

核准日期：2007年01月29日

修订日期：2011年12月16日

修订日期：2014年06月28日

## 拉莫三嗪片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

### 警示语：严重皮疹

本品可能引起严重皮疹，需要住院治疗和中断治疗。包括 Stevens-Johnson 综合征在内的皮疹发生率分别为：在接受本品辅助治疗癫痫的儿童患者（2~16岁）中约为 0.8%（8/1,000），在辅助治疗癫痫的成年患者中为 0.3%（3/1,000）。在双相障碍和其他情绪障碍的临床试验中，严重皮疹的发生率分别为：在接受本品初始单药治疗的成年患者中为 0.08%（0.8/1,000），在接受本品辅助治疗的成年患者中为 0.13%（1.3/1,000）。在一项前瞻性队列研究中 1,983 名儿童癫痫患者（2~16岁）服用本品进行辅助治疗后，出现 1 例皮疹相关死亡。在全球范围内的上市后经验中，有罕见成年和儿童患者出现中毒性表皮坏死溶解症和/或皮疹相关死亡的病例报告，但其数量太少而不能精确估计其发生率。

除年龄外，尚未确定其他已知因素可预测本品引起皮疹的风险或严重程度。有建议认为以下情况会增加出现皮疹的风险，但尚未得到证实：（1）合用本品和丙戊酸盐，（2）超过本品的推荐初始剂量，或（3）超过推荐的本品递增剂量。但是在没有以上因素的情况下已出现相关病例。

几乎所有本品引起的威胁生命的皮疹都出现在初始治疗 2~8 周内。但是，也有个别病例出现在延长治疗后（如 6 个月）。因此，不能依据治疗持续时间预测首次出现皮疹的潜在风险。

虽然本品也会引起无害性皮疹，但是不能预测哪些皮疹是严重的或威胁生命的。因此，在首次出现皮疹迹象时通常就应停用本品，除非可确诊皮疹与此药无关。中断治疗也有可能不能阻止皮疹发展为威胁生命或永久性功能丧失或形成疤痕[参见注意事项【严重皮疹】]。

### 【药品名称】

通用名称：拉莫三嗪片

商品名称：利必通<sup>®</sup>；Lamictal<sup>®</sup>

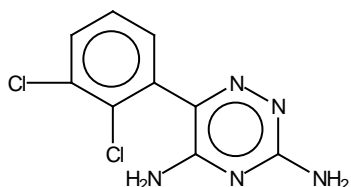
英文名称：Lamotrigine Tablets

汉语拼音：Lamosanqin Pian

### 【成份】

化学名称：3,5-二氨基-6-(2,3-二氯苯基)-as -三吡嗪

化学结构式：



分子式： $C_9H_7N_5Cl_2$

分子量：256.09

### 【性状】

本品为淡黄棕色的方圆形片。25mg 片：一面压印“GSEC7”，另一面，压印“25”；50mg 片：一面压印“GSEE1”，另一面为多面形，压印“50”；100mg 片：一面压印“GSEE5”，另一面为多面形，压印“100”。

### 【适应症】

#### 癫痫：

- 对 12 岁以上儿童及成人的单药治疗：

1. 简单部分性发作
2. 复杂部分性发作
3. 继发性全身强直-阵挛性发作
4. 原发性全身强直-阵挛性发作

目前暂不推荐对 12 岁以下儿童采用单药治疗，因为尚未得到对这类特殊目标人群所进行的对照试验的相应数据。

- 2 岁以上儿童及成人的添加疗法：

1. 简单部分性发作
2. 复杂部分性发作
3. 继发性全身强直-阵挛性发作
4. 原发性全身强直-阵挛性发作

本品也可用于治疗合并有 Lennox-Gastaut 综合征的癫痫发作。

### 【规格】

(1) 25mg； (2) 50mg； (3) 100mg

### 【用法用量】

#### 服用方法：

为保证治疗剂量的维持，需监测病人体重，在体重发生变化时要核查剂量。

如果计算出的本品的剂量（用于儿童和肝功能受损患者）不是整片数，则所用的剂量应取低限的整片数。

当停用其它联用的抗癫痫药物采用本品单药治疗或其它抗癫痫药物增加到本品的添加治疗方案中，应考虑上述变化对本品药代动力学的影响（参见【药物相互作用】）。

● 单药治疗剂量：

成人及 12 岁以上儿童：

本品单药治疗的初始剂量是 25mg，每日一次，连服两周；随后用 50mg，每日一次，连服两周。此后，每 1—2 周增加剂量，最大增加量为 50—100mg，直至达到最佳疗效。通常达到最佳疗效的维持剂量为 100—200mg/日，每日一次或分两次给药。但有些病人每日需服用 500mg 本品才能达到所期望的疗效。

成人及 12 岁以上儿童单药治疗时所推荐的剂量递增方法见表：

1+2 周	3+4 周	通常维持量
25mg (每日一次)	50mg (每日一次)	100—200mg (每日一次或分两次口服) 为了达到维持量，日剂量可每 1—2 周增加 50—100mg

为降低皮疹发生的危险，初始剂量和随后的剂量递增都不要超过上表（参见【注意事项】）。

● 添加疗法的剂量：

成人及 12 岁以上儿童：

对合用丙戊酸钠的病人，不论其是否服用其他抗癫痫药，本品的初始剂量为 25mg，隔日服用，连服两周；随后两周每日一次，每次 25mg。此后，应每 1—2 周增加剂量，最大增加量为 25—50mg，直至达到最佳的疗效。通常达到最佳疗效的维持量为每日 100—200mg，一次或分两次服用。

对那些合用具酶诱导作用的抗癫痫药的病人，不论是否服用其他抗癫痫药（丙戊酸钠除外），本品的初始剂量为 50mg，每日一次，连服两周；随后两周每日 100mg，分两次服用。此后，每 1—2 周增加一次剂量，最大增加量为 100mg，直至达到最佳疗效。通常达到最佳疗效的维持量为每日 200—400mg，分两次服用。有些病人需每日服用本品 700mg，才能达到所期望的疗效。

在使用其他不明显抑制或诱导本品葡萄糖醛酸化药物（参见【药物相互作用】）的患者中，本品的初始剂量为 25mg，每日一次，连服两周；随后两周每日 50mg，每日一次。此后每 1—2 周增加一次剂量水平，增加幅度为 50—100mg/日，随后剂量应增加至达到最佳疗效。通常达到最佳疗效的维持量为每日 100—200mg/日，每日一次或分两次服用。

