克雷葛® 膜衣錠

100 毫克
200 毫克
400 毫克

(Rufinamide 製劑)

Inovelon®

Film-coated Tablets

100 mg
200 mg
400 mg

克雷葛®膜衣錠 100 毫克: 衛部藥輸字第 026776 號
克雷葛®膜衣錠 200 毫克: 衛部藥輸字第 026777 號
克雷葛®膜衣錠 400 毫克: 衛部藥輸字第 026778 號

1. 商品名

克雷葛®膜衣錠 100 毫克

克雷葛®膜衣錠 200 毫克

克雷葛®膜衣錠 400 毫克

2. 定性及定量的組成

口服錠

100 毫克：每錠含 100 毫克的 rufinamide。

200 毫克：每錠含 200 毫克的 rufinamide。

400 毫克：每錠含 400 毫克的 rufinamide。

具已知作用的賦形劑：

100 毫克：每錠含 20 毫克 lactose monohydrate。

200 毫克：每錠含 40 毫克 lactose monohydrate。

400 毫克：每錠含 80 毫克 lactose monohydrate。

完整賦形劑清單請參閱 6.1 節。

3. 劑型

膜衣錠。

100毫克：粉紅色、橢圓形、微凸、長約10.2毫米，兩面有刻痕，一面印有“€261”，另一面空白。錠片可對剝半成相等量。

200毫克：粉紅色、橢圓形、微凸、長約15.2毫米，兩面有刻痕，一面印有“€262”，另一面空白。錠片可對剝半成相等量。

400毫克：粉紅色、橢圓形、微凸、長約18.2毫米，兩面有刻痕，一面印有“€263”，另一面空白。錠片可剝半成為相等的劑量。

4. 臨床特色

4.1 適應症

Inovelon®適用於 1 歲以上(含 1 歲)患者 Lennox-Gastaut 症候群相關癲癇發作之輔助治療。

4.2 用法用量

本藥須由醫師處方使用。

Rufinamide 治療須由有治療癲癇經驗的小兒科或神經科專科醫師開始。

用量

用於 1 歲至小於 4 歲之孩童

未接受 valproate 治療之患者：

治療起始劑量為 10 mg/kg/day，分為二等份間隔約 12 小時給藥。依據臨床反應和耐受性，可藉由每隔 2 天增加至多 10 mg/kg/day，達到 45 mg/kg/day 的目標劑量，分為二等份間隔約 12 小時給藥。此患者族群的最大建議劑量為

45 mg/kg/day。

接受 valproate 治療的患者：

由於 valproate 會顯著降低 rufinamide 的清除率，對於併服 valproate 之患者，建議降低 Inovelon®最大建議劑量，治療起始劑量為 10 mg/kg/day，分為二等份間隔約 12 小時給藥。依據臨床反應和耐受性，可藉由每隔 2 天增加至多 10 mg/kg/day，達到 30 mg/kg/day 的目標劑量，分為二等份間隔約 12 小時給藥。此患者族群的最大建議劑量為 30 mg/kg/day。

如果無法採用建議的 Inovelon®計算劑量，則應給予最接近整個 100 mg 藥錠之劑量。

用於 4 歲以上(含 4 歲)且體重小於 30 公斤之孩童

體重<30 公斤且未接受 valproate 治療之患者：

治療起始劑量為每日 200 mg。依據臨床反應和耐受性，可藉由每隔 2 天增加 200 mg/day，增加至最大建議劑量 1,000 mg/day。曾以有限之患者進行劑量高達 3,600 mg/day 之試驗。

體重<30 公斤且接受 valproate 治療之患者：

由於 valproate 會顯著降低 rufinamide 的清除率，對於體重<30 公斤且併服 valproate 之患者建議降低 Inovelon®最大建議劑量，治療起始劑量為每日 200 mg。依據臨床反應和耐受性，最少 2 天後劑量可每次增加 200 mg/day，至最大建議劑量 600 mg/day。

用於體重 30 公斤以上(含 30 公斤)之成人、青少年或 4 歲以上(含 4 歲)之孩童

體重>30 公斤且未接受 valproate 治療之患者：

治療起始劑量為每日 400 mg。依據臨床反應和耐受性，可藉由每隔 1 天增加 400 mg/day，增加至下表所列之最大建議劑量。

體重範圍	30.0-50.0 公斤	50.1-70.0 公斤	≥70.1 公斤
最大建議劑量	1,800 mg/day	2,400 mg/day	3,200 mg/day

