

混悬液中还含有山梨醇，因此仅适用于无果糖耐受不良遗传疾病的患者。

对驾驶和操纵机器能力的影响

报道的不良反应，例如头晕、嗜睡、共济失调、复试、视物模糊、视觉障碍、低钠血症和意识水平下降（全部ADR列表参见**【不良反应】**）。特别是治疗开始或剂量调整时（更常见于剂量增加的过程中）。因此，患者在操作机械和驾驶时应特别慎重。

【**不良反**应】：特别是治疗开始或剂量调整时（更常见于剂量增加的过程中）。因此，患者在操作机械和驾驶时应特别慎重。

【**孕妇及哺乳期妇女用药**】

妊娠

已知患有癫痫的母亲的后代更容易出现发育性疾病，包括畸形。数目有限的妊娠期数据显示，妊娠期给予奥卡西平可能造成严重的出生缺陷（见**【药理毒理】**）。奥卡西平治疗中最常见的先天畸形有室间隔缺损、房室间隔缺损、腭裂伴唇裂、唐氏综合征、腕关节发育疾病（双侧和单侧）、结节性硬化症和耳朵的先天畸形。根据北美妊娠注册的数据，妊娠前三个月处于暴露奥卡西平单药治疗中的母亲中，分娩后12周内诊断的严重先天畸形发生率为2.0%（95% CI 0.6 至5.1%）。严重先天畸形是指内外科或整形科认为有意义的结构疾病。妊娠期暴露于奥卡西平的女性与妊娠期未暴露于任何抗癫痫药物的女性相比，其先天畸形的相对风险（RR）为1.6，95% CI 0.46至5.7。

用药时应考虑以下情况：

•女性患者如果在接受本品治疗期间怀孕，或计划怀孕，或在妊娠期需要开始本品治疗，必须仔细权衡药物的疗效与可能的致畸危险。这一点在怀孕最初的三个月尤为重要。

•应当给予最小有效剂量。

•对育龄妇女给与奥卡西平，应当尽可能采用单药治疗。

•应向患者告知，致畸危险可能增加，并建议其进行产前初筛检查。

•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

抗癫痫药可能导致叶酸缺乏症，而叶酸缺乏是造成胚胎疾病的可能原因。因此在怀孕前及怀孕期应补充叶酸。

由于妊娠期的生理变化，奥卡西平活性代谢物----10-羧基衍生物（MHD）的血浆浓度可能逐渐下降。我们推荐妊娠期妇女使用本品时，应当严密观察其临床反应，并考虑检测MHD血浆浓度的变化，以保持妊娠期对癫痫的有效控制（参见**【用法用量】**和**【药代动力学】**）。对产后MHD血浆浓度水平也应考虑进行监测，特别是在妊娠期剂量增大的情况下。

新生儿

在新生儿中报道了因抗癫痫药导致的出血障碍。作为一种预防措施，对在怀孕后期数周的孕妇及新生儿给予维生素K1。

奥卡西平及其活性代谢产物（MHD）能够通过胎盘屏障。在一个案例中，新生儿和母体的血浆MHD浓度相似。动物研究中，在母体毒性剂量水平，观察到胚胎死亡、生长延迟和胚胎畸形发生率 的增加。

育龄期和采取避孕措施的女性

应建议正接受避孕药治疗的育龄期女性采用高效的避孕措施（最好采用非激素类，例如宫内植入物）。曲莱能导致含有炔雌醇（E2）和左炔诺孕酮（LNG）的口服避孕药失效（参见**【注意事项】**和**【药物相互作用】**）

哺乳

奥卡西平和其活性代谢物能通过乳汁分泌。二者的乳汁/血

清浓度为0.5。通过此途径本品对婴儿的影响并不清楚，因此，用母乳喂养的母亲不得给予本品治疗。

生殖能力

没有关于生殖能力的人体数据。在大鼠中，分别给予奥卡西平或MHD口服剂量最高150和450 mg/kg/天，雌性和雄性大鼠的生殖能力均未受影响。然而，雌性试验动物给予MHD最高剂量后，出现发情周期紊乱，以及黄体、植入和活胎数量减少。

