附件 2

草酸艾司西酞普兰片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警示语

自杀倾向和抗抑郁药物

对抑郁症（MDD）和其他精神障碍的短期临床试验结果显示，与安慰剂相比，抗抑郁药物增加了儿童、青少年和青年（<24 岁）患者自杀观念和实施自杀行为（自杀倾向）的风险。任何人如果考虑将本品或其他抗抑郁药物用于儿童、青少年或青年（<24 岁），都必须权衡临床需求和风险。短期临床试验没有显示出，与安慰剂相比年龄大于 24 岁的成年人使用抗抑郁药物会增加自杀倾向的风险；在年龄 65 岁及以上的成年人中，使用抗抑郁药物使自杀倾向的风险有所降低。抑郁和某些精神障碍本身与自杀风险的增加有关，必须密切观察和合理监测所有年龄患者使用抗抑郁药物治疗开始后的临床症状的恶化、自杀倾向、行为的异常变化。应建议家属和看护者必须密切观察并与医生进行沟通。本品未被批准用于儿童患者（见【警告】、【注意事项】和【儿童用药】）。

【药品名称】

通用名称：草酸艾司西酞普兰片

英文名称：Escitalopram Oxalate Tablets

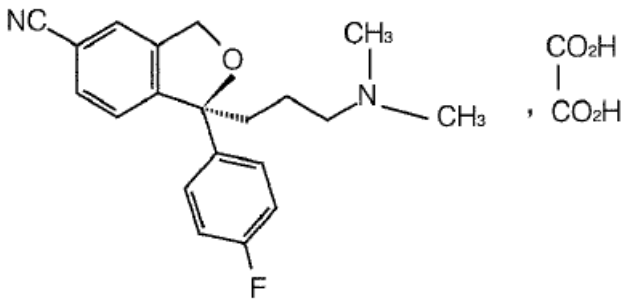
汉语拼音：Caosuan Aisixitaipulan Pian

【成份】

活性成份：草酸艾司西酞普兰

化学名称： S (+)-1-(3-二甲氨丙基)-1-(4-氟代苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-5-腈草酸盐

化学结构式：



分子式：$C_{20}H_{21}FN_2O \cdot C_2H_2O_4$

分子量：414.43

【性状】 根据具体品种确定

【适应症】

治疗抑郁症。治疗伴有或不伴有广场恐怖症的惊恐障碍。

【规格】

5mg；10mg；20mg

【用法用量】

用法：口服，可以与食物同服。

用量：

抑郁症

每日 1 次。常用剂量为每日 10mg，根据患者的个体反应，每日最大剂量可以增加至 20mg。 通常 2～4 周即可获得抗抑郁疗效。症状缓解后，应持续治疗至少 6 个月以巩固疗效。

