

除癲達膜衣錠300毫克

TRILEPTAL FILM COATED TABLETS 300MG

衛署藥輸字 第 023524 號

須由醫師處方使用

版本日期 2025-06-05

1 性狀

1.1 有效成分及含量

主成分：oxcarbazepine

膜衣錠(二面具割痕)含300mg或600mg oxcarbazepine

1.2 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; iron oxide, black (E 172) 。

1.3 劑型

膜衣錠。

1.4 藥品外觀

300 毫克：黃色，橢圓形二面微凸藥錠，二面具割痕。一面刻有“TE”與顛倒的“TE”，另一面刻有“CG”與顛倒的“CG”。

600 毫克：淺粉紅色，橢圓形二面微凸藥錠，二面具割痕。一面刻有“TF”與顛倒的“TF”，另一面刻有“CG”與顛倒的“CG”。

Trileptal 600毫克膜衣錠二面的割痕，僅用於輔助折半以利吞服藥物，而非平分劑量。

2 適應症

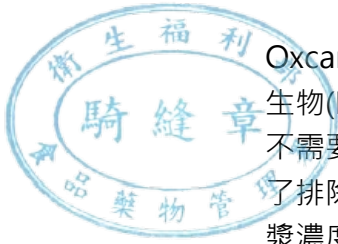
成人局部癲癇發作之單一或輔助治療，大於1個月孩童癲癇局部發作之輔助治療。

3 用法及用量

3.1 用法用量

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“12臨床試驗資料”)。劑量可依病人臨床反應而增加。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人的份量是增加的，因此所併用AEDs的劑量應降低且/或緩慢的增加Trileptal的劑量(見“7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“10藥理特性”)。

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“6特殊族群注意事項”)
- 與肝臟酵素誘發性藥物併用時 (見“7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。

給藥方式

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人，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“10藥理特性”)。

Trileptal可與食物或不與食物共同服用(見“10藥理特性”)。

3.3 特殊族群用法用量

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。

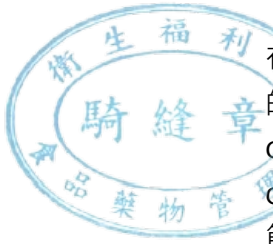
維持劑量

在一項小兒科病人的輔助療法試驗中 (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。在一項小兒科病人的輔助療法試驗中 (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 %的病人達到了至少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“10藥理特性”)。

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11藥物動力學特性一節)。

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。

老年病人(65歲以上)

對於老年病人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)的老年病人調整劑量(見下方“腎功能損害的劑量”中的資訊)。

有低血鈉症風險的病人需要嚴密監測其血鈉濃度(見“5警語及注意事項”)。

肝功能損害

輕至中度肝功能損害的病人並不須調整劑量，Trileptal尚未於嚴重肝功能損害病人進行臨床試驗，因此，給予肝功能嚴重受損的病人服用時，應特別小心。(見“10藥理特性”和“5警語及注意事項”)

腎功能損害

腎功能不全之病人(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“10藥理特性”和“5警語及注意事項”)

4 禁忌

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

5 警語及注意事項

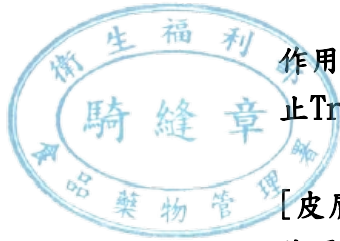
5.1 警語/注意事項

[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 類藥品過敏的病人，有大約25-30%的病人，亦可能對Trileptal產生過敏反應(請見“8副作用/不良反應”)，此點應告知病人。

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類藥品過敏的病人身上。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“8副



作用/不良反應”)。一般來說，如果病人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病人需要住院治療，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，再度給予病人Trileptal時，病人會復發嚴重的皮膚病反應。如果病人使用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人出現皮膚不良反應。

與HLA-B*1502的相關性

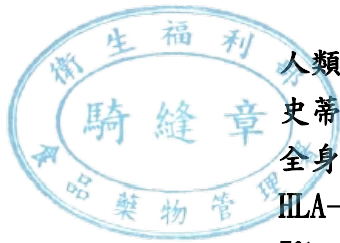
從回溯性研究報告得知，祖先為中國漢族人和泰國人群的病人，使用carbamazepine引起史蒂文生氏強生症候群/毒性表皮溶解症 (Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis, SJS/TEN)之皮膚反應，與人類白血球抗原(Human Leukocyte Antigen, HLA-B* 1502)基因有高度相關性。由於oxcarbazepine的化學結構與carbamazepine類似，帶有HLA-B*1502基因的病人在使用oxcarbazepine時，發生SJS/TEN皮膚反應的風險可能也會升高。