【**儿童用药**】

参见**【用法用量】**，或遵医嘱。已有1个月以上婴幼儿使用的经验，用量参考2~4岁儿童的用量（每公斤/体重），但其有效性尚未确立。

【**老年患者用药**】

参见**【用法用量】**，或遵医嘱。

【**药物相互作用**】

酶抑制

在人肝脏的微粒体中，研究了奥卡西平对细胞色素P450复合物中大多数与其它药物代谢有关的酶。结果显示，奥卡西平和其活性代谢物MHD抑制了CYP2C19。如果在服用大剂量本品的同时也服用了需经过CYP2C19代谢的药物（例如，苯巴比妥、苯妥英钠），就很可能发生药物相互作用。因此，某些病人如果同时服用本品和其它经过CYP2C19代谢的药物，需要降低同时服用的这些药物的剂量。奥卡西平和MHD对在人肝脏的微粒体中存在的下列细胞色素-P450复合物几乎没有抑制作用：CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1、CYP4A9和CYP4A11。

酶诱导

体内和体外的研究显示，奥卡西平和MHD对细胞色素CYP3A4、CYP3A5有诱导作用。CYP3A4、CYP3A5与二氢吡啶类的钙离子拮抗剂、口服激素类避孕药和某些抗癫痫药（例如，卡马西平）的代谢有关。故能导致这些药物血清浓度降低（见下表）。血浆浓度下降在其他主要通过CYP3A4和CYP3A5代谢的药物中也可以观察到，如免疫抑制剂（环孢素）。

在体外研究中，奥卡西平和MHD仅能轻微地诱导UDP-葡萄糖醛酸转移酶（UDPGT），因此MHD在体内不可能作用于那些主要通过与UDPGT结合而清除的药物（例如，丙戊酸类、拉莫三嗪）。尽管奥卡西平和MHD仅有轻微的诱导能力，但当与这些主要由CYP3A4 或通过与UDPGT结合而代谢的药物联合使用时，可能需要增加这些药物的剂量。相应地，当停止本品治疗时，需要降低这些药物的剂量。

对人肝脏细胞酶诱导研究显示，奥卡西平和MHD对CYP2B和CYP3A4 亚群的同功酶有微弱的诱导作用，奥卡西平和MHD是否对其它的CYP同功酶也有诱导作用现在还不十分清楚。

与其它抗癫痫药的相互作用

在临床试验中，对奥卡西平与其它抗癫痫药间可能的相互作用进行了研究。对平均AUC和C_{min}的影响总结如下表：

其它抗癫痫药物与本品间相互作用的总结		
联合给药	本品对其抗癫痫药血药浓度的影响	其它抗癫痫药物对MHD血药浓度的影响
卡马西平	降低0-22%	降低40%
氯巴占	没有研究	无影响
非氨酯	没有研究	无影响
苯巴比妥	升高14-15%	降低30-31%
苯妥英钠	升高0-40%	降低29-35%
丙戊酸	无影响	降低0-18%
拉莫三嗪	无影响	无影响

在体内研究中，当给予本品剂量超过1200mg/天，苯妥英钠的血浆浓度升高40%以上。因此，如果本品和苯妥英钠联合使用时，当剂量超过1200mg/天，就需要降低苯妥英钠的剂量。然而，当苯巴比妥与本品联合使用时，其血浓度仅有轻微的升高（15%）。

细胞色素P450酶的强诱导剂—卡马西平、苯妥英钠和苯巴比妥，能够降低MHD的血浆浓度（29-40%）。

没有观察到本品的自身诱导作用。

激素类避孕药

本品对两类口服激素类避孕药有影响：炔雌醇和左炔诺孕酮。炔雌醇和左炔诺孕酮的平均AUC分别降低了48-52%和32-52%。对其它口服或植入性的避孕药未进行研究。因此，与本品同时使用可能会使激素类避孕药失效。参见**【注意事项】**。

