

本藥須由醫師處方使用

## 樂癲活持續釋放膜衣錠 100 毫克

衛部藥製字第 058556 號 GMP G-12456

Lamofree ER Tablets 100mg

本藥須由醫師處方使用

## 樂癲活持續釋放膜衣錠 50 毫克

衛部藥製字第 058159 號 GMP G-12174

Lamofree ER Tablets 50mg

## 樂癲活持續釋放膜衣錠 25 毫克

衛部藥製字第 058250 號 GMP G-12260

Lamofree ER Tablets 25mg

完整處方訊息

### 警告：嚴重的皮疹

Lamotrigine 持續釋放劑型會造成嚴重的皮疹，需要住院且持續的治療。這些皮疹的發病率（包括 Stevens Johnson 徵候群），在接受速放型 Lamotrigine 作為輔助療法的兒科癲癇病患（從 2 歲到 16 歲）大約為 0.8%（每 1,000 位中有 8 位），而在以輔助療法治療癲癇的成年人中則為 0.3%（每 1,000 位中有 3 位）。於追蹤之 1,983 位兒科癲癇病患，且服用速放型 Lamotrigine 群組裡（從 2 歲到 16 歲），有 1 例發生與皮疹相關的死亡。Lamotrigine 持續釋放劑型未被認可使用於小於 13 歲的病患。在全世界的上市後經驗裡，在成年人和兒科的病患中，發生毒性表皮壞死性溶解 (toxic epidermal necrolysis)，或是皮疹相關的死亡病例的報告是非常罕見的，但是他們的數據太少因此無法準確的估計比率。

使用 Lamotrigine 持續釋放劑型治療所引起嚴重皮疹的風險，並不預期與速放型的 Lamotrigine 有所不同。然而，以 Lamotrigine 持續釋放劑型有限的治療經驗，使得要定義因使用 Lamotrigine 持續釋放劑型治療，而引起嚴重皮疹的頻率與風險也變得相對地困難。

除了年齡，迄今仍無其他確認的因素，可用來預測因使用 Lamotrigine 持續釋放劑型治療而引起皮疹的嚴重程度或是風險。有一些尚未被證明的建議，是可能增加皮疹的風險，如下：

- (1) Lamotrigine 持續釋放劑型與 valproate 一起使用（包括 valproic acid 和 divalproex sodium）
- (2) 超過 Lamotrigine 持續釋放劑型之建議初劑量，或者
- (3) 超過 Lamotrigine 持續釋放劑型之建議調增劑量

然而，缺乏這些因素依然會有案例發生。

由速放型 Lamotrigine 治療所引起之威脅生命的皮疹，幾乎全部的病例顯示發生在治療初期的 2 到 8 周內。不過也有獨立個案在延長治療過程（例如 6 個月）後發生。因此，當出現皮疹初期徵兆時，治療的持續時間不能被倚賴作為預測潛在危險的方法。

雖然 Lamotrigine 持續釋放劑型也會導致良性的皮疹產生，但也無法可靠地預測何種皮疹是嚴重或者威脅生命的。因此，當出現皮疹的初期症狀時，除非被證明皮疹不是因為與用藥有關，否則 Lamotrigine 持續釋放劑型應該先停止使用。中斷治療可能無法預防皮疹之生命威脅或永久傷殘或損傷形體。【參閱警語及注意事項 (5.1)】。

## 1 適應症和使用

### 1.1 輔助療法

對於 13 歲以上的病患做為原發性泛發性強直陣攣 (primary generalized tonic-clonic seizures) 或局部癲癇發作的輔助療法。

Lamofree ER Tablets 的安全性和藥效尚未被建立為 (1) 初期的單一療法；或者 (2) 從兩者或更多共同的抗癲癇藥物同時變換成單一療法。

### 1.2 使用限制

Lamofree ER Tablets 使用在小於 13 歲病患的安全性和藥效尚未被建立。

## 2 劑量和用法

Lamofree ER Tablets 每天服用一次，可以空腹或與食物一起服用。藥錠必須整顆吞下，並且不可咀嚼，壓碎，或者分批服用。

### 2.1 一般給藥的顧慮

皮疹：尚未被證明的建議：嚴重或潛在威脅生命的皮疹其風險可能因下列原因而增加：(1) 同時服用 valproate 與 Lamofree ER Tablets (2) 超過 Lamofree ER Tablets 之建議劑量；或者 (3) 超過 Lamofree ER Tablets 之建議劑量。但是，這些因素不在的情況下案例依舊可能發生，因此，謹慎的遵循給藥建議是重要的。

當超過 Lamofree ER Tablets 之建議劑量和 / 或建議之調增劑量，以及病患對其他抗癲癇藥物具有過敏反應或產生皮疹的病史時，可能會增加非嚴重性皮疹的風險。

Lamofree ER Tablets 病患劑量調整表提供前 5 週治療的劑量調整時間表，表中列出局部癲癇發作病患的併用藥物，可用來協助降低潛在皮疹的發生。開始或者重新開始服用 Lamofree ER Tablets 的病患，建議使用 Lamofree ER Tablets 病患劑量調整表。

建議先因為服用 Lamotrigine 產生皮疹而停藥的病患不要再開始使用 Lamofree ER Tablets。

如果病患決定重新服用 Lamofree ER Tablets，最初給藥的劑量是需要評估的。若與先前服藥的間隔越長，重新開始給藥的起始劑量則更加需要審慎考慮。當停藥時間超過 5 個半衰期，就必須根據適當的劑量調整表來提升至維持劑量，Lamotrigine 之半衰期會受其他併用藥物之影響（參閱臨床藥物學 (12.3)）

Lamofree ER Tablets 被加到已知會誘導或抑制醣糖酸化反應 (Glucuronidation) 的藥物：除了在臨床藥物學所列舉之藥物（參閱臨床

藥物學 (12.3)），其他藥物與 Lamotrigine 之併用尚未進行系統性的評估。因為 Lamotrigine 主要是經由與葡萄糖酸 (glucuronic acid) 結合而被代謝，因此已知會誘導或抑制醣糖酸化反應 (Glucuronidation) 的藥物，將可能影響 Lamotrigine 的疑似清除率，而 Lamofree ER Tablets 的劑量可能需視臨床反應來做調整。

標的血漿濃度：尚未建立 Lamotrigine 的血漿治療濃度範圍，Lamofree ER Tablets 的劑量應該參照治療的反應（參閱臨床藥物學 (12.3)）。

服用含 estrogen 之口服避孕藥的女性：服用含 estrogen 之口服避孕藥的女性開始使用 Lamofree ER Tablets：雖然含 estrogen 之口服避孕藥已顯示會增加 Lamotrigine 的清除率（參閱臨床藥物學 (12.3)），但在僅使用含 estrogen 的口服避孕藥之情況下，對於建議的 Lamofree ER Tablets 增加劑量指示並不需要進行調整，因此，應參照“基於併用的抗癲癇藥物或其他的併用藥物來設定之 Lamofree ER Tablets 起始輔助療法的建議指示”調升劑量（參閱表格 1）。服用含 estrogen 口服避孕藥的女性，參閱以下說明來調整 Lamofree ER Tablets 的維持劑量。

在服用含 estrogen 口服避孕藥的女性，對於 Lamofree ER Tablets 維持劑量的調整：

(1) 服用含雌激素 (estrogen) 的口服避孕藥：對於未服用 carbamazepine、phenytoin、phenobarbital、primidone、或是其他如 rifampin 會誘導 Lamotrigine 醣糖酸化作用的藥物之女性（參閱藥物交互作用 (7)、臨床藥物學 (12.3)），多數情況下 Lamofree ER Tablets 的維持劑量需要增加至 2 倍的建議目標維持劑量，此目的是為了保持一致的 Lamotrigine 血漿濃度（參閱臨床藥物學 (12.3)）。

(2) 開始服用含 estrogen 的口服避孕藥：使用穩定劑量的 Lamofree ER Tablets，且不服用 carbamazepine、phenytoin、phenobarbital、primidone、或是其他如 rifampin 會誘導 Lamotrigine 醣糖酸化反應的藥物之女性，多數情況下 Lamofree ER Tablets 的維持劑量需要增加至 2 倍，此目的是為了保持一致的 Lamotrigine 血漿濃度。應該在口服避孕藥開始使用及使用期間同時開始增加劑量，並基於臨床反應，劑量的增加速率不可超過每周 50 至 100 mg/day，劑量的增加不應超過建議的速率（參閱表格 1），除非 Lamotrigine 血漿濃度或臨床的反應能支持大量的增加。Lamotrigine 的血漿濃度在無活性的荷爾蒙製劑週 (pill-free week) 可能會逐漸短暫的增加，並且在無活性荷爾蒙製劑週之前或期間增加劑量，則此增加的情況將更顯著。增加的 Lamotrigine 血漿濃度會導致其他的不良反應，例如頭暈，運動失調和複視。如果不良反應歸因於 Lamofree ER Tablets，且是持續在無服藥的週期間 (pill-free week) 發生，那麼對於整體維持劑量的劑量調整可能是有必要的。僅限於無服藥該週 (pill-free week) 之劑量調整是不建議的。對除了服用 Lamofree ER Tablets，且另外還有服用 carbamazepine、phenytoin、phenobarbital、primidone、或是其他如 rifampin 會誘導 Lamotrigine 醣糖酸化反應的藥物之女性來說（臨床藥物學 (12.3)），Lamofree ER Tablets 劑量的調整是沒有必要的。

(3) 停止服用含 estrogen 的口服避孕藥：為了維持一致的 Lamotrigine 血

藥濃度，對沒有服用 carbamazepine、phenytoin、phenobarbital、primidone、或是其他如 rifampin 會誘導 Lamotrigine 醣糖酸化反應的藥物之女性來說（參閱藥物交互作用 (7)、臨床藥物學 (12.3)），在多數的案例裡，Lamofree ER Tablets 的維持劑量需要被降低多達 50%。而 Lamofree ER Tablets 劑量的減少，在 2 週時間內不應超過每週全部的每日劑量之 25%，除非臨床反應或是 Lamotrigine 血漿濃度顯示有其他情形（臨床藥物學 (12.3)）。

對除了服用 Lamofree ER Tablets，且另外還有服用 carbamazepine、phenytoin、phenobarbital、primidone、或是其他如 rifampin 會誘導 Lamotrigine 醣糖酸化反應的藥物之女性（參閱藥物交互作用 (7)、臨床藥物學 (12.3)），Lamofree ER Tablets 劑量的調整是沒有必要的。

**服用其他類型荷爾蒙避孕藥或採用荷爾蒙替代療法的女性：**其他類型荷爾蒙避孕藥或採用荷爾蒙替代療法對於 Lamotrigine 藥動力學的影響尚未被系統性的評估。已有報告指出 ethinylestradiol，而非 progestogens，會增加 Lamotrigine 的清除率達兩倍，另外單純黃體素的製劑 (progestin-only pills) 則不影響 Lamotrigine 的血漿濃度。因此，在只有 progestogens 的存在下，可能不需要對 Lamofree ER Tablets 的劑量作調整。

