

五洲 癲癇樂美錠 100 公絲

U-CHU Lamogin Tablets 100 mg

【成份】每錠中含有

Lamotrigine.....100mg

【適應症】

癲癇症及對其它抗癲癇無法滿意控制之局部癲癇、泛發性強直性陣攣性癲癇之輔助療法及 Lennox-Gastaut 徵候群。**處於明顯鬱期之雙極性疾患情感症狀之治療, 有明顯鬱期或鬱、躁期循環之雙極性疾患之情感症狀之預防。**

【用法、用量】

單一療法劑量

成人及 12 歲以上兒童：初劑量為 25mg，每日一次，持續二週；接著改為 50mg，每日一次，持續二週。隨後增加劑量，每 1-2 週最多增加 50-100mg，以達到預期的療效。一般維持劑量為每日 100-200mg，每日一次或分兩次服用。有些患者需要 500mg/日的劑量，才能達到理想的反應。

成人及 12 歲以上兒童的單一療法推薦增量方法		
週數 1+2	週數 3+4	維持劑量
25mg (每日一次)	50mg (每日一次)	100-200mg (每日一次或分兩次服用) 每 1-2 週增加 50-100mg，以達到維持劑量

因為有發生皮疹的危險性，所以不可超過初劑量及隨後的推薦增量方法(參閱警語及注意事項)。

增加用藥療法之劑量

成人及 12 歲以上兒童：正在服用 valproate 的患者，不論有無併服其他抗癲癇藥(AED)，Lamotrigine 的初劑量為每隔天服用 25mg，持續二週；接著每日服用 25mg，持續二週。隨後每 1-2 週最多增加 25-50mg，以達到適應的反應。一般維持劑量為 100-200mg/日，每日一次或分兩次服用，以達適當的療效。服用誘發酵素的抗癲癇藥的患者，不論有無併服其他抗癲癇藥(除了 valproate 以外)，Lamotrigine 的初劑量為 50mg，每日一次，持續兩週；接著每日 100 mg，分兩次服用，持續二週。隨後每 1-2 週最多增加 100mg，以達到適當的療效。一般維持劑量為每日 200-400mg，分兩次服用。有些患者需要 700mg/日的劑量，才能達到預期的療效。服用不知道是否會與 Lamotrigine 發生藥動學交互反應作用的抗癲癇藥之患者(參閱與其他藥物之交交互反應及其他交互反應)，應遵照與 valproate 併用的推薦增量方法服藥。

成人及 12 歲以上兒童的合併療法推薦增量方法			
	週數 1+2	週數 3+4	維持劑量
Valproate ±其他 AEDs	12.5mg (隔日服用 25mg)	25mg (每日一次)	100-200mg (每日一次或分兩次服用) 每 1-2 週增加 25-50mg，以達到維持劑量。
誘發酵素的 AEDs*±其他 AEDs (除了 valproate 以外)	50mg (每日一次)	100mg (分兩次服用)	200-400mg (分兩次服用) 每 1-2 週增加 100mg，以達到維持劑量。
*如 phenytoin, carbamazepine, phenobarbitone 及 primidone			
注意：服用不知道是否會與 lamotrigine 發生藥動學交互反應的抗癲癇藥之患者(參閱與其他藥物之交交互反應及其他交互反應)，應遵照與 valproate 併用的推薦增量方法服藥。			

