

除癲達 膜衣錠 300、600 毫克

Trileptal® Film-Coated Tablets 300、600 mg

抗癲癇藥

成份及劑型

主成份：oxcarbazepine

膜衣錠(二面具割痕)含 300mg 或 600mg oxcarbazepine

300 毫克：黃色，橢圓形藥錠，二面具割痕。一面有 TE/TE 的刻痕，另一面有 CG/CG 的刻痕。

600 毫克：淺粉紅色，橢圓形藥錠，二面具割痕。一面有 TF/TF 的刻痕，另一面有 CG/CG 的刻痕。

賦形劑之相關資訊，請參見賦形劑一章。

適應症

成人局部癲癇發作之單一或輔助治療，大於 1 個月孩童癲癇局部發作之輔助治療。

用法及用量

本藥須由醫師處方使用

Trileptal 可適用於單純治療或合併其他抗癲癇藥使用。在單一及輔助治療，使用 Trileptal 皆是以臨床有效劑量開始治療，分兩次劑量給與(見“臨床試驗”)。劑量可依病患臨床反應而增加。若是其他的抗癲癇藥(AEDs)被 Trileptal 取代，開始以 Trileptal 治療時，其他併用藥物(AEDs)的劑量應漸漸減少。輔助治療時，因整體的抗癲癇藥於病患的份量是增加的，因此所併用 AEDs 的劑量應降低且/或緩慢的增加 Trileptal 的劑量(見“交互作用”)。

治療藥物監測

Oxcarbazepine 的治療效果主要透過其活性代謝產物 oxcarbazepine 的 10-單氫氧根衍生物(MHD)產生(見“臨床藥理學”)。

不需要常規地監測 Oxcarbazepine 或 MHD 的血漿濃度。然而，於 Trileptal 治療期間為了排除不遵從性，或在預期 MHD 清除率將有所改變的情況下，可考慮監測 MHD 的血漿濃度，包括：

- 腎功能改變 (見“腎功能損害的劑量”)
- 懷孕 (見“懷孕, 哺乳, 具生育力的男性和女性”)
- 與肝臟酵素誘導性藥物併用時 (見“交互作用”)

如果上述任何情況下適用，可調整 Trileptal 的劑量以維持 MHD 的最高血漿濃度小於 35 mg/L (依據給藥後 2-4 小時所測量的血漿濃度)。

一般目標族群

成人：

單一或輔助治療：

建議起始劑量

Trileptal 開始用量須每天 600mg(8-10 mg/Kg/day)分兩次給藥。

維持劑量

每天劑量 600mg 至 2400 mg 間可提供理想的療效。若臨床上需要，劑量可以採每週最多比起始劑量增加 600 毫克/天的方式，以獲得較佳的臨床反應。

最大建議劑量

於醫療院所控制下，曾有增加至每天 2400mg 的劑量達 48 小時以上。

每日劑量超過 2400 毫克的用法尚未在臨床試驗中測試過。

目前只有非常有限的經驗使用過高達每日 4200 毫克的劑量 (輔助治療)。

特殊族群

兒童：

建議起始劑量

兒童應以每日 8-10 毫克/公斤體重的 Trileptal 開始治療，分兩次投與。

維持劑量

在一項小兒科患者的輔助療法試驗中 (3 到 17 歲)，其目的是達到 46 毫克/公斤/體重之目標每日藥量，每日藥量的中位數為 31 毫克/公斤/體重，其範圍為 6 到 51 毫克/公斤/體重。在一項小兒科患者的輔助療法試驗中 (1 個月大到 4 歲以下)，其目的是達到 60 毫克/公斤/體重之目標每日藥量，56 % 的患者達到了至少 55 毫克/公斤/體重的最終劑量。

最大建議劑量

如果臨床上需要，可以採每週最多比起始劑量增加 10 毫克/公斤/天的劑量。至最大的劑量 60 毫克/公斤/天，以獲得期望的臨床反應(見“臨床藥理學”)。

體重調整的 MHD 清除率對兒童用量的影響

在輔助療法和單獨療法中，以體重標準化之後，MHD(oxcarbazepine 的活性代謝物)的表觀清除率 (L/hr/kg) 隨著年齡減少，因此 1 個月大至 4 歲以下的兒童，所需的 oxcarbazepine 每公斤體重劑量可能是成人的兩倍；4 到 12 歲的兒童，所需的 oxcarbazepine 每公斤體重劑量可能比成人還高出 50 % (參見藥物動力學一節)。

