



"信東" 癲癇錠 50 毫克

LAMTA TABLETS 50MG (LAMOTRIGINE)

衛署藥製字 第 047400 號

須由醫師處方使用

版本日期 2022-09-13

【警語】

服用含Lamotrigine成分藥品可能引起嚴重皮疹，包括Stevens-Johnson Syndrome(SJS)之不良反應，且發生於兒童機率大於成人；在16歲以下小兒科癲癇病人為附屬療法，其SJS之發生率約0.8%，成人約為0.3%，而成人雙極性疾患以該藥品為單一療法，其嚴重皮疹之不良反應發生率約為0.08%，做為附屬療法其發生率約為0.13%。嚴重皮疹不良反應多發生於用藥初始2~8週，但也曾有報告發生於6個月之延長治療病人。一般認為起始劑量過高、增加劑量過快均可能增加嚴重皮疹不良反應發生率。因為Sodium valproate會降低Lamotrigine之代謝而延長其半衰期，故該藥品與Sodium valproate合併治療時應特別小心其不良反應之發生。

自殺傾向

雙極性疾患病人不論是否正服用其他雙極性疾患治療藥物，皆可能因使用Lamotrigine而使其臨床憂鬱症狀惡化或出現自殘行為、自殺意念(行為)，尤其在開始治療或改變治療劑量之時。病人服藥期間，病人及其照護者需被明確告知應嚴密監視病人之臨床症狀的變化(包括是否有新症狀之發生)，尤其曾有自殺行為或意念之高自殺危險性病人，若有上述情況發生時，應立即告知醫護人員。當病人之臨床憂鬱症狀惡化、出現自殘行為、自殺意念(行為)或新症狀發生，尤其是突然發生時，應積極考慮更改治療計畫，包括停用本藥品。

1 性狀

1.1 有效成分及含量

Each Tablet Contains :

"信東"癲癇錠50毫克：每錠含

Lamotrigine.....50mg

"信東"癲癇錠100毫克：每錠含

Lamotrigine.....100mg

1.2 賦形劑

"信東"癲癇錠50毫克：Powder Cellulose、Povidone K-30、Avicel 101、Avicel 102、Magnesium Stearate、Croscarmellose Sodium、Ludipress、Sunset Yellow FCF Aluminum Lake、Tartrazine Aluminum Lake。

"信東"癲癇錠100毫克：Powdered Cellulose、Polyvinyl Pyrrolidone、Microcrystalline Cellulose、Magnesium Stearate、Croscarmellose Sodium、Ludipress、Sunset Yellow FCF Aluminum Lake、Tartrazine Aluminum Lake。

1.3 劑型

錠劑。

1.4 藥品外觀

“信東”癲錠錠50毫克：四方形有刻痕的淡黃色裸錠；刻字ST 037。

“信東”癲錠錠100毫克：圓角方形的淡橙色錠劑；刻字ST 100。

2 適應症

癲癇(泛發性強直陣攣性發作及簡單性或複雜性局部發作)成人與12歲以上兒童之單獨用藥治療；成人與2歲以上兒童之輔助性治療。

Lennox-Gastaut Syndrome徵候群之治療。

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。

3 用法及用量

3.1 用法用量

Lamotrigine錠劑應整粒吞服，不可咀嚼或壓碎。

考量兒童發生皮疹的危險性比成人高，且高起始劑量及超過建議劑量的Lamotrigine的劑量提升可能引起嚴重的皮疹(參閱5.警語及注意事項)。如果計算出的兒童每日劑量低於2.5毫克，原則上不建議使用Lamotrigine。原則上不建議投與部分劑量的可溶/咀嚼錠。

若計算出的劑量無法分成數個較低劑量的錠劑，例如使用於兒童或是肝損傷病人，原則上給與的劑量則是最接近較低效力的整錠劑數。

再開始的治療

無論因任何原因中止Lamotrigine治療的病人，再次使用本藥時，開處方者須評估是否需要提升至維持劑量，因為高起始劑量及超過建議劑量的Lamotrigine的劑量提升可能引起嚴重的皮疹(參閱5.警語及注意事項)。當停藥的時間愈久，提升至維持劑量就必須更慎重的考量。當停藥時間超過5個半衰期(參閱11.藥物動力學特性)，Lamotrigine就必需根據適當的進度表來提升至維持劑量。除非使用本藥的利益明顯大於可能的風險，否則建議曾因皮疹停用本藥的病人，不要再次使用本藥。

※癲癇

當併用的其他抗癲癇藥物被停掉而採Lamotrigine單獨治療，或在包含Lamotrigine的治療中加入其他抗癲癇藥物時，應考量對Lamotrigine藥物動力學的影響。(參閱7.交互作用)

單一療法劑量：

· 成人及青少年(12歲以上)(見表一)：

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。有些病人需要500mg/日的劑量，才能達到理想的反應。

· 2~12歲兒童：

沒有適當的研究提供足夠充分的證據去定義12歲以下兒童單獨使用本藥。

癲癇已使用其他藥劑時再增用本藥之劑量：

· 成人及青少年(12歲以上)(見表一)：

正在服用Valproate的病人，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，以達到適當的反應。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。

服用抗癲癇藥或其他會誘導Lamotrigine醯糖酸化的藥物(參閱7.交互作用)的病人，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，持續二週；接著每日100mg，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。有些病人需要700mg/日的劑量，才能達到預期的療效。

服用其他不會顯著抑制或誘導Lamotrigine醛糖酸化藥物的病人(參閱7.交互作用)，Lamotrigine的初劑量為每天一次服用25mg，持續二週；接著每日一次服用50mg，持續二週。隨後每1~2週最多增加50~100mg，直到達到最佳的反應。一般達到最佳反應的維持劑量為100~200mg/日，一次或分兩次服用。

表一：推薦使用於成人及12歲以上之青少年的癲癇治療方法

治療方法		週數 1~2	週數 3~4	維持劑量
單一藥物治療		25mg (每日 一次)	50mg (每日 一次)	100~200mg(每日一次或分兩次服用)，每一到二週增加50~100mg，以達到維持劑量。
Valproate±其他併用藥物		12.5 mg (隔日 服用2 5mg)	25mg (每日 一次)	100~200mg(每日一次或分兩次服用)，每一到二週增加25~50mg，以達到維持劑量。
未使用Valproate	與下列藥物併用時： Phenytoin、Carbamazepine、Phenobarbitone、Primidone或其他Lamotrigine醛糖酸化誘導劑(參閱7.交互作用)	50mg (每日 一次)	100mg (分兩次服用)	200~400mg(分兩次服用)，每一到二週增加100mg，以達到維持劑量。
	與其他不會顯著抑制或誘導Lamotrigine醛糖酸化藥物一起使用時(參閱7.交互作用)	25mg (每日 一次)	50mg (每日 一次)	100~200mg(每日一次或分兩次服用)，每一到二週增加50~100mg，以達到維持劑量。
服用現尚不知是否會與Lamotrigine發生藥動學交互反應的抗癲癇藥之病人(參閱7.交互作用)，應遵照與Valproate併用的推薦劑量方法服藥。				

為了減少發生皮疹的風險，必須不能超過初始劑量與隨後之推薦增量(參閱5.警語及注意事項)

