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

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02月22日

發文字號：　112 裕字-第000317號

主　　旨：　本公司銷售台灣優時比貿易有限公司之產品「Vimpat 50mg film-coated tablets(維帕特 50毫克膜衣錠)(衛部藥輸字第026284號)」、「Vimpat 100mg film-coated tablets(維帕特 100毫克膜衣錠) (衛部藥輸字第026285號)」、「Vimpat 200mg film-coated tablets(維帕特 200毫克膜衣錠)(衛部藥輸字第026287號)」、「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)」仿單變更事宜，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 50mg film-coated tablets(維帕特 50毫克膜衣錠)(衛部藥輸字第026284號)」、「Vimpat 100mg film-coated tablets(維帕特 100毫克膜衣錠) (衛部藥輸字第026285號)」、「Vimpat 200mg film-coated tablets(維帕特 200毫克膜衣錠)(衛部藥輸字第026287號)」、「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)」承蒙　貴院採用，特此致謝。

二、　接獲原廠通知，上述產品仿單變更後新到貨產品批號資訊如下：

	變更後起始批號
Vimpat 100mg film-coated tablets	1081801 1081901
Vimpat 200mg film-coated tablets	1082203 1099101
Vimpat 50mg film-coated tablets	尚未生產，待確認
Vimpat 10mg/ml solution for infusion	6125004 6125005

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、相關附件。

裕利股份有限公司
董事長：凱瑞新

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 轉 14；0988-193-833
傳真：(02) 8771-7924
聯絡人：謝儒逸
電子信箱：louie.hsieh@ucb.com

受文者：裕利股份有限公司

發文日期：中華民國 112 年 02 月 17 日
發文字號：優時比第 112008 號
速別：普通
密等及解密條件或保密期限：普通
附件：衛福部同意函

主　旨：因應「維帕特 50毫克膜衣錠 (Vimpat® 50mg film-coated tablets)」、「維帕特 100毫克膜衣錠(Vimpat® 100mg film-coated tablets)」、「維帕特 200毫克膜衣錠(Vimpat® 200mg film-coated tablets)」「維帕特 10毫克/毫升輸液溶液(Vimpat® 10mg/ml solution for infusion)」仿單變更，台灣優時比貿易有限公司將自新批號開始提供新仿單包裝，敬請轉知各醫療院所與藥局通路。

說　明：

一、仿單變更後新到貨產品批號資訊如下。

	PI 變更後之起始批號
Vimpat 100mg	1081801 1081901
Vimpat 200mg	1082203 1099101
Vimpat 50mg	尚未生產，待確認
Vimpat IV	6125004 6125005

二、仿單變更處對照如下：

	變更前	變更後	說明
仿單	**4.6 生育力、懷孕與授乳** **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。 因此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，來決定是否停止哺乳或停止使用 Lacosamide 。	**6 特殊族群注意事項** **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 。	修訂「Lacosamide 會分泌至人類母乳中」。
版本	Lacosamide CCDS V3。 版本日期 2021 年 10 月	Lacosamide CCDS V4。 版本日期 2022 年 9 月 8 日	

耑此

順頌 商棋

正本：裕利股份有限公司

台灣優時比貿易有限公司

Alexandre Martra

台灣優時比貿易有限公司

負責人 Alexandre Martra

中 華 民 國 一 百 一 十 二 年 二 月 十 七 日

UCB Pharmaceuticals (Taiwan) Limited
12th Floor-2, No.88, Dunhua North Road,
Songshan District, Taipei City 10551,
Taiwan

T: +886-2-8979-6177
F: +886-2-8771-7924
www.ucb.com

正本

檔　　號：
保存年限：

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：黃小姐
聯絡電話：02-827877421
傳真：
電子郵件：

10551
台北市松山區敦化北路88號12樓之2

受文者：台灣優時比貿易有限公司

裝

發文日期：中華民國111年9月14日
發文字號：衛授食字第1110707880號
速別：普通件
密等及解密條件或保密期限：
附件：

主旨：貴公司申請「維帕特 50毫克膜衣錠(Vimpat 50mg film-coated tablets)」(衛部藥輸字第026284號) 仿單變更一案 (案號：1110707880)，本部同意，請查照。

說明：

一、復貴公司111年03月30日優字第20220323-1號藥品變更登記申請書及111年08月16日UCB第111081601號函。

二、核准變更項目：仿單變更，詳如「藥品電子結構化仿單平台」之仿單核定本。

三、有關仿單規定如下：市售藥品得僅放置經審查核定之中文仿單。但如市售藥品同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與核定本之中文仿單內容相符，廠商得依核定之中文仿單自行修正其外文仿單內容。

四、對上述內容如有疑義，請與承辦人江奕璇聯絡，電話：02-81706000 分機 520，電子郵件信箱：yhchiang1097@cde.org.tw。

訂

線

正本：台灣優時比貿易有限公司
副本：

部長 薛瑞元

正本

檔　　號：
保存年限：

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：黃小姐
聯絡電話：02-27877421
傳真：
電子郵件：

10551
台北市松山區敦化北路88號12樓之2

受文者：台灣優時比貿易有限公司

發文日期：中華民國111年9月14日
發文字號：衛授食字第1110707881號
速別：普通件
密等及解密條件或保密期限：
附件：

主旨：貴公司申請「維帕特 100毫克膜衣錠(Vimpat 100mg film-coated tablets)」(衛部藥輸字第026285號) 仿單變更一案 (案號：1110707881)，本部同意，請查照。

說明：

一、復貴公司111年03月30日優字第20220323-2號藥品變更登記申請書及111年08月16日UCB第111081602號函。

二、核准變更項目：仿單變更，詳如「藥品電子結構化仿單平台」之仿單核定本。

三、有關仿單規定如下：市售藥品得僅放置經審查核定之中文仿單。但如市售藥品同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與核定本之中文仿單內容相符，廠商得依核定之中文仿單自行修正其外文仿單內容。

四、對上述內容如有疑義，請與承辦人江奕璇聯絡，電話：02-81706000 分機 520，電子郵件信箱：yhchiang1097@cde.org.tw。

正本：台灣優時比貿易有限公司
副本：

部長 薛瑞元

正本

檔　　號：
保存年限：

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：黃小姐
聯絡電話：02-27877421
傳真：
電子郵件：

10551
台北市松山區敦化北路88號12樓之2

受文者：台灣優時比貿易有限公司

發文日期：中華民國111年9月14日
發文字號：衛授食字第1110707883號
速別：普通件
密等及解密條件或保密期限：
附件：

主旨：貴公司申請「維帕特 200毫克膜衣錠(Vimpat 200mg film-coated tablets)」(衛部藥輸字第026287號) 仿單變更一案 (案號：1110707883)，本部同意，請查照。

說明：

一、復貴公司111年03月30日優字第20220323-4號藥品變更登記申請書及111年08月16日UCB第111081604號函。

二、核准變更項目：仿單變更，詳如「藥品電子結構化仿單平台」之仿單核定本。

三、有關仿單規定如下：市售藥品得僅放置經審查核定之中文仿單。但如市售藥品同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與核定本之中文仿單內容相符，廠商得依核定之中文仿單自行修正其外文仿單內容。

四、對上述內容如有疑義，請與承辦人江奕璇聯絡，電話：02-81706000 分機 520，電子郵件信箱：yhchiang1097@cde.org.tw。

正本：台灣優時比貿易有限公司
副本：

部長 薛瑞元

正本

檔　　號：
保存年限：

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：黃小姐
聯絡電話：02-27877421
傳真：
電子郵件：

10551
台北市松山區敦化北路88號12樓之2

受文者：台灣優時比貿易有限公司

發文日期：中華民國111年9月14日
發文字號：衛授食字第1110707884號
速別：普通件
密等及解密條件或保密期限：
附件：

主旨：貴公司申請「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) 仿單變更一案 (案號：1110707884)，本部同意，請查照。

說明：

一、復貴公司111年03月30日優字第20220323-6號藥品變更登記申請書及111年08月16日UCB第111081605號函。

二、核准變更項目：仿單變更，詳如「藥品電子結構化仿單平台」之仿單核定本。

三、有關仿單規定如下：市售藥品得僅放置經審查核定之中文仿單。但如市售藥品同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與核定本之中文仿單內容相符，廠商得依核定之中文仿單自行修正其外文仿單內容。

