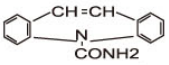
衛署藥製字第029375號

"培力"卡馬平錠 200毫克
Camapine Tablets 100mg "P.L."

【組　　成】每錠中含有：Carbamazepine 200 mg



5-Carbamoyl-5H-dibenz(b1.f)azepine

【賦 形 劑】Povidone K-30, Carboxymethylcellulose Calcium, Sodium Starch Glycolate, Talc, Magnesium Stearate, Microcrystalline Cellulose

【劑　　型】錠劑

【適 應 症】癲癇症(Epilepsy)、三叉神經痛(Trigerminal neuragia)、腎原性尿崩症(Diabetes insipidus,nephrogenic)及雙極性疾患(Bipolar disorder)。

【用法用量】本藥須由醫師處方使用。
可在用餐時，用餐後或兩餐之間使用，應和一些水一起服用，依文獻記載，由於藥物交互作用，以及不同抗癲癇的藥物動力學，對於老年病患，需格外注意本品劑量之選擇。

【禁　　忌】
1.本品禁用於有骨髓抑制的病人，或是對此藥物過敏或已知對三環抗抑鬱藥(amitriptyline、desipramine、imipramine等等)過敏的病人。
2.不建議和MAO抑制劑同時服用，服用本品以前MAO抑制劑至少停藥14天以上或更長。

【特殊警告】
1.病人如果對任何藥物曾經引起不良的血液反應，其危險性更高。本品可能引起嚴重的皮膚反應,包括Lyell's syndrome和Stevens-Johnson syndrome，雖然不常發生，但是仍有致死的病例。
2.本品具有輕微的抗膽鹼作用，因此服用本品的病人眼內壓可能會升高。
3.Carbamazepine和其他的三環化合物有關係，因此有可能誘發精神病，尤其是老年人，有可能精神混亂或神情激昂必須特別注意。

【懷孕期的使用】
1.用於懷孕的婦女可能對胎兒造成傷害,因此醫生在開此處方以前必須先衡量利弊得失再做決定。
2.對於懷孕的婦女假如必須以此藥做治療，單獨治療可能優於與其他鎮痙劑共用。產前檢查時必須考慮以可接受的步驟來監測胎兒是否缺陷。
3.抗癲癇藥物(尤其是治療大發作)不能突然的停藥，否則可能引起癲癇的連續狀態，甚至缺氧而衝擊生命。但是某些病人若是病情許可，停藥並不會嚴重的打擊病人，在懷孕前或懷孕期最好停藥，雖然不能保證輕微的發作不會傷到胎兒。
4.已有少數的病歷報告新生兒的發作或是呼吸抑制都和媽媽服用本品或是其他抗癲癇藥有關。
5.已有少數的病歷報告新生兒的嘔吐、下瀉或減少餵食都和媽媽服用本品有關。可以說是新生兒的脫癮症狀。