併用誘導酵素之抗癲癇藥對兒童用量的影響

對於 1 個月大至 4 歲以下的兒童而言，會誘導酵素之抗癲癇藥對於其體重標準化之表觀清除率，似乎比更年長的兒童高。對於 1 個月大至 4 歲以下的兒童而言，相較於不會誘導酵素之抗癲癇醫藥產品作為單獨療法或輔助療法，以會誘導酵素之抗癲癇醫藥產品作為輔助療法時，可能需要大約高出 60% 的 oxcarbazepine 每公斤體重劑量。年齡較大的兒童以會誘導酵素之抗癲癇醫藥產品作為單獨療法之治療時，只需要比不會誘導酵素之抗癲癇醫藥產品稍微較高的每公斤體重劑量進行治療即可。

Trileptal 尚未有使用於 1 個月以下兒童的臨床經驗。

老年病患(65 歲以上)

對於老年病患的劑量不須特別的建議，因為治療劑量是依個人調整。建議腎功能損害(肌酐清除率 <30 ml/min)的老年病患調整劑量(見下方“腎功能損害的劑量”中的資訊)。

有低血鈉症風險的病患需要嚴密監測其血鈉濃度(見“警語及注意事項”)。

肝功能損害

輕至中度肝功能損害的病患並不須調整劑量，Trileptal 尚未於嚴重肝功能損害病患進行臨床試驗，因此，給予肝功能嚴重受損的患者服用時，應特別小心。(見“臨床藥理學”和“警語及注意事項”)

腎功能損害

腎功能不全之病患(肌酐清除率低於 30ml/min)，以 Trileptal 治療的初劑量應為一般起始劑量的一半(每天 300mg)，再逐漸增加劑量以達到理想的臨床效果。(見“臨床藥理學”和“警語及注意事項”)

給藥方式

藥錠有刻痕，可以折斷為二半，使患者更易於吞嚥藥錠。無法吞下藥錠或無法以藥錠給予所需劑量的幼兒或其他病患，可以利用 Trileptal 口服液。

Trileptal 口服液及 Trileptal 膜衣錠具生體相等性，可以相同劑量互相替換(見“臨床藥理學”)。

Trileptal 可與食物或不與食物共同服用(見“臨床藥理學”)。

禁忌症

已知對其主成份或 eslicarbazepine 或 Trileptal 的任何其他賦形劑過敏者。

警語及注意事項

過敏

上市後曾接獲的第一級(立即)過敏反應報告包括發疹、搔癢、蕁麻疹、血管水腫及過敏性反應報告。病人在服用第一劑 Trileptal 或之後的劑量，曾有發生過敏性反應及咽喉、舌頭、嘴唇及眼瞼部位血管水腫的案例報告。病人以 Trileptal 治療若發生這些反應時，應停藥並改以其他藥品重新開始治療。對 carbamazepine 類藥品過敏的患者，有大約 25-30 % 的患者，亦可能對 Trileptal 產生過敏反應 (請見“藥物不良反應”)，此點應告知患者。

過敏反應，包括多重器官的過敏反應，亦可能發生在不會對 carbamazepine 類藥品過敏的患者身上。這些過敏反應會影響皮膚、肝臟、血液及淋巴系統或其他器官，可能影響個別單一器官或同時影響所有的器官造成全身性反應 (請見“藥物不良反應”)。一般來說，如果患者產生過敏的症狀及徵候，應該立刻停止 Trileptal 治療。

皮膚反應

使用 Trileptal 而造成的嚴重皮膚病反應，包括史蒂文生氏強生症候群(Stevens-Johnson syndrom)、毒性表皮溶解症(Lyell 症候群)及多形型紅斑的報告非常罕見。有嚴重皮膚病反應的患者需要住院治療，因為這些症狀可能會威脅生命，但很少是致命的。Trileptal 相關的病例發生於兒童和成人。開始發生時間的中位數為 19 天。曾有些獨立的個案報告指出，再度給予患者 Trileptal 時，患者會復發嚴重的皮膚病反應。如果患者使用 Trileptal 後發生皮膚反應，應考慮中止 Trileptal 的治療，並且開立其它治療癲癇的藥物。

