

佐能安[®] 膜衣錠100毫克

(zonisamide製劑)

Zonegran[®] 100 mg

Film-coated Tablets

衛署藥製字第057199號

1. 商品名

佐能安[®]膜衣錠100毫克

2. 定性及定量上的組成

每錠含100 毫克的zonisamide。

3. 劑型

白色膜衣錠，一面刻印有“P”字樣。

4. 臨床特色

4.1 適應症

ZONEGRAN[®]適用於成人局部癲癇發作之輔助治療。

ZONEGRAN[®]適用於下列癲癇發作類型：

局部發作：

- 單純性局部癲癇發作
- 複雜性局部癲癇發作
- 局部癲癇發作續發型之全身性強直-陣攣性發作

4.2 用法用量

本藥須由醫師處方使用。

口服投與。

成人

起始劑量為每日100 mg。之後以一到二週為間隔逐漸提高劑量至每日200 mg至400 mg，分1至3次服用。每日最高劑量為500 mg。

老年人

於老年和年輕之健康志願受試者，zonisamide單次劑量的藥動學參數是相似的。Zonisamide的臨床研究未包含足夠的65歲及以上之受試者人數，無法確定他們的反應是否不同於年輕的受試者。由於老年患者使用ZONEGRAN[®]的資料有限，因此開始治療時應謹慎。通常選擇劑量範圍中較低的部份開始使用，以反映出老年患者在肝、腎、心臟功能減退以及併有其他疾病或藥物頻率高之情形。醫師處方時也應考慮ZONEGRAN[®]的安全性(參閱4.8節)。

兒童與青少年

關於兒童與青少年使用zonisamide之安全性與有效性，對照性臨床試驗的數據有限。

腎功能不全的患者

由於腎功能不全的患者使用之資料有限，因此治療時應謹慎，可能需要減慢調高ZONEGRAN[®]劑量的速度。因為zonisamide及其代謝產物由腎臟排除，有急性腎衰竭的患者或觀察到血清肌酸酐(creatinine)有臨床上顯著且持續升高時，應停止服用。腎功能不全的患者，zonisamide單次劑量的腎清除率與肌酸酐清除率呈正相關。於肌酸酐清除率<20 ml/min的患者，zonisamide的血漿AUC增加35%。

肝功能不全的患者

尚未有使用在肝功能不全患者之相關研究，因此不建議有嚴重肝功能不全的患者使用。治療輕度至中度肝功能不全的患者應謹慎，可能需要減慢調高ZONEGRAN[®]劑量的速度。

食物的影響

ZONEGRAN[®]空腹或隨餐服用皆可(參閱5.2節)。

ZONEGRAN[®]戒斷現象

與其他抗癲癇藥物(AEDs)一樣，癲癇患者突然停用ZONEGRAN[®]可能會使癲癇發作頻率增加或引發癲癇重積狀態(status epilepticus)。如欲停用ZONEGRAN[®]，應該逐漸減低劑量至停藥。在臨床試驗中是以每隔一週減低100 mg調降劑量，同時調整併用的其他抗癲癇藥物劑量。

4.3 禁忌

對zonisamide、本處方中任何賦形劑或磺胺類藥物(sulphonamides)過敏者。

4.4 警語及使用特別注意事項

以ZONEGRAN[®]治療曾引發嚴重的皮疹，包括史蒂文生氏-強生症候群(Stevens-Johnson syndrome)。

對於出現原因不明之皮疹的患者，必須考慮停用ZONEGRAN[®]。所有於服用ZONEGRAN[®]期間出現皮疹之患者，都必須受到密切的監控，對於併用其它可能引發皮疹之抗癲癇藥物的患者要格外謹慎。本品上市後追蹤資料顯示，自2005年4月至2011年1月，共有Stevens-Johnson syndrome 33例與毒性表皮溶解症(Toxic Epidermal Necrosis) 18例之確認報告，其發生率被定義為罕見(rare)。

