

肌肉骨骼、結締組織及骨骼的問題

長期接受 oxcarbazepine 治療的病患曾有骨礦物質密度降低、骨質減少、骨質疏鬆及骨折等通報。目前 oxcarbazepine 影響骨代謝的機制尚未明確。

交互作用(依文獻記載)

酵素抑制

Oxcarbazepine 曾以人體肝臟微粒體，評估其抑制負責其它藥物代謝作用之細胞色素 P450 的能力。結果顯示 oxcarbazepine 及其具藥理活性的代謝物(單氫氧根的衍生物，MHD) 會抑制 CYP2C19 的作用。因此，當高劑量 oxcarbazepine 與經由 CYP2C19 代謝的藥品 (例如 phenobarbital、phenytoin，請見下列例子) 併用時，可能會引起藥物交互作用。某些患者同時使用 oxcarbazepine 與經由 CYP2C19 代謝的藥品時，必須減少後者的劑量。在人體肝臟的微粒體中，oxcarbazepine 及 MHD 對以下的酵素只有極少或甚至沒有影響：CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1、CYP4A9 及 CYP4A11。

酵素誘導

在體外及體內試驗中，oxcarbazepine 及 MHD 會誘導與 dihydropyridine calcium 拮抗劑、口服避孕藥及其他抗癲癇藥品 (例如 carbamazepine) 有關的細胞色素 CYP3A4 及 CYP3A5 的作用，將導致這些併用藥品的血中濃度降低 (請見下列的例子)。其他主要經由 CYP3A4 及 CYP3A5 代謝的藥品亦可觀察到血漿濃度降低的現象，例如免疫抑制劑 (如 ciclosporin)。

在體外試驗中，oxcarbazepine 和 MHD 是 UDP-glucuronyl 轉化酶的微弱誘導物；因此，在體內，不太可能影響那些主要藉由 UDP-glucuronyl 轉化酶，代謝成結合物排出體外的藥品 (例如 valproic acid, lamotrigine)。即使 oxcarbazepine 及 MHD 只具微弱的誘導作用，但也必須增加那些經 CYP3A4 代謝或與 UDPGT 形成結合物的併用藥品之劑量。如果欲停用 oxcarbazepine 治療，其合併使用藥物的劑量亦應同時降低。

以人體肝臟細胞所進行的誘導試驗，證實 oxcarbazepine 及 MHD 對於 2B 及 3A4CYP 的同族酵素，是一微弱的誘導物。Oxcarbazepine 及 MHD 對其他 CYP 同族酵素的誘導能力則未知。

抗癲癇藥品

臨床試驗曾評估 oxcarbazepine 與其他抗癲癇藥品 (AEDs) 之間의 交互作用。這些交互作用對平均曲線下面積 (AUCs) 及最低血中濃度(Cmin)的影響如表 2：

表 2 抗癲癇藥品與 oxcarbazepine 之交互作用的摘要：

同時使用的抗癲癇藥品 併用藥品	Oxcarbazepine 對其他抗癲癇藥品濃度的影響濃度	抗癲癇藥品對 MHD 濃度的影響濃度
Carbamazepine	減少 0-22%	減少 40%
Clobazam	無研究	無影響
Felbamate	無研究	無影響
Phenobarbital	增加 14-15%	減少 30-31%
Phenytoin	增加 0-40%	減少 29-35%
Valproic acid	無影響	減少 0-18%
Lamotrigine	無影響	無影響

體內試驗中，當 oxcarbazepine 之劑量超過每天 1200 毫克時，phenytoin 的血中濃度會增加高達 40%。因此，當併用治療使用 oxcarbazepine 之劑量超過 1200 毫克 / 天時，必須減少 phenytoin 的劑量(見“用法用量”)。然而 phenobarbital 與 oxcarbazepine 同時用藥時，phenobarbital 的血中濃度會稍微增加 15%。細胞色素 P450 酵素的強力誘導物 (例如：carbamazepine, phenytoin 及 phenobarbital)，被證實可以減少 MHD 的血中濃度約 29-40%，於 oxcarbazepine 並無發現有自發性誘導之情形。