伴有或不伴有广场恐怖症的惊恐障碍

每日 1 次。建议起始剂量为每日 5mg，持续一周后增加至每日 10mg。根据患者的个体反应，剂量还可以继续增加至最大剂量每日 20mg。

治疗约 3 个月可取得最佳疗效。疗程一般持续数月。

老年患者（>65 岁）

推荐以上述常规起始剂量的半量（5mg）开始治疗，每日最大剂量不应超过 10mg。

儿童和青少年（<18 岁）

本品不适用于儿童和 18 岁以下的青少年。

肾功能降低者

轻中度肾功能降低者不需要调整剂量，严重肾功能降低的患者（CL_{CR}<30ml/分钟 ）慎用。

肝脏功能降低者

建议起始剂量每日 5mg，持续治疗 2 周。根据患者的个体反应，剂量可以增加至每日 10mg。建议对肝功能严重降低的患者需注意并进行特别谨慎的增加剂量。

细胞色素 P450 2C19（CYP2C19）慢代谢者

对于已知是 CYP2C19 慢代谢的患者，建议起始剂量每日 5mg，持续治疗 2 周，根据患者的个体反应，可将剂量增加至每日 10mg。

停药

应避免突然停药。需要停止本品治疗时，应该在 1～2 周内逐渐减少剂量，以避免出现停药症状。

每日 20mg 以上剂量的安全性还未得到证实。

【不良反应】

不良反应多发生在开始治疗的第 1～2 周，持续治疗后不良反应的严重程度和发生率都会降低。

根据器官系统分类和频率，将 SSRI 药物和艾司西酞普兰已报道的在安慰剂对照临床研究和上市后自发报告的已知不良反应列于下表：

发生率是由临床试验获得；所列的发生率未经安慰剂校正。发生率的定义如下：十分常见（≥1/10），常见（≥1/100 至<1/10），偶见（≥1/1,000 至 <1/100），罕见（≥1/10,000 至<1/1,000），十分罕见（<1/10,000），未知（不能通过已有的数据估计）。

系统器官分类	发生率	不良反应
血液和淋巴系统疾病	未知	血小板减少
免疫系统疾病	罕见	过敏反应
内分泌失调	未知	抗利尿激素分泌异常
代谢和营养失调	常见	食欲降低、 食欲增加、体重增加
	偶见	体重下降
	未知	低钠血症、厌食[2]
精神病性疾病	常见	焦虑、烦乱不安、梦境异常、性欲减退（女性和男性）、性快感缺失（女性）
	偶见	磨牙、激越、神经过敏、惊恐发作、精神混乱状态
	罕见	进攻倾向、自我感丧失、幻想
	未知	躁狂、自杀意念、自杀行为[1]
神经系统疾病	常见	失眠、嗜睡、头晕、感觉异常、震颤
	偶见	味觉障碍、睡眠障碍、晕厥
	罕见	5-羟色胺综合征
	未知	运动障碍、运动失调、痉挛、 静坐困难/静坐不能[2]
眼部疾病	偶见	瞳孔放大、视觉障碍
耳和迷路疾病	偶见	耳鸣
心脏疾病	偶见	心动过速
	罕见	心动过缓
	未知	心电图 QT 间期延长
血管类疾病	未知	直立性低血压
呼吸系统、胸部和纵隔的疾病	常见	鼻窦炎、呵欠

	未知	鼻出血
胃肠道疾病	十分常见	恶心
	常见	腹泻、便秘、呕吐、口干
	偶见	胃肠道出血（包括直肠出血）
肝胆类疾病	未知	肝炎、肝功能检查异常
皮肤和皮下组织疾病	常见	出汗增加
	偶见	荨麻疹、脱发、皮疹、瘙痒症
	未知	瘀血、血管性水肿
肌肉骨骼和结缔组织疾病	常见	关节痛、肌痛
肾脏和泌尿系统疾病	未知	尿潴留
生殖系统和乳房类疾病	常见	男性：射精障碍、勃起功能障碍
	偶见	女性：子宫不规则出血、月经过多
	未知	乳溢 男性：阴茎异常勃起
全身性疾病和给药部位反应	常见	疲劳、发热
	偶见	水肿

注：1.在本品治疗或中断治疗的早期已报告有自杀意识和自杀行为的事件。

2.此类事件报告于SSRI类药物治疗中。

骨折

主要在 50 岁和 50 岁以上患者中进行的流行病学研究表明，接受 SSRIs 和 TCAs（三环类抗抑郁药物）患者的骨折风险会增加。导致此风险的机制未知。

QT 间期延长

上市后报道的 QT-间期延长的案例，主要在女性患者、低钾血症的患者、或预先存在其他心脏病的 QT 间期延长的患者中，有 QT 间期延长和室性心律失常的报告，包括尖端扭转型室性心动过速。

SSRI 治疗停止时观察到的停药症状

本品停药，包括停止使用 SSRI/5 羟色胺-去甲肾上腺素重摄取抑制剂（SNRI）（特别是突然停止）常常会出现停药症状。头晕、感觉障碍（包括感觉异常和电休克感觉）、睡眠障碍（包括失眠和恶梦）、激越和焦虑、恶心和/或呕吐、震颤、意识模糊、出汗、头痛、腹泻、心悸、情绪不稳、易怒和视觉障碍为最常报道的反应。一般这些事件为轻度或中度且为自限性，但是在一些患者中可能表现严重或时间延长。因此建议不再需要本品治疗时，应逐渐减少剂量到停药。