藥物基因體學

愈來愈多證據顯示人類白血球抗原(HLA)基因的差異，可能使帶有患病體質的病患出現皮膚不良反應。

與 HLA-B*1502 的相關性

從回溯性研究報告得知，祖先為中國漢族人和泰國人群的病患，使用 carbamazepine 引起史蒂文生氏強生症候群/毒性表皮溶解症(Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis, SJS/TEN)之皮膚反應，與人類白血球抗原(Human Leukocyte Antigen, HLA-B*1502)基因有高度相關性。由於 oxcarbazepine 的化學結構與 carbamazepine 類似，帶有 HLA-B*1502 基因的病患在使用 oxcarbazepine 時，發生 SJS/TEN 皮膚反應的風險可能也會升高。

HLA-B*1502 基因的出現頻率在中國漢族人中為 2 至 12%、在泰國人群中約為 8%，而在菲律賓人及一些馬來人群中則高於 15%。在韓國和印度的報告中基因頻率分別為約 2%及 6%。對於歐洲裔、部分非洲族群、美洲原住民、西班牙裔族群(抽樣)及日本，HLA-B*1502 基因的出現頻率極低(< 1%)。此處所列的基因頻率代表的是特定族群中帶有某些基因的染色體百分比，意即其 2 條染色體中至少 1 條上帶有此基因的病患百分比(即「攜帶者頻率」)將近是基因頻率的 2 倍高。因此，具有風險的病患百分比將近是基因頻率的 2 倍。

在展開 Trileptal 治療前，應考慮為血統上具有基因風險的族群檢驗是否帶有 HLA-B*1502 基因 (請見下列“給專業醫護人員的資訊”)。應避免讓測出 HLA-B*1502 陽性的病患使用 Trileptal，除非

效益明顯高於風險。在使用其他與 SJS/TEN 具有相關性的抗癲癇藥物(AED)的中國病患中，HLA-B*1502 可能為發生 SJS/TEN 的風險因子。因此，在 HLA-B*1502 陽性病患中若有其他同樣可接受的替代療法，應考慮避免讓其使用其他與 SJS/TEN 具有相關性的藥物。一般而言，不建議為屬於低 HLA-B*1502 盛行率的族群或目前正在使用 Trileptal 的病患進行篩檢，原因為 SJS/TEN 的風險大致上局限於治療開始後數個月內，不論 HLA-B*1502 狀態為何。

與 HLA-A*3101 的相關性

人類白血球抗原(HLA)-A*3101 可能為發生如下列皮膚藥物不良反應的危險因子：史蒂文生氏強生症候群(SJS)、毒性表皮溶解症(TEN)、藥物疹合併嗜伊紅血症及全身症狀(DRESS)、急性廣泛性發疹性膿疱症(AGEP)和斑丘疹等。

HLA-A*3101 基因的出現頻率在各種族族群間變異非常大，在歐洲族群中約為 2 至 5%，在日本族群中則約為 10%。估計在大多數澳洲、亞洲、非洲及北美洲族群中此基因的出現頻率低於 5%，有些例外情況則介於 5 至 12%。在南美(阿根廷及巴西)、北美(美國納瓦荷族及蘇族，以及墨西哥索諾拉州斯里[Sonora Seri])及南印度(泰米爾納德邦)的一些種族族群中，曾估得高於 15%的發生頻率，在這些相同區域的其他原生種族中則介於 10%至 15%。

此處所列的基因頻率代表的是特定族群中帶有某些基因的染色體百分比，意即其 2 條染色體中至少 1 條上帶有此基因的病患百分比(即「攜帶者頻率」)將近是基因頻率的 2 倍高。因此，具有風險的病患百分比將近是基因頻率的 2 倍。

有一些資料顯示 HLA-A*3101 可能增加 carbamazepine 誘發之皮膚藥物不良反應的風險，包括 SJS、TEN、藥物疹合併嗜伊紅血球過多及全身症狀(DRESS)，或較不嚴重之急性廣泛性發疹性膿疱症(AGEP)和斑丘疹。

