

核准日期：2009年5月31日
修订日期：2011年12月15日

唑尼沙胺片说明书

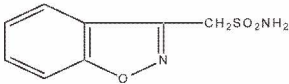
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：唑尼沙胺片
英文名称：Zonisamide Tablets
汉语拼音：Zuonisha'an Pian

【成分】

本品主要成分为唑尼沙胺，其化学名称为1,2-苯并异噁唑-3—甲基磺酰胺。
化学结构式：



分子式：C₉H₇N₃O₂S
分子量：212.23

【性状】本品为薄膜衣片，除去薄膜衣后为白色或类白色片。

【适应症】成人癫痫部分性发作的添加治疗。

【规格】100mg。

【用法用量】口服，每日分1-2次服用。初始剂量应为每日100mg，两周后可增至200mg/天，持续两周后可以再增加至300mg/天甚至400mg/天。每种剂量都要至少持续两周时间以达到稳态。

处方医生应注意，唑尼沙胺的很多不良反应在每天300mg或更高的剂量下更常见。虽然有一些证据表明当用药剂量高于100-200mg/日时疗效更好，但这种疗效的增加程度很小，而且目前还没有进行过正式的剂量-反应研究。

【不良反应】

在对照临床试验中，最常见的与唑尼沙胺用药有关的不良事件有嗜睡、厌食、眩晕、头痛、恶心以及焦虑/急躁，这些不良事件在安慰剂组的患者中发生频率并不相等。

在对照临床试验中，应用唑尼沙胺作为加用治疗的患者中有12%因不良事件而提前停药；而安慰剂组的相应比例则为6%。在临床研究中接受唑尼沙胺治疗的1336名癫痫患者中，大约21%的患者由于不良反应停止治疗。最常与提前停药相关的不良事件包括嗜睡、疲劳和/或共济失调（6%）、厌食（3%）、注意力难以集中（2%）、记忆困难、智力迟钝、恶心/呕吐（2%），以及体重减轻（1%）。在上述不良事件中，大多数均呈剂量相关性（见【警告】及【注意事项】）。

对照临床试验中不良事件的发生率：表1列举了在对照临床试验中，唑尼沙胺治疗组的发生频率至少是2%，并且在数值上通常高于安慰剂组的与给药相关的急性不良事件。不良事件的强度通常为轻度或中度。

表1. 在安慰剂对照的添加试验中，与治疗相关的急性不良事件的发生率（%）

	唑尼沙胺 (n=269) %	安慰剂 (n=230) %
全身		
头痛	10	8
腹痛	6	3
流感症状	4	3
消化系统		
厌食	13	6
恶心	9	6
腹泻	5	2
消化不良	3	1
便秘	2	1
口干	2	1
血液及淋巴系统		
瘀斑	2	1
代谢与营养		
体重减轻	3	2
神经系统		
眩晕	13	7
共济失调	6	1
眼球震颤	4	2
感觉异常	4	1
神经精神和认知功能障碍——认知功能的改变		
意识错乱	6	3
注意力不集中	6	2
记忆力下降	6	2
思维迟钝	4	2
神经精神和认知功能障碍——行为异常 (非心理相关)		
烦躁/易怒	9	4
抑郁	6	3
失眠	6	3
焦虑	3	2
神经质	2	1
神经精神和认知功能障碍——行为异常（心理相关）		
精神分裂症/精神分裂症样行为	2	0
神经精神和认知功能障碍——中枢神经抑制		
嗜睡	17	7
疲劳	8	6
疲倦	7	5
神经精神和认知失调——言语和语言功能障碍		
言语异常	5	2
言语表达困难	2	<1
呼吸系统		
鼻炎	2	1
皮肤及附属器官		
皮疹	3	2
特异感觉		
复视	6	3
味觉倒错	2	0

在临床试验中出现的其他不良事件：在所有临床试验中，共计1598名受试者接受了唑尼沙胺的治疗，其中只有一部份试验是有安慰剂对照的。在这些试验中，所有的事件都是由研究者使用他们自己的术语进行记录的。为了能够对发生了不良事件的受试者比例进行有用的估算，使用了经修订的COSTART词典根据标准分类法对类似的不良事件进行了合并归类。频率表示在暴露于唑尼沙胺的1598名受试者中至少发生了一次不良事件的受试者比例。除了那些已经在以前表格中列出或在【警告】或【注意事项】中讨论过的事件、很轻微的事件、太过常见无需通报的事件，以及与唑尼沙胺无合理相关的事件以外，所有事件均包含在内。在每个大类中，又对不良事件进行了再分类，这些不良事件按照发生频率的降序罗列如下：常见，至少有1%的患者发生；少见，有少于1%但多于0.1%的患者发生；罕见，有少于0.1%的患者发生。