【禁忌】

1. 对本品活性成份或任一辅料过敏者禁止使用。

2. 禁止与非选择性、不可逆性单胺氧化酶抑制剂（MAOI）合用（参见【警告】和【药物相互作用】）。

3. 禁止与利奈唑胺合并用药，详见【药物相互作用】。

4. 禁止与匹莫齐特合并用药，详见【药物相互作用】。

5. 在已知患有 QT 间期延长或先天性 QT 综合征的患者中，禁止使用本品。

【警告】

1. 临床症状的恶化和自杀风险

抑郁症本身固有症状可能出现自杀企图，自残和自杀（自杀相关的事件），并会一直持续，直至由于治疗而出现显著改善。由于在治疗的最初几周或其后数周内可能尚未改善，因此使用抗抑郁剂的患者在疾病改善前应进行密切监测。临床经验普遍认为在恢复的早期阶段，自杀的风险可能会增加。

使用本品发生的其他精神类事件也和自杀相关事件风险的增加有关。另外，精神类事件可能并发于抑郁障碍。当治疗抑郁伴发的其他精神障碍时，也应进行此类预防。

在本品治疗前有过自杀相关事件或有严重自杀观念的患者，已知其有自杀意念或自杀企图的风险更大，在治疗期间应该谨慎监护。

在对成年抑郁障碍患者的抗抑郁药物和安慰剂对照研究的 meta 分析表明，在 25 岁以下的患者中，抗抑郁药物治疗的患者比安慰剂治疗的患者出现自杀行为的风险增高。应该在抗抑郁药物治疗期间，密切监察患者，特别是有高风险的患者或是治疗早期和剂量调整期。

应提醒患者的家属和护理者应该密切监视任何临床恶化、自杀行为或意念和异常的行为变化，如果这些症状出现应立即就医。

抗抑郁药物不适用于儿童和 18 岁以下的青少年。在儿童和 18 岁以下的青少年的临床试验中，发现艾司西酞普兰组发生与自杀相关的行为（自杀企图和自杀观念）和敌意（攻击性，对抗行为和易怒）的频率高于安慰剂组。

2. QT 间期延长的风险

研究发现艾司西酞普兰能够导致剂量依赖性 QT 间期延长，上市后期间已报告了 QT 间期延长以及包括尖端扭转型室性心动过速在内的室性心律失常病例，其中主要为伴有低血钾，或先前存在 QT 延长或其他心脏疾病的女性患者。

在患有严重心动过缓的患者中或在最近出现急性心肌梗死或者失代偿性心力衰竭的患者用药时应谨慎，如必须用药，应进行 ECG 监测。

电解质紊乱如低血钾或低血镁可增加恶性心律失常的风险，因此应该在开始本品治疗之前进行校正。

如果治疗处于稳定期心脏疾病的患者，在开始治疗之前应该参考前期 ECG 结果。

如果本品治疗期间发生心律失常，应该停止治疗，并且进行 ECG 检查。

3. 与单胺氧化酶抑制剂（MAOIs）潜在的相互作用

已有抗抑郁药合并 MAOIs 产生严重、甚至致死性的不良反应报道。如 MAOIs 合并使用 SSRIs 类药物，这些不良反应包括：高热、强直、肌痉挛和生命体征不稳定、精神状态的改变（包括极度的激越，逐渐进展为谵妄和昏迷）。有时病例特征类似于恶性综合征。有限的动物研究提示 SSRIs 类药物和 MAOIs 联合使用产生血压升高和激发行为异常兴奋的协同作用。