因為有發生皮疹的危險性，所以不可超過初劑量及隨後的推薦增量方法(參閱警語及注意事項)。

2-12 歲的兒童：正在服用 valproate 的患者，無論有無併服其他抗癲癇藥(AED)，Lamotrigine 的初劑量為 0.2mg/kg 體重/日，每日一次，持續二週；接著 0.5mg/kg/日，每日一次，持續二週。隨後每 1-2 週最多增加 0.5-1mg/kg，以達到適當的反應。一般維持劑量為 1-5mg/kg/日，單次或分兩次服用，最高劑量為 200mg/日。服用誘發酵素的抗癲癇藥的患者，無論有無併服其他抗癲癇藥(除了 valproate 以外)，Lamotrigine 的初劑量為 2mg/kg 體重/日，分兩次服用，持續二週；接著 5 mg/kg/日，分兩次服用，持續二週。隨後每 1-2 週最多增加 2-3mg/kg，以達到適當的反應。一般維持劑量為每日 5-15mg/kg，分兩次服用，最高劑量為 400mg/日。服用不知道是否會與 Lamotrigine 發生藥動學交互反應的抗癲癇藥之患者(參閱與其他藥物之交交互反應及其他交互反應)，應遵照與 valproate 併用的推薦增量方法服藥。

2-12 歲的兒童的合併療法推薦增量方法(每日總劑量：mg/kg 體重/日)			
	週數 1+2	週數 3+4	維持劑量
Valproate ±其他 AEDs	0.2mg/kg** (每日一次)	0.5mg/kg (每日一次)	1-5mg/kg (每日一次或分兩次服用) 每 1-2 週增加 0.5-1mg，以達到維持劑量，最高劑量 200mg/日。
誘發酵素的 AEDs*±其他 AEDs (除了 valproate 以外)	2mg/kg (分兩次服用)	5mg/kg (分兩次服用)	5-15mg/kg (分兩次服用) 每 1-2 週增加 2-3mg/kg，以達到維持劑量，最高劑量 400mg/日。
*如 phenytoin, carbamazepine, phenobarbitone 及 primidone			
注意：服用不知道是否會與 lamotrigine 發生藥動學交互反應的抗癲癇藥之患者(參閱與其他藥物之交交互反應及其他交互反應)，應遵照與 valproate 併用的推薦增量方法服藥。			

**注意：計算出來的每日劑量若為 2.5-5mg，則可在最初兩週內，每隔天服用 Lamotrigine 5mg。如果計算出來的每日劑量小於 2.5 mg，則不可投予 Lamotrigine。

因為有發生皮疹的危險性，所以不可超過初劑量及隨後的推薦增量方法(參閱警語及注意事項)。

停用並用的抗癲癇藥，而轉變為 Lamotrigine 的兒童單一療法時，應考慮對於 Lamotrigine 藥動學的影響，並適應調整劑量。

2-6 歲患者可能需要較高的維持建議劑量。2 歲以下兒童：資料尚不足。

老年人：關於老年患者使用 Lamotrigine 的資料還很有限。迄今無跡象顯示這個年齡層的反應與年輕人不同。不過，治療老年患者仍應謹慎。

【禁忌症】

Lamotrigine 禁用與已知對 Lamotrigine 過敏之患者。

【警語及注意事項】

劑量調整時須注意病人之體重而隨之調節藥量，若以 Body Weight 無法有 whole tablet 使用時以最近之藥品 tablet 數給予病患。

Lamotrigine 療法可能引起皮膚副作用，通常在開始治療的 8 週內出現。大多數皮疹都很輕微且具有自限性，但也有發生嚴重致命危險之皮疹的報導，包括 Stevens Johnson 徵候群(SJS)及毒性表皮壞死性溶解(TEN)(參閱副作用)。成人發生嚴重皮疹的比率約為千分之一，兒童的危險性比成人更高。研究資料指出，兒童必須住院治療的比率約為 1/300 至 1/100。

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

皮疹的整體危險性似乎與以下因素有強烈的關連性：

- Lamotrigine 初劑量過高，並超過 Lamotrigine 的推薦增量方法(參閱用法、用量)。
- 同時服用 valproate，此種藥物約可使 Lamotrigine 的平均半衰期延長 2 倍(參閱用法、用量)。

