

除癲達

口服懸浮液 6%

Trileptal® 6% Oral Suspension

抗癲癇藥

成份及劑型

主成份：oxcarbazepine (INN)

每毫升口服懸浮液含有 60 毫克 oxcarbazepine。

賦形劑的成份請見“賦形劑”部份。

為一灰白至淡紅棕色的口服懸浮液。

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“藥效學-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“藥物交互作用”)。

Trileptal 可與食物或不與食物共同服用。

開立 Trileptal 口服液之處方時，應以毫升為劑量單位(請參見以下將毫克劑量換算為毫升劑量之轉換表格)。

表 1

毫克劑量 (mg)	毫升劑量 (mL)
10 毫克	0.2 毫升
20 毫克	0.3 毫升
30 毫克	0.5 毫升
40 毫克	0.7 毫升
50 毫克	0.8 毫升
60 毫克	1.0 毫升
70 毫克	1.2 毫升
80 毫克	1.3 毫升
90 毫克	1.5 毫升
100 毫克	1.7 毫升
200 毫克	3.3 毫升
300 毫克	5.0 毫升
400 毫克	6.7 毫升
500 毫克	8.3 毫升
600 毫克	10.0 毫升
700 毫克	11.7 毫升
800 毫克	13.3 毫升
900 毫克	15.0 毫升
1,000 毫克	16.7 毫升

給藥方式

在服用 Trileptal 口服懸浮液之前，藥瓶應該晃動使成分均勻，之後就馬上調製好可供一次服用的劑量。經過醫師處方的口服懸浮液劑量，可藉由口服使用的注射器自瓶中取出。使用 10 毫升的注射器時，藥量應計算至最接近的 0.5 毫升(以含有 250 毫升玻璃供應，可供較年長的兒童及成人服用)。當使用 1 毫升的注射器時，藥量應計算至最接近 0.1 毫升(以含有 100 毫升的玻璃瓶供應，可供較年幼的兒童服用)。Trileptal 口服懸浮液可直接自口服注射器吞服或是可以先與一小杯水混合後再服用。在每次服用後，藥瓶應該緊閉，且以乾燥、清潔的紙巾擦拭注射器外部。

Trileptal 口服懸浮液及 Trileptal 膜衣錠以採相同的劑量互相交替使用。

下列建議的劑量適用於所有除了腎功能損害以外的癲癇患者(請見“藥物動力學”部份)，以 Trileptal 治療並不須做藥物血漿濃度的監測。

成人及老年病患：

單獨治療：

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

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。

輔助治療：

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

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。

兒童：

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。在一項小兒科患者

NOVARTIS

衛署藥輸字第 023538 號

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。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(參見藥物動力學一節)。

在輔助療法和單獨療法中，以體重標準化之後，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)。

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醫藥產品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。

肝功能損害病患：

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“藥物動力學”)

腎功能損害病患：

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“藥物動力學”)

禁忌症

已知對其主成份或任何其他賦形劑過敏者。

特別警語及使用上注意事項

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“副作用”)，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“副作用”)。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，包括史蒂文斯氏強生症候群(Stevens-Johnson syndrome)、毒性表皮溶解症(Lyell 症候群)及多形性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。

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，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“副作用”)，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)，均應小心地追蹤。

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。

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“副作用”)。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。

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“藥物相互作用”），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。

其他

Trileptal 口服懸浮液含有 ethanol，每份服用量低於 100 毫克。本藥含有可能會導致過敏反應的 parabenes (可能會延遲發生)。本藥也含有 sorbitol，所以不應該提供給患有果糖不耐症的罕見遺傳疾病患者。

藥物交互作用

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

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	Trileptal 對其他抗癲癇藥品濃度的影響	抗癲癇藥品對 MHD 濃度的影響
併用藥品	濃度	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%

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/日時，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 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“特別警語及使用注意事項”部份）。

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。

懷孕與哺乳

懷孕期間使用

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（例如：裂顎）。在動物試驗中，給予懷孕毒性劑量，會增加動物的胚胎死亡率，及延遲胎兒的生長或導致畸胎的形成（見“臨床前安全資料”）。