按照目前的臨床作業，癲癇患者必須以逐漸減低劑量的方式停用ZONEGRAN[®]，以減低戒斷引發癲癇的可能性。輔助情況下使用ZONEGRAN[®]控制住癲癇發作後，戒斷併用之抗癲癇藥物以達成ZONEGRAN[®]單一療法的數據仍不足，因此戒斷併用之抗癲癇藥物必須謹慎。

接受抗癲癇藥物治療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的風險小幅增加。此項分析顯示服用zonisamide 的患者自殺意念(即自殺意念與行為)發生率是0.4%，而服用安慰劑的患者是0.2%。

表1顯示所有接受評估的AEDs 用於各種適應症之自殺絕對與相對風險，包括zonisamide的比對數據。

表1：綜合統計分析中抗癲癇藥物用於不同適應症的風險

適應症	每1,000名患者發生事件之安慰劑組患者數	每1,000名患者發生事件之用藥組患者數	相對風險：用藥組事件發生率/安慰劑組事件發生率	風險差異：每1,000名患者用藥增加事件發生之患者數
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
合計	2.4	4.3	1.8	1.9
Zonisamide	2.0	4.0	2.0	2.0

於癲癇臨床試驗中，自殺意念或行為的相對風險高於精神病或其他疾病之臨床試驗，但就癲癇與精神病之適應症來說，絕對風險差異類似。

這種風險的機制不明，現有的資料不排除ZONEGRAN[®]會增加自殺風險的可能性。

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。

ZONEGRAN[®]是benzoxazole衍生物，含有磺胺基(sulphonamide)。與含磺胺基的藥物有關之嚴重免疫不良反應包括皮

疹、過敏反應及重大血液障礙，包括再生不良性貧血。

曾經有顆粒性白血球缺乏、血小板減少、白血球減少、再生不良性貧血、全血球減少及白血球增生之病例報告。沒有足夠資料以評估劑量和治療持續時間與這些事件之間的關係(如果有關的話)。

腎結石曾經發生在接受ZONEGRAN[®]治療的患者。有腎結石危險因子之患者，包括曾經形成結石、有腎結石的家族史及高尿酸血症，應慎用ZONEGRAN[®]。此種患者形成腎結石及相關症狀與徵候如腎絞痛、腎臟痛或腰部疼痛的風險可能增加。此外，使用其他與腎結石形成有關之藥物的患者，腎結石的風險也可能增加。增加液體攝取及尿液排出有助於減少結石形成的風險，特別是有促發危險因子的人。

高氯血性代謝性酸中毒(hyperchloremic, non-anion gap, metabolic acidosis，即血清中重碳酸鹽濃度低於正常參考範圍，而無慢性呼吸性鹼中毒)與ZONEGRAN[®]治療有關。此種代謝性酸中毒是由於zonisamide對碳酸脫水酶(carbonic anhydrase)的抑制作用導致腎臟流失重碳酸鹽所引起。此種電解質不平衡的現象曾在使用ZONEGRAN[®]之安慰劑對照試驗和上市後使用期間觀察到。一般而言，zonisamide引起的代謝性酸中毒發生在治療初期，然而此種病例也可能在治療期的任何時間發生。重碳酸鹽濃度減低通常是輕度至中度(成人每日300 mg劑量平均降低約3.5 mEq/L)，鮮少患者經歷到更嚴重的降低。促發酸中毒的狀況或治療(例如腎臟病、嚴重呼吸吸疾患、癲癇重積狀態、腹瀉、手術、生酮飲食(ketogenic diet)、或藥物)與zonisamide降低重碳酸鹽濃度的影響可能有加成作用。

Zonisamide引起代謝性酸中毒的風險在較年輕的患者身上較為常見且嚴重。

若觀察到代謝性酸中毒的徵候、症狀或疑似代謝性酸中毒或有酸中毒風險者，建議測量血清中重碳酸鹽濃度。倘若發生或持續有代謝性酸中毒，應考慮減低劑量或停用ZONEGRAN[®](以漸進方式停藥)，因為可能發生骨質缺乏(osteopenia)。儘管有持續性酸中毒，倘若決定繼續使用ZONEGRAN[®]，則應考慮鹼治療(alkali treatment)。

