核准日期:2006年06月13日
修改日期:2006年08月17日　2026年06月05日
2007年02月07日
2014年09月20日
2015年12月01日
2020年12月14日
2021年07月06日
2025年10月01日
2026年02月13日

盐酸齐拉西酮胶囊说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警示语

与痴呆有关的老年精神病患者死亡率增加

与痴呆有关的老年精神病患者服用非典型抗精神病药物后死亡率有增加的风险。在此类患者完成的17个安慰剂对照实验（众数疗程约为10周）中，非典型抗精神病药物导致死亡的风险是安慰剂的1.6-1.7倍；在为期10周的对照试验中，药物治疗患者的死亡率约为4.5%，安慰剂约为2.6%。尽管死亡原因各不相同，主要的致死原因包括心血管疾病（如，心衰和猝死）和感染（如，肺炎）。齐拉西酮未批准用于治疗痴呆相关的精神病。

【药品名称】

通用名称：盐酸齐拉西酮胶囊

商品名称：思贝格

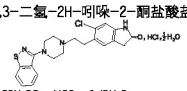
英文名称：Ziprasidone Hydrochloride Capsules

汉语拼音：Yansuan Qilaxitong Jiaonang

【成份】

本品主要成份为：盐酸齐拉西酮，其化学名为：5-[2-[4-(1,2-苯并噻唑-3-基)哌嗪-1-基]乙基]-6-氯-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮盐酸盐半水合物。

其结构式为：



分子式：$C_{21}H_{22}ClN_4OS \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$

分子量：458.40

【性状】

本品内容物为白色至微红色颗粒或粉末。

【适应症】

本品适用于治疗精神分裂症。

【规格】

20mg（按齐拉西酮计）

【用法用量】

初始治疗：一次20mg，一日二次，餐时口服。视病情可逐渐增加到一次80mg、一日二次。为了确保最低有效剂量，在调整剂量前应仔细观察患者用药后的反应。剂量调整间隔一般应不少于2天，因为口服本品在1-3天内血药浓度达到稳定状态。

维持治疗：应定期评估并确定患者是否需维持治疗。尽管齐拉西酮维持治疗的时间长短尚未确定，但在52周临床试验中，精神分裂症患者持续使用齐拉西酮的有效剂量为：一次20-80mg，一日二次。在维持治疗期间，应采用最低有效计量，多数情况下，使用20mg齐拉西酮每日两次即足够。

特殊人群用药：不同年龄、性别、种族人群，以及肾功能或者肝功能损伤的患者，一般均无需调整剂量。

【不良反应】

国外上市前临床试验报道了以下不良反应：

精神分裂症患者：齐拉西酮组和安慰剂组不良反应所致停药率分别为4.1%（29/702）和2.2%（6/273）。主要不良反应为皮疹，齐拉西酮组为有7例患者因皮疹停药(1%)，安慰剂组为0。短期安慰剂对照试验中，发生率大于5%的常见不良反应见下表1。

表1.精神分裂症患者短期（4-6周）服用齐拉西酮的常见不良反应

	报告不良反应的患者百分率	
不良反应	齐拉西酮（N=702）	安慰剂组（N=273）
嗜睡	14	7
呼吸道感染	8	3

表2列出了精神分裂症患者在急性期治疗(最长6周)时,不良反应的发生率,包括发生率超过2%的接受齐拉西酮治疗的患者发生的不良反应,和发生率大于安慰剂组患者的不良反应。

表2.精神分裂症患者短期（最长6周）安慰剂对照试验中，口服齐拉西酮所发生的不良反应

身体系统/不良反应	报告不良反应的患者百分率	
	齐拉西酮（N=702）	安慰剂组（N=273）
全身		
虚弱	5	3
意外伤	4	2
胸痛	3	2
心血管系统		
心动过速	2	1
消化系统		
恶心	10	7
便秘	9	8
消化不良	8	7
腹泻	5	4
口干	4	2
厌食	2	1
神经系统		
锥体外系症状*	14	8
嗜睡	14	7
静坐不能	8	7
头晕**	8	6
呼吸系统		
呼吸道感染	8	3
鼻炎	4	2
咳嗽增加	3	1
皮肤及辅助器官		
皮疹	4	3
真菌性皮炎	2	1
特殊感觉		
视觉异常	3	2