【注意事項】
一、嚴重皮膚反應-從回溯性研究報告得知，祖先為中國漢民族的病患，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 Antogen，HLA-B*1502)基因有高度相關性。史蒂文生氏強生症候群在某些亞洲國家(例如臺灣、馬來西亞、及菲律賓)有較高的發生率(罕見而非極罕見)，這些國家帶有HLA-B*1502基因人口的盛行率較高。若病人的祖先屬於可能帶有HLA-B*1502基因的亞洲族群，在使用Carbamazepine治療前，宜考慮檢測是否帶有HLA-B*1502基因。中國人病患在服用其他可能引起史蒂文生氏強生症候群副作用的抗癲癇藥品時，HLA-B*1502基因也可能是引發此副作用的危險因子。在帶有HLA-B*1502基因盛行率很低的族群，一般不建議基因篩檢，正在使用Carbamazepine藥品的病患亦不建議基因篩檢，因為無論是否帶有HLA-B*1502基因，發生史蒂文生氏強生症候群的危險在治療的前幾個月最大，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Carbamazepine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。其他可能造成SJS/TEN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。
二、其他皮膚反應-輕微的皮膚症狀，如：分散的斑點或斑丘疹症狀多為暫時性，不論是治療療程的延續或是劑量減少，這些症狀通常在數天或數星期內自動消失，雖然如此初期的症狀很難區分是屬於較嚴重的或輕微短暫的皮膚反應，病人仍須受監視，當症狀持續惡化時，應考慮立即停藥。HLA-B*1502基因檢測無法用來預測Carbamazepine所引起的較不嚴重的皮膚不良反應，如抗癲癇藥過敏症候群或非嚴重皮疹(斑丘疹)。
三、一般-1.開始治療以前必須做詳細的病歷及物理檢查。2.本品用於混合型發作的病人須小心，尤其包含有atypical absence seizure的病人，本品可能增加generalized convulsions的頻率。3.對於以下之病人須評估有利和風險度再做處方:心臟、肝臟、腎臟損傷的病人，對其他藥物(包括其他鎮痙劑)產生血液的不良反應或過敏的病人,對本品中止治療的病人4.肝臟的反應包括輕微的提高肝臟酵素到少數的肝衰竭都有。有某些報告，甚至停藥都還可能延續。5.有少數的病人引起多重器官的過敏反應從開始治療的幾天、幾星期甚至幾個月被發現到。假如發現過敏反應必須停藥。
6.對於其他鎮痙劑(包括phenytoin或phenobarbital)過敏者也可能對本品產生過敏反應，而且會擴及其家族成員。這些病人使用本品須特別小心。
四、給病人的情報-1.病人必須知道早期中毒症狀,血液 (特別是血液的問題)以及皮膚、過敏或是肝臟的反應,這些症狀包括或僅限於：發燒、喉嚨痛、發疹、口腔潰瘍、容易撞倒、淋巴腺病和瘀斑或出血性紫斑病，而且某些肝臟反應包括厭食、噁心、嘔吐或黃疸。病人必須被建議，因為這些症狀可能出現一系列的反應，假如出現任何反應時須立刻向醫師報告。即使是很輕微的或是再次使用才出現的症狀。2.可能出現眩暈及嗜睡，病人的反應可能會因為Carbamazepine所引起的暈眩或嗜睡而受到干擾，特別是在治療初期與劑量調整時。病人在操作機械與駕車時應特別小心注意。
五、實驗室的測試-1.病人在治療以前的全血液計數，包括血小板、血清鐵等數值須做一個基準線，假如病人在治療期間白血球或血小板降低。這樣的病人必須更嚴密的監視，假如發現骨髓抑制的現象，必須考慮停藥。2.必須定期的評估肝功能並且和基準做比較，尤其是對那些已有肝病的病人，因為本藥可能會傷害肝臟。依臨床上的症狀若發現任何肝臟損傷的現象必須停藥。3.做一個基準並且定期的檢查眼睛是必須的，許多phenothiazine及其他相關藥品已報導會造成眼睛傷害。4.做一個基準並且定期的檢查BUN及全尿液檢測，可以檢查是否腎功能受損。5.監測血中濃度可以增加鎮痙劑的有效率和安全性。特別是發作的頻率增加和改變依從性時更有用。當一種以上藥物合用時，可以幫助我們檢測是否引起毒性。6.服用本品時使甲狀腺功能測試值降低。7.單獨服用本品或和其他藥物合用可以發現低鈉血症的現象。8.本藥可能會干擾某些懷孕的檢測。
六、配伍禁忌-A.可能影響本品血漿濃度的藥物1.CYP 3A4抑制劑會抑制本品的代謝並且增加本品的血漿濃度。以下的藥物會增加本品的血漿濃度:cimitidine,danazol,diltiazem,macrolides,erythromycin,troleandomycin,clarithromycin,fluoxetine,loratadine,terfenadine,isoniazide,niacinamide,nicotinamide,propoxyphene,ketoconazole,itraconazole,verapamil,valproate。2.CYP3A4促進劑會增加本品的代謝速率,會降低本品的血漿濃度:cisplatin,doxorubicin HCl,felbamate,rifampin,phenobarbital,phenytoin,primidone,theophylline。B.本品影響合用藥物的血漿濃度1.增加血中濃度:clomipramine HCl,phenytoin,primidone。2.carbamazepine會誘導肝臟CYP的活性，會降低以下藥物之血中濃度:acetaminophen,alprazolam,clonazepam,clozapine,dicumarol,doxycycline,ethosuximide,haloperidol,lamotrigine,methsuximide,phensuximide,phenytoin,theophylline,tiagabine,topiramate,valproate,warfarin。口服避孕藥。3.同時服用carbamazepine和lithium製劑可能增加神經的毒副作用。4.本品同時併用其他的鎮痙劑曾有改變甲狀腺功能的報告。5.本品和其他荷爾蒙避孕產品併用(eg.口服避孕藥或levonorgestrel 皮下植入避孕裝置)可能使避孕效果降低，因為本品使這些荷爾蒙的血中濃度減少，因此有懷孕的報告，必須考慮其他的避孕方法。
七、致癌性、致突變性和傷害胚胎-1.以大鼠做實驗在食物中加入carbamazepine 25、75和250mg/Kg/天，經過二年，結果母鼠增加得到肝細胞腫瘤和雄鼠得到睪丸良性細胞瘤的機率，此和劑量的大小有關。Carbamazepine對於大鼠可能有致癌性。2. carbamazepine對細菌及哺乳類的致突變性研究是負反應，至於對人類的影響則不清楚。
八、懷孕期的使用-懷孕分類D。
九、懷孕及授乳-本品對人類的分娩和生產的影響並不清楚。
十、育嬰的媽媽-依文獻記載-carbamazepine和它的epoxide代謝產物會移到乳汁中，其濃度約為媽媽血漿濃度的0.4(carbamazepine)和0.5(epoxide)，在哺乳期間新生兒所檢測到的carbamazepine為2-5mg/天，epoxide為1-2 mg/天。因為本品對哺乳的嬰兒可能造成嚴重的副作用，因此必須考慮停藥或停止哺乳。
十一、兒科的使用-依文獻記載-Carbamazepine使用在小孩癲癇發作的有效性主要是由成人的臨床試驗和許多的體外研究，這些研究支持這樣的結論(1)癲癇發作進行的病理程序必須在成人和小孩做確認(2)carbamazepine用於治療癲癇發作的作用機轉必須在成人和小孩身上做確認。綜合所有的研究報告，我們知道可以接受的治療範圍是總carbamazepine的血漿濃度4-12mcg/ml，成人和小孩是一樣的。這些證據被聚合起來主要是短期的以carbamazepine治療。Carbamazepine對小孩的安全性被系統的研究超過6個月，再沒有任何臨床試驗的數據是有效的。
十二、老年醫學-對於老年的病人並沒有做系統性的研究。

