

維帕特 10 毫克/毫升輸液溶液

					
1. 品名	維帕特 10 毫克/毫升輸液溶液	衛部藥輸字第 026283 號			
2. 成分含量	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 。				
	完整的賦形劑清單，見 7.1 節。				
3. 劑型	無色透明溶液。				
4. 臨床特性					
4.1 適應症	Lacosamide 適用於：				
	1. 十六歲以上有或無次發性全身發作的局部癲癇發作患者的單一藥物治療。				
	2. 十六歲以上之(1)複雜性局部癲癇發作(complex partial seizure)與 (2)單純或複雜性局部發作之合併有次發性全身發作(simple or complex partial seizure with secondary generalization)癲癇患者之輔助治療(add-on therapy)。				
4.2 劑量和服用方法					

劑量

- 單一藥物治療**

初始單一治療

未曾接受過抗癲癇藥物治療之病人可開始以 Lacosamide 單一藥物來治療。

建議起始劑量為 100 毫克一天兩次 (200 毫克/天)，一週後提高為 150 毫克治療劑量,一天兩次(300 毫克/天)。

根據反應和耐受性，維持劑量可進一步每週增加 50 毫克，一天兩次，直到建議的最高劑量 200 毫克，一天兩次（400 毫克/天）。

轉換成單一治療

病人想轉換成 Lacosamide 為單一藥物治療者，建議其起始劑量為 100 毫克一天兩次 (200 毫克/天)，一週後提高為 150 毫克治療劑量,一天兩次(300 毫克/天)。

根據反應和耐受性，維持劑量可進一步每週增加 50 毫克，一天兩次，直到建議的最高劑量 200 毫克，一天兩次（400 毫克/天）。

在剛開始轉換成 Lacosamide 單一治療前,建議維持劑量應至少持續 3 天，並逐步停用抗癲癇併用藥物至少 6 週。若病人正接受一種以上的抗癲癇藥物時，應逐步停藥。

從併用兩種或兩種以上抗癲癇藥治療轉換成單一治療時，Lacosamide 的有效性與安全性尚未被確立。

- 輔助治療**

建議起始劑量為 50 毫克，一天兩次，一週後提高為 100 毫克初始劑量，一天兩次。

根據反應和耐受性，維持劑量可進一步每週增加 50 毫克，一天兩次，直到建議的每日最高劑量 400 毫克（200 毫克，一天兩次）。

開始以 Lacosamide 的速效劑量來治療

Lacosamide 的治療(初始單一治療、轉換成單一與輔助治療)可一開始以 200mg 的單一速效劑量，12 小時後以 100 毫克一天兩次的維持劑量來治療。考量 Lacosamide 藥動學(見 5.2 節)與可能會增加 CNS 副作用(見 4.8 節)，應該在藥物監測下投與速效劑量。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。

根據反應和耐受性，維持劑量可進一步每週增加 50 毫克，一天兩次，直到建議的每日最高劑量 400 毫克（200 毫克，一天兩次）。

停用

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)。

4.2.1 服用方法

一天兩次。

Lacosamide 可以以口服或針劑的方式開始治療。

Lacosamide 糖漿必須口服。

本瓶裝 Lacosamide 糖漿在服用前應搖勻。

Lacosamide 糖漿提供一個有分度線之量杯。量杯的每一分度線(5 毫升)相當於 50 毫克 lacosamide (例如:2 個分度線相當於 100 毫克的 lacosamide)。

Lacosamide 在進食前後服用皆可。

特殊族群

老年人使用

老年病人無需減量。

Lacosamide 對老年癲癇病人的使用經驗有限。老年病人應考慮年齡相關的腎清除率下降與 AUC 增加，因此需謹慎調整劑量（見「使用於腎功能不全病人」和 5.2 節）。