* 锥体外系症状包括下列不良反应：锥体外系症状，肌张力亢进,肌张力障碍、运动障碍、运动功能减退、震颤、麻痹和撮颤。在精神分裂症临床试验中，这些不良反应均不是单独发生、且发生率≥5%。

** 头晕包括眩晕和头晕两种。

短期、固定剂量、安慰剂对照试验中，剂量依赖性不良反应

集合分析4个研究中剂量-反应关系表明，下列不良反应发生率与剂量明显相关：乏力、体位低血压、厌食、口干、流涎增加，关节痛、焦虑、头晕、肌张力障碍、肌张力亢进、嗜睡、震颤、鼻炎、皮疹和视觉异常。

锥体外系综合症（EPS）：短期，安慰剂对照试验中，治疗组和安慰剂组EPS的发生率分别为14%和8%。经Simpson-Angus 测量表（主要评价EPS）和Barnes Akathisia 表（主要评价静坐不能）评估，治疗组和安慰剂组间无差异。

生命体征变化：齐拉西酮与体位性低血压有关。

体重增加：集合分析4周和6周安慰剂对照临床试验，结果显示齐拉西酮治疗组和安慰剂组体重超过初始体重7%的患者比例分别为10%和4%，两组比较差异有统计学意义。与安慰剂组相比，治疗组体重平均增加0.5kg。在这些临床试验中，齐拉西酮治疗组和安慰剂组出现体重增加的不良反应率分别为0.4%和0.4%。长期用齐拉西酮治疗期间，根据基线体重指数（BMI,body mass index)对患者进行分组，结果显示与体重正常（体重指数BMI=23-27）或体重过重（BMI＞27）的患者相比，BMI较低（BMI＜23）的患者平均体重增加最大、具体有临床意义的体重增加（体重的7%）的发生率也最高。基线BMI低的患者体重平均增加1.4kg，基线BMI正常的患者体重无变化，基线BMI高的患者体重降低1.3kg。

心电图（ECG）变化：齐拉西酮与QTc间期增加有关，在治疗精神分裂症的临床试验中，患者用齐拉西酮后心率平均增加1.4次/分，患者服安慰剂心率平均降低0.2次/分。

上市前口服齐拉西酮的其他不良反应

下面按身体系统对不良事件再次进行分类，并且按照下列定义的发生频率进行排序：常见不良反应：发生率至少为1%；不常见不良反应：1/1000＜发生率＜1/100；罕见不良反应：发生率＜1/1000。

全身：常见不良反应：腹痛、感冒样症状、发烧、意外跌倒、面部浮肿、寒战、光敏反应、肋痛、体温过低、驾驶机动车意外。

心血管系统：常见：心动过速、高血压、体位性低血压；不常见：心动过缓、心绞痛、心房颤动；罕见：1级AV传导阻滞、束支传导阻滞、静脉炎、肺栓塞、心肌肥大、脑梗塞、脑血管意外、深度血栓性静脉炎、心肌炎、血栓性静脉炎。

消化系统：常见：厌食、呕吐；不常见：直肠出血、吞咽困难、舌水肿；罕见：牙龈出血、黄疸、粪便嵌塞、γ-谷氨酰转氨酶升高、呕血、胆汁阻塞性黄疸、肝炎、肝肿大、口粘膜白斑病、脂肪肝、黑吐症。

内分泌系统：罕见：甲状腺机能减退，甲状腺机能亢进，甲状腺炎。

血液淋巴系统：不常见：贫血、淤血、白细胞增多、白细胞减少、嗜曙红细胞增多、淋巴结病；罕见：血小板减少、低色素性贫血、淋巴细胞增多、单核细胞增多、嗜碱粒细胞增多、淋巴水肿、红细胞增多症、血小板增多症。