【副 作 用】
1.假如副作用非常的嚴重必須停藥。一位醫生必須知道,對於癲癇的病人若驟然的停用任何鎮痙藥，可能引起發作甚至引起可能衝擊生命的癲癇狀態。
2.最嚴重的曾發現於造血系統、皮膚、肝臟及心血管系統。
3.最常發現的副作用(特別是最初治療的時候)，包括頭暈、瞌睡、不穩固、噁心、嘔吐。為了減輕這些副作用，建議最好從低劑量開始治療。
4.另外發現以下的副作用:a.造血系統-再生不良性貧血、顆粒性白血球缺乏症、全血球減少、骨髓抑制、血小板減少症、白血球增多症、嗜伊紅血球過多症、急性間歇性的紫質沉著病b.皮膚-搔癢和紅斑疹、蕁麻疹、毒性皮膚壞死(Iyell's syndrome)、Stevens-Johnson syndrome、光過敏反應、皮膚的色素改變、漫延性的皮膚炎、多形狀的紅斑和小結、紫斑病、惡性的紅斑狼瘡、禿髮和發汗。對於某些病人可能須要停藥。曾發現多毛症的病例，但原因不清楚。c.心血管系統-充血性的心衰竭、水腫、惡性高血壓、低血壓、暈厥和休克、惡性的冠狀動脈疾病、心律不整和AV傳導受阻。血栓靜脈炎、淋巴腺疾病。這些心血管的併發症有可能致死。心肌梗塞可能和其他的三環類藥物有關。d.肝臟-肝功能試驗不正常、膽汁鬱積性或肝細胞性黃疸、肝炎、極少數的病例發生肝衰竭。e.胰臟-胰臟炎。f.呼吸系統-肺臟過敏反應包括發燒、呼吸困難或肺炎。g.生殖泌尿系統-頻尿、急性尿儲留、少尿併有高血壓、氮血症、腎衰竭、陽萎、蛋白尿、糖尿、BUN上升、顯微鏡檢查尿液有沉澱物產生。以老鼠做實驗，口服50-400 mg/Kg/天carbamazepine 4-52星期，結果發現老鼠的睪丸有萎縮的現象。另外的在老鼠的飼料中加入carbamazepine25,75，and 250 mg/Kg/天，給予2

