管 4

“應元”可那平錠 0.5 毫克

Rivopam Tablets 0.5mg “Y.Y.”

【成分】Each tablet contains：
Clonazepam……0.5mg
粉橘色圓形錠劑賦形劑：
Povidone，Starch，Microcrystalline cellulose，Lactose，
Sodium starch glycolate，Magnesium stearate，Purified water，
Food color yellow No5。
白色圓形錠劑賦形劑：
Povidone，Starch，Microcrystalline cellulose，Lactose，
Sodium starch glycolate，Magnesium stearate，Purified water。

【適應症】
癲癇。
說明：
在典型失神性發作(小發作petit mal)和非典型失神性發作(Lennox-Gastaut 症候群)，肌抽躍發作(myoclonic seizures)及失張力性發作(atonic seizures, drop syndrome)中，Clonazepam 可做第一線用藥。
在嬰兒之點頭痙攣(infantile spasms, West-Syndrome)，Clonazepam 可做第二線用藥。
在原發性或繼發性強直－陣攣性痙攣，或複雜局部性發作(complex partial seizures)，Clonazepam 可做第三線用藥。

【用法用量】
標準劑量
Clonazepam 的劑量必須依病人臨床反應、藥物耐受性和病人年齡而個別調整。為確保最理想的劑量調整，嬰兒應給予滴劑，而孩童給予 0.5 mg 錠劑。為方便成人在開始治療時，服用較低的每日劑量，也應給予 0.5 mg 錠劑。
當 Clonazepam 給予沒有治療抵抗性的新病例時，以低劑量、單一藥物治療為原則。
口服單一劑量 Clonazepam 在 30-60 分鐘後開始發揮作用，孩童可持續 6-8 小時有效，成人則持續 8-12 小時有效。
口服治療
為避免開始治療的不良反應，必須於以低劑量開始 Clonazepam 的治療。再慢慢增加每日劑量，至適合各個病人之維持劑量。
嬰兒和 10 歲以下孩童(或體重 30 kg 以下)的起始劑量為每日 0.01-0.03 mg /kg，分 2 到 3 次給藥，其後之劑量增加每 3 天不得超過 0.25-0.5 mg，直到每日維持劑量達到大約 0.1 mg/kg 體重，或可控制其癲癇，或因不良反應而排除了進一步劑量的增加。孩童的每日最大劑量不可超過 0.2 mg /kg 體重。
根據 10 歲以下孩童(見上段)與成人(見下段)確立的劑量，對於 10-16 歲的孩童之建議劑量如下：起始劑量為每日 1-1.5 mg，分 2-3 次給藥，其後之劑量增加每 3 天 0.25-0.5 mg，直至達到各個病人的維持劑量為止(通常為每日 3-6 mg)。
成人的起始劑量不可超過每日 1.5 mg，分 3 次給藥。其後之劑量增加為每 3 天 0.5 mg，直到癲癇被適當的控制，或因不良反應而排除了進一步的劑量增加，其*維持劑量*須視其每一病人的反應，通常每日維持劑量為 3-6 mg 即足夠。成人最大治療劑量為每日 20 mg，且不可超過。每日劑量必須均分為 3 等份，若劑量未被均等分配，其中最大劑量部份應在睡前給予。維持劑量最好在治療 1-3 星期後達到。一旦達到維持劑量的程度，每日劑量可於晚上單次投予。
加入 Clonazepam 於一已存在的抗癲癇療程之前，應考慮使用多種抗痙攣藥可能導致副作用的增加。

【特殊用法用量】
老年人
對老年病患，在向上調整劑量期間應特別小心。
腎功能受損
目前尚未研究過 Clonazepam 對併有腎功能受損之患者的安全性與療效，不過，從藥物動力學的觀點來看，此類患者並不須調整劑量(見【特殊族群之藥物動力學】)。
肝功能受損
目前尚未研究過 Clonazepam 對併有肝功能受損之患者的安全性與療效。在肝病對 Clonazepam 之藥物動力學的影響方面，目前並無任何資料可供參考(見一般【警告及注意事項】)。
癲癇
Clonazepam 可與一個或幾個其他抗癲癇藥物併用，在此狀況下，每個藥物的劑量必須調整以達到最理想作用。
如同所有抗癲癇藥物，以 Clonazepam 治療時一定不能突然停藥，必須逐步地減低劑量(見【不良反應】)。
本藥須由醫師處方使用

