劑量穩定達到維持目標劑量(200 mg/天) (將劑量分成 2 次使用) (範圍: 100-400 mg)		

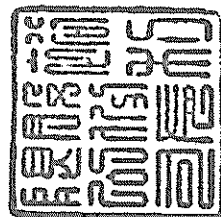
注意：若病人服用與 Lamictal 藥物動力學交互作用未知之 AEDs，建議 Lamictal 治療法為持續現有劑量並依據臨床反應調整 Lamictal 的劑量。

*若需要則劑量可增加至 400 mg/天

(a) 併用附加 lamotrigine 酯糖酸衍生物抑制劑(如 valproate)的療法之後

一旦當 valproate 被併用之後，則 Lamictal 的劑量須增加到原始目標穩定劑量之雙倍並且維持此劑量。

(b) 併用附加 lamotrigine 酯糖酸衍生物促進劑的療法之後，依據原始維持劑量：此劑量方法可和 phenytoin, carbamazepine, phenobarbitone, primidone 或其它



lamotrigine 酯糖酸化誘導劑(參閱藥物交互作用)一同使用。

當酯糖酸化促進劑停用之後，Lamictal 需逐漸減量超過 3 週。

- (c) 停用附加療法之其他與 Lamictal 藥物動力學未有顯著交互作用之精神用藥或是抗癲癇用藥，例如羥鹽，bupropion, olanzapine, oxcarbazepine。

在停用其他藥物治療之後，劑量增量方法所達到之目標劑量必須維持。

在治療雙極性疾患病人之 Lamictal 達到穩定之每日劑量之後，再增加使用其他藥物之時，Lamictal 劑量之調整：

目前尚無針對上述情況調整 Lamictal 每日劑量之臨床經驗。然而，基於藥物交互作用研究，可參照以下的建議(見下面表五)

表五：調整雙極性疾患成人病人(18 歲以上)Lamictal 之每日劑量，按著增加之

其他藥物治療：

治療歷程	現在之 Lamictal 穩定劑量 (mg/天)	第一週	第二週	第三週以後
(a) 依照原本使用的 Lamictal 劑量來加入 lamotrigine 酯糖酸化抑制劑(如 valproate)的使用。	200 mg	100 mg	維持這個劑量(100 mg/天)	
	300 mg	150 mg	維持這個劑量(150 mg/天)	
	400 mg	200 mg	維持這個劑量(200 mg/天)	
(b) 對於未使用 valproate 之病人，依照原本使用的 Lamictal 劑量來加入 lamotrigine 酯糖酸化誘導劑。此劑量方法可和下列藥物一同使用： Phenytoin, Carbamazepine, Phenytoin, Primidone 或其它 lamotrigine 酯糖酸化誘導劑(參閱藥物交互作用)	200 mg	200 mg	300 mg	400 mg
	150 mg	150 mg	225 mg	300 mg
	100 mg	100 mg	150 mg	200 mg
(C) 增加使用其他不會與 Lamictal 有顯著藥物動力學交互作用之精神用藥或是 AED 藥物像 lithium, bupropion, olanzapine, oxcarbazepine	維持劑量增量達到之目標劑量(200 mg/天) (範圍: 100-400 mg)			

注意：病人服用 AEDs 這些目前與 Lamictal 藥物動力學交互作用尚未清楚之藥物，則建議如同併用 Lamictal 與 valproate 一樣的劑量方式給藥。

雙極性疾患成人病人停用 Lamictal：

在臨床試驗中，對比對照組，在突然停用 Lamictal 之後，並不會增加副作用的發生率，嚴重度或型態。因此，病人可以不需要以逐漸停用的方式停用 Lamictal。

- 兒童(小於 18 歲)：

Lamictal 不可用於小於 18 歲之兒童與青少年之雙極性疾患(參閱醫語及注意事項)。Lamictal 的安全性與有效性在這一年齡層尚未被建立。因此，也不會有建議劑量。

※特殊病人族群的一般建議劑量

- 有服用荷爾蒙避孕藥的婦女

(a) 對已使用避孕藥的婦女，開始給予 Lamictal：

雖然口服避孕藥已知會增加 lamotrigine 的清除率(參閱醫語及注意事項、藥物交互作用)，Lamictal 的建議劑量增量方法，並不會只因為使用荷爾蒙避孕藥，就需要調整。劑量增量方法的選擇，要根據是否 lamotrigine 附加使用用於 lamotrigine 酯糖酸化抑制劑(如 valproate)，是否 Lamictal 附加使用用於 lamotrigine 酯糖酸化誘導劑(如 carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, primidone 或 rifampin)，或者 Lamictal 的添加是在沒有服用 valproate, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, primidone 或 rifampin 的情況下(參閱見表一，雙極性疾患病人見表三)。

(b) 對已使用維持劑量 Lamictal 且未使用 lamotrigine 酯糖酸化誘導劑的病人，開始給予荷爾蒙避孕藥：

根據個別病人的臨床反應，Lamictal 的維持劑量有可能需要提升到兩倍之多(參閱醫語及注意事項、藥物交互作用)。

(c) 對已使用維持劑量 Lamictal 且未使用 lamotrigine 酯糖酸化誘導劑的病人，停止給予荷爾蒙避孕藥：

根據個別病人的臨床反應，Lamictal 的維持劑量有可能需要減低至 50%(參閱醫語及注意事項、藥物交互作用)。

- 老年人(65 歲以上)：

關於老年人使用 Lamictal 的資料還很有限。迄今無跡象顯示這個年齡層的反應與年輕人不同。不過，治療老年人病人仍應謹慎。

- 肝功能不全：

一般而言，中度肝功能不全(Child-Pugh grade B)降低劑量約 50%，重度肝功能不全(Child-Pugh grade C)降低劑量約 75%。增加和維持劑量須根據病人的臨床反應調整(參閱藥物動力學)。

- 腎功能不全：

將 Lamictal 投藥予腎功能不全的病人須特別小心。對於腎衰竭末期病人，Lamictal 之投藥須特別注意。Lamictal 的初始劑量需根據病人之其他抗癲癇藥

