核准日期：2007年01月29日

修改日期：2009年01月04日

修改日期：2011年11月10日

修改日期：2013年08月29日

修改日期：2013年12月01日

修改日期：2014年03月03日

修改日期：2015年12月01日

修改日期：2016年03月21日

修改日期：2019年05月08日

# 奥卡西平片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

**【药品名称】**

通用名：奥卡西平片

商品名：仁澳

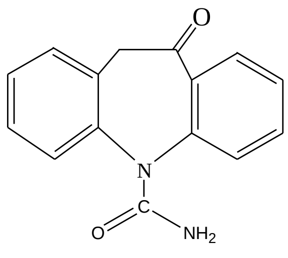
英文名：Oxcarbazepine Tablets

汉语拼音：AokaxipingPian

**【成　　份】**

本品主要成份为奥卡西平，其化学名称为10，11-二氢-10-氧代-5H-二苯并[b，f] 氮杂卓-5-甲酰胺

化学结构式为：



分子式：$C_{15}H_{12}N_2O_2$　　分子量:252.3

**【性　　状】**本品为薄膜衣片，除去包衣后显白色至淡黄色。

**【适 应 症】**

本品适用于治疗癫痫原发性全面性强直-阵挛发作和部分性发作，伴有或不伴有继发性全面性发作。

本品适用于成年人和2岁以上儿童。

**【规　　格】** 0.3g

**【用法用量】**

用法　本品适合于单独或与其它的抗癫痫药联合使用。在单独治疗和联合用药中，本品可从临床有效剂量开始用药，一天内分两次给药，根据病人的临床反应增加剂量；当使用奥卡西平代替其他抗癫痫药治疗时，在奥卡西平治疗开始后，应逐渐减少其他抗癫痫药的剂量。如果本品与其他抗癫痫药联合使用，由于病人总体的抗癫痫药物剂量增加，需要减少其它抗癫痫药的剂量或/和更加缓慢的增加本品的剂量。

本品可以空腹或与食物一起服用。

用量　对没有肾功能损害的病人，推荐治疗剂量如下所示。奥卡西平药代动力学的特点是不需要监测血药浓度从而使本品治疗更加方便。

成人

单药治疗用本品治疗，起始剂量可以为一天 600mg（8-10mg/kg/天），分两次给药。为了获得理想的效果，可以每隔一个星期增加每天的剂量，每次增加剂量不要超过600mg。每日维持剂量范围在600-2400mg之间，绝大多数病人对每日900mg的剂量即有效果。

单药治疗的对照研究显示，以前没有用其它抗癫痫药治疗的病人，有效药物剂量为每日1200mg。一些用其它的抗癫痫药控制不好，而换用本品单独治疗的难治性癫痫病人，每日2400mg的剂量证明是有效的。

联合治疗用本品治疗，起始剂量可以为一天 600mg（8-10mg/kg/天），分两次给药。为了获得理想的效果，调整剂量的间隔不小于1周，每次增加剂量不要超过600mg。每日维持剂量范围在600-2400mg之间。

联合用药的对照研究显示，每日有效的治疗剂量为 600-2400mg。然而，在其它抗癫痫药不减量的情况下，主要因为中枢神经系统的不良反应，大多数病人不能耐受每日 2400mg的剂量。

对每日服用剂量超过2400mg没有进行过系统研究。

对剂量高达4200mg/日的应用经验非常有限。

2岁以上的儿童

在单药治疗和联合治疗中，治疗起始剂量为8-10mg/kg/天，分两次给药。

根据临床需要，调整剂量的间隔不小于 1 周，每次增加剂量不要超过 10mg/kg/天，为达到理想的临床疗效，可增加至最大剂量60 mg/kg/天（参见**【药代动力学】**)。

| 年 龄 | 起始的剂量 | 加药剂量 | 最大剂量 |
|---|---|---|---|
| 2-12 岁 | 8-10mg/kg/天 | ≤10mg/kg/天 | 60mg/kg/天 |