成人及 12 岁以上儿童联合用药治疗时推荐的剂量递增方法见表：

合用药物	1+2 周	3+4 周	通常维持量
丙戊酸钠加/不加其他抗癫痫药	12.5mg (25mg, 隔日一次)	25mg (每日一次)	100—200mg (每日一次或分两次服) 为了达到维持量可每 1—2 周增加 25—50mg
酶诱导的抗癫痫药* 加/不加其他抗癫痫药 (丙戊酸钠除外)	50mg (每日一次)	100mg (分两次服)	200—400mg (分两次服) 为了达到维持量可每 1—2 周增加 100mg
其他不明显抑制或诱导本品葡萄糖醛酸化药物的治疗剂量递增方案 (参见【用法用量】)	25mg (每日一次)	50mg (每日一次)	100—200mg (每日一次或分两次服) 为了达到维持量可每 1—2 周增加 50—100mg
*如苯妥英、卡马西平、苯巴比妥和扑痫酮			
注意：如病人服用的抗癫痫药与本品药代动力学的相互作用目前尚不清楚时，应采用本品与丙戊酸钠合用时的推荐剂量，随后逐渐增加剂量至达到最佳疗效。			

为降低皮疹发生的危险，初始剂量和随后的剂量递增都不要超过上表（参见【注意事项】）。

儿童（2—12 岁）：

服用丙戊酸钠加/不加任何其他抗癫痫药的病人，本品的初始剂量是 0.15mg/kg/日，每日服用一次，连服两周；随后两周每日一次，每次 0.3mg/kg。此后，应每 1—2 周增加剂量，最大增加量为 0.3mg/kg，直至达到最佳的疗效。通常达到最佳疗效的维持量为 1—5mg/kg/日，单次或分两次服用。

合用抗癫痫药 (AEDs) 或其它诱导本品葡萄糖醛酸化的药物 (见【药物相互作用】) 的病人，不论加或不加其他抗癫痫药 (丙戊酸钠除外)，本品的初始剂量为 0.6mg/kg/日，分两次服，连服两周；随后两周剂量为 1.2mg/kg/日，分两次服。此后，应每 1—2 周增加一次剂量，最大增加量为 1.2mg/kg，直至达到最佳的疗效。通常达到最佳疗效的维持量是 5—15mg/kg/日，分两次服用。

为获得有效的维持治疗剂量，须对儿童的体重进行监测，并根据体重的变化，对用药剂量重新进行评估。

在使用其他不明显抑制或诱导本品葡萄糖醛酸化药物 (参见【药物相互作用】) 的患者中，本品的初始剂量为 0.3mg/kg/日，每日一次或分两次服用，连服两周，接着 0.6mg/kg/日，每日一次或分两次服用，连服两周。此后每 1—2 周增加一次剂量，每日最大增加量为 0.6mg/kg/日，直至达到最佳疗效。通常达到最佳疗效的维持量为每日 1—10mg/kg，每日一次或分两次服用，每日最大剂量为 200mg。

儿童（2—12岁）药物联合治疗时推荐的剂量递增方法（每日总量 mg/kg/日）见下表。

合用药物	1+2周	3+4周	通常维持量
丙戊酸钠加/不加其他抗癫痫药	0.15mg/kg <sup>**</sup> (每日一次)	0.3mg/kg (每日一次)	可每1—2周增加0.3mg/kg, 以达到维持量1—5mg/kg(每日一次或分两次服)
酶诱导的抗癫痫药* 加/不加其他抗癫痫药(丙戊酸钠除外)	0.6mg/kg (分两次服)	1.2mg/kg (分两次服)	可1—2周增加1.2mg/kg, 以达到维持量5—15mg/kg(分两次服)
应该使用其他不明显抑制或诱导本品葡萄糖醛酸化药物的用药方案(参见【用法用量】)	0.3mg/kg (一次或分两次服)	0.6mg/kg (一次或分两次服)	为了达到维持量1—10mg/kg 每1—2周增加0.6mg/kg(每日一次或分两次服用) 每日最大剂量为200mg
*如苯妥英、卡马西平、苯巴比妥和扑痫酮			
注意：如病人服用的抗癫痫药与本品的药代动力学的相互作用目前尚不清楚时，应采用本品与丙戊酸钠合用时的推荐剂量，随后逐渐增加剂量至达到最佳疗效。			

<sup>\*\*</sup>注意：如果计算出每日剂量为1—2mg时，前两周应服用本品2mg，隔日一次。如果计算的剂量小于1mg，则不应服用本品。

为降低皮疹发生的危险，初始剂量和随后递增的剂量都不要超过上表（参见【注意事项】）。

2—6岁的病人：

所需的维持量可在推荐剂量范围的高限。

年龄小于2岁的儿童：

小于2岁的儿童，没有使用本品的足够资料，因此本品片不推荐用于2岁以下儿童。

## 本品用于特殊患者人群的一般用药建议

### 服用激素类避孕药的妇女

#### (a) 已经服用激素类避孕药的妇女开始用本品：

虽然口服避孕药可以使本品的清除率升高（参见【注意事项】和【药物相互作用】），但不需单纯根据患者使用激素类避孕药，对所推荐的本品剂量递增指南做出调整。剂量递增应当按本品是否与丙戊酸钠（本品的某种酶抑制剂）合用；或者是否与本品的某种酶诱导剂合用；或者本品是否在没有丙戊酸钠或者本品葡萄糖醛酸化药物的情况下加用，遵照指南进行剂量递增（癫痫患者参见表1）。

**(b) 已经服用本品维持剂量但没有服用本品葡萄糖酸化诱导剂的患者开始用激素类避孕药：**

本品的维持剂量在大部分病例中需要增加，最多可能要增加2倍（参见【注意事项】和【药物相互作用】）。建议从激素类避孕药开始服用，本品剂量每周以50–100mg/天的速度增加，依据个体临床反应而定。除非临床反应支持增加更大的剂量，否则剂量增加不应该超过这种速度。

**(c) 已经服用本品维持剂量但没有服用本品葡萄糖酸化诱导剂的患者停用激素类避孕药：**

本品的维持剂量在大部分病例中需要减少最多可能要减少50%（参见【注意事项】和【药物相互作用】）。建议以每周50–100mg/周逐步降低本品的日剂量（每周不超过日总剂量的25%的速度），降低3周以上，除非临床反应显示另有说明。

**与阿扎那韦/利托那韦联合使用**

虽然阿扎那韦/利托那韦已被证明可降低本品的血浆浓度（参见【药物相互作用】），但不需要根据患者使用阿扎那韦/利托那韦，对所推荐的拉莫三嗪剂量递增指南做出调整。剂量递增应当按本品是否加用于丙戊酸钠（本品的某种酶抑制剂）；或者本品是否在没有丙戊酸钠或者本品葡萄糖酸化作用诱导剂的情况下加用，并遵照指南进行剂量递增。

在已服用维持剂量的本品，并且未接受葡萄糖酸化作用诱导剂治疗的患者中，如果加用阿扎那韦/利托那韦，需要增加本品的剂量，如果停止阿扎那韦/利托那韦治疗，需要减少本品的剂量。

**肝功能损害患者的剂量：**

本品的初始、递增和维持剂量在中度（Child-Pugh B级）和重度（Child-Pugh C级）肝功能受损患者通常应分别减少约50%和75%。递增和维持剂量应按临床疗效进行调整。

**肾功能损害患者的剂量：**

肾功能受损的患者，在服用本品时应谨慎。对于晚期肾功能衰竭患者，本品的初始剂量应遵循与其他抗癫痫药物合用时的用药方案，对于肾功能明显受损的患者需减少维持剂量（见【注意事项】）。有关药代动力学的详细信息，参见【药代动力学】。