物，較低之維持劑量對有明顯腎功能損傷的病人可能仍是有效的(參閱醫譜及注意事項)。要知道更詳細的藥物動力學資訊，請見藥物動力學性質。

【禁忌症】

Lamictal 藥用於已知對 lamotrigine 或本品之賦形劑成分過敏者。

【警語及注意事項】

● 皮疹

Lamotrigine(Lamictal)療法可能引起皮膚副作用，通常在開始治療的8週內出現。大多數皮疹都很輕微且具有自限性，但也有發生嚴重需住院治療並停止使用本藥的報導，包括致命危險之皮疹如 Stevens-Johnson 徵候群(SJS)及毒性表皮壞死性溶解(TEN)(參閱不良反應)。

在給予推薦劑量 Lamictal 的試驗中，成人發生嚴重皮疹的比率在癲癇病人約為 1/500，其中約有一半(1/1000)被報告是 SJS。

在以雙極性疾患的病人為對象的臨床試驗中，發生嚴重皮疹的機率接近 1/1000。兒童發生皮疹的危險性比成人更高。

研究資料指出，兒童病人因皮疹住院治療的比率約為 1/300 至 1/100。

兒童的皮疹早期表現可能被誤診為感染。孩童若在開始 Lamictal 治療的8週內，出現皮疹及發燒的症狀，醫師應考慮藥物反應的可能性。

皮疹的整體危險性似乎與以下因素有強烈的關連性：

- Lamictal 初劑量過高，並超過 Lamictal 的推薦增量方法(參閱劑量與用法)。
 - 同時服用 valproate (參閱劑量與用法)。
- 對其他抗癲癇藥物曾有過敏或皮疹病史的病人治療時須謹慎，因這些病人在使用 Lamictal 後發生非嚴重性皮疹的頻率，是沒有此類病史病人的三倍左右。
- 如果出現皮疹，應立即評估病人(成人與兒童)的狀況，除非確定皮疹與藥物無關，否則應立即停止使用 Lamictal。除非使用本藥的利益明顯的大於可能的風險，否則建議曾因皮疹停用本藥的病人，不要再使用本藥。

皮疹也是伴隨嗜伊紅性白血球增加與全身症狀的藥物反應(Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS)的一部分，也被稱為過敏徵候群，這個病症伴有各種型態的全身症狀，包括發燒、淋巴腺病變、臉部水腫、血液、肝臟與腎臟異常，及無菌性腦膜炎(參閱不良反應)。這種徵候群的臨床嚴重性差別很大；雖然極為少見，但仍可能導致瀰漫性血管內凝血(DIC)及多重器官衰竭。值得注意的是，在皮疹還不明顯的時候，便可能出現過敏的早期表現(如發燒、淋巴腺病變)。若出現這類徵象或症狀，應立即評估病人狀況，如果無法確定其他病因，則應停止使用 Lamictal。

停藥後無菌性腦膜炎在大部分的案例中是具有可逆性的，但有些案例顯示重新曝露 lamotrigine 有復發的可能性，且重新曝露會造成症狀快速的返回且大部分會更嚴重。Lamotrigine 不應重新使用於因 lamotrigine 所造成的無菌性腦膜炎的病人上且因此症狀而停藥者。

- 噬血球形淋巴組織增生症(haemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)

HLH 曾出現在服用 Lamictal 的病人(參閱不良反應)。HLH 是一種可危及生命的病理性免疫活化症狀，臨床徵兆和症狀為激烈的全身性發炎。如未及早辨別與治療，它會與高死亡率相關。HLH 常見的症狀包括發燒、皮疹、神經症狀、肝脾腫大、淋巴結腫、血球減少、高血鐵蛋白、和肝功能與凝血異常。在 Lamictal 的 HLH 案例中，病人出現全身性發炎(發燒、皮疹、肝脾腫大與器官系統功能障礙)和血液惡質的徵兆。症狀通常發生在治療開始4週內。當病人有這些病理性免疫過度活化的症狀時，應盡速評估並考慮是否為 HLH。倘懷疑為 HLH，應立即停止服用 Lamictal，除非可以確立替代病因。

● 自殺風險

癲癇病人可能會出現憂鬱症及(或)雙極性疾患的症狀，並有證據顯示，在癲癇和雙極性疾患的病人中，出現自殺意圖的風險有升高的現象。

有 25% 至 50% 的雙極性疾患病人曾試圖自殺至少一次，且不論是否正在使用雙極性疾患藥物(包括 Lamictal)，他們都可能會出現憂鬱症狀惡化的現象，並(或)出現自殺的意念與行為(自殺意圖)。

在使用 AEDs 治療各種適應症(包括癲癇和雙極性疾患)的病人中，曾有出現自殺意念及自殺行為的報告。一項針對隨機、安慰劑對照性 AEDs (包括 lamotrigine)試驗所進行的整合分析也顯示，出現自殺之意念與行為的風險會小幅升高。目前並不確知此風險的形成機制，而現有的資料也無法排除 lamotrigine 會使風險升高的可能性。

因此，應監視病人是否出現自殺意念與行為的徵兆。應告知病人(及其照顧者)，如果出現自殺意念與行為的徵兆，應立即就醫。

● 雙極性疾患的臨床症狀惡化

雙極性疾患病人不論是否正服用其他雙極性疾患治療藥物，皆可能因換用其他雙極性疾患的藥物治療(包括 Lamotrigine)而使其臨床憂鬱症狀惡化或出現自殺行為、自殺意念(行為)，尤其在開始治療或改變治療劑量之時。

病人服藥期間，病人及其照顧者需被明確告知應嚴密監視病人之臨床症狀的變化(包括是否有新症狀之發生)，尤其曾有自殺行為或意念之高自殺危險性病人，若有上述情況發生時，應立即告知醫護人員。當病人之臨床憂鬱症狀惡化、出現自殺行為、自殺意念(行為)或新症狀發生，尤其是突然發生時，應積極考慮更改治療計畫，包括停用本藥品。

● 荷爾蒙避孕藥

荷爾蒙避孕藥對 Lamictal 效力的影響：

Ethinylestradiol/levonorgestrel(30mcg/150mcg)的組合，已顯示會增加 lamotrigine 的清除率將近兩倍，導致 lamotrigine 的血中濃度降低(參閱藥物交互作用)。測定顯示，多數案例需要較高維持劑量的 lamotrigine(兩倍之多)，才能達到最大療效反應。對尚未使用 lamotrigine 醯糖酸化誘導劑，但有使用包含一週無活性藥物(即：免服藥週)的荷爾蒙避孕藥的女性，在無活性藥物的這一週，lamotrigine 的血中濃度會逐漸短暫的提升。若在無活性藥物的這一週之前或之