· 2~12歲兒童：(見表二)

正在服用Valproate的病人，無論有無併服其他抗癲癇藥(AED)，Lamotrigine的初劑量為0.15mg/kg體重/日，每日一次，持續二週；接著0.3mg/kg/日，每日一次，持續二週。隨後每1~2週最多增加0.3mg/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。

服用抗癲癇藥或其他會誘導Lamotrigine醛糖酸化的藥物(參閱7.交互作用)的病人，無論有無併服其他抗癲癇藥(除了Valproate以外)，Lamotrigine的初劑量為0.6mg/kg體重/日，分兩次服用，持

續二週；接著1.2mg/kg/日，分兩次服用，持續二週。隨後每1~2週最多增加1.2mg/kg，以達到適當的反應。一般維持劑量為5~15mg/kg，每日一次或分兩次服用，最高劑量為400mg/日。服用其他不會顯著抑制或誘導Lamotrigine醛糖酸化藥物的病人(參閱7.交互作用)，Lamotrigine的初劑量為0.3mg/kg體重/日，每日一次或分兩次服用，持續二週；接著服用0.6mg/kg/日，每日一次或分兩次服用，持續二週。隨後每1~2週最多增加0.6mg/kg，直到達到最佳的反應。一般達到最佳反應的維持劑量為1~10mg/kg/日，每日一次或分兩次服用，但最多不可超過200mg/日。為了確保治療劑量之維持，須監測兒童之體重，當體重有改變時須重新評估劑量。

表二：推薦使用於2~12歲兒童的癲癇治療方法（每日總劑量：mg/kg體重/日）**

治療方法		週數1~2	週數3~4	維持劑量
已使用Valproate±其他併用藥物		0.15mg/kg* (每日一次)	0.3mg/kg (每日一次)	每一到二週增加0.3mg/kg，以達到維持劑量1~5mg/kg(每日一次或分兩次服用)，最多不超過200mg/日。
未使用Valproate	與下列藥物併用時： Phenytoin、Carbamazepine、Phenobarbitone、Primidone或其他Lamotrigine醛糖酸化誘導劑(參閱7.交互作用)	0.6mg/kg (分兩次服用)	1.2mg/kg (分兩次服用)	每一到二週增加1.2mg/kg，以達到維持劑量5~15mg/kg(每日一次或分兩次服用)，最多不超過400mg/日。
	與其它不會顯著抑制或誘導Lamotrigine醛糖酸化藥物一起使用時(參閱7.交互作用)	0.3mg/kg (每日一次或分兩次服用)	0.6mg/kg (每日一次或分兩次服用)	每一到二週增加0.6mg/kg，以達到維持劑量1~10mg/kg(每日一次或分兩次服用)，最多不超過200mg/日。

服用現尚不知是否會與Lamotrigine發生藥動學交互反應的抗癲癇藥之病人（參閱7.交互作用），應遵照與Valproate併用的推薦劑量方法服藥。

*對於併服Valproate的病人，如果計算出的每日劑量介於2.5至5毫克之間，則在最初兩週可隔日服用5毫克。考量兒童發生皮疹的危險性比成人高，且高起始劑量及超過建議劑量的Lamotrigine的劑量提升可能引起嚴重的皮疹(參閱5.警語及注意事項)。對於併服Valproate的病人，如果計算出的每日劑量低於2.5毫克，原則上不建議使用Lamotrigine。原則上不建議投與部分劑量的可溶/咀嚼錠。

**如果計算出的Lamotrigine劑量無法達到整顆錠劑數，原則上建議以無條件捨去法將此劑量降低至最接近的整顆錠劑數。

因為有發生皮疹的危險性，所以不可超過初劑量與隨後之推薦增量（參閱5.警語及注意事項）。2~6歲病人可能需要較高的維持建議劑量。

· 2歲以下兒童：

尚未有Lamotrigine單一療法的研究於2歲以下兒童；亦沒有1個月以下兒童使用合併療法的研究。Lamotrigine合併療法治療1個月至2歲兒童的癲癇局部發作之安全性及療效性尚未建立。因此，Lamotrigine不建議使用於2歲以下兒童。

※雙極性疾患

· 成人：(18歲以上)

因為可能有發生皮疹之風險，須注意不可超過初始劑量與接下來之推薦增量方法。(參閱5.警語及注意事項)

必須遵照以下的療程轉變方法。此療程包括增加Lamotrigine的劑量直到穩定維持劑量超過6週(見表三)。在臨床指出其他精神病用藥和/或抗癲癇用藥可以停用之後(見表四)。

表三：治療成人(18歲以上)雙極性疾患之推薦增量劑量到整日維持劑量之方法：

治療療程	第1~2週	第3~4週	第5週	目標維持劑量(第6週)**
a) 附加Lamotrigine醯糖酸化抑制劑療法 (如：Valproate)	12.5mg (每隔一天給與25mg)	25mg (每天給藥一次)	50mg (每天一次或分成兩次給藥)	100mg (每天一次或是分成兩次給藥)(每天最大劑量為200mg)
b) 附加Lamotrigine醯糖酸化誘導劑療法，未服用抑制劑如：Valproate 此劑量方法可和下列藥物一同使用：Phenytoin、Carbamazepine、Phenobarbitone、Primidone或其他Lamotrigine醯糖酸化誘導劑(參閱7.交互作用)	50mg (每天一次)	100mg (每天分兩次)	200mg (每天分兩次)	第6週300mg · 需要時可在第7週增至400mg/天(每天分兩次)
c) Lamotrigine單一藥物治療或附加療法併用像Lithium、Bupropion、Olanzapine、Oxcarbazepine或其他已知不會顯著誘導或抑制Lamotrigine醯糖酸化的藥物	25mg (每日一次)	50mg (每日一次或每日分兩次)	100mg (每日一次或每日分兩次)	200mg (範圍：100~400mg) (每日一次或每日分兩次)
注意：因為關於病人服用AEDs藥物其與Lamotrigine的交互作用仍未知，因此建議要如同Lamotrigine併用Valproate一樣給與藥物增量。				

**目標穩定劑量視臨床反應而改變。

a) 附加療法併用Lamotrigine醯糖酸化抑制劑(如：Valproate)：

病人併服醯糖酸化抑制劑(例如Valproate)則Lamotrigine的初始劑量是25mg每隔一天，給藥2週，接著2週每天給藥25mg。在第5週時，劑量必須增加至50mg一天給藥或是一天分兩次給藥。一般可達到理想反應的目標劑量是一天一次給藥100mg(或是將此劑量分兩次給藥)。然而，劑量可以視臨床反應增加到最大每日劑量200mg。

b) 附加Lamotrigine醯糖酸化誘導劑療法給沒有使用抑制劑如Valproate的病人：此劑量方法可和下列藥物一同使用：

Phenytoin、Carbamazepine、Phenobarbitone、Primidone及其他已知會誘導Lamotrigine醯糖酸化的藥物。(參閱7.交互作用)