**【不良反应】**

不良反应的分级：

很常见 (>1/10) ,

常见 (>1/100 至<1/10) ,

不常见 (>1/1000 至<1/100) ,

罕见 (>1/10000 至<1/1000) ,

极罕见 (<1/10000) 。

### **皮肤和皮下组织病变**

很常见：皮疹。

罕见：Stevens-Johnson 综合征。

极罕见：中毒性表皮坏死松解症。

在成人双盲、附加临床试验中，服用本品的病人中皮疹的发生率高达 10%，服用安慰剂的病人为 5%。2%的病人因皮疹而导致停止本品的治疗。这种皮疹在外观上一般是斑丘疹，通常在治疗开始的前 8 周出现，停用本品后消失（参见【注意事项】）。

曾有报告出现罕见的、严重的、潜在威胁生命的皮疹，包括 Stevens-Johnson 综合征（SJS）和中毒性表皮坏死松解症（Lyell 综合征）。尽管停药后大部分病人可以恢复，但一些患者经历了不可逆性斑痕，曾出现与死亡相关的罕见病例（参见【注意事项】）。

严重皮疹的报告，如成人及 12 岁以上儿童的发生率约为 1:1000。12 岁以下儿童出现的危险高于成人。有研究表明，12 岁以下儿童发生皮疹且需住院治疗的比率为 1:300 至 1:100（参见【注意事项】）。

儿童最初发生的皮疹可能会被误认为是感染；在本品治疗的前 8 周，如果儿童出现皮疹和发热症状，医生应该考虑有药物反应的可能性。

此外，发生皮疹总的危险性与下列因素很有关系：

—本品的起始剂量高和随后增加的剂量超过推荐递增剂量（参见【用法用量】）。

—同时应用丙戊酸钠（参见【用法用量】）。

也有报告认为皮疹是过敏综合征的一部分，伴有多种形式的全身症状（参见**免疫系统异常**）

### **血液和淋巴系统异常**

极罕见：血液学异常（包括中性粒细胞减少症、白细胞减少、贫血、血小板减少症、全血细胞减少症和极罕见的再生障碍性贫血和粒细胞缺乏症），淋巴结病。

血液学异常和淋巴结病与过敏综合征可能有关或无关（参见**免疫系统异常**）

## **免疫系统异常**

极罕见：过敏综合征\*\*（包括的症状如发热、淋巴腺病、颜面水肿、血液及肝功能的异常、罕见弥漫性血管内凝血（DIC）和多器官功能衰竭）

\*\*：也有报告认为皮疹是过敏综合征的一部分，伴有多种形式的全身症状，包括发热、淋巴腺病、颜面水肿和血液及肝功能的异常。这种综合征引起临床反应的严重程度有很大差异；极罕见情况下可引起弥漫性血管内凝血（DIC）和多器官衰竭。即使皮疹不明显，注意过敏反应的早期表现（如发热、淋巴腺病）是十分重要的。如果出现症状和体征，应告知病人立即寻医。如早期反应的体征和症状出现，应立即评估病人；如不能确定另有病因，应停用本品。

## **精神系统异常**

常见：攻击行为，易激惹

极罕见：站立不稳、幻觉、精神混乱

## **神经系统异常**

### ***在单药治疗临床试验中：***

很常见：头痛

常见：嗜睡、失眠、头晕、震颤

不常见：共济失调

罕见：眼球震颤

### ***在其他临床应用时：***

很常见：嗜眠、共济失调、头痛、头晕

常见：眼球震颤、震颤、失眠

极罕见：非细菌性脑膜炎（参见【注意事项】）、兴奋、不安、运动紊乱、帕金森氏症加重、锥体外系作用、舞蹈病手足徐动症、癫痫发作频率增加。

曾有已患有帕金森氏病的患者，服用本品加重其帕金森氏症状的报告，对不具有潜在疾病的患者个别有锥体外系作用和舞蹈病手足徐动症的报告。

## **眼科疾病**

### ***在单药治疗临床试验中：***

不常见：复视、视力模糊

### ***在其他临床应用中：***

很常见：复视、视力模糊



罕见：结膜炎

### 胃肠道异常

*在单药治疗临床试验中：*

常见：恶心、呕吐、腹泻

*在其他临床应用时：*

很常见：恶心、呕吐

常见：腹泻

### 肝胆异常

极罕见：肝功能检查指标升高、肝功能异常、肝功能衰竭

肝功能异常的出现通常与过敏反应有关，但也有无明显过敏征象的个别病例的报告。

### 肌肉、骨骼和结缔组织异常

极罕见：狼疮样反应

### 系统症状和给药部位反应

常见：疲劳

### 戒断发作

参见【注意事项】14。

### 癫痫持续状态

参见【注意事项】15。

### 癫痫患者中不明原因的猝死

参见【注意事项】16。

### **【禁忌】**

禁用于已知对本品和本品中任何成分过敏的患者。

### **【注意事项】**

#### **1. 严重皮疹**

儿童患者：一项前瞻性的队列研究显示，对于接受辅助治疗的儿童癫痫患者（2~16岁），与停用本品和住院治疗相关的严重皮疹发生率大约是 0.8%（16/1983）。3 位皮肤病学专家回顾了其中的 14 个病例，针对其皮疹严重性质分类存在意见分歧。例如 1 位专家认为这些病例中没有 Stevens-Johnson 综合征；另 1 位专家认为其中有 7 例为

Stevens-Johnson 综合征。在这 1983 名患者中有 1 例皮疹相关死亡。另外，在美国和其他国家上市后经验中，罕见伴随或不伴随永久性后遗症和/或死亡的中毒性表皮坏死松解症。

有证据表明，儿童患者的多药治疗方案中合用丙戊酸盐会增加发生严重、威胁生命的皮疹风险。合用丙戊酸盐的儿童患者中严重皮疹的发生率为 1.2%（6/482），而不合用丙戊酸盐的该比例为 0.6%（6/952）。

成年患者：上市前的癫痫临床试验中，接受本品治疗的成年患者中与停用本品和住院治疗相关的严重皮疹发生率是 0.3%（11/3,348）。在双相和其他情绪障碍的临床试验中，以本品作为初始单药治疗的成年患者严重皮疹的发生率是 0.08%（1/1,233），而以本品作为辅助治疗的成年患者严重皮疹发生率是 0.13%（2/1,538）。在这些受试者中没有出现死亡。但在全球范围内的上市后经验中，有罕见的皮疹相关死亡病例报告，但是其数量太少而不能精确估计其发生率。

在出现的皮疹中导致住院治疗的是 Stevens-Johnson 综合征、中毒性表皮坏死松解症、血管性水肿和伴有以下多种形式全身症状的皮疹：发热、淋巴结病、颜面水肿、血液及肝功能异常。