建议本品不能与 MAOIs 同时服用，在至少停用 MAOIs 14 天后，才能使用本品。同样，至少停用本品 14 天后，才能使用 MAOIs。

4. 5-羟色胺综合征或恶性综合征（NMS）样反应

在单独应用 SNRIs、SSRIs，包括本品，特别是与以下药物合并使用时：5-羟色胺能药物（包括曲普坦类）与损害 5-羟色胺代谢的药物（包括 MAOIs），或与安定药或其他多巴胺拮抗剂，已有发生 5-羟色胺综合征或神经抑制药恶性综合征（NMS）样反应的报道。5-羟色胺综合征可能包括精神状态的改变（例如，激动、幻觉、昏迷）、自主神经系统紊乱（例如，心动过速、血压变化、过高热）、神经肌肉系统失调（例如，反射亢进、动作失调）和/或胃肠道症状（例如，恶心、呕吐、腹泻）。最严重的 5-羟色胺综合征与精神抑制药恶性综合征的表现相似，包括过高热、肌肉强直、自主神经不稳定可能伴有生命体征的快速波动，以及精神状态的改变。应对 5-羟色胺综合征或精神抑制药恶性综合征样体征和症状进行监测。

禁止本品与 MAOIs 合用治疗抑郁症（见【禁忌】和【警告】)。如果临床上有合理需要，要联合使用本品和 5-羟色胺受体激动剂（曲坦类），建议密切观察患者情况，尤其在治疗初期和增加剂量时（见【药物相互作用】)。

不推荐合并使用本品和 5-羟色胺前体物质（如：色氨酸)。本品与任何 5-羟色胺能或抗多巴胺能药物，包括安定药合用时，如果出现上述任何事件必须立即停药，并开始对症支持治疗。

【注意事项】

1. 停药反应

上市后使用本品、其他SNRIs和SSRIs陆续有一些停药后不良事件自发的报道，尤其在突然停药时常可见：情绪烦躁、易怒、激越、头昏、感觉异常（电击感)、焦虑、意识模糊、头痛、懒散、情绪不稳定、失眠、轻躁狂、耳鸣和癫痫发作等。以上表现一般为自限性，也有严重停药反应的报道。

当患者停用本品时，应注意监测这些可能出现的停药症状。推荐逐渐减量，避免突然停药。如果在减药和停药过程中出现难以耐受的症状时，可以考虑恢复至先前治疗剂量，随

后医生再以更慢的速度减药。

2. 异常出血

已有使用 SSRIs 时出现皮下出血时间和/或出血异常的报告，例如，瘀斑、妇科出血、肠胃出血和其他皮肤或黏液出血。在服用 SSRIs（特别是合并使用已知会影响血小板功能的活性物质或可能增加出血风险的其他活性物质）的患者中以及在具有出血性疾病史的患者中需谨慎使用。

3. 低钠血症

罕有使用 SSRI 类药物出现低钠血症的报告，可能是由抗利尿激素（SIADH）的异常分泌引起，通常会在治疗终止时恢复正常。特别是老年女性患者可能易发生此类风险。

4. 静坐不能/精神运动性不安

SSRIs/SNRIs 的使用已被认为与静坐不能的形成有关，其特点是主观上不愉快或令人不安的躁动，需要不停运动，并且不能安静地坐立。这在治疗的头几周内最可能出现。在患有这些症状的患者中，增加剂量可能是有害的。

5. 躁狂

躁狂抑郁症的患者可能转为躁狂发作。转为躁狂发作的患者应停止使用本品。

6. 癫痫发作

癫痫是使用抗抑郁药物时的一个潜在风险。癫痫发作的患者应该停止使用本品。在患有不稳定性癫痫症的患者中应该避免使用本品，对癫痫已经得到控制的患者应该仔细监控。如果癫痫发作频率增加，则应停止使用本品。

