

核准日期:2006年11月09日  
修改日期:2007年10月16日  
2009年08月24日  
2009年10月30日  
2010年10月1日  
年 月 日

## 卡马西平片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

### 【警示语】

#### 严重皮肤反应和HLA-B\*1502等位基因

在得理多治疗期间有报告发生严重且有时是致命的皮肤反应,包括中毒性表皮坏死松懈症(TEN)和Stevens-Johnson综合征(SJS)。在主要是高加索人群的国家中每10000名新用药者估计发生1~6例。但是这一风险在一些亚洲国家估计约比上述国家高10倍。对华裔患者的研究发现SJS/TEN的发生风险与患者体内携带人白细胞抗原HLA-B\*1502等位基因之间存在很强的相关性,HLA-B\*1502等位基因是HLA-B基因的遗传性等位基因变异体。HLA-B\*1502几乎仅在祖籍亚洲广泛地区的患者人群中发现。在开始卡马西平治疗前可对遗传风险人群患者进行HLA-B\*1502筛查。此等位基因阳性患者不得使用卡马西平治疗,除非明确显示治疗效益大于风险(参见【注意事项】)。

#### 再生障碍性贫血和粒细胞缺乏症

据报告,再生障碍性贫血和粒细胞缺乏症与使用卡马西平有关。来自基于人群的病例对照研究显示用药患者群体发生这些反应的风险比普通人群要高5~8倍,未接受治疗

的普通人群这些反应的总体风险比较低，粒细胞缺乏症发生率平均每年每百万人中为六例，再生障碍性贫血平均每年每百万人中为2例。

尽管使用卡马西平经常报告发生血小板或白细胞计数一过性或持续减少，但尚无数据来准确估计这些情况的发生率或结局。但是绝大多数白细胞减少病例不会进展为更为严重的再生障碍性贫血或粒细胞缺乏。

由于粒细胞缺乏症和再生障碍性贫血发生率非常低，在监测使用卡马西平的患者中观察到的轻微血液学变化绝大多数不太可能预示出现粒细胞缺乏症或者再生障碍性贫血。尽管如此仍应进行全套的治疗前血液学检查以获取基线值。如果患者在治疗过程中出现白细胞或血小板计数低或者降低的情况，应对其进行密切监测。如果有发生显著骨髓抑制的证据应考虑停药。

#### 【药品名称】

通用名称：卡马西平片

商品名称：得理多

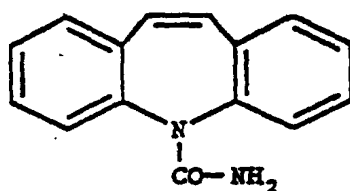
英文名称：Carbamazepine Tablets

汉语拼音：Kamaxiping Pian

#### 【成份】

活性成份：卡马西平

化学名称：5H-二苯并[b,f]氮杂-5<sup>基</sup>甲酰胺



化学结构式：

分子式： $C_{15}H_{12}N_2O$

分子量：236.27

### 【性状】

本品为白色片。

### 【适应症】

#### 癫痫

部分发作：

-- 复杂部分性发作；

-- 简单部分性发作。

原发或继发性全身强直-阵挛发作。

混合型发作。

可单独或与其它抗惊厥药物合并服用。对失神发作和肌阵挛发作无效。

#### 三叉神经痛：

由于多发性硬化症引起的三叉神经痛。

原发性三叉神经痛。

原发性舌咽神经痛。

### 【规格】

0.1g, 0.2g。

### 【用法用量】

本品可在用餐时、用餐后、或两餐之间用少量液体送服。

对老年患者，应慎重选择卡马西平的剂量。

#### 癫痫

卡马西平应尽可能单药治疗用药。治疗应从小剂量开始，缓慢增加至获得最佳疗效。

当发作被控制后，可以缓慢减至最低有效剂量。

测定血药浓度可帮助确定合适的剂量。

如果服用其它抗癫痫药时加用卡马西平,在维持原药剂量的情况下,卡马西平的剂量应逐渐增加,必要时可调整其它抗癫痫药的剂量(见【药物相互作用】)。

成人:

初始剂量每次100~200mg,每天1~2次;逐渐增加剂量直至最佳疗效(通常为每次400mg,每天2~3次)。某些病人罕有需加至每天1600mg。

儿童:

每天10~20mg/kg体重。

12个月以下,100~200mg/天。

1~5岁,200~400mg/天。

6~10岁,400~600mg/天。

11~15岁,600~1000mg/天,分次服用。

推荐:4岁或4岁以下儿童,初始剂量在20~60mg/天,然后隔日增加20~60mg。

4岁以上儿童,初始剂量可100mg/天,然后每周增加100mg。

三叉神经痛

初始剂量200~400mg/天,逐渐增加至疼痛缓解(通常每次200mg,每天3~4次),然后剂量逐渐减小至最低可维持剂量。推荐老年患者的初始剂量为每次100mg,每天2次。

【不良反应】

特别是在用卡马西平治疗初期,或初始服药量太大或老年患者服用,偶尔或经常会出现一些不良反应,如:中枢神经系统不良反应(头晕、头痛、共济失调、嗜睡、疲劳、复视);胃肠道不适(如:恶心、呕吐)以及皮肤过敏反应。

与剂量相关的不良反应,通常在几天内自行减轻或减少剂量后减轻。中枢神经系统的不良反应可能是剂量过高或是血药浓度明显波动的表现。在这种情况下应进行血药浓度监测,降低每日剂量服用并将它分成3-4次服用。