年，結果發現睪丸有萎縮的現象，無法產生精子，而且和劑量有關。假如劑量達到50mg/Kg或超過，在狗身上發現膀胱被染成淡棕色可能是代謝產物。此反應和人類是否有關係並不清楚。h.神經系統-眩暈、瞌睡、平衡感受阻、混亂、頭痛、疲倦、視力模糊、幻覺、短暫的複視、眼球運動受阻、眼球震顫、說話阻礙、不正常的非自主性運動、週邊神經炎和感覺異常、神情激昂或抑鬱、耳鳴、聽覺過敏。亦有腦動脈功能不全或是麻痺的報告。但是這個反應和本品的關係並不清楚。有一些神經系統和同時服用神經抑制藥物有關。i.消化系統-噁心、嘔吐、胃部壓迫和腹痛、下瀉、便秘、厭食、口乾、咽喉炎和胃炎。j. 眼睛-角膜混濁、結膜炎。雖然有甚麼關係並不清楚而且許多的phenothiazines類和相關的藥物都會引起眼睛的變化。k. 骨骼肌肉系統-肌肉關節酸痛、腿痙攣。l.代謝-發燒、畏寒、不適合的抗利尿荷爾蒙分泌症候群、水中毒、降低血清鈉濃度、混亂、血清鈣降低。m.其他-少數病例曾經發現多重器官過敏反應在服藥後的數天、數星期或數月後發生。症狀包括發燒、皮膚紅疹、脈管炎、淋巴病變、淋巴瘤、關節疼痛、白血球缺乏、嗜伊紅性球增多、肝脾腫大、肝功能測試不正常。這些症狀可能出現不同的結合，但是不一定同時出現。症狀剛開始可能很輕微，包括不同的器官但不一定是這樣，肝、皮膚免疫系統、肺、腎臟、胰臟、心肌、和大腸可能被影響。曾經發現類似紅斑性狼瘡狀的症狀。也有升高膽固醇、HDL膽固醇、三酸甘油脂的報告。有一個無菌性腦膜炎的報告伴有肌肉痙攣和週邊的嗜伊紅血球增多。這個病人除了carbamazepine以外另有服用其他的藥物。這個病人成功的治療，但再給予carbamazepine時後又發生腦膜炎。

【藥物藥效學】依文獻記載

作為抗癲癇藥物，其活性範圍包括:局部癲癇發作(單純或複雜)有及無續發型全身性發作:全身強直性及肌陣攣性癲癇發作，以及這些類型癲癇發作的併發症。在臨床研究中，Carbamazepine作為癲癇患者的單一療法--特別是兒童和青春期少年--已有報告指出Carbamazepine具有影響心智的作用，包括對於焦慮和憂鬱症狀的正面功效，以及減少興奮刺激性和侵略性。至於認知和精神性運動表現，某些研究根據服用劑量，發現模稜兩可或負面的影響。其他研究指出，Carbamazepine對於注意力、認知表現/記憶是有益的。作為親神經性藥劑，Carbamazepine對於數種神經性疾病具有臨床功效，例如:它可以防止原發性或續發性三叉神經痛的疼痛發作；除此之外，它可以用來緩解不同狀況的神經原疼痛，包括背側脊髓癆、創傷後的感覺異常及皰疹之後的神經痛;在酒精戒斷症候群中，Carbamazepine會增加已降低的痙攣閾值，並改善停藥症狀(例如:興奮過度、震顫、步態受損)；Carbamazepine可減少中樞性尿崩症的尿量,並緩解口渴感。作為治療精神異常的藥物，Carbamazepine經證實對於情感失調的疾病具有臨床藥效，例如:作為急性狂躁症的治療，或是(躁鬱症)雙極性情感失調疾病的持續性治療，以單一療法或併用致類神經病藥物、抗抑鬱劑或鋰進行治療。至於刺激性精神錯亂及失常疾病和刺激性狂躁症的治療，則併用致類神經病藥物，以及迅速狂鬱循環的發作。