代谢和营养性疾病：不常见：渴、转氨酶升高、周围性水肿、高血糖、肌酸磷酸激酶升高、碱性磷酸酶升高、高胆固醇血症、脱水、乳酸脱氢酶升高、尿蛋白、低血钾；罕见：BUN升高、肌酐升高、高血脂、血浆胆固醇降低、高血钾、低血氯、低血糖、低血钠、低蛋白血症、糖耐量异常、痛风、高氯血症、高尿酸血症、低钙血症、低血糖性反应、低镁血症、酮病、呼吸性碱中毒。

肌肉骨骼系统：常见：肌痛；不常见：腱鞘炎；罕见：肌病。

神经系统：常见：激越、锥体外系症状、震颤、肌张力障碍、肌张力亢进、运动障碍、敌意、颤搐、感觉异常、意识混乱、眩晕、运动功能减退、运动功能增加、步态异常、动眼神经危象、感觉迟钝、共济失调、健忘症、齿轮样强直、谵妄、肌张力减退、运动不能、发音困难、戒断综合症、舞蹈症、复视、运动失调、神经病变；不常见：麻痹；罕见：肌阵挛、眼球震颤症、斜颈、口周感觉异常、角弓反张、反射增强、牙关紧闭症。

呼吸系统：常见：呼吸困难；不常见：肺炎、鼻衄；罕见：咳血、喉痉挛。

皮肤及附属器官：不常见：斑丘疹、荨麻疹、秃顶、湿疹、表皮脱落性皮炎、接触性皮炎、水泡大疱疹。

特殊感觉：常见：真菌性皮炎；不常见：结膜炎、干眼、耳鸣、睑炎、白内障、畏光；罕见：眼出血、视野缺损、角膜炎、结膜炎。

泌尿生殖系统：不常见：阳痿、异常射精、闭经、血尿、月经过多、女性泌乳、多尿症、尿潴留、子宫不规则出血、男性性功能障碍、性快感缺失、糖尿；罕见：男子女性型乳房、阴道出血、夜尿症、少尿、女性性功能障碍、子宫出血。

上市后的使用中观察到的其他不良反应

上市后报告的、未在上面介绍的不良反应包括下面这些不良反应，根据发生率的定义，属于罕见不良反应（并且尚未确定与齐拉西酮治疗的因果关系）：心脏疾病：心动过速、尖端扭转型室性心律失常(同时有很多混杂因素-参见注意事项)。生殖系统和乳腺疾病：溢乳；神经系统疾病：精神抑制药恶性综合症；精神疾病：失眠；皮肤及皮下组织疾病：过敏性反应、皮疹；血管疾病：体位性低血压。

在中国进行的验证性临床研究中，经判断与盐酸齐拉西酮相关的不良事件共75例（62.5%），主要为锥体外系症状、上呼吸道感染、便秘、失眠、心电图异常、呕吐、嗜睡、头晕等。多为轻中度，仅1例出现严重锥体外系症状。心电图异常改变出现9例（7.5%），为T波异常、心肌供血不足、心肌损害和不完全性右束支传导阻滞、窦性心动过速、窦性心动过缓；未发现Q-T间期延长病例。

【禁忌】

1.QT间期延长

齐拉西酮剂量依赖性延长QT间期，并且已经证实一些延长QT间期的药物与致死性心律不齐有关。具有QT间期延长病史的患者（包括先天性长QT间期综合症）、近期出现急性心肌梗塞的患者和非代偿性心衰的患者禁用齐拉西酮。

齐拉西酮禁忌与在药效学方面能够延长QT间期的药物、或者在处方信息中禁忌用于QTc间期延长患者的药物、以及由黑框警告慎重用于QTc间期延长患者的药物合用。齐拉西酮不应与多非利特、索他洛尔、奎尼丁、其他Ⅰa和Ⅲ类抗心律失常药、美索达嗪、硫利达嗪、氯丙嗪、氟派利多、匹莫齐特、司帕沙星、加替沙星、莫西沙星、卤泛群、甲氟喹、喷他脒、三氧化砷、左醋美沙朵（levomethadyl acetate）、甲磺酸多拉司琼、丙丁酚和他克莫司等合用。

