

核准日期:2024年12月2日
修改日期:2025年03月28日
修改日期:2025年05月19日
修改日期:2025年09月22日
修改日期:2025年10月22日
修改日期:2026年05月09日



盐酸丁螺环酮片说明书

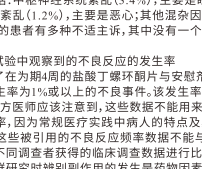
请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

【药品名称】

通用名称:盐酸丁螺环酮片
商品名称:奇比特
英文名称:Buspirone Hydrochloride Tablets
汉语拼音:Yansuan Dingluohuantong Pian

【成份】

本品主要成份为盐酸丁螺环酮。
化学名称: N -[4-[4-(2-哌嗪基)-1-哌嗪基]丁基]-8-氮杂螺[4,5]癸烷-7,9-二酮盐酸盐。
化学结构式:



分子式: $C_{21}H_{24}N_4O_2 \cdot HCl$
分子量:421.97
本品的辅料为无水乳糖、微晶纤维素、羧甲基淀粉钠、胶态二氧化硅、硬脂酸镁。

【性状】

本品为白色圆形片,一面带有刻痕。

【适应症】

各种焦虑症。

【规格】

10mg

【用法用量】

口服,开始一次5mg,一日2~3次。第二周可加至一次10mg,一日2~3次。常用治疗剂量一日20mg~40mg。每日最大剂量不应超过60mg。

【不良反应】

常见的不良反应
在安慰剂治疗的患者中,与服用盐酸丁螺环酮片相关而发生频率不相等的更常见的不良事件包括头晕、恶心、头痛、精神紧张、轻度头晕和兴奋。
伴随停药常见的不良反应
盐酸丁螺环酮片在临床试验期间引起停药的频率,可以对其相关不良事件的相对临床重要性进行指导。丁螺环酮上市前的临床试验研究,有2200例焦虑症持续时间3~4周的焦虑患者参加,大约10%患者由于不良事件停药治疗。导致停药的较常见的事件包括:中枢神经系统紊乱(3.4%),主要是眩晕、失眠、精神紧张、嗜睡和头晕;胃肠道紊乱(1.2%),主要是恶心;其他混杂因素(1.1%),主要是头痛和疲乏。此外,3.4%的患者有多种不适主诉,其中没有一个不良反应可以被定性是最主要的。

临床对照试验中观察到的不良反应的发生率与安慰剂的对照试验中,盐酸丁螺环酮片患者中发生率为1%或以上的不良事件。该发生率是从17项临床试验的汇总数据中获得的。处方医师应该注意到,这些数据不能用来预测常规医疗实践中这些不良事件的发生率,因为常规医疗实践中病人的特点及其他因素不同于临床试验中的人群。同样,这些被引用的不良反应频率数据不能与其他涉及不同治疗方法、不同使用途径和不同调查者获得的临床调查数据进行比较。与引用数据的对比,可为医师在进行人群研究时辨别副作用的发生是药物因素还是非药物因素时提供一些判断基础。

安慰剂-对照临床试验治疗中出现的不良事件发生率*
(患者报告数的百分比)

不良反应	丁螺环酮 (n=477)	安慰剂 (n=464)
心血管系统		
心动过速/心悸	1	1
中枢神经系统		
眩晕	10	3
嗜睡	12	9
紧张不安	5	1
失眠	3	3
头晕	3	-
注意力下降	2	2
兴奋	2	-
愤怒/故意	2	-
困惑	2	-
沮丧	2	2
眼耳鼻喉系统		
视力模糊	2	-
胃肠道系统		
恶心	8	5
口干	3	4
腹部/胃部不适	2	2
腹泻	2	-
便秘	1	2
呕吐	1	2
骨骼肌系统		
肌肉骨骼疼痛	1	-
神经系统		
麻木	2	-
感觉异常	1	-
动作失调	1	-
震颤	1	-
皮肤		
皮疹	1	-
其他		
头痛	6	3
乏力	4	4
虚弱	2	-
出汗/湿冷	1	-