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人百分比(即「攜帶者頻率」)將近是基因頻率的2倍高。因此，具有風險的病人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陽性的病人使用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)的中國病人中，HLA-B*1502可能為發生SJS/TEN的風險因子。因此，在HLA-B*1502陽性病人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的病人進行篩檢，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皰症(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人百分比(即「攜帶者頻率」)將近是基因頻率的2倍高。因此，具有風險的病人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皰症(AGEP)和斑丘疹。

目前資料不足以支持在病人展開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的病人進行基因篩檢，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]

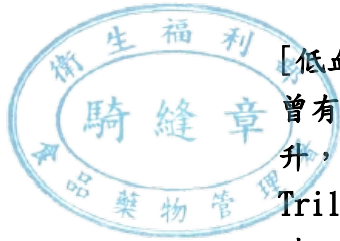
基因篩檢並不能取代適當的臨床安全監視及病人處置。許多帶有HLA-B*1502基因的亞洲病人以Trileptal治療時，並未發生SJS/TEN的副作用，而未帶有HLA-B*1502基因的病人，無論人種，仍會發生SJS/TEN的副作用。同樣的，許多帶有HLA-A*3101基因的病人以Trileptal治療時，並未發生SJS、TEN、DRESS、AGEP或斑丘疹的副作用，而未帶有HLA-A*3101基因的病人，無論人種，仍會發生這些嚴重的皮膚不良反應。其他可能造成這些嚴重皮膚不良反應的因素，例如抗癲癇藥的劑量、服藥順從性、併用藥物、同時罹患其他疾病及監測皮膚的程度，都未進行研究。

給專業醫護人員的資訊

如果要檢驗病人是否帶有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，如果要檢驗病人是否帶有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治療的病人，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，尤以年老病人更應注意。如果正在使用Trileptal治療的病人，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“8副作用/不良反應”），應進行血清鈉含量的檢測。其他的病人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病人，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，如果病人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]

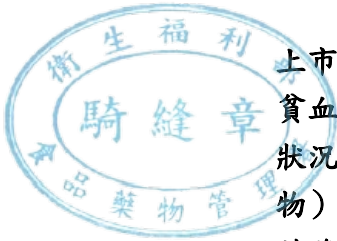
Trileptal導致肝炎的例子非常罕見，通常此問題都可以順利地解決；如果懷疑有肝炎的現象，應考慮停止Trileptal治療。

治療嚴重肝功能不全的病人時應特別小心（請見“3用法及用量”和“10藥理特性”）。

[腎功能]

在腎功能不全（肌酸酐清除率低於30 mL/min）的病人中，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“3用法及用量”和“10藥理特性”）。

[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“8副作用/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病人，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“6特殊族群注意事項”），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。

5.3 操作機械能力

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“8副作用/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，病人在駕駛車輛或操作機械時應謹慎小心。

6 特殊族群注意事項

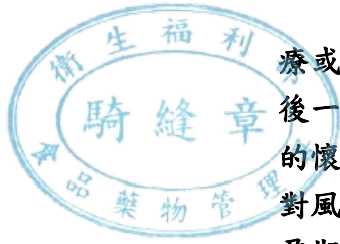
6.1 懷孕

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。使用Oxcarbazepine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和國際抗癲癇藥物登錄系統(EURAP registry;

European and International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy)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)的盛行率為2.2% (95%信賴區間[CI]: 0.6至5.5), 出生後一年則為2.9% (95%信賴區間[CI]: 1.7 to 5.0)。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2, 95% CI: 0.5至7.4。患有癲癇之懷孕婦女使用oxcarbazepine與孕時期未出生胎兒暴露於oxcarbazepine的數據尚無定論。然而, 無法完全排除潛在致畸胎與神經發育障礙的風險。

根據一項流行病學研究的數據顯示, 於懷孕期間使用抗癲癇藥物(包括oxcarbazepine)相較於未接觸抗癲癇藥物之患有癲癇的懷孕婦女, 其新生兒出生時體重較小的風險增加(可能與胎兒生長受限有關)。

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, 建議Trileptal應儘可能採取單獨治療的方式來給藥。接受合併治療的婦女, 其後代出現先天性異常的可能性大於接受單一療法的婦女。
- 病人應向醫師諮商使用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。

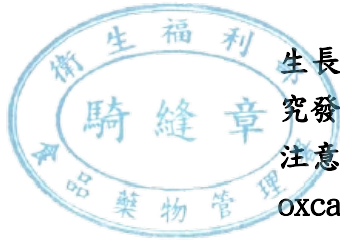
由於懷孕期間生理性的變化, Oxcarbazepine的活性代謝物10-monohydroxy衍生物(MHD)的血漿濃度會在懷孕期間逐漸降低, 建議懷孕期間接受Trileptal治療的婦女, 應小心監測臨床的反應, 並應考慮監測MHD的血漿濃度, 以確保在整個懷孕期間能持續有效控制癲癇的發作(請見“3用法及用量”和“10藥理特性”), 也可能要考慮監測產後MHD的血漿濃度, 尤其是在懷孕期間有增加治療劑量的情況。

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

在齧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“6特殊族群注意事項”）。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。