ZONEGRAN[®]須謹慎使用於併用其他carbonic anhydrase inhibitor類的藥物如topiramate，因為沒有足夠資料排除藥物之交互作用。

曾經有排汗減少與體溫升高的病例報告，主要是小兒科患者。有些病例被診斷為中暑，需要住院治療。大多數報告發生於溫暖的氣候。必須警告患者或照顧者注意補充水分，並且避免暴露於高溫環境下。當ZONEGRAN[®]與其他促使患者發生熱相關異常之藥物併用時應謹慎，包括碳酸脫水酶抑制劑及具有抗膽鹼活性的藥物。

服用ZONEGRAN[®]的患者若有胰臟炎的徵候與症狀，應監測其胰臟脂酶和澱粉酶濃度。若很明顯為胰臟炎，又沒有其他明顯原因，則建議停藥並給予適當的治療。

服用ZONEGRAN[®]的患者若發生嚴重肌肉疼痛及/或無力，不論有沒有發燒，都應評估肌肉損傷標記，包括血清肌酸磷酸激酶(CPK)與丁醛縮酶(aldolase)濃度。如果濃度升高而無其他明顯原因(例如外傷、癲癇大發作等)，則應考慮停藥，並給予適當的治療。

有生育能力的婦女於接受ZONEGRAN[®]治療期間直到停藥後一個月必須使用適當的避孕方法(參閱4.6節)。使用ZONEGRAN[®]治療患者時，醫師必須設法確保患者採用適當的避孕方法，並根據患者個別臨床狀況評估口服避孕藥或口服避孕藥成分之劑量是否適當，以作出臨床判斷。

臨床試驗中，體重少於40公斤的患者資料有限。因此，治療時應謹慎。

4.5 藥物交互作用與其他形式的交互作用

ZONEGRAN[®]對細胞色素P450(CYP450)酵素之影響

使用人類肝臟微粒體之體外試驗顯示，當zonisamide的濃度約為臨床上未結合態血清濃度2倍或2倍以上時，對細胞色素P450異型酵素1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1或3A4沒有或少有(<25%)抑制作用。因此預期ZONEGRAN[®]不會影響其他經由細胞色素P450介導機制代謝之藥物的藥動學，如經體內試驗證實之carbamazepine、phenytoin、ethinylestradiol和desipramine。

ZONEGRAN[®]影響其他藥物的可能性

抗癲癇藥

於癲癇患者穩定狀態投與ZONEGRAN[®]，對carbamazepine、lamotrigine、phenytoin或sodium valproate的藥動學無臨床上相關的影響。

口服避孕藥

以健康受試者為對象進行之臨床試驗，穩定狀態投與ZONEGRAN[®]不會影響複方口服避孕藥中ethinylestradiol或norethisterone的血清濃度。

P-gp受質

體外試驗顯示zonisamide為P-gp(MDR1)之弱效抑制劑，IC₅₀是267 μmol/l，理論上zonisamide可能會影響為P-gp受質之藥物的藥動學。對於正在接受為P-gp受質之藥物(如digoxin、quinidine)治療的患者，開始或停止zonisamide治療或改變zonisamide的劑量時應謹慎。

影響ZONEGRAN[®]的潛在藥物交互作用

於臨床試驗中，同時投與lamotrigine對zonisamide的藥動學沒有明顯的影響。ZONEGRAN[®]與其他可能會導致尿路結石之藥物併用可能會增加腎結石形成的風險，應避免與此類藥物併用。

Zonisamide有一部分被CYP3A4(還原裂解)代謝，亦會被N-乙酰轉移酶(N-acetyl-transferase)代謝，以及與葡萄糖醛酸(glucuronic acid)行接合反應，所以能誘導或抑制這些酵素之物質可能會影響zonisamide的藥動學：

- 酵素誘導：正在接受CYP3A4誘導劑，如phenytoin、carbamazepine及phenobarbitone治療的癲癇患者，其zonisamide的血中濃度較低。將ZONEGRAN[®]加入既有治療時，這些效應未必具有臨床意義；然而併用之CYP3A4誘導性抗癲癇藥或其他藥物若被停用、調整劑量或新增，zonisamide的濃度也許會改