按照发生频率在下表(表1)列出了不良反应,使用以下表述:很常见( $\geq 1/10$ );常见( $\geq 1/100, < 1/10$ );不常见( $\geq 1/1,000, < 1/100$ );罕见( $\geq 1/10,000, < 1/1,000$ );非常罕见( $< 1/10,000$ ),包含个例报告。

表1

<b>血液和淋巴系统异常</b>	
很常见:	白细胞减少
常见:	嗜酸性细胞增多症、血小板减少
罕见:	白细胞增多症、淋巴结病、叶酸缺乏
非常罕见:	粒细胞缺乏症、再生障碍性贫血、全血细胞减少、纯红细胞再生障碍性贫血、贫血、巨幼红细胞贫血、急性间歇性卟啉症、变异型卟啉症、迟发性皮肤卟啉症、网状细胞增多症、溶血性贫血
<b>免疫系统异常</b>	
罕见:	迟发性多器官过敏反应,伴有发烧、皮疹、血管炎、淋巴结病、假性淋巴瘤、关节痛、白细胞减少、嗜酸性粒细胞增多、肝脾大、肝功能异常和胆管消失综合征(肝内胆管破坏或消失),可发生在各种联合治疗中。也可能影响其他器官(如肺脏、肾脏、胰腺、心肌、结肠)
非常罕见:	无菌性脑膜炎、伴有肌阵挛和外周性嗜酸性粒细胞增多、过敏反应、血管神经性水肿
<b>内分泌异常</b>	
常见:	由于抗利尿激素(ADH)样作用而引起的浮肿、体液潴留、体重增加、低钠血症和血浆渗透压下降。在极少数病例中导致水中毒,伴有嗜睡、呕吐、头痛、意识模糊、神经系统异常
非常罕见:	血中催乳素增高,伴或不伴临床表现,如男性乳房发育和溢乳、甲状腺功能检查异常:L-甲状腺素(游离甲状腺素、甲状腺素、三碘甲状腺素)值下降、血中促甲状腺激素增高,通常无临床表现。骨代谢障碍(血浆中的钙和25-OH-胆钙化醇下降),极少数可导致骨软化症/骨质疏松、胆固醇水平升高,包括高密度脂蛋白中的胆固醇及甘油三酯升高

## 精神异常

罕见： 幻觉(幻视或幻听)，抑郁、厌食、坐立不安、攻击行为、激越、意识模糊

非常罕见： 精神病发作

## 神经系统异常

很常见： 头晕、共济失调、嗜睡、疲劳

常见： 头痛、复视、调节失常(如：视物模糊)

不常见： 异常的不随意运动(如：震颤、姿势保持不能、手足徐动症、肌张力障碍、抽搐)，眼球震颤

罕见： 口面部运动障碍、眼球运动失常、语言障碍(构音障碍、发音含糊)、舞蹈症、周围神经病、感觉异常、肌无力、轻瘫的症状

非常罕见： 味觉障碍、恶性神经阻滞综合征

## 眼部异常

非常罕见： 晶状体混浊、结膜炎、眼内压增高。

## 耳和迷路异常

非常罕见： 听觉障碍，如耳鸣、听觉过敏、听觉减退、音高知觉改变

## 心脏异常

罕见： 心脏传导功能障碍、高血压或低血压

非常罕见： 心动过缓、心律失常、房一室传导阻滞引起的晕厥、循环衰竭、虚脱、充血性心力衰竭、冠心病病情加重、血栓性静脉炎、血栓栓塞(如肺动脉栓塞)

## 呼吸、胸腔和纵隔异常

非常罕见： 肺过敏反应，主要表现为发热、呼吸困难、局限性肺炎和肺炎

## 胃肠道异常

很常见： 恶心、呕吐

常见： 口干

不常见: 腹泻、便秘  
罕见 腹痛  
非常罕见: 舌炎、口腔炎、胰腺炎

#### 肝胆异常

很常见:  $\gamma$ -GT升高(由于肝酶诱导), 通常无临床意义  
常见: 碱性磷酸酶增高  
不常见: 转氨酶增高  
罕见 淤胆性肝炎、肝实质(肝细胞)性肝炎或混合型肝炎、胆管消失综合征、黄疸  
非常罕见: 肉芽肿性肝炎、肝衰竭

#### 皮肤和皮下组织异常

很常见: 过敏性皮炎、严重的荨麻疹  
不常见: 剥脱性皮炎、红皮症  
罕见 系统性红斑狼疮样综合征、瘙痒  
非常罕见: Stevens-Johnson综合征\*、中毒性表皮坏死松懈症、光敏反应、多形性红斑及结节性红斑、皮肤颜色改变、紫癜、痤疮、出汗、多汗、脱发、多毛症。

#### 肌骨、结缔组织和骨骼异常

罕见: 肌无力  
非常罕见: 关节痛、肌痛、肌痉挛

#### 肾脏和泌尿系统异常

非常罕见: 间质性肾炎和肾衰, 肾功能障碍的症状(如:蛋白尿、血尿、少尿和血尿素增高/氮质血症)、尿频、尿潴留

#### 生殖系统异常

非常罕见： 性功能障碍／阳痿、精子产生异常(精子数量和／或活动力下降

调查研究

非常罕见： 低丙种球蛋白血症

\* 在一些亚洲国家也有罕见报道, 请参见【注意事项】

来自自发报告和文献的药物不良反应(发生频率未知)