腎功能不全病人

輕度及中度腎功能不全的病人（CLCR> 30 毫升/分），無需調整劑量。

對有重度腎功能不全（CLCR≤30 毫升/分鐘）和終末期腎病病人，建議最大劑量不得超過 300 毫克/天。

需要接受血液透析的病人，在血液透析結束後可直接補充劑量，直到至每日每次劑量的 50%。

治療末期腎病病人應謹慎，因為對代謝產物的累積和臨床經驗較少（無任何已知的藥理活性）。

對所有腎功能不全病人，劑量調整應謹慎進行（見 5.2 節）。

腎功能不全病人若同時服用 CYP3A4 或 CYP2C9 強效抑制劑可能造成 Lacosamide 曝藥量明顯增加，應考慮降低劑量(見 5.2 節)。

肝功能不全病人

輕度至中度肝功能不全病人無需調整劑量。

考慮到腎功能不全，對這些病人劑量調整應謹慎進行，輕度至中度肝功能不全病人建議最大劑量為 300 毫克/天。目前對重度肝功能不全病人的 Lacosamide 藥物動力學（見 5.2 節）尚未作評估研究，因此重度肝功能不全病人不建議使用。

肝功能不全病人若同時服用 CYP3A4 或 CYP2C9 強效抑制劑可能造成 Lacosamide 曝藥量明顯增加，應考慮降低劑量(見 5.2 節)。

兒科病人

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

4.3 禁忌症

對本品主成分或任何 7.1 節所列之賦形劑過敏者。

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

4.4 警語和注意事項

頭暈

Lacosamide 治療會伴隨頭暈，可能會增加意外傷害或跌倒的發生。因此，應告知病人要謹慎，直到他們熟悉藥物的潛在影響（見 4.8 節）。

心臟節律和傳導

在臨床研究中觀察到 Lacosamide 會延長 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(例如有心肌梗塞、心臟衰竭、結構性心臟疾病或心臟鈉離子通道疾病的病人或者是正接受會影響心臟傳導的藥物(如抗心律不整或鈉離子阻斷劑)治療的病人(見 4.5 段)應謹慎使用。需特別注意的是用於老年病人治療可能有增加心臟疾患的風險。

Lacosamide 安慰劑對照試驗的癲癇病人中,沒有心房顫動或撲動報告;但兩者在開放性癲癇試驗和上市後皆有報告。上市後臨床經驗，曾有房室傳導阻滯(含第二級或更高房室傳導阻滯)的報告。使用於潛在心律不整前期的病人，曾有罕見的心室頻脈性心律不整的報告，在極少數的情況下，這些事件可能導致心搏停止、心臟驟停或死亡。

病人應意識到心律不整的症狀(如緩慢、快速或不規則脈搏，心悸、呼吸短促、感覺頭暈與昏厥) 如果出現這些症狀，應建議患者儘速就醫。

當病人出現嚴重心律不整時，應暫停使用 lacosamide。當可能再開始治療前，應執行詳盡的臨床風險/效益評估。

自殺意念和行為

服用抗癲癇藥物治療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。

4.5 交互作用

對併用會使 PR 間期延長的藥物(包括阻斷鈉離子通道的抗癲癇藥物)以及抗心律不整藥物的病人，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。

體外代謝研究指出，Lacosamide 不具誘導 cytochrome P450 亞型 CYP1A2，2B6，2C9，2C19 和 3A4 藥物代謝酶活性。在臨床研究中，觀察藥物血中濃度，Lacosamide 沒有抑制 CYP 1A1，1A2，2A6，2B6，2C8，2C9，2D6，2E1，3A4 / 5。

體外實驗數據顯示，在治療濃度內，Lacosamide 有可能抑制 CYP2C19。

Lacosamide 不是 P-glycoprotein 的受質或抑制劑。

體內數據

臨床資料顯示，Lacosamide 不會抑制或誘導 CYP2C19 和 3A4。

此外，與 omeprazole（CYP2C19 抑制劑）交互作用試驗中，證實 Lacosamide 藥物血中濃度沒有臨床相關變化，對 omeprazole 藥物動力學亦未有抑制作用。

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

抗癲癇藥物

在交互作用試驗中，Lacosamide（400 毫克/日）並沒有顯著影響 carbamazepine（400 毫克/天）和 valproic acid（600 毫克/天）的藥物血中濃度。Lacosamide 藥物血中濃度沒有被 carbamazepine 和 valproic acid 所影響。