在联合治疗和单药治疗中，当根据体重进行标准化时，清除率（L/hr/kg）随年龄降低，因此，与成人相比，2 岁至 4 岁以下儿童的奥卡西平给药剂量应为单位体重剂量的两倍；4 至 12 岁儿童的奥卡西平给药剂量应比单位体重剂量高 50%（参见**【药代动力学】**）。

与年龄较大的儿童相比，2 岁至 4 岁以下的儿童对有酶诱导作用的抗癫痫药的体重标准化后的表观清除率较高。与单药治疗或联合使用无酶诱导作用的抗癫痫药治疗相比，在 2 岁至 4 岁以下的儿童中，如联合使用有酶诱导作用的抗癫痫药，则奥卡西平的剂量应比单位体重剂量高 60%。年龄较大的儿童（4 岁及以上）在联合使用有酶诱导作用的抗癫痫药治疗时的剂量仅稍高于其对应的单药治疗组。

以上推荐剂量是基于在临床试验中对所有年龄组（成人、老年患者以及儿童）中的使用剂量确定的。但是，可在适当情况下降低起始剂量。

老年人

建议对有肾功能损害的老年人，调整药物剂量（见肾功能损害的病人）。对易发生低钠血症的病人，参见**【注意事项】**。

肝功能损害的病人

对于有轻到中度肝功能损害的病人，不必进行药物剂量调整。对重度肝功能损害病人未进行过服用本品的临床试验，见**【药代动力学】**。

肾功能损害的病人

有肾功能损害的病人 （肌酐清除率＜30ml/分），本品起始剂量应该是常规剂量的一半（300mg/日），并且增加剂量时间间隔不得少于一周，直到获得满意的临床疗效（见**【药代动力学】**）。有肾功能损害的病人在增加剂量时，必须进行仔细的监测。

**具体用法用量请遵医嘱**。

**【不良反应】**

最常报道的不良反应包括：嗜睡、头痛、头晕、复视、恶心、呕吐和疲劳，超过 10%的患者会出现上述反应。

在临床试验中，大多数的不良反应是轻到中度，并且是一过性的，主要发生在治疗的开始阶段。

对每个系统不良反应特性的评价是依照本品临床试验中出现的不良事件。另外，也加入

了在有效病例延续治疗项目中有临床意义的不良反应报告和上市后的报告。

不良反应（表 1）按发生频率排序，首先是最常报告的不良反应，根据惯例进行如下分类：很常见≥10%；常见 1%-10%；少见 0.1%-1%;罕见 0.01%-0.1%；非常罕见＜0.01%。

表 1

| | |
|---|---|
| 血液和淋巴系统异常 | |
| 少见 | 白细胞减少症 |
| 非常罕见 | 骨髓抑制、粒细胞缺乏、再生障碍性贫血、全血细胞减少、嗜中性白细胞减少、血小板减少 |
| 免疫系统异常 | |
| 非常罕见 | 超敏反应（包括多器官过敏），特点为：皮疹、发烧。也可能影响其它器官或系统，例如血液或淋巴系统（如嗜酸性粒细胞增多、血小板减少、白细胞减少、淋巴结病、脾大）、肝脏（如肝功能检查异常、肝炎）、肌肉和关节（如关节肿胀、肌痛、关节痛）、神经系统（如肝性脑病）、肾脏（如蛋白尿、间质性肾炎、肾功能衰竭）、肺脏（如呼吸困难、肺水肿、哮喘、支气管痉挛、间质性肺病）、血管性水肿、过敏反应 |
| 代谢和营养异常 | |
| 常见 | 低钠血症 |
| 非常罕见 | 伴有下列症状和体征的低钠血症，如癫痫性发作，意识模糊，意识水平下降，脑病（其它不良反应见中枢神经系统），视觉障碍（例如：视力模糊），呕吐、恶心、叶酸缺乏症，甲状腺机能减退 |
| 精神疾病 | |
| 常见 | 意识模糊、抑郁、淡漠、激动（如紧张）、情感不稳定。 |
| 神经系统疾病 | |
| 非常常见 | 嗜睡、头痛、头晕 |
| 常见 | 共济失调、震颤、眼球震颤、注意力不集中、健忘 |
| 眼部疾病 | |
| 非常常见 | 复视 |
| 常见 | 视力模糊、视觉障碍 |
| 耳和迷路疾病 | |