得理多上市后的自发性病例报告与文献报道了以下药物不良反应。因为这些自发性报告来源的患者人群大小不明确, 所以不能可靠地估算发生率, 因此列为发生频率未知。按照MedDRA的系统器官分类列出药物不良反应。在每个系统器官分类中, 按照严重程度的降序排列。

免疫系统异常

药疹伴有嗜酸性粒细胞增多症和全身症状(DRESS)。

皮肤和皮下组织异常

急性泛发性发疹性脓疱病(AGEP)。

【禁忌】

- 已知对卡马西平和相关结构药物(如:三环类抗抑郁药)或制剂的其它成份过敏者。
- 房室传导阻滞者。
- 血清铁严重异常。
- 有骨髓抑制史的患者。
- 具有肝卟啉病病史的患者(如急性间歇性卟啉病、变异型卟啉症、迟发性皮肤卟啉症), 严重肝功能不全等病史者。



- 理论上(与三环类抗抑郁药结构相似的)卡马西平应避免与单胺氧化酶抑制剂(MAOIs)合用(参见【药物相互作用】)。在服用卡马西平之前, 停药单胺氧化酶抑制剂至少两周, 若临床状况允许可更长。

### 【注意事项】

得理多仅可在医生监督下服用。若要处方得理多, 必须事先经过严格的效益/风险评估, 并且对既往有过心脏、肝脏、肾脏损害, 对其它药物出现过血液系统不良反应及曾经中断过得理多治疗的患者进行监测。

### 血液学影响

有病历报告, 再生障碍性贫血和粒细胞缺乏与卡马西平有关。粒细胞缺乏症发生率平均每年每百万人中为6例, 再生障碍性贫血平均每年每百万人中为2例。

短暂或持续的血小板及白细胞计数减少偶见或常见于卡马西平治疗中, 但大多数是一过性的, 未必是再生障碍性贫血和粒细胞缺乏症。在服用卡马西平前, 应进行全血细胞计数, 包括血小板计数, 可能的话检测网织红细胞和血清铁, 以此作为参考基线。虽然对血液学监测的意义有争议, 但权威机构仍建议: 在服药的第一个月, 每周进行血液学检查; 此后五个月之内每月检查一次, 以后每年2~4次。

治疗期间若发现白细胞或血小板明显减少, 应严密监护病人, 并监测全血细胞计数, 若出现明显的骨髓抑制, 应立刻停止服用卡马西平。

应使患者清楚潜在的血液学问题出现的早期体征和症状, 以及可能出现的皮肤或肝脏反应。如果出现发烧、咽喉痛、皮疹、口腔溃疡、易擦伤、瘀点或紫癜性出血等反应, 则应告知患者立即咨询其治疗医生。

### 严重皮肤反应

已有使用得理多发生严重皮肤反应的报告, 包括中毒性表皮坏死松懈症(TEN, 也称Lyell's 综合征)和Stevens-Johnson

综合征(SJS)。虽然这些反应非常罕见,但是在处方得理多时应该谨慎。发生严重皮肤反应者可能需要入院治疗,因为这些疾病可能危及生命或为致命性。大多数SJS/TEN病例发生在得理多治疗的前几个月。若有严重的皮肤反应症状或体征出现(如:Stevens-Johnson综合征, Lyell综合征/TEN),应立刻停止服药并考虑采用替代疗法。

越来越多的证据显现不同HLA等位基因在易感人群发生免疫介导不良反应的过程中起作用。

### **与HLA-A\*3101的相关性**

人白细胞抗原(HLA)-A\*3101可能是发生SJS、TEN、DRESS、AGEP以及斑丘疹这类皮肤不良反应的危险因素。在日本和北欧人群中进行的回顾性基因组相关性研究报告了卡马西平相关的严重皮肤反应(SJS、TEN、DRESS、AGEP和斑丘疹),与患者存在HLA-A\*3101等位基因有相关性。

种族人群之间HLA-A\*3101等位基因的分布率变化很大。估计在大部分欧洲人、澳洲人、亚洲人、非洲人和北美人当中,这一等位基因的分布率都低于5%,有些例外的分布率为5%~12%。估测在一部分南美洲(阿根廷和巴西)、北美(纳瓦霍组和苏族、墨西哥索诺拉族)和南印度(泰米尔纳德邦)人群中分布率超过15%,在这些地区的其他原住民族当中分布率为10%~15%。

对于遗传上属于危险种族的患者(例如:日本人和高加索人,属于美洲土著人群、西班牙人、南印度以及阿拉伯后裔的患者),应该在开始使用得理多治疗之前,检测是否存在HLA-A\*3101等位基因。在已经发现HLA-A\*3101阳性的患者中,应避免使用得理多,除非治疗获益明显高于风险。通常不建议对目前正使用得理多的患者再做筛查,因为无论是否携带HLA-A\*3101,发生SJS/TEN、AGEP、DRESS和斑丘疹的危险多在治疗开始的几个月内。