荷爾蒙類避孕藥

Oxcarbazepine 已被證實會影響某一種口服避孕藥中的兩種成份：ethinylestradiol(EE)及 levonorgestrel(LNG)。EE 及 LNG 的平均曲線下面積各減少 48-52%及 32-52%。至於 oxcarbazepine 與其它口服或植入式避孕藥物之間的影响則尚未被研究。因此，同時使用 oxcarbazepine 及荷爾蒙類避孕藥，可能會使這些避孕藥失效 (請見“警語及注意事項”和“育齡婦女、懷孕、哺乳及生育力”)

鈣離子拮抗劑

當重複同時給予 oxcarbazepine、felodipine 的曲線下面積值 (AUC)會降低 28%；然而，其血中濃度仍在建議的治療範圍內。

另一方面，verapamil 會降低 20% MHD 的血中濃度，但不具臨床上的相關性。

其他藥物交互作用

Cimetidine、erythromycin 及 dextropropoxyphene 不影響 MHD 的藥物動力學，而 viloxazine 稍微地改變 MHD 的血中濃度(重複合併給藥後大約增加 10%)。此外，試驗結果顯示 warfarin 與單一劑量或重複劑量的 oxcarbazepine 並無交互作用。

懷孕、哺乳、具生育力的男性和女性(依文獻記載)

懷孕

風險摘要

已知癲癇症母親的後代較容易出現發育的問題，包括畸形。少數的報告指出，懷孕期間使用 oxcarbazepine 可能會導致嚴重的生育缺陷。Oxcarbazepine 治療中最常觀察到的先天性畸形為心室中膈缺損、房室間隔缺損、唇顎裂、唐氏症、髖關節發育不良(單側及雙側均有)、結節性硬化症及先天性耳朵畸形。

根據北美洲懷孕登錄資料庫的資料，在懷孕期的首三個月間暴露於 oxcarbazepine 單一治療的懷孕婦女中，嬰兒出生後12週內診斷出重大先天性畸形(定義為需要手術、醫學治療或整型的構造性異常)的比例為2.0%(95%信賴區間[CI]: 0.6至5.1%)。與未暴露於任何抗癲癇藥物的懷孕婦女進行比較時，使用oxcarbazepine的懷孕女性中出現先天性畸形的相對風險(RR)為 1.6，95% CI：0.46至 5.7。

臨床考量

下列資料應列入考慮：

- 如果婦女使用 oxcarbazepine 時發現懷孕，計畫懷孕，或懷孕期間必須開始使用 oxcarbazepine 時，必須謹慎評估藥品治療的可能利益是否大於胎兒畸形的危險性，尤以懷孕初期的前三個月為最重要。

- 應該給予最小的有效劑量。
 - 對於生育年齡的婦女，oxcarbazepine 應儘可能採取單獨治療的方式來給藥。
 - 患者應向醫師諮詢使用 oxcarbazepine 可能引起增加畸胎的可能性，及提供其進行產前篩檢的機會。
 - 若疾病的惡化會傷害到母親及胎兒時，懷孕期間，則不應中止有效的抗癲癇治療。
- 監測及預防**
- 抗癲癇藥品可能會引起葉酸不足，造成不正常的胎兒。因此，應建議婦女懷孕前及懷孕期間要使用葉酸補充劑。
- 由於懷孕期間生理性的變化，oxcarbazepine 的活性代謝物 10-monohydroxy 衍生物(MHD) 的血漿濃度會在懷孕期間逐漸降低，建議懷孕期間接受 oxcarbazepine 治療的婦女，應小心監測臨床的反應，並應考慮監測 MHD 的血漿濃度，以確保在整個懷孕期間能持續有效控制癲癇的發作 (請見“用法用量”和“臨床藥理學”)，也可能要考慮監測產後 MHD 的血漿濃度，尤其是在懷孕期間有增加治療劑量的情況。