中，增加 lamotrigine 的劑量，則血中濃度會有更大的提升。劑量使用說明，見劑量與用法—Lamictal 在特殊病人族群的一般建議劑量。

臨床人員應對在 lamotrigine 的療程中開始或停止荷爾蒙避孕藥的婦女，實施適當的臨床處置，並且多數需要依 Lamictal 劑量的調整。

其他口服避孕藥及荷爾蒙避孕藥尚未被研究，雖然它們可能對 lamotrigine 的藥物動力學有類似的影響。

Lamictal 對荷爾蒙避孕藥效力的影響：

對 16 個健康的自願者所做的交互作用研究顯示，併用 lamotrigine 和荷爾蒙避孕藥(ethinylestradiol/levonorgestrel 組合)會輕微的增加 levonorgestrel 的清除率，並改變血清中 FSH 和 LH 的濃度(參閱藥物交互作用)。這些改變對卵巢非卵功能的影响不明。然而，不能排除某些病人併用 Lamictal 和荷爾蒙避孕藥可能會導致降低避孕效果的可能性。因此，必須指示病人即時報告她們月經週期的變化，例如突然的出血。

- Lamotrigine 對於經由有機陽離子載體 2(OCT 2)代謝之藥物的影響

Lamotrigine 是一種經由 OCT 2 途徑的腎小管分泌抑制劑(參閱藥物交互作用)。這可能會提升某些以此為主要排出途徑的藥物的血中濃度。不建議合併使用 Lamictal 與以 OCT 2 代謝且治療指數狹窄(narrow therapeutic index)的藥物如 defetilide。

- 二氫葉酸還原酵素素

Lamictal 是一種二氫葉酸還原酵素素之微弱抑制劑，因此長期治療可能會干擾葉酸代謝。不過，人體使用 Lamictal 長達一年，其血紅素濃度、平均血球體積、血清或紅血球細胞葉酸濃度的濃度並未出現明顯的變化；人體使用長達 5 年，其細胞葉酸濃度也未發生明顯變化。

- 腎衰竭

研究顯示，末期腎衰竭病人服用 lamotrigine 的單次劑量後，其血中濃度並無顯著變化。儘管如此，預料其尿苷酸化物(glucuronide)代謝物會蓄積在體內，所以治療腎衰竭病人應小心。

- 正使用其它含 lamotrigine 製劑的病人

Lamictal 不可不經醫師同意就使用已經正在使用含有 lamotrigine 藥物的病人。

- Brugada 型態心電圖

儘管尚未建立因果關係，但仍觀察到與 Brugada 型態心電圖有非常罕見的關聯。因此，Lamictal 對已知有 Brugada 症候群(Brugada Syndrome)病人應謹慎使用。

- 心律與心臟傳導異常

體外試驗顯示，在治療相關濃度下，Lamictal 具有第 IB 類抗心律不整的活性。根據這些體外試驗的發現，對患有臨床上重要之結構性或功能性心臟病的病人，Lamictal 可能會減慢心室傳導(使 QRS 波變寬)，以及使心律不整惡化。因此，對這類病人，必須將 Lamictal 的任何預期或觀察到的效益和發生嚴重或致命性心臟事件的潛在風險放在一起審慎評估。和其他鈉離子通道阻斷劑併用可能會進

一步提高心律不整惡化的風險(參閱藥效學)。

題題：

如同其他的 AEDs，驟然停用 Lamictal 會導致反彈性痙攣發作。除非是安全性考量(如皮膚疹)需要立即停藥，否則 Lamictal 的劑量需要至少 2 星期的時間慢慢減低。

文獻報導指出，包括癲癇連續狀態在內的嚴重抽搐性癲癇，可能會導致橫紋肌溶解、多重器官功能障礙及瀰漫性血管內凝血，有些甚至致命。使用 Lamictal 也曾發生類似的案例。

雙極性疾患：

兒童與青少年(年齡小於 18 歲)

罹患重鬱疾患及其他精神疾患的兒童與青少年病人，其自殺想法及自殺行為之危險性的增加與其接受抗憂鬱藥物治療有相關性。

【藥物交互作用】

負責 lamotrigine 代謝的酶，已被辨識出是 Uridine 5'-diphospho (UDP)-glucuronyl transferases (UGTs)。

藥物可能誘發或抑制醣酸化，因此對 lamotrigine 的清除率會有明顯的影響。已知 cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)酶的強烈或中度誘導劑也會誘導 UGTs，因此可能也會增強 lamotrigine 的代謝。沒有證據顯示 lamotrigine 在臨床上會明顯誘發或抑制 cytochrome P450 酵素。Lamotrigine 可能誘導本身的代謝，但此種作用很輕微，並沒有明顯的臨床影響。

那些顯示會對 lamotrigine 濃度在臨床上有相關影響的藥物已列於表六。這些藥物之特定用量指引請參閱劑量與用法。此外，該表還列出了那些對 lamotrigine 濃度影響很小或沒有影響的藥物。併服這類藥物通常預期不會導致任何臨床影響。但是，應考慮對 lamotrigine 濃度波動特別敏感的癲癇病人。

表六：其它藥物對 lamotrigine 濃度的影響

會升高 lamotrigine 濃度的藥物	會降低 lamotrigine 濃度的藥物	對 lamotrigine 濃度影響很小或沒有影響的藥物
Valproate	Atazanavir/ritonavir Carbamazepine Ethinylestradiol / levonorgestrel combination Lopinavir/ritonavir Phenobarbitalone Phenytoin Primidone Rifampicin	Aripiprazole Bupropion Felbamate Gabapentin Lacosamide Levetiracetam Lithium Olanzapine Oxcarbazepine Paracetamol Perampanel Pregabalin Topiramate Zonisamide