變，因此可能需要調整ZONEGRAN®的劑量。Rifampicin是強效CYP3A4誘導劑。如需同時投藥，應密切監測患者，並視需要調整ZONEGRAN®及其他CYP3A4受質之劑量。

- CYP3A4抑制：根據臨床數據，已知的特異或非特異性CYP3A4抑制劑似乎對ZONEGRAN®的藥動學暴露量參數無臨床上顯著的影響。於健康受試者中，穩定狀態投與ketoconazole (400 mg/天)或cimetidine (1,200 mg/天)對zonisamide單次劑量之藥動學無臨床上顯著的影響；因此與已知的CYP3A4抑制劑併用時，無須調整ZONEGRAN®的劑量。

4.6 懷孕與授乳

懷孕期間不得使用ZONEGRAN®，除非明顯需要且惟有潛在效益大於對胎兒的潛在危險時，方可於懷孕期間使用。對於計畫懷孕的患者，必須審視抗癲癇治療的需求。如果投與ZONEGRAN®，應謹慎監測。

應告知有生育能力的婦女於接受ZONEGRAN®治療期間直到停藥後一個月須避孕。

應告知有生育能力的婦女接受ZONEGRAN®治療對胎兒的潛在影響，並在開始治療前與患者討論風險與效益。使用抗癲癇治療的母親後代會有增加2至3個出生缺陷的風險。最常被報告的是唇裂、心血管畸形以及神經管缺陷。多種抗癲癇藥物治療比單一藥物治療可能有較高的風險。不可突然停止抗癲癇藥物治療，因為可能造成劇烈發作而導致對母親及小孩產生嚴重的後果。

關於孕婦使用ZONEGRAN®並未有足夠的數據。動物試驗顯示有生殖毒性(參閱5.3節)。

Zonisamide會分泌到人類乳汁中，乳汁中的濃度與母體血漿濃度近似。必須決定停止授乳或停止/避免ZONEGRAN®治療。由於zonisamide會長期滯留在體內，必須等到完成ZONEGRAN®治療後一個月方可重新開始授乳。

4.7 對駕駛與操作機器能力之影響

有些患者可能會感到昏昏欲睡或難以集中注意力，特別是在治療初期或增加劑量後。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

已有超過1,200人於臨床試驗中使用ZONEGRAN®，其中400多人接受ZONEGRAN®至少一年。此外，1989年後在日本及2000年後在美國，已有廣泛使用zonisamide的經驗。在輔助治療之對照性臨床試驗中最常見的不良反應是嗜睡、頭暈及厭食。從臨床試驗和上市後監視得到之ZONEGRAN®相關不良反應列於下表*。發生率依照下列定義分類：

- 很常見 ≥1/10
- 常見 ≥1/100 <1/10
- 少見 ≥1/1,000 <1/100
- 罕見 ≥1/10,000 <1/1,000
- 非常罕見 <1/10,000 包括零星的報告