**肝功能不全的病人：**對於肝功能不全的病人之藥經驗是有限的。依據一個對於 24 名輕度、中度、重度肝功能不全的病人之臨床藥理學研究 [參閱特殊族群使用 (8.6)、臨床藥物學 (12.3)]，有以下的建議：一般而言，對於中度肝功能不全 (Child-Pugh Grade B) 的病患，其起始、增加及維持劑量應減少約 50%，而對於重度肝功能不全 (Child-Pugh Grade C) 的病患則要減少 75%。增加及維持劑量的調整需依據臨床反應。

**腎功能不全的病人：**Lamofree ER Tablets 起始劑量應該依據病人的併用藥物 (見表格 1)，對於有顯著腎功能不全的病人，減低的維持劑量可能是有效的 [參閱特殊族群使用 (8.7)、臨床藥物學 (12.3)]。少數嚴重腎功能不全的病人，在以 Lamotrigine 慢性治療期間曾被評估過。因為對此族群的經驗不足，故腎功能不全病人使用 Lamofree ER Tablets 時應更小心謹慎。

**停藥對策：**如果病情控制有變化或是出現不良反應的惡化時，對於將 Lamofree ER Tablets 與其他 AEDs 合併使用治療之病人，需對其所有的 AEDs 藥物進行再次評估。假使已經決定停止使用 Lamofree ER Tablets 的話，建議採取至少 2 周的逐步減少劑量 (每週將近 50%)，除非基於安全的考量而須採取更快速的減量 [參閱警告與注意事項 (5.9)]。carbamazepine、phenytoin、phenobarbital 和 primidone，或是其他藥，例如誘發 Lamofree ER Tablets 葡萄糖酸化作用的 rifampin，這類藥物的停用，應該會延長 Lamofree ER Tablets 的半衰期；而若是停止服用 valproate 時，則應該會減短 Lamofree ER Tablets 的半衰期。

## 2.2 輔助療法用於主要全身性強直性痙攣及局部的癲癇發作

這部分對於 13 歲以上的病人提供特定的劑量建議，依據共同使用之抗癲癇藥物或其他共用藥物，提供特定的劑量建議。

表格 1. 對於大於 13 歲病人逐步提升 Lamofree ER Tablets 的服用方法

	服用 Valproate 的病人。	沒有服用 Carbamazepine, Phenytoin, Phenobarbital, Primidone <sup>a</sup> 或 Valproate <sup>b</sup> 的病人	服用 Carbamazepine, Phenytoin, Phenobarbital, 或 Primidone <sup>c</sup> , 但是沒有服用 Valproate <sup>d</sup> 的病人
第 1 及 2 週	每隔一天服用 25 mg	每天 25 mg	每天 50 mg
第 3 及 4 週	每天 25 mg	每天 50 mg	每天 100 mg
第 5 週	每天 50 mg	每天 100 mg	每天 200 mg
第 6 週	每天 100 mg	每天 150 mg	每天 300 mg
第 7 週	每天 150 mg	每天 200 mg	每天 400 mg
維持劑量 (第 8 週及以後)	每天 200-250 mg <sup>e</sup>	每天 300-400 mg <sup>e</sup>	每天 400-600 mg <sup>e</sup>

<sup>a</sup> 已經發現 Valproate 會抑制醣糖酸化及明顯地減少 Lamotrigine 的清除率 [參閱藥物交互作用 (7)、臨床藥物學 (12.3)]

<sup>b</sup> 此類藥物會引起 Lamotrigine 醣糖酸化及增加其清除 [參閱藥物交互作用 (7)、臨床藥物學 (12.3)]。含有雌激素的口服避孕藥也具有類似的影響 [參閱藥物交互作用 (7)、臨床藥物學 (12.3)]。口服避孕藥的建議劑量可以參考一般服藥顧慮 [參閱劑量和用法 (2.1)]。服用 rifampin 或是其他會誘發 Lamotrigine 醣糖酸化與增加其清除率之藥物的病人，應該遵循具有此效果的抗癲癇藥的服藥劑量調整法 / 維持服用量

<sup>c</sup> 其第 8 週以後的增加劑量不可以超過 100 mg/ 每週。

## 2.3 由速放型的 Lamotrigine 藥錠改成 Lamofree ER Tablets

病人或許可以直接由速放型 Lamotrigine 轉換成 Lamofree ER Tablets，Lamofree ER Tablets 的起始劑量應該與速放型 Lamotrigine 的每日總劑量相符；然而，在轉換的過程中，部分病人併用之酵素誘導型藥物可能會減少 Lamotrigine 在血漿中的濃度，因此應該要監控此部分 [參閱臨床藥物學 (12.3)]。轉換服用 Lamofree ER Tablets 之後 所有的病人的發病情應該受到嚴格的監控 (尤其是那些正在使用會誘導 lamotrigine 醣糖酸化之藥物的病人) [參閱藥物相互作用 (7)]，轉換藥物之後，基於治療的反應，每日的總劑量可在建議劑量的指示下做調整 (表格 1)。

## 3 劑量形式和強度

### 3.1 長效型藥錠

100mg 為黃色、橢圓形、雙面凸起之膜衣錠，其中一側有“LP”凹入的字樣，另一側為“145”凹入字樣。

50 mg 為灰綠色、圓形、雙面凸起之膜衣錠，其中一側有“LP”凹入的字樣，另一側為“127”凹入字樣。

25 mg 為黃色、圓形、雙面凸起之膜衣錠，其中一側有“LP”凹入的字樣，另一側為“134”凹入字樣。

### 3.2 潛在的藥物錯誤

強力建議病人每次接受處方時，應直接觀察藥錠以確認接收的是

Lamofree ER Tablets，而非其他藥物。

#### 4 禁忌症

病人對 Lamofree ER Tablets 或其組成成份會產生過敏反應者，應禁止使用（例如：皮疹、血管性水腫、急性蕁麻疹、大規模的瘙癢、黏膜潰瘍）見警語及注意事項（5.1, 5.2）。

#### 5 警語及注意事項

##### 5.1 嚴重皮疹

以 Lamotrigine 持續釋放劑型治療造成的嚴重皮疹風險不認為與速放型的 Lamotrigine 有所不同，然而因為以 Lamotrigine 持續釋放劑型治療的經驗不足，使得難以對其引起嚴重皮疹的頻率及風險掌握其特徵。

**小兒科族群：**在一小兒科族群（2 至 16 歲）的回溯性研究裡，因癲癇而給予速放型 Lamotrigine，其因產生嚴重性皮疹而住院且停藥的發生率為 0.8%（16 of 1,983），當 3 位皮膚專科醫師對其中 14 名病患做檢查時，對於他們適當的分類有極大的爭議，其中一名醫師認為這些病例皆不是 Stevens Johnson 徵候群；另一位醫師則將 14 位中的 7 位歸為此種診斷，在這 1983 名病患中，有一位是與皮疹相關的死亡案例，此外在美國或海外上市後的經驗裡，極少數是與表皮毒性壞死或具永久的後遺症，甚至是死亡的案例。

有證據指出，在兒科病人中含有 valproate 類藥物的多重藥物療法會增加嚴重及威脅生命的皮疹的風險，兒科病人中，會一併服用 valproate 者，其產生嚴重皮疹機率是 1.2%（6 of 482），而沒有服用 valproate 的機率則是 0.6%（6 of 952）。

Lamotrigine 持續釋放劑型還未通過可以使用於年紀小於 13 歲的病人。

**成人族群：**在上市前抗癲癇藥物的臨床試驗中，病人接受速放型的 Lamotrigine 會因產生嚴重皮疹而住院且停藥的機率是 0.3%（11 of 3,348），而在全球上市後的經驗裡，很少與皮疹有關的死亡案例被報導，但因為數據太少而無法準確地推估此機率。

在皮疹裡導致住院的有：Stevens Johnson 徵候群、毒性表皮壞死性溶解、血管性水腫，及與多器官性過敏相關的反應【見警語及注意事項（5.2）】。

在成人病患中，有證據顯示合併服用含有 valproate 的多重藥物療法會增加嚴重甚至危及生命皮疹的風險，特別的是，在一有 584 位成人病患的癲癇臨床試驗裡，同時給予速放型 Lamotrigine 與 valproate，有 6 位（1%）病人因為皮疹而住院治療；相反地，在沒有與 valproate 一併服用速放型 Lamotrigine 的 2398 名臨床試驗病人及自願者中，則有 4 名（0.16%）因為皮疹而住院。

**對其他抗癲癇藥物過敏或起疹的病人：**對其他抗癲癇藥物過敏或有起疹病史的病人，當給予超過建議的初劑量或超過增加劑量的提升速率時，會增加非嚴重性皮疹的風險。

##### 5.2 多器官性過敏反應與器官衰竭

多重器官性過敏反應又稱伴隨嗜伊紅性白血球增加與全身症狀的藥物反應 Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)。

曾發生在 Lamotrigine 的使用上。已有致命或危及生命的案例發生。DRESS 主要的症狀表現是發燒、皮疹與/或其他器官的淋巴結腫大，例如：肝炎、腎炎、血液異常、心肌炎、或肌炎，有時則類似急性病毒感染。故常能看到嗜伊紅性白血球的存在。而這些異常症狀表現非常廣泛，未在此處提到的其他器官也可能會發生。

因急性多重器官衰竭及不同程度的肝臟衰竭所引起的致命案例，在接受抗癲癇藥物的臨床試驗之 3796 位成人病患及 2435 位兒科病患中，分別有 2 名成人及 4 名兒科病人因為多重器官衰竭及不同程度的肝臟衰竭而死亡。在上市後的使用，因為多重器官衰竭而死亡的情況則是較少。已有肝臟衰竭但無皮疹的發生或影響到其他器官的報告。需特別注意的是，在皮疹還不明顯的時候便可能發生過敏的早期反應（例如發燒、淋巴腺病變）。若出現這類徵象或症狀，應該立即評估患者狀況，如果對於這些徵象或症狀的原因仍無法確定，那麼就應該立刻停止服用 Lamofree ER Tablets。在開始使用 Lamofree ER Tablets 之前，應告知病人使用後產生皮疹或其他過敏反應，（例如發燒、淋巴腺病變）可能會導致嚴重的醫療後果，因此當此類事件發生時應該立即告知醫生。

##### 5.3 血性惡病質

已有服用速放型 Lamotrigine 造成的血性惡病質的報告，可能與其引發的過敏反應有關或無關，這些包括：嗜中性白血球減少症、淋巴球減少症、貧血、血小板減少症、全血球減少症，以及少見的再生不良性貧血與純紅血球再生不良症。

##### 5.4 自殺的行為及想法

抗癲癇類藥物，包含 Lamotrigine 持續釋放劑型，是會增加其自殺傾向與想法的風險的，依照任何適應症給予病人抗癲癇藥物時應該監控其憂鬱的惡化程度、自殺想法或行為，以及任何情緒或行為上的不正常改變。