### **与HLA-B\*1502的关系**

华裔汉族患者的回顾性研究发现, SJS/TEN皮肤反应与使用卡马西平以及患者体内携带人白细胞抗原(HLA)-

B\*1502等位基因之间存在很强的相关性。在某些携带HLA-B\*1502等位基因的人口比例较高的亚洲国家和地区，SJS的报告率较高(罕见而不是非常罕见)(如台湾、马来西亚和菲律宾)。在亚洲，菲律宾、泰国、香港和马来西亚地区携带该等位基因的人口比例超过15%，台湾该人口比例约为10%，中国北方为4%，印度等南亚国家和地区为2%~4%，日本和韩国小于1%。而白种人、非洲人、美国土著和南美洲抽样人群中，HLA-B\*1502等位基因的流行率可以忽略不计。

在首次使用得理多治疗前，对遗传上属于危险种族的患者可考虑进行HLA-B\*1502等位基因的筛查(见【对医疗专业人员的说明】)。应避免对发现携带HLA-B\*1502的患者使用得理多，除非其收益确实大于相应的风险。HLA-B\*1502可能是服用其他抗癫痫药物(AED)的患者发生SJS/TEN的危险因素之一。因此，对携带HLA-B\*1502的患者如果采用其他治疗方案能够达到相同效果时，应避免使用其他SJS/TEN相关药物。对HLA-B\*1502人口比例较低国家的患者，一般不推荐进行筛查。对正在使用得理多的患者，一般也不推荐进行筛查，因为无论HLA-B\*1502的状态如何，SJS/TEN一般发生在治疗的前几个月。已经接受得理多连续治疗数月以上的患者再发生SJS/TEN的可能性不大。

已证实筛查出HLA-B\*1502等位基因的患者，避免使用卡马西平，可以降低卡马西平引起SJS/TEN的发生率。

### **遗传筛查的局限性**

遗传筛查结果不能替代恰当的临床警戒和患者管理。许多HLA-B\*1502阳性的亚洲患者采用得理多治疗时未发生SJS/TEN，而其他种族的HLA-B\*1502阴性者也有发生SJS/TEN的。类似地，很多HLA-A\*3101阳性和接受得理多治疗的患者不会发生SJS、TEN、DRESS、AGEP或斑丘疹，而其他种族的HLA-A\*3101阴性患者仍然会发生这些严重的皮肤不良反应。这些严重皮肤不良反应发生和

发病的其他可能因素的作用尚未被研究，如：AED剂量、依从性、伴随药物、并存症以及皮肤用药水平。

### 其他皮肤反应

轻度的皮肤反应，如孤立的斑点或斑丘疹，大多为一过性的，无危险性。通常可在数天或数周之内消失，也可在持续的治疗过程中或减低剂量时消失；不过，服用过程中应密切观察患者情况。由于无法将较严重皮肤反应的早期症状与轻度一过性反应区分开来，服药过程中应密切观察患者情况，一旦继续服用加重皮肤反应，应考虑立即停药。

研究发现HLA-A\*3101等位基因与卡马西平引起的严重程度较低的皮肤不良反应有关，可以预测卡马西平引起这些反应的风险，例如抗惊厥药超敏综合征或者非严重的皮疹(斑丘疹)。但是，未发现HLA-B\*1502等位基因能预测发生上述皮肤反应的风险。

### 过敏反应

得理多可激发过敏反应，包括多器官过敏反应，可能影响到皮肤、肝脏(包括肝内胆管)、造血器官和淋巴系统或其他器官，可单独存在或与其他一系列全身反应并存(参见【不良反应】)。

已经发现HLA-A\*3101等位基因与超敏综合征有关，包括斑丘疹。

应告诉对卡马西平存在过敏反应的患者：服用奥卡西平(曲莱®)后大约25%到30%的患者会出现过敏反应。

卡马西平和苯妥英可能发生交叉过敏反应。

一般来说，如果出现过敏反应的体征和症状，则应立即撤消服用得理多。

### 癫痫发作

对伴有典型或非典型失神发作的混合型发作患者要慎用。因为在这些情况下，卡马西平可能会加重发作。若发作加剧，应停止服用卡马西平。

### 肝脏功能

服用卡马西平前应检查肝功能，服药期间应定期检查肝功能，特别是对有肝病史者和老年患者。服药期间若发生肝功能损害加剧或活动性肝病，立刻停药卡马西平。有肝性卟啉病史患者应避免使用。

#### 肾脏功能

建议在服药前及服药期间应定期进行完整的尿液分析和BUN检查。

#### 抗胆碱能作用

卡马西平有轻度的抗胆碱能作用，眼压升高的患者，应在严密监护下治疗。

#### 精神病作用

卡马西平可激活潜在性精神病发作，对老年患者可引起意识模糊或激越。

#### 自杀观念及行为

有报道指出，一些患者在使用抗癫痫药治疗某些适应症时出现了自杀观念及行为。抗癫痫药物与安慰剂的随机对照试验的荟萃分析显示，抗癫痫药会少量增加自杀的风险。导致该风险的机理尚不明确。

因此，应注意监测患者的自杀观念及行为，如果必要，则需要给与适当的治疗。应当建议患者(及患者家属)寻求医学建议，以观察患者出现的自杀观念及行为。

#### 内分泌作用

有报告说，使用口服激素类避孕药的妇女发生突破性出血，卡马西平可能会影响口服激素类避孕药的可靠性，因此应建议育龄妇女在服用得理多时采用其他的避孕方式。同时由于酶诱导作用，得理多也可导致含有雌二醇和/或黄体酮的药物治疗失败(如避孕失败)。