有证据表明，成年患者的多药治疗方案中合用丙戊酸盐会增加严重、威胁生命的皮疹风险。在对 584 名合用本品和丙戊酸盐的癫痫患者进行的临床试验中，有 6 例（1%）因皮疹住院治疗；相反在使用本品而不使用丙戊酸盐的 2398 名患者和志愿者中有 4 名（0.16%）住院治疗。

对其他抗癫痫药物（AEDs）有过敏史或皮疹史的患者：超过推荐初始剂量和/或剂量递增速率，以及对其他 AEDs 有过敏史或皮疹史的患者可能会增加发生非严重皮疹的风险。

## 2. 皮疹

曾有皮肤不良反应的报告，一般发生在本品片开始治疗的前 8 周。大多数皮疹是轻微的和自限性的。但是，也有需住院治疗和停用本品的严重皮疹发生的报告其中包括 Stevens-Johnson 综合征和中毒性表皮坏死松解症（TEN）的报道（参见【不良反应】）。

儿童最初发生的皮疹可能会被误认为是感染；在本品治疗的前 8 周，如果儿童出现皮疹和发热症状医生应该考虑有药物反应的可能性。

此外，发生皮疹总的危险性与下列因素很有关系：

一本品的初始剂量太高和随后增加的剂量超过推荐剂量（参见【用法用量】）。

一同时应用丙戊酸钠（参见【用法用量】）。

同样应注意那些对其它抗癫痫药物有过敏史或皮疹史的病人，他们在接受本品治疗后，非严重皮疹发生的几率大约是无此类病史病人的3倍。

出现皮疹的所有病人（成人和儿童）都应迅速被评估，并立即停用本品，除非可确诊皮疹与此药无关。对于在前期治疗中因出现皮疹而停用本品的患者，不推荐重新使用本品进行治疗，除非预期的利益大于潜在的风险。

### **3. 过敏反应**

也曾发生过敏反应，部分是致命的或威胁生命的。其中有些反应会引起临床上的多器官功能衰竭/障碍，包括肝功能异常和弥漫性血管内凝血的迹象。即使皮疹不明显，注意预防过敏反应的早期表现（如发热、淋巴结病）也是十分重要的。如出现早期反应的体征和症状，应立即评估患者；如不能确定另有病因，应停用本品。

在本品初始治疗之前，应告知患者可能预示严重医学事件的皮疹或其它过敏反应体征或症状（如发热、淋巴结病），出现以上任何症状均因立即报告医生。

### **4. 急性多器官功能衰竭**

在接受本品治疗的患者中观测到了多器官功能衰竭，在有些病例中是致命的或不可逆的。在接受本品的癫痫患者的临床试验中，成年患者和儿童患者报告多器官功能衰竭引起的死亡和不同程度的肝功能衰竭的比例分别是 2/3,796 和 4/2,435。在对双相障碍患者进行的临床试验中未报告此类的死亡事件。在慈善用药和上市后使用中报告了罕见的多器官功能衰竭引起的死亡。大多数死亡与其他医疗事件伴随发生，包括癫痫持续状态、极重度脓毒血症和汉坦病毒症，因此难以辨别引起死亡的最初的原因。

另外，在本品添加至 AED 治疗方案之后 9~14 天，3 名患者（1 名 45 岁妇女，1 名 3.5 岁男孩和 1 名 11 岁女孩）出现了多器官功能障碍和弥漫性血管内凝血。所有患者均出现了皮疹，2 名患者出现横纹肌溶解。2 名儿童患者都合用了丙戊酸盐治疗，而成年患者合用了卡马西平和氯硝西洋。停用本品之后，所有患者随后用支持性治疗得到恢复。

### **5. 肾功能衰竭**

在晚期肾功能衰竭病人的单剂量研究中，血浆中本品的浓度没有明显改变。但是，可以预计葡萄糖醛酸代谢物会蓄积；因此，肾功能衰竭病人应慎用。

### **6. 肝功能衰竭**

严重肝功能受损病人（Child-Pugh C 级），初始和维持剂量应减少 75%。严重肝功能受损病人应谨慎用药。

### **7. 血液系统功能障碍**

已有血液系统功能障碍的报告，可能与过敏综合征有关或无关，包括中性粒细胞减少症、白细胞减少、贫血、血小板减少症、全血细胞减少症和罕见的再生障碍性贫血和单纯红细胞再生障碍性贫血。

## 8. 自杀行为和意念

任何适应症的患者服用 AEDs，包括本品，出现自杀意念或行为的风险增加。对于任何适应症的患者使用 AEDs 治疗都应监测抑郁、自杀意念或行为的出现或恶化，和/或任何情绪或行为的异常变化。

对 199 项安慰剂对照的 11 种不同 AEDs 临床试验的汇总分析表明，随机接受其中 1 种 AED 的患者出现自杀意念或行为的风险大约是随机接受安慰剂患者的 2 倍（校正后的相对风险 1.8，95% CI:1.2, 2.7）。在这些试验中，平均治疗持续时间是 12 周，自杀行为或意念的发生率在 27,863 名 AED 治疗的患者中为 0.43%，而在 16,029 名安慰剂治疗的患者中为 0.24%，即每 530 患者大约增加 1 例出现自杀意念或行为。试验中，有 4 名药物治疗的患者自杀，而安慰剂治疗的患者没有出现自杀，但是事件数量太小，不能得出药物对自杀影响的任何结论。

早在开始使用 AEDs 治疗 1 周时就观测到自杀意念或行为增加，并在所评估的治疗期内持续增加。由于分析中的多数试验不超过 24 周，因此不能评估 24 周之后出现自杀意念或行为的风险。

分析数据显示药物之间出现自杀意念或行为的风险基本一致。不同作用机制的以及不同适应症范围的 AEDs 均致自杀意念或行为风险增加说明该风险适用于任何适应症使用的所有 AEDs。在所分析的临床试验中，风险并未因年龄而发生太大变化（5~100 岁）。

下表根据适应症对所评价的所有 AEDs 列出了绝对和相对风险。

**根据汇总分析中抗癫痫药的适应症总结的风险**

适应症	每 1000 名患者中出现事件的安慰剂治疗患者	每 1000 名患者中出现事件的药物治疗患者	相对风险：药物治疗患者中的发生率/安慰剂治疗患者中的发生率	风险差异：每 1000 名患者中额外出现事件的药物治疗患者
癫痫	1.0	3.4	3.5	2.4
精神疾病	5.7	8.5	1.5	2.9
其他	1.0	1.8	1.9	0.9
总计	2.4	4.3	1.8	1.9

癫痫临床试验比精神病或其他的临床试验中出现自杀意念或行为的相对风险更高，但是对于癫痫和精神病适应症绝对风险差异相似。

任何考虑处方本品或其他 AED 的人必须权衡出现自杀意念或行为的风险与不治疗疾病的风险。癫痫和许多其他被处方 AEDs 的疾病本身与发病率和死亡率以及自杀意念和行为风险增加有关。如果治疗中出现自杀意念或行为，处方医师应考虑这些症状的出现是否与患者本身的疾病相关。