| | |
|---|---|
| 常见 | 眩晕 |
| 心脏疾病 | |
| 非常罕见 | 心律失常、房室传导阻滞 |
| 血管疾病 | |
| 非常罕见 | 高血压 |
| 胃肠道疾病 | |
| 非常常见 | 恶心、呕吐 |
| 常见 | 腹泻、便秘、腹痛 |
| 非常罕见 | 胰腺炎和／或脂肪酶和／或淀粉酶升高 |
| 肝胆疾病 | |
| 非常罕见 | 肝炎 |
| 皮肤和皮下组织疾病 | |
| 常见 | 皮疹、脱发、粉刺 |
| 不常见 | 荨麻疹 |
| 非常罕见 | 血管性水肿、Stevens-Johnson 综合征、中毒性表皮坏死松解(Lyell 综合征)、多形性红斑 |
| 肌肉骨骼、结缔组织和骨疾病 | |
| 非常罕见 | 系统性红斑狼疮 |
| 全身性疾病和给药部位情况 | |
| 非常常见 | 疲劳 |
| 常见 | 虚弱 |
| 检查 | |
| 不常见 | 肝酶增高、碱性磷酸酶增高 |

特殊情况下，在使用本品过程中，会发生抗利尿激素异常分泌综合征（SIAPH）。

在奥卡西平使用中，有临床意义的低钠血症（血清钠＜125mmol/L）非常罕见。该不良反应一般发生在奥卡西平治疗的头三个月内，然而也有患者在开始治疗 1 年后首次出现血清钠＜125mmol/L（参见**【注意事项】**）。

在对 1 个月至 4 岁以下儿童进行的临床试验中，最常报告的不良反应为嗜睡，发生率大于 11%。发生率≥1%—＜10%（常见）之间的不良反应是：共济失调、易激怒、呕吐、嗜睡、

疲劳、眼球震颤、震颤、食欲下降、血液尿酸增高。

**【禁　　忌】**

1．对本品或其任一成份过敏的患者禁用。

2．房室传导阻滞者。

**【注意事项】**

**超敏反应** 该产品上市后收到的 I 型超敏反应包括皮疹、瘙痒、荨麻疹、血管性水肿和过敏反应报告。在使用过奥卡西平的患者中有过敏反应和包括咽喉、舌唇和眼睑在内的血管性水肿的病例报道。使用本品的患者若有上述反应发生，应停药并换用其他药物治疗。对卡马西平过敏的病人，在使用本品治疗过程中，也可能发生过敏反应（如严重的皮肤反应）。卡马西平和奥卡西平的交叉过敏反应率为 25—30%，参见**【不良反应】**。

过敏反应也可以发生在对卡马西平没有过敏史的病人（包括多器官过敏反应）。该过敏反应可影响到皮肤、肝脏、血液和淋巴系统或其他器官，可以是单独反应，也可能是一系列全身反应（参见**【不良反应】**）。作为一条原则，在首次出现过敏反应征象时，应该立即停用本品，参见**【不良反应】**。

**皮肤影响** 极个别案例中报道了奥卡西平使用相关的严重皮肤反应，包括：Stevens-Johnson 综合征、中毒性表皮坏死松解症（Lyell′s 综合征）和多形性红斑。发生严重皮肤反应的患者可能需要住院治疗，因为可能危及生命并且有极罕见的致命情况。在儿童和成人患者中都发生了相关案例。发作的中位时间为 19 天。个别重新使用奥卡西平的患者，报道了严重皮肤反应的复发。如果患者在使用本品时出现皮肤反应，应当考虑停用本品，采用其它抗癫痫药治疗。