【禁忌】
本品禁用於已知對 Clonazepam 或其賦形劑(如 lactose)過敏，或有嚴重呼吸不足的病人。

【警告及注意事項】
一般
只有當非常小心時，Clonazepam 可用於脊髓或小腦性失調症的病人，急性酒精或藥物中毒事件，及嚴重肝損害(如肝硬化)的病人。
併服酒精/中樞神經系統抑制劑
應避免合併使用 Clonazepam 與酒精或/和中樞神經系統抑制劑。此類併用可能會增加 Clonazepam 的臨床作用，可能包括嚴重鎮靜作用、臨床相關之呼吸及/或心血管抑制（其他藥物間的交互作用以及其他形式的交互作用）。
有酒精或藥物濫用病史者
Clonazepam 用於有酒精或藥物濫用史的病人，應非常小心。
有關使用於嬰兒和較小孩童的警告事項，詳見*小兒使用*。
必須小心調整 Clonazepam 的劑量，以符合已有呼吸系統(如慢性阻塞性肺病)或肝疾病患者，和正在以其他中樞作用藥物或抗痙攣藥物(抗癲癇藥物)治療患者的個別需求(見*與其他藥品間的交互作用以及其他形式的交互作用*)。
如同此類的所有藥物，Clonazepam 可依其劑量、給藥方式和個別感受性，改變病人的反應(如駕車能力、開車時的行為等) (見*駕駛及機器操作能力*)。
於癲癇病人中，抗痙攣藥包括 Clonazepam 不應突然停藥，因會導致癲癇重積狀態發作。當臨床醫師判斷有需要減低藥量或停藥時，應該逐步進行。
病人有憂鬱和／或企圖自殺的病史時，必須緊密監視。
乳糖不耐症
有罕見之遺傳性半乳糖不耐問題(缺乏 Lapp 乳糖酶，或葡萄糖－半乳糖吸收異常)的患者不可使用本藥。
紫質症（Porphyria）
有紫質症的病患，需小心地使用 clonazepam，因為可能會促進紫質症（porphyrogenic effect）。
本藥成分為第四類管制藥品，使用時請遵醫囑。
藥物濫用及依賴性
使用 benzodiazepines 可能會發展出對這些藥品身體上和心理上的依賴性(見【不良反應】)，此依賴性的危險性隨著治療的劑量和期間增加而增加，且在可能有酒精中毒或藥物濫用病史的病人中尤其顯著。
一旦身體依賴性產生，突然停藥將會伴隨戒斷症狀。使用一長期時間後，可能發展出戒斷症狀，尤其是在高劑量下或如果每日劑量迅速降低或突然停藥時。症狀包括震顫、流汗、情緒激動、睡眠障礙和焦慮、頭痛、肌肉疼痛、極度焦慮、緊張、坐立不安、精神混亂、易怒和與本身疾病相關的癲癇發作。重症病患則會出現下列症狀：現實感喪失、自我感喪失、聽覺過敏、四肢麻木和刺痛感、對光、噪音及身體接觸敏感或幻覺。由於戒斷症狀的危險性在突然停止治療後更高，所以應避免突然停藥，並且應以漸漸減少每日劑量來終止治療，即使只是短時期的治療。
駕駛及機器操作能力
即使是按醫囑服用，Clonazepam 仍會使反應變慢至使駕駛或操作機器的能力受損之程度。喝酒會加重此影響。
駕駛、操作機器和其他危險的活動應全部避免，或至少在開始治療的前幾天避免這些活動。具有對這個問題的主要決定權者是開立本藥處方之醫師，且其決定應以病人對治療和服用劑量的反應為依據(見【不良反應】)。
與其他藥品間的交互作用以及其他形式的交互作用
Clonazepam 可和一個或更多的抗癲癇藥併用，但欲加入這一個額外的藥物到病人的療程中時，應小心評估對整體療效反應的可能影響，因為副作用如鎮靜和冷淡等可能更容易發生。在此等情況下，每個藥物的劑量必須調整以達到最適宜、理想的效果。
藥物動力學藥物-藥物交互作用（DDI）
Phenytoin、Phenobarbital、carbamazepine 及 valproate 等抗癲癇藥物可能會增加 Clonazepam 的清除率，因此使後者在合併治療期間出現血漿濃度降低的現象。
Clonazepam 本身不會誘導負責代謝其本身的酵素活性。
選擇性血清素再吸收抑制劑 sertraline 及 fluoxetine 並不會影響 Clonazepam 的藥物動力學。
藥效學藥物-藥物交互作用（DDI）
併用 Clonazepam 和 valproic acid 偶爾可能引起小發作癲癇重積症。
當 Clonazepam 與任何中樞神經作用抑制劑（包括酒精）併用時，其對鎮靜作用、呼吸作用及血液動力學的作用都可能會增強。
服用 Clonazepam 的病人應避免服用酒精（見警語及注意事項）。
關於其他中樞神經系統抑制劑（包括酒精）的警告事項請見（過量）。
併用中樞作用藥物治療時，每個藥物的劑量必須調整以達最理想的效果。
以 Clonazepam 治療的癲癇病人不可喝酒，因為它可能會改變藥物的作用，降低治療的效果或產生非預期的不良反應。
使用本藥時併服葡萄柚或葡萄柚汁時，應注意可能產生之藥品相互作用。
併用 opioid 類藥品
Benzodiazepine 類藥品與 opioid 類藥品併用，可能導致重度鎮靜(profound sedation)、呼吸抑制、昏迷及死亡之風險，故僅限於其他治療方式均無法達到預期效果時，方可考慮併用，且應使用最低有效劑量及最短治療時間，並嚴密監測病人是否有呼吸抑制及鎮靜等相關症狀。