在局部發作病人的安慰劑對照臨床研究中，levetiracetam，carbamazepine，carbamazepine epoxide，lamotrigine，topiramate，oxcarbazepine monohydroxy derivative (MHD)，phenytoin，valproic acid，phenobarbital，gabapentin，clonazepam，和 zonisamide 在 steady-state 時的藥物血中濃度不受 Lacosamide 任何劑量所影響。

在一項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（不同劑量的 carbamazepine，phenytoin，phenobarbital）進行治療，會降低 Lacosamide 整體全身曝露量的 25%。

口服避孕藥

在一項交互作用試驗中，Lacosamide（400 毫克/天）和口服避孕藥 ethinylestradiol（0.03 毫克）和 levonorgestrel（0.15 毫克）沒有臨床相關的交互作用。Progesterone 的濃度並沒有在併用藥物時受到影響。

其他

在交互作用試驗中，服用 Lacosamide（400 毫克/天），對 digoxin 的藥物動力學（0.5 毫克，每天一次）沒有影響。

Lacosamide（400 毫克/天）和 metformin（500 毫克，一天三次）沒有臨床相關之交互作用。

Omeprazole（40 毫克，每天一次）增加 Lacosamide（300 毫克，單劑量）19%的 AUC，但仍在生體相等性之接受範圍內。因此，該效果被認為無臨床意義。Lacosamide（600 毫克/天）不影響單劑量 Omeprazole（40 毫克）之藥物動力學。

Lacosamide（400 毫克/天）與 Warfarin(25 毫克，單一劑量)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。

蛋白結合

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，被認為是不可能。

4.6 生育力、懷孕與授乳

懷孕

癲癇與抗癲癇藥物之整體相關風險

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

使用Lacosamide 之相關風險

沒有孕婦使用 Lacosamide 的足夠數據。在動物研究中，大鼠或兔子未顯示任何致畸胎作用，但在觀察到母體毒性劑量下，對於大鼠和兔子具胚胎毒性（見 5.3 節）。對人類潛在的風險未知。

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

哺乳

目前還不清楚 Lacosamide 是否會分泌至人類母乳中。動物研究中顯示 Lacosamide 會分泌至動物母乳中。

因為許多藥物會分泌到人體乳汁，應考慮藥物對母親的重要性，決定是否停止哺乳或停止使用 Lacosamide 。

生育力

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

4.7 對開車和操作機械能力的影響

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。

4.8 副作用

臨床研究

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

最常見使用 Lacosamide 治療的不良反應為頭暈、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。中樞神經系統和胃腸道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 Lacosamind 治療的最常見原因是頭暈。

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。

在轉換成單一治療的臨床試驗中，其安全性報告與接受輔助治療的匯集安慰劑對照臨床試驗相似。由於不良反應造成的停藥率，於服用 Lacosamide 每日建議劑量 300 與 400 毫克病人為 16. 2%。因不良反應所導致停止 Lacosamind 治療的最常見原因是頭暈。相較於調整期，癲癇藥物停藥期與單一治療期，頭痛、噁心、複視與疲倦等不良反應報告較低(見 6 節)。

以下所列是臨床試驗曾報告過的不良反應，依照器官系統分類表示其頻率。頻率的定義如下：非常常見（≥1/ 10），常見（≥1 / 100 至<1 / 10），不常見（≥1 / 1000 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。