**低钠血症** 可达 2.7%的病人使用本品治疗时，血清钠会下降到 125mmol/L 以下，但常常没有临床症状，并不需要调整治疗。如果考虑临床干预，来自临床试验的经验显示，减少或者停用本品，或者对病人采取保守治疗（例如，减少液体的摄入），血清钠水平都会回到正常基线以上。以下情况需注意：有肾脏疾病并且有低钠血症的病人；同时使用能降低血钠水平的药物（例如利尿剂，和抗利尿激素（ADH）不适当分泌相关的药物）治疗的病人，在开始用本品前应该测定血清钠水平，开始治疗以后大约两周测定血清钠水平。然后，在治疗的前三个月中，每隔一个月，或者根据临床需要测定血清钠水平。对于上述提到的危险因素在老龄病人中应更加注意。在用降低血钠水平的药物治疗的同时又使用本品治疗的病人，也应进行血清钠的监测。作为一条原则，在用本品治疗时，如果出现低钠血症的临床表现，就应该考虑测定血清钠水平。另外，测定血清钠水平可以作为某些患者常规实验室监测的一部

分。如果观察到低钠血症，限制水摄入是一种重要的纠正方法。尽管奥卡西平极少导致心脏传导功能障碍，但是对既往有过传导障碍[如房室传导阻滞 （AV），心律不齐]的患者应慎用此药。

心功能衰竭的病人，应定期进行体重监测，以确定是否有液体潴留。如果有液体潴留或者心功能的恶化，应测定血清钠水平。如果明确有低钠血症，限制液体的摄入是一条重要的治疗办法。

尽管临床试验没有提示用奥卡西平治疗能导致心脏传导阻滞，然而，从理论上讲，对有心脏传导疾病的病人（例如房室传导阻滞，心律失常），应该密切监测。

**肝脏功能**　有关肝炎的病例报道非常罕见，且在大多数病例中，疾病的预后良好。一旦怀疑有肝炎，应进行检查，考虑终止本品的治疗。

**血液学影响**　在本品上市后的临床使用中罕有粒细胞减少，再生障碍性贫血和全血细胞减少的报告（参见**【不良反应】**）。但是，由于此类疾病发生率极低且易受其他因素混淆（如潜在的疾病，合并用药），其病因较难确定，因此，如果出现任何明显的骨髓抑制反应，应考虑停止用药。

**撤药反应**　和其他抗癫痫药一样，本品应避免突然停药。应该逐渐地减少剂量，以避免诱发癫痫性发作（发作加重或癫痫持续状态）。如果不得不突然停药，例如，由于严重的不良反应，应该在合适的抗癫痫药（如安定静脉或直肠给药，苯妥英静脉给药）发挥作用的情况下换用另外一种抗癫痫药，并在严格的观察下进行。奥卡西平的酶诱导能力低于卡马西平。在某些情况下，同时使用的其它抗癫痫药的剂量应该降低，参见【药物相互作用】。

**激素类避孕药**　应告知育龄期的女性，本品和口服激素类避孕药同时使用能够导致避孕效果的丧失（见【药物相互作用】）。对于使用本品的育龄女性，建议使用其它非激素类避孕药。

**对驾驶和操纵机器能力的影响**　本品能够产生眩晕和嗜睡，导致反应能力受损。因此，驾驶和操纵机器时，应该特别小心。

**【孕妇及哺乳期妇女用药】**

**妊娠**　数量有限的的妊娠期数据显示，妊娠期给予奥卡西平可能造成严重的出生缺陷（如：腭裂）。动物研究中显示，在母体中毒剂量水平，可观察到胎儿死亡率、生长迟缓和畸形发生率增加。

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，必须认真权衡药物的疗效可能的致畸危险。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。对育龄妇女给予奥卡西平时，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异常的可能原因。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-羟基衍生物（MHD）的血浆浓度可能逐渐下降。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，以保持妊娠期间对癫痫的有效控制。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应给予维生素 $K_1$。奥卡西平及其活性代谢产物（MHD）能够通过胎盘屏障。在某案例中可见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。