患者、其看护人及家属应被告知 AEDs 增加自杀意念和行为的风险，并建议其监测抑郁体征和症状的出现或恶化、情绪或行为的任何非正常变化或自杀意念、行为或自残意念的出现。出现相关行为应立即报告医疗服务提供者。

## **9. 双相障碍患者用药**

双相障碍相关的临床恶化和自杀风险： 无论是否服用治疗双相障碍药物，双相障碍患者可能会出现抑郁症状恶化和/或自杀意念和行为（自杀）。接受本品治疗双相障碍的患者应密切监测其临床恶化（包括出现新症状）和自杀行为，尤其是在疗程开始或剂量改变时。

另外，曾有自杀行为或自杀意念的患者，以及在治疗开始之前表现出明显自杀意念的患者出现自杀意念或企图自杀的风险升高，在治疗期间应细心监测[参见 **【注意事项】** 自杀行为和意念]。

对出现临床恶化（包括出现新症状）和/或出现自杀意念/行为，尤其是症状较严重的，突发的或不是主诉症状的一部分的患者，应考虑改变治疗方案，包括可能中断给药。

为减少过量的风险，本品的处方应与疾病控制较好的患者使用一致的最小量的片剂。已有本品过量的报告，其中有些是致命的[参见 **【药物过量】**]。

## **10. 非细菌性脑膜炎**

本品治疗会增加出现非细菌性脑膜炎的风险。因为由其他原因引起的未治疗的脑膜炎可能出现严重后果，应对患者评价脑膜炎的其他原因并适当治疗。

因不同适应症服用本品的儿童和成年患者中已报告了上市后的非细菌性脑膜炎病例。出现前的症状包括头痛、发热、恶心、呕吐和颈项强直。有些病例中也出现了皮疹、畏光、肌痛、寒战、意识不清和嗜睡。症状报告出现在 1 天之内至开始治疗 1 个半月之间。多数病例中，停用本品后报告症状消退。重新暴露导致通常更严重的症状快速出现（从 30 分钟之内至重新开始治疗后 1 天）。本品治疗出现非细菌性脑膜炎的部分患者可能患有潜在的系统性红斑狼疮或其他自身免疫疾病。

所报告的病例中，临床症状出现时所分析的脑脊液（CSF）特征为脑脊液细胞轻度至中度增多、葡萄糖水平正常、蛋白质轻度至中度增加。CSF 白细胞计数差显示，多数病例中嗜中性粒细胞显著增加，虽然约有三分之一的病例报告淋巴细胞显著增加。有些患者也报告出现了新的涉及其他器官的体征和症状（绝大多数涉及肝脏和肾脏），这可能说明在这些病例中观测到的非细菌性脑膜炎是过敏反应的一部分[参见 **【注意事项】**]。

## **11. 潜在的用药失误**

已发生了本品用药失误。尤其是本品或本品的名称可能与其他常用药物的名称混淆。也可能在本品的不同剂型之间发生用药失误。为减少用药失误的可能性，应清晰的书写和表述本品。本品片剂的性状见产品随附的用药指南，其中强调了制剂的特色标记、颜色和性状以帮助鉴别不同的药物包装规格，因此可能帮助减少用药失误的风险。为避免使用错误药物或剂型，强烈建议患者在每次填写处方记录时目视检查其服用的药片，以确认所服用的药物是本品，并且是正确的剂型。

## **12. 与口服避孕药合用**

有些含雌激素的口服避孕药会降低本品的血清浓度[参见 **【药代动力学】**]。对于多数服用本品的患者，开始或停止使用含雌激素的口服避孕药时有必要调整本品的剂量[参见 **【用法用量】** 本品用于特殊患者人群的一般用药建议]。在无活性药物的一周期间（“不用药期”），本品的水平预期会升高，在该周末期会加倍。本品血浆水平增加会引起额外的不良反应，如头晕、共济失调和复视。

## **13. 激素类避孕药**

### **13. 1 激素类避孕药对本品片疗效的影响：**

研究表明炔雌醇/左炔诺孕酮（30 $\mu$ g/150 $\mu$ g）合剂可使本品的清除率升高约 2 倍，导致本品的水平降低（见 **【药物相互作用】**）。逐渐增加剂量后，要维持最大的疗效，在多数病例中需要增加本品的维持剂量（最多 2 倍）。没有服用本品葡萄糖醛酸化诱导剂但已服用一种激素类避孕药（包括 1 周的无活性药物期，即“不用药期”）的妇女中，在不用活性药物的一周期间，本品的水平暂时性逐渐升高。在不用活性药物的一周之前或者这一周中，本品的剂量增加时，本品浓度升高的幅度较大。用药说明请参见“特殊病人中本品的一般给药方案推荐意见，剂量和用法。”

临床医生应当对使用本品治疗期间开始或停止用激素类避孕药的妇女做出妥善的处理，多数病例在必要时应调整本品的用药剂量。

其它口服避孕药和激素替代治疗（HRT）还没有进行研究，但这些药物对本品的药代动力学参数可能有类似的影响。

### **13. 2 本品片对激素类避孕药疗效的影响：**

16 名健康志愿者中的药物相互作用研究表明，本品和一种激素类避孕药（炔雌醇/左炔诺孕酮）同时服用时，左炔诺孕酮的清除率中度升高，血清促卵泡激素（FSH）和促黄体激素（LH）也发生改变（见【药物相互作用】）。这些变化对卵巢排卵活性的影响不明。但是，这些改变导致部分同时服用激素类药物和本品片的病人的避孕效果降低的可能性不能排除。因此，应当告知病人如果出现月经周期的改变情况，如突发性出血，应尽早向医生报告。

### **14. 戒断发作**

与其他 AEDs 一样，本品不应突然停药。对于癫痫患者有可能增加癫痫发作的频率。在双相障碍患者的临床试验中，突然停用本品之后不久，2 名患者出现癫痫发作。然而，这 2 名双相障碍患者存在导致癫痫发作的其它混杂因素。停用本品应在不少于 2 周的时间内逐渐减少至停药（每周大约 50%），除非考虑安全性需要更快的停药[参见【用法用量】本品用于特殊患者人群的一般用药建议]。

### **15. 癫痫持续状态**

很难有效评估本品治疗的患者在治疗中引起癫痫持续状态的发病率，因为临床试验中参与报告的人员并未使用一致的标准鉴别病例。2,343 名成年患者中最少有 7 名明确报告为癫痫持续状态。另外，还报告了一系列不同的癫痫加重发作（如癫痫连续发作、癫痫突然发作等）。

### **16. 癫痫猝死（SUDEP）**

本品上市后研究中，在一个 4,700 名癫痫患者的队列研究（5,747 个暴露的患者年）中报告了 20 例原因不明的猝死。

其中部分病例可解释为癫痫相关的死亡病例，但在晚上发生的并未观测到的癫痫发作。这代表每患者-年的死亡发生率为 0.0035。虽然该比例超过了年龄和性别匹配的健康人群中的预期比例，但是在未服用本品的癫痫患者中不明原因猝死发生率的估计范围内（从一般癫痫患者人群的 0.0005 到最近临床试验人群的 0.004（与本品临床开发计划相似）到难治性癫痫患者的 0.005）。因此，这些数字是表明该药的可信度还是提示存在问题，取决于报告人群与接受本品人群的可比性和估算的准确度。很可能最为可信的结果是，接受本品的患者与接受在相似人群中的临床检查表明无化学相关性的其它 AEDs 患者的 SUDEP 估算率相似。重要的是，药物与本品无化学相关性。该证据表明，较高的 SUDEP 比例反映了人群的比例，而不是药物的作用，虽然该证据尚未得到明确证明。