2.对本品过敏的患者禁用。

【注意事项】

1.与痴呆有关的老年精神病患者死亡率增加。

与安慰剂相比，与痴呆有关的老年精神病患者服用非典型抗精神病药物后死亡率有增加的风险。齐拉西酮未批准用于治疗痴呆相关的精神病（见警示语）。

2.齐拉西酮治疗引起QTc延长，比四种对照药物(利培酮、奥氮平、喹硫平和氟哌啶醇）对QTc的影响长约9-14毫秒，但是比硫利哒嗪约短14毫秒。一些能延长QT/QTc间期的药物被认为与尖端扭转型室性心律失常（torsade de pointes）的发生及猝死有关。QT/QTc间期延长与尖端扭转型室性心律失常的关系在QT/QTc间期增加幅度较大时(增加幅度超过20毫秒)比较明确，但是QT/QTc间期延长幅度较小时，也会增加尖端扭转型室性心律失常的发生风险，或者在一些易感个体增强其发生的风险，比如有低钾血症、低镁血证或遗传易感个体。尽管在上市前临床研究中，患者服用推荐剂量齐拉西酮尚未出现尖端扭转型室性心律失常（torsade de pointes），但因经验太少，尚不能排除其潜在的风险。与其他几种抗精神病药相比，齐拉西酮延长QTC间期的作用较强，增加了治疗过程中猝死的风险。这种可能性在选择治疗药物时应予以高度重视。

3.低血钾或低血镁能增加QT延长和心律不齐的风险。低血钾/镁的患者在治疗前应补充电解质。齐拉西酮治疗期间又服用利尿剂的患者，应定期监测血清电解质。有严重心血管疾病病史的患者，如QT间期延长、近期内的急性心肌梗塞、失代偿性心衰或者心律失常的患者，应避免接受齐拉西酮的治疗。如果发现患者出现了持续性QTc＞500毫秒，应停用齐拉西酮。

4.服用齐拉西酮后出现了提示有尖端扭转型室性心律失常发生的症状（如头晕、心悸、晕厥等）的患者，医生应用Holter监测法对患者作进一步评价。

5.恶性综合征（NMS)

已经有报道抗精神病药治疗可以诱发一组致死性的复合症状群，统一命名为“恶性综合征”（NMS）。NMS的临床症状为：高热、肌僵、精神状态改变和植物神经系统功能紊乱（如：脉搏不规律和血压不稳、心动过速、出汗和心律失常）；其他体征包括：肌酐磷酸酶升高、蛋白尿和急性肾衰。

应用齐拉西酮也有发生NMS的可能，NMS的处理包括：（1）一旦发生应立即停止抗精神病药

以及其他非必须使用的药物治疗；（2）并进行相应对症支持治疗和密切监测；（3）如果合并其他严重躯体疾病，应当采取特殊的治疗措施积极治疗。目前对于NMS尚无公认的特效治疗方法。

如患者恢复后需要再次使用抗精神病药物，应慎重考虑选择适当的抗精神病药治疗。须对患者情况进行密切监测，因有报道有复发NMS的可能。

6.迟发性运动障碍(TD)

使用齐拉西酮时应采取近可能减少TD发生的给药方式。如果用齐拉西酮治疗的患者出现迟发性运动障碍的症状或体征，应考虑停药；但有些患者即使出现该症状，仍需要继续服用齐拉西酮治疗。

7.高血糖和Ⅱ型糖尿病

服用非典型抗精神病药物的患者已报道出现高血糖症，使用齐拉西酮的患者尚无高血糖症和糖尿病的报道。但是尚不清楚齐拉西酮无此不良反应报道是否仅与临床使用尚少有关。

8.皮疹：在齐拉西酮的上市前试验中，约5%的患者出现疹/荨麻疹，因此停药的患者约为1/6。皮疹的发生率与齐拉西酮的剂量有关，但是也可能是因为患者较长时间接受高剂量药物治疗的缘故。几例皮疹患者，出现了相关的全身症状和体征，如WBCWs计数增加。绝大多数患者用抗组胺药、类固醇或停药等辅助措施就能迅速改善症状。出现不能确定病因的皮疹时，应停用齐拉西酮。