四、對上述內容如有疑義，請與承辦人江奕璇聯絡，電話：02-81706000 分機 520，電子郵件信箱：yhchiang1097@cde.org.tw。

正本：台灣優時比貿易有限公司
副本：

部長 薛瑞元

維帕特 50毫克膜衣錠

Vimpat 50mg film-coated tablets

衛部藥輸字 第 026284 號

須由醫師處方使用

版本日期 2022-09-08

版次 2

廠商內部文件編號 UCB111081601

1 性狀

1.1 有效成分及含量

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。

1.2 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)

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「SP」字紋，另一面有「50」字紋。
100毫克: 橘黃色，橢圓形膜衣錠，一面有「SP」字紋，另一面有「100」字紋。
150毫克: 棕紅色，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。

2 適應症

Lacosamide適用於:

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。
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)。

3 用法及用量

3.1 用法用量

服用方法

錠劑供口服使用。

Lacosamide需每天服藥兩次(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：

	單一藥物治療	輔助療法
起始劑量	100毫克/天、200毫克/天	100毫克/天
單次緩效劑量 (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

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

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的緩效劑量來治療

Lacosamide的治療亦可一開始以200mg的單一緩效劑量，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的穩定血藥濃度與治療效果時，病人可開始接受緩效劑量。建議醫療監測下給予緩效劑量，並考慮到可能增加藥物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藥品款版之給予緩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。

在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定。

3.3 特殊情形用法用量

老年人

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「腎功能不全病人」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(4歲以上)與青少年

劑量是依體重計算出來。因此，如果需要，建議使用標示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
單次緩效劑量	不建議
劑量調整(增量方式)	每週2毫克/公斤/天
不到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
單次緩效劑量	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

緩效劑量

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

4歲以下的兒童

Lacosamide對4歲以下兒童的安全性與療效尚未建立，無相關資料可用。

4 禁忌

對有效成份或任何1.2 節所列之賦型劑過敏反應。

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

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常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，也顯示性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與劑量相關性的延長PR間期。

Lacosamide 對潛在心律不整前期知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、

[illegible]病或心臟傳導子過慢疾病)的病人或者是正接受會影響心臟傳導的藥物(抑抗心律不整[illegible])治療的病人(見7.1節)與老年病人應謹慎使用。

[illegible]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[illegible]監測。

[illegible]Lacosamide安慰劑對照試驗的癲癇病人中，沒有心房顫動或擴動報告；但兩者在開放性癲癇試驗和上市後已有報告。

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，曾有罕見的心室病態性心律不整的報告，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、暈厥頭暈與昏厥)，如果出現這些症狀，建議請病人尋求就醫。

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)。

某些特定兒童癲癇症候群可能會出現腦疾變生理異化

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。

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，亦曾報告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過後欣快為不良事件的發生率低於1%。

依賴性

在難療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，病人應當避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

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，發現其中接受多藥癲癇藥物治療後，藥增加其新生兒畸型的比例。但是目前尚未釐清藥物治療和/或疾病對於致畸程度之影響何者為真。

[illegible]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

[illegible]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[illegible]性劑量下，對於大鼠和兔子具胚胎毒性(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)。如果用戶決定懷孕，使用本產品應仔細監測新研究。

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

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在腎臟內非由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經靜脈注射後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。

強效與強效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，目前尚未於體內進行類似交互作用，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(Hyperium perforatum)可能會適度降低Lacosamide血漿濃[illegible]，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藥物血中濃度沒有受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結論中指出，併用其他已知具酵素誘導作用之抗癲癇藥物(在多藥劑量的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

[illegible]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。

[illegible]

[illegible]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相關的改變。

儘管目前沒有Lacosamide與酒精交互作用的藥動力學資料，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

8.1 臨床重要副作用/不良反應

安全性資料摘要

根據藥物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。

在使用逐效劑量後，中樞神經系統方面的副作用如頭暈的發生率會高一些。

根據一項非劣性第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(≥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 %。

不良反應表列資料

以下所列是臨床試驗與上市後經驗報告報告過的不良反應。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				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]、自殺念頭[1]、幻[illegible]	
[illegible]			暈[1]	
神經系統疾病	眩暈、頭痛	平衡障礙、記憶障礙、認知障礙、顫抖、震顫、眼球震顫、感覺異常、發音困難、注意力干擾、皮膚感覺異常	癲症[2]、腦電圖異常	癲症[3]
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]、心房扑動[1,2]	心室病態性心律不整[1]
胃腸道疾病	噁心	嘔吐、便秘、腹氣、消化不良、口乾、腹瀉		
肝臟疾病			肝功能檢查異常[2]、肝臟酵素增加(>2x 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]	史蒂芬-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、躁動感		
損傷、中毒及因醫療處置造成的併發症		跌倒、皮膚裂傷、擦傷		

(1) 上市後不良反應報告。
(2) 請參考特定不良反應
(3) 開放性臨床研究報告

藥物不良反應

Lacosamide 的使用與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)。在藥視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明。Lacosamide 200毫克、400毫克、600毫克或安慰劑分別為0.7%、0%、0.5%和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，曾經報告發生與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。

在合併輔助治療的臨床試驗中，最常的發生率為不常見。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%) 中都沒有發生。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≥3x 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。

兒童族群

Lacosamide於安慰劑對照 (請參閱12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(特別嗜睡、暈眩與協調)且觀察到兒童通報的額外不良反應(鼻咽炎、發熱、咽喉炎、食慾降低、嗜睡與異常行為)發生：鼻咽炎(15.7 %)、嘔吐(14.7 %)、昏昏欲睡(14.0 %)、暈眩(13.5 %)、發熱(13.0 %)、協調(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(≥ 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、暫厥以及黃疸的報告發生率比年輕的成人病人高(≥ 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。專業醫護人員必須通全與藥物不良反應連結系統，通報任何疑似不良反應。

8.3 上市後經驗

除了在試驗中觀察到和上述不良反應外，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。

- 血液及淋巴系統：顆粒性白血球缺乏症、
- 免疫系統：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)。
- 神經系統：快樂症、白殺念頭和自殺意念、暈厥、精神錯亂、精神紊亂、失眠、幻覺、
- 神經系統：運動障礙 (Dyskinesia)、癲癇、極罕見的癲癇惡化(包括曾有癲症性癲癇的報告發生)、
- 心臟疾病：心室顫動在心律不整、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、肝臟酵素增加(>2x 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

徵狀

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(沒發性強直性-陣攣癲癇發作,原發性癲癇),也有心臟傳導失調、休克與猝死的案例。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

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) 是一個功能化的胺基酸。

10.1 作用機轉

Lacosamide 在人體發揮其抗癲癇作用機制的機制仍有待完全闡明。

體外電生理研究顯示，Lacosamide 選擇性增強緩慢不活化的鈉離子通道，使得過度興奮的神經細胞較穩定。

10.2 藥效學理特性

從3個局部發作有效性的研究的集整資料所得到的藥物動力學-藥效學(藥效)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間期有劑量相關之臨床增加。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/天相當最大增加PR間隔(在t max)為7.3毫秒，800毫克/天相為11.9毫秒，參與

研究的病人中，減去安慰劑反應，服用Lacosamide 400毫克/天對於局部性發作病人PR間期平均增加3.1毫秒，對癲癇病神經病變病人為9.4毫秒。

10.3 藥動學特性資料

在健康受試者中，Lacosamide 的藥物血中濃度與病人相似或僅稍微高，提供之藥物劑量相對於人體暴露的安全邊際約為兩倍數。

一個對癲癇病人輔助給藥執行的安全性藥理學試驗，顯示經劑量增加PR間期和QRS complex duration，且降低血壓，最有可能原因是心臟功能之鈉抑制作用。這些經劑量性的變化開始於臨床最大建議劑量的相同濃度範圍，癲癇狗和Cynomolgus猴在靜脈注射劑量15-60毫克/公斤時，觀察到心跳和心室傳導延緩、房室傳導阻滯和房室傳導分離。

在慢視劑量毒性試驗中，大鼠在臨床劑量量的三倍時，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，對雌雄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劑量量下，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 對母體生育能力或發育的影響。

在大鼠的研究中顯示，Lacosamide 和/或它的代謝產物會易穿過胎盤。

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，這些值與毒性的發現，可能性與體重較少有關。不能排除對中樞神經系統發育的潛在不良反應。當考慮為大鼠出生後早期(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，沒有發現一個與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倍血漿暴露量。

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, 經歷使用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)試驗中顯呈現陰性，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

吸收和生體可用率

Lacosamide於口服投藥後會完全被吸收。Lacosamide絕對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，於輸注完成時提到Cmax，30與60分鐘的靜脈輸注與口服劑量具生物相等性的靜脈輸注，與口服劑量達到AUC (0-τ)的生物相等性。Cmax則未達到生物相等性。Cmax高於口服劑量20%，且Cmax的90%CI超過生物相等性範圍的上限。