在一些現正服用會誘導Lamotrigine醱糖酸化的藥物且沒有使用Valproate的病人，Lamotrigine的初始劑量是50mg一天一次，服用2週，接著2週每天100mg分成一天兩次服用。劑量需在第5週時增加到200mg/天，分成2次服用。劑量在第6週可能可以增加到300mg/天，然而，從第7週起，可投與一般達到明顯反應的目標劑量400mg/天，分成2次服用。

c) Lamotrigine單一藥物治療或附加療法併用像Lithium、Bupropion、Olanzapine、Oxcarbazepine或其他已知不會顯著誘導或抑制Lamotrigine醱糖酸化的藥物：

這些服用Lithium、Bupropion、Olanzapine、Oxcarbazepine並且沒有服用Lamotrigine醱糖酸化誘導劑或抑制劑的病人，或只服用Lamotrigine單一藥物治療的病人，初始劑量是25mg/天，服用2週。接下來2週是50mg/天(或是將劑量分成一天2次使用)。劑量在第5週需增加到100mg/天。一般可達到明顯反應的目標劑量是200mg/天，一天一次或是將劑量分成一天2次服用。然而，在臨床試驗中，劑量是在100~400mg的範圍內。

一旦每日目標維持穩定劑量達到後，可考慮停用其他的精神用藥，此時可以參考以下的劑量表來調整Lamotrigine之劑量(見表四)。

表四：達到全日維持穩定劑量之雙極性疾患成人病人(18歲以上)，停用併用之精神用藥或是抗癲癇用藥後之Lamotrigine劑量調整原則：

治療方法	第一週	第二週	第三週之後*
(a) Lamotrigine醱糖酸化抑制劑(如Valproate)停藥之後	加倍穩定劑量，不要超過100mg/每週	維持此劑量(200mg/天) (將劑量分成2次使用)	
(b) Lamotrigine醱糖酸化誘導劑停藥之後，依據其原使用劑量。 此劑量方法可和下列藥物一同使用： Phenytoin、Carbamazepine、Phenobarbitone、Primidone或其他Lamotrigine醱糖酸化誘導劑(參閱7.交互作用)	400mg	300mg	200mg
	300mg	225mg	150mg
	200mg	150mg	100mg
(c) 停用其他精神用藥或是抗癲癇藥物之後，對未服用Lamotrigine醱糖酸化誘導劑或抑制劑藥物。(包括Lithium、Bupropion、Olanzapine、Oxcarbazepine)	劑量增量達到維持目標劑量(200mg/天) (將劑量分成2次使用) (範圍：100~400mg)		
注意：若病人服用與Lamotrigine藥物動力學交互作用未知之AEDs，建議Lamotrigine治療法為持續現有劑量並依據臨床反應調整Lamotrigine的劑量。			

*若需要則劑量可增加到400mg/天

(a) 停用附加Lamotrigine醱糖酸化抑制劑(如Valproate)的療法之後

一旦當Valproate被停用之後，則Lamotrigine的劑量須增加到原始目標穩定劑量之雙倍並且維持此劑量。

(b) 停用附加Lamotrigine醱糖酸化促進劑的療法之後，依據原始維持劑量：

此劑量方法可和Phenytoin、Carbamazepine、Phenobarbitone、Primidone或其他Lamotrigine醱糖酸化誘導劑(參閱7.交互作用)一同使用。當醱糖酸化促進劑停用之後

· Lamotrigine需逐漸減量超過3週。

(c) 停用附加療法之其他與Lamotrigine藥物動力學未有顯著交互作用之精神用藥或抗癲癇用藥，例如鋰鹽、Bupropion、Olanzapine、Oxcarbazepine。

在停用其他藥物治療之後，劑量增量方法所達到之目標劑量必須維持。

在治療雙極性疾患病人之Lamotrigine達到穩定之每日劑量之後，再增加使用其他藥物之時

· Lamotrigine劑量之調整：目前尚無針對上述情況調整Lamotrigine每日劑量之臨床經驗。然而

· 基於藥物交互作用研究，可參照以下的建議(見表五)

表五：調整雙極性疾患成人病人 (18歲以上) Lamotrigine之每日劑量，接著增加之其他藥物治療：

治療療程	現在之Lamotrigine穩定劑量 (mg/天)	第一週	第二週	第三週以後
(a) 依照原本使用的Lamotrigine劑量來加入Lamotrigine醛糖酸化抑制劑(如Valproate)的使用	200mg	100mg	維持這個劑量(100mg/天)	
	300mg	150mg	維持這個劑量(150mg/天)	
	400mg	200mg	維持這個劑量(200mg/天)	
(b) 對於未使用Valproate之病人，依照原本使用的Lamotrigine劑量來加入Lamotrigine醛糖酸化誘導劑。 此劑量方法可和下列藥物一同使用： Phenytoin、Carbamazepine、Phenobarbitalone、Primidone或其他Lamotrigine醛糖酸化誘導劑 (參閱7.交互作用)	200mg	200mg	300mg	400mg
	150mg	150mg	225mg	300mg
	100mg	100mg	150mg	200mg
(c) 增加使用其他不會與Lamotrigine有顯著藥物動力學交互作用之精神用藥或是AED藥物像Lithium、Bupropion、Olanzapine、Oxcarbazepine	維持劑量增量達到之目標劑量(200mg/天) (範圍：100~400mg)			
注意：病人服用AEDs這些目前與Lamotrigine藥物動力學交互作用尚未清楚之藥物，則建議如同併用Lamotrigine與Valproate一樣的劑量方式給				

雙極性疾患成人病人停用Lamotrigine：

在臨床試驗中，對比對照組，在突然停用Lamotrigine之後，並不會增加副作用的發生率，嚴重度或型態。因此，病人可以不需要以逐漸停用的方式停用Lamotrigine。

兒童（小於18歲）：

Lamotrigine不可用於小於18歲之兒童與青少年之雙極性疾患（參閱5.警語及注意事項）。

Lamotrigine的安全性與有效性在這一年齡層尚未被建立。因此，也不會有建議劑量。

3.3 特殊族群用法用量**· 有服用荷爾蒙避孕藥的婦女：**

(a)對已使用避孕藥的婦女，開始給與Lamotrigine：雖然口服避孕藥已知會增加Lamotrigine的清除率(參閱5.警語及注意事項、7.交互作用)，Lamotrigine的建議劑量增量方法，並不會只因為使用荷爾蒙避孕藥，就需要調整。劑量增量方法的選擇，要根據是否Lamotrigine附加使用於Lamotrigine醯糖酸化抑制劑(如Valproate)，是否Lamotrigine附加使用於Lamotrigine醯糖酸化誘導劑(如Carbamazepine、Phenytoin、Phenobarbital、Primidone或Rifampin或者Lamotrigine的添加是在沒有服用Valproate、Carbamazepine、Phenytoin、Phenobarbital、Primidone或Rifampin的情況下(癲癇見表一，雙極性疾患者見表三)。

(b)對已使用維持劑量Lamotrigine且未使用Lamotrigine醯糖酸化誘導劑的病人，開始給與荷爾蒙避孕藥：

根據個別病人的臨床反應，Lamotrigine的維持劑量有可能需要提升到兩倍之多(參閱5.警語及注意事項、7.交互作用)。

(c)對已使用維持劑量Lamotrigine且未使用Lamotrigine醯糖酸化誘導劑的病人，停止給與荷爾蒙避孕藥：

根據個別病人的臨床反應，Lamotrigine的維持劑量有可能需要減低至50%(參閱5.警語及注意事項、7.交互作用)。

· 老年人（65歲以上）：

關於老年病人使用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，治療老年病人仍應謹慎。

· 肝功能不全：

一般而言，中度肝功能不全(Child-Pugh grade B)降低劑量約50%，重度肝功能不全(Child-Pugh grade C)降低劑量約75%。增加和維持劑量須根據病人的臨床反應調整(參閱11.藥物動力學特性)。