9.体位性低血压：齐拉西酮可能引起一些患者发生体位性低血压，出现头晕、心动过速、昏厥等，特别是在用药初期和剂量调整期。这可能与齐拉西酮的a_1-肾上腺素拮抗剂特性有关。齐拉西酮诱发昏厥的发生率为0.6%。

有心血管病史（心肌梗塞、缺血性心脏病、心衰或传导异常）、脑血管病史或易于出现低血压的躯体疾病病史（脱水、血容量不足和服用抗高血压药）的患者应慎用齐拉西酮。

10.癫痫：临床试验期间，齐拉西酮诱发癫痫的发生率为0.4%。造成癫痫的原因十分复杂，和其他抗精神病药一样，有癫痫病史或癫痫发生阈值降低（如阿尔茨海默病，即早老性痴呆）的患者应慎用齐拉西酮。在65岁以上的人群中，患有癫痫发生阈值降低的疾病比较普遍。

11.吞咽困难：食管运动异常和误吸均可能与服用抗精神病药有关。有吸入性肺炎的风险的患者，应慎用齐拉西酮和其他抗精神病药。

12.高催乳素血症：与其他多巴胺D_2受体拮抗剂一样，齐拉西酮能升高人体内催乳素水平。约1/3的人患乳腺癌可能是催乳素有依赖性的，确诊为乳腺癌的患者应慎重考虑是否服用齐拉西酮。截至目前的临床研究和流行病学研究表明，长期服用齐拉西酮与精神病人肿瘤的发生无关。现在的资料太少，还不适宜作出最后的结论。

13.潜在损害认知和运动功能：齐拉西酮最常见的不良反应为嗜睡。在4-6周安慰剂对照试验中，齐拉西酮和安慰剂组嗜睡的发生率分别为14%和7%。在短期临床试验中，因嗜睡导致脱落的患者比例为0.3%。服药期间患者应谨慎从事需要精神支配的活动，如驾驶机动运输工具或驾驶具有危险性的机械，直到有理由确认，齐拉西酮治疗不会对上述活动产生不良影响为止。

14．阴茎异常勃起：上市前的资料中仅1例患者出现阴茎异常勃起。阴茎异常勃起与齐拉西酮之间的关系尚未确定。具有a_1-肾上腺素能受体阻断作用的药物能诱发阴茎异常勃起，本品可能有诱发阴茎异常勃起的作用。

15．体温调节：尽管上市前没有齐拉西酮影响体温调节功能的报道，但由于抗精神病药具有干扰体温调节中枢的能力，建议如果患者患有导致体温升高的状况时，如过度运动、暴露在极热环境中、服用抗胆碱能的药物或处于脱水状态时，应慎用齐拉西酮。

16．自杀：精神疾病患者均具有潜在的自杀意图，药物治疗期间应密切检测高风险患者。处方齐拉西酮的药量应为有效控制症状的最小剂量，以降低药物过量风险。

17．合并其他疾病患者的用药：齐拉西酮用于治疗伴某些其他全身性疾病患者的临床经验十分有限，还未系统评价在近期患有心肌梗塞或不稳定性心脏病的患者中使用齐拉西酮的疗效。心脏病患者应慎用齐拉西酮。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