### **17. 将本品添加至包含丙戊酸盐的多药治疗方案中**

由于丙戊酸盐可减少本品的清除率，含有丙戊酸盐时，本品的剂量要比无丙戊酸盐时减少一半。

### **18. 与眼睛和其他含黑色素的组织的结合**

由于本品与黑色素结合，它会随着时间在富含黑色素的组织蓄积。长期使用后这会增加本品在这些组织引起毒性的可能性。虽然在一项临床试验中进行了眼科检查，但是该检查不足以排除长期暴露后出现的细微的作用或损伤。而且，可用的检查检测本品与黑色素结合潜在的不良结果的有效性尚未知。因此，虽然对周期性眼科监测没有特别的建议，但是处方医生应知道长期对眼部作用的可能性。

### **19. 实验室检查**

对采用本品治疗的患者，尚未确定监测本品血浆浓度的意义。由于本品与包括 AEDs 在内的其他药物可能存在药代动力学相互作用（参见【**药物相互作用**】表：**其它药物对本品葡萄糖醛酸化的影响**），可能出现需要监测本品及合用药物的血浆水平的指征，尤其是在剂量调整期间。一般而言，应根据监测的本品和其它药物的血浆水平作出临床判断，并确定是否有必要进行剂量调整。

### **20. 本品对有机阳离子转运体 2 (OCT 2) 底物的影响**

本品是肾小管分泌抑制剂，通过抑制 OCT 2 蛋白实现（见相互作用）。这可能会造成某些主要经肾小管分泌排泄的药物的血浆浓度水平升高。不推荐本品与治疗指数窄的 OCT 2 底物如多非利特联合使用。

### **21. 二氢叶酸还原酶**

本品是弱的二氢叶酸还原酶的抑制剂，因而长期治疗时有可能干扰叶酸的代谢。然而，人类长期给药达一年，本品对血红蛋白的浓度、细胞平均容量和血清或红细胞的叶酸浓度没有引起明显的变化；用药长达五年对红细胞的叶酸浓度也无明显的影响。

### **22. 服用其它含有本品制剂的病人**

在未经咨询医生的情况下，对于正在服用其它含有本品制剂进行治疗的患者，不可使用本品。

### **23. 对驾驶和操作机器能力的影响**

两项志愿者参加的研究证明本品对细微视觉运动的协调、眼球活动、身体摆动和主观镇静作用的影响与安慰剂没有不同。

在本品的临床试验中，神经病学上的不良事件如头晕和复视曾有报道。因此，患者在驾驶和操作机器之前应该明白本品可能对他们的影响。



## 【孕妇及哺乳期妇女用药】

### 生育力:

在动物的生殖实验中, 本品不损害生育力。

本品对人类生育力的影响尚无经验。

### 致畸性:

本品是一种弱的二氢叶酸还原酶抑制剂。妊娠期母亲使用叶酸抑制剂治疗时, 理论上存在胎儿致畸的危险。但是, 在动物的生殖毒性研究中, 本品的剂量超过人类治疗剂量时并未有致畸作用。

### 妊娠期:

来源于几个前瞻性的妊娠研究档案的上市后资料记录了超过 2000 名处于妊娠前三个月的孕妇暴露于本品单药治疗下的数据。总体而言, 这些数据并未表明会增加先天畸形的风险, 尽管从有限的几个登记处获得的数据已报告有增加单纯唇裂的风险。与暴露本品后产生的其它缺陷相比, 一个病例对照研究表明唇裂风险并未增加, 本品联合用药的数据资料尚不足以评估伴随本品使用的其他制剂是否与出现畸形的风险有关。

与其他药物一样, 只有在预期利益大于潜在风险的情况下, 才可以使用本品。

妊娠期间的生理变化可能会影响本品的水平和/或治疗效果。已有在妊娠期间降低本品水平的报告。孕妇在使用本品进行治疗时, 应保证适当的临床处理。

### 哺乳期:

有报道显示本品能够以高浓度进入乳汁, 其结果可以导致婴儿的本品总水平近似达到母体的 50%。因此, 在某些母乳喂养的婴儿中, 本品的血清浓度可能达到可以出现药理作用的水平。

## 【儿童用药】

12 岁以上儿童的单药治疗及添加疗法参见【用法用量】

### 2 岁至 12 岁儿童:

因为对儿童进行的相应的研究所获得的数据尚不充分, 故无法推荐对于十二岁以下儿童进行单药治疗的剂量。

添加疗法参见【用法用量】

2 岁以下儿童: 参见【用法用量】

## 【老年用药】

本品的老年人药代动力学与年轻人没有明显区别，因此不需要对推荐方案进行剂量调整。

### 【药物相互作用】

UDP-葡萄糖醛酸转移酶已经被确定为负责本品代谢的酶。没有证据表明本品能产生有临床意义的肝氧化药物代谢酶的诱导或抑制作用，本品和经细胞色素 P<sub>450</sub> 酶代谢的药物之间不可能发生相互作用。本品可诱导自身代谢，但此作用是有限性的，无明显的临床意义。

**表：其它药物对本品葡萄糖醛酸化的影响**

明显抑制本品葡萄糖醛酸化的药物	明显诱导本品葡萄糖醛酸化的药物	对本品葡萄糖醛酸化无明显抑制或诱导作用的药物
丙戊酸盐	卡马西平	锂剂
	苯妥英	丁氨苯丙酮
	扑米酮	奥氮平
	苯巴比妥	奥卡西平
	利福平	非尔氨酯
	洛匹那韦/利托那韦	加巴喷丁
	阿扎那韦/利托那韦*	左乙拉西坦
	炔雌醇/左炔诺孕酮合剂**	普瑞巴林
		托吡酯
		唑尼沙胺
		阿立哌唑

\*给药指导原则可参见【用法用量】—本品用于特殊患者人群的一般用药建议

\*\*其它口服避孕药和 HRT 治疗尚未进行研究，虽然这些药物对本品的药代动力学参数的影响可能相似。见【用法用量】—本品用于特殊患者人群的一般用药建议（服用激素类避孕药的妇女）和【注意事项】—激素类避孕药

### 与 AEDs 的相互作用 参见【用法用量】

某些诱导肝药物代谢酶的抗癫痫药（例如苯妥英、卡马西平、苯巴比妥和扑米酮）会诱导本品葡萄糖醛酸化的代谢从而增强本品的代谢。

丙戊酸钠抑制本品的葡萄糖醛酸化，可降低本品的代谢，本品的平均半衰期增加近两倍（参见【**注意事项**】和【**用法用量**】）。

正在服用卡马西平的病人，服用本品之后有中枢神经系统反应的报告，包括恶心、视力模糊、头晕、复视和共济失调。这些反应在减少卡马西平的剂量后通常都会消失。在健康成年志愿者进行的本品和奥卡西平研究中，结果相似，但没有对剂量降低进行研究。