199 個以安慰劑做對照組含 11 種抗癲癇藥物的臨床試驗（單一與共同藥物療法）分析中，顯示出隨機服用任意一種抗癲癇藥物的病人，與安慰劑的病人相比較，服用抗癲癇藥物者大約有 2 倍的風險形成自殺行為或想法（校正後的風險性為 1.8 倍，95% CI：1.2 - 2.7）。在這些臨床試驗中，平均治療 12 週，推算出在 27863 位以抗癲癇藥物治療的病患中，有 0.43% 的病患產生自殺行為或想法；而以安慰劑治療的 16029 位病人中，0.24% 的病人有自殺的行為或想法，顯示出每 530 位病人用抗癲癇藥物治療的就會增加一名具自殺行為或想法的病例。在這些試驗中，以藥物治療的病人中有 4 名自殺病例，而以安慰劑治療的病人中沒有自殺的病例，但是事件數太少使得藥物對自殺的影響無法做出結論。

自殺的想法及行為之增加風險於開始以抗癲癇藥物治療後的一週內可被觀察到，並持續存在於治療期間，因為所分析的大部分試驗並無延伸到 24 週之後，故無法評估 24 週後的自殺行為及想法的風險性。

自殺行為或想法在分析數據裡，在各藥物中其風險一般來說具有一致性，因為作用機制的多變與處方範圍的廣泛，此風險適用於所有適應症的抗癲癇藥物。臨床試驗分析出的風險大致上不會因年齡（5 至 100 歲）而有所

改變。

表格 2 顯示了所有被評估之抗癲癇藥物依適應症所產生之絕對及相對的風險。

表格 2. 整合分析中抗癲癇藥物依適應症所產生的風險

適應症	每 1000 個服用安慰劑的病患發生事件	每 1000 個服用抗癲癇藥物的病患發生事件	相對風險：服用抗癲癇藥物病人的事件發生率與服用安慰劑病人的事件發生率比率	風險差異：每 1000 個病人中增加抗癲癇藥物病人的事件
癲癇	1.0	3.4	3.5	2.4
精神病	5.7	8.5	1.5	2.9
其他	1.0	1.8	1.9	0.9
全部	2.4	4.3	1.8	1.9

在癲癇的臨床試驗中，有自殺想法或行為的相對風險是高於精神病或其他狀況的，但是癲癇及精神病兩者絕對風險的差異是相似的。

在考慮給予任何人 Lamotrigine 持續釋放劑型或是其他抗癲癇藥物治療時，必須衡量自殺想法或行為以及若不進行疾病治療時兩者的風險。使用抗癲癇藥物治療的癲癇與其他疾病，與致病性 (morbidity) 及死亡率 (mortality) 具相關，且使用抗癲癇藥物其自殺的想法與行為的風險是增加的。治療期間自殺想法及行為可能會出現，給予處方者需要考慮病人出現這些症狀是否與其治療之疾病有關。

病人、照顧者、及病人家屬應該被告知抗癲癇藥物會增加自殺想法或行為的風險，且應該對緊急或惡化的沮喪的徵候，例如心情或行為不正常的改變，或自殺的想法、行為，或自殘的念頭有所警覺，有任何擔心顧慮的行為發生時，應該立即告知醫生。

### 5.5 無菌性腦膜炎

使用 Lamotrigine 治療會增加無菌性腦膜炎的風險。導因於其他因素而未給予治療的腦膜炎將會有嚴重的結果，因此，也應該對其他原因導致的腦膜炎進行評估，並且給予病人適當的治療。

在藥物上市後，使用 Lamotrigine 的兒科及成人病人裡已有無菌性腦膜炎的案例被報告出來，出現的症狀包含頭痛、發燒、噁心、嘔吐及頸背僵直，在某些病例中也提到會出現皮疹、畏光、肌肉痛、寒顫、意識清晰度改變與困倦。症狀發生在治療開始後的一天到一個半月內，大部分的案例在停止服用 Lamotrigine 之後症狀便會減退，但若再使用將會導致症狀快速的回復 (在重新開始治療的 30 分鐘到 1 天內)，且更加嚴重。某些使用 Lamotrigine 持續釋放劑型治療而發展成無菌性腦膜炎的病人，已經被診斷出患有紅斑性狼瘡或其他自體免疫疾病。

在被報告的案例裡，其臨床徵候出現時所分析的腦脊髓液，發現有輕度到中度的細胞異常增多、正常的葡萄糖值，與輕微到中度蛋白質增加的特性，大多數案例其腦脊髓液白血球的分型可見嗜中性球偏高，雖然約有三分之一的案例是呈現淋巴球增加的趨勢。而有些病人影響到其它器官，產生了

新的病發症狀 (顯著地影響到肝臟與腎臟)，在這些案例裡所觀察到的無菌性腦膜炎，也許是屬於過敏反應的一部分 [參閱警語及注意事項 (5.2)]。

### 5.6 潛在的錯誤給藥

曾發生過與 Lamotrigine 持續釋放劑型有關的用藥錯誤，特別是 Lamotrigine 持續釋放劑型會與其他常用的藥物混淆，用藥錯誤也常發生在不同劑型的 Lamotrigine 之間。為了減少潛在的用藥錯誤，應該清楚地書寫以及說出 Lamofree ER Tablets。在藥物指引裡可以找到 Lamotrigine 持續釋放劑型的說明，每顆 Lamofree ER Tablets 都具有明顯的顏色，可以用來辨認不同的藥物，也因此可以降低用藥錯誤的風險。為了避免使用錯誤的藥物或配方的風險，病患應該被強烈告知每次遵循處方服用 Lamofree ER Tablets 時，都應以眼睛觀察藥錠以確認所服用的藥物是 Lamofree ER Tablets。

### 5.7 併用口服避孕藥

某些含 estrogen 的口服避孕藥已經被證實會降低 Lamotrigine 的血清濃度 [參閱臨床藥學 (12.3)]，對大多數的病患，開始或停用含雌激素的口服避孕藥時，有必要對服用 Lamofree ER Tablets 的劑量做調整 [參閱劑量和用法 (2.1)]。在口服避孕藥暫停使用的當週，血漿中 Lamotrigine 濃度是預期會上升的，且在該週結束時會達兩倍之高，而所發生的不良反應是會與 Lamotrigine 增加的濃度相符合，例如：頭暈、運動失調、複視等。

### 5.8 戒斷性抽搐

與其他抗癲癇藥物一樣，Lamotrigine 持續釋放劑型不應被突然停藥，對有癲癇的病人來說，會增加其病發的頻率，除非基於安全上的考量需要更快速的戒斷，Lamotrigine 持續釋放劑型的劑量應該在至少兩週的期間內逐漸減量 (每週大約減少 50%) [參閱劑量和用法 (2.1)]。

### 5.9 癲癇持續狀態

因為並非所有參與臨床試驗的報告者都使用同一種鑑定病例的準則，因而使得給予速放型 Lamotrigine 治療的病患，其緊急癲癇持續狀態的發生率難以獲得有效的評估，但在 2,343 位成人病患中，至少有 7 名是可以被明確的視為癲癇持續狀態，此外，有幾例的事件是報告為病情加重的 (例如：癲癇連續發作與陣發的發作)。

### 5.10 癲癇不明原因猝死 (Sudden Unexplained Death in Epilepsy ; SUDEP)

其中有些案例顯示死亡是與癲癇有關的，但其發作並沒有被注意到，例如在夜晚時候。這些顯示每年每位病人死亡的發生率為 0.0035，雖然此比率超過同年齡性別健康人口的預期值，但對於癲癇病人沒有服用 Lamotrigine 的情況下，其不明原因猝死的發生率，仍介於評估的範圍內 (範圍由全部癲癇人口的 0.0005，到近期臨床試驗人口與速放型 Lamotrigine 臨床發展計劃相似的 0.004，再到難治的癲癇病人的 0.005)。這些數字是能消除疑慮的或

是意味著安全上的疑慮，全賴於研究中服用速放型 Lamotrigine 的報告族群的比較，以及此評估之準確性。評估大致上能消除疑慮的是因為病人服用速放型 Lamotrigine，和病人接受其他抗癲癇藥物治療，兩者不明原因猝死 (SUDEP) 的比率是相似的。化學性質上，兩者藥物是不相關的，且在相似的族群裡接受臨床的測試，且重要的是，該些藥物與 Lamotrigine 的化學性質是無關的。此證據顯示，癲癇病人不明原因猝死 (SUDEP) 的比率反映了族群的比率，而非藥物的影響，儘管此說法尚未被證實。

### 5.11 在含有 Valproate 的多重藥物療法添加 Lamofree ER Tablets

因為 valproate 會減低 Lamotrigine 的清除率，故當 valproate 存在時，Lamotrigine 的劑量應減少為沒有 valproate 存在時所需的一半 [參閱劑量和用法 (2.1、2.2)，藥物交互作用 (7)]。

### 5.12 與眼睛以及其他含黑色素組織的結合

Lamotrigine 會與黑色素結合，因此隨著時間會累積於富含黑色素的組織中，在長期使用之後，Lamotrigine 對這些組織造成毒性的可能性將會提高，儘管視覺測試在某一對照組的臨床試驗已經完成，不過此試驗仍無法排除在長期暴露之下所導致的些微影響或傷害。此外，對發現 Lamotrigine 與黑色素結合所產生的潛在不良結果的能力與方法仍是未知的 [參閱臨床藥物學 (12.2)]。

因此，雖然還沒有對視覺週期性監控的特別建議，給予處方者應該要注意其對病人長期視覺上可能造成之影響。

### 5.13 實驗室測試

**Lamotrigine 的血漿濃度：**對使用 Lamotrigine 持續釋放劑型治療的病人監控其血漿濃度資料尚未建立，因為 Lamotrigine 與包括抗癲癇藥物 (見表格 5) 在內的其他藥物，在藥物動力學上可能產生交互作用，應監控 Lamotrigine 與併用之藥物的血漿濃度，尤其在劑量調控的期間。一般而言，不論是否進行劑量的調整，臨床上須判斷監控 Lamotrigine 與其他藥物的血漿濃度之必要性。

**對白血球的影響：**以 Lamotrigine 持續釋放劑型治療會造成某些血液分析上異常值 (低於參考值) 增加的發生率 (例如：白血球與單核球)，其與安慰劑組之差異在白血球不正常計數為 3%，在單核球則為 4%。

### 6 不良反應

以下不良反應在警語及注意事項的章節有更詳盡的描述：

- 嚴重的皮膚疹 [參閱警語及注意事項 (5.1)]
- 多器官性過敏反應與器官衰竭 [參閱警語及注意事項 (5.2)]
- 血性惡病質 [參閱警語及注意事項 (5.3)]
- 自殺的行為和想法 [參閱警語及注意事項 (5.4)]
- 無菌性腦膜炎 [參閱警語及注意事項 (5.5)]
- 戒斷性抽搐 [參閱警語及注意事項 (5.8)]
- 癲癇持續狀態 [參閱警語及注意事項 (5.9)]

- 癲癇不明原因猝死 [參閱警語及注意事項 (5.10)]