【特殊族群的使用】
懷孕
從臨床前研究中，並不能排除 Clonazepam 具有產生先天性畸形的可能性。從流行病學的資料評估，亦顯示抗痙攣藥可能為致畸胎原；然而，從發表的流行病學報告中，很難去決定是那一個藥物或那一群併用藥物造成新生兒的缺陷。其他因素如遺傳因子或癲癇狀況本身可能在導致先天缺陷的過程中較藥物扮演更重要角色的可能性也仍然存在。在這些前提下，只有當可能的效益勝過對胎兒的危險性時，才可給予孕婦此藥。
在懷孕期，只有當必需要使用 Clonazepam 時，才可給予。在懷孕的最後三個月或分娩時給予高劑量 Clonazepam，可能造成未出生兒的心跳不規則，新生兒的體溫過低、肌張力過低、輕度呼吸抑制和餵食困難。此外，亦應切記懷孕本身和突然停藥兩者皆可能加重癲癇的病情。
分娩
見*懷孕*。
授乳母乳
雖然已發現 Clonazepam 的活性成分只有小部分會進入母乳中，進行此藥治療的母親仍不應該授乳。如果必須要使用 Clonazepam，則應停止授乳。
小兒使用

對嬰兒及幼童使用 Clonazepam 可能會導致唾液及支氣管分泌物的生成量增加。因此應特別注意維持呼吸道的通暢。見一般【警告及注意事項】。

腎功能受損

見【特殊族群之藥物動力學】。

肝功能受損

見一般【警告及注意事項】。

【不良反應】

上市後經驗 (依文獻記載)

*免疫系統的異常：*服用 benzodiazepine 曾被報導有過敏反應和非常少案例的過敏性休克（anaphylaxis）。

*內分泌的異常：*個別病例報導有小孩第二性徵早熟的可逆性發展（不完全的早熟性青春期）。

*精神方面的異常：*有注意力不集中、好動、精神混亂、心智錯亂的症狀被報導過。憂鬱症可能會發生在以 Clonazepam 治療的病人，但這也可能是與原本的疾病有關。

有觀察到下列非常規性反應(paradoxical reaction)：興奮、易怒、侵略性、精神激動、緊張、敵意、焦慮、睡眠障礙，夢魘和身歷其境的夢(vivid dreams)。

在極少案例中可能有性慾喪失的發生。

依賴性和戒斷現象，請見藥物濫用及依賴性。

*神經系統的異常：*嗜睡、反應緩慢、肌張力過低、暈眩、運動失調。這些作用較常見且通常是短暫的，且在治療的過程中或降低劑量下，大多會自然消失。在開始治療時慢慢地增加劑量，可部份避免這些情況。