7. 糖尿病

在患有糖尿病的患者中，使用某种 SSRI 进行治疗可能会改变血糖控制。可能需要对胰岛素和/或口服降糖药的剂量进行调整。

8. ECT（电休克疗法）

同时给予 SSRIs 和 ECT 治疗的临床经验有限，因此，应予谨慎。

9. 圣约翰草

在合并使用本品和含有圣约翰草（贯叶连翘）的草药制剂期间，不良反应可能更常见。因此，不应同时服用本品和圣约翰草制剂。

10. 精神疾病

本品治疗具有抑郁发作的精神疾病患者可能会增加精神疾病症状。应在医生指导下用药。

11. 辅料（根据各家辅料成分酌情添加此项内容）

本品辅料中含有乳糖一水合物。罕见发生遗传性半乳糖不耐受问题，有乳糖酶缺乏症

或对葡萄糖-半乳糖吸收不良的患者勿使用本品。

12. 对驾驶及操作机器能力的影响

本品对开车和使用机器的能力具有轻度或中度的影响。

精神药品可以降低判断能力和对紧急情况的反应能力。应该告知患者这些影响，并警告他们其开车或操作机器的能力可能会受到影响。

13. 请置于儿童不易拿到处。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕妇

关于孕妇使用本品的临床数据有限。

在大鼠的生殖毒理研究中观察到胎儿毒性作用（仔鼠体重减轻和轻微的成骨延迟），但对仔鼠的发育无影响且致畸发生率无增加。本品用于孕妇的临床资料有限。本品不应用于孕妇，只有明确需求时且慎重考虑其风险/利益后方可使用。

如有孕妇持续使用本品直到妊娠晚期，应监测新生儿，特别是在妊娠第三个月阶段。孕妇一直使用本品直到新生儿出生或出生前不久，新生儿可能出现停药作用。

孕妇在妊娠晚期使用 SSRI/SNRI 类药物，新生儿会出现以下症状：呼吸性窘迫、紫绀、呼吸暂停、癫痫发作、体温不稳、呕吐、低血糖、易激惹、震颤、张力亢进、肌肉张力增加、神经过敏、昏睡、持续哭闹、嗜睡、吮吸或入睡困难。可能是由于 5-羟色胺作用或停药作用。孕妇使用 SSRI 类药物时不应突然停药。大多数情况并发症会在分娩后立即或很快（<24 小时）出现。

流行病学数据表明在孕妇中使用 SSRI 类药物，特别是妊娠晚期，可能增加新生儿持续性肺动脉高压的风险（PPHN）。在 1000 个使用 SSRI 的孕妇中观察到约 5 例。在一般人群中，每 1000 个孕妇中有 1 至 2 例发生 PPHN。

哺乳期妇女

艾司西酞普兰可在乳汁中分泌，哺乳妇女不应接受本品治疗或在用药期间停止哺乳。

【儿童用药】

抗抑郁药不适用于儿童和 18 岁以下的青少年。

在儿童和 18 岁以下的青少年的临床试验中，发现给药组发生与自杀相关的行为（自杀企图和自杀意念）和敌意（攻击性，对抗行为和易怒）的频率高于安慰剂组。即使进行临床试验，仍需密切监测患者的自杀表现。

【老年用药】

65 岁以上的老年患者，推荐以上述常规起始剂量的半量（5mg）开始治疗，每日最大剂量不应超过 10mg。参见【用法用量】。

【药物相互作用】

药效学相互作用

药效学上，西酞普兰与吗氯贝胺和丁螺环酮合用时，已经报告了有病例出现 **5-**羟色胺综合征。

禁忌合用药物

非选择性、不可逆 MAOIs

有接受 SSRI 类药物治疗的患者合并使用非选择性、不可逆 MAOI 和近期停服 SSRI 类药物治疗而开始 MAOI 治疗的患者发生了严重不良反应的报告。有些患者出现了 5-羟色胺综合征。

本品禁忌与非选择性、不可逆的 MAOIs 合用。可以在停止不可逆性 MAOI 治疗至少 14 天后，开始本品治疗。停止本品治疗后至少间隔 7 天，可以开始非选择性、不可逆的 MAOI 治疗。