目前資料不足以支持在病患展開 oxcarbazepine 治療前檢驗其是否帶有 HLA-A*3101 基因。一般而言，不建議為目前正在使用 Trileptal 的病患進行基因篩檢，原因為 SJS/TEN、AGEP、DRESS 和斑丘疹的風險大致上局限於治療開始後數個月內，不論 HLA-A*3101 狀態為何。

基因篩檢的限制

基因篩檢並不能取代適當的臨床安全監視及病患處置。許多帶有 HLA-B*1502 基因的亞洲病患以 Trileptal 治療時，並未發生 SJS/TEN 的副作用，而未帶有 HLA-B*1502 基因的病患，無論人種，仍會發生 SJS/TEN 的副作用。同樣的，許多帶有 HLA-A*3101 基因的病患以 Trileptal 治療時，並未發生 SJS、TEN、DRESS、AGEP 或斑丘疹的副作用，而未帶有 HLA-A*3101 基因的病患，無論人種，仍會發生這些嚴重的皮膚不良反應。其他可能造成這些嚴重皮膚不良反應的因素，例如抗癲癇藥的劑量、服藥順從性、併用藥物、同時罹患其他疾病及監測皮膚的程度，都未進行研究。

給專業醫護人員的資訊

如果要檢驗病患是否帶有 HLA-B*1502 基因，建議進行高解析度「HLA-B*1502 基因定型」。該檢測在偵測到 1 或 2 個 HLA-B*1502 基因時會呈現陽性，未偵測到 HLA-B*1502 基因則呈陰性。同樣地，如果要檢驗病患是否帶有 HLA-A*3101 基因，建議進行高解析度「HLA-A*3101 基因定型」。該檢測在偵測到 1 或 2 個 HLA-A*3101 基因時會呈現陽性，未偵測到 HLA-A*3101 基因則呈陰性。

癲癇加劇的風險

使用 Trileptal 治療時，曾有報告指出會有癲癇加劇的風險。癲癇加劇的風險尤其可見於兒童中，但亦可能出現於成人中。若發生癲癇加劇的案例，應停用 Trileptal。

低血鈉症

曾有 2.7 % 使用 Trileptal 治療的患者，被發現其血清鈉含量低於 125 毫莫耳/公升，但通常沒有症狀且不須要調整治療方式。臨床試驗的經驗顯示，當 Trileptal 劑量減少、停用或採用其他保守的治療方式（例如：限制攝取液體）時，其血清中鈉含量即可恢復至正常的數值。對於以前便伴有低鈉症狀之腎臟疾患（例如：抗利尿激素分泌異常症），或併用降低鈉成份藥物（例如：利尿劑、與抗利尿激素不適當分泌有關的藥物）者，在使用 Trileptal 治療前，應先檢驗其血清鈉含量。之後，大約每隔 2 週再測其血清鈉含量，然後在治療的前三個月期間，每月一次或根據臨床反應隨時檢驗其鈉值，尤以年老患者更應注意。如果正在使用 Trileptal 治療的患者，同時又必須使用降低鈉含量的藥物時，亦須進行如上述定期檢測其血清鈉含量的步驟。大致上來說，如果臨床上發現 Trileptal 治療時出現血清鈉過低的症狀（請見“藥物不良反應”），應進行血清鈉含量的檢測。其他的患者可經由其例行的實驗室檢查項目，來得知其血鈉值。所有患有心臟功能不足及續發性心臟衰竭的患者，均應定期地測量體重，以確定是否有液體蓄積的問題。如果發生液體蓄積或心臟狀況惡化的情形時，應檢測其血清鈉值。萬一發現有低血鈉症的情形，限制水份的攝取對恢復其鈉值是非常重要的方法。

雖然 oxcarbazepine 可能導致心臟傳導損害的案例極罕見，如果患者以前就有傳導障礙的問題存在時（例如：心房心室傳導阻礙、心律不整），均應小心地監測。

甲狀腺機能不足

甲狀腺機能不足為 oxcarbazepine 治療中非常罕見的藥物不良反應。考慮到甲狀腺素對於出生後兒童發育的重要性，建議在幼齡族群(尤其是 2 歲以下的兒童)中，於開始 Trileptal 治療前進行甲狀腺功能檢測。在幼齡族群中，建議於 Trileptal 治療期間監測甲狀腺功能。