新生兒

亦有報告指出，抗癲癇藥品可能會令新生兒產生出血異常的現象，因此亦應警告孕婦在懷孕的最後數週，甚至對於新生兒，均應補充維他命 K1 作為預防的方法。

Oxcarbazepine 及其活性代謝物 (MHD)會通過胎盤，故孕婦及其新生兒的 MHD 血中濃度類似。

動物試驗

在嚙齒動物及兔子中進行的標準生殖毒性研究中，在造成母體毒性的劑量下，會使胚胎-胎兒死亡的發生率增加，並且/或延遲出生前及/或出生後胎兒或嬰兒的生長。在八項以 oxcarbazepine 或 MHD進行的胚胎-胎兒毒性研究中，有一項研究發現在造成母體毒性的劑量下，大鼠胎兒畸形的發生率增加(見“懷孕、哺乳、具生育力的男性和女性”)。所有動物試驗得到的整體佐證顯示在人體相關劑量下 oxcarbazepine 具有輕微的致畸胎可能性。然而，動物試驗不足以排除 oxcarbazepine 的致畸胎影響。

哺乳期間使用

風險摘要

Oxcarbazepine 及其活性代謝物 (MHD)會分泌至人體的乳汁中。Oxcarbazepine 及MHD兩者在乳汁及血漿中的濃度比為 0.5，新生兒經此途徑攝入 Oxcarbazepine 後所受到的影響仍未知；因此，Oxcarbazepine不應於哺乳期間使用。

具生育力的男性和女性

避孕

應指示育齡婦女於Oxcarbazepine 治療期間使用高度有效的避孕措施(以非荷爾蒙性避孕法為佳；例如：子宮內植入物)。Oxcarbazepine可能會使含 ethinylestradiol(EE)及 levonorgestrel (LNG)的口服避孕藥失效 (請見“警語及注意事項”和“交互作用”)。

生育力

目前並無關於生殖力的人體資料。

在大鼠中，在 oxcarbazepine 或 MHD 分別高達 150 及 450mg/kg/day 的口服劑量下，雄鼠及雌鼠的生殖力均未受影響。然而，在最高劑量的 MHD 下在雌性動物中觀察到發情週期錯亂及黃體數、著床及活胚胎數減少的情況。

過量(依文獻記載)

曾有過量的獨立個案報告，其中使用最高的劑量為 48,000 毫克。

徵兆與症狀

電解質和體液平衡狀況：低鈉血症

眼睛視力方面的異常：複視、瞳孔縮小、視力模糊

胃腸消化系統的異常：噁心、嘔吐、運動過度

全身性的障礙和投藥部位狀況：疲勞

檢查：呼吸頻率抑鬱症、QT 間期延長

神經系統異常：困倦和嗜睡、頭暈、運動失調、眼球震顫、震顫、協調障礙(協調異常)、抽搐、頭痛、昏迷、失去意識、運動障礙

精神方面異常：侵略、情緒激動、精神混亂的狀態

血管的異常：低血壓

呼吸道、胸部和縱膈發生異常：呼吸困難

目前沒有特定的解藥，只能採取適當的症狀及支持性療法，亦可以考慮採用洗胃及 / 或給予活性碳來排出此藥品或減弱此藥品的作用。

臨床藥理學(依文獻記載)

作用機轉

Oxcarbazepine 的藥理作用主要是靠 oxcarbazepine 的代謝物 MHD 來發揮 (請見“藥物動力學-生物轉化作用/代謝”部份)。oxcarbazepine 及 MHD 的作用機轉被推測為阻斷電壓敏感的鈉管道，而穩定高度興奮的神經膜，抑制重複的神經元激活作用及減弱突觸衝動的作用。此外，鉀離子傳導增加及高電壓活化的鈣電路之調節作用，亦可能與這些成份的抗痙攣效果有關；並無發現與腦部神經元傳導物質或調節接受器部位之間明顯的交互作用。