匹莫齐特

使用本品 40mg 每天治疗的患者同时服用单剂量 2mg 的匹莫齐特可导致匹莫齐特 AUC 和最大血药浓度的升高，即使在整个研究中并不一致。匹莫齐特和西酞普兰联合服用会导致 QTc 间期延长大约 10 毫秒。由于匹莫齐特较低剂量即可发生相互作用，所以禁止艾司西酞普兰和匹莫齐特联用。

需要谨慎合并治疗

可逆性、选择性 MAO-A 抑制剂（吗氯贝胺）

由于 5-羟色胺综合征的危险，不推荐本品与 MAO-A 抑制剂合用。如确实需要合并治疗，应以最小推荐起始剂量开始，且需加强临床监测。

可以在停止可逆性 MAOI 治疗至少 1 天后，开始本品治疗。

司来吉兰

与司来吉兰[一种不可逆的单胺氧化 B (MAO-B)抑制剂]合并使用需谨慎，因为可能出现 5-羟色胺综合征的危险。

5-羟色胺药物

与 5-羟色胺药物合用（如曲马多、舒马曲坦和其他曲坦类药物）可能会导致 5-羟色胺综合征。

降低癫痫发作阈值的药物

SSRI 类药物可以降低癫痫发作阈值，建议与能降低癫痫发作阈值的其他药物合用时应谨慎，如抗抑郁剂（三环类的，SSRI）、精神安定剂（吩噻嗪类，硫杂蒽类，丁酰苯类）、甲氟喹、丁胺苯丙胺和曲马多。

锂盐，色氨酸

有合用 SSRI 类药物和锂盐或色氨酸产生协同效应的报告，因此应谨慎合用 SSRI 类药物和这些药物。

圣约翰草

合用 SSRI 类药物和含有圣约翰草（金丝桃素）的中草药，可能增加不良反应的发生。

影响出凝血药物

本品与口服抗凝剂合用时，可能会改变此类药物的抗凝效应。接受口服抗凝剂治疗的患者应特别注意在开始或停止本品治疗时监测抗凝效应。

与非甾体抗炎药物合用可能增加出血的风险。

酒精

本品与酒精之间没有药代动力学和药效学方面的相互作用。但与其他精神类药物一样，不建议与酒精合用。

药代动力学相互作用

影响本品的药代动力学的其他药物

本品在体内的代谢主要由细胞色素 CYP 2C19 介导。细胞色素 CYP3A4 和细胞色素 CYP2D6 也参与其代谢，但影响较小。本品的主要代谢产物去甲基草酸艾司西酞普兰也可能部分由 CYP 2D6 催化。

合并使用奥美拉唑（CYP 2C19 酶抑制剂）会导致本品的血浆浓度中度升高（大约 50%）。

艾司西酞普兰与西咪替丁（多种酶的中等强度抑制剂）合用可以中度增加艾司西酞普兰的血浆浓度（大约 70%）。

因此当本品达到治疗剂量的上限时，应谨慎合用 CYP 2C19 酶抑制剂（如：奥美拉唑，氟西汀、氟伏沙明、兰索拉唑、噻氯匹定）和西咪替丁。

依据临床判断降低本品的剂量可能是必要的。

本品对其他药物药代动力学的影响

本品为 CYP 2D6 的抑制剂，与下列药物合用时应谨慎，包括主要经 CYP 2D6 代谢的药物、治疗指数较窄的药物，如：氟卡尼、普罗帕酮和美托洛尔（当治疗心力衰竭时），或者一些主要经 CYP 2D6 代谢的作用于中枢神经系统的药物（抗抑郁药物去甲丙咪嗪、氯丙咪嗪和去甲替林等或抗精神病药物利培酮、甲硫哒嗪和氟哌啶醇）。合用时应调整剂量。