肝功能

Trileptal 導致肝炎的例子非常罕見，通常此問題都可以順利地解決；如果懷疑有肝炎的現象，應考慮停止 Trileptal 治療。

治療嚴重肝功能不全的病患時應特別小心（請見“用法用量”和“臨床藥理學”）。

腎功能

在腎功能不全(肌酸酐清除率低於 30 mL/min)的病患中，於 Trileptal 治療期間應特別小心，尤其是針對起始劑量以及增加劑量時（請見“用法用量”和“臨床藥理學”）。

血液學反應

上市後以 Trileptal 治療的經驗中，病人發生顆粒性白血球缺乏症、再生不良性貧血及血球減少的案

例報告極為罕見（見“藥物不良反應”）。然而，這些狀況的發生率很低，且有些造成混淆的因素存在（例如潛在性的疾病、併用藥物），故因果關係仍未確立。

若發生任何明顯的骨髓抑制現象時，應考慮停藥。

自殺念頭與行為

以抗癲癇藥品治療的數個適應症中，曾有病人產生自殺念頭與行為的報告。一項以抗癲癇藥品隨機安慰劑對照試驗的綜合分析中，發現產生自殺念頭與行為的危險性些微增加，但機轉未明。因此應監測病人是否有自殺念頭與行為的徵兆，並應考慮採取適當的治療。應告知病人及其照護者若有自殺念頭或行為的徵兆時，應尋求醫療諮詢。

交互作用

荷爾蒙類避孕藥：有懷孕可能性的女性患者，必須被告知同時使用荷爾蒙類避孕藥與 Trileptal，可能會使此類避孕藥失去效果（請見“懷孕、哺乳、具生育力的男性和女性”），應建議她們額外再使用非荷爾蒙類的避孕措施。

酒精

Trileptal 與酒精一起併用時亦應十分小心，因為可能會引起加成的鎮靜作用。

停藥

如同其他抗癲癇的藥物一般，Trileptal 應逐漸地停藥，以降低發作次數增加的危險性。

駕駛及操作機械

Trileptal 治療中曾有頭暈、嗜睡、運動失調、複視、視力模糊、視力受干擾、低血鈉症及知覺降低等不良反應的報告（完整的不良反應列表見“藥物不良反應”），尤其是在開始治療或調整劑量時（增加劑量期間較為頻繁）。因此，病患在駕駛車輛或操作機械時應謹慎小心。

藥物不良反應

安全性資料摘要

最常被提出報告的不良反應為困倦想睡、頭疼、頭暈、複視、噁心、嘔吐和疲勞，超過 10 % 的患者會發生這些不良反應。

在臨床試驗中發現的副作用，大多數是輕微至中度，且為短暫性的，尤以剛開始治療時較明顯。

副作用的收集是以與 Trileptal 臨床試驗有關，且以身體的器官系統為分類。此外臨床試驗中及上市後發現的副作用均予以記錄。

臨床試驗的藥物不良反應摘要表

臨床試驗觀察到的藥物不良反應（表 1）依 MedDRA 的系統器官分類列出。於每個系統器官類別，依不良反應發生的頻率排序，首先列出的是最常發生的不良反應。每個頻率分組的不良反應，依嚴重度

遞減來列出。此外，每個不良反應發生頻率依下列的定義來分類(CIOMS III)：很常見($\geq 1/10$)；常見($\geq 1/100$ ， $<1/10$)；不常見($\geq 1/1000$ ， $<1/100$)；罕見($\geq 1/10,000$ ， $<1/1000$)；非常罕見($<1/10,000$)。