只有当孕妇服药的益处大于药物对胎儿的潜在风险时，齐拉西酮才可用于妊娠女性。

目前尚不清楚齐拉西酮是否分泌入母乳中，服用齐拉西酮的妇女不应哺乳。

【儿童用药】

儿童患者使用齐拉西酮的安全性和疗效尚未评估。

【老年用药】

应降低起始剂量、缓慢调整剂量，并密切监测患者。

【药物相互作用】

（1）齐拉西酮不应与延长QT间期的药物合用。

（2）齐拉西酮主要作用于中枢神经系统，与其他用于中枢的药物合用时应十分谨慎。

（3）齐拉西酮可能诱发低血压，因此可能会增强某些抗高血压药物的疗效。

（4）齐拉西酮可能拮抗左旋多巴胺和多巴胺激动剂的作用。

其他药物对齐拉西酮的影响

卡马西平：卡马西平为CYP3A4诱导剂，每天2次连续21天服用200mg卡马西平，患者齐拉西酮的AUC降低约35%。卡马西平剂量越高，齐拉西酮的AUC降得越多。

酮康唑：酮康唑为强效CYP3A4抑制剂，患者每天服用400mg酮康唑，连续5天，齐拉西酮的AUC和Cmax增加约35-40%。其他CYP3A4抑制剂有相似的作用。

西米替丁：800mg西米替丁，每日一次，服用2天，对齐拉西酮药代动力学无影响。

制酸剂：合用30ml抗酸剂（Maalox®），对齐拉西酮药代动力学无影响。

此外，在对照临床实验中，对入组的精神分裂症患者进行的群体药代动力学分析表明，与苯扎托品、普萘洛尔和劳拉西泮合用，齐拉西酮的药代动力学无显著性改变。

齐拉西酮对其他药物的影响

体外试验表明，与主要经CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6和CYP3A4清除的药物合用，齐拉西酮不会干扰其代谢。几乎没有因为置换作用而造成齐拉西酮与其他药物间的相互作用。

锂：齐拉西酮（40mg，BID）、与锂（450mg，BID）合用7天，不会影响锂的稳态血药浓度或肾清除率。

口服避孕药：齐拉西酮（20mg，BID）与口服避孕药炔雌醇（0.03mg）和左炔诺孕酮（0.15mg）合用，不会影响这两种口服避孕药的药代动力学。

右美沙芬：与体外试验结果一致，一项在健康志愿者中进行的研究结果显示，齐拉西酮不会改变CYP2D6的底物-右美沙芬代谢生成其主要代谢产物右啡烷的过程。尿中右美沙芬/右啡烷的比值无显著性改变。

【药物过量】

人体药物过量试验：在5400例患者或正常受试者参加的上市前的临床试验中，偶然或有意过量使用齐拉西酮共10人，所有这些患者均完全恢复正常，未出现后遗症。服最大剂量3240mg的患者仅出现如下不良反应：轻度镇静、言语不清和一过性高血压（200/95）。

上市后的使用中，报告的与齐拉西酮过量相关的不良反应主要包括：锥体外系症状、嗜睡、震颤和焦虑，经证实上市后服用最大剂量的患者有一例病例报告，剂量达12800mg，出现了锥体外系症状和QTc间期延长达446毫秒，但未发生心脏方面后遗症。

过量处理：一旦出现急性过量，建立并保持通风，确保氧气充足。可以静脉输液或洗胃（如果患者不清醒，可插管，插管后洗胃），考虑泻药与活性炭一起使用。过量用药后可能出现头颈部感觉迟钝、癫痫发作或张力障碍反应，这可能导致吸入风险，诱发呕吐。

立即监测心血管功能并持续监测心电图，以发现可能出现的心律失常。如果服药治疗心律失常，需谨慎应用丙吡胺、盐酸普鲁卡因胺和奎尼丁，因为理论上这些药物可能增加齐拉西酮致QT间期延长的风险。

采取适当的措施，如静脉输液的方式处理低血压和循环衰竭，如果使用拟交感神经药物改善血管功能，就不能使用肾上腺素和多巴胺，因为β_1激动作用加上齐拉西酮的α_1拮抗作用可能加剧低血压。同样地，溴苄胺（抗心律失常药）的α肾上腺素阻断特性可能会协同齐拉西酮的这方面作用，也可能加重低血压，使问题复杂化。

对严重的锥体外系症状，可用抗胆碱能药物处理。齐拉西酮过量时，无特殊的解毒药，也不能透析。可以考虑使用多种药物进行对症处理。应密切进行医学观察和监测，直到患者康复。