· 腎功能不全：

將Lamotrigine投藥與腎功能不全的病人須特別小心。對於腎衰竭末期病人，Lamotrigine之投藥須特別注意。Lamotrigine的初始劑量需根據病人之其他抗癲癇藥物，較低之維持劑量對有明顯腎功能損傷的病人可能仍是有效的(參閱5.警語及注意事項)。要知道更詳細的藥物動力學資訊，請參閱11.藥物動力學特性。

4 禁忌

Lamotrigine禁用於已知對Lamotrigine或本藥之賦形劑成分過敏者。

5 警語及注意事項**5.1 警語/注意事項**

· 皮疹

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，但也有發生嚴重需住院治療並停止使用本藥的報導，包括致命危險之皮疹如Stevens-Johnson徵候群(SJS)及毒性表皮壞死性溶解(TEN)(參閱8.副作用/不良反應)。

在給予推薦劑量Lamotrigine的試驗中，成人發生嚴重皮疹的比率在癲癇病人約為1/500，其中約有一半(1/1000)被報告是SJS。

在以雙極性疾患的病人為對象的臨床試驗中，發生嚴重皮疹的機率接近1/1000。

兒童發生皮疹的危險性比成人更高。

研究資料指出，兒童病人因皮疹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，出現皮疹及發燒的症狀，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3.用法及用量)。

— 同時服用Valproate (參閱3.用法及用量)。

對其他抗癲癇藥物曾有過敏或皮疹病史的病人治療時須謹慎，因這些病人在使用Lamotrigine後發生非嚴重性皮疹的頻率，是沒有此類病史病人的三倍左右。

如果出現皮疹，應立即評估病人(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。除非使用本藥的利益明顯大於可能的風險，否則建議曾因皮疹停用本藥的病人，不要再次使用本藥。

皮疹也是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)的一部分，也被稱為過敏徵候群，這個病症伴有各種型態的全身症狀，包括發燒、淋巴腺病變、臉部水腫，血液、肝臟與腎臟異常，及無菌性腦膜炎(參閱8.副作用/不良反應)。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，應立即評估病人狀況，如果無法確定其他病因，則應停止使用Lamotrigine。

停藥後無菌性腦膜炎在大部分的案例中是具有可逆性的，但有些案例顯示重新曝露

Lamotrigine有復發的可能性，且重新曝露會造成症狀快速的返回且大部分會更嚴重。

Lamotrigine不應重新使用於因Lamotrigine所造成的無菌性腦膜炎的病人上且因此症狀而停藥者。

· 噬血球性淋巴組織球增生症(Haemophagocytic Lymphohistiocytosis, HLH)

HLH曾出現在服用Lamotrigine的病人(參閱8.副作用/不良反應)。HLH是一種可危及生命的病理性免疫活化症狀，臨床徵兆和症狀為激烈的全身性發炎。如未及早辨別與治療，它會與高死亡率相關。HLH常見的症狀包括發燒、皮疹、神經症狀、肝脾腫大、淋巴結病、血球減少、高血鐵蛋白、和肝功能與凝血異常。在Lamotrigine的HLH案例中，病人出現全身性發炎(發燒、皮疹、肝脾腫大與器官系統功能障礙)和血液惡質的徵兆。症狀通常發生在治療開始4週內。

當病人有這些病理性免疫過度活化的症狀時，應盡速評估並考慮是否為HLH。

倘懷疑為HLH，應立即停止服用Lamotrigine，除非可以確立替代病因。

· 自殺風險

癲癇病人可能會出現憂鬱症及(或)雙極性疾患的症狀，並有證據顯示，在癲癇和雙極性疾患的病人中，出現自殺意圖的風險有升高的現象。

有25%至50%的雙極性疾患病人會試圖自殺至少一次，且不論是否正在使用雙極性疾患藥物(包括Lamotrigine)，他們都可能會出現憂鬱症狀惡化的現象，並(或)出現自殺的意念與行為(自殺意圖)。

在使用AEDs治療各種適應症(包括癲癇和雙極性疾患)的病人中，曾有出現自殺意念及自殺行為的報告。一項針對隨機、安慰劑對照性AEDs(包括Lamotrigine)試驗所進行的整合分析也顯示，出現自殺之意念與行為的風險會小幅升高。目前並不確知此風險的形成機制，而現有的資料也無法排除Lamotrigine會使風險升高的可能性。

因此，應監視病人是否出現自殺意念與行為的徵兆。應告知病人(及其照顧者)，如果出現自殺意念與行為的徵兆，應立即就醫。

·雙極性疾患的臨床症狀惡化

雙極性疾患病人不論是否正服用其他雙極性疾患治療藥物，皆可能因換用其他雙極性疾患的藥物治療(包括Lamotrigine)而使其臨床憂鬱症狀惡化或出現自殘行為、自殺意念(行為)，尤其在開始治療或改變治療劑量之時。

病人服藥期間，病人及其照顧者需被明確告知應嚴密監視病人之臨床症狀的變化(包括是否有新症狀之發生)，尤其曾有自殺行為或意念之高自殺危險性病人，若有上述情況發生時，應立即告知醫護人員。當病人之臨床憂鬱症狀惡化、出現自殘行為、自殺意念(行為)或新症狀發生，尤其是突然發生時，應積極考慮更改治療計畫，包括停用本藥品。

·荷爾蒙避孕藥

荷爾蒙避孕藥對Lamotrigine效力的影響：

Ethinylestradiol/Levonorgestrel(30mcg/150mcg)的組合，已顯示會增加Lamotrigine的清除率將近兩倍，導致Lamotrigine的血中濃度降低(參閱7.交互作用)。滴定顯示，多數案例需要較高維持劑量的Lamotrigine(兩倍之多)，才能達到最大療效反應。對尚未使用Lamotrigine醛糖酸化誘導劑，但有使用包含一週無活性藥物(即：免服藥週)的荷爾蒙避孕藥的女性，在無活性藥物的這一週，Lamotrigine的血中濃度會逐漸短暫的提升。若在無活性藥物的這一週之前或之中，增加Lamotrigine的劑量，則血中濃度會有更大的提升。劑量使用說明，參閱3.3特殊族群用法用量。

臨床人員應對在Lamotrigine的療程中開始或停止荷爾蒙避孕藥的婦女，實施適當的臨床處置，並且多數需要做Lamotrigine劑量的調整。

其他口服避孕藥及荷爾蒙取代療法尚未被研究，雖然他們可能對Lamotrigine的藥物動力學有類似的影響。

Lamotrigine對荷爾蒙避孕藥效力的影響：

對16個健康的自願者所做的交互作用研究顯示，併用Lamotrigine和荷爾蒙避孕藥(Ethinylestradiol/Levonorgestrel組合)，會輕微的增加Levonorgestrel的清除率，並改變血清中FSH和LH的濃度(參閱7.交互作用)。