器官系統分類 (MedDRA 譯碼)	很常見	常見	少見	非常罕見
感染和寄生蟲感染			肺炎 尿道感染	
血液及淋巴系統異常		瘀斑		顆粒性白血球缺乏 再生不良性貧血 白血球增加 白血球減少 淋巴病變 全血性貧血 血小板減少
免疫系統異常		過敏反應		藥物引發之過敏 藥物疹併嗜伊紅血球增加及系統性症狀
代謝及營養方面異常	厭食		血鉀低下	代謝性酸中毒 腎小管酸中毒
精神方面異常	激動 易怒 混淆狀態 憂鬱	情緒不穩定 焦慮 失眠 精神性疾患	發怒 攻擊行為 自殺意念 企圖自殺	幻覺
神經系統異常	運動失調 頭暈 記憶力減退 嗜睡	智能遲鈍 注意力障礙 眼球震顫 感覺異常 語言障礙 震顫	痙攣	失憶 昏迷 大發作 肌無力症候群 抗精神藥物惡性症候群 (Neuroleptic malignant Syndrome) 癲癇重積狀態
眼睛視力方面異常	複視			
呼吸道、胸部、橫膈異常				呼吸困難 肺炎 呼吸系統異常
胃腸消化系統異常		腹痛 便秘 腹瀉 消化不良 噁心	嘔吐	胰臟炎
肝膽系統異常			膽囊炎 膽石症	肝細胞損傷
皮膚及皮下組織異常		皮疹 搔癢症		缺汗症 多形性紅斑 史蒂文生氏-強生症候群 毒性表皮溶解症
骨骼肌肉和結締組織異常				橫紋肌溶解
腎臟及泌尿系統異常		腎結石	尿路結石	腎水腫 腎衰竭 尿液異常
全身性的障礙及投藥部位狀況		倦怠 類流感 體溫過高 周邊水腫		
臨床檢查	重碳酸鹽濃度降低	體重減輕		血中肌酸磷酸激酶升高 血中肌酸酐升高 血中尿素升高 肝功能檢查異常
損傷、中毒和因醫療處置造成的併發症				中暑

此外，曾有投與ZONEGRAN®後癲癇猝死(Sudden Unexpected Death in Epilepsy Patients, SUDEP)之病例。

特殊族群之額外資訊

95位老年人之綜合分析(pooled analysis)安全性資料顯示，

周邊水腫及搔癢症之報告頻率較成人族群高。

上市後資料顯示65歲或以上之患者較一般族群對於下列事件有較高的報告頻率：史蒂文生氏-強生症候群及藥物引發之過敏。

4.9 過量

有成人與小兒患者意外或蓄意服藥過量之病例。有些過量病例沒有症狀，特別是迅速催吐或洗胃者。在其他病例，服藥過量之後會出現症狀，例如嗜睡、噁心、胃炎、眼球震顫、肌陣攣、昏迷、心搏徐緩、腎功能減退、低血壓及呼吸抑制。有一名患者服用過量的ZONEGRAN®和clonazepam後約31小時測得非常高之zonisamide血漿濃度(100.1 µg/mL)，這名患者昏迷不醒且有呼吸抑制症狀，但五天後患者清醒，且無後遺症。

治療

ZONEGRAN®過量沒有特定解毒劑。如疑似服藥過量，可藉由催吐或洗胃以排空胃部，同時注意保護呼吸道。需要一般支持性照護，包括頻繁的監測生命徵象與密切的觀察。Zonisamide之半衰期很長，所以它的作用可能會持續。雖未對過量之治療進行正式研究，然而血液透析可使腎功能減退的患者血漿中之zonisamide濃度降低，如果臨床上需要，可被視為過量時的治療。

5. 藥理學性質

Zonisamide是苯并異噁唑(benzisoxazole)衍生物，為一抗癲癇藥物，在體外具有微弱的碳酸脫水酶抑制活性。它的化學結構與其他抗癲癇劑不相似。

5.1 藥效學性質

ZONEGRAN®的療效曾在4個長達24週，每天投藥一次或二次之雙盲安慰劑對照試驗被證實。這些研究顯示，局部發作頻率減少之中位數與ZONEGRAN®的劑量相關，每天300-500 mg的劑量具有持續的療效。

以幾種誘發性或先天性癲癇發作之動物為對象，用各種形態評估zonisamide的抗癲癇活性，於這些實驗形態都證明zonisamide廣泛的抗癲癇活性。Zonisamide防止最大電擊休克發作(maximal electroshock seizures)，並限制癲癇發作的傳遞，包括從皮質傳遞到皮質下的構造，以及抑制癲癇病灶活性。不同於phenytoin和carbamazepine，zonisamide優先作用在起源於大腦皮質的癲癇發作。

Zonisamide抗癲癇作用的確實機制尚未完全明瞭，但似乎作用在電壓敏感性鈉離子和鈣離子通道，進而中止神經元的同步放電，減少癲癇發作放電的傳遞，中止後續的癲癇活性。Zonisamide對GABA介導之神經元抑制作用也有調節效應。