關於用藥原則，請參閱劑量與用法-在特殊病人群體的 Lamictal 的一般性劑量建議

識，以及服用荷爾蒙避孕藥的女性，還請參閱醫話及注意事項 荷爾蒙避孕藥。

- 與 atazanavir/ritonavir 併用

雖然 atazanavir/ritonavir 已證實會降低 lamotrigine 的血中濃度(參閱藥物交互作用)，但不須單純因為使用 atazanavir/ritonavir 就調整 Lamictal 的建議劑量增加原則。應遵循建議的用藥原則來增加劑量，其依據為是否在使用 valproate (一種 lamotrigine 葡萄糖醛酸化抑制劑)或 lamotrigine 葡萄糖醛酸化誘導劑的情況下加入 Lamictal，或是否在未使用 valproate 或 lamotrigine 葡萄糖醛酸化誘導劑的情況下加入 Lamictal。

對已在使用維持劑量之 Lamictal 且未使用葡萄糖醛酸化誘導劑的病人，若要加入 atazanavir/ritonavir，可能必須提高 Lamictal 的劑量，若是要停用 atazanavir/ritonavir，則必須降低 Lamictal 的劑量。

- 和其他抗癲癇藥物的交互作用(參閱劑量與用法)

Valproate 會抑制 lamotrigine 葡萄糖醛酸化，進而減少 lamotrigine 的代謝並延長 lamotrigine 的半衰期將近兩倍。

某些會誘發 cytochrome P450 酶的 AEDs(例如 phenytoin、carbamazepine、phenobarbital 與 primidone)也會誘發 UGTs，因此增加 lamotrigine 的代謝。服用 carbamazepine 的病人併用 lamotrigine 之後，曾有發生中樞神經副作用的報導，包括頭暈、步履不穩、視力模糊及噁心等。減低 carbamazepine 的劑量後，這些副作用通常會消失。在某一個研究中也觀察到，對健康成人自願者，lamotrigine 和 oxcarbazepine 有類似的效應，但並未研究降低劑量的情況。

在一項研究中，對健康成人自願受試者，給予 200 mg 的 lamotrigine 和 1200 mg 的 oxcarbazepine，oxcarbazepine 不會改變 lamotrigine 的代謝，lamotrigine 也不會改變 oxcarbazepine 的代謝。

在一項健康受試者的研究中，共同施予 felbamate(1200 mg、一天兩次)和 Lamictal(100 mg、一天兩次持續十天)，顯示 felbamate 在 lamotrigine 的藥物動力學上並無臨床上的相關效應。

針對接受 Lamictal 的病人，無論有無併用 gabapentin，在血漿濃度回溯性的分析中，gabapentin 並不會影響到 lamotrigine 的廓清率。

在安慰劑控制的臨床試驗，根據藥劑之間的血漿濃度來評估 levetiracetam 和 lamotrigine 的潛在性藥物交互作用。這些數據顯示 lamotrigine 不會影響 levetiracetam 的藥物動力學，而 levetiracetam 亦不會影響 lamotrigine 的藥物動力學。

共同施予 pregabalin(200 mg/一天三次時，lamotrigine 的穩定狀態濃度並不會被影響。因而 lamotrigine 和 pregabalin 間並無藥物交互作用。

Topiramate 對 lamotrigine 的血漿濃度並無影響。不過施予 Lamictal 會增加 15% 的 topiramate 濃度。

在一個針對癲癇病人的研究中，共同施予 zonisamide(200-400 mg/天)和 Lamictal(150-500 mg/天)三十五天，在 lamotrigine 的藥物動力學上並無顯著效應。

在針對局部癲癇發作病人所進行之安慰劑對照臨床試驗中，當併用 lacosamide (200、400 或 600 mg/天)時不會影響血漿中 lamotrigine 的濃度。

在一項來自 3 個使用 perampanel 做輔助性治療的局部及原發性泛發性強直陣攣癲癇發作病人的安慰劑對照臨床實驗資料分析中，使用最高劑量的 perampanel(12 mg/天)會增加少於 10% 之 lamotrigine 清除率。

雖然報告中其他抗癲癇藥物的血中濃度會改變，lamotrigine 在控制研究中顯示並不會影響其他併用抗癲癇藥物的血中濃度。在體外試驗中的結果顯示 lamotrigine 不會取代其他抗癲癇藥物與蛋白質的結合部位。

- 和其他精神用藥的交互作用(參閱劑量與用法)

連續六天每天兩次給予 20 位健康受試者無水鋰塩(lithium gluconate)2 g，同時給予每天 100 mg 之 Lamictal 不會影響鋰的藥物動力學。

在 12 個受試者中，多次口服劑量之 bupropion 對於單一劑量之 Lamictal 之藥物動力學並無統計上有意義的影響，僅些微增加 lamotrigine 葡萄糖苷酸之曲線下濃度。

在一項研究中，對健康成人自願受試者，15 mg 的 olanzapine 會降低 lamotrigine 的 AUC 24% 和 C_{max} 20%。200 mg 的 lamotrigine 並不影響 olanzapine 的藥物動力學。

對 14 個健康成人受試者實驗裡，每天給予多重劑量的 Lamictal 400 mg，對單劑量 2 mg risperidone 的藥物動力學上並無臨床上的顯著效應。接著併用 risperidone 2 mg 和 lamotrigine，在 14 個受試者中有 12 個發現有困倦的症狀，比較單獨施予 risperidone 在 20 個受試者中只有一人有此症狀，而單獨給予 Lamictal 卻無受試者有此症狀。

Lamictal 卻無受試者有此症狀。體外抑制試驗指出 lamotrigine 之主要代謝物 2-N-glucuronide 之形成受到 amitriptyline、bupropion、clonazepam、fluoxetine、haloperidol，或是 lorazepam 的些微影響。人類肝臟微粒體之 bufuralol 代謝數據指出 lamotrigine 並不會減少主要經由 CYP2D6 排除之藥物之清除率。體外試驗的結果也指出 lamotrigine 的清除率並不太會被 clozapine、phenelzine、risperidone、sertraline 或 trazodone 影響。