*丁螺环酮患者报告的不良事件发生率至少1%。
-发生率小于1%。

在盐酸丁螺环酮片上市前评估中观察到的其他事件
在上市前评估期间,对3000例受试者进行了盐酸丁螺环酮片的评估。该部分报告不良事件发生在其中,约3500例受试者,在推荐剂量范围内多剂量服用盐酸丁螺环酮片(即盐酸丁螺环酮片的日剂量在10mg~30mg,70%被研究的患者都使用这个剂量范围),并对他们的安全数据进行了系统的收集。盐酸丁螺环酮片的使用条件和持续时间没有很大差异,包括对照良好的研究以及开放和非对照的临床研究。报告各种不良事件也作为临床研究经验的一部分。由于在某些研究中缺乏适当的控制,不良反应与盐酸丁螺环酮治疗之间的因果关系无法确定。该列表包括与药物使用相关的所有不良事件。

以这个数据为依据,下面列举了按照器官系统描述不良事件的相对发生频率。具有重大临床意义的事件在【注意事项】中有所描述。
对发生频率的定义如下:常见不良事件定义为发生在至少1/100例患者中的事件。偶见不良事件是发生在1/100至1/1000例患者中的事件,而罕见事件是发生在少于1/1000例患者中的事件。

心血管系统:常见:心悸、胸痛;罕见:晕厥、低血压和高血压;罕见:脑血管意外、充血性心力衰竭、心肌梗塞、心肌病和心动过缓。
中枢神经系统:常见:多梦;偶见:人格解体、烦躁不安、噪音不耐受、极度兴奋、静坐不能、恐惧、兴趣缺失、解离、幻觉、不由自主运动、反应迟缓、自杀意念和癫痫发作;罕见:幽闭恐惧症、畏寒、昏迷、口齿不清和精神混乱。
眼耳鼻喉:常见:耳鸣、喉痛和鼻塞;偶见:眼睛发红和发痒、味觉改变、嗅觉改变、结膜炎;罕见:内耳畸形、眼痛、畏光、眼睛压迫感。
内分泌:罕见:乳溢和甲状腺亢进。
胃肠道系统:偶见:肠胃胀气、反食、食欲增加、流涎、结肠过敏和直肠出血;罕见:舌头灼烧感。

泌尿生殖系统:偶见:尿频、尿潴留、月经不规律和月经淋漓不尽、排尿困难;罕见:闭经、盆底充血、遗尿和夜尿症。
肌肉骨骼系统:偶见:肌肉抽筋、肌肉痉挛、肌肉僵硬和关节痛;罕见:肌肉无力。
呼吸系统:偶见:通气过度、呼吸急促和胸闷;罕见:鼻出血。
性功能:偶见:性欲减退或性欲增加;罕见:延迟射精和阳痿。
皮肤:偶见:水肿、瘙痒、潮红、容易擦伤、脱发、皮肤干燥、面部水肿和水泡;罕见:痤疮和指甲变形。
临床实验室检查:偶见:肝转氨酶(SGOT、SGPT)增加;罕见:嗜酸性粒细胞增多、白细胞减少和血小板减少。

其他:偶见:体重增加、发热、头部轰鸣感、体重减轻和乏力不适;罕见:酗酒、出血障碍、失声和打嗝。
上市后经验
上市后的经验表明,上市后报告的不良事件或不良反应和以上列出的类似。自从药物开始使用,自愿报告上来的常见的不良事件或不良反应包括过敏反应(包括荨麻疹)、血管神经性水肿、齿龈强直、头晕(很少报道眩晕)、肌张力障碍反应(包括肌张力障碍)、共济失调、锥体外系症状、运动困难(急性和迟发性)、疲乏、情绪不稳定、5-羟色胺综合征、短暂的回忆困难、尿潴留、视觉变化(包括网状视野)、帕金森症、静坐不能、下肢不宁综合征和直立不安。由于这些自发报告的不可控性,尚不能确定与使用丁螺环酮片治疗之间的因果关系。

【禁忌】

青光眼、重症肌无力、白细胞减少及对本品过敏者禁用。
禁止单胺氧化酶抑制剂(MAOIs)与丁螺环酮合并使用。
禁止在停止使用丁螺环酮的14天内使用MAOIs治疗抑郁症,否则可能增加5-羟色胺综合征和/或血压升高的风险。
禁止在停用MAOIs后的14天内使用丁螺环酮。
禁止在接受可逆MAOIs(例如利奈唑啉或静脉注射亚甲蓝)治疗的患者中使用丁螺环酮,否则可能增加5-羟色胺综合征的风险(参见【注意事项】和【药物相互作用】)。