## 6.1 以 Lamotrigine 持續釋放劑型治療主要的全身性強直性痙攣及局部的癲癇發作的臨床試驗經驗

**臨床研究上常見的不良反應：**癲癇病人的輔助療法：因為臨床試驗存有廣泛變化的情況，所以在某一藥物臨床試驗所觀察到的不良反應比率，並無法與另一藥物的相互比較，也因無法反映出實際上觀察到的比率。

對於 13 歲以上患有主要的全身性強直性痙攣及局部的癲癇發作的病人，Lamotrigine 持續釋放劑型的安全性已經被評估，在以 Lamotrigine 持續釋放劑型作輔助療法、安慰劑做為對照組的雙盲試驗中，觀察到最常見的不良反應 Lamotrigine 持續釋放劑型與安慰劑的治療差異 4% 為 (順序為發生率遞減)：頭暈、顫抖 / 意向性顫抖、嘔吐及複視。

在這兩個試驗中，有 4 位 (2%) 接受安慰劑族群的病人因不良反應而停藥；而接受 Lamotrigine 持續釋放劑型族群的病人中有 10 位 (5%)，在接受 Lamotrigine 持續釋放劑型族群裡，最常見的停藥原因是頭暈 (5 位病人 [3%])；第二常見不良反應導致停藥的原因，在兩位病人發生的情況則有：皮疹、頭痛、噁心、及眼球震盪。

表格 3 顯示了這兩個為時 19 週，患有主要的全身性強直性痙攣及局部的癲癇發作的病人，使用 Lamotrigine 持續釋放劑型作輔助療法、安慰劑做為對照組的雙盲試驗中，不良反應的發生率。

**表格 3. 使用 Lamotrigine 持續釋放劑型作輔助療法，安慰劑做為對照組的雙盲試驗中，癲癇病人不良反應的發生率 (以 Lamotrigine 持續釋放劑型治療的病人不良反應的發生率 2%，相較於安慰劑對照組更為常見)。**

身體系統 / 不良反應	Lamotrigine 持續釋放劑型 (n = 190)%	安慰劑 (n = 195)%
耳朵及內耳的疾病 暈眩	3	<1
眼睛疾病 複視 視覺模糊	5 3	<1 2
腸胃道疾病 噁心 嘔吐 腹瀉 便秘 口乾	7 6 5 2 2	4 3 3 <1 1
一般病症與身體狀況 無力與疲勞	6	4
感染及寄生蟲 竇炎	2	1
代謝營養疾病 厭食症	3	2
肌肉骨骼肌與結締組織疾病 肌痛	2	0

神經系統		
頭暈	14	6
顫抖及意向性顫抖	6	1
困倦	5	3
小腦協調及平衡疾病	3	0
眼球震顫	2	<1
精神疾病		
憂慮	3	<1
焦慮	3	0
呼吸道、胸部、縱隔膜疾病		
咽喉痛	3	2
血管疾病		
熱潮紅	2	0

**注意：**在這些試驗中，Lamotrigine 持續釋放劑型發生不嚴重皮疹的機率為 2%，安慰劑則為 3%，在評估速放型 Lamotrigine 的臨床試驗中，接受輔助療法的成人癲癇病患中，會引起嚴重皮疹的發生率為 0.3%【見**盒裝警告**】。

不良反應的分析亦以劑量調整期與維持期的發生率，或是發生在劑量調整期持續出現在維持期的發生率來評估。

研究裡不論在劑量調整期或維持期，以 Lamotrigine 持續釋放劑型治療產生的許多不良反應發生率，與安慰劑相比都是增加的（也就是說，Lamotrigine 持續釋放劑型與安慰劑之間的治療差異 2% 以上），在劑量調整期間，觀察到的腹瀉、噁心、嘔吐、困倦、暈眩、肌痛、潮紅及焦慮等發生率都增加；而在維持期間，發生率增加的則為頭暈、震顫、及複視。有些在劑量調整期發展出的不良反應會持續地（>7 天）進入維持期，這些持續的不良反應包括困倦及頭暈。所擁有的數據仍無法充分評估藥物劑量與濃度對於不良反應發生率的影響，雖然依照併用的抗癲癇藥物而隨機給予病人不同的藥量，預期所有接受不同劑量的病人其血漿暴露量是相似的。然而，在一隨機比較安慰劑與每日服用 300 到 500 mg 速放型 Lamotrigine 的研究中，最常見的不良反應 (>5%) 如運動失調、視覺模糊、複視與頭暈，其發生率是與劑量相關的。較不常見的不良反應 (<5%) 則不做藥物劑量反應的相關性評估。

**癲癇病人的單一療法：**在在這個研究中觀察到的不良反應，與那些速放型 Lamotrigine 進行的輔助療法與單一療法，以及使用 Lamotrigine 持續釋放劑型做為輔助療法的安慰劑對照研究裡，導因於藥物的情況是相似的。只有兩個大於 3% 的鼻咽炎與上呼吸道感染的不良反應被觀察到，且與先前研究報告的比率不同。因為本次研究不含安慰劑對照組，故無法分析原因【參閱臨床研究 (14.3)】。

## 6.2 速放型 Lamotrigine 臨床發展中觀察到的其他不良反應

除了在之前表格已經列舉的，與屬於一般反應而不必告知，以及與此藥物使用不相關的不良反應外，所有報告出的反應都已包含。

**成人癲癇患者的輔助療法：**除了上述提及在 Lamotrigine 持續釋放劑型發展時出現的不良反應外，下列與 Lamotrigine 有不明確相關性的不良反應也在以速放型 Lamotrigine 治療成人癲癇患者的臨床發展中被報告出，此反應發生在 2% 接受速放型 Lamotrigine 的病人中，且發生頻率高於安慰劑對

照組。

**身體的全部：**頭痛、流感症狀、發燒、頸部疼痛

**肌肉與骨骼肌：**關節疼痛

**神經：**失眠、抽搐、易怒、說話能力失調、注意力不集中

**呼吸道：**咽喉炎、咳嗽增加

**皮膚與肢體：**皮疹、瘙癢

**泌尿道 (僅有女性病患)：**陰道炎、無月經、月經困難

**成人癲癇患者的單一療法：**除了上述提及在 Lamotrigine 持續釋放劑型發展時出現的不良反應之外，下列與 Lamotrigine 有不明確相關性的不良反應也在以速放型 Lamotrigine 治療成人癲癇患者的臨床發展中被報告出，此反應發生在 2% 接受速放型 Lamotrigine 的病人中，且發生頻率高於安慰劑對照組。

**身體的全部：**胸痛

**消化道：**直腸出血、消化道潰瘍

**代謝及營養疾病：**體重減輕、未梢水腫

**神經：**感覺遲鈍、性慾提高、反射減少

**呼吸道：**鼻出血、呼吸困難

**皮膚與肢體：**接觸性皮炎、皮膚乾澀、出汗

**特殊感官：**視覺異常

**泌尿道 (僅有女性病患)：**月經困難

**其他臨床試驗經驗：**在所有臨床試驗期間，對 6,694 個人給予速放型 Lamotrigine 的完整不良反應數據都已獲得，只有部分是安慰劑對照組試驗。

不良反應以身體系統別做進一步的分類，且以依下列減少頻率的定義來列舉：至少每一百名病患之中有一名產生不良反應定義為常見；每一百名到一千名病患之中有一名才發生的不良反應定義為不常見；大於一千名病患之中有一名才發生的不良反應定義為罕見。

**心血管系統：**不常見：高血壓、心悸、姿勢性低血壓、昏厥、心跳過速、血管舒張

**皮膚系統：**不常見：粉刺、禿頭、多毛症、斑性丘狀疹、蕁麻疹；罕見：白斑病、多形性紅斑、點狀出血性皮疹、膿疱性皮疹

**消化系統：**不常見：吞嚥困難、不正常肝功能、口部潰瘍；罕見：腸胃道出血、出血性結腸炎、肝炎、黑便及胃潰瘍

**內分泌系統：**罕見：甲狀腺腫、甲狀腺機能不足

**血液及淋巴系統：**不常見：淤血、白血球減少；罕見：貧血、嗜酸性白血球增多、纖維蛋白減少、纖維蛋白原減少、缺鐵性貧血、白血球增多、淋巴球增多、大球形貧血、瘀斑、血小板減少

**代謝及營養疾病：**不常見：天門冬胺酸轉胺酶上升；罕見：酒精不耐症、鹼性磷酸上升、丙胺酸轉胺酶上升、膽紅素血症、伽瑪羧胺醯轉移酶上升、高血糖症

**肌肉與骨骼系統：**罕見：肌肉萎縮、病理性骨折、肌腱斷縮

**神經系統：**常見：慌亂；不常見：靜坐不能、冷淡、失語症、人格解體、發音困難、運動困難、興奮、幻覺、敵意、運動機能亢進、張力亢進、性慾減低、記憶力下降、mind racing、運動失調、肌陣攣、驚慌發作、偏執反應、

人格失調、精神病、恍惚；罕見：手足舞蹈症、精神錯亂、妄想症、煩躁不安、肌張力不全、錐體外症候群、半身不遂、痛覺過敏、感覺過敏、運動功能減退、張力減退、躁鬱症、神經痛、癱瘓、周邊神經炎

呼吸道系統：罕見：打嗝、換氣過度

特殊感官：常見：弱視；不常見：適應不良、結膜炎、乾眼、耳痛、畏光、味覺曲解、耳鳴；罕見：耳聾、淚腺失調、震動幻視、嗅覺倒錯、眼皮下垂、斜視、味覺喪失、葡萄膜炎、視野缺損

泌尿生殖系統：不常見：不正常射精、血尿、陽萎、月經過多、多尿症、泌尿道失禁；罕見：急性腎衰竭、乳房腫痛、肌酸酐上升、女性分泌乳汁、腎衰竭、腎臟疼痛、夜尿症、閉尿、尿急

### 6.3 速放型 Lamotrigine 上市後經驗

下列不良反應（上述臨床試驗中以及其他部份的資訊並未列出）已經在速放型 Lamotrigine 認可使用後被報告出，而因為這些事件是來自於不確定大小的人口數，因此不能對其發生頻率做出可靠的評估，或是建立藥物暴露的原因分析。

血液及淋巴：顆粒性白血球缺乏症、溶血性貧血、與過敏反應不相關的淋巴腺結病

腸胃道：食道炎

肝膽系統與胰臟：胰臟炎

免疫學：類狼瘡反應、血管炎

下呼吸道：窒息

肌肉與骨骼肌：病人經歷過敏反應時可見肌纖維溶解症

神經學：先前有巴金森氏症的病人其病情的加重，臉部抽筋 (tic)

非特定部位：惡化的免疫低下

### 7 藥物交互作用

與 Lamotrigine 有明顯藥物交互作用之藥物整理於表格 4，這些藥物與速放型 Lamotrigine 交互作用研究的詳細內容則記錄於臨床藥理學章節 [ 參閱臨床藥物學 (12.3) ]