【药理毒理】

药理作用：

齐拉西酮是一种非典型抗精神病药，其结构与吩噻嗪类或丁酰苯类抗精神病药物不同。体外研究显示，齐拉西酮对多巴胺D_2、D_3、5-羟色胺$5HT_{2A}$、$5HT_{2C}$、$5HT_{1A}$、$5HT_{1D}$和α_1-肾上腺素能受体具有较高的亲和力，对组胺H_1受体具有中等亲和力，对包括M胆碱能受体在内的其他受试受体/结合位点未见亲和力。齐拉西酮对D_2、$5HT_{2A}$、$5HT_{1D}$受体具有拮抗作用，对$5HT_{1A}$受体具有激动作用。齐拉西酮能抑制突触对5-羟色胺和去甲肾上腺素的再摄取。

与其他抗精神分裂症药物一致，齐拉西酮的作用机制不明确。研究认为其抗精神分裂症作用可能是通过对D_2和$5HT_2$受体的拮抗作用来发挥的，对其他相似亲和力受体的拮抗作用可能是导致其他治疗作用和副作用的原因。对H_1受体的拮抗作用可能是齐拉西酮产生嗜睡的原因，对α_1-肾上腺素能受体的拮抗作用可能是产生体位性低血压的原因。

毒理研究：

遗传毒性 Ames试验中，在无代谢活化时齐拉西酮可使一株鼠伤寒沙门氏菌回复突变率升高。小鼠淋巴瘤细胞基因突变试验、人淋巴细胞染色体畸变试验结果均为阳性，小鼠微核试验结果为阴性。

生殖毒性 SD大鼠在齐拉西酮剂量为10~160mg/kg/天（按mg/m^2推算，相当于人最大推荐剂量200mg/天的0.5~8倍）时可见交配时间延长，在剂量为160 mg/kg/天时生育力降低，在剂量为40mg/kg/天时对生育力未见影响。雄性大鼠在剂量为160 mg/kg/天时与未给药雌性大鼠交配后，未见生育力降低，因此齐拉西酮可能仅对雌性大鼠的生育力有影响。在一项周期为6个月的大鼠试验中，给药剂量为200 mg/kg（按mg/m^2推算，相当于人最大推荐剂量200mg/天的10倍），未见对睾丸的影响。

大鼠致畸敏感期给予齐拉西酮10~160mg/kg/天，可见胎仔体重降低、骨骼骨化延迟，但未见畸形，对发育无影响剂量为5 mg/kg/天。在剂量为40和160 mg/kg时可见母体毒性。家兔致畸敏感期给予齐拉西酮30mg/kg/天（按mg/m^2推算，相当于人最大推荐剂量200mg/天的3倍）可见胎仔结构畸形发生率增加，对发育无影响剂量为10 mg/kg/天。

大鼠围产期给予齐拉西酮10mg/kg/天（按mg/m^2推算，相当于人最大推荐剂量200mg/天的0.5倍）或更高剂量，死产数增加，哺乳前4天存活动物数减少。在剂量为5 mg/kg/天（按mg/m^2推算，相当于人最大推荐剂量200mg/天的0.2倍）时，可见子代动物发育延迟和神经行为功能受损。

致癌性 Long Evans 大鼠和CD-1小鼠掺食法分别给予齐拉西酮2、6、12mg/kg/天或50、100、200mg/kg/天（按mg/m^2推算，分别相当于人最大剂量200mg/天的0.1~0.6倍和1~5倍），连续24个月。与对照组比较，大鼠和雄性小鼠中未见肿瘤发生率增加。在雌性小鼠中，可见垂体腺瘤和垂体癌、乳腺癌发生率呈剂量依赖性增加。啮齿类动物长期给予其他抗精神病药物可见垂体和乳腺增生，认为是催乳素介导的。小鼠掺食法给予齐拉西酮100、200mg/kg/天，连续1个月，可见雌性小鼠血清催乳素水平升高，雄性小鼠无影响。大鼠掺食法给予齐拉西酮也未见催乳素改变。啮齿类动物中催乳素介导的内分泌肿瘤对人体用药风险的相关性尚不明确。