锂离子拮抗剂

反复同时与本品一起服用，非洛地平的AUC降低28%，然而血浆浓度仍保持在推荐的治疗范围内。

维拉帕米能够使MHD的血浆浓度降低20%，这种降低被认为和临床不相关。

与其它药物的相互作用

咪唑替丁、红霉素和镇痛药右旋丙氧酚对MHD的药代动力学没有影响。而乙氧苯氧甲吗啉能够造成MHD血浆浓度的轻微变化（反复同时服用大约升高10%）。在对华法令的研究中，单次或多次的口服没有发现有相互作用的迹象。

由于理论上原因（结构与三环类抗抑郁药相似），不推荐本品与单胺氧化酶抑制剂同时使用。

临床试验中有同时用三环类抗抑郁药治疗的病人，没有观察到本品与这些药物间的相互作用。

锂剂与奥卡西平联合使用能导致神经毒性反应增加。

【**药物过量**】

有关于过量服用奥卡西平的个案报道，最大摄入剂量为4800mg。给予对症治疗后，病人全部恢复。

体征和症状

电解质和体液平衡紊乱：低钠血症
眼部疾病：复视、瞳孔缩小、视力模糊
胃肠道疾病：恶心、呕吐、水肿
全身性疾病和给药部病变：乏力
检查：呼吸抑制、QTc延长
神经系统疾病：困倦和嗜睡、头晕、共济失调、眼震、震颤、协同紊乱（协同疾病）、抽搐、头痛、昏迷、意识丧失、运动障碍
精神疾病：攻击行为、躁动、意识模糊

【**药代动力学**】

吸收

奥卡西平在服用后，迅速且几乎完全地降解为药理活性代谢

物(10-单羧基衍生物，MHD)。

健康男性志愿者空腹一次服用奥卡西平薄膜衣片600mg后，MHD平均血浆峰值浓度C_{max}为34μmol/l，相应的达峰时间为4.5小时。

健康男性志愿者空腹服用单剂量奥卡西平片600mg后，MHD平均血浆峰值浓度C_{max}为24.9μmol/L，达到峰值的相应平均t_{max}为6小时。

因为MHD单次给药和稳态C_{max}和AUC的几何均数比值（90%置信区间）范围在0.85至1.06，所以奥卡西平片剂和混悬液剂型具有生物等效性。

在人体进行的一项质量平衡研究中，奥卡西平原型仅占血清中总放射活性的2%，MHD占70%，其它次要的代谢产物也很快地被清除。

食物不会影响奥卡西平的吸收度和吸收率，因此，奥卡西平可以空腹或与食物一同服用。

分布
MHD表现分布容积为49升，大约40%的MHD与血清蛋白结合，特别是白蛋白。在有效的治疗范围内，这种结合不依赖于血浆药物浓度。奥卡西平和MHD不与α-1酸糖蛋白结合。在人体进行的一项物质平衡研究中，奥卡西平原形仅占血清中总放射活性的2%，MHD占70%，其它次要的代谢产物也很快被清除。

毒理研究

遗传毒性：奥卡西平在Ames试验中，无代谢活化剂存在时5个菌株中有一株突变率增加，MHD Ames试验结果为阴性。无代谢活化剂时，奥卡西平和MHD使CHO染色体畸变和多倍体的发生率增加。奥卡西平和MHD在中国仓鼠V799细胞试验中未见致基因突变或基因断裂作用。大鼠微核试验结果为阴性。

生殖毒性：大鼠经口给予MHD（50,150,450mg/kg）在最高剂量时（按mg/m²计算，相当于最大推荐人用剂量的2倍）雌性大鼠出现动情期紊乱，黄体数、着床体、活胎数降低。妊娠大鼠给予相当于最大推荐人用剂量的奥卡西平或MHD时，出现胎仔结构畸形以及其他发育毒性（胚胎死亡和生长迟缓）。妊娠大鼠经口给予奥卡西平（30,300,1000mg/kg），中、高剂量组胎仔畸形（面部、心血管、骨骼畸形）和变异的发生率增加。高剂量组胚胎-胎仔死亡率增加，胎仔体重降低。中、高剂量组也出现了母体毒性（体重增加减少以及临床体征改变），但没有证据提示其致畸作用是由母体毒性所继发。家兔经口给予MHD（20,100,200mg/kg），高剂量组（按mg/m²计算，相当于最大推荐人用剂量的1.5倍）胚胎-胎仔死亡率增加，但对母体的毒性很小。妊娠大鼠给予奥卡西平（25,50,150mg/kg），高剂量F1代出现持续性体重降低和行为改变（活动减少）。妊娠大鼠给予MHD（25,75,250mg/kg），高剂量组F1代出现持续性体重降低。