Carbamazepine的作用機制只有部份明白。Carbamazepine可以穩定興奮過度的神經細胞膜。抑制重複的神經元放電，並減少突觸刺激性衝動的散佈。藉由使用及電壓依靠(use-and voltage dependent)的阻斷鈉離子通道，而阻止去極化神經元依靠鈉動作電位的重複發引，這可能是Carbamazepine作用的主要機制。然而，Carbamazepine所提供的抗癲癇的功效，主要是麩胺酸鹽(glutamate)釋放的減少及神經細胞膜的穩定:Carbamazepine抗狂躁症的藥效，則是對於多巴胺(dopamine)及正腎上腺素(noradrenaline)更新的抗抑鬱作用。

【藥物動力學】依文獻記載

吸收-Carbamazepine幾乎被完全吸收，但是錠劑的吸收相對的較緩慢。在口服單一劑量之後，傳統錠劑及嚼錠，分別在12小時及6小時內達到平均最高血漿濃度。糖漿劑在2小時內達到平均最高血漿濃度，栓劑則為12小時。在活性物質吸收量方面，口服型Carbamazepine並無臨床上的顯著差異。在口服Carbamazepine 400mg 的劑量之後(錠劑)，未變化的Carbamazepine平均最高血漿濃度約為4.5微克/ml。不論Carbamazepine的劑型為何，食物消化對於吸收速率和程度並無明顯影響。Carbamazepine於穩定階段的血漿濃度可於1-2週達到，根據個別的Carbamazepine自體誘導或其他酵素誘導藥物的異體誘導，以及治療前的狀態、劑量和治療時間而定。

分布-70%-80%的Carbamazepine和血清蛋白結合。腦脊髓液及唾液中，Carbamazepine的濃度反映出血漿中非蛋白結合的比例(20%-30%)，母乳中的濃度約為相對血漿濃度的25%-60%，Carbamazepine可通過胎盤的屏障。假設Carbamazepine被完全吸收，分佈體積(Apparent volume of distribution)範圍為0.8-1.9L/Kg。

排除-口服單一劑量之後，原型態Carbamazepine的排除半衰期約為36小時，然而根據用藥時間，服用重複劑量的排除半衰期平均約為16-24小時(肝臟單一氧化酶系統的自體誘導)。併用其他肝臟酵素誘導藥物治療的患者(例如:phenytoin、phenobarbitone)，半衰期的平均值約為9-10小時。口服單一劑量的epoxide後，血漿中10,11-epoxide代謝物的平均排除半衰期約為6小時。給予Carbamazepine單一口服劑量400mg後，72%經由尿液排出，28%經由糞便排出。在尿液中,約有2%是原型態的藥物，約有1%是藥理學上活性的10,11-epoxide代謝物。Carbamazepine在肝臟中代謝，生物轉化的環氧化物途徑是最重要的，主要的代謝產物為:10,11-transdiol衍生物及尿甘酸化物(glucuronide)。細胞色素P450 3A4主要負責使Carbamazepine形成Carbamazepine-10,11-epoxide。9-Hydroxy-methyl-10-carbamoyl-acridan是此途徑相關的次要代謝物。服用單一量的Carbamazepine後，約有30%出現在尿液中，成為環氧化物途徑的最終物。Carbamazepine其他重要的生物轉化途徑，會產生不同的單羥基化複合物(monohydroxylated compounds)，和Carbamazepine的N-尿甘酸化物(N-glucuronide)。