如果出現皮疹，應立即評估患者(成人與兒童)的狀況，除非確定皮疹與藥物無關，否則應立即停止使用 Lamotrigine。皮疹也是過敏徵候群的一部分，伴有各種型態的全身症狀，包括發燒、淋巴腺病變、臉部水腫，及血液與肝臟異常。這種徵候群的臨床嚴重性差別很大；雖然極為少見，但仍可能導致瀰漫性血管內凝血(DIC)及多重器官衰竭。值得注意的是，在皮疹還不明顯的時候，便可能出現過敏的早期表現(如發燒、淋巴腺病變)。若出現這類徵象或症狀，應立即評估患者狀況，如果無法確定其他病因，則應停止使用 Lamotrigine。驟然停用 Lamotrigine 可能會導致反彈性癲癇發作，正如其他抗癲癇藥一樣。除非基於安全性考量(例如皮疹)而必須斷然停藥，否則停藥應以 2 週的時間逐漸減低劑量。停用併用的抗癲癇藥，而轉變為 Lamotrigine 單一療法；或其他抗

癲癇藥加入 Lamotrigine 的單一療法時，應考慮其對 Lamotrigine 藥動學的影響(參閱與其他藥物之交互反應及其他交互反應)。Lamotrigine 是一種二氫葉酸還原酵素之微弱抑制劑，因此長期治療可能會干擾葉酸鹽代謝。不過，人體使用 Lamotrigine 長達一年，其血紅素濃度、平均血球體積、血清或紅血細胞葉酸鹽的濃度並未出現明顯的變化；人體使用長達 5 年，其細胞葉酸鹽濃度也未發生明顯變化。研究顯示，末期腎衰竭患者服用 Lamotrigine 的單次劑量後，其血中濃度並無顯著變化。儘管如此，預料其尿甘酸化物(glucuronide)代謝物會蓄積在體內，所以治療腎衰竭患者應小心。Lamotrigine 主要經由肝臟代謝清除。還沒有人進行肝功能不全患者的研究，由於沒有這方面的資料，故不建議使用 Lamotrigine。文獻報導指出，包括癲癇連續狀態在內的嚴重抽搐性癲癇，可能會導致橫紋肌溶解、多重器官功能障礙及瀰漫性血管內凝血，有些甚而致命。使用 Lamotrigine 也曾發生類似的案例。

致突變性 / 廣泛的致突變性試驗結果顯示，Lamotrigine 對於人類遺傳不具危險性。

【藥物交互作用】

沒有證據顯示 Lamotrigine 在臨床上會明顯誘發或抑制肝臟氧化藥物代謝酵素。Lamotrigine 可能誘導本身的代謝，但此種作用很輕微，並且沒有明顯的臨床影響。雖然有其他抗癲癇藥血漿濃度改變的報導，然而對照研究並未能證實 Lamotrigine 會影響併用抗癲癇藥物的血漿濃度。體外研究證實 Lamotrigine 不會從蛋白結合位置取代其他抗癲癇藥。一項以 12 位女性自願受試者為對象的研究指出，Lamotrigine 不會影響口服避孕藥中的 ethinylloestradiol 及 levonorgestrel 血漿濃度。

然而任何月經出血型態的變化，都應該告知醫生，如同服用避孕藥的患者開始使用其他長期療法一樣。

抗癲癇劑 (如 phenytoin、carbamazepine、phenobarbitone 及 primidone)會誘發肝臟藥品代謝酵素，而促進 Lamotrigine 的代謝。Valproate 會與 Lamotrigine 競爭肝臟藥物代謝酵素，進而減少 Lamotrigine 的代謝。服用 carbamazepine 的患者併用 Lamotrigine 之後，曾有發生中樞神經副作用的報導，包括頭暈、步履不穩、複視、視力模糊及噁心等。減低 carbamazepine 的劑量後，這些副作用通常會消失。