全身：常见不良事件：意外受伤和衰弱。少见不良事件：胸痛、肋痛、不适、过敏反应、面部浮肿和颈强直。罕见不良事件：红斑狼疮。

心血管系统：少见不良事件：心悸、心动过速、血管功能不全、低血压、高血压，血栓性静脉炎、晕厥和心动过缓。罕见不良事件：房颤、心衰、肺栓塞和心室早搏。

消化系统：常见不良事件：呕吐。少见不良事件：肠胃胀气、牙龈炎、牙龈增生、胃炎、胃肠炎、口腔炎、胆石病、胃炎、黑粪症、直肠出血、溃疡性口腔炎、胃十二指肠溃疡、吞咽困难、牙龈出血。罕见不良事件：胆管炎、嗜血、胆囊炎、胆汁郁积性黄疸、结肠炎、十二指肠炎、食管炎、大便失禁和口腔溃疡。

血液和淋巴系统：常见不良事件：白细胞减少、贫血、免疫缺陷和淋巴结病。罕见不良事件：血小板减少症、小红细胞性贫血和瘀斑。

代谢与营养：少见不良事件：外周性水肿、体重增加、水肿、口渴和脱水。罕见不良事件：低血糖症、低钠血症、乳酸脱氢酶增高、AST增加、ALT增加。

肌肉骨骼系统：少见不良事件：腿痛性痉挛、肌肉痛、肌无力、关节痛和关节炎。

神经系统：常见不良事件：震颤、抽搐、异常步态、感觉过敏和共济失调。少见不良事件：张力亢进、颤抖、异常做梦、眩晕、性欲减退、神经病变、运动功能先进、运动失调、构音障碍、卒中综合征、张力减退、外周神经炎、感觉异常和反射增强。罕见不良事件：口周感觉异常、运动障碍、张力障碍、脑病、面神经麻痹、运动功能减退、感觉过敏、肌阵挛和动眼神经危象。

行为异常——非神经相关性：少见不良事件：欣快感。

呼吸系统：常见不良事件：咽炎、咳嗽增加。少见不良事件：呼吸困难。罕见不良事件：呼吸暂停和咯血。

皮肤及附属器官：常见不良事件：瘙痒症。少见不良事件：斑丘疹、痤疮、脱发、皮肤干燥、发汗、湿疹、荨麻疹、多毛症、毛囊疹和水泡大疱疹。

特异感觉：常见不良事件：视弱和耳鸣。少见不良事件：结膜炎、嗅觉倒错、耳聋、视野缺损和青光眼。罕见不良事件：畏光和虹膜炎。

泌尿生殖系统：常见不良事件：尿频、排尿困难、遗尿、血尿、阳痿、尿滞留、尿急、闭经、多尿和夜尿。罕见不良事件：蛋白尿、尿失禁、膀胱痛、膀胱结石、男女女性型乳房发育、乳腺炎和月经过多。

【禁忌】

对磺酰胺类药物或唑尼沙胺过敏者。

【注意事项】

警告

对磺酰胺类药物的潜在致命性反应（唑尼沙胺是一种磺酰胺类药物）：尽管死亡案例很少见，但是由于对唑尼沙胺的剧烈反应包括斯—约综合征、中毒性表皮坏死溶解、爆发性肝坏死、粒细胞缺乏综合征、再生障碍性贫血以及其他血液疾病。这种反应可能在不考虑给药途径而再次给予磺酰胺类药物时发生。如果出现过敏症状或其他严重反应，应立即停用唑尼沙胺。唑尼沙胺引起的磺胺类药物特异性不良反应具体见下述。

严重皮肤反应：如果患者出现不明原因的皮疹，应考虑停止用药。如果不停止用药，则需要对患者频繁进行观察。国外产品在日本销售的前11年当中，根据报道，斯—约综合征（SJS）及中毒性表皮坏死溶解（TEN）引起的严重皮疹造成7个死亡案例。

据文献报道，在美国和欧洲的随机化对照试验之中，服用唑尼沙胺的269名患者中，6人（2.2%）因为皮疹停止了治疗，而相比之下，安慰剂组则没有患者因该原因停药。在美国及欧洲开发过程中的所有试验，因皮疹而导致停止使用唑尼沙胺的患者占1.4%（12.0/1000人年）。在日本的开发过程中，严重皮疹或因皮疹导致研究药物停用的患者占百分之二（28.7/1000人年）。皮疹通常在治疗早期出现，根据报告，在美国和欧洲地区的研究中，百分之八十五的患者在16周内出现皮疹，而日本有百分之九十九的患者在两周内出现皮疹。在用量和皮疹发生之间没有明显的关系。

严重的血液事件：国外产品在日本销售的前11年中，报告记录了再生障碍性贫血的两例确诊病例和粒细胞缺乏症一例确诊病例，这些发生率高于一般接受的背景发生率。在美国、欧洲及日本的开发项目中，没有再生障碍性贫血，有两例确诊的粒细胞缺乏症病例。没有足够的信息来评估用药剂量和治疗时间与上述事件是否具有关联性。