曾以有限之患者進行劑量高達 4,000 mg/day (體重範圍 30.0-50.0 公斤)或 4,800 mg/day (超過 50 公斤)之試驗。

體重>30 公斤且接受 valproate 治療之患者：

治療起始劑量為每日 400 mg。依據臨床反應和耐受性，可藉由每隔 1 天增加 400 mg/day，增加至下表所列之最大建議劑量。

體重範圍	30.0-50.0 公斤	50.1-70.0 公斤	≥70.1 公斤
最大建議劑量	1,200 mg/day	1,600 mg/day	2,200 mg/day

老年人

老年人使用 rufinamide 之資料有限。由於 rufinamide 的藥物動力學於老年人並無改變(請參閱 5.2 節)，所以超過 65 歲患者使用無須調整劑量。

腎功能不全

一項以重度腎功能不全患者為對象進行之試驗顯示，這些患者無須調整劑量(請參閱 5.2 節)。

肝功能不全

尚未有以肝功能不全患者為對象所進行之試驗。治療輕度至中度肝功能不全患者時，應謹慎並小心調整劑量。不建議重度肝功能不全患者使用。

停止 rufinamide 治療

若要停止 rufinamide 治療，應以漸進方式停藥。臨床試驗中，以每二天減少約 25%劑量停藥(請參閱 4.4 節)。

單次或多次忘記服藥時，需要個別的臨床判斷。

雖然未有超過三個月之對照性臨床試驗，但是無對照組之開放性臨床試驗顯示具有持續性長期療效。

小兒族群

新生兒或 1 歲以下嬰兒和幼兒使用 rufinamide 之安全性與療效尚未確立。無相關資料(請參閱 5.2 節)。

用法

Rufinamide 為口服投予。將劑量分成二等份，每日 2 次於早上和傍晚搭配水服用。Inovelon®應隨餐服用(請參閱 5.2 節)。若患者吞嚥困難，可將錠片壓碎並放入半杯水中服用。或者，利用刻痕線將錠片均分成兩半。

4.3 禁忌

對主成分、triazole衍生物或列於6.1節之任何賦形劑過敏者。

4.4 警語及使用特別注意事項

癲癇重積狀態(status epilepticus)

於臨床研發研究中，以 rufinamide 治療期間，曾觀察到癲癇重積狀態之案例，而安慰劑組則未觀察到此現象。這些事件導致案例中 20%的患者停用 rufinamide。若患者出現新的癲癇發作類型及/或癲癇重積狀態頻率增加而不同於患者之基線狀態，應重新評估治療的效益風險比。

停用 rufinamide

Rufinamide 應以漸進方式停藥以降低停藥引起癲癇發作之可能性。臨床試驗中，以每二天減少約 25%劑量停藥。添加 rufinamide 而使癲癇獲得控制後，停用併服之抗癲癇藥物的資料不足。

中樞神經系統反應

Rufinamide 治療會伴隨頭暈、嗜睡、運動失調和步態異常，進而增加此族群意外跌倒之發生率(請參閱 4.8 節)。患者和照顧者應謹慎，直到熟悉本藥之潛在影響。

過敏反應

與 rufinamide 治療相關之嚴重抗癲癇藥物過敏症候群包括 DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms，藥物反應伴隨嗜伊紅性白血球增加與全身症狀)和史蒂文生氏-強生症候群(Stevens-Johnson syndrome)。此異常的徵兆和症狀為多樣化的，然而患者典型表現(但不僅限於)為發燒和皮疹伴隨其他器官系統受影響。其他相關症狀包括淋巴結腫大、肝功能測試異常及血尿。因為此異常多樣化之表現，這裡未提及的其他器官系統徵兆和症狀也可能發生。抗癲癇藥物過敏症候群的發生與 rufinamide 治療開始有緊密的時序關聯，並且發生在小兒族群。若懷疑此種反應產生，應停用 rufinamide 並開始其他替代治療。服用 rufinamide 之患者產生皮疹時皆須接受密切監測。