在一項比較口服劑量與合有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毫克的緩效劑量與100毫克每天兩次口服膜衣的穩定狀態濃度相近。

分佈

表觀分佈容積約0.6升/公斤。Lacosamide與血漿蛋白結合率小於15%。

代謝

在人類的研究中以藥品及代謝物排出，Lacosamide 的代謝機轉尚未完全了解。

Lacosamide 的藥物血中濃度主要為原型Lacosamide (約40%的劑量)和低於30%的O-desmethyl代謝物。尿液中之極性部分為胺基酸(metabolite)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(EMs)、具一功能性CYP2C19)和不良型代謝者 (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 藥物血中濃度的為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 主要從腎臟排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。增加代謝物蓄積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嚴重肝功能不全病人評估(見 3.3節)。

兒童族群

Lacosamide的兒童藥動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歲有癲兒童接用輔助血漿濃度的群體藥物動力學分析評估所得到。Lacosamide的投藥劑量範圍為2至17.8毫克/公斤/天(與兒童的體重有關)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和50公斤的兒童其表型自發清除率(CL/F) 分別為1.04升/小時、1.32升/小時與1.86升/小時，相較於未成年人(以成人體重為基準)的個案清除率約為1.92升/小時。

老年人

[illegible]對老年病人研究，包括4個大於75歲，與年輕男性相比，男性AUC的增加30%，女性約增加50%，可[illegible]程度的關係。若經體重校正，則分別是26%和23%。在這項研究中，觀察到老年人的還[illegible]程度高，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，除[illegible]量(見 3.3節)。

CYP2C19的遺傳型性

Lacosamide未顯示在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

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減藥期加上為期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≤維持劑量小於標準劑量之50%。病人按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。歷史對照組包含計對來自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雙側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、種類或型態出現與臨床顯著意義的惡反或惡化，經主持人認定需要暫止試驗 (5)癲癇狀態或出現新的連續性/密集性癲癇發作。

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%)，雙側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，但雙側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－變化之評估(Global Impression of Change)，2個Lacosamide治療組的絕大部份病人都顯現了狀態改善(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)。病人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3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誘走神經刺激。

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

[illegible]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[illegible]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[illegible]發生無法耐受的不良事件，可進行Lacosamide 100毫克/天或安慰劑的單一步驟反向滴[illegible]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[illegible]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，在此期間病人繼續接受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：以附安慰劑之基準期至維持期每28天癲癇頻率的百分比變化中位數

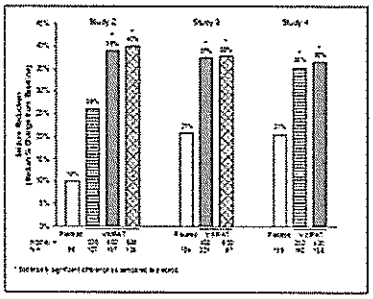
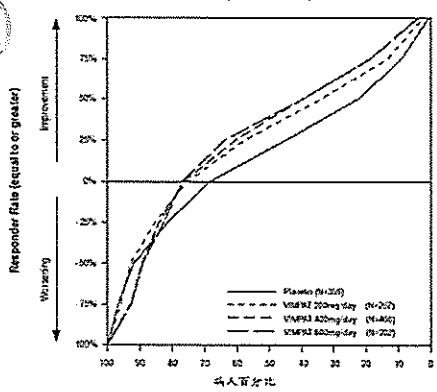


圖2為自基準期至維持期間，部分癲癇發作頻率百分比下降幅度(反應率)的病人百分比(X軸)至少與Y軸代表的相當。Y軸正值代表自基準期改善(即癲癇頻率下降)，負值則代表自基準期惡化(即癲癇頻率增加)。因此，在這張圖示中，有效治療的曲線會移動至安慰劑曲線左側。Lacosamide組內達到任何癲癇頻率下降的病人比例均高於安慰劑組。舉例來說，40%隨機分配至Lacosamide (400毫克/天)病人其癲癇頻率下降達50%或以上，相較於23%隨機分配至安慰劑的病人。癲癇頻率增加>100%的病人於Y軸上顯示為≥ -100%。

圖2－試驗2、3及4中VIMPAT與安慰劑相比反應率分析的病人比例



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的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調整性，達到與在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≤ 3 AED穩定劑量治療的合格病人(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/天逐增調整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/天逐增調整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≥ 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，或者被出現入自性惡減期。

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的百分比為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受試者的比例為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。

13.1 [illegible]PVC/PVDC藥料，用鋁箔密封。

5年。

13.3 儲存條件

儲存在25°C以下。

15 其他

UCB版次: Lacosamide CCDS V4。

製造商

原外行銷權所有者: UCB PHARMA SA	ALLEE DE LA RECHERCHE 60, B-1070 BRUXELLES, BELGIUM
50/100/150/200mg之成品製造廠: AESICA PHARMACEUTICALS GmbH	GALILEISTRASSE 6, D-08056 ZWICKAU, GERMANY
50/100/150/200mg之包裝廠: AESICA PHARMACEUTICALS GmbH	MITTELSTRASSE 15, D-40789 MONHEIM AM RHEIN, GERMANY
100與200mg之製造包裝廠(二): UCB PHARMA S.A.	CHEMIN DU FORIEST, 1420 BRAINE-L'ALLEUD, BELGIUM

藥商

台灣優時比實驗有限公司	台北市松山區敦化北路88號12樓之2

維帕特 100毫克膜衣錠
Vimpat 100mg film-coated tablets

衛部藥輸字 第 026285 號
須由醫師處方使用
版本日期 2022-09-08
版次 3
廠商內部文件編號 UCD 111081602

1 性狀

1.1 有效成分及含量

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。

1.2 賦形劑

錠芯核心
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)

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「SP」字紋，另一面有「50」字紋。
100毫克: 黃色，橢圓形膜衣錠，一面有「SP」字紋，另一面有「100」字紋。
150毫克: 橘紅色，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。

2 適應症

Lacosamide適用於:
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。
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)。

3 用法用量

3.1 用法用途

給藥方法及劑型
口服使用。
Lacosamide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:

	單一藥物治療	輔助療法
起始劑量	100毫克/天、200毫克/天	100毫克/天
單次逐效劑量 (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
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
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的逐效劑量來治療
Lacosamide的治療亦可一開始以200mg的單一逐效劑量，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，病人可開始接受逐效劑量。逐於醫療監測下給予逐效劑量，並考慮到可能增加藥量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逐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

但至少持續3天前，不應停用併用AED。建議用至少6個的時間逐步停用併用抗癲癇藥物。
當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定。

3.3 特殊情形用法用量

老年人
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，因此需逐漸調整劑量(見「腎功能不全病人」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，應逐漸進行劑量調整。
血液透析
血液透析可有效清除血液中的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%。肝功能不全病人應逐漸進行劑量調整。
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間之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歲以上)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
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
單次逐效劑量	不建議
劑量調整(增量方式)	每週2毫克/公斤/天
≥ 30公斤病人的最大建議劑量	最多12毫克/公斤/天*
≥ 30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
單次逐效劑量	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

逐效劑量
尚缺對兒童在逐效劑量的研究。不建議對體重低於50公斤以下的青少年與兒童使用逐效劑量。
4歲以下的兒童
Lacosamide對4歲以下兒童的安全性與療效尚未建立。無相關資料可用。

4 禁忌

對有效成分或任何1.2 節所列之賦型劑過敏反應。
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

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與劑量相關性的延長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、

[illegible]病或心臟傳導系統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[illegible])治療的病人(見7.6)與老年病人應謹慎使用。

[illegible]：投予超過Lacosamide 400毫克/天之前，及Lacosamide劑量調整達到穩定狀態後，建議做[illegible]EC檢查。

Lacosamide [illegible]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監測有報告。

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，曾有罕見的心室頻率低於心律不整的報告。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(如暈厥、快速或不規則脈搏、心悸、呼吸短促、或變頭暈與昏厥)。如果出現這些症狀，應建議病人尋求試驗。

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)。

某些特定兒童癲癇症候群可能會出現臨床生理異化

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。

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特徵時間較投予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

在難治癲癇性疾病的臨床試驗中，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 可能程度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，病人應當避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

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，曾現其中接受多藥癲癇藥物治療後，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/或疾病對於致畸程度之影響何者為真。