【注意事项】

警告
服用单胺氧化酶抑制剂(MAOIs)的患者使用盐酸丁螺环酮片可能会构成危险。有报道称,在包含MAOIs的用药方案中增加盐酸丁螺环酮会升高血压。因此,不建议盐酸丁螺环酮片与MAOIs联合应用。
5-羟色胺综合征
丁螺环酮与5-羟色胺受体拮抗剂(SNRIs、SSRIs)和其他血清素能药物,包括丁螺环酮,特别是伴随使用其他血清素能药物(包括曲坦类药物)和报告5-羟色胺代谢的产物(特别是MAOIs,包括可逆的MAOIs,如可逆性抑制剂和静脉注射的亚甲蓝),或抗精神病药物或其他多巴胺拮抗剂时可能会发展成一种危及生命的5-羟色胺综合征。
5-羟色胺综合征(例如心动过速、血压不稳定、发热、发汗、潮红和体温过高)、神经肌肉变化(例如震颤、僵硬、肌阵挛、反射亢进、共济失调)、癫痫和/或胃肠道症状(例如恶心、呕吐、腹泻)。应监测患者是否出现5-羟色胺综合征。
禁止丁螺环酮与MAOIs联合使用治疗抑郁症。在接受可逆性MAOIs如利奈唑啉或静脉注射亚甲蓝治疗的患者中也不应使用丁螺环酮。所有关于亚甲蓝给药途径的交叉耐受性研究,剂量范围为1mg/kg至8mg/kg。目前还没有关于通过其他途径(例如口服剂或局部组织注射)或以较低剂量给予亚甲蓝的报道。在某些情况下,服用丁螺环酮的患者可能必需开始用可逆的MAOIs如利奈唑啉或静脉注射亚甲蓝进行治疗。在开始使用可逆MAOIs治疗之前应停用丁螺环酮(参见【禁忌】和【药物相互作用】)。

如果临床上批准了丁螺环酮与5-羟色胺受体激动剂(曲坦类)的伴随使用,建议对患者进行仔细观察,特别是治疗开始和剂量增加期间。
不建议丁螺环酮与5-羟色胺受体激动剂(曲坦类)伴随使用。
如果发生以上事件,应立即停用丁螺环酮并联合使用血清素能或抗多巴胺能药物,包括抗精神病药物,并开始对症治疗。
由于盐酸丁螺环酮片没有确定的抗精神病活性,所以不能用它来代替适当的抗精神病药物治疗。

【注意事项】

肾功能不全者和肝功能不全者慎用。
用药期间应定期检查肝功能和白细胞计数。
用药期间不宜驾驶车辆、操作机械或高空作业。服药期间勿饮酒。
1)一般注意事项:
干扰认知和机械操作
研究表明,盐酸丁螺环酮片比其他抗焦虑药物镇静作用小,并且不会产生明显的功能障碍。然而,它对任何患者中枢神经系统(CNS)的影响是无法估计的。因此,必须保证在丁螺环酮治疗不会给患者有害的影响时方可进行操作机动车辆或使用复杂的机械,所以需谨慎小心。
盐酸丁螺环酮与酒精相互作用的正式研究表明,丁螺环酮不会增加酒精引起的对患者机动车辆操作和心理活动的损害,但谨慎的做法是避免同时使用酒精和丁螺环酮。
镇静/催眠/抗焦虑药物依赖患者中潜在的戒断反应
由于盐酸丁螺环酮片,因此它不会阻断停用这些药物治疗时常见的戒断症状。因此,在开始用盐酸丁螺环酮片治疗之前,特别是长期使用CNS抗抑郁药物的患者,最好是从之前的治疗逐渐减量。如果出现影响,受试者不能区分出盐酸丁螺环酮片和安慰剂。在这部分取决于药物的类型和有效的消除半衰期。
镇静/催眠/抗焦虑药物的戒断症状可表现为易怒、焦虑、烦躁、失眠、震颤、腹部疼痛、肌肉痉挛、呕吐、出汗、不伴发烧的流感样症状,偶尔甚至是癫痫发作。