#### 血浆水平监测

虽然卡马西平剂量与血药浓度之间、血药浓度与临床药效或耐受性之间的关系不确切，但是监测血药浓度对下列情况可能会有帮助：当发作频率突然增加或检查病人是否

遵医嘱服药;妊娠期;儿童及青少年服药期间;怀疑吸收障碍;怀疑合并用药引起的中毒(见【药物相互作用】)。

#### 剂量减低和停药

癫痫患者不能突然停药。得理多突然停药可能导致癫痫发作。如果癫痫患者必须立即撤消得理多治疗,应当在合适的抗癫痫药发挥作用的情况下换用另外一种新的抗癫痫药(如地西泮,静脉注射或直肠给药物;苯妥英,静脉给药)。

#### 其它

若有心血管系统不良反应出现,应停药。

卡马西平应在医生监督下服用。一般性疼痛不要用本品。

有心脏病、肝病和肾病史、对其它药物有血液学不良反应史或已中断卡马西平疗程者,应权衡利弊后才可开处方,并严密监护病人。

糖尿病人可能引起尿糖增加,应注意。

#### 对驾驶者或机器操纵者的反应能力的影响

卡马西平可引起眩晕、嗜睡,影响病人的反应能力,特别是服药初期或剂量调整期。因此,病人驾驶车辆或操纵机器时应小心。

本品应妥善保存,避免儿童误取。

#### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

##### 妊娠期

动物中(小鼠、大鼠、兔),在器官发生阶段口服卡马西平,每天剂量为引起动物母体中毒剂量(每天大于200mg/kg体重,相当于人体通常剂量的10~20倍),导致胚胎死亡率增加。大鼠每天剂量在300mg/kg时,发现有流产征兆。在母体中毒剂量下,胎鼠生长迟缓。无证据表明三种实验动物中有畸形发生。但在一个小鼠实验中,卡马西平(口服,每天40~240mg/kg体重),可引起胎鼠缺陷(主要是脑室扩大占4.7%,而对照组中为1.3%)。

已经证明，癫痫母体的后代更容易出现发育障碍，包括畸形。据报道，卡马西平可能与所有其他大部分的抗癫痫药物一样，均可能增加此危险，不过仍然缺乏使用卡马西平单药治疗进行的对照研究的结论性证据。但已经有报道，发育障碍、畸形，包括脊柱裂和其他先天性异常，如，颅面缺损、心血管畸形、尿道下裂和各种机体系统异常可能与得理多相关。

用药时应考虑以下情况：

- 患癫痫的孕妇服用卡马西平应特别小心。
- 女性患者如果在接受得理多期间怀孕或计划生育，或在妊娠期开始服用卡马西平，应仔细权衡利弊，特别是妊娠初期三个月。
- 对育龄期妇女，卡马西平应尽量作为单药治疗用药。因为合并使用多种抗癫痫药物(如：丙戊酸加卡马西平加苯巴比妥和/或苯妥英)的妇女生产的婴儿先天异常的发生率比单药治疗的高。
- 推荐给予最低有效剂量，并建议监测血药浓度。
- 应告知病人有增加畸形危险的可能性，需及时做产前检查。
- 妊娠期间，疾病的恶化会对母亲和胎儿同时产生伤害，因此切不可中断有效的抗癫痫治疗。

监测和预防：

已知妊娠期间可出现叶酸缺乏。有报告称抗癫痫药物可能会加重叶酸缺乏。这种缺乏可能使癫痫治疗的孕妇所生的婴儿的先天性缺陷的发病率升高，因此，建议妊娠前或妊娠期间的妇女应补充叶酸。

新生儿

为防止新生儿出血，在妊娠期最后几周的孕妇和新生儿均应使用维生素K<sub>1</sub>。

已经报道,少数新生儿癫痫和/或呼吸抑制可能与母体联合服用得理多和其他抗惊厥药物有关。少数新生儿出现的呕吐、腹泻和/或进食减少也可能与母体服用得理多有关。这些反应可能体现了新生儿停药综合征。

#### 哺乳期

约相当于血浆浓度25-60%的卡马西平可进入乳汁,应仔细权衡母乳喂养的好处以及可能对婴儿产生的远期不良反应。监测婴儿可能发生的不良反应(如:过度嗜睡、皮肤过敏反应)的条件下,服用卡马西平的母亲才可用母乳哺育婴儿。

有一例报道,母乳喂养婴儿产生严重的皮肤过敏反应。

#### 生育能力

极个别的病例报告,有发生男性生殖力损害或精子生成异常,但是否与卡马西平有关,尚未定论。

#### 【儿童用药】

已经对儿童中卡马西平的安全性进行了长达6个月的研究。目前尚无临床试验长期用药数据。

#### 【老年用药】

老年患者对本品敏感者多,常可引起认知功能障碍、激越、不安、焦虑、精神错乱、房室传导阻滞或心动过缓,也可引起再障,应慎重选择卡马西平的剂量。尚无老年患者的系统研究数据。

#### 【药物相互作用】

细胞色素P4503A4(CYP3A4)是对活性代谢产物10,11-环氧卡马西平起主要催化作用的酶。同时服用CYP3A4抑制剂可导致卡马西平血浆浓度增加,从而诱发不良反应。如果同时服用CYP3A4诱导剂则可能增加卡马西平的代谢速率,导致卡马西平血浆水平及疗效的潜在下降。同样,如果停止使用CYP3A4诱导剂,则会使卡马西平的代谢速率下降,引起卡马西平血浆水平的增高。



