

协同用药：目前一些药物和治疗方式可降低癫痫病情复发事件，如：其他抗抑郁药、镇静药、茶碱类药物，以及安非他酮系列药物或者在治疗中对苯丙二氮类药物突然停药。

降低癫痫发作率的建议：根据安非他酮的研究进展，回顾临床应用情况，以下措施可以降低癫痫的发生：

每日安非他酮总剂量 $\leq 500\text{mg/d}$ ，分三次服用，每次剂量 $\leq 150\text{mg/d}$ ，避免安非他酮和/或代谢产物血药浓度达到高峰，用药量逐步增加。

安非他酮应用于有癫痫病史、脑外伤患者以及其他一些癫痫易发化质的患者；在与其他药物(如安定、抗抑郁药、茶碱类、类固醇类药物)配伍使用时应慎重。在某些治疗方式(如长期待用苯二氮类药物)应用时，这将会减低癫痫发作的阈值。

3. 易怒和失眠：服用安非他酮的部分患者会出现躁动不安、易怒、焦躁和失眠，特别是开始治疗后不久，临床研究显示，安非他酮治疗期间，睡眠障碍治疗，2%的患者感到严重到需要停药。

4. 目前尚无安非他酮中心肌损伤或心绞痛的患者安全用量的临床数据。因此，这提醒患者应慎用，有体位性低血压病史，正在接受三环类抗抑郁药治疗的抑郁症患者能有很好的耐受安非他酮，36例充血性心力衰竭住院病人也是如此。但是，安非他酮会导致充血性心力衰竭和血压升高，2例患者因患严重低血压而出血。

5. 开腹术的患者慎用，重度肝硬化的患者应用安非他酮时应极其谨慎，要减少药量和用药次数，这部分患者服用本品时，最大剂量不超过75mg，每日服用一次，对肝硬化的患者应密切监测反映安非他酮及其代谢物水平的不良反

应。对所有有胆结石的患者密切监测反映安非他酮及其代谢物水平的不良反

6. 肾功能衰竭患者慎用，目前尚无详细的报道，安非他酮代谢(注：在肝能转变成其活性代谢产物，再在肝脏进一步代谢并排泄体外，肾功能衰竭患者应慎用安非他酮，要减少用药次数和/或药量，因此这些患者的安非他酮及其代谢物较健康者更易蓄积，应密切监测反映安非他酮及其代谢物水平的不良反

7. 本品有导致过敏反应的可能性，安非他酮临床试验过程中有报道过敏反应的症状，如皮疹、过敏反应，如皮炎、荨麻疹、血管性水肿、呼吸器阻塞。另外，在售后监测期间有安非他酮的不良反应，Steven's-Johnson综合征和过敏性休克的报道。有过敏史，或者出现类似过敏/过敏反应(如皮疹、瘙痒、荨麻疹、胸痛、水肿、呼吸短促)的患者应慎用安非他酮，并告知医生。

有报道安非他酮的迟发性过敏反应(关节痛、肌痛、发热性皮疹等)其他症状，这些症状与血清病极为相似。

8. 精神错乱、精神错乱和其他神经精神症状：服用安非他酮的患者据报道引发的精神现象比较普遍，如幻觉、错觉、精神注意力难以集中、偏执和神混乱等，减少剂量或停药，以上现象会减轻，甚至消失。

9. 自杀、抑郁症患者本身就会出现自杀企图，并可能持续到明显缓解为止。安非他酮应从最小剂量开始服用。

【孕妇及哺乳期妇女用药】目前尚无妊娠妇女应用的充分的对照研究资料来证明本品的安全性，因此孕妇不宜使用，如必须使用，应充分权衡利弊。安非他酮及其代谢物也可以通过乳汁分泌，考虑到本品对婴儿的潜在影响，在哺乳期间不宜使用，如必须使用时，应充分评估本品对母亲的必要性，以确定是否停止哺乳使用药物。

【儿童用药】本品的临床研究不包括18岁以下的人群，因此，该药对儿童的有效安全性尚未明确。

【老年用药】老年患者和年轻患者应用本品的安全性和有效性没有显著差异，但某些老年患者可能对本品的敏感性较强，且药物在体内蓄积的风险增加。由于本品及其代谢物主要通过肾脏代谢，因此，老年患者应慎重选用合适剂量，并同时检测肾功能。

【药物相互作用】细胞色素P4501B6代谢的药物：体外试验表明安非他酮主要是由P4501B6同工酶所代谢；/因此与其他影响P4501B6同工酶药物存在潜在的交互作用。安非他酮可以被广泛代谢，因此合用其他药物将影响其临床疗效。如有些药物可以诱导安非他酮的代谢(卡马西平、苯巴比妥、苯妥英、某些药物可以抑制安非他酮的代谢(如：西米替丁)。24位健康志愿者参与的临床试验证明用西米替丁可以影响安非他酮及其活性代谢物的药代动力学，口服300mg本品后，再服用地西泮50mg一次，会使地西泮的Cmax、AUC、半衰期分别增加大约2.5、5.2倍。因此安非他酮与其他由CYP1B6酶代谢的药物合用时应当慎重。这些药物包括某些抗抑郁药(如：去甲替林、米帕明、地昔替明、帕罗西汀、氟西汀、舍曲林)、抗精神病药(如：氯氮平、利培酮、甲氧达嗪)、β-阻断剂(如：美托洛尔)，IC类抗心律失常药物(如：普罗帕酮、氟卡尼酮)，同时在合并治疗时应使用最小剂量。正在使用CYP1B6酶代谢药物治疗的患者服用安非他酮时，应当考虑减少原来药物的剂量，特别是那些治疗指数窄的药物。