【懷孕】

生育力 / 動物生殖研究顯示，Lamotrigine 不會損害生育力。目前尚無有關 Lamotrigine 對人體生育力影響的經驗。

致畸性 / Lamotrigine 是一種微弱的二氫葉酸還原酵素抑制劑。母親若在懷孕期間使用葉酸鹽抑制劑治療，理論上，胎兒有畸型的危險。不過，動物生殖毒性研究顯示，Lamotrigine 在超過人類治療劑量時，仍沒有致畸的作用。

懷孕 / 孕婦使用 Lamotrigine 的資料還不足以評估安全性。和大部份藥物一樣，Lamotrigine 不應用於孕婦，除非醫師認為治療對於母親的潛在利益遠大於胎兒的危險性。

授乳 / 初步資料指出 Lamotrigine 可進入人體乳汁中，乳汁中濃度約為血漿濃度的 40-45%。由計算得知，少數吃母乳的嬰兒所得到的 Lamotrigine 劑量約為 0.06-0.75mg/kg/24 小時，沒有發生副作用的報告。

【對於駕駛及操作機器能力的影響】

兩項自願受試者研究證實，Lamotrigine 對於精密的視覺運動協調、眼球移動、身體的晃動及主觀的鎮靜作用，均與安慰劑量類似。Lamotrigine 臨床試驗曾出現諸如頭暈及複視等神經副作用。由於患者對於所有抗癲癇藥物的反應具有各別差異，所以應和醫師討論駕駛與癲癇的特定課題。

【副作用】

Lamotrigine 單一療法的副作用包括頭痛、疲倦、皮疹、噁心、頭暈、嗜睡及失眠。在雙盲、增加藥物的臨床試驗中，服用 Lamotrigine 的患者有 10%出現皮疹，而服用安慰劑的患者有 5%出現皮疹；2%因因皮疹而終止 Lamotrigine 治療。皮疹的外觀通常為斑丘疹，通常在開始治療的 8 週內出現，停用 Lamotrigine 後即可恢復(參閱警語及注意事項)。

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

皮疹的整體危險性似乎與以下因素有強烈的關聯性：

- Lamotrigine 初劑量過高，並且超過 Lamotrigine 的推薦增量方法(參閱用法、用量)。
- 同時服用 valproate，此種藥物約可使 Lamotrigine 的平均半衰期延長 2 倍(參閱用法、用量)。

皮疹也是過敏徵候群的一部分，伴有各種型態的全身症狀，包括發燒、淋巴腺病變、臉部水腫，及血液與肝臟異常。這種徵候群的臨床嚴重性差別很大；雖然極為少見，但仍可能導致瀰漫性血管內凝血(DIC)及多重器官衰竭。值得注意的是，在皮疹還不明顯的時候，便可能出現過敏的早期表現（如發燒、淋巴腺病變）。如果出現這類徵象或症狀，應立即評估患者狀況，如果無法確立其他病因，則應停止使用 Lamotrigine。標準抗癲癇藥物療法增加 Lamotrigine 後，出現的其他副作用包括複視、視力模糊、結膜炎、頭暈、嗜睡、頭痛、不安、疲勞、胃腸障礙(包括嘔吐)、暴躁 / 攻擊性、震顫、精神激動、精神紊亂及血液異常(包括白血球減少及血小板減少)。

【過量】

症狀與徵象 / 有少數患者服用 Lamotrigine 1.35 - 4g 的過量報告，後果並不嚴重，其症狀包括眼球震顫、運動失調、頭暈、失眠、頭痛及嘔吐。一名過量患者入院治療，據推測他可能服用了 Lamotrigine 4-5g，他昏迷了 8-12 小時，經過 2-3 天後復原。另一名患者服用了 Lamotrigine 5.6g 後喪失意識，懷疑藥物中毒而以活性炭治療，患者於昏睡 16 小時後復原。