【药代动力学】

齐拉西酮的药理活性主要来自原形药物，口服盐酸齐拉西酮后经胃肠道吸收良好，分布广泛，6-8小时达血浆峰浓度，1-3天达到稳态血浓度，血浆蛋白结合率大于99%，齐拉西酮的平均表现分布容积为1.5L/kg，餐时服用20mg药物的绝对生物利用度约为60%，食物能增加本品的吸收约2倍。在推荐的临床剂量范围内，齐拉西酮的平均终末半衰期（$T_{1/2}$）约为7小时，平均表观系统清除率为7.5mL/min/kg。血浆蛋白结合率大于99%。口服齐拉西酮后主要经肝脏充分代谢，仅少量原形药经尿液（<1%）和粪便（<4%）排泄。齐拉西酮主要经三种代谢途径消除、生成四种主要可循环代谢产物：苯并异噻唑（BITP）亚砜，BITP-砜，齐拉西酮亚砜和S-甲基-二氢齐拉西酮。经尿液和粪便排泄的药物分别约为20%和66%，血清中原形齐拉西酮约为44%。体外人肝细胞组分研究表明，经两步生成S-甲基-二氢齐拉西酮。体外人肝微粒体和重组酶研究表明，氧化代谢齐拉西酮的CYP酶主要是CYP3A4，CYP1A2的作用较弱。在体分泌和代谢资料表明，不足1/3的齐拉西酮经细胞色素P450氧化代谢消除，约2/3齐拉西酮经醛氧化酶代谢清除。对醛氧化酶有临床意义的抑制剂或激动剂情况尚不清楚。

年龄、性别和种族对齐拉西酮药代动力学无影响。不需据此调整剂量。

吸烟：体外人肝细胞酶进行的研究表明，齐拉西酮不是CYP1A2酶的底物，吸烟应该对齐拉西酮的药代动力学无影响。群体药代动力学研究结果与体外研究结果一致，群体药代动力学研究表明，吸烟和不吸烟对齐拉西酮的药代动力学无影响。

肾损伤：齐拉西酮代谢率高，经肾分泌的原形药物低于1%，单独肾损伤对齐拉西酮的药代动力学无明显影响，不需根据肾功能损伤程度调整用药剂量。

肝损伤：齐拉西酮主要经肝脏清除，肝损伤导致齐拉西酮AUC增加。对13例Childs-PughA型和B型坏死性肝炎受试者进行的多剂量（20mg，每日两次，连续5天）研究结果显示，Childs-PughA型和B型受试者与相匹配的对照者（n=14)比较，AUC_{0-12}分别增加13%和34%。肝损害者的半衰期为7.1小时，而对照者为4.8小时。在狗体进行的毒理研究，当给予口服药物，药物暴露（血浆AUC）是最大临床暴露量2倍的剂量时，出现肝内胆汁淤积和血清ALT升高、碱性磷酸酶升高。在严重肝脏功能损害患者中使用齐拉西酮的经验还不足，因此，在这组患者中，应谨慎使用齐拉西酮。

【贮　藏】

密封，在阴凉（不超过20℃）干燥处保存

【包　装】

铝塑泡罩板，2×10粒/板/盒；4×10粒/板/盒；6×10粒/板/盒

【有 效 期】

36个月

【执行标准】

《中国药典》2025年版二部，其中【贮藏】项执行YBH15712006-2014Z

【批准文号】

国药准字H20061142

【上市许可持有人】

药品上市许可持有人：江苏恩华药业股份有限公司

注册地址：徐州经济技术开发区杨山路18号

【生产企业】

企业名称：江苏恩华药业股份有限公司

生产地址：徐州经济技术开发区杨山路18号

邮政编码：221004

电话号码：4009002262

传真号码：0516-87767118

网　　址：www.nhwa-group.com

342-3-08