丁螺环酮与多巴胺受体拮抗剂可能出现的相互作用
因为丁螺环酮可以结合中核多巴胺受体,所以丁螺环酮可能潜在造成多巴胺介导的神经功能的急性和慢性变化(例如肌张力障碍、假性帕金森症、静坐不能和迟发性运动障碍)。虽然在对照临床研究中并没有发现丁螺环酮有任何显著精神活性;然而,据报道,丁螺环酮治疗的小部分患者中在治疗开始后不久出现烦躁不安综合征。该综合征可以以几种方式进行说明。例如,丁螺环酮可能增加中核多巴胺受体的活性;或者可能归因于其对多巴胺能影响(例如代表静坐不能)。请参阅【不良反应】上市后经验部分。
2)药物滥用及依赖
在人类和动物的研究表明,丁螺环酮没有潜在的滥用和转移,也没有证据表明它会导致耐受性和身体或心理的依赖。在两项双盲临床研究中,对有毒性或酒精使用史的志愿者进行研究,受试者不能区分出盐酸丁螺环酮片和安慰剂。相反,受试者对安眠酮与地西洋显著偏好,显示出统计学差异。对猴子和小鼠和大鼠的研究表明,不存在对丁螺环酮的潜在滥用。
大鼠长期给药后,突然撤掉丁螺环酮,并没有观察到由身体依赖性物质引发的体重减轻。
虽然没有直接的证据表明,盐酸丁螺环酮片会引起身体依赖性药物行为,但很难从实验的经验中对中枢神经活性药物在上市后的药物滥用、转移和/或滥用进行预测。因此,医生应该仔细评估患者是否有药物滥用史,并密切对患者进行跟踪随访,观察他们对盐酸丁螺环酮滥用或滥用的迹象(例如,药物耐受性的发展、剂量递增、觅药行为)。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

禁用。

【儿童用药】

不建议本品用于儿童。
丁螺环酮的安全性和有效性在总共559例儿童(6至17岁)广泛性焦虑(GAD)患者参与的两项为期6周的安慰剂对照临床研究中进行了评估。研究的剂量是7.5mg至30mg,每日两次(15至60mg/天)。在使用治疗成人GAD的推荐剂量后,丁螺环酮和安慰剂之间的GAD症状方面没有显著差异。药代动力学研究表明,对于相同的剂量,儿童患者的血药浓度及活性代谢产物1-PP的浓度等于或高于成人。在这些试验中,未发现与丁螺环酮相关的意外的安全性问题。在儿童患者人群中没有长期的安全性或有效性数据。

【老年用药】

在6632例接受丁螺环酮治疗焦虑症患者的研究中,605例患者≥65岁,41例患者≥75岁,这605例老年患者(平均年龄70.8岁)使用丁螺环酮的安全性和有效性与年轻人群(平均年龄43.3岁)相似。对自发性不良事件的研究未发现老年患者和年轻患者之间的差异,但不能排除一些老年患者有更高的敏感性。
年龄对丁螺环酮的药代动力学无明显影响(见【药代动力学】特殊人群)。

【药物相互作用】

1)精神药物

MAO抑制剂
禁止单胺氧化酶抑制剂(MAOIs)与丁螺环酮合并使用。禁止在停止使用丁螺环酮的14天内使用MAOIs治疗抑郁症,否则可能增加5-羟色胺综合征和/或血压升高的风险。禁止在停用MAOIs后的14天内使用丁螺环酮。
禁止在接受可逆MAOIs(例如利奈唑啉或静脉注射亚甲蓝)治疗的患者中使用丁螺环酮,否则可能增加5-羟色胺综合征的风险。
阿米替林
在阿米替林给药方案中加入丁螺环酮后,观察到阿米替林或其代谢物去甲替林的稳态药代动力学参数(C_{max}、AUC和C_{min})无统计学显著差异。
地西洋
在地西洋给药方案中加入丁螺环酮后,观察到地西洋的稳态药代动力学参数(C_{max}、AUC和C_{min})无统计学显著差异,但去甲西洋增加了约15%,并出现轻微的不良反应(头晕、头痛和恶心)。
氟哌啶醇
在正常志愿者的研究中,丁螺环酮和氟哌啶醇联合给药会导致血清氟哌啶醇浓度增加。这一发现的临床意义尚不清楚。
奈法唑酮
(参见细胞色素P450 3A4(CYP3A4)的抑制剂和诱导剂)
曲唑酮
有一份报告表明,同时使用盐酸曲唑酮和丁螺环酮可能引起少数患者SGPT(ALT)升高3至6倍。在一项试图重复这一发现的类似研究中,没有确定对肝转氨酶的相互作用。