- 精神疾病

常見：抑鬱症、混亂狀態、失眠

- 神經系統疾病

非常常見：眩暈、頭痛

常見：平衡障礙、協調異常、記憶障礙、認知障礙、嗜睡、震顫、眼球震顫、發音困難、注意力干擾、感覺遲鈍、皮膚異常感

不常見:暈厥

- 眼睛視力異常

很常見:複視

常見：視力模糊

- 耳朵和內耳疾病

常見：暈眩、耳鳴

- 胃腸道疾病

很常見：噁心

常見：嘔吐、便秘、脹氣、消化不良、口乾、腹瀉

- 皮膚及皮下組織異常

常見：皮膚搔癢

- 肌肉骨骼和結締組織疾病

常見：肌肉痙攣

- 一般疾病和給藥部位狀況

常見：步態不穩、無力、疲勞、易怒、噁醉感

- 損傷、中毒及因醫療處置造成的併發症

常見：跌倒、皮膚裂傷、挫傷

- 特定不良反應

Lacosamide 的使用量與 PR 間期延長相關。可能發生與 PR 間期延長相關的不良反應（如房室傳導阻滯、暈厥、心搏過緩）。在癲癇病人的發生率中，罕見第一度房室傳導阻滯，對服用 Lacosamide 200 毫克，400 毫克，600 毫克及安慰劑的發生率，分別為 0.7％，0％，0.5％和 0％。在 Lacosamide 治療癲癇病人中，沒有第二度或更高度房室傳導阻滯。糖尿病神經性疼痛病人中，幾乎沒有第二度或更高的房室傳導阻滯回報（<0.1％）。

無論如何，在上市後的經驗中，有第二及第三級房室傳導阻滯的案例之通報。

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。對糖尿病神經病變病人短期對照試驗中，1.2％服用 Lacosamide 的病人報告暈厥或意識喪失的不良反應，而安慰劑治療的糖尿病神經病變病人則為 0％。

在 Lacosamide 治療癲癇病人的短期研究性試驗中，沒有心房顫動或撲動的案例，但在開放性癲癇試驗及上市後使用經驗都有通報案例。糖尿病神經病變的病人中，0.5％使用 Lacosamide 的病人經歷了心房顫動或心房撲動的不良反應，安慰劑治療的病人則為 0％。

- 實驗室檢查

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）。

- 多器官過敏反應

有報告指出某些抗癲癇藥物會有多器官過敏反應(又稱為 Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS)。這些反應症狀不一，但通常出現的為發燒和發疹，作用於不同器官系統。與 Lacosamide 相關之報告很少，但如果懷疑有多器官過敏反應，應停止使用 Lacosamide。

速效劑量的給藥

給予起始劑量後，出現中樞神經系統方面的副作用如頭暈可能會高一些。

上市後使用經驗

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

- 血液與淋巴異常: 顆粒性白血球缺乏症
- 免疫系統疾病:藥物過敏反應，伴隨嗜伊紅性白血球增加與全身性症狀的藥物反應(DRESS)。
- 精神疾病: 欣快情緒、自殺企圖和自殺意念、侵略、情緒激動、精神紊亂、失眠、幻覺。
- 神經系統疾病: 癲癇，非常罕見的癲癇惡化(包括曾有重積性癲癇的報告發生)
- 心臟疾病: 心室頻脈性心律不整，心搏過緩，房室傳導阻滯，心房顫動和心房撲動。
- 肝膽疾病: 肝功能檢查異常、肝臟酵素增加(>2xULN)。
- 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。

4.9 過量

症狀

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

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

處理方式

沒有對過量使用 Lacosamide 的特定解毒劑。治療 Lacosamide 過量應包括一般支持療法，如果必要可能需採取血液透析（見 5.2 節）。

5. 藥理特性

5.1 藥效學特性

藥物分類

其他抗癲癇藥，ATC 代碼：N03AX18

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

作用機轉

Lacosamide 在人體發揮其抗癲癇作用確切的機制仍有待完全闡明。

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

藥效學作用

Lacosamide 在多種動物模型中，能保護防止局部及原發性泛發性癲癇發作和延緩激發。在非臨床實驗中，Lacosamide 併用 levetiracetam, carbamazepine, phenytoin, valproate, lamotrigine, topiramate 或 gabapentin 能協同或增加抗痙攣作用。

心臟電生理

Lacosamide 對心电图影響，由 247 健康受試者採隨機雙盲的臨床藥理試驗進行研究。400 和 800 毫克/天的慢性口服劑量與安慰劑和正向對照（400 毫克 moxifloxacin）進行比較。Lacosamide 沒有延長 Qtc 間隔，對 QRS duration 亦沒有劑量相關的或臨床上重要的影響。Lacosamide 對平均 PR 間期有劑量相關之些微增加。穩定狀態下，觀察到的最大平均 PR 間隔相對應在 t_{max}。減去安慰劑反應，400 毫克/日組最大增加 PR 間隔(在 t_{max})為 7.3 毫秒，800 毫克/日組為 11.9 毫秒。參與對照試驗的病人中，減去安慰劑反應，服用 Lacosamide 400 毫克/日 對於局部性發作病人 PR 間期平均最大增加 3.1 毫秒，對糖尿病神經病變病人為 9.4 毫秒。