5.2 藥動學性質

吸收

Zonisamide口服後幾乎完全吸收，一般在給藥後2-5小時內達到最高血清或血漿濃度。首渡代謝(first pass metabolism)之影響被認為微不足道。絕對生物體可用率估計約100%。口服生物體可用率不受食物影響，雖然最高血漿與血清濃度可能會延後達到。投與100-800 mg劑量範圍內之單次劑量後，及投與每天100-400 mg劑量範圍內之多次劑量後，zonisamide的AUC和C_{max}值之增加幾乎呈線性。穩定狀態在13天內達到。Zonisamide與紅血球可能和之結合作用可能會影響穩定狀態的濃度，使相對於單次給藥蓄積之程度些微高出預估。

分佈

Zonisamide約有40-50%與人類血漿蛋白結合，體外試驗顯示不同抗癲癇藥物存在時(如phenytoin、phenobarbitone、carbamazepine及sodium valproate)，其蛋白質結合率不受影響。Zonisamide之成人擬似分佈體積約1.1-1.7 l/kg，顯示其廣泛分佈到組織中。紅血球/血漿比值於低濃度時大約是15，於較高濃度時大約是3。

代謝

Zonisamide主要經由原藥benzisoxazole環被CYP3A4還原裂解而形成2-sulphamoylacetophenol (SMAP)，以及N-乙酰化進行代謝。原藥和SMAP尚能與葡萄糖醛酸結合。這種代謝產物血漿裡檢測不到，沒有抗癲癇活性。Zonisamide不會誘發本身的代謝。

排除

口服投與後，zonisamide之穩定狀態擬似清除率約0.70 l/h，無CYP3A4誘導劑存在時未相排除半衰期約60小時。排除半衰期與劑量無關，也不受重複投藥之影響。血清或血漿濃度於給藥間隔的波動很小(<30%)。Zonisamide的代謝產物和原藥主要經由尿液排除。原型zonisamide的腎清除率相對較低(約3.5 ml/min)，約有15-30%的劑量以原型排除。

特殊族群

於腎功能不全之受試者，zonisamide單次劑量的腎清除率與肌酸酐清除率呈正相關。於肌酸酐清除率< 20 ml/min之受試者，zonisamide的AUC增加35%(參閱4.2節)。

於肝功能不全之患者：Zonisamide的藥動學尚未以肝功能不全的患者進行適當的研究。

老年人：Zonisamide的藥動學於年輕人(21-40歲)和老年人(65-75歲)並無臨床上顯著的差異。

青少年：無小於18歲孩童或青少年使用zonisamide之藥物動力學資料。

5.3 臨床前安全資料

以狗為對象，在zonisamide暴露量與臨床用量相似時，觀察到肝臟變化之現象(肝臟擴大，變成深棕色，輕度肝細胞擴大伴隨細胞質裡有同心板層體(concentric lamellar bodies)及細胞質內空泡化(cytoplasmic vacuolation)與代謝增加有關。於臨床試驗則並未發現。Zonisamide沒有基因毒性，也沒有致癌性。於動物器官形成期間投與zonisamide，當zonisamide劑量和母體血漿濃度等於或低於人類治療濃度時，對小鼠、大鼠和狗有致畸性，對猴子有胚胎致死性。

6. 藥劑學性質

6.1 賦形劑

Lactose, low substituted hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose, microcrystalline cellulose, magnesium stearate, light anhydrous silicic acid, hydroxypropylmethylcellulose, titanium oxide, macrogol 6000, Talc.

6.2 配伍禁忌

目前無已知的配伍禁忌。

6.3 架貯期

三年。

6.4 貯存上注意事項

30°C以下儲存。

6.5 包裝容器

2~1,000錠鋁箔盒裝。

6.6 使用與處理說明

無特殊要求。



衛采製藥股份有限公司
藥商：台北市長安東路一段18號9樓
製造廠：台南市官田區二鎮里工業西路54號

製訂版本日期：Sep. 29, 2010

依據Zonisamide-CCDS-04 & 不良反應表格依SmPC (March 30, 2012)