表格 4. 已確立的或是其他潛在與 Lamotrigine 有關之藥物交互作用之藥物

併用藥物	對於 Lamotrigine 或併用藥物濃度的影響	臨床註解
含 Estrogen 之口服避孕藥，成份包含 30 mcg ethinylgestradol 與 150 mcg levonorgestrel	↓ Lamotrigine ↓ Levonorgestrel	Lamotrigine 濃度降低將近 50%。 Levonorgestrel 成份減少 19%。
Carbamazepine 與 carbamazepine epoxide	↓ Lamotrigine ? carbamazepine epoxide 的濃度。	添加 carbamazepine 會降低 Lamotrigine 濃度將近 40%。 可能會增加 carbamazepine epoxide 的濃度。
Phenobarbital/Primidone	↓ Lamotrigine	Lamotrigine 濃度將降低近 40%。
Phenytoin	↓ Lamotrigine	Lamotrigine 濃度將降低近 40%。
Rifampin	↓ Lamotrigine	Lamotrigine AUC 降低將近 40%。

Valproate	↑ Lamotrigine ? valproate	Lamotrigine 濃度增加超過兩倍。 經歷 3 週的期間，健康族群 valproate 濃度平均降低 25% 後趨於穩定；在對照組臨床試驗的癲癇病人裡，是沒有改變的。
-----------	------------------------------	---

↓ = 降低 (誘導 Lamotrigine 糖酸化)

↑ = 增加 (抑制 Lamotrigine 糖酸化)

? = 不一致的結果

### 8 特定族群的使用

#### 8.1 懷孕

如同其他抗癲癇藥物，懷孕期間生理上的改變可能影響 Lamotrigine 的濃度及治療效果，報告指出懷孕期間 Lamotrigine 的濃度會降低，產後則會回復到產前濃度。因此，為了維持臨床上的治療效果，劑量的調整是必要的。

#### 懷孕用藥分級：C

對於懷孕婦女此類族群並沒有適當且控制良好的研究，在動物研究中，Lamotrigine 的毒性劑量是低於臨床使用的劑量，只有證明其潛在的好處大過於對胎兒的風險時，才可以在懷孕期間使用 Lamotrigine 持續釋放劑型。

當在懷孕的小鼠、大鼠、或兔子胚胎器官生成期給予 Lamotrigine (各自給予口服劑量 125、25 與 30 mg/kg) 時，結果發現在小鼠與大鼠中，仔胎的體重會減輕，且骨骼變異的發生率會增加，同時也發現這些劑量會對母體產生毒性。對小鼠、大鼠、或兔子無胚胎發展毒性的劑量，以體表面積 (mg/m<sup>2</sup>) 為計算基準，相似或少於人類每天 400mg 的劑量 (各自給予 75、6.25、30 mg/kg)。

在懷孕大鼠其胚胎器官生成期的研究中，給予 Lamotrigine (口服劑量 5 或 25 mg/kg) 並且評估其子代產後狀況，發現子代暴露於兩種劑量下皆會產生不正常的行為，大鼠胚胎之神經系統發展毒性的最低劑量以身體表面積為準計算比人類的 400 mg/day 還低，對母體的毒性則在較高劑量時產生。

在大鼠的懷孕後期給予 Lamotrigine (口服劑量 5、10、或 20 mg/kg)，所有使用的劑量都會增加子代的死亡率 (包含死胎)，大鼠出生前後的最低毒性依身體表面積為準比人類的 400 mg/day 還低，對母體的毒性則在較高的兩個劑量時產生。

Lamotrigine 會降低大鼠胎鼠的葉酸濃度，此結果將導致動物及人類懷孕異常。

#### 8.2 分娩

Lamotrigine 持續釋放劑型對於人類分娩的影響尚不明確。

#### 8.3 哺乳母親

初步的數據顯示 Lamotrigine 會從人類乳汁分泌，當 Lamotrigine 持續釋放劑型用於哺乳的母親，應該給予警告。

#### 8.4 兒科的使用

Lamotrigine 持續釋放劑型是用於 13 歲以上病人發生全身性泛發性強直

陣挛或局部癲癇發作的輔助療法藥物。Lamotrigine 持續釋放劑型用於小於 13 歲病患的安全及效果尚未建立。

速放型 Lamotrigine 是用來對 2 歲以上局部癲癇發作、全身性雷葛氏症候群 (Lennox-Gastaut syndrome)、與發生全身性強直性痙攣的病患進行輔助療法的用藥。

做為局部癲癇發作輔助療法的速放型 Lamotrigine，還未在一隨機、小型、雙盲、安慰劑對照組的減藥研究中對年幼的兒科病患 (1 到 24 個月) 此藥物的安全性及療效。速放型 Lamotrigine 與感染性 (Lamotrigine 37%，安慰劑 5%) 及呼吸道 (Lamotrigine 26%，安慰劑 5%) 不良反應風險的增加有關。感染性不良反應包括：細支氣管炎、支氣管炎、耳朵感染、眼睛感染、外耳炎、咽喉炎、尿路感染、病毒感染。呼吸道不良反應則包括：鼻塞、咳嗽、窒息。

在給予年幼大鼠 (出生後 7-62 天) Lamotrigine (口服劑量 5, 15, 或 30 mg/kg) 的動物研究中 (口服劑量 5, 15, 或 30 mg/kg)，在最高劑量下觀察到老鼠的生存力跟成長減緩，且在 2 高劑量下造成長期行為異常 (在動物實驗中如同成年老鼠一樣，會減緩移動力、增加反應及學習不足)，對神經行為發展的不良反應無效劑量比人類以身體表面基準則的劑量 400 mg/day 還低。

### 8.5 老年人的使用

有關抗癲癇藥物 Lamotrigine 持續釋放劑型的臨床研究裡，65 歲以上的對象人數不足，因此其與年輕病人相比，是否具有不同的反應或是顯示出不同安全性的表現則尚未得知，一般而言，對於年長的病患劑量的選擇要更小心，通常由劑量範圍的最低點開始，以降低對肝臟、腎臟、心臟功能的影響。

### 8.6 肝功能不全的病患

針對有肝功能不全病人的經驗目前尚不足夠，由投予速放型 Lamotrigine 於 24 名輕度、中度、重度肝功能不全病人的臨床藥理學研究裡 [參閱臨床藥物學 (12.3)]，得到以下的建議。一般而言，對於中度肝功能不全 (Child-Pugh Grade B) 的病患，其起始、增加及維持劑量應減少約 50%，而對於重度肝功能不全 (Child-Pugh Grade C) 的病患則要減少 75%。增加及維持劑量的調整需依據臨床反應。[參閱劑量與用法 (2.1)]。

### 8.7 腎功能不全的病患

Lamotrigine 主要是經由與 glucuronic acid 結合而代謝，大部分的代謝物在尿液中被回收。在一個小型研究中，比較了不同程度腎功能不全的病人服用單一劑量的速放型 Lamotrigine 與健康自願者間的差別，結果有慢性腎衰竭的病人其血漿中 Lamotrigine 的半衰期會增加兩倍 [參閱臨床藥物學 (12.3)]。

Lamotrigine 持續釋放劑型的起始劑量應依照病人抗癲癇藥物的服用方法；對有顯著腎功能不全的病人，減低的維持劑量可能是有效的。少數嚴重腎功能不全的病人，在以 Lamotrigine 慢性治療期間曾被評估過，但因為對這部分族群的經驗不足，故這類病人使用 Lamotrigine 持續釋放劑型時應該

更注意 [參閱劑量與用法 (2.1)]。

## 10 服藥過量

### 10.1 人體服藥過量經驗

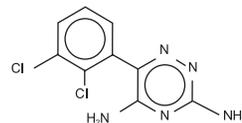
曾有報告指出，服用速放型 Lamotrigine 過量達 15g，部分案例會導致死亡，用藥過量會造成運動失調、眼球震顫、癲癇發作增加、清醒程度下降、昏迷、心室傳導失調。

### 10.2 服藥過量的處理

Lamotrigine 沒有特定的解毒劑，建議服藥過量的病人應住院進行照護，一般的支持性照護是必要的，包含經常監控生命跡象及密切觀察病人，如果有必要，應該催吐，並謹慎保護其呼吸道。血液透析對於從血液中移除 Lamotrigine 不確定是否為有效的方法。有 6 名腎臟損傷的病人，在 4 小時血液透析療程中，能將 20% 的 Lamotrigine 從身體移除，Lamotrigine 持續釋放劑型用藥過量的處置訊息應該聯絡毒物控制中心。

## 11 說明

Lamfree ER Tablets (Lamotrigine)，是一種 phenyltriazine 類的抗癲癇藥物，化學性質與現行的抗癲癇藥物並不相同。Lamotrigine 化學名為 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-as-triazine，分子式為  $C_9H_7N_3Cl_2$ ，分子量為 256.09。Lamotrigine 為乳白色粉末，酸解離係數 (pKa) 為 5.7。Lamotrigine 極微溶於水 (0.17 mg/mL at 25°C)，微溶於 0.1 M 鹽酸 (4.1 mg/mL at 25°C)。其結構式如下：



Lamfree ER Tablets 50mg (灰綠色藥錠) 包含 50-mg Lamotrigine 及賦形劑 (Lactose Monohydrate、Hydroxypropyl Methylcellulose、Aerosil 200、Microcrystalline Cellulose、Sodium Stearyl Fumarate、Opadry Green、Hypermellose Phthalate、Triethyl Citrate)。

Lamfree ER Tablets 25mg (黃色藥錠) 包含 25-mg Lamotrigine 及賦形劑 (Lactose Monohydrate、Hydroxypropyl Methylcellulose、Aerosil 200、Microcrystalline Cellulose、Sodium Stearyl Fumarate、Opadry Yellow、Hypermellose Phthalate、Triethyl Citrate)。

Lamfree ER Tablets 100mg (黃色藥錠) 包含 100-mg Lamotrigine 及賦形劑 (Lactose Monohydrate、Hydroxypropyl Methylcellulose、Aerosil 200、Microcrystalline Cellulose、Sodium Stearyl Fumarate、Opadry Yellow、Hypermellose Phthalate、Triethyl Citrate)。

## 12 臨床藥物學

## 12.1 作用機制

Lamotrigine 抗癲癇作用的精確機制還不明確，在設計用來偵測抗癲癇作用的動物實驗裡，在最大電擊療法及 pentylenetetrazol 測試裡，Lamotrigine 可以有效地避免癲癇發作，且能避免視覺上及電擊上的抗癲癇行為發作，在大鼠激發模式裡，Lamotrigine 也顯示對激發發展期與完全激發期都具有抑制的特性，然而這些模式與人類癲癇之間的關聯尚不明確。

一假設的 Lamotrigine 作用機制是有關其對鈉離子通道的影響，但這在人體還須建立，在體外藥理學研究顯示，Lamotrigine 會抑制電壓敏感的鈉離子通道，因此能穩定神經元細胞膜，與調控突觸前傳導物刺激性胺基酸的釋放 (例如 glutamate 與 aspartate)。

Lamotrigine 對 N-Methyl d-Aspartate-receptor 調控活性的影響：Lamotrigine 不會抑制大鼠皮質切片裡 N-methyl d-aspartate (NMDA) 誘導的去極化過程，或是在不成熟大鼠小腦裡 NMDA 誘導的環形 GMP 形成，也不會取代 glutamate 受質複合物裡競爭型或非競爭型輔酶 (CNQX, CGS, TCHP)。在培養海馬體神經元實驗裡，Lamotrigine 影響 NMDA 誘發電流的 IC50 大於 100  $\mu$  M。