表 1 藥物不良反應

血液和淋巴系統的問題	
不 常 見	白血球減少
非常罕見	骨髓抑制、再生不良性貧血、顆粒性白血球減少、血球減少、血小板減少、嗜中性白血球減少
免疫系統的問題	
非常罕見	過敏性反應；過敏（包括多重器官過敏）其特徵的描述為出疹、發燒。其他器官或系統也可能受到影響例如血液和淋巴系統（如嗜伊紅血球過多、血小板減少、白血球減少、淋巴結病變、肝脾腫大）；肝臟（如肝炎、異常的肝功能測試）；肌肉及關節（如關節腫大、肌肉痛、關節痛）；神經系統（如肝腦病變）；腎臟（如腎衰竭、間質性腎炎、蛋白尿）；肺臟（如肺水腫、氣喘、支氣管痙攣、間質性肺炎、呼吸困難）；血管水腫
內分泌的問題	
非常罕見	甲狀腺機能不足
代謝和營養方面的問題	
常 見	低鈉血症
非常罕見	出現徵候及症狀的低鈉血症*，如痙攣、腦部病變、知覺降低、意識混亂(請見“神經系統的問題”以取得更進一步關於不良效果的資訊)、視覺方面的問題(如視力模糊)、甲狀腺機能不足、嘔吐、噁心、葉酸缺乏
精神疾病的問題	
常 見	激動(即神經質)、情感起伏不定、精神混亂的狀態、憂鬱、冷漠
神經系統的問題	
很 常 見	困倦想睡、頭疼、頭暈
常 見	運動失調、震顫、眼球震顫、注意力受干擾、健忘
眼睛的問題	
很 常 見	複視
常 見	視力模糊、視力受干擾
耳部和內耳迷路的問題	
常 見	眩暈
心臟的問題	
非常罕見	房室傳導阻滯、心律不整

血管的問題	
非常罕見	高血壓
胃腸道的問題	
很 常 見	嘔吐、噁心
常 見	腹瀉、腹痛、便秘
非常罕見	胰臟炎及/或脂肪分解酵素及/或澱粉酵素增加
肝膽的問題	
非常罕見	肝炎
皮膚及皮下組織的問題	
常 見	出疹、落髮、粉刺
不 常 見	蕁麻疹
非常罕見	Stevens-Johnson 症候群、毒性表皮溶解症 (Lyell 症候群)、血管性水腫、多形型紅斑
肌肉骨骼、結締組織及骨骼的問題	
非常罕見	全身紅斑性狼瘡
一般性障礙及給藥部位的狀況	
很 常 見	疲勞
常 見	無力
實驗室檢測	
不 常 見	肝臟酵素增加、血液鹼性磷酸酶增加
非常罕見	澱粉酶增加、脂肪酶增加

* 服用 Trileptal 期間，可能會發生非常罕見的臨床性低血鈉症(鈉 < 125 mmol/L)。這個症狀通常發生於 Trileptal 治療的最初三個月之中，雖然有些患者在治療超過 1 年後，才第一次發生血清鈉含量 < 125 mmol/L 的狀況 (見“警語及注意事項”)。

在 1 個月大至 4 歲以下的兒童之臨床試驗中，最常被提出的不良反應是困倦，大約有 11 % 的患者發生此不良反應。發生率介於 ≥ 1 % 至 < 10 % (常見) 的不良反應為：運動失調、易怒、嘔吐、困倦、疲勞、眼球震顫、顫抖、食慾減少，以及血液中的尿酸增加。

自發性通報及文獻案例中的藥物不良反應(頻率未知)

根據上市後使用 Trileptal 的自發性案例通報及文獻案例得知下列藥物不良反應。由於主動通報這些反應的族群規模不明，因此難以準確估計發生頻率，故歸類為未知。藥物不良反應依國際醫學用語詞典(MedDRA)的系統器官分類列出。在各系統器官分類中，則依嚴重程度遞減的順序列出藥物不良反應(ADR)。

代謝及營養的問題

抗利尿激素(ADH)分泌不當類症候群合併昏睡、噁心、頭暈、血清(血液)滲透壓降低、嘔吐、頭痛、精神混亂的狀態等徵兆和症狀，或其他神經學徵兆和症狀。

皮膚及皮下組織的問題

藥物疹合併嗜伊紅血球過多及全身症狀(DRESS)、急性廣泛性發疹性膿胞症(AGEP)。

受傷、中毒及程序併發症

跌倒。

神經系統的問題

言語問題(包括構音障礙)；增加 Trileptal 劑量期間較為頻繁。

肌肉骨骼、結締組織及骨骼的問題

長期接受 Trileptal 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

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 Trileptal 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 Trileptal 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 Trileptal 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。

抗癲癇藥品與酵素誘導藥品

臨床試驗曾評估 Trileptal 與其他抗癲癇藥品 (AEDs) 之間的交互作用。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 Trileptal 之交互作用的摘要：