QT 波縮短

在一項周密的 QT 試驗中，rufinamide 引起的 QTc 波間隔減少與濃度呈比例。雖然此發現之根本機轉和安全相關性尚未知悉，臨床醫師應運用臨床判斷評估是否處方 rufinamide 給有 QTc 波間隔更加縮短風險之患者(如先天性短 QT 波症候群或家族史有此種症候群之患者)。

有生育能力的婦女

有生育能力的婦女以 Inovelon®治療期間須採取避孕措施。醫師應確保患者採取適當的避孕措施，並且根據個別患者之臨床情況，以臨床判斷評估口服避孕藥或口服避孕藥劑量是否適當(請參閱 4.5 和 4.6 節)。

乳糖

Inovelon®含有乳糖，因此患有半乳糖不耐症、Lapp 乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收不良等罕見遺傳疾病之患者不可服用此藥。

自殺意念

接受抗癲癇藥物治療於數種適應症的患者曾經有自殺意念與行為之報告。抗癲癇藥物的隨機安慰劑對照試驗之統合分析(meta-analysis)也顯示自殺意念與行為之風險小幅增加。此風險機轉不明且現有資料不排除 Inovelon®增加此風險的可能性。

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

4.5 藥物交互作用與其它形式的交互作用

其他藥物影響 rufinamide 的可能性

其他抗癲癇藥物

與已知會誘導酵素之抗癲癇藥物併用時，rufinamide 濃度之改變較無臨床相關性。

接受 Inovelon®治療之患者若已使用 valproate 時，rufinamide 之血漿濃度可能顯著增加。因此，患者已接受 valproate 治療時，應考慮降低 Inovelon®劑量(請參閱 4.2 節)。

於 rufinamide 治療期間添加或停用這些藥物，亦或調整這些藥物劑量時，rufinamide 的劑量可能須隨之調整(請參閱 4.2 節)。

與 lamotrigine、topiramate 或 benzodiazepines 併服時，rufinamide 濃度無顯著變化。

<u>Rufinamide 影響其他藥物的可能性</u>

其他抗癲癇藥物

以族群藥物動力學模型對癲癇患者評估 rufinamide 與其他抗癲癇藥物之藥物動力學交互作用。Rufinamide 對 carbamazepine、lamotrigine、phenobarbital、topiramate、phenytoin 或 valproate 之穩定狀態濃度無臨床相關影響。

口服避孕藥

Rufinamide 800 mg 每日 2 次和複方口服避孕藥(ethinyloestradiol 35 µg 和 norethindrone 1 mg)併用 14 天後，ethinyl estradiol 的 AUC_{0-24} 平均下降 22%，norethindrone 的 AUC_{0-24} 平均下降 14%。未有與其他口服或植入式避孕藥交互作用之試驗。有生育能力的婦女若使用賀爾蒙類避孕藥，建議另增加一種安全有效之避孕方法(請參閱 4.4 和 4.6 節)。

細胞色素 P450 酵素(Cytochrome P450 enzymes)

Rufinamide 是藉由水解代謝，由 cytochrome P450 酵素代謝之程度不顯著。此外，rufinamide 不會抑制 cytochrome P450 酵素的活性(請參閱 5.2 節)。因此，因 rufinamide 抑制 cytochrome P450 系統而導致具臨床顯著的交互作用不太可能發生。Rufinamide 曾顯示會誘導 CYP3A4，因此可能減少經該酵素代謝之受質的血漿濃度。此影響為輕微至中等。Rufinamide 400 mg 每日 2 次治療 11 天後，以 triazolam 清除率評估 CYP3A4 活性平均增加 55%，triazolam 暴露量減少 36%。更高的 rufinamide 劑量可能導致更明顯的誘導作用。不能排除 rufinamide 也可能減少由其他酵素代謝或轉運蛋白如 P-glycoprotein 輸送之受質的暴露量。

建議使用經 CYP3A4 酵素代謝之物質治療的患者，於 rufinamide 治療開始時，治療結束後，或在劑量顯著改變時，需小心監測二週。可能須考慮調整併用藥物之劑量。當 rufinamide 與治療指數狹窄之物質如 warfarin 和 digoxin 併用時，也應考慮這些建議。

以健康受試者為對象進行之交互作用試驗發現，rufinamide 400 mg 每日 2 次的劑量對 olanzapine (CYP1A2 受質)之藥物動力學沒有影響。