這些改變對卵巢排卵功能的影響不明。然而，不能排除某些病人併用Lamotrigine和荷爾蒙避孕藥可能會導致降低避孕效果的可能性。因此，必須指示病人即時報告她們月經週期的變化，例如突然出血。

·Lamotrigine對於經由有機陽離子載體2(OCT 2)代謝之藥物的影響

Lamotrigine是一種經由OCT 2途徑的腎小管分泌抑制劑(參閱7.交互作用)。這可能會提昇某些以此為主要排出途徑的藥物的血中濃度。不建議合併使用Lamotrigine與以OCT 2代謝且治療指數狹窄(narrow therapeutic index)的藥物如dofetilide。

·二氫葉酸還原酵素

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、血清或紅血球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。

·腎衰竭

研究顯示，末期腎衰竭病人服用Lamotrigine的單次劑量後，其血中濃度並無顯著變化。儘管如此，預料其尿苷酸化物(Glucuronide)代謝物會蓄積在體內，所以治療腎衰竭病人應小心。

·正使用其他含Lamotrigine製劑的病人

Lamotrigine不可不經醫師同意就使用在已經正在使用含有Lamotrigine藥物的病人。

·Brugada型態心電圖

儘管尚未建立因果關係，但仍觀察到與Brugada型態心電圖有非常罕見的關聯。因此，Lamotrigine對已知有Brugada症候群(Brugada Syndrome)病人應謹慎使用。

·心律與心臟傳導異常

體外試驗顯示，在治療相關濃度下，Lamotrigine具有第IB類抗心律不整的活性。根據這些體外試驗的發現，對患有臨床上重要之結構性或功能性心臟病的病人，Lamotrigine可能會減慢心室傳導(使QRS波變寬)，以及使心律不整惡化。因此，對這類病人，必須將Lamotrigine的任何預期或觀察到的效益和發生嚴重或致命性心臟事件的潛在風險放在一起審慎評估。和其他鈉離子通道阻斷劑併用可能會進一步提高心律不整惡化的風險(參閱10.藥理特性)。

※癲癇

如同其他的AEDs，驟然停用Lamotrigine會導致反彈性痙攣發作。除非是安全性考量(如皮疹)需要立即停藥，否則Lamotrigine的劑量需要至少2星期的時間慢慢減低。

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凝血，有些甚而致命。使用Lamotrigine也曾發生類似的案例。

※雙極性疾患

兒童與青少年(年齡小於18歲)

罹患重鬱疾患及其他精神疾患的兒童與青少年病人，其自殺想法及自殺行為之危險性的增加與其所接受的抗憂鬱藥物治療有相關性。

5.3 操作機械能力

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，均與安慰劑類似。Lamotrigine臨床試驗曾出現諸如頭暈及複視等神經副作用。因此，病人在駕駛或是操作機械之前應確認Lamotrigine治療是否會造成影響。

·癲癇：

由於病人對於所有抗癲癇藥物的反應具有個別差異，所以應和醫師討論駕駛與癲癇的特定議題。

5.4 實驗室檢測

與實驗室檢查的交互作用

Lamotrigine已被通報會干擾某些使用在快速尿液藥物篩檢檢驗上，造成偽陽性的反應，尤其是苯環利定(phencyclidine,PCP)。應選用較具特異性的化學方法來確認陽性反應。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

上市後的資料記錄了超過8700個後來發現懷孕的婦女，在孕期前三個月暴露在Lamotrigine單一藥物治療之結果。這些資料並未證實Lamotrigine會增加先天性畸形的風險，但曾有報告指出唇顎裂的風險會增加。一項已完成的控制組研究顯示使用Lamotrigine後相較於其他先天性畸形，唇顎裂的風險並未提高。

併用Lamotrigine的多藥物治療數據，尚不足以評估是否其他藥物致畸型的危險性會受併用Lamotrigine的影響。

和其他藥物一樣，Lamotrigine只有在醫師認為治療的潛在利益遠大於危險性時，才能在懷孕期間使用。

懷孕期間生理上的變化可能會影響Lamotrigine的體內濃度和治療效果。曾有報告在懷孕期間Lamotrigine的體內濃度降低。必須確保懷孕婦女在接受Lamotrigine治療時有適當的臨床照護。

6.2 哺乳

曾有報告指出，Lamotrigine會移行進入人類的乳汁，但所形成的濃度有極大的差異；繼而在嬰兒體內形成的整體Lamotrigine濃度最高可達到母體濃度的50%左右。因此，在某些餵哺母乳的嬰兒中，Lamotrigine的血中濃度可能會達到可產生藥理作用的程度。

需衡量哺育母乳的利益是否大於對嬰兒可能產生的副作用。

6.3 有生育能力的女性與男性

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。

7 交互作用

負責Lamotrigine代謝的酶，已被辨識出是Uridine 5'-diphospho (UDP)- glucuronyl transferases (UGTs)。

藥物可能誘發或抑制醛糖酸化，因此對Lamotrigine的清除率會有明顯的影響。已知Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)酶的強烈或中度誘導劑也會誘導UGTs，因此可能也會增強Lamotrigine的代謝。

沒有證據顯示Lamotrigine在臨床上會明顯誘發或抑制Cytochrome P450酵素。Lamotrigine可能誘導本身的代謝，但此種作用很輕微，並沒有明顯的臨床影響。

那些顯示會對Lamotrigine濃度在臨床上有相關影響的藥物已列於表六。這些藥物之特定用量指引請參閱3.用法及用量。此外，該表還列出了那些對Lamotrigine濃度影響很小或沒有影響的藥物。併服這類藥物通常預期不會導致任何臨床影響。但是，應考慮對Lamotrigine濃度波動特別敏感的癲癇病人。

表六：其他藥物對Lamotrigine濃度的影響

會升高Lamotrigine濃度的藥物	會降低Lamotrigine濃度的藥物	對Lamotrigine濃度影響很小或沒有影響的藥物
---------------------	---------------------	----------------------------



Valproate	Atazanavir/ritonavir Carbamazepine Ethinylestradiol/Levonorgestrel Combination Lopinavir/ritonavir Phenobarbitone Phenytoin Primidone Rifampicin	Aripiprazole Bupropion Felbamate Gabapentin Lacosamide Levetiracetam Lithium Olanzapine Oxcarbazepine Paracetamol Perampanel Pregabalin Topiramate Zonisamide
-----------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

關於用藥原則，請參閱3.用法及用量在特殊病人群屬的Lamotrigine的一般性劑量建議，以及服用荷爾蒙避孕藥的女性，請參閱5.1警語/注意事項之荷爾蒙避孕藥。

·與atazanavir/ritonavir併用

雖然atazanavir/ritonavir已證實會降低Lamotrigine的血中濃度(參閱7.交互作用)，但不須單純因為使用atazanavir/ritonavir就調整Lamotrigine的建議劑量增加原則。應遵循建議的用藥原則來增加劑量，其依據為是否在使用Valproate(一種Lamotrigine葡萄糖醛酸化抑制劑)或Lamotrigine葡萄糖醛酸化誘導劑的情況下加入Lamotrigine，或是否在未使用Valproate或Lamotrigine葡萄糖醛酸化誘導劑的情況下加入Lamotrigine。