## 12.2 藥物效力學

**葉酸代謝：**體外實驗中，Lamotrigine 會抑制 dihydrofolate reductase，此酵素是用以催化 dihydrofolate 還原成 tetrahydrofolate，因此抑制此酵素會干擾核酸及蛋白質的生成。當給予處於器官生成期的懷孕大鼠每日口服劑量，胎兒、胎盤、及母體的葉酸濃度皆有降低的狀況，葉酸濃度明顯的減少與胎形成有關 [參閱特定族群的使用 (8.1)]。若給予雄性大鼠重複的 Lamotrigine 口服劑量，其葉酸濃度也是減少的，補充葉酸將可以使降低的葉酸濃度部分回復正常。

**心血管：**在狗中，Lamotrigine 可以被大量代謝成 2-N-methyl 代謝物，此種代謝物會造成劑量依賴型的 PR 間隔延長、QRS 的加寬，而在較高劑量時，能完全阻斷 AV 傳導。同樣的心血管影響無法預期在人體中出現，因為在人體的尿液中僅發現到微量的 2-N-methyl 代謝物 (<0.6% 的 Lamotrigine 劑量) [參閱臨床藥物學 (12.3)]。然而可以預期的是，當病人的 Lamotrigine 葡萄糖醛酸化能力降低時，血漿中此代謝物的濃度就會增加 (例如有肝臟疾病的病人，所併用的藥物即會抑制葡萄糖酸化的作用)。

## 12.3 藥物動力學 (依文獻記載)

與速放型 Lamotrigine 相比較，服用 Lamotrigine 持續釋放劑型後的血漿中低谷濃度沒有任何顯著的改變，且有較低的最高濃度、較長時間達到最高濃度、較小的最高濃度至最低濃度的波動等特色。

**吸收：**口服吸收之後未伴隨顯著的首渡代謝，Lamotrigine 的生體可用率不會被食物影響。

在接受併用抗癲癇藥物之 44 位癲癇患者的開放性交叉研究裡，針對每日服用兩次速放型 Lamotrigine 與每日服用一次但總劑量相等的 Lamotrigine 持續釋放劑型之穩定狀態藥學進行比較，在本次研究裡，服用 carbamazepine、phenytoin、phenobarbital 或 primidone 的患者，

其 Lamotrigine 達到最高濃度之時間 (Tmax) 中位數是 4 到 6 小時；服用 valproate 的患者其 Lamotrigine 達到最高濃度之時間中位數是 9 到 11 小時；服用其他非 carbamazepine、phenytoin、phenobarbital、primidone 或 valproate 的抗癲癇藥物之患者，則其 Lamotrigine 達到最高濃度之時間中位數是 6 到 10 小時。而速放型 Lamotrigine 給藥後達到最高濃度的時間中位數是 1 到 1.5 小時。

Lamotrigine 持續釋放劑型隨著併用抗癲癇藥物的不同，其穩定狀態的低谷濃度會相似或高於速放型 Lamotrigine (表格 5)。Lamotrigine 持續釋放劑型與速放型 Lamotrigine 相比，Lamotrigine Cmax 平均減少 11% 到 29%，導致血清中 Lamotrigine 最高至最低濃度的波動減少。然而，在某些服用具酵素誘導的抗癲癇藥物之實驗對象中，其 Cmax 減少了 44% 到 77%。波動 (fluctuation) 程度的減少因併服的藥物有所不同，於服用具酵素誘導的抗癲癇藥物之患者會下降 17%；於服用 valproate 的病人下降 34%；於服用非 carbamazepine、phenytoin、phenobarbital、primidone 或 valproate 之其他抗癲癇藥物的病人則是下降 37%。針對服用非已知會誘導 Lamotrigine 代謝之抗癲癇藥物之患者，服用 Lamotrigine 持續釋放劑型與速放型 Lamotrigine，其曲線下的面積 (AUC，可測量生體可用率之程度) 相似。Lamotrigine 持續釋放劑型的相對生體可用率比起速放型 Lamotrigine，在服用具酵素誘導之抗癲癇藥物的患者下少了 21%。然而，在本族群的某些實驗對象裡，當他們轉換至服用 Lamotrigine 持續釋放劑型時，其暴藥量的減少可達 70%。因此，根據治療的反應，某些實驗對象可能需要進行劑量的調整。

表格 5. 在等量的每日劑量下，Lamotrigine 持續釋放劑型相對於速放型 Lamotrigine 之穩定狀態生體可用率 (持續釋放與速放型的比率 90% CI)

併用之抗癲癇藥物	AUC <sub>(0-24hr)</sub>	Cmax	Cmin
具酵素誘導之抗癲癇藥物 <sup>a</sup>	0.79 (0.69, 0.90)	0.71 (0.61, 0.82)	0.99 (0.89, 1.09)
valproate	0.94 (0.81, 1.08)	0.88 (0.75, 1.03)	0.99 (0.88, 1.10)
具酵素誘導之抗癲癇藥物 <sup>a</sup> 或 Valproate 以外之抗癲癇藥物	1.00 (0.88, 1.14)	0.89 (0.78, 1.03)	1.14 (1.03, 1.25)

<sup>a</sup> 具酵素誘導之抗癲癇藥物包含 carbamazepine、phenytoin、phenobarbital 以及 primidone

**劑量比例關係：**沒有服用其他藥物的健康自願者，每日給予一次 Lamotrigine 持續釋放劑型，當服用劑量在 50 到 200 mg 的範圍時，其 Lamotrigine 全身性暴露與劑量間具有直接的比例關係。當劑量介於 25 到 50 mg 之間，其增加是會少於劑量比例，若劑量增加 2 倍則全身性暴露率有 1.6 倍的增加。

**分佈：**口服給予之後，Lamotrigine 的平均擬似分佈體積 (Vd/F) 約介在 0.9 至 1.3 L/kg，擬似分佈體積是與劑量無關的，而且對給予單劑量及多劑量的癲癇病人和健康的自願者，兩者的擬似分佈體積是相似的。

**蛋白結合：**體外研究數據顯示，當血漿 Lamotrigine 濃度介在 1 到

10 mcg/mL 之間時，將近 55% 的 Lamotrigine 會與人類血漿蛋白結合 (在具對照組的療效試驗裡，10 mcg/mL 是低谷血漿濃度的 4 到 6 倍)。因 Lamotrigine 不與血漿蛋白高度的結合，故藉由競爭蛋白結合位而與其他藥物產生臨床顯著的交互作用是不太可能的。Lamotrigine 與血漿蛋白的結合並不會因存在治療濃度下之 phenytoin、phenobarbital 或 valproate 而有所改變。Lamotrigine 不會在蛋白結合位上取代其他抗癲癇藥物 (carbamazepine、phenytoin、phenobarbital)。

**代謝：**Lamotrigine 主要是藉由與 glucuronic acid 結合而代謝；主要的代謝物是不具活性的 2-N-glucuronide 結合物。6 名健康的自願者在口服 240 mg 的 <sup>14</sup>C-Lamotrigine (15 μCi) 之後，94% 可在尿液回收，2% 可在糞便回收。尿液回收的放射性組成：未改變的 Lamotrigine (10%)、2-N-glucuronide (76%)、1 個 5-N-glucuronide (10%)、1 個 2-N-methyl 代謝物 (0.14%) 以及其他無法確認的次要代謝物 (4%)。

**酵素誘導：**Lamotrigine 對於混合功能氧化同功酶的特定家族之誘導影響尚未進行全面的評估。

沒有服用其他藥物的正常自願者在服用多劑量之後 (150 mg，每日兩次)，Lamotrigine 會誘導本身的代謝，若與相同的自願者服用單劑量相比，會造成在穩定狀態的半衰期 (t<sub>1/2</sub>) 有 25% 的減少，擬似血漿清除率 (CL/F) 有 37% 的增加。其他來源的證據顯示當 Lamotrigine 被做為輔助療法，投予在已經服用具酵素誘導之藥物 (例如 carbamazepine、phenytoin、phenobarbital、primidone 或其他像 rifampin 會誘發 Lamotrigine 醣基化之藥物) 的病人時，Lamotrigine 的自身誘導反應可能不會發生 [參閱藥物交互作用 (7)]。

**排除：**表格 6 總結了成年癲癇病患及健康的自願者口服速放型 Lamotrigine，其 Lamotrigine 的排除半衰期與擬似清除率。排除半衰期與擬似清除率會因併用的抗癲癇藥物不同而有所變化。

因為單劑量下的速放型 Lamotrigine 的半衰期可與 Lamotrigine 持續釋放劑型的半衰期相比較，故類似的半衰期改變預期也會發生在 Lamotrigine 持續釋放劑型。

表格 6. 速放型 Lamotrigine 在健康自願者及癲癇成年病患之平均 a 藥物動力學參數

成年研究族群	受試者數目	t <sub>1/2</sub> ： 排除半衰期 (小時)	CL/F： 擬似血漿清除率 (mL/min/kg)
未服用其他藥物的健康自願者： 單劑量 Lamotrigine	179	32.8 (14.0-103.0)	0.44 (0.12-1.10)
多劑量 Lamotrigine	36	25.4 (11.6-61.6)	0.58 (0.24-1.15)
服用 valproate 的健康自願者： 單劑量 Lamotrigine	6	48.3 (31.5-88.6)	0.30 (0.14-0.42)
多劑量 Lamotrigine	18	70.3 (41.9-113.5)	0.18 (0.12-0.33)
僅服用 valproate 的癲癇病患： 單劑量 Lamotrigine	4	58.8 (30.5-88.8)	0.28 (0.16-0.40)

服用 carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, 或 primidone <sup>a</sup> 加上 valproate 的癲癇病患： 單劑量 Lamotrigine	25	27.2 (11.2-51.6)	0.53 (0.27-1.04)
服用 carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, 或 primidone <sup>a</sup> 的癲癇病患： 單劑量 Lamotrigine	24	14.4 (6.4-30.4)	1.10 (0.51-2.22)
多劑量 Lamotrigine	17	12.6 (7.5-23.1)	1.21 (0.66-1.82)

<sup>a</sup> 由各研究所決定的參數平均值，其半衰期與擬似血漿清除率的變異係數大部份介於 20% 到 40% 之間，而 T<sub>max</sub> 的變異係數則大部分在 30% 到 70% 之間，整體平均值是由個別研究的平均值並依據每個研究的自願者與病人人數加權計算得到的，每個參數平均值底下的數字表示橫跨不同的研究中，每個個別自願者與病人的數值範圍。

<sup>b</sup> Carbamazepine、phenobarbital、phenytoin 與 primidone 顯示會增加 Lamotrigine 的擬似清除率。含 Estrogen 的口服避孕藥，與其他像 rifampin 會誘導 Lamotrigine 醣基化反應之藥物，也顯示會增加 Lamotrigine 的擬似清除率 [參閱藥物交互作用 (7)]。