在一项健康志愿者研究当中，和本品片（100mg，每天两次，连续 10 天）一起同时服用非尔氨酯（1,200mg，每天两次），对本品的药代动力学似乎没有临床上相关的效应。

根据接受本品患者的血浆水平的回顾性分析，不管是使用还是不使用加巴喷丁，加巴喷丁都不会改变本品的表观清除率。

左乙拉西坦和本品之间潜在的相互作用，在安慰剂对照的临床试验中，通过评价血清浓度评估。这些数据表明，本品没有影响左乙拉西坦的药代动力学，而且，左乙拉西坦也没有影响本品的药代动力学。

本品的稳态谷值血清浓度，不受伴随使用的普瑞巴林（200mg，每天 3 次）的影响。本品和普瑞巴林之间没有药代动力学相互作用。

托吡酯没有导致本品血浆浓度的变化。服用本品导致托吡酯浓度升高 15%。

在对癫痫患者进行的研究当中，和本品片（150 到 500mg/天）一起伴随服用唑尼沙胺（200 到 400mg/天），对本品的药代动力学没有显著性影响。

虽然其他抗癫痫药的血浆浓度的变化已经有报告，对照研究已经表明，没有本品影响伴随使用的抗癫痫药的血浆浓度的证据。体外研究的证据表明：本品没有将其他抗癫痫药从蛋白质结合部位置换出来。

在健康成年志愿者中的一个研究中，本品的用药剂量为 200mg，奥卡西平的用药剂量为 1200mg，奥卡西平没有改变本品的代谢，本品也没有引起奥卡西平的代谢。

### **与其他精神药物的相互作用（参见【用法用量】）**

20 位健康受试者接受 100mg/日本品，并合用 2g 无水葡萄糖锂盐每日二次，连续 6 天后，对锂盐药代动力学无影响。

12 位受试者多剂量口服安非他酮对单剂量口服本品片的药代动力学无明显影响，但本品葡萄糖醛酸的 AUC 有轻微增加。

在健康成年志愿者的一项稳态药代动力学相互研究中，奥氮平每天剂量 15mg，可使每天 200mg 的本品的 AUC 和 C<sub>max</sub> 平均分别降低 24% 和 20%。这种幅度的影响一般认为没有临床意义。本品每天 200mg 对奥氮平的药代动力学没有影响。

在 14 名健康成年志愿者中，本品多次口服每天 400mg 的剂量，对单剂量 2mg 的利培酮的药代动力学没有临床上显著性的影响。2mg 利培酮和本品伴随用药之后，14 名志愿者中的 12 名报告有瞌睡，相比之下，当利培酮单独给药之后，20 名受试者中只有 1 名报告有瞌睡，当本品片单独给药的时候，没有一名报告。

在对采用本品既定给药方案 ( $\geq 100$  mg/天) 的 18 名双相情感障碍 I 型的成年患者进行的一项研究中，7 天中将阿立哌唑的剂量由 10 mg/天增加到目标剂量 30 mg/天，然后每天给药 1 次，再持续 7 天。结果观察到本品的 C<sub>max</sub> 和 AUC 平均降低约 10%。该变化幅度导致的影响预期无临床意义。

体外实验表明，本品的主要代谢产物为 2-N-葡萄糖醛酸，在与丙戊酸钠、丁氨苯丙酮、氯硝西洋、阿米替林、氟哌啶醇和劳拉西洋同时孵化时可抑制该代谢产物的产生。已知丙戊酸钠在体内可降低本品的清除，而在这些实验中，可观察到合用丁氨苯丙酮对本品清除的影响仅次于丙戊酸钠；然而，对 12 位健康志愿者多次口服丁氨苯丙酮后，并未对本品低剂量（100mg）单次给药的药代动力学有统计学意义的影响，仅造成本品葡萄糖醛酸代谢物 AUC 轻度增加。这些现象提示，与阿米替林、氯硝西洋、氟哌啶醇或劳拉西洋的临床相互作用的风险几乎是不可能的。体外实验同样提示氯氮平、苯乙肼、利培酮、舍曲林、三唑酮或氟西汀不会影响本品的清除。丁呋洛尔经人体肝线粒体代谢资料提示本品并不降低主要经过 CYP2D6 酶代谢药物的清除。

## 与激素类避孕药的相互作用

### 激素类避孕药对本品药代动力学的影响

在 16 名女性志愿者参加的研究中，30 $\mu$ g 炔雌醇和 150 $\mu$ g 左炔诺孕酮组成的联合口服避孕药片使本品口服给药的清除率升高约 2 倍，致使本品的 AUC 和 C<sub>max</sub> 平均分别降低 52% 和 39%。在不用活性药物的 1 周内（如，“不用避孕药”的 1 周，本品的血清浓度逐渐升高，不用活性药物的 1 周间隔至下一用药前的本品血清浓度平均约比合并用药期间的浓度高 2 倍（见【用法用量】—本品用于特殊患者人群的一般用药建议（服用激素类避孕药的妇女）和【注意事项】—激素类避孕药）。

### 本品对激素类避孕药药代动力学的影响

在 16 名女性志愿者参加的研究中，本品稳态给药剂量 300mg 对联合口服避孕药片中的炔雌醇成分的药代动力学没有影响。观察到左炔诺孕酮成分口服给药的清除率中度升高，左炔诺孕酮的 AUC 和 C<sub>max</sub> 平均分别降低 19% 和 12%。研究期间对血清 FSH、LH 和雌二醇的测定表明，对部分妇女的卵巢激素活性失去了抑制作用，但血清孕激素的测定结果表明 16 名对象中均未发现排卵的激素方面的证据。左炔诺孕酮清除率中度升高以及血清 FSH 和 LH 改变对卵巢排卵活性的影响不明（见【注意事项】）。本品 300mg/天以上剂量的影响尚未进行研究，也没有对其它雌性激素制品进行研究。

### 与其它药物的相互作用

在 10 名男性志愿者参加的研究中，利福平由于诱导负责葡萄糖醛酸化的肝酶，使本品的清除率升高，本品的半衰期缩短。同时合用利福平治疗的病人，应当采用本品和葡萄糖醛酸化诱导剂合用的推荐治疗方案（见【用法用量】）。

在一项用健康志愿者进行的研究当中，洛匹那韦/利托那韦约使本品的血浆浓度减半，很可能是因为诱导了葡萄糖醛酸化。在接受用洛匹那韦/利托那韦进行的伴随治疗的患者中，应该使用推荐的本品治疗方案和同时的葡萄糖醛酸化诱导剂（参见【用法用量】）。