對已在使用維持劑量之Lamotrigine且未使用葡萄糖醛酸化誘導劑的病人，若要加入atazanavir/ritonavir，可能必須提高Lamotrigine的劑量，若是要停用atazanavir/ritonavir，則必須降低Lamotrigine的劑量。

·和其他抗癲癇藥物的交互作用(參閱3.用法及用量)

Valproate會抑制Lamotrigine醛糖酸化，進而減少Lamotrigine的代謝並延長Lamotrigine的半衰期將近兩倍。

某些會誘發cytochrome P450酶的AEDs(例如phenytoin、carbamazepine、phenobarbitone與primidone)也會誘發UGTs，因此增加Lamotrigine的代謝。

服用carbamazepine的病人併用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。在某一個研究中曾觀察到，對健康成人自願者，Lamotrigine和oxcarbazepine有類似的效應，但並未研究降低劑量的情況。

在一項研究中，對健康成人自願受試者，給與200mg的Lamotrigine和1200mg的oxcarbazepine，oxcarbazepine不會改變Lamotrigine的代謝，Lamotrigine也不會改變oxcarbazepine的代謝。

在一項健康受試者的研究中，共同施予felbamate(1200mg、一天兩次)和Lamotrigine(100mg、一天兩次持續十天)，顯示felbamate在Lamotrigine的藥物動力學上並無臨床上的相聯效應。

針對接受Lamotrigine的病人，無論有無併用gabapentin，在血漿濃度回溯性的分析中

，gabapentin並不會影響到Lamotrigine的廓清率。

在安慰劑控制的臨床試驗，根據藥劑之間的血清濃度來評估levetiracetam和Lamotrigine的潛在性藥物交互作用。這些數據顯示Lamotrigine不會影響levetiracetam的藥物動力學，而levetiracetam亦不會影響Lamotrigine的藥物動力學。

共同施予pregabalin (200mg/一天三次)時，Lamotrigine的穩定狀態濃度並不會被影響。因而Lamotrigine和pregabalin間並無藥物交互作用。

Topiramate對Lamotrigine的血漿濃度並無影響。不過施予Lamotrigine會增加15%的topiramate濃度。

在一個針對癲癇病人的研究中，共同施予zonisamide (200~400mg/天)和Lamotrigine (150~500mg/天)三十五天，在Lamotrigine的藥物動力學上並無顯著效應。

在針對局部癲癇發作病人所進行之安慰劑對照臨床試驗中，當併用lacosamide (200、400或600mg/天)時不會影響血漿中Lamotrigine的濃度。

在一項來自3個使用perampanel做輔助性治療的局部及原發性泛發性強直陣攣癲癇發作病人的安慰劑對照臨床實驗資料分析中，使用最高劑量的perampanel(12mg/天)會增加少於10%之Lamotrigine清除率。

雖然報告中其他抗癲癇藥的血中濃度會改變，Lamotrigine在控制研究中顯示並不會影響其他併用抗癲癇藥物的血中濃度。在體外試驗中的結果顯示Lamotrigine不會取代其他抗癲癇藥物與蛋白質的結合部位。

·和其他精神用藥的交互作用(參閱3.用法及用量)

連續六天每天兩次給與20位健康受試者無水鋰鹽(Lithium gluconate)2g，同時給與每天100mg之Lamotrigine不會影響鋰的藥物動力學。

在12個受試者中，多次口服劑量之Bupropion對於單一劑量之Lamotrigine之藥物動力學並無統計上有意義的影響，僅些微增加Lamotrigine葡萄糖苷酸之曲線下濃度。

在一項研究中，對健康成人自願受試者，15mg的Olanzapine會降低Lamotrigine的AUC 24%和 C_{max} 20%。200mg的Lamotrigine並不影響Olanzapine的藥物動力學。

對14個健康成人的受試者實驗裡，每天給與多重劑量的Lamotrigine 400mg，對單劑量2mg risperidone的藥物動力學上並無臨床上顯著的效應。接著併用risperidone 2mg和Lamotrigine，在14個受試者中有12個發現有困倦的症狀，比較單獨施予risperidone在20個受試者中只有一人有此症狀，而單獨給與Lamotrigine卻無受試者有此症狀。

體外抑制試驗指出Lamotrigine之主要代謝物2-N-glucuronide之形成受到Amitriptyline、Bupropion、Clonazepam、Fluoxetine、Haloperidol或是Lorazepam的些微影響。人類肝臟微粒體之Bufuralol代謝數據指出Lamotrigine並不會減少主要經由CYP2D6排除之藥物之清除率。體外試驗的結果也指出Lamotrigine的清除率並不太會被Clozapine、Phenelzine、Risperidone、Sertraline或Trazodone影響。

·和荷爾蒙避孕藥的交互作用

— 荷爾蒙避孕藥對Lamotrigine藥物動力學的影響：

在一項對16位女性自願受試者所做的研究中，30mcg Ethinylestradiol / 150mcg Levonorgestrel的口服避孕藥組合，導致口服Lamotrigine的清除率增加將近兩倍，造成Lamotrigine的AUC和 C_{max} 平均各降低52%和39%(參閱7.交互作用)。Lamotrigine的血中濃度，在服用無活性避孕藥的這一週(即：免服藥週)Lamotrigine的血中濃度會逐漸的提升。若之前已存在有Lamotrigine劑量

濃度，則在無活性藥物的這一週結束時，Lamotrigine的血中濃度平均大概會提升到併服避孕藥時的兩倍。

參閱3.3特殊族群用法用量（女性服用荷爾蒙避孕藥的用藥指引）和5.1警語/注意事項之荷爾蒙避孕藥。

— Lamotrigine對荷爾蒙避孕藥之藥物動力學的影響：

在一項對16位女性自願受試者所做的研究中，穩定300mg劑量的Lamotrigine對口服避孕藥組合中Ethinylestradiol之成份的藥物動力學沒有影響。觀察到會些許增加Levonorgestrel的口服清除率，導致Levonorgestrel的AUC和 C_{max} 平均各降低19%和12%。在研究中，雖然測量黃體激素顯示，這16位受試者並沒有排卵的荷爾蒙跡象，但測量FSH和LH及動情激素的血中濃度，顯示在某些婦女抑制排卵荷爾蒙的效果有些喪失。Levonorgestrel清除率的輕微增加及FSH和LH血中濃度的改變，對卵巢排卵功能的影響不明（參閱5.警語及注意事項）。300mg/日以外劑量的Lamotrigine的影響尚未被研究，和其他女性荷爾蒙製劑併用尚未被研究。

·和其他藥物的交互作用

在一項對10位男性自願受試者所做的研究中，由於Rifampicin會誘發負責醛糖酸化的肝臟酵素，而增加Lamotrigine的清除率，並縮短其半衰期。對於併用Rifampicin的病人，Lamotrigine和醛糖酸化誘導劑的使用應遵守建議治療劑量（參閱3.用法及用量）。

在一項健康受試者的研究中，lopinavir/ritonavir約可減少一半Lamotrigine的血中濃度，可能因為glucuronidation之誘導。當病人併用lopinavir/ritonavir，建議同時使用Lamotrigine及glucuronidation誘導劑（參閱3.用法及用量）。