- 和荷爾蒙避孕藥的交互作用

荷爾蒙避孕藥對 lamotrigine 藥物動力學的影響：

在一項對 16 位女性自願受試者所做的研究中，30 mcg ethinylloestradiol /150 mcg levonorgestrel 的口服避孕藥組合，導致口服 lamotrigine 的清除率增加將近兩倍，造成 lamotrigine 的 AUC 和 C_{max} 平均各降低 52% 和 39% (參閱藥物交互作用)。Lamotrigine 的血中濃度，在服用無活性避孕藥的這一週(即：免服藥週) lamotrigine 的血中濃度會逐漸的提升。若之前已存在有 lamotrigine 劑量濃度，則在無活性藥物的這一週結束時，lamotrigine 的血中濃度平均大概會提升到併服避孕藥時的兩倍。參閱劑量與用法—Lamictal 在特殊病人族群的一般建議劑量。女性服用荷爾蒙避孕藥的用藥指引)和醫話及注意事項—荷爾蒙避孕藥。

Lamotrigine 對荷爾蒙避孕藥之藥物動力學的影響：

在一項對 16 位女性自願受試者所做的研究中，穩定 300 mg 劑量的 lamotrigine 對口服避孕藥組合中 ethinylestradiol 之成份的藥物動力學沒有影響。觀察到會些許增加 levonorgestrel 的口服清除率，導致 levonorgestrel 的 AUC 和 C_{max} 平均各降低 19% 和 12%。在研究中，雖然測量黃體激素顯示，這 16 位受試者並沒有排卵的荷爾蒙跡象，但測量 FSH 和 LH 及動情激素的血中濃度，顯示在某些婦女抑制排卵荷爾蒙的效果有些喪失。Levonorgestrel 清除率的輕微增加及 FSH 和 LH 血中濃度的改變，對卵巢排卵功能的影响不明(參閱警語及注意事項)。300 mg/日以外劑量的 lamotrigine 的影響尚未被研究，和其他女性荷爾蒙製劑併用尚未被研究。

● 和其他藥物的交互作用

在一項對 10 位男性自願受試者所做的研究中，由於 rifampicin 會誘發負責醛糖酸化的肝臟酵素，而增加 lamotrigine 的清除率，並縮短其半衰期。對於併用 rifampicin 的病人，lamotrigine 和醛糖酸化誘導劑的使用應遵守建議治療劑量(參閱劑量與用法)。

在一項健康受試者的研究中，lopinavir/ritonavir 約可減少一半 lamotrigine 的血中濃度，可能因為 glucuronidation 之誘導。當病人併用 lopinavir/ritonavir，建議同時使用 lamotrigine 及 glucuronidation 誘導劑(參閱劑量與用法)。

一項針對健康成人志願者所進行的研究顯示，atazanavir/ritonavir (300 毫克/100 毫克)會使 lamotrigine (單劑 100 毫克)的血中 AUC 及 C_{max} 分別降低平均 32% 與 6%。

在一項健康成人志願者的研究中，paracetamol 1 克(每日 4 次)會使 lamotrigine 的血中 AUC 及 C_{min} 分別降低平均 20% 與 25%。

體外試驗評估數據指出 lamotrigine 對於 OCT 2 的影響，顯示 lamotrigine 但並非 N(2)-glucuronide 代謝物，在臨床上有療效的濃度時是 OCT 2 抑制劑。這些數據顯示 lamotrigine 為 OCT 2 抑制劑，其 IC₅₀ 數據為 53.8 μM(參閱警語及注意事項)。

● 與實驗室檢查的交互作用

Lamictal 已被通報會干擾某些使用在快速尿液藥物篩檢檢驗上，造成偽陽性的反應，尤其是苯環利定(phencyclidine, PCP)。應選用較具特異性的化學方法來確認陽性反應。

【懷孕與授乳】

生育力

動物生殖研究顯示，lamotrigine 不會損害生育力。

目前尚無有關 Lamictal 對人體生育力影響的經驗。

懷孕

上市後的資料記錄了超過 8,700 個後來發現懷孕的婦女，在孕前期前三個月暴露於 Lamictal 單一藥物治療之結果。這些資料並未證實 Lamictal 會增加先天性畸形

的風險，但曾有報告指出唇腭裂的風險會增加。一項已完成的控制組研究顯示使用 lamotrigine 後相較於其它先天性畸形，唇腭裂的風險並未提高(非臨床資訊)。併用 Lamictal 的多藥物治療數據，尚不足以評估是否其他藥物致畸型的危險性會受併用 Lamictal 的影響。

和其他藥物一樣，Lamictal 只有在醫師認為治療的潛在利益遠大於危險性時，才能在懷孕期間使用。

懷孕期間生理上的變化可能會影響 lamotrigine 的體內濃度和治療效果。曾有報告在懷孕期間 lamotrigine 的體內濃度降低。必須確保懷孕婦女在接受 Lamictal 治療時有適當的臨床照顧。

授乳

曾有報告指出，lamotrigine 會移行進入人類的乳汁，但所形成的濃度有極大的差異；繼而在嬰兒體內形成的整體 lamotrigine 濃度最高可達到母體濃度的 50% 左右。因此，在某些餵哺母乳的嬰兒中，lamotrigine 的血中濃度可能會達到可產生藥理作用的程度。

需衡量哺育母乳的利益是否大於對嬰兒可能產生的副作用。

【對駕駛及機械操作能力的影響】

兩項自願受試者研究證實，Lamictal 對於精密的視覺運動協調、眼球移動、身體的晃動及主觀的鎮靜作用，均與安慰劑類似。Lamictal 臨床試驗曾出現諸如頭暈及疲勞等神經副作用。因此，病人在駕駛或是操作機械之前應確認 Lamictal 治療是否會造成影響。

藥物

由於病人對於所有抗癲癇藥物的反應具有個別差異，所以應和醫師討論駕駛與藥物的特定議題。

【不良反應】

從癲癇或雙極性疾患臨床試驗資料所得到的不良反應將依其適應症來劃分。而上市後監測資料所得到的不良反應列於“上市後資訊”。在考量 Lamictal 整體安全性時這三個部分都須顧及。

以下是常用來分類副作用的常規：極常見(≥1/10)，常見(≥1/100, <1/10)，不常見(≥1/1000, <1/100)，罕見(≥1/10,000, <1/1000)，極罕見(<1/10,000)。