与去甲丙咪嗪或美托洛尔合用可能导致这两种药物（均为 CYP 2D6 底物）血浆浓度升高两倍以上。

体外研究显示本品还可能引起 CYP 2C19 的轻度抑制，建议与经 CYP 2C19 代谢的药物合用时，应小心。

【药物过量】

毒性

关于本品过量的临床资料非常有限，但已有过量服用本品600mg未观察到任何严重不良反应的报告。已报道的病例中大多数为轻度或无症状。由于本品过量而致死的病例在单独使用中罕有报道，大多数的病例都伴有合并其他用药过量。本品单用剂量在400到800mg未发现任何严重的症状。

症状

报道的艾司西酞普兰药物过量所见的症状主要与以下系统有关：中枢神经系统（从眩晕、震颤和激越到罕有报道的 5-羟色胺综合征、痉挛和昏迷）、胃肠系统（恶心、呕吐）、心血管系统（低血压、心动过速、QT-间期延长和心律失常）和电解质/体液平衡情况（低血钾、低钠血症）。

治疗

没有特异性的解救药。保持呼吸道通畅、确保足够的氧摄取和呼吸功能非常关键。考虑使用胃灌洗和活性炭。口服药物后尽早洗胃，建议监测心脏和生命体征，并给予系统性支持性治疗。

【药理毒理】

药理作用

艾司西酞普兰是二环氢化酞类衍生物西酞普兰的单一 S-对映体。艾司西酞普兰抗抑郁作用的机制可能与抑制中枢神经系统神经元对 5-HT 的再摄取，从而增强中枢 5-羟色胺能神经的功能有关。体外试验及动物试验显示，艾司西酞普兰是一种高选择性的 SSRI，对去甲肾上腺素和多巴胺的再摄取影响较小。在 5-HT 再摄取抑制方面，艾司西酞普兰的活性比 R-对映体至少强 100 倍。大鼠抑郁模型长期（达 5 周）给予艾司西酞普兰未见耐药性。

艾司西酞普兰对 $5\text{-}HT_{1\text{-}7}$ 受体、α 受体、β 受体、$D_{1\text{-}5}$ 受体、$H_{1\text{-}3}$ 受体、$M_{1\text{-}5}$ 受体、苯二氮卓受体无亲和力，或仅具有较低的亲和力。艾司西酞普兰对 Na^+、K^+、Cl^-、Ca^{2+}通道无亲和力，或仅具有较低的亲和力。

毒理研究

遗传毒性

西酞普兰 Ames 试验中，在无代谢活化剂存在时，5 个试验菌株中有 2 个菌株（TA98 和 TA1537）结果为阳性。西酞普兰 CHL 染色体畸变试验中，无论有或无代谢活化剂存在，结果均为阳性。西酞普兰小鼠淋巴瘤细胞正向基因突变试验（HPRT）、大鼠肝脏细胞程序外 DNA 合成试验（UDS）、人淋巴细胞染色体畸变试验、小鼠微核试验结果均为

阴性。

生殖毒性

生育力试验中,大鼠经口给予西酞普兰 32、48、72mg/kg/天，可见各剂量组交配率降低，剂量≥32mg/kg/天时生育力降低，剂量为 48 mg/kg/天时妊娠时间延长。大鼠胚胎一胎仔发育毒性试验中，大鼠经口给予艾司西酞普兰 56、112、150 mg/kg/天，中、高剂量［根据 mg/m^2 推算，相当于人最大推荐剂量(MRHD)20mg/天≥56 倍］时，可见胎仔体重降低和骨化延迟。各剂量组均可见母体毒性（临床异常症状、体重增量减少、摄食量降低），未见致畸作用。发育的无影响剂量为 56 mg/kg/天，相当于 MRHD 约 28 倍。妊娠大鼠围产期给予艾司西酞普兰 6、12、24、48 mg/kg/天，最高剂量组（相当于 MRHD 约 24 倍）子代死亡率轻微增加及生长轻微迟滞，并可见轻微母体毒性（临床异常症状、体重增量减少、摄食量降低）。24 mg/kg/天剂量组可见子代死亡率轻微增加。无影响剂量为 12 mg/kg/天，相当于 MRHD 约 6 倍。