一項針對健康成人志願者所進行的研究顯示，atazanavir/ritonavir (300毫克/100毫克)會使Lamotrigine (單劑100毫克)的血中AUC及 C_{max} 分別降低平均32%與6%。

在一項健康成人志願者的研究中，Paracetamol 1克(每日4次)會使Lamotrigine的血中AUC及 C_{min} 分別降低平均20%與25%。

體外試驗評估數據指出lamotrigine對於OCT 2的影響，顯示Lamotrigine但並非N(2)-glucuronide代謝物，在臨床上有療效的濃度時是OCT 2抑制劑。這些數據顯示Lamotrigine為OCT 2抑制劑，其 IC_{50} 數據為53.8 μ M（參閱5.警語及注意事項）。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

從癲癇或雙極性疾患臨床試驗資料所得到的不良反應將依其適應症來劃分。而上市後監測資料所得到的不良反應列於“上市後經驗”。在考量Lamotrigine整體安全性時這三個部分都須顧及。

以下是常用來分類副作用的常規：極常見($\geq 1/10$)，常見($\geq 1/100, < 1/10$)，不常見($\geq 1/1000, < 1/100$)，罕見($\geq 1/10,000, < 1/1000$)，極罕見($< 1/10,000$)。

·癲癇：

下列不良反應是由癲癇之臨床試驗資料所取得，考量Lamotrigine整體安全性時應一併看雙極性疾患臨床試驗與上市後之不良反應。

皮膚與上皮組織疾患

極常見：皮疹

罕見：Stevens-Johnson徵候群

極罕見：中毒性表皮壞死症

在雙盲、增加藥物(add-on)的成人臨床試驗中，服用Lamotrigine的病人有10%出現皮疹，而服用安慰劑的病人有5%出現皮疹；2%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5.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，但是有些病人發生不可逆的結痂，並且有少數死亡的案例(參閱5.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3.用法及用量)。

—同時服用Valproate(參閱3.用法及用量)。

皮疹也是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)的一部份，也被稱為過敏徵候群，這個病症伴隨不同型態之系統性徵狀(參閱5.警語及注意事項與免疫系統疾患**)。

血液與淋巴系統疾患

極罕見：血液不正常(包括嗜中性白血球減少症、白血球減少、貧血症、血栓性栓塞症、全血球減少症、再生性不良貧血、顆粒性白血球缺乏症)、淋巴結病

血液不正常及淋巴結病可能或不是與伴隨嗜伊紅性白血球增加與全身症狀的藥物反應(DRESS)/過敏徵候群有關(參閱5.警語及注意事項與免疫系統疾患**)。

免疫系統疾患

極罕見：伴隨嗜伊紅性白血球增加與全身症狀的藥物反應(DRESS)/過敏徵候群**(包含如下列症狀：發燒、淋巴腺病變、臉部水腫、血液、肝臟與腎臟異常)

**皮疹也是這個徵候群的一部分，其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，應立即評估病人狀況，如果無法確立其他病因，則應停止使用Lamotrigine。

精神疾患

常見：侵略行為、易怒

極罕見：顏面痙攣、幻覺、困惑混淆

神經系統疾患

極常見：頭痛

常見：困倦、不眠症、頭昏眼花、顫抖

不常見：運動失調

罕見：眼球震顫症

眼部疾患

不常見：複視、視力模糊

胃腸道疾患

常見：噁心、嘔吐、腹瀉

肝膽疾患

極罕見：肝功能測試上升、肝功能障礙、肝衰竭

肝臟功能障礙常與過敏反應合併發生，但一些例子也發生於並無過敏反應之情況。

肌肉骨骼與結締組織疾患

極罕見：類狼瘡反應(Lupus-like reactions)

一般症狀與施用部位情形

常見：疲倦

·雙極性疾患：

下列不良反應是由雙極性疾患之臨床試驗資料所得，考量Lamotrigine整體安全性時應一併看癲癇臨床試驗與上市後之不良反應。

皮膚及皮下組織疾患

極常見：皮疹

罕見：Stevens-Johnson徵候群

所有以Lamotrigine做的雙極性疾患研究(對照組與非對照組)中，Lamotrigine會造成12%病人產生皮疹。反之，以雙極性疾患病人為對象之控制實驗，病人服用Lamotrigine發生皮疹的比率是8%，而服用安慰劑的病人是6%。

神經系統疾患

極常見：頭痛

常見：不安、困倦、頭昏眼花

肌肉骨骼與結締組織疾患

常見：關節痛

一般症狀與施用部位情形

常見：疼痛、背部疼痛

8.3 上市後經驗

此部分包括通過上市後監測二個適應症所得到的不良反應。考量Lamotrigine整體安全性時，這些不良反應須一併與癲癇和雙極性疾患之臨床試驗部分一起看。

血液與淋巴系統疾病

極罕見：噬血球性淋巴組織球增生症(HLH)(參閱5.警語及注意事項)

免疫系統疾病

極罕見：低伽瑪球蛋白血症

皮膚及皮下組織疾患

罕見：禿頭

精神疾患

極罕見：惡夢

神經系統疾患

極常見：困倦、運動失調、頭痛、頭昏眼花

常見：眼球震顫症、顫抖、不眠症

罕見：無菌性腦膜炎(參閱5.警語及注意事項)

極罕見：不安、不穩定、運動失調、帕金森氏症惡化、錐體外作用、手指徐動症

曾有報告指出，Lamotrigine可能會惡化帕金森氏症病人的症狀，也有一些錐體外作用，手足

徐動症或舞蹈症的獨立報導，發生於並未患有帕金森氏症之Lamotrigine使用者。

眼部疾患

極常見：複視、視力模糊

罕見：結膜炎

胃腸道疾患

極常見：噁心、嘔吐

常見：腹瀉

腎臟及泌尿系統疾患

極罕見：腎小管間質性腎炎*

*可能與葡萄膜炎一併發生

-下列僅見於癲癇

神經系統疾患

極罕見：增加痙攣頻率

9 過量

曾有報告急速服用超過10~20倍最大治療劑量，包含致命的案例。此一藥物過量狀況導致包括眼球震顫、運動失調、意識不全、癲癇大發作及昏迷等症狀。

治療/服藥過量時，應讓病人入院治療，並且視臨床需要或依國家毒物防治中心的建議給與適當的支持性療法。用藥過量的病人曾出現QRS變寬(心室傳導延緩)。

10 藥理特性

ATC Code : N03AX09

10.1 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。

Lamotrigine以“使用”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)的病理性釋放，並且抑制Glutamate引發的動作電位。

10.2 藥效藥理特性

體外試驗顯示，在治療相關濃度下，Lamotrigine具有第IB類抗心律不整的活性。和其他第IB類抗心律不整藥物一樣，它以快速開始和結束的動力學抑制人類心臟鈉離子通道，並且具有高度的電壓依賴性。一項全面的QT研究顯示，在治療劑量下，就健康受試者而言，Lamotrigine並不會減慢心室傳導(使QRS波變寬)；然而，對患有臨床上重要之結構性或功能性心臟病的病人，Lamotrigine可能會減慢心室傳導(使QRS波變寬)，以及使心律不整惡化。

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 240 mg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。