● 癲癇：

下列不良反應是由癲癇之臨床試驗資料所取得，考量 Lamictal 整體安全性時應一併看雙極性疾患臨床試驗與上市後之不良反應。

皮膚與上皮組織疾患

極常見： 皮疹

罕見： Stevens-Johnson 徵候群

極罕見： 中毒性表皮壞死症

在雙盲、增加藥物(add-on)的成人臨床試驗中，服用 lamotrigine 的病人有 10% 出現皮疹，而服用安慰劑的病人有 5% 出現皮疹；2% 因皮疹而終止 lamotrigine

治療。皮疹的外觀通常為斑丘疹，通常在開始治療的 8 週內出現，停用 lamotrigine 後即可恢復(參閱警語及注意事項)。

曾經有發生罕見且有嚴重生命危險之皮疹的報導，包括 Stevens-Johnson 徵候群及毒性表皮剝脫性溶解(Lyell 徵候群)。雖然停藥後大多可以復原，但是有些病人發生不可逆的結痂，並且有少數死亡的案例(參閱警語及注意事項)。

皮疹的整體危險性似乎與以下因素有強烈的關聯性：

- Lamictal 劑量過高，並且超過 Lamictal 的推薦增量方法(參閱劑量與用法)。
- 同時服用 valproate (參閱劑量與用法)。

皮疹也是伴隨嗜伊紅性白血球增加與全身症狀的藥物反應(Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS)的一部份，也被稱為過敏徵候群，這個病症伴隨不同型態之系統性徵狀(參閱警語及注意事項與免疫系統疾患**)。血液與淋巴系統疾患

極罕見： 血液不正常(包括嗜中性白血球減少症、白血球減少、貧血症、血栓性栓塞症、全血球減少症、再生性不良貧血、顆粒性白血球缺乏症)、淋巴結病

血液不正常及淋巴結病可能或不是與伴隨嗜伊紅性白血球增加與全身症狀的藥物反應(DRESS)/過敏徵候群有關(參閱警語及注意事項與免疫系統疾患**)。

免疫系統疾患

極罕見： 伴隨嗜伊紅性白血球增加與全身症狀的藥物反應(DRESS)/過敏徵候群**(包含如下列症狀：發燒、淋巴腺病變、臉部水腫、血液、肝臟與腎臟異常)

**皮疹也是這個徵候群的一部分，其臨床嚴重性差別很大；雖然極為少見，但仍可能導致瀰漫性血管內凝血(DIC)及多重器官衰竭。值得注意的是，在皮疹還不明顯的時候，便可能出現過敏的早期表現(如發燒、淋巴腺病變)。如果出現這類徵象或症狀，應立即評估病人狀況，如果無法確立其他病因，則應停止使用 Lamictal。

精神疾患

常見： 侵略行為、易怒

極罕見： 顏面痙攣、幻覺、困惑混淆

神經系統疾患

極常見： 頭痛

常見： 困倦、不眠症、頭昏眼花、顫抖

不常見： 運動失調

罕見： 眼球震顫症

眼部疾患

不常見： 複視、視力模糊

胃腸道疾患

常見： 噁心、嘔吐、腹瀉

肝臟疾患

極罕見： 肝功能測試上升、肝功能障礙、肝衰竭

肝臟功能障礙常與過敏反應合併發生，但一些例子也發生於並無過敏反應之情況。

肌肉骨骼與結締組織疾患

極罕見： 類狼瘡反應(Lupus-like reactions)

一般症狀與施用部位情形

常見： 疲倦

● 雙極性疾患：

下列不良反應是由雙極性疾患之臨床試驗資料所得，考量 Lamictal 整體安全性時應一併看測臨床試驗與上市後之不良反應。

皮膚及皮下組織疾患

極常見： 皮疹

罕見： Stevens-Johnson 徵候群

所有以 lamotrigine 做的雙極性疾患研究(對照組與非對照組)中，lamotrigine 會造成 12%病人產生皮疹。反之，以雙極性疾患病人為對象之控制實驗，病人服用 lamotrigine 發生皮疹的比率是 8%，而服用安慰劑的病人是 6%。

神經系統疾患

極常見： 頭痛

常見： 不安、困倦、頭昏眼花

肌肉骨骼與結締組織疾患

常見： 關節痛

一般症狀與施用部位情形

常見： 疼痛、背部疼痛

● 上市後資訊：

此部分包括通過上市後監測二個適應症所得到的不良反應。考量 Lamictal 整體安全性時，這些不良反應須一併與癲癇和雙極性疾患之臨床試驗部分一起看。

血液與淋巴系統疾患

極罕見： 嗜血球形淋巴組織球增生症(HLH) (參閱警語及注意事項)

免疫系統疾患

極罕見： 低伽瑪球蛋白血症

皮膚及皮下組織疾患

罕見： 禿頭

精神疾患

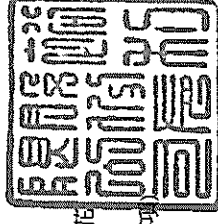
極罕見： 惡夢

神經系統疾患

極常見： 困倦、運動失調、頭痛、頭昏眼花

常見： 眼球震顫症、顫抖、不眠症

罕見： 無菌性腦膜炎(參閱警語及注意事項)



極罕見： 不安、不穩定、運動失調、帕金森氏症惡化、錐體外作用、手指徐動症

曾有報告指出，Lamictal 可能會惡化帕金森氏症病人的症狀，也有一些錐體外作用，手足徐動症或舞蹈症的獨立報導，發生於並未患有帕金森氏症之 lamotrigine 使用者。

眼部疾患

極常見： 複視、視力模糊

罕見： 結膜炎

胃腸道疾患

極常見： 噁心、嘔吐

常見： 腹瀉

腎臟及泌尿系統疾患

極罕見： 腎小管間質性腎炎*

*可能與葡萄膜炎一併發生

下列僅見於癲癇

神經系統疾患

極罕見： 增加痙攣頻率

【過量】

曾有報告急速服用超過 10-20 倍最大治療劑量，包含致命的案例。此一藥物過量狀況導致包括眼球震顫、運動失調、意識不全、癲癇大發作及昏迷等症狀。治療/服藥過量時，應讓病人入院治療，並且視臨床需要或依國家毒物防治中心的建議給予適當的支持性療法。用藥過量的病人曾出現 QRS 變寬(心室傳導延緩)。