卡马西平是CYP3A4和肝脏其它I相、II相酶系统的强效诱导剂, 因此可降低主要通过CYP3A4代谢的药物的血浆浓度。

人微粒体环氧化物水解酶被发现是负责从卡马西平-10,11 环氧化物形成10,11-反式二醇的主要作用酶。联合给药人微粒体环氧化物水解酶可能导致卡马西平-10,11环氧化物血浆浓度升高。

可增高卡马西平和/或卡马西平-10,11环氧化物血浆水平的制剂

由于增高的卡马西平和/或卡马西平-10, 11环氧化物血浆水平可导致不良反应(如头晕、嗜睡、共济失调、复视), 因此, 当同时使用以下药物时应根据监测的血浆水平相应地调整得理多剂量:

止痛剂、抗炎药: 右丙氧芬、布洛芬

雄激素: 达那唑

抗生素: 大环内酯类抗生素(如红霉素、醋竹桃霉素、交沙霉素、克拉霉素)

抗抑郁药: 可能包括地昔帕明、氟西汀、氟伏沙明、奈法唑酮、帕罗西汀、曲唑酮、维洛沙秦

抗癫痫制剂: 司替戊醇、氨己烯酸

抗真菌药: 唑类(如伊曲康唑、酮康唑、氟康唑、伏立康唑)

抗组织胺类药物: 氯雷他定、特非那定。

抗精神病药: 奥氮平

抗结核药: 异烟肼

抗病毒药物: 用于HIV治疗的蛋白酶抑制剂(如利托那韦)

碳酸酐酶抑制剂: 乙酰唑胺

心血管药物: 地尔硫 韋维拉帕米

胃肠道药物: 可能有西咪替丁、奥美拉唑

肌松药: 奥昔布宁、丹曲洛林

血小板聚集抑制剂:噻氯匹定

其他相互作用:葡萄柚、尼克酰胺(仅在成人高剂量时)

可增高活性代谢物卡马西平-10,11-环氧化物血浆水平的制剂

由于增高的卡马西平-10,11-

环氧化物血浆水平可能导致不良反应(如:头晕、困倦、共济失调、复视),因此,当同时使用以下药物时应根据监测的血浆水平相应地调整得理多剂量:

据报道,洛沙平、喹硫平、扑米酮、普罗加胺、丙戊酸和丙戊酰胺可使活性代谢产物10,11-环氧化卡马西平浓度升高。

可降低卡马西平血浆水平的制剂

当合并使用以下药物时,必须调整得理多的剂量:

抗癫痫制剂:非氨酯、甲琥胺、奥卡西平、苯巴比妥、苯琥胺、苯妥英和磷苯妥英、扑米酮、虽然数据可能有些矛盾,但一般认为也包括氯硝西泮。

抗肿瘤药:顺铂或阿霉素

抗结核药物:利福平

支气管扩张药或哮喘药:茶碱、氨茶碱

皮肤病治疗药物:异维A酸

其他相互作用:含有贯叶连翘(金丝桃属)的中草药制剂

得理多对合并应用制剂血浆水平的影响

卡马西平可降低某些特定药物的血浆水平,或减弱甚至消除这些药物的活性作用。必须根据临床要求调整以下药物的剂量:

止痛剂、抗炎药:丁丙诺啡、美沙酮、对乙酰氨基酚、非那宗(安替比林)、曲马多。

抗生素:多西环素

抗凝血剂:口服抗凝血药(如华法林、苯丙香豆素、双香豆素和醋硝香豆素)

抗抑郁药:氨非他酮、西酞普兰、米安色林、萘法唑酮、舍曲林、曲唑酮、三环抗抑郁药(如丙米嗪、阿米替林、去甲替林、氯丙咪嗪)。不推荐将得理多与单胺氧化酶抑制剂(MA

OI)联合使用;在服用得理多前,如果临床情况允许,应至少提前两周或更长时间停止服用MAOI(参见【禁忌】)

抗癫痫制剂:氯巴占、氯硝西泮、乙琥胺、非氨酯、拉莫三嗪、奥卡西平、扑米酮、噻加宾、托吡酯、丙戊酸、唑尼沙胺。

据报道,在卡马西平的作用下,血浆苯妥英水平既可升高也可降低,不过很少有病例报道可导致美芬妥英血浆水平增高

抗真菌药:伊曲康唑

驱虫药:吡喹酮

抗肿瘤药:伊马替尼

抗精神病药:氯氮平、氟哌啶醇和溴哌利多、奥氮平、喹硫平、利培酮、齐拉西酮

抗病毒药物:用于HIV治疗的蛋白酶抑制剂(如印地那韦、利托那韦、沙奎那韦)。

抗焦虑药物:阿普唑仑、咪达唑仑

支气管扩张药或平喘药:茶碱

避孕药:激素类避孕药(应考虑其他可选择的避孕方式)

心血管药物:钙通道阻滞剂(二氢吡啶系列),如非洛地平、地高辛

皮质类固醇:皮质激素(如泼尼松龙、地塞米松)

免疫抑制剂:环孢素、依维莫司

甲状腺素:左旋甲状腺素。

其他药物相互作用:含有雌激素和/或黄体酮的药品。

需要特别注意的合并用药

据报道,卡马西平和左乙拉西坦合用可增加卡马西平诱导的毒性。

据报道,卡马西平与异烟肼联合使用可增加异烟肼诱导的肝脏毒性的发生率。

卡马西平与锂盐或甲氧氯普胺合用，或与精神安定药(如：氟哌啶醇、硫利达嗪)合用，能增加神经系统的不良作用，(而后一种用药方法即使在“治疗血药浓度下”也会增加神经病学方面的不良反应)。