此外，[illegible]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

[illegible]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[illegible]性病變下，對於大鼠和兔子具胚胎毒性(見10.3節)。對人類潛在的風險未知。

[illegible]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)。如果病人決定懷孕，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的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

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在體外內非由 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。

經由與強效CYP2C9 (如Fluconazole)及CYP3A4 (如Itraconazole、Ketoconazole、Ritonavir、Clarithromycin)抑制劑的併用治療臨床證據，顯可能會導致Lacosamide的全身性暴露量增加。目前尚未於體內建立臨床交互作用，但根據體外資料可能具有臨床交互作用。

強效酵素誘導劑，例如Rifampicin、聖約翰草(Hypericum perforatum)可能會顯著降低Lacosamide暴露量，因此開始或結束併用此類酵素誘導劑時都應小心監測。

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(在多藥療法的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

[illegible]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

[illegible]，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相關的改變。

迄今目前沒有Lacosamide與酒精交互作用的藥動力學資料，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

8.1 臨床重要副作用/不良反應

安全性資料摘要

根據隨機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。強度通常為程度至中度。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。

在使用建議劑量後，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(≥10%)是噁心和頭暈。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				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	暈眩、頭痛	平衡障礙、記憶障礙、認知障礙、嗜睡、震顫、輕度麻木、感覺異常、發音困難、注意力干擾、皮膚感覺異常	癲症[2] 協調異常	癲症[3]
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]、心臟顫動[1,2]、心臟扑動[1,2]	心室類脈性心律不整[1]
胃腸道疾病	噁心	嘔吐、便秘、腹瀉、消化不良、口乾、腹脹		
肝膽疾病			肝功能檢查異常[2]、肝酵素增加(>2x 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]	史蒂芬-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] 開放性臨床研究報告

其他不良反應

Lacosamide 使用會與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、[illegible]傳導緩)。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0.7%，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，曾經報告發生與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的單一療法治療的臨床試驗中，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，曾有上述節律現像的通報。

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≥3x 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數個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。

兒童族群

Lacosamide於安慰劑對照 (請參閱12節試驗描述) 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(尤其嘔吐、噁心與抽搐)且觀察到兒童過敏的額外不良反應(鼻咽炎、發熱、咽喉炎、食慾降低、睡眠異常行為)發生：鼻咽炎(15.7 %)、嘔吐(14.7 %)、昏昏欲睡(14.0 %)、頭暈(13.5 %)、發熱(13.0 %)、抽搐(7.8 %)、食慾降低(5.9 %)、咽喉炎(4.7 %)、睡意(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問卷來評估行為、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的單一療法臨床試驗中，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(≥ 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[illegible]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。

- [illegible]異常：點狀性白血球缺乏症。
- [illegible]：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)。
- [illegible]：快樂感、白發企圖和自殺意念、躁鬱、精神錯亂、精神紊亂、失眠、幻覺。
- [illegible]：運動障礙 (Dyskinesia)、癲癇、極罕見的癲癇惡化(包括曾有藥物性癲癇的報告發生)。
- 心臟疾病：心室頻脈性心律不整、心肺過緩、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、肝臟酵素增加(>2x ULN)。
- 皮膚和皮下組織疾病:嚴性表皮壞死溶解、史蒂芬-強森症候群、發疹、血管水腫、蕁麻疹。

9 過量

症狀

在意外或故意過量使用Lacosamide時，其不良反應的重點與依建議劑量治療的病人並無臨床上顯著。

- 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)與腸系統(噁心、嘔吐)的相關症狀。
- 在使用劑量超過800毫克時，曾有報出現眩暈、噁心、視覺異常、癲癇(泛發性強直性-陣攣癲癇發作,原發性癲癇)、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

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 在人類發揮其抗癲癇作用機切的機制仍有待完全闡明。

體外電生理研究顯示，Lacosamide 選擇性增強緩慢不活化的鈉離子通道，使得過度或刺激的神經細胞膜穩定。

10.2 藥效學特性

從3個局部發作有效性的研究的集整資料所得到的藥物動力學-藥效學(療效)分析，Lacosamide劑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間期有劑量相關之監督增加，穩定狀態下，觀察到的最大平均PR間隔相對應在tmax，與安慰劑反應，400毫克/天相關大增加PR間隔(在tmax)為7.3毫秒，800毫克/天組為11.9毫秒。參與[illegible]病人中，無出安慰劑反應。服用Lacosamide 400毫克/天對於局部性發作病人PR間期[illegible]加3.1毫秒，對特發性神經病變病人為9.4毫秒。

10.3 [illegible]性資料

[illegible]中，Lacosamide 的藥物血中濃度與病人相似或僅稍微高，提供之藥動學相對於人體[illegible]個數低或無個數。

一個對狗的靜脈給藥試驗顯示，Lacosamide 的安全性藥理學試驗，顯示經劑量增加PR間期與QRS complex duration，且降低血壓，最有可能原因是心臟功能之鈉抑作用。這些經劑量的變化關聯於臨床觀大經濟劑量的相同濃度範圍，在新狗和Cynomolgus猴在靜脈注射劑量15-60毫克/公斤時，觀察到心房的和心室傳導減緩，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，對雌雄動物和兔子無致畸作用，但大鼠在母體毒性劑量，其全身曝露量相似於臨床預期曝露量下，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/或它的代謝產物有能穿過胎盤。

在出生後發育的毒性和幼鼠期(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，這些個與毒性的發現，可能性與母體減少有關，不能排除對中樞神經系統發育的潛在不良反應。這些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濃度(10毫克/公斤/天) 下的Lacosamide AUC約為在人類400毫克/天劑量時的0.2倍血漿暴露量。

小鼠或大鼠均沒有證據顯示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 在體外突變試驗中，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

吸收和生體可用率

Lacosamide於口服投藥後會完全被吸收。Lacosamide絕對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Cmax。30與60分鐘的靜脈輸注與口服錠劑具生物相等性。[illegible]的靜脈輸注，與口服錠劑達到AUC (0-tz)的生物相等性。Cmax則未達到生物相等性。Cmax[illegible]高於口服錠劑20%，且Cmax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

[illegible]0.6升/公斤。Lacosamide與血漿蛋白結合率小於15%。

代謝

[illegible]均為原型Lacosamide (約40%的劑量)和低於30%的O-desmethyl代謝物。尿液中之極性部分含[illegible]物質，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)、其一功能性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。

排泄

Lacosamide 主要從腎臟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的為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液中去除。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報告。

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，當受試者並非腎排泄的清除率減少，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)。

兒童族群

Lacosamide的兒童藥動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歲癲癇兒童採用精確血漿濃度的群體藥物動力學分析評估所得到。Lacosamide的投藥劑量範圍為2至17.8毫克/公斤/天(與兒童的體重有關)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 - 30/50公斤的兒童其與型口服清除率(CL/F) 分別為1.04升/小時、1.32升/小時與1.86升/小時，相[illegible]為(70公斤體重)的血漿清除率約為1.92升/小時。

老年人

[illegible]年人研究，包括4個大於75歲，與年輕男性相比，男性AUC約增加30%，女性約增加50%，可[illegible]程度的關係。若經體重校正，則分別是26%和23%。在臨床研究中，觀察到老年人的經[illegible]程人高，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[illegible]量(見 3.3節)。

CYP2C19[illegible]型性

Lacosamide藥學在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

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減劑期加上為期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減減小維持劑量之50%。病人按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綜合分析，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，即認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)主要療效指標率發作 (4)整體癲癇發作持續時間、頻率、種類或型態出現異臨床顯著意義的延長或惡化，經主持人認定需要暫止試驗 (5)癲癇狀態或出現新的進展性/嚴重症狀發作。

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－變化之評估(Global Impression of Change)，2個Lacosamide治療組的絕大部份病人都報告了狀態改善(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

[illegible]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[illegible]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[illegible]發生無法耐受的不良事件，可進行Lacosamide 100毫克/天或安慰劑的單一步驟反向期[illegible]，[illegible]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[illegible]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[illegible]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(四1)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－以附至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

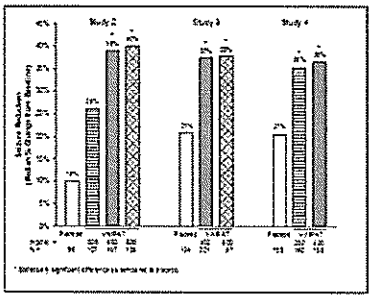
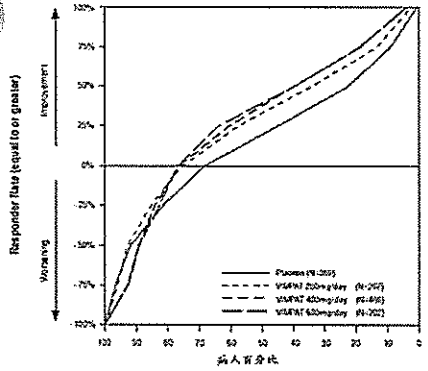