MAO抑制剂：动物研究是单胺氧化酶抑制剂(MAO)苯乙肼可以增加安非他酮的急性毒性。

左旋多巴：临床资料表明同时使用安非他酮和左旋多巴后，副作用发生率可能升高，服用左旋多巴的患者同时服用本品时应谨慎，从最小剂量开始使用，然后逐渐加量。

降低癫痫发作阈值的药物：本品与降低癫痫发作阈值的药物(如：抗精神病药物、抗抑郁药、茶碱、全身应用苯二氮等)或者疗法(如突然中断苯二氮类药物)合用时应极其小心。

【药物过量】服用本品过量引起死亡报道很少，药物过量可能会诱发癫痫发作，其它严重反应包括幻觉、意识丧失以及急性心率过速等。建议在过量服药后头48小时内进行密切心电监护，保持气道通畅，给氧和通气功能。同时提供一般支持疗法和症状监测，不能等到出现严重不良反应时才开始使用。另外还应该准备活体果，目前没有在过量使用过程中进行强迫性利尿、透析、输血的报道。目前尚无特异性解毒剂。在治疗过程中还应采取各种对症处理，如癫痫发作时给予苯二氮类药物。

【药理作用】药物作用安非他酮对去甲肾上腺素、5-HT、多巴胺再摄取有较弱的抑制作用，对单胺氧化酶无此作用。本品的抗抑郁作用机制尚不明确，可能与去甲肾上腺素和/或多巴胺再摄取作用有关。

遗传作用遗传特征：安非他酮 Ames 试验中5个菌株中的2个出现阳性结果(突变率为对照组的2~3倍)，在3个体内大鼠骨髓细胞遗传学试验中，有1个试验出现染色体畸变率增加。

生殖毒性：大鼠经口给予安非他酮达300mg/kg，未见对生育力的损伤。妊娠大鼠和交配给予安非他酮剂量分别达450mg/kg和150mg/kg(按体表面积计算，分别相当于最大推荐人用剂量的~11倍和7倍)，未见与药物有关的胎仔毒性。

致畸作用：长期给药研究中大鼠和小鼠腹腔给予安非他酮剂量分别高达300和150mg/kg(按体表面积计算，分别相当于最大推荐人用剂量的7倍和2倍)，连续104周和96周，其中剂量为100~300mg/kg时可引起大鼠肝腺结节性增生，该增生是否为肿瘤前病变(precursors of neoplasia)尚不清楚，但在小鼠中未见相似的改变。两试验中均未见肝重和其他器官恶性肿瘤发生率增加。

【药代动力学】安非他酮是一种消旋混合物，尚未研究单个对映体的药理活性和药代动力学。安非他酮的药代动力学曲线呈二室模型，终末相平均半衰期为21小时(±20%)，分布相平均半衰期为3~4小时。

吸收：安非他酮口服用药后仅小部分能够被吸收，2小时内达血清峰浓度。

分布：体外试验表明，浓度为200mg/ml时的血浆蛋白结合率为98.4%。代谢物经安非他酮的蛋白结合率与安非他酮相似，而另一代谢物苏氨酸氧化安非他酮的蛋白结合率只有安非他酮的一半。17名受试者单次服用150mg显示安非他酮的分布容积为1950L(20%CV)。

代谢：安非他酮在人体内经广泛代谢，通过叔丁基基化和/或羧基的还原反应而产生三种有活性的代谢产物，经安非他酮、苏氨酸氧化安非他酮和赤藓糖氧化安非他酮。安非他酮经氧化形成甘氨酸，而氧化成甲酰胺共轭物，后者为尿中最主要的代谢物。体外试验显示，细胞色素P4501B6是参与安非他酮形成的主要同工酶，而细胞色素P450同工酶并不参与苏氨酸氧化安非他酮的形成。

由于安非他酮可以被广泛代谢，所以可能存在潜在的药物间相互作用，尤其是和同样需要细胞色素P4501B6同工酶代谢的药物，虽然细胞色素P4501B6未参与安非他酮的代谢，但是当同时服用安非他酮和通过细胞色素P4501B6代谢的药物时存在潜在的相互影响(详见药物的相互作用)。单次口服安非他酮后6小时经安非他酮达到血浆峰浓度，为稳态时原形药物血浆峰浓度的10倍。稳态时的AUC约为原形药物的17倍，其它代谢物苏氨酸氧化安非他酮和赤藓糖氧化安非他酮的达峰时间与经安非他酮相似，稳态AUC分别为安非他酮的1.5倍和7倍。

排泄：口服200mg的C-安非他酮后，尿液和粪便中分别可检测到87%和10%的放射性。以原形排出的药物仅占0.5%。

【贮藏】遮光，密封，在阴凉干燥处保存。

【包装】铝塑包装，7片/板，2板/盒。

【有效期】36个月

【执行标准】《中国药典》2020年版二部

【批准文号】国药准字H20070209

【上市许可持有人】企业名称：万特制药(海南)有限公司

注册地址：海口市南海大道279号

生产地址：海口市南海大道279号

邮政编码：570314

电话号码：0898-6866600

传真号码：0898-6865376

网 址：http://www.vippharm.com