卡马西平与对乙酰氨基酚合用，尤其是单次超量或长期大量，肝脏中毒的危险增加，有可能使后者疗效降低。

与碳酸酐酶抑制药合用，骨质疏松的危险增加。

由于本品的肝药酶诱导作用，与氯磺丙脲、氯贝丁酯(安妥明)、去氨加压素(desmopressin)、赖安加压素(lypressin)、垂体后叶素、加压素等合用，可加强抗利尿作用，合用的各药都需减量。

苯巴比妥、苯妥英、扑痫酮、普罗加比、茶碱能降低卡马西平的血药浓度，而且氯硝西泮、丙戊酸、丙戊酰胺、也有同样作用，虽然实验数据有些矛盾。另外，有报告说，丙戊酸、丙戊酰胺和扑痫酮能升高活性代谢物10,11-

环氧卡马西平的血药浓度，因此，卡马西平的剂量需相应调节。

与一些利尿药合并使用(如：氢氯噻嗪、速尿)可能引起低钠血症。

锂盐可以降低卡马西平的抗利尿作用。

卡马西平对非去极化肌松剂(如：泮库铵)有拮抗作用；若必要可加大剂量，且病人应严密监护，因为神经肌肉阻断的恢复可能比预想的要快。

卡马西平以降低诺米芬辛(nomifensine)的吸收并加快其消除。

有报告说，异维A酸改变卡马西平和10,11-

环氧卡马西平的生物利用度和/或清除率，因此应监测卡马西平的血药浓度。

与其它影响精神的药物一样，卡马西平会降低酒精耐受性，因此在治疗期间，劝告病人戒酒。

与口服避孕药合用可能出现阴道大出血。

卡马西平降低或升高苯妥英的血药浓度均有报告。有极少数报告升高美芬妥英的血浆浓度。

## 【药物过量】

### 体征和症状

过量引起的体征和症状，主要发生在中枢神经系统、心血管系统、呼吸系统等。

### 中枢神经系统

中枢抑制、定向力障碍、嗜睡、激越、幻觉、昏迷、视物模糊、发音含糊、构音障碍、眼球震颤、共济失调、运动障碍、初期反射亢进，后期反射减弱、惊厥、精神运动性障碍、肌阵挛、体温过低、瞳孔散大

### 呼吸系统

呼吸抑制、肺水肿。

### 心血管系统

心动过速、低血压、高血压(有时)、伴有QRS波增宽的传导阻滞、心跳骤停引起晕厥。

### 胃肠道

呕吐、胃排空迟缓、肠蠕动减少。

### 肾功能

尿潴留、少尿或无尿、液体潴留、由于卡马西平的ADH样作用而引起的水中毒。

### 实验室检查

低钠血症、可有代谢性酸中毒、高血糖、肌肉肌酸磷酸激酶值升高。

### 治疗方法

无特殊解毒药物。

治疗首先应依据病人的临床状况，需住院治疗。检测血药浓度以证实是否卡马西平中毒和确定过量的程度。

胃排空、洗胃、使用活性炭，对危重病人应送入ICU病房，并给予支持疗法，进行心脏监护和纠正电解质紊乱。

### 特别推荐

低血压：使用多巴胺、或静脉注射多巴酚丁胺。

心律失常：根据具体病情处理。

惊厥：使用苯二氮 䓬类(如：安定)或其它抗惊厥药，如：苯巴比妥(需小心此药可增加呼吸抑制的危险)或水合氯醛。

低钠血症(水中毒)：限制液体摄入，且缓慢地静脉输注0.9%的生理盐水，这些措施有助于防止大脑损害。

推荐活性炭吸附透析法，有报告强迫利尿、血液透析和腹膜透析法无效。应预见到由于延缓吸收，过量后2~3天中可能会出现的症状的反复和加重。

小儿严重中毒时可换血，并需继续观察呼吸、循环、泌尿功能数日。根据临床情况，采取相应措施。

### 【药理毒理】

#### 药理作用

卡马西平是一种抗惊厥药和特异性三叉神经痛镇痛药。卡马西平在电刺激和化学刺激诱导的大鼠和家兔癫痫模型中显示出抗惊厥作用，可能是通过抑制多突触反应和阻断强直后增强而发挥作用。卡马西平能明显降低或消除大鼠和猫眶下神经刺激引起的疼痛

，降低猫丘脑电位、延髓和多突触反射，包括舌下颌反射。卡马西平化学结构上与其它抗惊厥和治疗三叉神经痛药物无相关性，其作用机制尚不明确。

卡马西平的主要代谢产物为卡马西平-

10,11环氧化物，在一些癫痫动物模型中显示抗惊厥作用。尽管推断环氧化物具有临床活性，但是其活性对于卡马西平安全性和有效性的影响尚不清楚。

## 毒理研究

### 遗传毒性

卡马西平细菌和哺乳动物细胞遗传毒性试验结果均为阴性。

### 生殖毒性

生殖毒性试验中，大鼠经口给予卡马西平，按 $\text{mg}/\text{m}^2$ 折算，剂量相当于人日最高剂量(MHDD)1200 $\text{mg}$ 的1.5~4倍时可见不良反应。大鼠致畸试验中，250 $\text{mg}/\text{kg}$ 剂量时2/135只子代动物出现肋骨扭结，650 $\text{mg}/\text{kg}$ 剂量时4/119只子代动物出现其它畸形(腭裂1例；爪畸形1例；无眼畸形2例)。大鼠围产期试验中，亲代动物给药剂量200 $\text{mg}/\text{kg}$ 时，哺乳期子代动物体重无增长，外观蓬乱。