在極少案例中已觀察到頭痛的症狀。

尤其在長期或高劑量治療時，可能發生可逆性異常如發音困難、行動協調性降低和步伐異常（運動失調），以及眼球震顫。

順行性健忘在使用 benzodiazepine 治療劑量下可能會發生，劑量愈高風險愈高。健忘可伴隨不適當行爲的發生。

某些形式的癲癇患者在長期治療期間可能會出現發作頻率升高的現象。

*眼睛視力方面的異常：*可能會發生可逆性的視力異常（複視），特別於長期服用或高劑量的使用情況下。

*心臟方面的異常：*曾有心臟衰竭包括心臟停止被報導過。

*呼吸道、胸部和縱膈系統發生異常：*可能發生呼吸抑制，尤其是靜脈注射 Clonazepam。這作用可能因已存在的氣道阻塞或腦損害或已給予其他具抑制呼吸作用的藥物而更惡化。原則上，可小心調整劑量以符合個別需求來避免這作用。

在嬰兒和較小孩童，Clonazepam 可能會增加唾液和支氣管分泌物的產生，因此必須特別注意維持呼吸道的通暢。

*胃腸消化系統的異常：*在極少案例中有下列症狀被報導過：噁心、上腹部症狀。

*皮膚和皮下組織產生異常：*在極少案例中可能會發生以下症狀：蕁麻疹、搔癢、皮疹、短暫頭髮掉落、色素沈著改變。

*肌肉骨骼和結締組織方面的異常：*肌肉無力，這些作用較常見且通常是短暫的，且在治療的過程中或降低劑量下，大多會自然消失。再開始治療時慢慢地增加劑量，可部份避免這些情況。

*腎臟與泌尿系統的異常：*在極少案例中可能會發生尿失禁。

*生殖系統和乳房發生異常：*在極少案例中可能會發生勃起障礙。

*一般性的異常和投藥部位狀況：*疲倦（疲勞，厭倦），這些作用較常見且通常是短暫的，且在治療的過程中或降低劑量下，大多會自然消失。在開始治療時慢慢地增加劑量，可部份避免這些情況。非常規性反應，包括易怒曾被觀察到（請見精神方面的異常）。

*受傷、中毒和因醫療處置造成的併發症：*已有 benzodiazepine 使用者發生跌倒及骨折的報告。併用鎮靜劑（包括酒精的飲料）者及老年人，其風險會較高。

研究報告：在極少案例中可能會發生血小板數量減少。

【過量】

症狀

Benzodiazepines 常會導致嗜睡、運動失調、發音困難及眼球震顫。偶爾會發生昏迷、低血壓及呼吸抑制的現象，但在單獨使用此類藥物的情況下，極少達到嚴重的程度。如果發生昏迷的現象，通常只會持續幾個小時，但也可能會持續更久，並可能會週期性發生，特別是老年病患。對併有呼吸疾病的患者，benzodiazepine 的呼吸抑制作用會更爲嚴重。

Benzodiazepines 會增強其它中樞神經系統鎮靜劑(包括酒精)的作用。

治療

監測病患的生命跡象及依病患臨床狀態著手進行支持療法。病患尤其可能需要心肺或中樞神經系統方面之症狀治療。

採用適當的方法以避免進一步吸收，例如 1-2 小時內投予活性碳。若投予活性碳，對有嗜睡現象的患者，務必採取氣道保護措施。在藥／食物混用的情況下，也可考慮進行洗胃，然而並不建議將其做爲常規的處置措施。

如果中樞神經系統抑制的情形很嚴重，可考慮使用 flumazenil，這是一種 benzodiazepine 拮抗劑。只有在嚴密監視的情況下才可採取這種做法。由於 flumazenil 的半衰期很短(約 1 小時)，因此，使用此藥的患者，在其作用逐漸消失之後，仍必須持續接受監視。Flumazenil 與會降低癲癇發作閾值的藥物(如三環抗憂鬱劑)併用須非常小心。關於正確使用此藥的進一步說明，請參閱 flumazenil（安易醒®）處方資訊。

【警告】

Benzodiazepine 拮抗劑 flumazenil 不能用於已使用 benzodiazepines 來做治療的癲癇病人，因爲拮抗 benzodiazepine 的作用在此種病人可能會引起(癲癇)發作。

【藥理特性及療效】依文獻記載

藥效學特性

作用機轉

Clonazepam 具有 benzodiazepines 常見的藥理特性，包括抗痙攣(抗癲癇)作用、鎮靜作用、肌肉鬆弛作用及焦慮緩解作用。和其它的 benzodiazepines 一樣，這些作用主要是源自突觸後 GABA 所媒介的抑制作用，但也有動物研究的數據顯示，Clonazepam 另外還可對血清素產生作用。動物研究數據及人類腦電圖研究的結果顯示，Clonazepam 可迅速抑制多種類型的陣發性活動，包括失神性發作(小發作)中的棘慢波、徐棘波、泛發性棘波、顳葉或其它位置的棘波、以及不規則的棘波和慢波等。Clonazepam 對泛發性與局部性癲癇都可能產生有利的作用，但和局部性異常相比較，泛發性之 EEG 異常往往更常受到 Clonazepam 之抑制。