2)细胞色素P450 3A4(CYP3A4)的抑制剂和诱导剂

已证明丁螺环酮在体外被CYP3A4代谢。这一发现与在体内观察到的丁螺环酮与以下物质之间的相互作用是一致的:
地尔硫卓和维拉帕米
在一项对9名健康志愿者的研究中,丁螺环酮(10mg,单次剂量)与维拉帕米(80mg,每日三次)或地尔硫卓(60mg,每日三次)合用增加了丁螺环酮的血浆浓度(维拉帕米使丁螺环酮的AUC和C_{max}增加3.4倍,而地尔硫卓使丁螺环酮的AUC和C_{max}分别增加5.5倍和4倍)。丁螺环酮引起的不良事件更有可能是因丁螺环酮引起的不良事件或降低其抗焦虑活性。因此,当丁螺环酮与CYP3A4强效抑制剂合用时,推荐谨慎使用低剂量的丁螺环酮。当与CYP3A4强效诱导剂合用时,可能需要调整丁螺环酮剂量以维持抗焦虑作用。
3)其他药物
西咪替丁
丁螺环酮与西咪替丁合用可增加丁螺环酮的C_{max}(40%)和T_{max}(2倍),但对丁螺环酮AUC影响很小。
4)蛋白质结合
在体外,丁螺环酮不能置换出与血清蛋白紧密结合的药物,如苯妥英钠、普萘洛尔和华法林。然而,有一份报告称:当丁螺环酮加入到华法林治疗中,患者凝血酶原时间延长。该患者还长期服用苯妥英钠、苯巴比妥、地高辛和左旋甲状腺素。在体外,丁螺环酮可置换结合力较弱的药物,如地高辛。该特性的临床意义尚不清楚。
治疗药物阿司匹林、地昔帕明、地西洋、氟西汀、布洛芬、普萘洛尔、硫利达嗪和甲氧氟丙酮对丁螺环酮与血浆蛋白结合程度的影响有限(参见【药代动力学】)。

5)药物/实验检查的干扰作用

盐酸丁螺环酮可能干扰尿中甲氧基肾上腺素/儿茶酚胺测定。在嗜铬细胞瘤的常规检测中,丁螺环酮被错误地检测为甲氧基肾上腺素,导致阳性的化验结果。因此,在收集儿茶酚胺类药物的尿液之前,盐酸丁螺环酮应停用至少48小时。

【药物过量】

症状
在临床药理学试验中,给予健康男性志愿者的剂量高达375mg/天。当接近该剂量时,可观察到以下症状:恶心、呕吐、头晕、嗜睡、瞳孔缩小和胃部不适。过量的报道仅有少数病例,均完全恢复正常。没有单独服用盐酸丁螺环酮过量而致死的报道。故意摄入过量的药物导致致命性后果的病例是罕见的,都是与摄入多种混杂药物和/或酒精有关,与服用丁螺环酮的因果关系并未确定。丁螺环酮的毒理学研究得出LD50值的以下结果:小鼠,655mg/kg;大鼠,196mg/kg;狗,586mg/kg;猴子,356mg/kg。这些剂量是推荐人用每日剂量的160至550倍。
治疗
一般对症支持措施:迅速直接洗胃。和所有药物过量事件的治疗方法相同:监测呼吸、脉搏和血压。丁螺环酮没有特定的解毒剂,且尚未确定丁螺环酮是否可通过透析清除。