致癌性：在周期为2年的致癌性试验中，小鼠经口给予奥卡西平剂量高达100mg/kg/天，大鼠经口给予奥卡西平和MHD剂量分别高达250和600mg/kg/天。在小鼠试验中，在剂量>70mg/kg/天（按mg/m²计算，相当于最大推荐人用剂量的0.1倍）时可剂量依赖性增加肝细胞腺瘤的发生率。大鼠试验中，雌性大鼠在剂量≥25mg/kg/天（按mg/m²计算，相当于最大推荐人用剂量的0.1倍）时肝细胞腺瘤发生率增加，雄性大鼠和雌性大鼠在MHD剂量分别为600mg/kg/天和≥250mg/kg/天时，肝细胞腺瘤和/或肝细胞发生率增加。大鼠在奥卡西平剂量为250mg/kg/天或MHD剂量>250mg/kg/天时，良性睾丸间质细胞瘤的发生率增加。在MHD剂量为600mg/kg/天时宫颈和阴道颗粒细胞瘤的发生率增加。

致畸性：在周期为2年的致畸性试验中，小鼠经口给予奥卡西平剂量高达100mg/kg/天，大鼠经口给予奥卡西平和MHD剂量分别高达250和600mg/kg/天。在小鼠试验中，在剂量>70mg/kg/天（按mg/m²计算，相当于最大推荐人用剂量的0.1倍）时可剂量依赖性增加肝细胞腺瘤的发生率。大鼠试验中，雌性大鼠在剂量≥25mg/kg/天（按mg/m²计算，相当于最大推荐人用剂量的0.1倍）时肝细胞腺瘤发生率增加，雄性大鼠和雌性大鼠在MHD剂量分别为600mg/kg/天和≥250mg/kg/天时，肝细胞腺瘤和/或肝细胞发生率增加。大鼠在奥卡西平剂量为250mg/kg/天或MHD剂量>250mg/kg/天时，良性睾丸间质细胞瘤的发生率增加。在MHD剂量为600mg/kg/天时宫颈和阴道颗粒细胞瘤的发生率增加。

致畸性：在周期为2年的致畸性试验中，小鼠经口给予奥卡西平剂量高达100mg/kg/天，大鼠经口给予奥卡西平和MHD剂量分别高达250和600mg/kg/天。在小鼠试验中，在剂量>70mg/kg/天（按mg/m²计算，相当于最大推荐人用剂量的0.1倍）时可剂量依赖性增加肝细胞腺瘤的发生率。大鼠试验中，雌性大鼠在剂量≥25mg/kg/天（按mg/m²计算，相当于最大推荐人用剂量的0.1倍）时肝细胞腺瘤发生率增加，雄性大鼠和雌性大鼠在MHD剂量分别为600mg/kg/天和≥250mg/kg/天时，肝细胞腺瘤和/或肝细胞发生率增加。大鼠在奥卡西平剂量为250mg/kg/天或MHD剂量>250mg/kg/天时，良性睾丸间质细胞瘤的发生率增加。在MHD剂量为600mg/kg/天时宫颈和阴道颗粒细胞瘤的发生率增加。

特殊情况下的药代动力学
老年人
每日给予奥卡西平单剂量（300mg）和多剂量（600mg/日），MHD在老年志愿者（60-82岁）中的达峰浓度和AUC值较年轻志愿者（18-32岁）高30-60%。

通过比较年轻和老年志愿者肌酐清除率表明，这种药代动力学的差异是由于与年龄相关的肌酐清除率下降造成的。不需要进行特殊的剂量调整，因为奥卡西平的治疗剂量是个体化的。（参见**【用法用量】**）