藥理學特性

【藥效學】

ATC Code：N03AX09

作用機轉

藥理研究結果顯示，lamotrigine 是與電壓相關之鈉離子通道的利用依賴型阻斷劑。它以“使用”及“電位”依賴型阻斷的方式，阻斷神經元的持續反覆放電，抑制 glutamate(這種胺基酸是癲癇發作的關鍵)的病理性釋放，並且抑制 glutamate 引發的動作電位。

藥效學作用

體外試驗顯示，在治療相關濃度下，Lamictal 具有第 IB 類抗心律不整的活性。和其他第 IB 類抗心律不整藥物一樣，它以快速開始和結束的動力學抑制人顫心臟鈉離子通道，並且具有高度的電壓依賴性。一項全面的 QT 研究顯示，在治療劑量下，就能耐受試者而言，lamotrigine 並不會減慢心室傳導(使 QRS 波變寬)；然而，對患有臨床上重要之結構性或功能性心臟病的病人，lamotrigine 可

能會減慢心室傳導(使 QRS 波變寬)，以及使心律不整惡化。

在評估藥物對中樞神經系統影響的試驗中，健康自願受試者服用 lamotrigine 240 mg 的結果與安慰劑並無差別；然而 phenytoin 1000 mg 及 diazepam 10 mg 均會顯著減弱精密的視覺運動協調及眼球移動，增加身體的晃動，並產生主觀的顫動作用。

在另一項研究中，carbamazepine 600 mg 的單次劑量顯著減弱精密的視覺運動協調及眼球移動，增加身體的晃動及心率。然而 lamotrigine 150 mg 及 300 mg 的結果與安慰劑並無差別。

【藥物動力學】

吸收

Lamotrigine 可以迅速且完全地經由腸道吸收，它沒有顯著的首渡代謝。約於口服後 2.5 小時可達到最高血中濃度。餐後服用會略微延後達到最高血中濃度的時間，但不影響吸收量。在最高單次劑量達 450 mg 的試驗中，藥動學性質呈線性關係。穩定狀態最高血中濃度的個別差異很大，但是每個人本身的濃度變化極小。

分佈

Lamotrigine 有 55% 會與血漿蛋白結合；不太可能從血漿蛋白被置換出來而導致中毒。分佈體積為 0.92-1.22 L/kg。

代謝

UDP-glucuronyl 轉移酵素已被確認為代謝 lamotrigine 的酵素。Lamotrigine 會視劑量而適度地誘導自身代謝。但沒有證據顯示，lamotrigine 會影響其他抗癲癇藥物的藥動學性質。而且資料也顯示，lamotrigine 不會與其他經由細胞色素 P450 酵素代謝的藥物發生交互作用。

排除

健康成人的平均穩定狀態清除率為 39 ± 14 mL/min。Lamotrigine 主要經由代謝，隨後以原形代謝物的形式由尿液排出體外。低於 10% 的藥量以原型從尿液排出。僅約有 2% 的藥物相關物質由糞便排出。清除率與半衰期均與劑量無關。健康成人的平均排除半衰期為 24-35 小時。一項研究顯示，Gilbert 徵候群病人的 lamotrigine 平均清除率約比正常對照組少 32%，但仍在一範圍內。

Lamotrigine 的半衰期受併服藥物的影響很大。若給予蔗糖酸化誘發劑，如 carbamazepine 及 phenytoin，其平均半衰期約縮短為 14 小時；與 valproate 併服時，則約可延長至 70 小時(參閱劑量與用法、藥物交互作用)。

特殊的病人族群

● 兒童：

兒童的清除率(以體重校正)比成人高；5 歲以下兒童的清除率最高。兒童的 lamotrigine 半衰期通常比成人更短；與酵素誘發劑併服時(如 carbamazepine 及 phenytoin)，平均半衰期約縮短為 7 小時；與 valproate 併服時，則約可延長至 45-50 小時(參閱劑量與用法)。

● 老年人：

以包括老年和年輕癲癇病人的族群藥物動力學分析的結果顯示，蘭清率的變化並沒有達到臨床上有相關的程度。單一劑量投藥後，20 歲的成人組蘭清率為 35 mL/min，而 70 歲的老人組蘭清率為 31 mL/min，下降 12%。經過 48 週的治療後，成人組(41 mL/min)與老人組(37 mL/min)之蘭清率差異則為 10%。此外，一項以 12 名健康老年人為對象所做的 lamotrigine 藥物動力學研究顯示，單劑量投與 150 mg 之後，老年人之平均蘭清率為(0.39 mL/min/kg)，與由不含老年人的 9 個研究中單劑量投與 30 到 450 mg 後所得到的平均蘭清率(0.31 到 0.65 mL/min/kg)相比，是在正常範圍內。

- 腎功能不全病人：

12 名慢性腎臟衰竭患者與其他 6 名正在做血液透析者，分別給予 100 mg 單一劑量之 lamotrigine。CL/F 平均值是 0.42 mL/min/kg (慢性腎衰竭)，0.33 mL/min/kg (介於血液透析與 1.57 mL/min/kg (正在做血液透析中))。與健康志願者 0.58 mL/min/kg 比較。平均血漿半衰期是 42.9 小時(慢性腎衰竭)，57.4 小時(介於血液透析與 13.0 小時(正在做血液透析中))，與健康志願者的 26.2 小時作比較。平均而言，大約 20% (範圍在 5.6 到 35.1)體內的 lamotrigine 的量在一個 4 小時血液透析期之間被排除。對這一類病人而言，lamotrigine 初始劑量必須依據病人之 AED 療程，較低之維持劑量可能對有顯著腎功能不全的病人可能仍是有效的。

- 肝功能不全病人：

一單一劑量藥物動力學研究，包括 24 個不同程度肝功能不全病人與 12 個健康的受試者作為對照組。顯見之 lamotrigine 消除率中位數在 A,B,C 級(Child-Pugh 分級)病人是 0.31、0.24 或是 0.10 mL/min/kg，而健康對照受試者則是 0.34 mL/min/kg。使用本藥之起始、增量、維持劑量於 B,C 級肝功能不全病人應降低劑量約 50%(B 級及 75%(C 級))。增量及維持劑量應視臨床反應調整。

【臨床研究】

預防雙極性疾患病人心理症狀的臨床療效：

成人(18 歲以上)