無 rufinamide 與酒精交互作用之資料。

4.6　生育、懷孕與授乳

<u>懷孕</u>

懷孕用藥安全分級 C 級

於懷孕婦女尚無充分且良好對照之研究。惟有經評估潛在效益大於對胎兒的潛在風險時方可於懷孕期間使用 Inovelon®。對懷孕動物口服給予臨床相關劑量時，rufinamide 會造成發育毒性。

於器官形成期(著床至硬顎閉合)口服給予 rufinamide，大鼠使用劑量為每日 20、100 和 300 mg/kg，兔子使用劑量為每日 30、200 和 1000 mg/kg；使用高劑量時血漿 AUCs 約為使用人類最大建議劑量(MRHD，每日 3200 mg)時人類血漿 AUC 的 2 倍。對大鼠給予造成母體毒性之劑量，觀察到胎兒體重減輕和胎兒骨骼異常之發生率增加。於兔子除了低劑量組以外，其餘劑量皆出現胚胎-胎兒死亡、胎兒體重減輕和胎兒內臟及骨骼異常之發生率增加的情況。兔子的最高測試劑量與流產相關。對大鼠和兔子的胚胎-胎兒發育無不良反應之劑量(分別是每日 20 和 30 mg/kg)約為人類使用 MRHD 時血漿 AUC 的 0.2 倍。

在一項大鼠產前和產後發育(從著床至斷奶期間給藥)研究中，口服劑量為每日 5、30 和 150 mg/kg (血漿 AUC 達人類使用 MRHD 時血漿 AUC 的 1.5 倍左右)，於所有測試劑量均觀察到後代生長和存活減少。對產前和產後發育無不良反應之劑量尚未確立。使用最低測試劑量時血漿 AUC 低於人類使用 MRHD 時血漿 AUC 的 0.1 倍。

<u>授乳</u>

Rufinamide 可能會分泌於人類乳汁中。因為 Inovelon®可能對哺乳嬰兒造成嚴重不良反應，故應考量藥物對母親的重要性來決定是否停止授乳或停藥。

<u>生育力</u>

無使用 rufinamide 治療後對生育力影響之資料。

4.7　對駕駛與操作機器能力之影響

Inovelon®可能引起頭暈、嗜睡和視力模糊。Rufinamide對駕駛或操作機器能力可能有輕微至重大的影響，視個人的敏感性而定。必須告知患者，從事需要高度警覺性的活動時應謹慎，例如駕駛或操作機器。

4.8　不良反應

安全性概要

臨床發展計劃納入超過 1,900 位使用 rufinamide 之不同類型癲癇患者。整體而言，最常見的不良反應報告為頭痛、頭暈、疲乏和嗜睡。於 Lennox-Gastaut 症候群患者觀察到發生率高於安慰劑的最常見不良反應為嗜睡和嘔吐。不良反應之嚴重度通常為輕度到中度。投予 rufinamide 之 Lennox-Gastaut 症候群患者因不良反應停藥的比率為 8.2%，投予安慰劑之患者為 0%。最常導致 rufinamide 治療組停藥之不良反應為皮疹和嘔吐。

不良反應列表

於 Lennox-Gastaut 症候群之雙盲試驗中或於使用 rufinamide 總族群中，發生率大於安慰劑之不良反應報告按照 MedDRA preferred term、系統器官分類和發生率列於下表。

發生率定義如下：很常見(≥1/10)，常見(≥1/100 至<1/10)，少見(≥1/1,000 至<1/100)，罕見(≥1/10,000 至<1/1,000)。

系統器官分類	很常見	常見	少見	罕見
感染和寄生蟲感染		肺炎 流感 鼻咽炎 耳部感染 鼻竇炎 鼻炎		
免疫系統異常			過敏*	
代謝及營養方面異常		厭食 飲食失調 食慾減退		
精神方面異常		焦慮 失眠		
神經系統異常	嗜睡* 頭痛 頭暈*	癲癇重積狀態* 抽搐 協調異常* 眼球震顫 精神運動性過動症 (psychomotor hyperactivity) 顫抖		
眼睛視力方面異常		複視 視力模糊		
耳朵及內耳方面異常		眩暈		
呼吸道、胸部及橫膈異常		鼻出血		
胃腸消化系統異常	噁心 嘔吐	上腹疼痛 便秘 消化不良 腹瀉		
肝膽系統異常			肝臟酵素增加	
皮膚及皮下組織異常		皮疹* 痤瘡		
骨骼肌肉和結締組織及骨頭異常		背痛		
生殖系統及乳房異常		月經過少		
全身性障礙及投藥部位狀況	疲倦	步態異常*		
臨床檢查		體重下降		