藥效率

Oxcarbazepine 及其活性代謝物 (MHD)，對動物而言是強力且有效的抗痙攣劑。這些成份保護嚙齒動物免於全身性的僵直-陣孿及減輕陣孿性發作，亦可停止或減少載有鋁植入片的恆河猴產生慢性再發性部份發作的頻率。當小老鼠與大老鼠每天以 oxcarbazepine 或 MHD 各治療 5 天或 4 週後，沒有發現對僵直-陣孿性發作有抗藥性 (即減少抗痙攣的作用) 的情形。

藥物動力學(依文獻記載)

吸收

口服 oxcarbazepine 錠劑之後，其主成份 oxcarbazepine 完全被吸收，且大量地代謝成其藥理活性代謝物 (10-mono-hydroxy derivative, MHD)。

健康受試者在空腹時口服單一劑量 600 毫克的 oxcarbazepine 錠劑後，其 MHD 的平均最高血中濃度(Cmax)為 34 微莫耳/公升(micromol/L)，而到達最高血中濃度時間(tmax)的中位數為 4.5 小時。

由於單一劑量及穩定狀態下 MHD 之 Cmax 及 AUC 的幾何平均比值(90%信賴區間)均落在 0.85 至 1.06 的範圍內，因此 oxcarbazepine 錠劑及口服液劑型具身體相等性。在人體質量平衡 (mass balance) 的研究中，血漿中全部的放射活性只有 2%來自原型的 oxcarbazepine，約 70%是來自 MHD，剩餘的部份則歸為會被迅速排出體外的次要代謝物。

食物不影響 oxcarbazepine 的吸收速率及吸收量；因此，oxcarbazepine 可以與食物一起服用或單獨服用(見“用法用量”)。

分佈

MHD 的分佈體積為 49 公升。

大約40%的MHD與血清蛋白質結合一起，尤其以白蛋白為最多，其結合作用與血清中

治療範圍的濃度無關。Oxcarbazepine 與 MHD 不會與 alpha-1-acid 蛋白結合。

生物轉化作用/代謝

Oxcarbazepine 可被肝臟中細胞體酵素迅速代謝為 MHD，它是 oxcarbazepine 之藥理作用的主要成份。MHD 進一步藉由與 glucuronic acid 產生結合作用而代謝，少量 (劑量的 4%) 被氧化成無藥理活性的代謝物 (10,11-dihydroxy derivative, DHD)。

排泄作用

Oxcarbazepine 大多以代謝產物的方式由腎臟排出體外；約 95%以上的劑量出現於尿液中，而小於 1%的劑量為原型的 oxcarbazepine。低於4%的劑量藉由糞便排除。大約 80% 的劑量係以 MHD 的 glucuronides (49%) 或以原型 MHD (27%) 排泄於尿液中；不具活性的 DHD 大約佔 3%，而 13%的劑量以 oxcarbazepine 結合物方式排除。

Oxcarbazepine 迅速地由血漿中排除，其半衰期介於 1.3 及 2.3 小時之間；相對地，MHD 的血漿中平均半衰期為 9.3±1.8 小時。

線性/非線性

當 oxcarbazepine 以每天二次給藥時，患者的 MHD 血中濃度在 2-3 天內可以達到穩定狀態。在穩定狀態時，MHD 的藥物動力學為線性關係，且在每天 300 毫克至 2400 毫克的劑量範圍內，與劑量呈等比例的關係。

特殊族群

肝功能損害

於健康受試者與肝功能損害者單次口服 900 毫克 oxcarbazepine，以評估兩組 oxcarbazepine 與 MHD 的藥物動力學及代謝作用；結果發現輕度至中度肝功能損害患者使用 oxcarbazepine 並不影響 oxcarbazepine 與 MHD 的藥物動力學。然而，oxcarbazepine 尚未以嚴重肝功能損害的患者研究過。