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。
- 患者應向醫師諮詢使用 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，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。

哺乳期間使用

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。

對駕車及操作機械能力的影響

Trileptal 的服用與頭暈或困倦等不良反應有關（見“副作用”）。所以，應告知患者他們操作機械或駕駛車輛的生理及 / 或精神能力會受到影響而減弱。

副作用

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如下：

不良反應(表3)以發生的頻率來排序，最常見的先列出。發生頻率的定義如下：非常常見(≥ 1/10)；常見(≥ 1/100，<1/10)；不常見(≥ 1/1000，<1/100)；罕見(≥ 1/10,000，<1/1000)；非常罕見(<1/10,000)，包括獨立個案報告。

表 3

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、顆粒性白血球減少、再生不良性貧血、血球減少、嗜中性白血球減少、血小板減少
免疫系統的問題	非常罕見 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（如異常的肝功能測試、肝炎）；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（如蛋白尿、間質性腎炎、腎衰竭）；肺臟（如呼吸困難、肺水腫、氣喘、支氣管痙攣、間質性肺炎）；血管水腫；過敏性反應
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、意識混亂、知覺降低、腦部病變（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）、嘔吐、噁心、葉酸缺乏 非常罕見 甲狀腺機能不足
精神疾病的問題	常見 精神混亂的狀態、憂鬱、冷漠、激動（即神經質），情感起伏不定
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 心律不整、房室傳導阻滯
血管的問題	非常罕見 高血壓
胃腸道的問題	很常見 噁心、嘔吐 常見 腹瀉、便秘、胃腸疼痛 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 血管性水腫、Stevens-Johnson 症候群、毒性表皮溶解症 (Lyell 症候群)、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

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“特別警語及使用上注意事項”)。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。

過量

曾有過量的獨立個案報告，其中使用最高的劑量為 24,000 毫克，所有的患者均採症狀療法而恢復。劑量過量的症狀包括嗜睡、頭暈、噁心、嘔吐、運動過度、低鈉血症、運動失調及眼球震顫。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 / 或給予活性炭來排出此藥品或減弱此藥品的作用。

藥效學

藥效學效應

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”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。

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。

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 的合併抗痙攣藥品)，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痙攣藥產品卻無法完全控制局部痙攣發作的兒童(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 小時的痙攣發作頻率，與基值的痙攣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，以使用抗痙攣藥品卻無法完全控制或新發生之局部痙攣發作的兒童(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痙攣發作，而且都完成了 5 天的研究，而無人退出。臨床研究證實 Trileptal 與其他第一線的抗痙攣藥品(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。

藥物動力學

吸收

口服 Trileptal 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 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。

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。

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 醣蛋白結合。

生物轉化作用

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。

劑量比例

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

肝功能損害患者

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。

腎功能損害患者

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“懷孕與哺乳”)。

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。

臨床前安全資料

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。

在大鼠的重複劑量毒性研究中發現腎毒性的證據，但是在犬或小鼠研究中並未發現。儘管在患者身上並未發現這種變化的報告，但是在大鼠研究所觀察到的這項發現，其臨床相關性仍然未知。

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。
動物研究顯示，在造成母體毒性的劑量下，會使胚胎死亡的發生率增加，並且延遲出生前及 / 或出生後胎兒或嬰兒的生長。在八項以 oxcarbazepine 或醫藥具有活性之代謝產物 (MHD) 進行的胚胎毒性研究中，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“懷孕與哺乳”)。
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釐清。因此，這些腫瘤的臨床相關性仍然未知。

賦形劑

Propyl parahydroxybenzoate (E 216); saccharin sodium; sorbic acid (E 200); macrogol stearate 400; methyl parahydroxybenzoate (E 218); yellow-plum-lemon flavour; ascorbic acid (E 300); dispersible cellulose; propylene glycol; sorbitol 70 % (non-crystallising); water purified. 矯味劑中含有 ethanol。