損傷、中毒和因醫療處置造成的併發症		**頭部損傷** **挫傷**		

***請同時參閱 4.4 節。**

其他有關特殊族群的資訊

小兒族群(1 歲至小於 4 歲)

一項多中心、開放性臨床試驗，在 LGS 控制不佳的 1 歲至小於 4 歲小兒患者中，比較將 rufinamide 或將試驗主持人選擇的任何其他 AED 加入現有以 1 至 3 個 AED 治療之療效。在該試驗中，25 位患者(其中 10 位受試者年齡為 1 至 2 歲)分 2 次投予 rufinamide 劑量達 45 mg/kg/day，共 24 週作為輔助治療。Rufinamide 治療組最常被通報的 TEAE(發生率≥10%)是上呼吸道感染和嘔吐(各為 28.0%)、肺炎和嗜睡(各為 20.0%)、鼻竇炎、中耳炎、腹瀉、咳嗽和發熱(各為 16.0%)、支氣管炎、便秘、鼻塞、皮疹、易怒和食慾減退(各為 12.0%)。這些不良反應的頻率、類型和嚴重程度與 4 歲以上(含 4 歲)的孩童、青少年和成人相似。由於該研究的患者數較少，因此在有限的安全性數據中無法確定小於 4 歲患者的年齡特徵。

疑似不良反應之通報

藥物取得許可證之後，疑似不良反應之通報很重要。如此可以持續監視藥物之利益/風險平衡。專業醫療人員須通報任何疑似不良反應。

4.9 過量

急性服藥過量後，可以藉由洗胃或催吐將胃排空。Rufinamide 無特定解毒劑。需要支持性治療，可能包括血液透析(請參閱 5.2 節)。

多劑量給予 7,200 mg/day 未伴隨重大的徵兆或症狀。

5. 藥理學性質

5.1 藥效學性質

治療分類：抗癲癇藥物，carboxamide 衍生物；ATC 代碼：N03AF03。

作用機轉

Rufinamide 確切的抗癲癇機轉未明。體外試驗顯示 rufinamide 調節鈉離子通道之活性，尤其是延長其不活化態。Rufinamide 作用於一連串癲癇之動物模型。

臨床經驗

於一項雙盲、安慰劑對照試驗中，對 139 位 Lennox–Gastaut 症候群相關癲癇發作控制不佳之患者(包括非典型失神性發作和跌倒發作(drop attack))投予 Inovelon® (rufinamide 膜衣錠)劑量達 45 mg/kg/day 至 84 天。符合試驗條件之男性和女性患者(4 至 30 歲)為：有多種發作類型的病史，其中必須包括非典型失神性發作和跌倒發作(即強直-失張力發作或失立發作)；正在併用 1 至 3 種固定劑量之抗癲癇藥物治療；在 28 天基線期之前的一個月內至少有 90 次發作；進入試驗後 6 個月內的腦電波圖(EEG)顯示緩慢的棘慢複合波(spike-and-wave complexes，2.5 Hz)；體重至少 18 公斤；CT 掃描或 MRI 檢查證實沒有進行性病灶。所有發作均根據國際抗癲癇聯盟修訂的發作分類進行分類。由於照護者很難準確地區分強直和失張力發作，國際兒童神經學專家小組同意將這些發作類型歸類並稱為強直-失張力發作或"跌倒發作"。因此，跌倒發作被用作主要療效指標之一。結果顯示 3 個主要變量皆有顯著改善：於維持階段每 28 天的總發作頻率相對於基線之變化百分比(Inovelon®組-35.8%對安慰劑組-1.6%，p=0.0006)，強直-失張力發作(tonic-atonic seizures)數量(Inovelon®組-42.9%對安慰劑組 2.2%，p=0.0002)，以及由家長/監護人於雙盲階段結束時執行整體評估(Global Evaluation)所判定的癲癇發作嚴重度(顯著或極顯著改善：Inovelon®組 32.2%對安慰劑組 14.5%，p=0.0041)。