**藥物交互作用：**Lamotrigine 的擬似清除率會被某些併用的藥物影響 [參閱警語與注意事項 (5.7, 5.11), 藥物交互作用 (7)]。

表格 7 統整出與 Lamotrigine 產生交互作用的淨影響，並提供使用速放型 Lamotrigine 所得到的藥物交互作用研究的細節。

表格 7. 與 Lamotrigine 產生的交互作用之統整

藥物	併用 Lamotrigine <sup>a</sup> 的藥物血漿濃度	併用輔助藥物 <sup>b</sup> 的 Lamotrigine 血漿濃度
口服避孕藥 (如 ethinylestradiol/levonorgestrel <sup>c</sup> )	↔ <sup>d</sup>	↓
Bupropion	未評估	↔
Carbamazepine	↔	↓
Carbamazepine epoxide <sup>e</sup>	?	↔
Felbamate	未評估	↔
Gabapentin	未評估	↔
Levetiracetam	↔	↔
Lithium	↔	未評估
Olanzapine	↔	↔
Oxcarbazepine	↔	↔
10-monohydroxy oxcarbazepine metabolite <sup>f</sup>	↔	↔
Phenobarbital/primidone	↔	↓
Phenytoin	↔	↓
Pregabalin	↔	↔
Rifampin	未評估	↓
Topiramate	↔ <sup>g</sup>	↔
Valproate	↓	↑
Valproate + phenytoin and/or carbamazepine	未評估	↔
Zonisamide	未評估	↔

<sup>a</sup> 從輔助臨床試驗及自願受試者研究得到。

<sup>b</sup> 藉由比較輔助臨床試驗及自願受試者研究中所得到的平均清除率，而評估出淨影響。

<sup>c</sup> 其他荷爾蒙避孕藥或荷爾蒙替代療法，對 Lamotrigine 藥物動力學上的影響還未在臨床試驗裡被全面性的評估，雖然影響程度可能與 ethinylestradiol/levonorgestrel 複方製劑所觀察到之作用相似。

<sup>d</sup> levonorgestrel 為中度的減少。

<sup>e</sup> 無給予，但為 carbamazepine 的活化代謝物。

<sup>f</sup> 些微減少，不預期與臨床相關。

<sup>g</sup> 無投予，但為 oxcarbazepine 的活化代謝物。

<sup>h</sup> 些微增加，不預期與臨床相關。

== 無顯著的影響

? = 不一致的數據

**含 Estrogen 的口服避孕藥：**在 16 名女性自願者裡，給予含 30 mcg ethinylestradiol 與 150 mcg levonorgestrel 的口服避孕藥，大約使 Lamotrigine(300 mg/day) 的擬似清除率增加 2 倍，且平均減少 AUC 的 52% 與 Cmax 的 39%。本研究中，Lamotrigine 低谷血清濃度逐步的增加，與活性荷爾蒙週期結束時相比，Lamotrigine 在無活性荷爾蒙製劑週結束時平均大約增加 2 倍。

沒有服用會增加 Lamotrigine 清除率藥物 (carbamazepine、phenytoin、phenobarbital、primidone、或其他如 rifampin 等會誘導 Lamotrigine 醃酸化反應之藥物) 的女性，在無活性荷爾蒙製劑週 (pill-free week)，Lamotrigine 血漿濃度會逐步短暫的增加 (將近 2 倍的增加) [參閱藥物交互作用 (7)]。如果在無使用藥錠週 (pill-free week) 之前或期間增加 Lamotrigine 持續釋放劑型的劑量，血漿中 Lamotrigine 的濃度上升會更高，血漿中 Lamotrigine 濃度的增加，會造成與劑量相關之不良反應。

在同樣的研究裡，16 名女性自願者併用 Lamotrigine(300 mg/day)，並不會影響口服避孕藥中 ethinylestradiol 成份之藥物動力學，對於 levonorgestrel 成份，其 AUC 及 Cmax 分別平均減少 19% 與 12%。血清中 progesterone 的測量顯示，16 名自願者沒有任何排卵的荷爾蒙證據，雖然血清中 FSH、LH 與 estradiol 的測量顯示，下視丘、腦垂體、卵巢軸的抑制部分喪失。

除了 300 mg/day 以外，Lamotrigine 其他劑量的影響，並沒有在對照組的臨床試驗上做全面性的評估。

在卵巢活性方面所觀察到的荷爾蒙改變，仍未知是否具臨床顯著性，然而，口服避孕藥效力減少的可能性，對於部分病人不能被排除，因此，應該教導病人迅速的回報經期模式的改變 (例如突破出血)。

對於服用含 estrogen 之口服避孕藥的女性，其劑量的調整可能是需要的 [參閱劑量和用法 (2.1)]。

**其它荷爾蒙避孕藥或荷爾蒙取代療法：**其他荷爾蒙避孕藥或荷爾蒙取代療法，對 Lamotrigine 之藥物動力學的影響還沒被系統地評估，有報導指出 ethinylestradiol，而非 progestogens，會增加 Lamotrigine 清除率將近 2 倍，而 progestin-only 的藥品則不會影響 Lamotrigine 的血漿濃度，因此，在 progestogens 單獨存在時，對 Lamotrigine 持續釋放劑型進行劑量調整可能是需要的。

**Bupropion：**在開始服用 Lamotrigine 的前 11 天，健康病人 (n = 12)

併用持續釋放劑型的 bupropion(150 mg，一天兩次)，對於單劑量 100-mg 的 Lamotrigine，其藥物動力學是不會被改變的。

**Carbamazepine：**Lamotrigine 對於 carbamazepine 穩定狀態血漿濃度，不會有明顯的影響。有限的臨床數據指出，病人併用 carbamazepine 與 Lamotrigine，比起病人併用其他抗癲癇藥物與 Lamotrigine，會有較高的暈眩、複視、運動失調、視覺模糊等發生率 [參閱不良反應 (6.1)]，此交互作用的機轉還不清楚，Lamotrigine 對於 carbamazepine-epoxide 血漿濃度的影響還不清楚。在一小型 (n = 7)，以安慰劑做為控制組的試驗裡，Lamotrigine 不會影響 carbamazepine-epoxide 的血漿濃度，但是在另一個小型沒有控制組的研究裡，carbamazepine-epoxide 的濃度有增加的情形。Carbamazepine 的添加會減少 Lamotrigine 穩定狀態濃度大約 40%。

**Esomeprazole：**在一有 30 名研究對象的實驗裡，併用 Lamotrigine 持續釋放劑型與 esomeprazole，對 Lamotrigine 濃度並沒有顯著的影響，而 Tmax 有稍微的減少，胃中的 pH 值與使用 Lamotrigine 前相比是沒有改變的。

**Felbamate：**在有 21 名健康自願者的研究裡，併用 felbamate(1,200 mg，每日兩次) 與 Lamotrigine(100 mg，每日兩次，服用 10 天)，對於 Lamotrigine 的藥物動力學無臨床相關的影響。

**Folate Inhibitors：**對 dihydrofolate reductase 來說，Lamotrigine 是個微弱的抑制劑，當給予其他會抑制葉酸代謝的藥物時，處方者應該要注意這類的副作用。

**Gabapentin：**針對 34 名併用 Lamotrigine 與 gabapentin 或只有服用 Lamotrigine 的患者，做血漿濃度回溯分析，gabapentin 並不會改變 Lamotrigine 的擬似清除率。

**Levetiracetam：**在以安慰劑做為控制組的臨床試驗裡，藉由 levetiracetam 與 Lamotrigine 的血漿濃度，來評估兩者潛在的藥物交互作用，這些數據顯示 Lamotrigine 不會影響 levetiracetam 的藥物動力學；而 levetiracetam 也不會影響 Lamotrigine 的藥物動力學。

**Lithium：**在健康的研究對象裡 (n = 20)，併用 Lamotrigine (100 mg/day) 6 天，並不會改變 lithium 的藥物動力學。

**Olanzapine：**將只服用 olanzapine 的健康男性 (n = 16) 之 AUC 及 Cmax，與併用 olanzapine(15 mg，一天一次) 與 Lamotrigine(200 mg，一天一次) 的健康男性自願者 (n = 16) 相比，兩者之 olanzapine 的 AUC 與 Cmax 是相似的。在相同的研究裡，與單獨服用 Lamotrigine 的健康男性自願者相比，將 olanzapine 與 Lamotrigine 併用的健康男性自願者，其 Lamotrigine AUC 與 Cmax 平均減少 24% 與 20%，此 Lamotrigine 血漿濃度的減少，並不預期與臨床有關。

**Oxcarbazepine：**與單獨服用 oxcarbazepine 的健康男性自願者 (n = 13) 相比，將 oxcarbazepine(600 mg，一天兩次) 加到服用 Lamotrigine(200 mg，一天一次) 的健康男性自願者 (n = 13)，兩者的 oxcarbazepine 與其具活性的 10-monohydroxy oxcarbazepine 代謝物，其 AUC、Cmax 皆沒有顯著的差異。同樣的研究裡，與單獨服用 Lamotrigine 相比，將 oxcarbazepine(600 mg，一天兩次) 加入服用 Lamotrigine 的健康男性自願者，兩者 Lamotrigine 的 AUC 與 Cmax 是相似的。有限的臨床數據指出，與

單獨服用 Lamotrigine 或單獨服用 oxcarbazepine 相比，併用 oxcarbazepine 與 Lamotrigine，頭痛、暈眩、噁心、及困倦等會有較高的發生率。

**Phenobarbital、Primidone**：添加 phenobarbital 或 primidone，會減少 Lamotrigine 穩定狀態濃度大約 40%。

**Phenytoin**：對於癲癇病人，Lamotrigine 對 phenytoin 的穩定狀態血漿濃度無明顯影響，添加 phenytoin 會減少 Lamotrigine 穩定狀態濃度大約 40%。

**Pregabalin**：在 10 名男性自願者裡，rifampin (600 mg/day，服用 5 天) 會顯著地增加單劑量 25-mg Lamotrigine 的擬似清除率達約 2 倍 (AUC 大約減少 40%)。

**Rifampin**：在 10 名男性自願者裡，rifampin (600 mg/day，服用 5 天) 會顯著地增加單劑量 25-mg Lamotrigine 的擬似清除率達約 2 倍 (AUC 大約減少 40%)。

**Topiramate**：Topiramate 不會改變 Lamotrigine 的血漿濃度，服用 Lamotrigine 會造成 topiramate 濃度增加 15%。

**Valproate**：當投予 Lamotrigine 給有服用 valproate 的健康自願者 (n = 18) 時，valproate 穩定狀態的低谷濃度經過 3 週，平均減少 25%，之後便趨於穩定。然而，在有控制組的臨床試驗裡，另外給予 Lamotrigine 到現行的療法裡，不管是在成人或兒科病人，並不會造成其 valproate 血漿濃度的改變。

添加 valproate 會使正常自願者的 Lamotrigine 穩定狀態濃度增加超過 2 倍。在一個研究之中，valproate 的劑量介於 250 到 500 mg/day 之間，會對 Lamotrigine 清除率有最大的抑制效果，而當 valproate 的劑量再進一步增加時，抑制效果不再增加。

**Zonisamide**：在 18 名癲癇病人的研究裡，併用 zonisamide(200 到 400 mg/day) 與 Lamotrigine(150 到 500 mg/day，服用 35 天)，並不會對 Lamotrigine 的藥物動力學產生顯著的影響。