圖2為自基準期至維持期間，部分癲癇發作頻率百分比下降幅度(反應率)的病人百分比(X軸)至少與Y軸代表的相等。Y軸正值代表自基準期改善(即癲癇頻率下降)，負值則代表自基準期惡化(即癲癇頻率增加)。因此，在這張圖示中，有效治療的曲線會移動至安慰劑曲線左側。Lacosamide組內達到任何癲癇頻率下降的病人比例均高於安慰劑組，舉例來說，40%隨機分配至Lacosamide (400毫克/天)病人其癲癇頻率下降達50%或以上，相較於23%隨機分配至安慰劑的病人。癲癇頻率增加>100%的病人於Y軸上顯示為≥ -100%。

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的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調整性，達到與在成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≤ 3 AED穩定劑量治療的合格病人(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/天逐增調整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/天逐增調整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≥ 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，或者做出進入盲性延展期。

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的百分比為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臨床相關的生活品質。

[illegible]

13.1 [illegible]

[illegible]PVC/PVDC盲泡，用鋁箔密封。

13.2 [illegible]

5年。

13.3 儲存條件

儲存在25°C以下。

15 其他

UCB版次: Lacosamide CCDS V4。

製造廠

100與200mg之醫藥包裝廠(二): UCB PHARMA S.A.	CHEMIN DU FORIEST, 1420 BRAINE-L' ALLEUD, BELGIUM
國外行銷權所有者: UCB PHARMA SA	ALLEE DE LA RECHERCHE 60, B-1070 BRUXELLES, BELGIUM
50/100/150/200mg之成品製造: AESICA PHARMACEUTICALS GMBH	GALILEISTRASSE 6, D-08056 ZWICKAU, GERMANY
50/100/150/200mg之包裝廠: AESICA PHARMACEUTICALS GMBH	MITTELSTRASSE 15, D-40789 MONHEIM AM RHEIN, GERMANY

經銷

台灣優時比貿易有限公司	台北市松山區敦化北路88號12樓之2

維帕特 200毫克膜衣錠

Vimpat 200mg film-coated tablets

衛部藥輸字 第 026287 號
須由醫師處方使用
版本日期 2022-09-08
版次 2
廠商內部文件編號 UCB11081604

1 性狀

1.1 有效成分及含量

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。

1.2 賦形劑

錠芯核心

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)

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「SP」字紋，另一面有「50」字紋。
100毫克: 綠黃色，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。

2 適應症

Lacosamide適用於:
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。
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)。

3 用法及用量

3.1 用法用藥

維帕特錠劑僅供口服使用。
Lacosamide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，一旦記得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:

	單一藥物治療	輔助療法
起始劑量	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

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

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。應考量個人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，並考量到可能增加藥量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)。
對發生傳導心臟心律不整病人，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。

當使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定。

3.3 特殊族群用法用量

老年人

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「腎功能不全病人」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不建議用於嚴重肝功能不全的病人。
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間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歲以上)與青少年

劑量是依體重計算出來。因此，如果需要，建議使用糖漿劑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歲以下兒童的安全性與療效尚未建立，無相關資料可用。

4 禁忌

對有效成份或任何1.2 節所列之賦型劑過敏者。
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

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，也顯示藥物增加自殺意念和行為的風險。該種風險的機制尚不清楚。現有數據不排除Lacosamide增加了該種風險的可能性。
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與劑量相關性的延長PR間期。
Lacosamide對潛在心律不整易感病人如已知有傳導阻滯或嚴重心臟疾病(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)的病人或者並正接受會影響心臟傳導的藥物(如抗心律不整藥物鈣離子拮抗劑)治療的病人(見7 節)與老年病人應謹慎使用。

在[illegible]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[illegible]。

Lacosamide 安慰劑對照試驗的癲癇病人中，沒有心房顫動或扑動報告；但兩者在開放性標籤試驗[illegible]有報告。

[illegible]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[illegible]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跳停止、心臟驟停或死亡。

病人應被告知到心律不整的症狀(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)。

某些特定見罕見癲癇症候群可能會出現臨床惡化

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疗效。

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級藥物)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，亦曾造成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造成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。

5.3 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，病人應當暫不駕駛車輛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

6.1 懷孕

癲癇具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，發現其中接受多藥癲癇藥物治療後，將增加其新生兒畸型的比例。但是目前尚未能清楚藥物治療和/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

[illegible]分析使用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[illegible]性毒性劑量下，對於大鼠和兔子具胚胎毒性(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)。如果婦女企圖懷孕，使用本藥品應仔細審慎評估。

[illegible]

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 育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

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在腎臟內非由 P-醣蛋白運送。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)可能會顯著降低Lacosamide血漿濃度，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報告中指出，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。

[illegible]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相關的改變。

[illegible]Lacosamide與酒精交互作用的藥動學資料，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

8.1 臨床重要副作用/不良反應

安全性資料總覽

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，隨機接受[illegible]，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(≥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				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]	

器官系統分類	非常常見	常見	不常見	未知
神經系統疾病	暈眩、頭痛	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	癲癇[2] 協調異常	腎顫[3]
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]、心臟過緩[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]、肝膽酵素增加(>2x 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、感醉感		
損傷、中毒及因醫療處置造成的併發症		跌倒、皮膚裝備、擦傷		

[1]上市後不良反應報告.

[2]請參考特定不良反應

[3]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

[illegible]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[illegible]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[illegible]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[illegible]試驗中，Lacosamide和Carbamazepine的PR間隔增加程度相近。

[illegible]癲癇的臨床試驗中，罕見的發生率為不常見，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%) 中都沒有報告。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的病人有罕見的過敏。

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，曾有上述陣律現象的通報。

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≥3x 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。

兒童族群

Lacosamide於安慰劑對照 (請參閱12節試驗總節) 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(臀背部疼痛、嘔吐與抽搐)且觀察到兒童通報的額外不良反應(鼻咽炎、發熱、咽喉炎、食慾降低、頭痛與異常行為)發生：鼻咽炎(15.7 %)、嘔吐(14.7 %)、昏昏欲睡(14.0 %)、攣縮(13.5 %)、發熱(13.0 %)、抽搐(7.8 %)、食慾降低(5.9 %)、咽喉炎(4.7 %)、頭暈(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(≥ 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、腹瀉以及觀顫的報告發生率比年輕的成人病人高(≥ 5 %證實)。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。專業醫療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

[illegible]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，[illegible]常：顆粒性白血球缺乏症。

[illegible]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)。

[illegible]快病癌、白殺企圖和自殺意念、侵略、精神激動、精神紊亂、失眠、幻覺。

[illegible]常：運動障礙 (Dyskinesia)、癲癇、極罕見的癲癇惡化(包括曾有癲癇性癲癇的報告發生)。

- 心臟疾病：心室顫動性心律不整、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、肝臟酵素增加(>2x 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

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、昏沉)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(這類性強直性-陣攣癲癇發作,原發性癲癇),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

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機制的機制仍有待完全闡明。

體外電生理研究顯示，Lacosamide 選擇性增強緩慢不活化的鈉離子通道，使得過度被刺激的神經細胞較穩定。

10.2 藥效學特性

從3個兩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(藥效)分析，Lacosamide劑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，看似沒有提供顯外效益。

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/天的單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間隔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，黃去安慰劑反應，400毫克/天超最大增加PR間隔(在tmax)為7.3毫秒，800毫克/天相[illegible]為11.9毫秒。參與對照試驗的病人中，沒出安慰劑反應，服用Lacosamide 400毫克/天對於局部性[illegible]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 藥動學特性資料

[illegible]試驗中，Lacosamide 的藥物血中濃度與病人相似或優勝於高[illegible]每劑低或每個數。

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阻抑作用。這些短暫性的變化開始於臨床藥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延緩、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個時，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，對囓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臨銀量下，幼仔死產數量增加，幼仔在週產期的死亡增加、大小和體重時有減少。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/或它的代謝產物會易穿過胎盤。

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，這些個別性的輕微、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。這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倍血漿暴露量。

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

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Cmax。30與60分鐘的靜脈輸注與口服錠劑具生物相等性。[illegible]的靜脈輸注、與口服錠劑達到AUC (0-τ)的生物相等性。Cmax則未達到生物相等性。Cmax[illegible]高於口服錠劑20%。且Cmax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[illegible]性。