腎功能損害

MHD 於腎臟的清除與肌氨酸酐的清除係呈線性的關係。當患有腎功能損害患者 (肌氨酸酐廓清率小於 30 毫升/分鐘)，使用單次劑量 300 毫克的 oxcarbazepine 治療，其 MHD 的排除半衰期延長至 19 小時，且其曲線下面積 (AUC) 亦增加了 2 倍，兒童

經過體重調整的 MHD 清除率，會隨著年齡和體重的增加而減少，並逐漸接近成人的 MHD 清除率。1 個月大至 4 歲以下兒童之經過體重調整的平均 MHD 清除率，比成人高 93%。所以，當這些孩子以相似的經重量調整之劑量治療時，其 MHD 暴露量預估大約是成人的二分之一。4 到 12 歲兒童之經過體重調整的平均 MHD 清除率，比成人高 43%。所以，當這些孩子以相似的經重量調整劑量治療時，其 MHD 暴露量預估大約是成人的三分之二。當體重增加，可預期 13 歲以上的患者之經過體重調整的 MHD 清除率，可達到成人的 MHD 清除率。

孕婦

因懷孕期間生理性的變化，MHD 的血漿濃度會在懷孕期間逐漸降低(見“用法用量”和“懷孕、哺乳、具生育力的男性和女性”)。

老年人

老年健康自願受試者 (60-82 歲) 在使用單次劑量 300 毫克及重複劑量 (600 毫克/每天) 的 oxcarbazepine 治療，其血漿中 MHD 的最高血漿濃度及曲線下面積比年輕健康受試者 (18-32 歲) 高 30-60%。比較結果顯示，兩組肌氨酸酐清除率的差異與年齡有關。對於老年人的劑量不須調整，因為建議劑量上已作個別的調整。

性別

不論是兒童、成人或老年人的研究，oxcarbazepine 的藥物動力學並未顯示有性別差異。

臨床試驗(依文獻記載)

共有 10 個雙盲性的對照試驗，以局部發作的患者為試驗對象，包括了單純型、複雜型發作及部份發作，但後來續發展成為全身性發作之患者，其中 2 個試驗為採用附加治療的方式，而另外 8 個試驗則採用單獨療法。所有的比較性試驗都包括了全身性僵直-陣孿性發作的病人。在其中兩個劑量控制的單獨療法取代性試驗 (以 oxcarbazepine 取代原來包括 carbamazepine、gabapentin、lamotrigine、phenytoin 及 valproate 的合併抗癲癇藥品)，均顯示 oxcarbazepine 良好的治療效果。另外二個試驗以兒童為試驗對象 (3 至 17 歲)，一個採用附加療法，並與安慰劑作比較，另一個採單獨療法，與 phenytoin 作比較。介於 600 毫克/天與 2400 毫克/天之間的劑量，均能顯示 oxcarbazepine 的藥效，其療效的主要評估項目包括在附加治療的試驗中，與基值比較發作頻率改變的平均值或百分比，或單獨治療試驗中達到之前定義過完成試驗的標準時間，或符合完成試驗標準患者的百分比。