**已知的醣酸化的導劑與抑制劑**：除了上述列出的藥物之外，還未針對其他藥物與 Lamotrigine 合併使用進行系統性的評估。因為 Lamotrigine 主要是與 glucuronic acid 結合而被代謝，因此已知會誘導或抑制醣酸化反應的藥物，將可能會影響 Lamotrigine 的擬似清除率，且根據臨床的反應，Lamfree ER Tablets 的劑量可能需要進行調整。

**其他**：體外實驗的結果顯示，Lamotrigine 的清除率不太可能因併用 amitriptyline、clonazepam、clozapine、fluoxetine、haloperidol、lorazepam、phenelzine、risperidone、sertraline、或 trazodone 等藥物而降低。體外實驗結果顯示 Lamotrigine 不會降低主要由 CYP2D6 排除之藥物的清除率。

**特殊族群**：肾功能不全的患者：12 名慢性腎衰竭自願者 (平均肌酸酐清除率：13 mL/min，範圍從 6 到 23)，與另外 6 名接受血液透析患者，每位皆給予單劑量 100-mg 的速放型 Lamotrigine，此次研究裡，測定的平均血漿半衰期，與健康自願者的 26.2 小時相比，分別是 42.9 小時 (慢性腎衰竭)、13.0 小時 (血液透析期間；during hemodialysis)，以及 57.4 小時 (血液透析之間；between hemodialysis)。平均來說，在經過 4 小時的血液透析之後，

存在體內的 Lamotrigine 大約有 20% (範圍：5.6 到 35.1) 會被排除 [參閱劑量和用法 (2.1)]。

**肝臟疾病**：一單一劑量藥物動力學研究，包括 24 個不同程度肝功能不全患者與 12 個健康的受試者作為對照組。顯見之 Lamotrigine 清除率中位數在 A, B, C 級 (Child-Pugh 分級) 病患是 0.31、0.24 或是 0.1 mL/min/kg，而健康對照受試組則是 0.34 mL/min/kg。使用本藥之起始、增量、維持劑量 B, C 級肝功能不全患者應降低劑量約 50%(B 級) 及 75%(C 級)。增加及維持劑量的調整需依據臨床反應。 [參閱劑量和用法 (2.1)]。

**年長者**：12 名年紀介於 65 至 76 歲間 (平均肌酸酐清除率：61 mL/min，範圍：33 到 108 mL/min 之間) 的年長自願者，給予單劑量 150-mg 的速放型 Lamotrigine，之後評估其 Lamotrigine 藥物動力學上的結果，此類實驗對象 Lamotrigine 的平均半衰期為 31.2 小時 (範圍：24.5 到 43.4 小時)，而其平均清除率為 0.40 mL/min/kg (範圍：0.26 到 0.48 mL/min/kg)。

**性別**：Lamotrigine 的清除率不受性別影響，然而，在一個對於已穩定服用 valproate 之癲癇病人 (n = 77) 的臨床試驗裡，在速放型 Lamotrigine 的增加劑量期間，若未針對體重調整，女性的平均 Lamotrigine 的低谷濃度較男性高出 24% 到 45%(0.3 到 1.7 mcg/mL)。

**種族**：非高加索人的擬似口服清除率比高加索人減少 25%。

**兒科病人**：對於年紀小於 13 歲的病人，使用 Lamfree ER Tablets 的安全性與療效尚未被確立。

## 13 非臨床毒理學

### 13.1 致癌性、致突變性、生殖力損傷

分別給予小鼠及大鼠 Lamotrigine 口服劑量 30 mg/kg/day、10-15 mg/kg/day 長達 2 年，追蹤結果發現，並沒有任何證據顯示其有致癌的風險，測試的最高劑量，比依照體表面積換算的人體劑量 400 mg/day 還低。

在體外基因突變 (安姆氏試驗與老鼠淋巴瘤 tk) 及染色體突變 (人類淋巴瘤體外試驗與大鼠骨髓體內試驗) 的分析裡，Lamotrigine 的結果都為陰性。

給予大鼠口服劑量高達 20 mg/kg/day 的 Lamotrigine 後，並沒有證據顯示其會損害生殖力，測試的最高劑量比人類的 400 mg/day 還低。

## 14 臨床研究

### 14.1 主要強直性痙攣的輔助療法

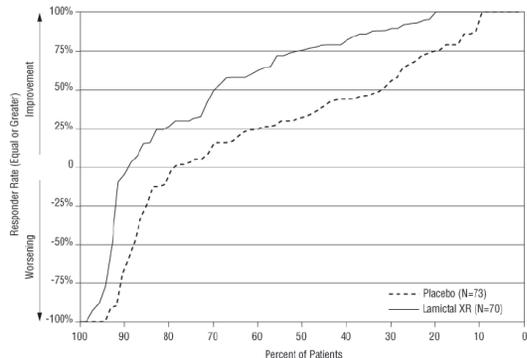
在一時間達 19 週，對 143 名 13 歲以上的病患 (有 70 名給予 Lamotrigine 持續釋放劑型，73 名給予安慰劑) 進行的國際性、多重中心、雙盲、隨機、安慰劑為對照組的研究中，建立出以 Lamotrigine 持續釋放劑型作為主要強直性痙攣輔助療法的效益。在 8 週的基準期間內，對發生至少 3 次 PGTC 的病患，隨機給予 Lamotrigine 持續釋放劑型或安慰劑，加到他們併用目前服用的多達 2 種抗癲癇藥物中，進行 19 週治療。根據併用的抗癲癇藥物，給予病人 Lamotrigine 持續釋放劑型固定的劑量，目標劑量範圍從 200 到 500 mg/day (併用 valproate 的目標劑量為 200 mg，併用會改變 Lamotrigine 血漿濃度的抗癲癇藥物其目標劑量為 300 mg，併用酵素誘導

型的抗癲癇藥物其目標劑量則為 500 mg)。

主要療效指標為雙盲治療期間，與 PGTC 發作頻率自基礎值改變的百分比。在意向分析的族群中，以 Lamotrigine 持續釋放劑型治療的病人，其 PGTC 病發頻率減少的百分比中位數是 75%；而以安慰劑治療的病人則為 32%，此差異是具有統計上的意義的，以 2-sided P value <0.05 來定義。

圖 1 顯示 PGTC 發作頻率減少的病人百分比 (X 軸)，與經過整個治療過程後病人治療的反應 (Y 軸)。Y 軸上的正值顯示改善 (也就是說發作頻率是減少的)，而負值則表示惡化 (亦即發作頻率是增加的)，因此圖表上顯示，有效的治療其曲線是位移到安慰劑曲線的左側的。PGTC 發作頻率降低的病人比率，依然是以 Lamotrigine 持續釋放劑型治療的族群高於以安慰劑治療群。舉例來說，隨機給予 Lamotrigine 持續釋放劑型的病人，70% 經歷到 50% 或更高的發作頻率減少情形，而隨機給予安慰劑的病人其發作減少的比率則是 32%。病人病發頻率增加大於 100% 顯示在 Y 軸，可見等於或大於 -100%。

圖 1. Lamotrigine 持續釋放劑型與安慰劑族群病人依緩解比率而得的比率 (主要強直性痙攣研究)



#### 14.2 局部癲癇發作的輔助療法

支持速放型 Lamotrigine 作為輔助治療的療效，最初建立在 3 個對 355 名難以治療的局部癲癇發作成人的多中心臨床試驗裡，以安慰劑做為對照組，且為雙盲試驗。

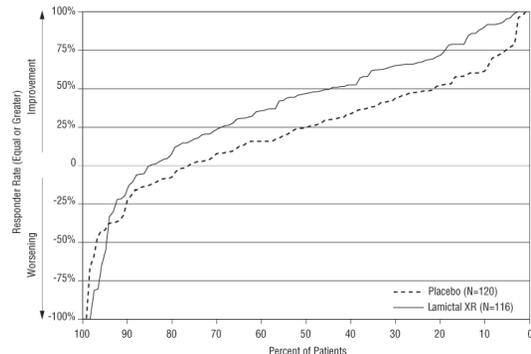
支持 Lamotrigine 持續釋放劑型做為局部癲癇發作不管有無次發性的發作病患輔助性治療的療效，則由一個包括 236 名 13 歲以上 (含) 將近 93% 的病人年紀是在 16-65 歲之間、為期 19 週、多中心、雙盲，以安慰劑為對照組的試驗中建立。該試驗大約 36% 是來自美國，64% 是來自於阿根廷、巴西、智利、德國、印度、韓國、俄羅斯聯邦、與烏克蘭等國家。對於在 8 周基礎點期間內，至少有 8 次局部癲癇發作的病人 (或是 4 週基礎期間加

上 4 週歷史基礎點，且有發作日誌記錄)，除了他們目前服用的 1 或 2 種抗癲癇藥物以外，隨機分派分別附加 Lamotrigine 持續釋放劑型 (116 名) 或安慰劑 (120 名) 治療，在基礎點大約有一半的病人是正在服用 2 種抗癲癇藥物的，根據併用的抗癲癇藥物不同，Lamotrigine 持續釋放劑型的目標劑量範圍從 200 到 500 mg/day (併用 valproate 的目標劑量為 200 mg，併用不改變 Lamotrigine 血漿濃度的抗癲癇藥物為 300 mg，併用誘導型的抗癲癇藥物則為 500 mg)。在基礎點上，每週局部癲癇發作頻率的中心位數，Lamotrigine 持續釋放劑型為 2.3，安慰劑則是 2.1。

主要療效指標是整個雙盲治療期間局部癲癇發作頻率自基礎值改變的百分比的中心位數。試驗結果顯示以 Lamotrigine 持續釋放劑型治療每週局部癲癇發作減少百分比的中位數是 47%，而以安慰劑治療則是 25%，其差異具有統計意義 (定義為雙尾 P 值小於 0.05)。

圖 2 呈現局部癲癇發作頻率減少的病人比率 (X 軸)，與經過整個治療過程後病人治療的反應 (Y 軸)。如圖 2 顯示，達到任何程度局部癲癇發作頻率降低的病人比率，Lamotrigine 持續釋放劑型治療的病人群體一致地族群高於以安慰劑治療的病人群體。舉例來說，隨機分派到 Lamotrigine 持續釋放劑型的病人，44% 經歷到局部癲癇發作頻率減少 50% 或更多的情形，而隨機分派到安慰劑的病人其則只有 21% 達到此種程度。

圖 2. Lamotrigine 持續釋放劑型與安慰劑治療病人依發作頻率減少百分比區分之緩解比率 (局部癲癇發作研究)



【包裝】:

2-1000 錠塑膠瓶裝。

【儲存條件】:

請置於 25°C 以下儲存。本品應存放在兒童拿取不易之處。

【保存期限】:

敬請注意遵守包裝上註明的保存期限。



藥商：美時化學製藥股份有限公司  
地址：台北市大安區信義路三段 149 號 15 樓  
PIC/S GMP 藥廠  
製造廠：美時化學製藥股份有限公司 南投廠  
地址：南投縣南投市新興里成功一路 30 號



040904