10.3 臨床前安全性資料

在動物中，以低於人類劑量400mg/天[以體表面積(mg/m²)為基礎的Lamotrigine進行的生殖毒

性試驗，顯示有發育毒性(死亡率增加、體重減輕、結構變異增加、神經行為異常)，但並未顯示致畸胎的作用。然而，因Lamotrigine是一種二氫葉酸還原酵素之微弱抑制劑，當懷孕時使用葉酸抑制劑，理論上仍存在著使胎兒畸形的危險。

廣泛的致突變性試驗結果顯示，Lamotrigine對人類遺傳無危險性。

大鼠及小老鼠的長期研究顯示，Lamotrigine沒有致癌性。

11 藥物動力學特性

· 吸收：

Lamotrigine可以迅速且完全地經由腸道吸收，Lamotrigine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。

· 分佈：

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。

· 代謝：

UDP-glucuronyl轉移酵素已被確認為代謝Lamotrigine的酵素。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。

· 排除：

健康成人的平均穩定狀態廓清率為 39 ± 14 mL/min。Lamotrigine主要經由代謝，隨後以尿苷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。一項研究顯示，Gilbert徵候群病人的Lamotrigine平均廓清率約比正常對照組少32%，但仍一般在範圍內。Lamotrigine的半衰期受併服藥物的影響很大。若給與醛糖酸化誘發劑，如Carbamazepine及Phenytoin，其平均半衰期約縮短為14小時；與Valproate併服時，則約可延長至70小時(參閱3.用法及用量、7.交互作用)。

特殊的病人族群

· 兒童：

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Valproate併服時，則約可延長至45~50小時(參閱3.用法及用量)。

· 老年人：

以包括老年和年輕癲癇病人的族群藥物動力學分析的結果顯示，廓清率的變化並沒有達到臨床上有相關的程度。單一劑量投藥後，20歲的成人組廓清率為35 mL/min，而70歲的老人組廓清率為31 mL/min，下降12%。經過48週的治療後，成人組(41 mL/min)與老人組(37 mL/min)之廓清率差異則為10%。此外，一項以12名健康老年人為對象所做的Lamotrigine藥物動力學研究顯示，單劑量投與150mg之後，老年人之平均廓清率為(0.39 mL/min/kg)，與由不含老年人的9個研究中單劑量投與30到450mg後所得到的平均廓清率(0.31到0.65 mL/min/kg)相比，是在正常範圍內。

· 腎功能不全病人：

12名慢性腎臟衰竭志願者與其他6名正在做血液透析者，分別給與100mg單一劑量之Lamotrigine。CL/F平均值是0.42 mL/min/kg(慢性腎衰竭)，0.33 mL/min/kg(介於血液透析)與1.57 mL/min/kg(正在做血液透析中)，與健康志願者0.58 mL/min/kg比較。平均血漿半衰期是42.9小時(慢性腎衰竭)，57.4小時(介於血液透析)與13.0小時(正在做血液透析中)，與健康志願者的26.2小時作比較。平均

而言，大約20%(範圍在5.6到35.1)體內的Lamotrigine的量在一個4小時血液透析期之間被排除。對這一類病人而言，Lamotrigine初始劑量必須依據病人之AED療程；較低之維持劑量可能對有顯著腎功能不全的病人可能仍是有效的。

· 肝功能不全病人：

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病人與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)病人是0.31、0.24或是0.10 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、維持劑量於B、C級肝功能不全病人應降低劑量約50% (B級)及75% (C級)。增量及維持劑量應視臨床反應調整。

12 臨床試驗資料

預防雙極性疾患病人心理症狀的臨床藥效：

成人 (18歲以上)

有兩個重要的研究已經證明預防雙極性疾患I型疾病病人之心理症狀。

臨床試驗SCAB20003是一個多中心、雙盲、雙啞、安慰劑與鋰鹽對照，隨機固定劑量評估之試驗，針對現在或是曾經經歷重憂鬱症狀之雙極性疾患病人且長期預防其憂鬱症狀之發作。一旦固定使用Lamotrigine單獨治療或是併用其他精神用藥治療，便會將病人隨機分配至一個五種治療方式的群組：Lamotrigine (50,200,400mg/天)，Lithium(血漿值0.8~1.1 mEq/L)或是最大值到76週(18個月)的對照組。這樣的治療可以維持直到出現憂鬱或是躁狂症狀而被認定需要增加額外的藥理治療或是電療(ECT)。

主要的終點是“產生情緒症狀時插入治療的時間點”(TIME)插入的治療可以是額外的藥理治療或是電療(ECT)。使用三種處理來自插入治療前先停用的病人之數據來分析這個終點。在這些分析中P值介於0.003到0.029之間。在初次憂鬱症狀的時間與初次躁狂/輕躁狂或是混合症狀的時間之支持性分析中，使用Lamotrigine的病人比起對照組在發生初次憂鬱症狀前有較長的時間(P=0.047)而治療不同對於躁狂症/輕躁狂或是混合症狀並無統計學上的意義。

臨床試驗SCAB2006是一個多中心、雙盲、雙啞、對照組與鋰鹽控制，隨機性、有彈性的Lamotrigine劑量評估，長期預防曾經有躁狂症狀或是輕躁狂症狀之雙極性I疾患病人之躁狂症與/或憂鬱症之復發。

一旦穩定使用Lamotrigine單獨治療或是Lamotrigine加上治療精神異常藥物，病人會隨機被分配到三個治療群中的一個：

Lamotrigine 100到400mg/天，鋰鹽(血漿值0.8到1.1 mEq/L)，或是76週(18個月)的對照組。治療的療程持續直到發生新的情緒症狀(憂鬱或是躁狂)被認為需要插入額外的藥理治療或是電療(ECT)。主要的終點是“產生情緒症狀時插入治療的時間點”(TIME)插入的治療可以是額外的藥理治療或是電療(ECT)。使用三種處理來自插入治療前先停用的病人之數據來分析這個終點。在這些分析中P值介於0.003到0.023間。在初次憂鬱症狀的時間與初次躁狂/輕躁狂或是混合症狀的時間之支持性分析中，使用Lamotrigine的病人比起對照組在發生初次憂鬱症狀前有較長的時間(P=0.015)而治療之不同對於躁狂症/輕躁狂或是混合症狀並無統計學上的意義。

一項綜合此二研究的分析顯示，與安慰劑與對照組比較，Lamotrigine的病人到第一次憂鬱症狀及躁鬱、輕躁狂及混合症狀前有較長的時間，但此一作用仍以對憂鬱症狀較為明顯。

在臨床實驗中，因為有誘發不穩定性之傾向，躁狂症或是輕躁狂症在Lamotrigine治療上與對照組並無有意義的不同。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

111.09.13

"信東" 癩躑錠 50 毫克，1~1000 錠塑膠瓶裝、鋁箔盒裝。

"信東" 癩躑錠 100 毫克，2~1000 錠塑膠瓶裝、鋁箔盒裝。

13.2 效期

如外包裝所示。

13.3 儲存條件

儲存於25°C以下，避光，保持乾燥。

製造廠

信東生技股份有限公司

桃園市桃園區介壽路 2 2 號

藥商

信東生技股份有限公司

桃園市桃園區介壽路 2 2 號