5.2 藥物動力學性質

吸收

Lacosamide 口服後迅速的完全吸收。Lacosamide 口服錠劑的生體可用率約 100％。口服給藥後，血漿中原型 lacosamide 的濃度增加迅速，約在 0.5 至 4 小時後達到 Cmax 。Lacosamide 口服錠劑和糖漿具有生體相等性。食物不影響吸收速度和程度。

靜脈給藥，在輸注完成後達到 Cmax。口服（100-800 毫克）和靜脈注射（50-300 毫克），藥物血中濃度的增加與劑量成正比。

分佈

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

代謝

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

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

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

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

排除

Lacosamide 主要從體循環由腎臟排泄和生物轉化。經過口服和靜脈給藥的放射性標記 Lacosamide，約 95％的放射性藥品會在尿液中，低於 0.5％會在糞便中。原型藥物的排除半衰期約為 13 小時。藥物動力學與劑量成比例，不隨時間改變，個體內和個體間差異小。每天服用兩次，3 天後可達到穩定的藥物血中濃度。藥物血中濃度增加其蓄積係數約為 2。

特殊族群的藥物動力學

性別

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

種族

對亞洲人、黑人、白人研究對象，沒有臨床相關藥物動力學顯示差異。

腎功能不全

與健康受試者相比，輕度及中度腎功能

受損病人，Lacosamide 的 AUC 增加了約 30％，而重度腎功能不全及末期腎衰竭需要血液透析病人 AUC 約增加 60％。然 C_{max} 不受影響。

Lacosamide 從血液透析中能有效地從血漿中去除。經過 4 小時的血液透析治療，Lacosamide 的 AUC 減少了約 50％。因此，血液透析後建議補充劑量（見 4.2 節）。對中度和重度的腎功能不全病人，O-desmethyl 代謝物是以數倍增加。缺乏血液透析的末期腎衰竭病人則在 24 小時採樣中濃度呈快速增加。增加代謝物暴露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）的病人會有出較高 Lacosamide 藥物血中濃度（約 50％高於 AUC_{norm}）。部分原因是受試者腎功能作用減少。當受試者經非腎排除的清除率減少，會導致 Lacosamide AUC 增加 20%。Lacosamide 的藥物動力學尚未對重度肝功能不全病人評估（見 4.2 節）。

老年人

針對老年人研究，包括 4 例大於 75 歲，與年輕男性相比，男性 AUC 約增加 30％，女性約增加 50％，可能是因為體重較輕的關係。若經體重校正，則分別是 26％和 23％。在這項研究中，觀察到老年人的曝藥量變異性較年輕人高，而老年受試者的 Lacosamide 腎清除率只略有減少。除非是因腎功能較差，原則上不需調整劑量（見 4.2 節）。

5.3 臨床前安全數據

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

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

在重複劑量毒性試驗中，大鼠在臨床曝露量的三倍時，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，對嚙齒動物和兔子無致畸作用，但大鼠在母體毒性劑量，其全身曝露量相似於臨床預期曝露量下，幼仔死產數量增加，幼仔在過產期的死亡增加，大小和體重略有減少。由於因對母體產生毒性而無法對動物有測試更高劑量，目前數據不足以證明 Lacosamide 對胎兒毒性和致畸的影響。