儿童

给予单剂量5mg/kg或15mg/kg的奥卡西平，MHD的 AUC值

物(10-单羧基衍生物，MHD)。

健康男性志愿者空腹一次服用奥卡西平薄膜衣片600mg后，MHD平均血浆峰值浓度C_{max}为34μmol/l，相应的达峰时间为4.5小时。

健康男性志愿者空腹服用单剂量奥卡西平片600mg后，MHD平均血浆峰值浓度C_{max}为24.9μmol/L，达到峰值的相应平均t_{max}为6小时。

因为MHD单次给药和稳态C_{max}和AUC的几何均数比值（90%置信区间）范围在0.85至1.06，所以奥卡西平片剂和混悬液剂型具有生物等效性。

在人体进行的一项质量平衡研究中，奥卡西平原型仅占血清中总放射活性的2%，MHD占70%，其它次要的代谢产物也很快地被清除。

食物不会影响奥卡西平的吸收度和吸收率，因此，奥卡西平可以空腹或与食物一同服用。

分布

MHD表现分布容积为49升，大约40%的MHD与血清蛋白结合，特别是白蛋白。在有效的治疗范围内，这种结合不依赖于血浆药物浓度。奥卡西平和MHD不与α-1酸糖蛋白结合。

在人体进行的一项物质平衡研究中，奥卡西平原形仅占血清中总放射活性的2%，MHD占70%，其它次要的代谢产物也很快被清除。

一天两次服用奥卡西平，MHD能够在2-3天内达到稳态血药浓度。此时，MHD的药代动力学是线性的。在每天服用奥卡西平300-2400mg之间时，其MHD血浆浓度和剂量之间呈线性关系。

代谢

肝脏细胞酶能够迅速地将奥卡西平转化为MHD，该物质是本品发挥主要药理作用的活性物质，MHD进一步通过与葡萄糖醛酸结合而代谢。另外小部分（约占剂量的4%）被氧化成无药理活性的10-11-羧基衍生物（DHD）。

消除

奥卡西平主要以代谢物的形式通过肾脏排出。95%以上的药物通过代谢产物从尿液中排出，其中原形奥卡西平小于1%，不到4%的药物通过粪便排出。大约80%的药物以MHD的葡萄糖醛酸结合形式或以MHD原型通过尿液排出，其中MHD的葡萄糖醛酸结合形式为49%，MHD原形为27%，无活性的DHD约占3%。奥卡西平的其他结合物约占13%。

奥卡西平迅速地从血清中消除，半衰期为1.3-2.3小时。但是，MHD的平均血清半衰期为9.3±1.8小时。

剂量效应关系

1天2次服用奥卡西平，MHD能够在2-3天内达到稳态血药浓度。每天服用奥卡西平300-2400 mg，在稳态条件下，MHD的药代动力学呈线性关系。

特殊情况下的药代动力学

老年人
每日给予奥卡西平单剂量（300mg）和多剂量（600mg/日），MHD在老年志愿者（60-82岁）中的达峰浓度和AUC值较年轻志愿者（18-32岁）高30-60%。

通过比较年轻和老年志愿者肌酐清除率表明，这种药代动力学的差异是由于与年龄相关的肌酐清除率下降造成的。不需要进行特殊的剂量调整，因为奥卡西平的治疗剂量是个体化的。（参见**【用法用量】**）

儿童

给予单剂量5mg/kg或15mg/kg的奥卡西平，MHD的 AUC值

（已根据剂量进行校正）在2-5岁的儿童中比在6-12岁的儿童中约低30%。一般而言，对肾功能正常的儿童，其MHD的肾脏清除率（根据体重）比成年人高。这与MHD消除半衰期的缩短有关（儿童5-9小时，成人10小时）。

妊娠

妊娠期间由于生理上的变化，MHD血浆水平可能会逐渐降低。见【孕妇及哺乳期妇女用药】

性别

在儿童、成年人或老年人中，均没有观察到有性别差异。肝功能损害的病人
在健康志愿者和有肝功能损害的病人中进行了单次口服900mg奥卡西平的药代动力学研究。轻到中度的肝功能损害对奥卡西平或MHD的药代动力学没有影响。对有严重肝衰竭的病人，没有进行使用有关本品的研究。