在一项健康成人志愿者参加的研究中，阿扎那韦/利托那韦（300 mg/100 mg）使本品（100 mg，单次给药）的血浆 AUC 和 C<sub>max</sub> 分别平均下降 32% 和 6%（参见“用法和用量 — 本品在特殊患者人群中的一般给药建议”）。

评估本品对 OCT 2 影响的体外试验数据证实，本品，而非 N(2)-葡萄糖醛酸苷代谢底物，在可能的临床相关浓度条件下对 OCT 2 活性具有抑制效应。这些数据证实，本品对 OCT 2 的抑制效应强于西米替丁，二者的 IC<sub>50</sub> 值分别为 53.8 μM 和 186 μM（见警告和注意事项）。

### 在实验室检查中的相互作用

已有报告称本品在一些快速尿液药物筛查中干扰检测，导致假阳性结果，特别是苯环利定。应使用其他更加专属性的化学方法对阳性结果进行确认。

### 【药物过量】

#### 症状和体征：

曾有急性摄入超过最大治疗剂量 10–20 倍的报告。药物过量会引起眼球震颤、共济失调、意识受损和昏迷等症状。

## **处置：**

一旦发生药物过量，病人应住院治疗，并给予适当的支持疗法；如需要，应进行洗胃。

## **【药理毒理】**

### **药理作用**

#### **作用机制**

药理学研究结果提示本品是一种电压门控式钠离子通道的应用依从性阻滞剂。在培养的神经细胞中，它持续反复放电产生一种应用和电压依从性阻滞，同时抑制病理性谷氨酸释放（这种氨基酸对癫痫发作的形成起着关键性的作用），也抑制谷氨酸诱发的动作电位的爆发。

#### **药效学**

在评价药物对中枢神经系统作用的试验中，健康志愿者服用本品 240mg，所得结果与安慰剂无异；然而 1000mg 苯妥英和 10mg 安定均明显损害细微视觉运动的协调和眼球运动，增加身体的摆动和产生主观的镇静作用。

在另一项研究中，单剂口服 600mg 的卡马西平明显损害了细微视觉运动的协调和眼球运动，此时身体的摆动和心率均增加；然而，服用 150mg 和 300mg 剂量的本品，结果与安慰剂无差异。

### **毒理研究**

#### **致突变性**

致突变试验结果表明，本品对人类无遗传毒性。

#### **致癌性**

在大、小鼠的长期研究中，本品无致癌性。

## **【药代动力学】**

本品在肠道内吸收迅速、完全，没有明显的首过代谢。口服给药后约 2.5 小时达到血浆峰浓度。进食后的达峰时间稍延迟，但吸收的程度不受影响。实验表明，当单次最高给药剂量达 450mg 时，药代动力学曲线仍呈线性。稳态时最高血药浓度在不同个体之间差异较大，但在同个体，浓度的差异很小。

血浆蛋白结合率约为 55%；从血浆蛋白置换出来引起毒性的可能性极低，分布容积为 0.92-1.22L/kg。

健康成人，平均稳态清除率为  $39 \pm 14 \text{ml/min}$ 。本品的清除主要是代谢为葡萄糖醛酸结合物，然后经尿排泄。尿中排出的原形药不足 10%。粪便中所排除的与药物有关的物质仅约为 2%。清除率和半衰期与剂量无关。健康成人的平均消除半衰期是 24—35 小时。UDP-葡萄糖醛酸转移酶已被证实是本品的代谢酶。在一项 Gilbert 综合征的受试者研究中，平均表观清除率比正常对照者下降 32%，但比值仍在一般人群的范围內。

本品轻度诱导自身代谢取决于剂量。但无本品影响其它抗癫痫药物药代动力学的证据。本品与由细胞色素  $\text{P}_{450}$  酶代谢的药物之间的相互作用也不大可能发生。

本品的半衰期明显受到合用药物的影响，当与葡萄糖醛酸化诱导剂如卡马西平和苯妥英合用时，平均半衰期缩短到 14 个小时左右；当单独与丙戊酸钠合用时，平均半衰期增加近 70 小时（参见【用法用量】和【药物相互作用】）。

清除率随体重的调整，年龄小于或等于 12 岁的儿童高于成人，5 岁以下的儿童其值最高。本品的半衰期一般来说儿童短于成人，当与酶诱导剂如卡马西平和苯妥英合用时，平均值接近 7 个小时；当单独与丙戊酸钠合用时，平均值增加到 45—50 小时（参见【用法用量】）。

12 名 65 岁—76 岁的健康老年志愿者及 12 名 26 岁—38 岁的年轻志愿者进行的本品的药代动力学研究表明，单剂服用 150mg 后，年老者其平均血浆清除较年轻者约低 37%。但是老年人的平均清除率 ( $0.39 \text{ml/min/kg}$ ) 在年轻人单剂服用 30—450mg 药物的 9 个研究所得到的平均清除率 ( $0.31-0.65 \text{ml/min/kg}$ ) 的范围内。对年轻人和老年人（包括 12 名进行药代动力学研究的老年志愿者和 13 名入组单药治疗临床试验的老年癫痫患者）的人群药代动力学分析表明本品清除的不同没有临床意义。单剂服用后，表观清除率从 20 岁的  $35 \text{ml/min}$  降到 70 岁的  $31 \text{ml/min}$ ，降低了 12%。接受治疗 48 周后，表观清除率从年轻人的  $41 \text{ml/min}$  降到老年人的  $37 \text{ml/min}$ ，降低了 10%。到目前为止，尚没有专门针对老年癫痫患者进行的本品的药代动力学研究。

肾功能衰竭病人服用本品尚没有经验。肾衰受试者，单剂量的药代动力学研究表明本品的药代动力学未受到很大影响；但是，由于肾清除率的下降，血浆中主要的葡萄糖醛酸代谢物的浓度几乎增加了 8 倍。

24 名不同程度的肝功能损害患者和 12 名健康受试者作为对照进行了单剂药代动力学研究。本品的平均表观清除率在肝功能受损分级（Child-Pugh 分级）A，B，C 级的患者中分别为 0.31，0.24 和  $0.10 \text{ml/min/kg}$ ，健康受试对照组为  $0.34 \text{ml/min/kg}$ 。通常，B 和 C 级肝功能受损患者服药应减量（参见【用法用量】）。

**【贮藏】**

30℃以下，干燥处保存。

**【包装】**

铝塑泡罩包装，30片/盒。

**【有效期】**

36个月

**【执行标准】**

25mg 进口药品注册标准 JX20110062

50mg 进口药品注册标准 JX20100113

100mg 进口药品注册标准 JX20100113

**【批准文号】**

25mg 进口药品注册证 H20140477

50mg 进口药品注册证 H20140478

100mg 进口药品注册证 H20140479

**【生产企业】**

企业名称：GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.

生产地址：Ulica Grunwaldzka 189, Poznan, PL-60-322, Poland（波兰）

驻中国办事处：上海市西藏中路168号都市总部大楼6楼；邮编：200001

电话：（86 21）23019800                      传真：（86 21）23019801

葛兰素史克服务热线：800-820-3383/400-183-3383

版本编号：GDS36/IPI15