【药理毒理】

动物实验模型表明本品主要作用于脑内神经突触前膜多巴胺受体,产生抗焦虑作用。本品无镇静、肌松和抗惊厥作用。
【药代动力学】
吸收: 盐酸丁螺环酮片在人体内吸收迅速,并进行广泛的首过代谢。在一项放射性标记的研究中,未变化的丁螺环酮在血浆中只占约1%的放射性。口服给药后,未变化的丁螺环酮的血浆浓度非常低,在不同的个体之间可变性也较大。单次口服20mg丁螺环酮,40至90分钟后血浆浓度为1ng/mL至6ng/mL。作为片剂服用时,单剂量未变化的丁螺环酮的生物利用度是等效剂量溶液的90%,但也有很大的可变性。
已在八名受试者中研究了食物对盐酸丁螺环酮片剂生物利用度的影响。在有和没有食物的条件下,分别给予他们20mg的剂量;未变化的丁螺环酮的血浆浓度-时间曲线下面积(AUC)和血浆峰值浓度(C_{max})分别增加84%和116%,但丁螺环酮免疫活性的总量没有变化。这表明食物可能降低丁螺环酮的首过清除。
在15名受试者中进行的一项多剂量研究表明丁螺环酮具有非线性药代动力学。因此,剂量增加和重复给药可能会导致血液中未变化的丁螺环酮的水平比单剂量研究的结果高。
分布: 体外蛋白结合研究表明,大约86%的丁螺环酮与血浆蛋白结合。阿司匹林使血浆游离丁螺环酮水平升高23%,而氟西汀使血浆游离丁螺环酮水平降低20%。然而,不知道这些药物是否会引起起体内由于丁螺环酮血浆水平类似的效果,或是否有这样的变化。如果发生,会导致临床治疗效果的显著差异。体外研究表明,丁螺环酮不会从血浆蛋白取代蛋白高度结合的药物,如苯妥英钠、华法林和普萘洛尔,但是丁螺环酮可以取代地高辛。
代谢: 丁螺环酮主要是通过氧化代谢,在体外已被证明是由细胞色素P450 3A4(CYP3A4)代谢(参见【注意事项】和【药物相互作用】)。氧化代谢产生的主要代谢产物是多个羟基衍生物和活性代谢产物1-pyrimidinylpiperazine(1-PP)。在动物模型中预测抗焦虑的潜在活性,1-PP的活性约为丁螺环酮的四分之一,但需要目前高达20倍的剂量才可达。然而,这点可能对于人体并不重要:长期暴露于盐酸丁螺环酮的人类血液水平并没有表现出高水平的1-PP;平均值为3ng/mL和报道的人类最高血液水平是17ng/mL(这在108例长期使用丁螺环酮患者中获得的),低于在给予大剂量丁螺环酮而无中毒迹象的动物中出现的1-PP水平的1/200。
排泄: 在使用¹⁴C-标记的丁螺环酮单剂量研究中,24小时内29%至63%的剂量在尿中排出,主要是代谢产物;粪便排泄量占剂量的18%至38%。单剂量给药10mg至40mg后,未变化的丁螺环酮的平均消除半衰期约为2至3小时。

【特殊人群】

年龄和性别影响: 成年人单剂量或多剂量给药后,在老年人和年轻受试者间或男性和女性间未观察到丁螺环酮药代动力学(AUC和C_{max})方面的明显差异。
肝损伤: 肝功能损伤患者多剂量给药丁螺环酮后,丁螺环酮的稳态AUC比健康受试者增加了13倍(参见【注意事项】)。
肾损伤: 肾功能损伤患者(C_{cr}=10~70mL/min/1.73m²)患者给予多剂量丁螺环酮后,丁螺环酮的稳态AUC比健康(C_{cr}≥80mL/min/1.73m²)受试者增加了4倍(参见【注意事项】)。
种族影响: 尚未研究不同种族对丁螺环酮的药代动力学的影响。

【贮藏】

遮光,密封保存。

【包装】

口服固体药用高密度聚乙烯热封垫片瓶:20片/瓶/盒,40片/瓶/盒,60片/瓶/盒,100片/瓶/盒;聚氯乙烯固体药用硬片和药用铝箔:20片/板/盒,2×20片/板/盒,3×20片/板/盒,5×20片/板/盒。

【有效期】

24个月

【执行标准】

YBH131912024

【批准文号】

国药准字H20247318

【上市许可持有人】

名称:北大医药股份有限公司
注册地址:重庆市北碚区水土镇方正大道21号
邮政编码:400714
联系方式:4008310121
网址:www.pku-hc.com

【生产企业】

企业名称:北大医药股份有限公司
生产地址:重庆市北碚区水土镇方正大道21号附1号
邮政编码:400714
联系方式:4008310121
网址:www.pku-hc.com