在动物生殖毒性试验中，西酞普兰可见对胚胎/胎仔发育和出生后发育的不良影响，包括在高于人体治疗剂量时出现的致畸性。大鼠胚胎/胎仔毒性试验中，大鼠经口给予西酞普兰 32、56、112 mg/kg/天，高剂量时可见胚胎/胎仔生长抑制、胎仔存活率降低，胎仔异常率增加（包括心血管和骨骼缺陷）及母体毒性（临床异常症状、体重增量减少），发育的无影响剂量为 56 mg/kg/天。家兔经口给予西酞普兰剂量高达 16 mg/kg/天未见异常。围产期毒性试验中，大鼠经口给予西酞普兰 4.8、12.8、32 mg/kg/天，高剂量组可见出生后 4 天内幼鼠死亡率增加，幼鼠生长停滞。无影响剂量为 12.8 mg/kg/天。

致癌性

NMRI/BOM 小鼠和 COBS WI 大鼠经口给予西酞普兰，分别连续 18 和 24 个月。小鼠在剂量高达 240 mg/kg/天时未见致癌性。大鼠在剂量为 8 或 24 mg/kg/天时，可见小肠肿瘤的发生率增加。此现象与人的相关性尚不明确。

【药代动力学】

吸收

口服吸收完全，不受食物的影响（口服多次给药后平均 4 小时达到血浆峰浓度），与西酞普兰一样，本品的绝对生物利用度约为 80%。

分布

口服给药后的表观分布容积（$V_{d,\beta}/F$）约为 12～26L/kg。本品及其代谢产物的血浆蛋白结合率约为 80％。

代谢

本品在肝脏内主要经去甲基化和去二甲基化代谢。两种代谢产物都有药理活性。另

外，N 基团可被氧化生成 N 氧化代谢产物。原形药物及代谢产物可以部分经葡萄糖醛酸化排泄。多次给药后，去甲基化和去二甲基化的代谢产物平均血浆浓度分别是原形药物浓度的 28%～31%和<5%。本品的去甲基化主要由细胞色素 P450（CYP）2C19 酶代谢，CYP 3A4 和 CYP 2D6 也可能起到部分作用。

消除

多次给药后消除半衰期约为 30 小时，口服药物的血浆清除率（CL_{oral}）约为 0.6 L/分钟，药物的主要代谢产物半衰期更长，本品及其代谢产物主要经肝脏（代谢）和肾脏消除，主要以代谢产物形式从尿液中排泄。

本品的药代动力学呈线性，大约在一周后达稳态血浆浓度，每日剂量 10mg 的平均稳态血浆浓度为 50nmol/L（范围：20～125 nmol/L）。

老年患者（>65 岁）

与年轻患者相比，老年患者的药物消除更为缓慢。与年轻的健康受试者相比，老年人的 AUC 高出 50%。

肝功能降低者

在轻度和中度肝损伤(Child-Pugh 标准 A 和 B)的患者中，西酞普兰的半衰期约为肝功正常患者的 2 倍，暴露量高出 60％。

肾功能降低者

在肾功能降低患者中观察到西酞普兰的半衰期延长，血浆药物浓度轻度升高（CL_{CR} 10～53ml/分钟）。尚未对代谢产物的血浆浓度进行过研究，但其浓度可能会升高。

多态性

已发现经 CYP 2C19 代谢的慢代谢者，本品的血浆浓度是快代谢者的两倍，而经 CYP 2D6 代谢的慢代谢者药物血浆浓度没有明显变化。

【贮　　藏】 根据原审批文件确定

【包　　装】 根据原审批文件确定

【有 效 期】 根据原审批文件确定

【执行标准】 根据原审批文件确定

【批准文号】 根据原审批文件确定

【生产企业】 根据原审批文件确定

企业名称：

生产地址：

邮政编码：

电话号码：

传真号码：

网　　址：