不相容性

未發現

貯存

30°C 以下儲存。

Trileptal 口服懸浮液勿於超過包裝上標示之“有效期限”後使用。

使用及處置之指示

Trileptal 口服懸浮液勿置於兒童拿得到或看得到的地方。

操作指引

Trileptal® 口服液有以下二種包裝：

250 毫升及一支 10 毫升的注射筒

100 毫升及一支 1 毫升的注射筒




100 毫升及一支 1 毫升，一支 5 毫升的注射筒

您的醫師將開立以上其中一種包裝劑量給您。

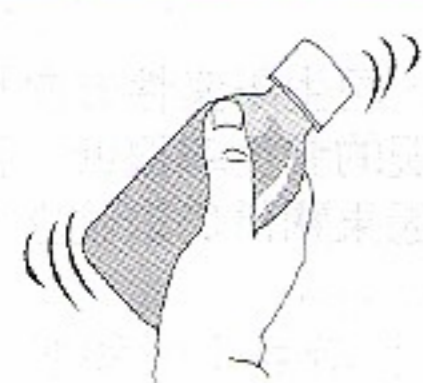
請仔細閱讀以下的操作說明，您才可以正確地使用此藥品。

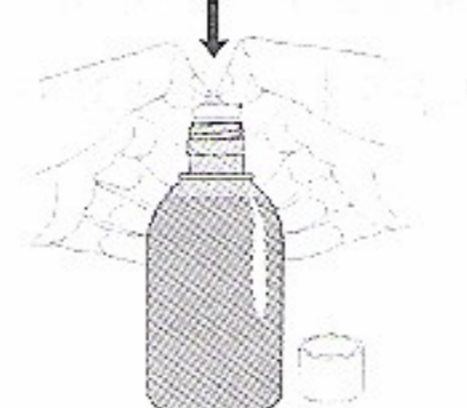
關於藥品調配方法

藥品包裝共有下列三個部份：

	1. 一個塑膠製的接合器。您必須將它推入藥瓶的頸部；此接合器必須隨時保留在瓶內。
	2. 一個裝有藥品的瓶子，且附有防止兒童開啟瓶蓋的口服懸浮液。每次用完後，須將瓶蓋放回原處。
	3. 一根供測量口服液容量的注射筒，適合插入塑膠接合器，以抽取出醫師所處方的藥品劑量。

塑膠接合器裝入新的藥瓶中 瓶裝藥物之製備


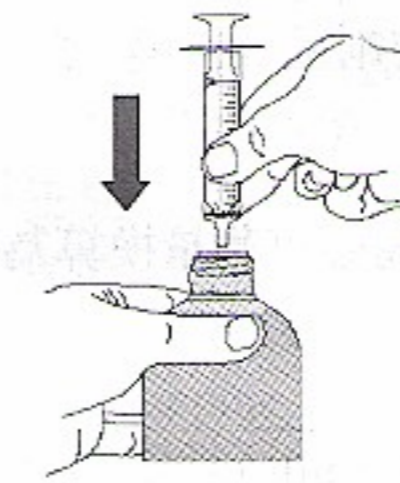
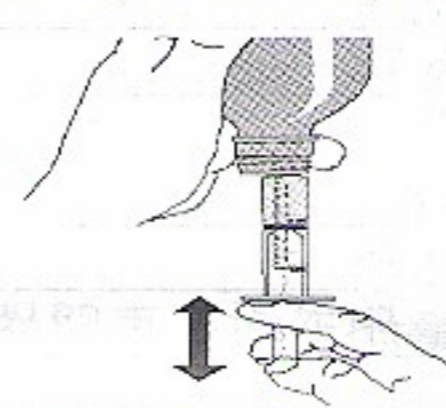
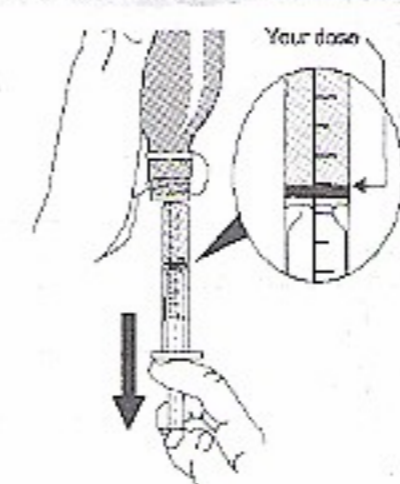
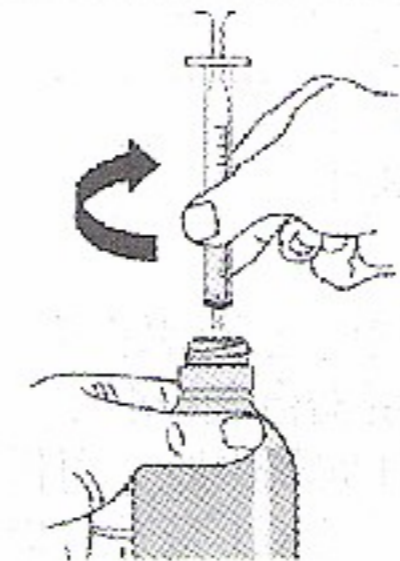