單次200毫克的建議劑量與100毫克每天兩次口服投藥的穩定態濃度相近。

分佈

[illegible]0.6升/公斤。Lacosamide與血漿蛋白結合率小於15%。

代謝

[illegible]中以藥品及代謝物排出。Lacosamide 的代謝機轉尚未完全了解。

[illegible]物為原型Lacosamide (約40%的劑量)和低於30%的O-desmethyl代謝物。尿液中之極性部分為glycosylated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、臨床上廣泛酶代謝者(EM_s，具一功能性CYP2C19)和不良酶代謝者 (PM_s, 缺乏一功能性CYP2C19)某臨床相關差異。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 主要從腎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與接受血液透析病人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，增加代謝物量隨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報導。

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)。

兒童族群

Lacosamide的兒童藥動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到。Lacosamide的投藥劑量範圍為2至[illegible]7.8毫克/公斤/天(與兒童的體重有關)每日服用兩次，而體重50公斤或以上的兒童，其最大劑量為[illegible]00毫克/天。

[illegible]重20、30和50公斤的兒童其與型血漿清除率(CL/F)分別為1.04升/小時、1.32升/小時與1.86升/小[illegible]時，相較[illegible]的血漿清除率約為1.92升/小時。

[illegible]年人

[illegible]老年人研究，包括4個大於75歲，與年輕男性相比，男性AUC的增加30%，女性約增加50%，可[illegible]程的關係。若經體重校正，則分別是26%和23%。在這項研究中，觀察到老年人的暴[illegible]程人高，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[illegible]量(見3.3節)。

CYP的遺傳多型性

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

成人

輔助成藥一治療

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處藥期加上為期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週的基期期間穩定需要的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穩定維持最小維持劑量之50%。病人按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治療的病人中，達到退出條件的病人百分比雙邊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、種類或型態出現對臨床具著意義的延長或惡化，經主持人認定需要暫止試驗 (5)癲癇狀態或出現新的進行性/廣焦性癲癇發作。

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，但雖雙邊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－變化之評估(Global Impression of Change)，2個Lacosamide治療組的絕大部份病人都達到了臨床改善(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這些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3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

[illegible]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[illegible]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[illegible]發生無法耐受的不良事件，可進行Lacosamide 100毫克/天或安慰劑的單一步驟反向劑[illegible]，[illegible]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[illegible]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，[illegible]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。

相較於安慰組，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(固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需要變異，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

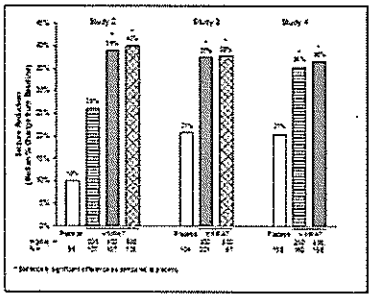
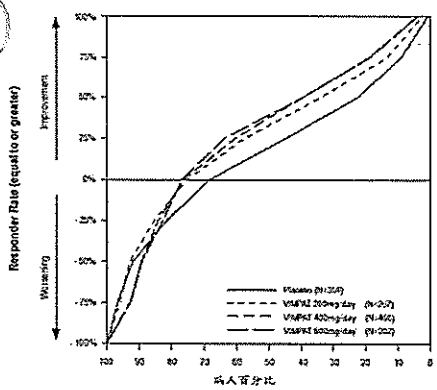


圖2為自基準期至維持期間，部分癲癇發作頻率百分比下降幅度(反應率)的病人百分比(X軸)至少與Y軸代表的相當。Y軸正值代表自基準期改善(即癲癇頻率下降)，負值則代表自基準期惡化(即癲癇頻率增加)。因此，在這張圖示中，有效治療的曲線會移動至安慰劑曲線左側。Lacosamide組內達到任何癲癇頻率下降的病人比例均高於安慰劑組。舉例來說，40%隨機分配至Lacosamide (400毫克/天)病人其癲癇頻率下降達50%或以上，相較於23%隨機分配至安慰劑的病人。癲癇頻率增加>100%的病人於Y軸上顯示為≥ -100%。

圖2－試驗2、3與4中VIMPAT與安慰劑相比隨機分配的病人比例



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的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，達到與在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≤ 3 AED穩定劑量治療的合格病人(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≥ 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，或者被出進入首性癲癇期。

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的百分比為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。

[illegible]PVC/PVDC塑料，用鋁箔密封。

[illegible]5年。

13.3 儲存條件

儲存在25°C以下。

15 其他

UCB版次: Lacosamide CCDS V4。

製造廠

國外行銷程所有者: UCB PHARMA SA	ALLEE DE LE RECHERCHE 60, B-1070 BRUSSELS, BELGIUM
100與200mg之製造包裝廠(二): UCB PHARMA S.A.	CHEMIN DU FORIEST, 1420 BRAINE-L' ALLEUD, BELGIUM
50/100/150/200mg之成品製造廠: AESICA PHARMACEUTICALS GMBH	GALILEISTRASSE 6, D-08056 ZWICKAU, GERMANY
50/100/150/200mg之包裝廠: AESICA PHARMACEUTICALS GMBH	MITTELSTRASSE 15, D-40789 MONHEIM AM RHEIN, GERMANY

經銷

台灣優時比貿易有限公司	台北市松山區敦化北路88號12樓之2

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
限由醫師使用
版本日期 2022-09-08
版次 3
藥商內部文件編號 UCB111081605

1 性狀

1.1 有效成分及含量

每毫升輸液溶液含有10毫克Lacosamide。
1瓶20毫升輸液溶液中含有200毫克Lacosamide。

1.2 賦形劑

Water for injection、sodium chloride, hydrochloric acid (for pH adjustment)。

1.3 劑型

注射液

1.4 藥品外觀

無色透明溶液。

2 適應症

Lacosamide適用於:
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。
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)。

3 用法及用量

3.1 用法用量

、使用方法

Lacosamide可以以口服或針劑的方式開始治療。
當醫師無法以口服給藥時,注射液可以替代使用於病人。靜脈內Lacosamide的整體治療期間由醫生決定；倘有臨床試驗的經驗,以輔助療法每天兩次Lacosamide注射給藥長達5天。無須逐漸調整即可直接轉換成口服給藥和靜脈注射。 應當維持每日總劑量和每日兩次給藥。當Lacosamide的劑量大於400 mg / day時,臨切監測已知患有心臟傳導疾病,與同時服用延長PR間期的藥物或患有嚴重心臟病(例如心肌缺血,心衰竭)的病人(請參閱下面的給藥方法和第5.1節)。
Lacosamide須每天投藥兩次(通常早晚各一次)。
維帕特輸注溶液應以15至60分鐘時間進行輸注,每天兩次。每劑輸注>200毫克時(即> 400毫克/天),輸注時間最好是至少30分鐘。

維帕特輸液溶液可不用稀釋即可進行靜脈輸注、或可用氯化鈉9毫克/毫升(0.9 %)注射液、葡萄糖50毫克/毫升(5 %)注射液或乳酸林格氏注射液進行稀釋。

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。更多相關組合請見下表:

	單一藥物治療	輔助療法
起始劑量	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
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亦可根據臨床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
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。應考量如上述的個別的反應與耐受性。進行後續劑量調整，醫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，並考量到可能增加藥量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。

3.2 調製方式

維帕特輸液溶液可不用稀釋即可進行靜脈輸注，或可與以下稀釋劑混合存放在玻璃或PVC袋中，溫度是為可達25°C、確認至少有24小時物理相容性和化學安定性。
稀釋劑:
- Sodium chloride 9毫克/毫升(0.9%)注射液
- Glucose 50毫克/毫升(5%)注射液
- 乳酸林格氏注射液。
本藥為單次使用，未使用的輸液應丟棄。

有顆粒物或變色產品，不可使用。
未稀釋之剩餘的產品外，不得與其他產品混合。

3.3 特殊族群用法用量

老年人
老年病人與總族群。
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「腎功能不全病人」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腎清率(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]、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不建議用於嚴重肝功能不全的病人。
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間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歲以上)與青少年
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。
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

根據臨床經驗與體重，下表為輸注液每次投藥量所提供範例，這些是依兒童的實際體重計算出的標籤輸注量。
4歲以上且體重低於40公斤兒童每天兩次的單一藥物單次治療劑量為[1]:

體重	0.1毫升/公斤 (1毫克/公斤) 起始劑量	0.2毫升/公斤(2毫克/公斤)	0.3毫升/公斤(3毫克/公斤)	0.4毫升/公斤(4毫克/公斤))	0.5毫升/公斤(5毫克/公斤)	0.6毫升/公斤(6毫克/公斤) 最大建議劑量
10公斤	1毫升 (10毫克)	2毫升 (20毫克)	3毫升 (30毫克)	4毫升 (40毫克)	5毫升 (50毫克)	6毫升 (60毫克)
15公斤	1.5毫升 (15毫克)	3毫升 (30毫克)	4.5毫升 (45毫克)	6毫升 (60毫克)	7.5毫升 (75毫克)	9毫升 (90毫克)
20公斤	2毫升 (20毫克)	4毫升 (40毫克)	6毫升 (60毫克)	8毫升 (80毫克)	10毫升 (100毫克)	12毫升 (120毫克)
25公斤	2.5毫升 (25毫克)	5毫升 (50毫克)	7.5毫升 (75毫克)	10毫升 (100毫克)	12.5毫升 (125毫克)	15毫升 (150毫克)
30公斤	3毫升 (30毫克)	6毫升 (60毫克)	9毫升 (90毫克)	12毫升 (120毫克)	15毫升 (150毫克)	18毫升 (180毫克)
35公斤	3.5毫升 (35毫克)	7毫升 (70毫克)	10.5毫升 (105毫克)	14毫升 (140毫克)	17.5毫升 (175毫克)	20毫升* (200毫克)*

[1] 體重低於50公斤的兒童與青少年應最好以維帕特輸液10 毫克/毫升開始治療。維帕特10毫克/毫升輸液溶液為病人暫時無法以口服投藥的替代治療方法。
*最多400毫克/天
4歲以上體重在40公斤以上到不滿50公斤的兒童與青少年每天兩次的單一療法的單次劑量為 [1][2]:

體重	0.1毫升/公斤 (1毫克/公斤) 起始劑量	0.2毫升/公斤 (2毫克/公斤)	0.3毫升/公斤 (3毫克/公斤)	0.4毫升/公斤 (4毫克/公斤)	0.5毫升/公斤 (5毫克/公斤) 最大建議劑量
40公斤	4毫升 (40毫克)	8毫升 (80毫克)	12毫升 (120毫克)	16毫升 (160毫克)	20毫升 (200毫克)
45公斤	4.5毫升 (45毫克)	9毫升 (90毫克)	13.5毫升 (135毫克)	18毫升 (180毫克)	20毫升* (200毫克)*

[1]體重低於50公斤的兒童與青少年應最好以維帕特輸液10 毫克/毫升開始治療。維帕特10毫克/毫升輸液溶液為病人暫時無法以口服投藥的替代治療方法。
[2]50公斤以上青少年的劑量與成人相同。
*最多400毫克/天

[illegible]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。

[illegible]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[illegible]。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[illegible]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的總結：

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

根據開立劑量與體重，下表為輸注液每次投藥量所提供的指引。這些是依兒童的實際體重計算出的精確輸注量。

4歲以上且體重低於20公斤兒童每天兩次的輔助治療單次劑量[1]：

體重	0.1毫升/公斤(1毫克/公斤)起始劑量	0.2毫升/公斤(2毫克/公斤)	0.3毫升/公斤(3毫克/公斤)	0.4毫升/公斤(4毫克/公斤)	0.5毫升/公斤(5毫克/公斤)	0.6毫升/公斤(6毫克/公斤)最大建議劑量
10公斤	1毫升(10毫克)	2毫升(20毫克)	3毫升(30毫克)	4毫升(40毫克)	5毫升(50毫克)	6毫升(60毫克)
15公斤	1.5毫升(15毫克)	3毫升(30毫克)	4.5毫升(45毫克)	6毫升(60毫克)	7.5毫升(75毫克)	9毫升(90毫克)

[1] 體重低於50公斤的兒童與青少年應最好以維帕特糖漿10毫克/毫升開始治療。維帕特10毫克/毫升輸液溶液為病人暫時無法以口服投藥的替代治療方法。

4歲以上且體重在30公斤以上到不滿50公斤的兒童與青少年每天兩次的輔助治療之單次劑量[1]：

體重	0.1毫升/公斤(1毫克/公斤)起始劑量	0.2毫升/公斤(2毫克/公斤)	0.3毫升/公斤(3毫克/公斤)	0.4毫升/公斤(4毫克/公斤)	0.5毫升/公斤(5毫克/公斤)最大建議劑量
20公斤	2毫升(20毫克)	4毫升(40毫克)	6毫升(60毫克)	8毫升(80毫克)	10毫升(100毫克)
25公斤	2.5毫升	5毫升	7.5毫升	10毫升	12.5毫升
[illegible]	(25毫克)	(50毫克)	(75毫克)	(100毫克)	(125毫克)

[1] 體重低於50公斤的兒童與青少年應最好以維帕特糖漿10毫克/毫升開始治療。維帕特10毫克/毫[illegible]病人暫時無法以口服投藥的替代治療方法。

4歲以上且體重在30公斤以上到不滿50公斤的兒童與青少年每天兩次的輔助治療的單次劑量[1]：

體重	0.1毫升/公斤(1毫克/公斤)起始劑量	0.2毫升/公斤(2毫克/公斤)	0.3毫升/公斤(3毫克/公斤)	0.4毫升/公斤(4毫克/公斤)最大建議劑量
30公斤	3毫升(30毫克)	6毫升(60毫克)	9毫升(90毫克)	12毫升(120毫克)
35公斤	3.5毫升(35毫克)	7毫升(70毫克)	10.5毫升(105毫克)	14毫升(140毫克)
40公斤	4毫升(40毫克)	8毫升(80毫克)	12毫升(120毫克)	16毫升(160毫克)
45公斤	4.5毫升(45毫克)	9毫升(90毫克)	13.5毫升(135毫克)	18毫升(180毫克)

[1] 體重低於50公斤的兒童與青少年應最好以維帕特糖漿10毫克/毫升開始治療。維帕特10毫克/毫升輸液溶液為病人暫時無法以口服投藥的替代治療方法。

遲效劑量

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

4歲以下的兒童

Lacosamide對4歲以下兒童的安全性與療效尚未確立，無相關資料可用。

4 禁忌

對有效成份或任何1. 2節所列之賦形劑過敏者。

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

5 警語及注意事項

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與劑量相關性的延長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，應考慮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曾有報告。

上市後經驗，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[illegible]，曾有罕見的心室顫動性心律不整的報告。在極少數的情況下，這些事件可能導致心博[illegible]停或死亡。

病人應[illegible]心律不整的症狀(如暈倒、快捷或不規則脈搏、心悸、呼吸短促、感覺頭暈與發[illegible]如果出現這些症狀，應建議病人尋求醫療。

劑量

Lacosamide治療會伴隨缺血，可能會增加惡外傷需要跌倒的發生。因此，應告知病人跌倒，且到他們熟悉藥物的潛在影響(見8.1節)。

某些特定兒童癲癇症候群可能會出現臨床惡化

目前尚未證實Lacosamide用於可癲間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。

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600毫克Lacosamide後，亦曾這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所發計畫中投予治療劑量造成欣快為不良事件的發生率低於1%。

依賴性

在醫療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。

5.5 其他注意事項

本藥品每小瓶含有2.6毫莫耳(或59.8毫克)的鈉。鈉鹽控制飲食的病人應考慮到這一點。

6 特殊族群注意事項

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，發現其中接受多種癲癇藥物治療後，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[illegible]性劑量下，對於大鼠和兔子具胚胎毒性(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)。

6.2 [illegible]懷孕。使用本藥品應仔細監測評估。

[illegible]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

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在體內所由P-醣蛋白運送。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血漿濃度，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

[illegible]的藥物動力學沒有影響。
[illegible]Metformin沒有臨床相關之交互作用。
[illegible]Warfarin併用並不會導致Warfarin在藥動學與藥效學的臨床上相關的改變。
[illegible]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[illegible]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

8.1 臨床重要副作用/不良反應

安全性資料概要

根據臨床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 %)為眩暈、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。

在使用建議劑量後，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(≥10%)是噁心和頭暈，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				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[illegible]	平衡障礙、記憶障[illegible]	癲症[2]	癲症[3]
[illegible]系統分類	非常常見	常見	不常見	未知
[illegible]	病	瞌、認知障礙、嗜睡、[illegible]、眼球震顫、感覺遲鈍、發育困難、注意力干擾、皮膚感覺異常	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[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		
肝臟疾病			肝功能檢查異常[2]、肝臟酵素增加(>2x ULN)[1]	
皮膚和皮下組織疾病		皮膚挫傷發癢[1]	血管水腫[1]荨麻疹[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、感醉感、注射部位疼痛或不適[4]、發燒[4]	紅斑[4]	
損傷、中毒及醫療處置造成的併發症		跌倒、皮膚擦傷、瘀傷		