有肾损害的病人

肌酐清除率和MHD的肾脏清除率之间存在线性关系。肾脏受损的病人（肌酐清除率<30ml/分），口服单剂量300mg的奥卡西平，MHD清除半衰期最大延长至19小时，相应的AUC值增加了一倍。

【贮藏】

避光，30℃以下保存。

应在开启后7周内用完。

避免儿童误取

【包装】

玻璃瓶，100ml/瓶，250ml/瓶。

【有效期】

36个月

【执行标准】

进口药品注册标准JX20020231

【批准文号】

进口药品注册证号 H20140647

【生产企业】

公司名称：Novartis Pharma Schweiz AG, Switzerland

生产厂：Delpharm Huningue SAS, France

生产地址：Site Industriel de Huningue 26, Rue de la Chapelle 68330 Huningue, France

联系地址：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

【**用法用量**】

（已根据剂量进行校正）在2-5岁的儿童中比在6-12岁的儿童中约低30%。一般而言，对肾功能正常的儿童，其MHD的肾脏清除率（根据体重）比成年人高。这与MHD消除半衰期的缩短有关（儿童5-9小时，成人10小时）。

妊娠
妊娠期间由于生理上的变化，MHD血浆水平可能会逐渐降低。见【孕妇及哺乳期妇女用药】

性别

在儿童、成年人或老年人中，均没有观察到有性别差异。

肝功能损害的病人

在健康志愿者和有肝功能损害的病人中进行了单次口服900mg奥卡西平的药代动力学研究。轻到中度的肝功能损害对奥卡西平或MHD的药代动力学没有影响。对有严重肝衰竭的病人，没有进行使用有关本品的研究。

有肾损害的病人

肌酐清除率和MHD的肾脏清除率之间存在线性关系。肾脏受损的病人（肌酐清除率<30ml/分），口服单剂量300mg的奥卡西平，MHD清除半衰期最大延长至19小时，相应的AUC值增加了一倍。

【贮藏】

避光，30℃以下保存。

应在开启后7周内用完。

避免儿童误取

【包装】

玻璃瓶，100ml/瓶，250ml/瓶。

【有效期】

36个月

【执行标准】

进口药品注册标准JX20020231

【批准文号】

进口药品注册证号 H20140647

【生产企业】

公司名称：Novartis Pharma Schweiz AG, Switzerland

生产厂：Delpharm Huningue SAS, France

生产地址：Site Industriel de Huningue 26, Rue de la Chapelle 68330 Huningue, France

联系地址：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

【**用法用量**】
请仔细阅读本说明，以便您能正确地使用此取药器：从250毫升药瓶中取药时，使用10毫升取药器；从100毫升药瓶中取药时，使用5毫升取药器。

定量取药系统
这是定量取药系统的三个部分：

1. 塑料连接器，塞入瓶口后，请勿取出。

2. 盛有250毫升或100毫升药品的瓶子，其均配有一个防儿童误取的塑料盖，每次用后请将塑料盖盖上。

3. 10毫升或5毫升口服定量取药器，插入连接器后可从瓶中抽取所需剂量。

7. 抽取所需剂量：缓慢拉出活塞，活塞顶部边缘所在刻度为所需剂量。注意：如果所需剂量超过取药器允许剂量，您需要重复抽取。

8. 小心地将药瓶重新直立。轻轻地从连接器中拧出取药器。

9. 药液可直接通过取药器服用（病人必须正坐，并缓慢推动活塞）。或者服用前在一小玻璃杯中与水混合，搅拌后立即服用。

10. 使用后盖上瓶盖。

11. 清洁：使用后，口服定量取药器外表面应使用洁净、干燥的纸擦净。

使用说明

请仔细阅读本说明，以便您能正确地使用此取药器：从250毫升药瓶中取药时，使用10毫升取药器；从100毫升药瓶中取药时，使用5毫升取药器。

定量取药系统
这是定量取药系统的三个部分：

1. 塑料连接器，塞入瓶口后，请勿取出。

2. 盛有250毫升或100毫升药品的瓶子，其均配有一个防儿童误取的塑料