【藥物的依賴性和成癮性】-無法證明本品和依賴性或成癮性有關

【藥物過量】

1.急性毒性-已知道的最低致死劑量:成人3.2 gm(一位24歲的婦女因心臟衰竭死亡，另一位24歲的病人因肺炎及缺氧所引起的腦病變而死亡):小孩4gm(一位14歲的女孩因心臟衰竭而死亡) 1.6 gm(一位3歲女孩因吸入性肺炎而死亡)。動物口服的LD 50 (mg/Kg):小白鼠1100--3750:大老鼠3850--4025:兔子1500--2680:天竺鼠920。

2.症狀和徵兆-首次的症狀和徵兆出現在服藥後 1-3小時，其中以神經肌肉受阻最明顯，心血管的病變較輕微,當服用很大劑量時(>60g)心臟的併發症較嚴重。

3.呼吸-呼吸不規則、呼吸受抑制。

4.心血管系統-心跳過快、低或高血壓、休克、傳導障礙。

5.神經系統和肌肉-意識受損從重度到深度的休克、特別是小孩會抽筋、無法安靜、肌肉扯動、顫抖、指痙、無法調解、眩暈、瞌睡、瞳孔放大、眼球震顫、更替運動不能、舞蹈病、神經運動受阻、動幅障礙。剛開始過度反射接著低反射。

6.腸胃道-噁心、嘔吐。

7.腎臟和膀胱-無尿或少尿、尿儲留。

8.實驗室檢測-藥物過量的例子發現白血球增多，減少白血球數量，糖尿和酮尿。EEG節律障礙。

9.合併中毒-如果同時喝酒或服用三環抑鬱劑、barbiturate、或hydantoin，這些中毒症狀會更嚴重或被修飾。

10.治療-本品嚴重中毒的預後主要決定於是否迅速的除去藥物，可以催吐、洗胃和使用適當的步驟減少吸收、假如這些考量無法執行，應該立刻送醫院，可以保證重要器官的功能被救回來,除此以外沒有特殊的解毒劑。

11.除去藥物-催吐、洗胃。即使吃進藥物超過4小時，應該重複的洗胃，尤其是病人同時又有喝酒的時候。

12.減少吸收-活性碳、瀉劑。

13.增加藥物的排除-加強利尿。若因嚴重的中毒導致腎衰竭時可使用透析法。對於嚴重中毒的小孩可使用替代性的血漿轉輸法。

14.呼吸抑制-保持氣道暢通，假如須要的話可以氣管插管，人工呼吸並給予氧氣。

15.低血壓、休克-使病人腿抬高，並且給予血漿增容劑。假如一直無法使血壓升高，可以考慮作用在血管的藥物。

16.抽筋-diazepam or barbiturates。

17. 警告-diazepam or barbiturates可能加重呼吸抑制的現象(特別是小孩),低血壓和休克。不論病人是因為合併MAO過量或是最近使用MAO治療,都不能給予barbiturates。

18.監視-呼吸、心臟功能(ECG監測)、血壓、体溫、瞳孔反射、腎臟和膀胱的功能應該被監視幾天。

19.血球計數不正常的治療-假如發現嚴重的骨髓抑制有以下治療方法:

(1)停藥

(2) 每天執行CBC、血小板、網狀血球細胞計數(3)立刻進行一項骨髓抽吸和環錐活體檢視並且以適當的頻率重複進行以觀察恢復的情形。

20.特定期間的研究可能有所幫助：

(1)白血球和血小板抗体

(2)Fe^{59}-鐵動態學研究

(3)週邊血球型態

(4)骨髓和週邊的血液細胞生成的研究

(5)骨髓培養的研究可以看出菌落形成的單位

(6)血色素電泳分出A2和F血色素

(7)血漿中葉酸和B12的濃度可能會引起不再生性貧血，必須要適當的密切的監視和治療，特殊的鑑定應該被搜尋。

【儲　　存】25ºC以下儲存。

【包　　裝】4~1000錠塑膠瓶裝，鋁箔盒裝。

培力藥品工業股份有限公司
地址：407台中市西屯區工業區六路11號
電話：04-23592576(代表號)
傳真：04-23590992