【藥物動力學特性】

吸收

口服投予 Clonazepam 錠劑之後，會快速且幾乎完整地爲身體所吸收。Clonazepam 會在 1-4 小時內達到尖峰血中濃度。其吸收半衰期約爲 25 分鐘左右，絕對生體可用率爲 90%。從 Clonazepam 的吸收程度觀點，Clonazepam 錠劑與口服溶液具有相等的生物相等性，但是錠劑的吸收速率較低。

Clonazepam 在每日一次之療程下達到穩定狀態後的血中濃度，要比口服單一劑量後的血中濃度高出 3 倍；而每日兩次及三次之療程的預測累積比率則分別爲 5 倍和 7 倍。在每日三次，每次投予 2 mg 的多重口服劑量之後，Clonazepam 的穩定狀態投藥前血中濃度平均爲 55 ng/ml，Clonazepam 的血中濃度與劑量呈線性關係。

Clonazepam 的抗痙攣血中濃度目標值爲 20 至 70 ng/ml。Clonazepam 對恐慌症患者的閾值血中濃度約 17 ng/ml。

分佈

Clonazepam 會極爲快速地分佈進入各種器官及身體組織，且主要是爲腦部組織所吸收。

其分佈半衰期約爲 0.5-1 小時，分佈體積爲 3 公升/公斤。其血漿蛋白結合率爲 82-86%。

代謝

Clonazepam 會廣泛地經由還原作用代謝成 7-amino-clonazepam，以及經由 N-乙醯化作用代謝成 7-acetamino-clonazepam。在 C-3 位置也會出現羥化反應。肝臟細胞色素 P450 3A4 也涉及使 Clonazepam 轉變成不具藥理活性之代謝物的氮還原作用(nitroreduction)。

其代謝物會以游離態或結合態(葡萄糖苷酸及硫酸鹽)化合物的形式出現於尿液中。

排除

其平均排除半衰期爲 30-40 小時，清除率 55 毫升/分鐘。

有 50-70%及 10-30%的劑量會以代謝物的形式分別排入尿液及糞便。經由尿液排泄的原形 Clonazepam 通常還不到投予劑量的 2%。

在兒童體內的排除動力學和在成人中所觀測得者相當。

【特殊族群之藥物動力學】

腎衰竭

腎臟疾病並不會影響 Clonazepam 的藥物動力學。根據藥物動力學的資料，腎病患者並不須調整劑量。

肝衰竭

目前尚未研究過肝病對 Clonazepam 之藥物動力學的影響。

老年人

Clonazepam 在老年人體內的藥物動力學目前尚未確立。

新生兒

新生兒體內的排除半衰期與清除率和成人研究中所見者大致並無極重大之差別。

【臨床前安全性】

致癌性

目前尚未曾針對 Clonazepam 進行過任何的 2 年致癌性研究。不過，在一項針對大鼠所進行的 18 個月長期研究中，於最高達 300 毫克／公斤／天的試驗劑量下，並未發現任何和治療有關的組織病理變化。

致突變性

在利用具有活體外或宿主媒介性代謝活化作用之細菌系統所進行的基因毒性試驗中，並未發現 Clonazepam 有任何的基因毒性傾向。

生育力受損

針對大鼠評估生育力與一般生殖能力的研究顯示，在 10 與 100 毫克／公斤／天的劑量下，受孕率及幼鼠存活率有降低的現象。

致畸胎性

針對小鼠或大鼠，在器官發育期間投予口服劑量分別高達 20 或 40 毫克／公斤／天的 Clonazepam 之後，曾發現一些型態類似的畸形現象(顎裂、開放性眼瞼、胸骨節融合及四肢缺陷)，但發生率很低，並且與劑量不具關聯性(見*懷孕*)。

【藥劑學特性】

儲存

本品在超過外包裝上的有效日期(EXP)之後即不可再使用，請置於 25℃以下貯存。

【包裝】

2~1000 錠塑膠瓶裝，PTP 鋁箔盒裝

應元化學製藥股份有限公司
台灣台南市安平工業區新忠路 26 號　TEL：(06) 2654883（代表號）