治療 / 服藥過量時，應讓患者入院治療，並且給予適當性的支持性療法。必要時應洗胃。

【藥效動力學】

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

藥效動力學 / 在評估藥物對中樞神經系統影響的試驗中，健康自願受試者服用 Lamotrigine 240mg 的結果與安慰劑並無差別；然而 phenytoin 1000mg 及 diazepam 10mg 均會顯著減弱精密的視覺運動協調及眼球移動，增加身體的晃動，並產生主觀的鎮靜作用。在另一項研究中，carbamazepine 600mg 的單次劑量顯著減弱精密的視覺運動協調及眼球移動，增加身體的晃動及心搏率。然而 Lamotrigine 150mg 及 300mg 的結果與安慰劑並無差別。

【藥動學】

Lamotrigine 可以迅速且完全地經由腸道吸收，它沒有顯著的首渡代謝。約於口服後 2.5 小時可達到最高血中濃度。餐後服用會略微延後達到最高血中濃度的時間，但不影響吸收量。在最高單次劑量達 450mg 的試驗中，藥動學性質呈線性關係。穩定狀態最高血中濃度的個別差異很大，但是每個人本身的濃度變化極小。Lamotrigine 有 55%會與血漿蛋白結合；不太可能從血漿蛋白被置換出來而導致中毒。分佈體積為 0.92-1.22L/kg。健康成人的平均穩定狀態廓清率為 39 ±14mL/min。Lamotrigine 主要經由代謝，隨後以尿甘酸代謝物的形式由尿液排出體外。低於 10%的藥量以原型從尿液排出。僅約有 2%的藥物相關物質由糞便排出。廓清率與半衰期均與劑量無關。健康成人的平均排除半衰期為 24-35 小時。UDP-glucuronyl 轉移酵素已被確認為代謝 Lamotrigine 的酵素。一項研究顯示，Gilber 徵候群患者的 Lamotrigine 平均廓清率約比正常對照組少 32%，但仍一般在範圍內。Lamotrigine 會視劑量而適度地誘導自身代謝。但沒有證據顯示，Lamotrigine 會影響其他抗癲癇藥物的藥動學性質。而且資料也顯示，Lamotrigine 不會與其他經由細胞色素 P450 酵素代謝的藥物發生交互作用。

Lamotrigine 的半衰期受併服藥物的影響很大。若給予酵素誘發劑，如 carbamazepine 及 phenytoin，其平均半衰期約縮短為 14 小時；與 Sodium valproate 併服時，則約可延長至 70 小時(見用法、用量)。兒童的廓清率(以體重校正)比成人高；5 歲以下兒童的廓清率最高。兒童的 Lamotrigine 半衰期通常比成人更短；與酵素誘發劑併服時(如 carbamazepine 及 phenytoin)平均半衰期約縮短為 7 小時；與 Sodium valproate 併服時，則約可延長至 45-50 小時(見用法、用量)。到目前為止，還沒有關於老年癲癇患者的 Lamotrigine 藥動學特定研究。然而一項以 12 名 65-79 歲健康自願受試者為對象的單次劑量研究，以其 144 名患者人口分析研究顯示(包含 25 名 65 歲以上患者)，老年人並不需要調整劑量。目前還沒有腎衰竭患者使用 Lamotrigine 的經驗。腎衰竭患者的單次劑量藥動學研究顯示，Lamotrigine 的藥動學性質很少受到影響，但因腎臟廓清率減低，以致主要的尿甘酸化物代謝物血中濃度幾乎升高 8 倍。

【前臨床安全性資料】

致突變性 / 廣泛的致突變性試驗結果顯示，Lamotrigine 沒有人類遺傳的危險性。

致癌性 / 大鼠及小鼠的長期研究顯示，Lamotrigine 沒有致癌性。

【儲存】儲存於 30℃ 下，保持乾燥。

【包裝】2:1000 粒塑膠瓶及鋁箔盒裝。

本藥須由藥師處方使用
衛署藥製字第 045592 號
GMP 優良藥品 G-7952 號
經衛生署核准為 BE 藥品

經政府核定為 cGMP 優良藥廠
五洲製藥股份有限公司