在一項採用輔助療法、評估者盲性的試驗中，以一至二種同時使用之抗癲癇醫藥產品卻無法完全控制局部癲癇發作的兒童(1 個月大至 4 歲以下)為研究對象，比較二種 oxcarbazepine 劑量的效果。主要的藥效測量方法，是比較二組間，在研究期間內之每 24 小時的癲癇發作頻率，與基值的癲癇發作頻率之間的絕對變化。這項比較結果在統計上明顯地偏向 60 毫克/公斤/體重之 oxcarbazepine。在一項採用單獨療法、評估者盲性的試驗中，以使用抗癲癇藥品卻無法完全控制或新發生之局部癲癇發作的兒童(1 個月大到 16 歲)為研究對象，比較二種 oxcarbazepine 劑量的效果。主要的藥效測量方法，是比較二組患者達到退出標準的時間，但其結果並無統計上的顯著差異。這兩個治療組中大多數的患者在研究期間，並未發生任何以同步影像攝錄及腦電波監測而確認之癲癇發作，而且都完成了 5 天的研究，而無人退出。臨床研究證實 oxcarbazepine 與其他第一線的抗癲癇藥品 (例如 valproic acid、phenytoin 及 carbamazepine) 之療效類似，但針對因副作用而停止治療的評估項目上，卻比 phenytoin 有較佳的耐受性 (統計上有顯著的差異)，及較多患者繼續使用 oxcarbazepine 治療。患有部份及全身性僵直-陣孿性發作，且接受 oxcarbazepine 治療的患者，兩組均有類似比例的受試者，在接受 12 個月治療的試驗期間，沒有發生過發作的情形。

非臨床安全資料(依文獻記載)

根據重複劑量毒性、安全藥理學和遺傳毒性等研究結果，臨床前的安全資料並未發現 oxcarbazepine 及其醫藥上具有活性之代謝產物：monohydroxy 衍生物(MHD)對人類有特別的危險。

免疫毒性

小鼠的免疫刺激性測試顯示，MHD(和較小程度的 oxcarbazepine)可能導致延遲發生的過敏。

致突變性

1 項在無代謝活化的情形下針對 5 種細菌株之一進行的體外 Ames 檢測中，oxcarbazepine 使突變頻率增加。在無代謝活化的情況下，在使用中國倉鼠卵巢進行的體外檢驗中，oxcarbazepine 及 MHD 造成較多的染色體畸變日/或多倍體。MHD 在 Ames 檢測中的結果呈陰性，且在使用 V79 中國倉鼠細胞進行的體外檢測中，並未發現 oxcarbazepine 或 MHD 導致突變或造成染色體斷裂。在 1 項使用大鼠骨髓的體內檢驗中，oxcarbazepine 及 MHD 均不會造成染色體斷裂或造成非整倍性影響 (aneugenic effects)(微核形成)。

致癌性

在致癌研究中，發現給藥的動物引發肝臟(大鼠和小鼠)、睪丸和雌性生殖道顆粒細胞(大鼠)的腫瘤。肝臟腫瘤的發生最有可能是由於誘引肝臟微粒體酵素所造成的；這項誘引的作用雖然無法被排除，但是在 oxcarbazepine 治療的患者中是微弱或未發現的。睪丸腫瘤可能是由於黃體激素的濃度增加所致。由於在人體中並未出現這種增加的情形，所以這些腫瘤被認為不具有臨床相關性。在大鼠進行的 MHD 致癌研究中，發現依劑量效應而增加的雌性生殖道(子宮頸和陰道)顆粒細胞腫瘤發生率。發生這些作用的藥物暴露量，與預期的臨床暴露量相當。發生這些腫瘤的機制還未完全釐清，但可能與大鼠中特定的雌二醇濃度升高有關。因此，這些腫瘤的臨床相關性尚不清楚。

賦形劑

Microcrystalline Cellulose 102；Povidone K30；Polyplasdone XL-10；Aerosil 200；Magnesium Stearate；Alcohol 95%；Sepifilm LP770；PEG 6000；Ferric Oxide Yellow；Water Purified

不相容性

未發現。

包裝

4~1000錠 鋁箔盒裝、塑膠瓶裝。

貯存

25°C以下儲存。

勿於超過包裝上標示之“有效期限”後使用。

注意：Oxcarbazepine 應放於兒童無法拿得到或看得到的地方。

製造廠

健亞生物科技股份有限公司
新竹縣湖口鄉中興村19鄰工業一路1號

IT086C2