### 致癌性

SD大鼠掺食法给予卡马西平25、75和250 $\text{mg}/\text{kg}/\text{天}$ (按 $\text{mg}/\text{m}^2$ 折算，低剂量相当于MHDD的0.2倍)，连续2年，可见雌性动物肝细胞肿瘤的雄性动物良性睾丸间质细胞腺瘤的发生率呈剂量依赖性增加。因此可认为卡马西平对SD大鼠具有致癌性，但目前仍不清楚此试验结果与人体的相关性。

## 【药代动力学】

### 吸收

卡马西平在人体内吸收比较缓慢，但吸收完全。普通片在单剂量服药后，12小时内达平均血浆峰值浓度。单剂量口服400 $\text{mg}$ 卡马西平后，平均峰值血浆浓度约为4.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。

无论何种剂型, 食物的摄取不影响卡马西平的吸收速率和吸收程度。

卡马西平在1~2周内达稳态血浆浓度, 但这分别受卡马西平的自身诱导或被其他酶诱导药物诱导, 同时也依赖于病人治疗前的状况、剂量和治疗周期影响。

卡马西平在“治疗范围”的稳态血浆浓度具有极大的个体差异: 据大多数患者在4~12  $\mu\text{g/ml}$ (即17~50  $\mu\text{mol/L}$ ) 之间。10,11-

环氧卡马西平(药理学活性代谢产物)的浓度: 大约是卡马西平浓度的30%。

### 分布

卡马西平的血浆蛋白结合率70%~80%, 在脑脊液和唾液当中的原型药物反映了血浆中非蛋白结合的比例, 占20%~30%, 在乳汁中, 相当于血浆浓度的25%~60%。

卡马西平能通过胎盘屏障。

假设卡马西平完全被吸收, 它的表观分布容积范围在0.8~1.9L/kg。

### 代谢

卡马西平在肝脏中代谢, 环氧化是其最主要的生物转化途径, 其主要代谢产物为10, 11-

反式二醇衍生物和它的葡糖醛酸化物。而细胞色素P4503A4则是主要将卡马西平代谢为药理学活性物质10,11-

环氧卡马西平的同功酶。人微粒体环氧物水解酶被发现是负责从卡马西平-10,11

环氧物形成10,11-反式二醇衍生物的主要作用酶。9-羟甲基-10-

甲氨酰吡啶是一种与这条途径有关的次要的代谢物。单剂量口服卡马西平后, 约30%的卡马西平以环氧化途径代谢的最终产物进入尿中。卡马西平其它的重要转化途径可生产各种单羟基化物, 以及卡马西平的N-葡糖醛酸化物。

### 清除



单剂量口服卡马西平的平均清除半衰期为36小时，由于肝脏的单胺氧化酶系统自身诱导作用，重复给药后为16~24小时，而这与服药持续时间有关。与其它肝酶诱导剂合并用药后(苯妥英、苯妥英钠)平均半衰期为9~10小时。

单剂量口服10,11-环氧化物后其在血浆中的平均清除半衰期约为6小时。

单剂量口服400mg卡马西平后，72%从尿液中排出，28%从粪便中排出。在尿液中约占2%是以原型药排出，约占1%以活性代谢物10,11-环氧化物排出。

#### 特殊临床状态下的药代动力学

卡马西平的稳态血药浓度，即“治疗范围”，有很大的个体差异，大多数病人的治疗浓度范围约4~12 $\mu\text{g/ml}$ ，相当于17-50 $\mu\text{mol/L}$ 。

10,11-环氧卡马西平(活性代谢产物)浓度相当于卡马西平浓度的30%。

#### 儿童

由于儿童对卡马西平的清除较快，所以服用卡马西平的剂量(mg/kg)可高于成人。

#### 老年人

与年轻人相比，老年患者对卡马西平的药代动力学无改变。

#### 肝脏或肾脏功能不全患者

卡马西平对有肝病或肾功能不全的患者的药代动力学方面的资料缺乏。

#### 【对医疗专业人员的说明】

如需进行HLA-B\*1502等位基因筛查，推荐采用高分辨“HLA-B\*1502基因检测”的方法。如果检出一个或两个HLA-B\*1502等位基因，试验为阳性；如果HLA-B\*1502等位基因未被检出，试验为阴性。

#### 【贮藏】

遮光，密封保存。

#### 【包装】

铝塑包装，10片/板，3板/盒。

#### 【有效期】

60个月

#### 【执行标准】

《中国药典》2010年版二部

**【批准文号】**

0.1g: 国药准字H11022278

0.2g: 国药准字H11022279

**【生产企业】**

企业名称: 北京诺华制药有限公司

生产地址: 北京市昌平区永安路31号

邮政编码: 102200

电话号码: 800 810 1555

传真号码: 010 6505 7099

网 址: [www.novartis.com.cn](http://www.novartis.com.cn)

瑞士诺华有限公司许可制造