	<ol style="list-style-type: none"> 1. 搖晃藥瓶至少 10 秒。 2. 用力往下壓瓶蓋，同時往逆時針方向轉動，以打開防止兒童開啟的瓶蓋（瓶蓋上有標示）。 <p>注意：每次用畢，須保持瓶蓋於關緊的狀態。</p>
---	--

	<ol style="list-style-type: none"> 3. 將已開啟的瓶子，垂直向上置於桌面上，並將塑膠接合器儘可能地用力往瓶子頸部推入。 4. 將蓋子蓋回，以確保接合器完全往下推入瓶子頸部。 <p>注意：您可能無法將此接合器完全往下推入，但當您旋緊瓶蓋時，此接合器便會被強行推入。</p>
--	---

現在，藥瓶已經可以使用注射器滴藥了。接合器必須一直保持在瓶內。服用此藥品時，請遵守下列“服用藥品”部份的所有指示。

服用藥品

此藥品懸浮液可直接自口服用的注射筒，或加入一小杯水中吞服。

	<ol style="list-style-type: none"> 1. 充分搖晃瓶身且立即調製所需的劑量。 2. 將防止兒童開啟瓶蓋向下壓，並往反時針方向旋開，即可打開瓶子。 <p>注意：每次用畢，務必將瓶蓋放回原處。</p>
	<ol style="list-style-type: none"> 3. 確定口服用注射筒內的塞柱完全推到底。 4. 保持瓶身向上，並將口服用注射筒穩固地插入接合器中。
	<ol style="list-style-type: none"> 5. 穩穩握住口服用注射筒，並小心地將瓶子倒轉過來，瓶口朝下。 6. 緩慢地將注射筒內的塞柱往下拉，口服懸浮液即可被抽出；再將塞柱往回推，以排出所有的大氣泡。
	<ol style="list-style-type: none"> 7. 抽出醫師所處方的劑量：緩慢地將注射筒內的塞柱往下拉，直到塞柱最上端的黑環到達注射筒上標示的處方劑量之刻度。 <p>注意：如果處方劑量超過注射筒可測量的量，則須再操作一次，以取出需要的劑量。</p>
	<ol style="list-style-type: none"> 8. 小心地將瓶身轉為向上，將口服用注射筒輕輕地扭轉，從瓶內的塑膠接合器取出注射筒。塑膠接合器必須一直保持在瓶內。
	<ol style="list-style-type: none"> 9. 裝入口服用注射筒藥品，可直接供患者吞服（患者必須坐正，且緩慢地將塞柱往前推，以方便患者吞服）；或者可將此藥品加入一小杯水中，攪勻後立即口服之。 10. 使用完畢後，將防止兒童開啟的瓶蓋放回原處。 11. 清潔：用畢後，以乾燥且乾淨的衛生紙擦拭口服用注射筒的外側。

製造廠：Novartis Pharma S.A.S.

廠址：(P) 26, rue de la Chapelle B.P. 349 68330 Huingue, France

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

電話：(02) 2341-6580

Information issued: IPL 27-Nov-2008

TWI-230209