同時使用的抗癲癇藥品 併用藥品	Trileptal 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 Trileptal 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 Trileptal 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 Trileptal 同時用藥時，phenobarbital 的血中濃度會稍微增加 15%。

細胞色素 P450 酵素和/或 UGT 的強力誘導物 (例如：rifampicin, carbamazepine, phenytoin 及 phenobarbital)，被證實可以減少 MHD 的血中/血漿濃度約 29-49%。

於 Trileptal 並無發現有自發性誘導之情形。

荷爾蒙類避孕藥

Trileptal 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 Trileptal 與其它口服或植入式避孕藥物之間的影響則尚未被研究。因此，同時使用 Trileptal 及荷爾蒙類避孕藥，可能會使這些避孕藥失效 (請見“懷孕, 哺乳, 具生育力的男性和女性”)

鈣離子拮抗劑

當重複同時給予 Trileptal，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 Trileptal 並無交互作用。

懷孕，哺乳，具生育力的男性和女性

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，在懷孕期的首三月期間暴露於 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型異常)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 Trileptal 時發現懷孕，計畫懷孕，或懷孕期間必須開始使用 Trileptal 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，Trileptal 應儘可能採取單獨治療的方式來給藥。
- 患者應向醫師諮商使用 Trileptal 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 Trileptal 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“育齡婦女、懷孕、哺乳及生育力”）。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 Trileptal 後所受到的影響仍未知；因此，Trileptal 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 Trileptal 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）。Trileptal 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 450 mg/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

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：睏倦和嗜睡、頭暈、運動失調、眼球震顫、震顫、協調障礙（協調異常）、抽蓄、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

作用機轉

Trileptal 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。

藥效學

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。這些成份保護齧齒動物免於全身性的僵直-陣攣及減輕陣攣性發作，亦可停止或減少戴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-陣攣性發作有抗藥性（即減少抗痙攣的作用）的情形。

藥物動力學

吸收

口服 Trileptal 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 Trileptal 錠劑後，其 MHD 的平均最高血中濃度(C_{max})為 34 微莫耳/公升(micromol/L)，而到達最高血中濃度時間(t_{max})的中位數為 4.5 小時。

由於單一劑量及穩定狀態下 MHD 之 C_{max} 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生體相等性。

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，Trileptal 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 糖蛋白結合。

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 Trileptal 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 Trileptal 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 Trileptal，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 Trileptal 並不影響 oxcarbazepine 與 MHD 的藥物動力學。然而，Trileptal 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 Trileptal 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 Trileptal 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，Trileptal 的藥物動力學並未顯示有性別差異。

臨床試驗

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-陣攣性發作的病人。在其中兩個劑量控制的單獨療法取代性試驗（以 Trileptal 取代原來包括 carbamazepine、gabapentin、lamotrigine、phenytoin 及 valproate 的合併抗癲癇藥品），均顯示 Trileptal 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 Trileptal 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 Trileptal。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 Trileptal 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 Trileptal 治療。患有部份及全身性僵直-陣攣性發作，且接受 Trileptal 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

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且/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 Trileptal 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。

生殖毒性

生殖毒性，請見”懷孕，哺乳，具生育力的男性和女性”章節。

賦形劑

藥錠的核心：silica colloidal anhydrous; cellulose microcrystalline; hypromellose; crospovidone; magnesium stearate

藥錠的膜衣：hypromellose; talc; titanium dioxide (E171)

300 毫克錠劑的膜衣另含有：macrogol 8000; iron oxide yellow (E 172).

600 毫克錠劑的膜衣另含有：macrogol 4000; iron oxide red (E 172); iron oxide black (E 172)

不相容性

未發現。

貯存

30°C以下儲存。

勿於超過包裝上標示之“有效期限”後使用。

Trileptal 應放於兒童無法拿得到或看得到的地方。

製造廠：

Novartis Farma S.P.A.

Via Provinciale Schito 131-80058, Torre Annunziata, Italy

國外許可證持有者：Novartis Pharma AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

藥 商： 台灣諾華股份有限公司

地 址： 台北市仁愛路二段 99 號 11 樓

Information issued: IPL-24-Jan-2017

TWI-130717