在大鼠的研究中顯示，Lacosamide 和/它的代謝產物容易穿過胎盤。

研究針對大鼠口服給予 Lacosamide（30，90 或 180 毫克/公斤/天），觀察出生後幼期與少年期的發展。對雌性大鼠施加最高劑量時，發生具可逆性的腦重量減少現象此與體重下降比例有關，並具可逆的抗焦慮作用（在開放測試中所觀察到之結果），無法排除對中樞神經系統的發展具潛在的不良影響。大鼠的產後早期一般認為與人類妊娠後期之大腦發育相對應，在大鼠 PND7（產後第 7 天，相當於人類妊娠晚期）和 PND48（相當於 12 歲兒童）觀察到之中樞神經系統發育未觀察到不良反應劑量（no-observed-adverse-effect level），分別相當於 Lacosamide 在人類 MRHD 之 AUC 約 3.9 倍和 1.4 倍。

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，連續服用 104 星期，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。

6. 臨床研究

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戒斷期加上為期 10 週的單一療法期)之歷史對照、多中心、雙盲、隨機分配的試驗來研究 Lacosamide 轉換成單一療法的療效。本試驗中，病人在為期 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、種類或型態出現具臨床顯著意義的延長或惡化，經主持人認定需要終止試驗(5)癲癇重積狀態或出現新的連續性/叢集性癲癇發作。

本試驗的族群和歷史對照的族群可進行比較

針對 Lacosamide 400 毫克/天組，至少符合 1 個退出條件的病人百分比預估值為 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通報了狀態改善(CGIC： 400 毫克/天和 300 毫克/天組分別 75.4%和 72.7%。PGIC： 400 毫克/天和 300 毫克/天組分別 74.3%和 72.7%)。

輔助治療

由 3 個多中心，隨機，安慰劑對照的臨床試驗 12 週，確認 Lacosamide 作為輔助療法在建議劑量（200 毫克/天，400 毫克/天）之療效。在輔助治療對照試驗中，Lacosamide 600 毫克/天也證明有效，儘管療效相似於 400 毫克/天的劑量，但是由於中樞神經系統和胃腸道相關的不良反應，病人不太能容忍此劑量。因此，不建議 600 毫克/天劑量。最大建議劑量為 400 毫克/天。這些試驗，涉及 1308 例病人，平均有 23 年的局部性發作病史，對於不受控制的局部發作伴有或不伴有次發性全身發作之病人，評估 Lacosamide 與 1-3 種抗癲癇藥物併用的有效性和安全性。總體來說，服用安慰劑、Lacosamide 200 毫克/天、Lacosamide 400 毫克/天的受試者 50％減少發作頻率分別為 23％，34％和 40％。

在一多中心、開放標籤臨床研究設計去評估其以單一靜脈注射速效劑量(包括 200 毫克)之後每天兩次的口服劑量(相當於靜脈注射劑量)作為輔助治療成人 16 到 60 歲局部發作的癲癇病人的安全性與耐受性中，也確立了以靜脈注射 Lacosamide 的單一速效劑量給藥的藥物動力學與安全性。

7. 製劑

7.1 賦形劑

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

7.2 不相容性

本品除 7.6 節提到的產品外，不得與其他產品混合。

7.3 保存期限

三年。

產品與 7.6 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，不能在 2 至 8 ° C 下超過 24 小時，除非在良好管控與確效之無菌條件下進行稀釋。

7.4 儲存特別注意事項

歐盟：請勿超過 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）。

7.5 包裝

20 毫升無色 type I 型玻璃小瓶，chlorobutyl 的橡膠瓶塞及 fluoropolymer 包覆。

7.6 使用指引

歐盟：藥用產品為單次使用，未使用的輸液應丟棄。

有顆粒物或變色產品，不可使用。Lacosamide 輸液與以下稀釋劑混合，存放在玻璃或 PVC 袋中，溫度最高可達 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

- 乳酸林格液注射液。

8. 仿單版本日期

CCDS Lacosamide 2018 年 5 月, g2018-126 c2017-017+2018-009。

製造及直接包裝廠：UCB Pharma S.A.

廠 址：Chemin du Foriest, Braine-L'Alleud, B-1420, Belgium.

間接包裝廠：Aesica Pharmaceuticals GmbH

廠 址：Mittelstrasse 15, D-40789 Monheim am Rhein, Germany

藥 商：台灣優時比貿易股份有限公司

地 址：台北市松山區敦化北路 88 號 12 樓之 2