**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/血清浓度比值为 0.5。通过乳汁，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。

**【儿童用药】**

参见**【用法用量】**，或遵医嘱。

**【老年用药】**

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。奥卡西平或 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 仅有轻微地诱导能力，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，对奥卡西平与其它的抗癫痫药间可能的相互作用进行了研究。对平均 AUC 和 Cmin 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 | 本品对其他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% |

在体内研究中，当给予本品剂量超过 1200 mg/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 1200 mg/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，其血药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】。

**钙离子拮抗剂**　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**　西咪替丁、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，单次或多次口服没有发现相互作用的迹象。

由于理论上的原因（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 24000mg，给予对症治疗后，病人全部恢复。

**症状和体征**　药物过量导致如下症状和体征：嗜睡、头晕、恶心、呕吐、运动过度、低钠血症、共济失调和眼球震颤。

**治疗**　没有特殊的解毒剂。应给予适当的对症和支持性治疗，可以考虑洗胃以清除药物和/或服用活性炭使本品失去活性。建议监测生命体征，特别应该注意有无出现心脏传导障碍、电解质紊乱和呼吸困难。

**【药理毒理】**

**药理作用**　奥卡西平主要由其 10-单羟基代谢物（MHD）发挥抗癫痫作用。奥卡西平及 MHD 的作用机制尚不明确，但体外电生理研究提示，奥卡西平及 MHD 可阻断电压敏感的钠离子通道，稳定处于高度兴奋状态的神经细胞膜，抑制神经元反复放电，减少神经冲动的突触传递。另外，奥卡西平的抗惊厥作用还与增加钾离子电导和调节高电压激活的钙离子通道有关。奥卡西平及 MHD 对脑内神经递质或调节受体位点无明显作用。奥卡西平及 MHD 在动物中具有抗惊厥作用，能抑制电刺激诱导的强直性发作和药物诱导的阵挛性发作，并能消除恒河猴慢性局灶性发作或减少复发的频率。在最大电休克试验中，小鼠和大鼠给予奥卡西平或 MHD 分别为 5 天和 4 周，未产生耐受性。

**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 个菌株有一株突变率增加，MHD 的 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 V79 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 $mg/m^2$ 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 $mg/m^2$ 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 $mg/m^2$ 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 $mg/m^2$ 计算，相当于最大推荐人用剂量的 0.1 倍）时，肝细胞腺瘤的发生率增加，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，良性睾丸间隙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。

**【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-单羟基衍生物，MHD）。健康男性志愿者空腹一次服用奥卡西平膜衣片 600mg 后 ，MHD 平均血浆峰值浓度 Cmax 为 34umol/L ，相应的达峰时间为 4.5 小时。

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 表观分布容积为 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地被清除。

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10,11-二羟基衍生物（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%，奥卡西平的其它结合物约占13%。奥卡西平迅速地从血清中消除，半衰期为1.3-2.3个小时。但是，MHD的平均血清半衰期为9.3±1.8个小时。

**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300-2400mg，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。

**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。对有严重肝功能衰竭的病人，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值增加一倍。

**【贮藏】** 遮光，密封保存。

**【包装】** 铝塑包装，10片/板×3板/盒；10片/板×5板/盒。

**【有效期】** 24个月

**【执行标准】**《中国药典》2015年版二部

**【批准文号】**国药准字H20051518

**【生产企业】**

企业名称：北京四环制药有限公司
地 址：北京市通州区张家湾镇广源西街13号
邮政编码：101113
电话号码：010－61563510
传真号码：010－61563510
网　　址：www.sihuanpharm.com.cn