6.2 哺乳

風險摘要

Oxcarbazepine及其活性代謝物（MHD）會分泌至人體的乳汁中。有限的數據顯示，以母乳餵養之嬰兒的MHD血漿濃度相當於母體MHD血漿濃度的5%。雖然暴露似乎很低，但不能排除對嬰兒的風險。因此，須根據哺乳的益處和副作用對嬰兒的潛在風險，宜考慮使用oxcarbazepine期間是否繼續哺乳。如果繼續哺乳，應監測嬰兒的不良反應，如嗜睡和體重增加不足。

6.3 有生育能力的女性與男性

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)的賀爾蒙避孕藥失效（請見“5警語及注意事項”和“7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。

7 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。某些病人同時使用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（C_{min}）的影響如表1：

表1 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“3用法及用量”）。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“6 特殊族群注意事項”）

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。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/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 %的病人會發生這些不良反應。

8.2 臨床試驗經驗

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。

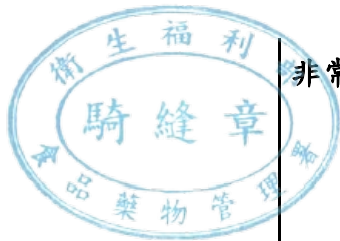
副作用的收集是以與Trileptal臨床試驗有關，且以身體的器官系統為分類。此外臨床試驗中及上市後發現的副作用均予以記錄。

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2)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2 臨床試驗觀察到的藥物不良反應

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

常見

體重增加

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

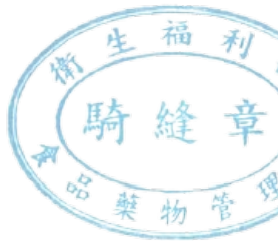
眼睛的問題

很常見

複視

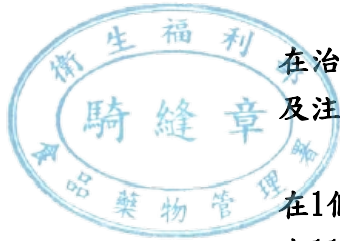
常見

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，雖然有些病人



在治療超過1年後，才第一次發生血清鈉含量 $< 125 \text{ mmol/L}$ 的狀況（見“5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%的病人發生此不良反應。發生率介於 $\geq 1\%$ 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。

8.3 上市後經驗

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皰症(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治療的病人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。

9 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。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

抗癲癇藥

Trileptal的藥理作用主要是靠oxcarbazepine的代謝物MHD來發揮（請見“11藥物動力學特性 - 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。

10.2 藥效藥理特性

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。

10.3 臨床前安全性資料

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

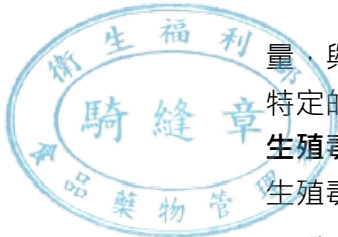
小鼠的免疫刺激性測試顯示，MHD (和較小程度的oxcarbazepine) 可能導致延遲發生的過敏。

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治療的病人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“6特殊族群注意事項”章節。

11 藥物動力學特性

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“3用法及用量”)。

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，病人的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病人使用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病人研究過。

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。當患有腎功能損害病人（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 (18歲以下)

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歲以上的病人之經過體重調整的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“3用法及用量”和“6特殊族群注意事項”）。

老年人 (65歲以上)

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

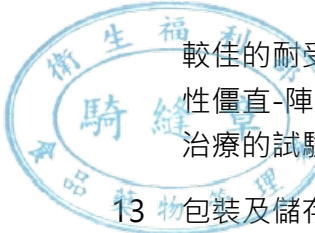
不論是兒童、成人或老年人的研究，Trileptal的藥物動力學並未顯示有性別差異。

12 臨床試驗資料

共有10個雙盲性的對照試驗，以局部發作的病人為試驗對象，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病人，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病人的百分比。

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，是比較二組病人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病人在研究期間，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），及較多病人繼續使用Trileptal治療。患有部份及全身性僵直-陣攣性發作，且接受Trileptal治療的病人，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。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

鋁箔盒裝。

13.2 效期

勿於超過包裝上標示之“有效期限”後使用。

13.3 儲存條件

30°C以下儲存。

13.4 儲存注意事項

Trileptal應放於兒童無法拿得到或看得到的地方。

15 其他

不相容性

未發現。

Information issued: CLP v3.2 Amendment, 27-Nov-2024 (2024-PSB/GLC-1441-s)

IPL-271124

TWI-050325

製造廠

國外許可證持有者：Novartis
Pharma AG

地址：Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

製造廠：Novartis Farma S.P.A.

廠址：Via Provinciale Schito 131-80058, Torre Annunziata,
Italy

藥商

藥商：台灣諾華股份有限公司

地址：台北市中山區民生東路3段2號8樓、電話：(02) 2322-
7777