此外，一項多中心、開放性臨床試驗，在 LGS 控制不佳的 1 歲至小於 4 歲小兒患者中投予 Inovelon® (rufinamide 口服懸液)，比較將 rufinamide 或將試驗主持人選擇的任何其他 AED 加入現有以 1 至 3 個 AED 治療之療效。在該試驗中，25 位患者分 2 次投予 rufinamide 劑量達 45 mg/kg/day，共 24 週作為輔助治療。對照組中共有 12 位患者則接受由試驗主持人決定之任何其他 AED 治療。該試驗主要是為了安全性設計的，並沒有足夠的能力檢定癲癇發作相關療效變數的差異。不良事件概廓與 4 歲以上(含 4 歲)孩童、青少年和成人相似。此外，該試驗調查了使用 rufinamide 治療的受試者相較於接受任何其他 AED 的受試者的認知發展、行為和語言發展。治療 2 年後，兒童行為檢核表(CBCL)總問題評分的最小平方平均值變化於任何其他 AED 組為 53.75，rufinamide 組為 56.35 (LS 平均差異[95% CI] +2.60 [-10.5, 15.7]；p=0.6928)，治療之間的差異為-2.776 (95% CI：-13.3, 7.8，p=0.5939)。

經由族群藥物動力學/藥效學模型證實，總量及強直-失張力發作頻率減少、整體評估之發作嚴重度改善與癲癇發作頻率減少的機率增加皆取決於 rufinamide 濃度。

5.2 藥動學性質

吸收

於給藥後約 6 小時達到最高血漿濃度。健康受試者與患者於空腹及餐後服藥後，rufinamide 最高濃度(C_{max})和血漿 AUC 增加的幅度均小於劑量增加之比例，可能是由於劑量限制吸收之特性所致。單次劑量下，食物增加 rufinamide 的生體可用率(AUC)約 34%，最高血漿濃度增加 56%。

分佈

體外試驗中，只有一小部分的 rufinamide (34%)與人類血清蛋白結合，其中白蛋白佔約此種結合的 80%。這表示併服其他物質時，發生因結合部位置換之藥物交互作用的風險小。Rufinamide 平均分佈於紅血球和血漿之間。

生物轉化(Biotransformation)

Rufinamide 幾乎完全經由代謝排除。主要代謝途徑為 carboxylamide 基水解成無藥理活性之酸衍生物 CGP 47292。Cytochrome P450 參與代謝非常少。不能完全排除少量 glutathione 結合物之形成。

已證實 rufinamide 於體外僅有些微或未有顯著能力作為下列人類 P450 酵素之競爭性或機制性抑制劑：CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5 或 CYP4A9/11-2。

排除

健康受試者及癲癇患者之血漿排除半衰期約為 6-10 小時。以 12 小時為間隔每日給藥 2 次時，rufinamide 蓄積程度與以排除半衰期預測的程度相當，顯示 rufinamide 的藥物動力學不受時間影響(time-independent)(即無自我誘導代謝)。

以3位健康受試者為對象進行放射性追蹤試驗，血漿中主要之放射活性成分為原型藥物(rufinamide)，約佔總放射活性的80%，代謝物CGP47292僅佔約15%。腎臟排泄為活性相關物質之主要排除途徑，佔劑量的84.7%。

線性/非線性:

Rufinamide 之生體可用率為劑量依賴性。劑量增加時生體可用率會減少。

特殊族群之藥物動力學

性別

以族群藥物動力學評估性別對 rufinamide 藥物動力學之影響。此評估顯示性別對 rufinamide 藥物動力學之影響未達到具臨床相關性。

腎功能不全

慢性及重度腎衰竭患者與健康受試者相比，rufinamide 400 mg 單一劑量之藥物動力學沒有改變。然而，投予 rufinamide 後施行血液透析會使血漿濃度下降約 30%，顯示用藥過量時，此方式可能是有用的(請參閱 4.2 和 4.9 節)。

肝功能不全

未有以肝功能不全患者為對象進行之試驗，因此 Inovelon®不可用於嚴重肝功能不全之患者(請參閱 4.2 節)。

老年人

以老年健康受試者為對象進行之藥物動力學試驗顯示，其藥物動力學參數與年輕成年人相比無顯著差異。

孩童(1-12 歲)