有兩個重要的研究已經證明預防雙極性疾患 I 型疾病病人之心理症狀。

臨床試驗 SCAB20003 是一個多中心，雙盲，安慰劑與鋰鹽對照，隨機固定劑量評估之試驗，針對現在或是曾經經歷嚴重憂鬱症狀之雙極性疾患病人且長期預防其憂鬱症狀之發作。一旦固定使用 Lamictal 單劑治療或是併用其他精神用藥治療，便會將病人隨機分配至一個五種治療方式的群組：Lamictal(50, 200, 400 mg/天)，Lithium(血漿值 0.8~1.1 mEq/L)或是最大值到 76 週(18 月)的對照組。這樣的治療可以維持直到出現憂鬱或是躁狂症狀而被認定需要增加額外的藥理治療或是電療(ECT)。

主要的終點是“產生情緒症狀時插入治療的時間點”(TIME)插入的治療可以是額外的藥理治療或是電療(ECT)。使用三種處理來自插入治療前停用的病人之數據來分析這個終點。在這些分析中 P 值介於 0.003 到 0.029 之間。在初次憂鬱症狀的時間與初次躁狂/輕躁狂或是混合症狀的支持性分析中，使用 Lamictal

的病人比起對照組在發生初次憂鬱症狀前有較長的時間(P=0.047)而治療不同對於躁狂症/輕躁狂或是混合症狀並無統計學上的意義。

臨床試驗 SCAB2006 是一個多中心，雙盲，雙盲，對照組與鋰鹽控制，隨機性，有彈性的 Lamictal 劑量評估，長期預防曾經有躁狂症狀或是輕躁狂症狀之雙極性 I 疾患者病人之躁狂症與/或憂鬱症之復發。

一旦穩定使用 Lamictal 單劑治療或是 Lamictal 加上治療精神異常藥物，病人會隨機被分配到三個治療群中的一個：Lamictal 100 到 400 mg/天，鋰鹽(血漿值 0.8 到 1.1 mEq/L)，或是 76 週(8 個月)的對照組。治療的療程持續直到發生新的情緒症狀(憂鬱或是躁狂)被認為需要插入額外的藥理治療或是電療(ECT)。

主要的終點是“產生情緒症狀時插入治療的時間點”(TIME)插入的治療可以是額外的藥理治療或是電療(ECT)。使用三種處理來自插入治療前停用的病人之數據來分析這個終點。在這些分析中 P 值介於 0.003 到 0.023 間。在初次憂鬱症狀的時間與初次躁狂/輕躁狂或是混合症狀的支持性分析中，使用 Lamictal 的病人比起對照組在發生初次憂鬱症狀前有較長的時間(P=0.015)而治療之不同對於躁狂症/輕躁狂或是混合症狀並無統計學上的意義。

一項綜合此二研究的分析顯示，與安慰劑對照組比較，Lamictal 的病人到第一次憂鬱症狀及躁鬱、輕躁狂及混合症狀前有較長的時間，但此一作用仍以對憂鬱症狀較為明顯。

在臨床試驗中，因為有誘發不穩定性之傾向，躁狂症或是輕躁狂症在 Lamictal 治療上與對照組並無有意義的不同。

【非臨床資訊】

在動物中，以低於人類劑量 400mg/天以體表面積(mg/m²)為基礎的 lamotrigine 進行的生殖毒性試驗，顯示有發育毒性(死亡率增加、體重減輕、結構變異增加、神經行為異常)，但並未顯示致畸胎的作用。然而，因 lamotrigine 是一種二羧酸還原酵素之微弱抑制劑，當懷孕時使用藥酸抑制劑，理論上仍存在著使胎兒畸形的危險。

廣泛的致突變性試驗結果顯示，lamotrigine 對人類遺傳無危險性。

大鼠及小鼠的長期研究顯示，lamotrigine 沒有致癌性。

藥劑學資訊

【賦形劑】

Tablets:

Lactose

Microcrystalline cellulose

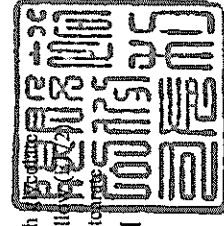
Povidone

Sodium starch

Iron oxide yellow

Magnesium stearate

【有效期限】



有效期限標示於包裝上。

【貯存注意事項】

儲存於 30°C 以下，避光，保持乾燥。

【容器之性質與內容物】

Lamictal 50 毫克及 100 毫克為 PVC 鋁箔盒裝，或兒童抗性 PVC/鋁箔/紙之盒裝。

【不相容性】

無報告。

【使用及操作】

無

版本編號：GDSS01PI27

版本日期：13 April 2021

製造廠：Delpharm Poznań Spółka Akcyjna

廠址：ul. Grunwaldzka 189, 60-322, Poznań, Poland

藥商：荷蘭葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司

地址：台北市忠孝西路一段 66 號 23 樓

Trade marks are owned by or licensed to the GSK group of companies.

©2022 GSK group of companies or its licensor



衛生福利部藥品許可證

衛署藥輸字第 020509 號

簽審文件號碼：DHA00202050904

中文名稱：樂命達錠 50 毫克

英文名稱：Lamictal Tablets 50mg

類別：須由醫師處方使用 藥商名稱：荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司
台灣分公司

劑型：錠劑 製造廠名稱：GLAXOSMITHKLINE
PHARMACEUTICALS S.A.

包裝種類：8-1000 錠盒裝 製造廠地址：UL. GRUNWALDZKA 189, 60-322
POZNAN, POLAND (續如後)

處方：

Each tablet contains:

Lamotrigine.....50.0 MG

適應症：1. 癲癇(泛發性強直陣攣性發作及簡單性或複雜性局部發作)成人與 2 歲以上兒童之單獨用藥治療；成人與 2 歲以上兒童之輔助性治療。2. 成人與 2 歲以上兒童 Lennox-Gastaut Syndrome 後候群癲癇發作之輔助治療。3. 處於明顯鬱期之雙極性疾患情感症狀之治療，有明顯鬱期或鬱期前驅之雙極性疾患之情感症狀之預防。

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

陳時中

發證日期 108 年 11 月 4 日

有效日期 113 年 6 月 27 日

核准 展延 至	年 月 日	年 月 日	年 月 日	年 月 日
文號				