[1] 上市後不良反應報告.
[2] 請參考特定不良反應
[3] 開放性臨床研究報告
[4] 靜脈注射的相關局部不良反應

特定不良反應

Lacosamide的使用會與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[illegible]、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[illegible]：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，曾經報發生與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的第一單一藥物治療的臨床試驗中，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的第一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≥3xULN，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。

兒童族群

Lacosamide於安慰劑對照 (請參閱12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(嗜睡或疲倦、噁心嘔吐和抽搐)且觀察到兒童過敏的額外不良反應(鼻咽炎、發熱、咽喉炎、食慾降低、嗜睡與異常行為)發生：鼻咽炎(15.7 %)、嘔吐(14.7 %)、嗜睡或疲倦(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(≥ 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、酸痛以及疲倦的報告發生率比年輕的成人病人高(≥ 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[illegible]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

除了臨床試驗和上述不良反應外，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。
- 免疫系統異常: 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: 侵略、情緒激動、精神紊亂、失眠、幻覺。
- 神經系統異常: 運動障礙 (Dyskinesia)、癲癇、極罕見的癲癇惡化(包括無有顯著性癲癇的報告發生率)。
- 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、肝臟酵素增加(>2x ULN)。
- 皮膚和皮下組織疾病: 毒性表皮壞死溶解、史帝芬-強森症候群、發疹、血管水腫、荨麻疹。

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顯著。

- 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，曾報導出現心臟、呼吸與視覺異常、癲癇(反發性強直性-陣攣癲癇發作,無積性癲癇)，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

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)是一個功能化的胺基酸。

10.1 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。

體外電生理研究顯示，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穩定。

10.2 藥效學特性

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/天的優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/天造成最大增加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沒有顯著的心臟傳導反應。服用Lacosamide 400毫克/天 對於局部性發作病人PR間期

[illegible]大約加3.1毫秒，對癲癇病神經病變病人為9.4毫秒。

10.1 臨床安全性資料

[illegible]中，Lacosamide 的藥物血中濃度與病人相似或僅稍微高，提供之藥劑劑量相對於人體[illegible]之值數低或無倍數。

[illegible]物以靜脈給藥進行的安全性與耐受試驗，顯示短暫性增加PR間期和QRS complex duration，且隨劑量，最有可能原因是心臟功能之抑制作用。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。癲癇狗和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，對雌雄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胎仔有測試更高劑量，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、這些僅與雌性的較低、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濃度(10毫克/公斤/天) 下的Lacosamide AUC的為在人類400毫克/天劑量時的0.2倍血漿暴露量。

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 在鼠外艾姆氏測試法，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

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Cmax。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-∞)的生物相等性，Cmax則未達到生物相等性。Cmax的點估計高於口服錠劑20%，且Cmax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，顯示兩性劑型具有生物相等性。

每次200毫克的穩態濃度與100毫克每天兩次口服投藥的穩定態濃度相近。

分佈

[illegible]5升/公斤。Lacosamide與血漿蛋白結合率小於15%。

代謝

[illegible]中以藥品及代謝物排出。Lacosamide 的代謝機轉尚未完全了解。

[illegible]均為原型Lacosamide (約40%的劑量)和低於30%的O-desmethyl代謝物。尿液中之極性[illegible]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%)[illegible]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$_S$、異一功能性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。

排泄

Lacosamide 主要從腎臟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。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。藥物血中濃度增加與累積係數約為2。

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

黑種人、黃人、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

與發展受試者相比，輕度及中度腎功能受損病人，Lacosamide 的AUC增加了約30%，而嚴重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嚴重肝功能不全病人評估(見 3.3節)。

兒童族群

Lacosamide的兒童藥動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歲癲癇兒童採用族群藥物動力學分析評估所得到。Lacosamide的投與劑量範圍為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公斤的兒童其與型血漿清除率(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，觀察到老年人的腎[illegible]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[illegible]量(見 3.3節)。

CYP2C19基因多型性

Lacosamide[illegible]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 [illegible]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代謝物血漿濃度與預期至尿液顯較EM約減少70%。

12 臨床試驗資料

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週的篩選抗癲癇藥物成斷期加上為期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≤建議最小維持劑量之50%。病人按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，利用抗癲癇藥物的療治療劑量做為對照。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、極頻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)癲癇畏懼狀態或出現新的連續性/癲癇性癲癇發作。

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。當與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)或患病人(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人都達成了狀態改善(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3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選擇性神經刺激。

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[illegible]發生無法耐受的不良事件，可進行Lacosamide 100毫克/天或安慰劑的第一步驟反向劑[illegible]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[illegible]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[illegible]療後為12週維持期。在此期間病人須維持Lacosamide的穩定劑量。

[illegible]，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，但管種族資料有限(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

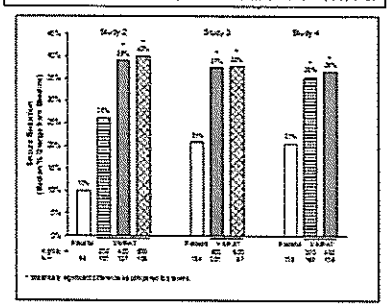
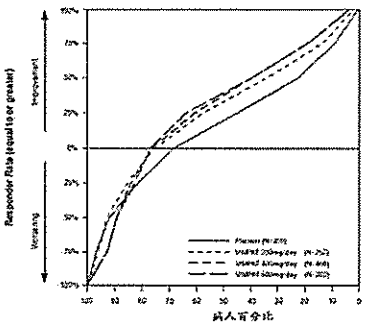


圖2為自基準期至維持期間，部分癲癇發作頻率百分比下降幅度(反應率)的病人百分比(X軸)至少與Y軸代表的相當，Y軸正值代表自基準期改善(即癲癇頻率下降)、負值則代表自基準期惡化(即癲癇頻率增加)，因此，在這類圖示中，有效治療的曲線會移動至安慰劑曲線左側。Lacosamide組內線到任何癲癇頻率下降的病人比例均高於安慰劑組。舉例來說，40%隨機分配至Lacosamide (400毫克/天)病人其癲癇頻率下降達50%或以上，相較於23%隨機分配至安慰劑的病人。癲癇頻率增加>100%的病人於Y軸上顯示為≥ -100%。

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



兒童癲症

在4歲以上的兒童中，局部癲症發作與青少年和成人的癲症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與應性，達到與在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。

上述外插推測除了在一項雙盲、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≤3 AED穩定劑量治療的合格病人(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/天逐增調整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/天逐增調整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≥ 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，才有資格納入10週的維持期。受試者在整個維持期間持續穩定的Lacosamide劑量，或者發出進入盲性延長期。

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的百分比為31.72% (95% CI：16.342、44.277)。

整體而言，從基準期到維持期每28天的局部癲癇發作頻率至少減少50%，Lacosamide受試組的比率為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與健康相關的生活品質。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

[illegible]type 1型玻璃小瓶，chlorobutyl的橡膠塞蓋及fluoropolymer包覆。

13.2 儲存

歐盟：勿超過25°C。

美國：儲存在20°~25°C（68°~77°F）;可短期儲存於15°~30°C（59°~86°F）。

13.4 儲存注意事項

產品與3.2節提到的產品稀釋混合後，已證實在溫度高達25°C，具24小時的化學和物理的安定性。

從微生物學角度看，該產品應立即使用。如果不立即使用，使用前的儲存時間和條件是使用者的責任，在2至8 °C下不應超過24小時，除非在良好管控與確效之無菌條件下進行稀釋。

15 其他

UCB版本: Lacosamide CCDS V4。

製造廠

歐外行銷權所有者: UCB PHARMA SA	ALLEE DE LA RECHERCHE, 60 B-1070 BRUSSELS, BELGIUM
成品製造與直接包裝廠: UCB PHARMA S.A.	CHEMIN DU FORIEST, B-1420 BRAINE-L'ALLEUD, BELGIUM
外包裝廠: AESICA PHARMACEUTICALS GmbH	MITTELSTRASSE 15, D-40789 MONHEIM AM RHEIN, GERMANY

經銷

台灣優時比貿易有限公司	台北市松山區敦化北路88號12樓之2