一般來說，孩童的 rufinamide 清除率比成人低，此差異與體型大小有關，rufinamide 清除率隨體重增加而增加。

最近對 139 位受試者(115 位 LGS 患者和 24 位健康受試者)匯總的數據進行 rufinamide 的族群藥物動力學分析，其中包括 83 位兒童 LGS 患者(10 位患者為 1 歲至<2 歲，14 位患者為 2 歲至<4 歲，14 位患者為 4 歲至<8 歲，21 位患者為 8 歲至<12 歲，24 位患者為 12 歲至<18 歲)，結果顯示當 rufinamide 劑量以 mg/kg/day 計算，用於 1 歲至<4 歲的 LGS 受試者，可達到相當於在年齡≥4 歲的 LGS 患者已證實療效的暴露量。

未有以新生兒或 1 歲以下嬰幼兒為對象進行之試驗。

5.3 臨床前安全資料

致癌性

將 rufinamide 添加在飲食中餵食 2 年，小鼠用量是每日 40、120 和 400 mg/kg，大鼠用量是每日 20、60 和 200 mg/kg。小鼠使用這些劑量時血漿 AUC 約為人類使用最大建議劑量(MRHD，3200 mg/day)時血漿 AUC 的 0.1～1 倍。

於所有劑量皆觀察到小鼠腫瘤(良性骨腫瘤(骨瘤)和/或肝細胞腺瘤和肝癌)發生率增加。除了低劑量以外，於其他劑量皆觀察到大鼠甲狀腺濾泡性腺瘤發生率增加；低劑量依 mg/m^2 計算小於 MRHD 的 0.1 倍。

致突變性

Rufinamide 於體外細菌回復突變試驗(Ames 試驗)中或體外哺乳動物細胞之點突變試驗中無致突變性。Rufinamide 在體外哺乳動物細胞之染色體變異試驗或大鼠體內之骨髓微核試驗(micronucleus assay)中不會造成染色體損傷變異。

生育力損害

於雄性及雌性大鼠交配前及交配期間口服給予 rufinamide (每日劑量 20, 60, 200 及 600 mg/kg)，且於雌性大鼠懷孕期間持續給予 rufinamide 達 6 天，於所有劑量皆會造成生育力受損(懷孕率、交配和生育率下降；黃體、著床及胚胎存活數量下降；著床前失敗增加；精子數量及活動力降低)。因此，無不良反應之劑量尚未確立。最低測試劑量時血漿 AUC 約為 MRHD 時人類血漿 AUC 的 0.2 倍。

環境風險評估(ERA)：

環境風險評估研究顯示 rufinamide 可非常持久地存在環境中(請參閱 6.6 節)。

6. 藥劑學性質

6.1 賦形劑

裸錠

Lactose monohydrate、Cellulose, microcrystalline、Maize starch、Croscarmellose sodium、Hypromellose、Magnesium stearate、Sodium laurilsulfate、Silica colloidal, anhydrous

膜衣

Hypromellose、Macrogols (8000)、Titanium dioxide (E171)、Talc、Ferric oxide red (E172)

6.2 配伍禁忌

目前無已知的配伍禁忌。

6.3 貯存上注意事項

30℃以下儲存。

6.4 包裝容器

100毫克：4~1,000錠鋁箔盒裝。

200毫克及400毫克：2~1,000錠鋁箔盒裝。

6.5 使用與處理說明

無特殊處理要求。

此藥品可能對環境有潛在的風險。任何未使用的藥品或廢料應依照當地法規要求加以處理(請參閱5.3節)。

製造廠: Bushu Pharmaceuticals Ltd., Misato Factory
950, Hiroki, Ohaza, Misato-machi,
Kodama-gun, Saitama-ken, Japan

分裝及包裝廠: Eisai Manufacturing Ltd.
European Knowledge Centre,
Mosquito Way, Hatfield,
Hertfordshire AL10 9SN,
United Kingdom

藥　商: 衛采製藥股份有限公司
台北市長安東路一段 18 號 9 樓

修訂版本日期：2019 年 01 月 04 日

依據 SmPC (Aug. 2018)；懷孕、授乳及臨床前安全資料依據 US PI (June 2015)