儿科患者的少汗和发热：医生应该清楚地意识到，唑尼沙胺对于儿科患者的安全性和有效性还没有确定，并且，唑尼沙胺还没有得到批准用于儿科患者。

在儿科患者中，可以看到少汗（有时会导致中暑和住院）与唑尼沙胺用药相关。

据报道，在日本的批准前开发项目中，报告403名患儿中有一例少汗，发病率为1/285人年。而在美国 and 欧洲开发项目中则没有病例报告，不到100名儿科患者参加了这些试验。

国外产品在日本销售的前11年中，报告有38个病例，估计报告率为1/10000人年。在美国销售的第一年，有两例病例报道，估计报告率为12/10000人年。由于少报或漏报，这些报告发病率低于实际的发病率。在美国还报告有一名18岁的患者发生了中暑。

这些病例的一个特点是排汗减少，体温高于正常温度。很多患者在发病前都曾处于高温环境中。一些病例被诊断为需要住院治疗的中暑。尚未有任何死亡报告。

儿科患者似乎出现与唑尼沙胺有关的少汗以及中暑的危险更大。患者，尤其是儿童患者，如果接受唑尼沙胺治疗，它应该受严密监控，以得到排汗减少和体温升高的证明，尤其是温暖或炎热的天气中。当唑尼沙胺与其他容易导致病人出现体温紊乱的药物同时服用时，应该慎重。这些药物包括但并不仅限于碳酸酐酶抑制剂和抗胆碱能活动的药物。

停药时出现的癫痫发作：与其他药物一样，如果有癫痫症的病人突然停用唑尼沙胺，可能会导致癫痫的发作频率增加或出现癫痫持续状态。唑尼沙胺的剂量降低或停药都应该逐步进行。

致畸性：有生育能力的妇女如果服用唑尼沙胺，则应该建议其采取有效的避孕措施。在胚胎的器官形成期间对妊娠动物给予唑尼沙胺，可导致小鼠、大鼠和人的胚胎畸形，导致猴的胚胎死亡。在人类，唑尼沙胺会引起各种胎儿畸形，包括心血管缺陷，当孕妇的药物血浆水平接近或低于治疗水平时，胚胎死亡。这些发现表明，妊娠期使用唑尼沙胺会对胎儿造成极大的风险。但是，也不能保证癫痫发作（即使是轻度）就不会给发育中胎儿造成危险。只有对胎儿潜在的危险处于其危害时，才能在妊娠期使用唑尼沙胺。

认知/神经精神病学不良反应：唑尼沙胺使用过程中，常会伴随与中枢神经系统有关的不良反应。最严重的可以分为三大类：1）精神症状，包括抑郁症和精神病，2）精神迟缓，注意力难以集中，语言表达问题，尤其是寻找正确词汇的困难，以及3）嗜睡或疲劳。

在安慰剂对照试验中，唑尼沙胺组有2.2%的病人因精神抑郁而停药，而安慰剂组的相应比例为0.4%；唑尼沙胺组和安慰剂组分别有1.1%和0.4%的患者试图自杀。在所有接受唑尼沙胺治疗的癫痫患

者中，1.4%的患者因为被报告出现精神抑郁或自杀倾向而停止服用药物，1.0%的患者因为被报告出现精神抑郁或自杀倾向而住院治疗。

在安慰剂对照试验中，2.2%的病人因精神病或与精神病相关的症状而停止服用唑尼沙胺，而服用安慰剂的患者没有这种病例。在所有接受唑尼沙胺治疗的癫痫患者中，由于报告的精神病或有关的症状，0.9%的患者被要求停止使用，1.4%的患者被送进医院。

精神迟缓以及注意力集中困难出现在第一个月的用药中，与高于每天300mg的剂量相关。言语和语言问题倾向于在治疗六至十周后，且剂量高于每天300mg。尽管大部分情况下，这些事件是轻度到中度，但有时会导致停药。

在唑尼沙胺的临床试验中，嗜睡和疲劳经常被报道为中枢神经系统不良反应。虽然在绝大多数情况下这些事件是轻度到中度，但是在对照试验中，它们导致入组病人中0.2%停止用药。嗜睡和疲劳容易在接受治疗后的第一个月出现。在药剂量为每天300至500mg的情况下，嗜睡和疲劳的发生频率最高。**患者应该对于这种可能发生的情况谨慎，如果患者驾车、操作机器或者执行任何危险任务时应特别注意。**

其它注意事项

一般注意事项：报告中一般有嗜睡，尤其是唑尼沙胺的药剂量较大时（见警告：**认知/神经精神病学不良反应**）唑尼沙胺是通过肝脏进行代谢，并通过肾排出的，因此肝脏和肾功能不全的患者应该注意唑尼沙胺的用量。

肾结石：在991名于唑尼沙胺的开发过程接受治疗的患者中，40名接受唑尼沙胺治疗的癫痫患者（4.0%）出现了临床上可疑或确诊的肾结石（例如：临床症状、超声波等），比率是34/1000人年。在这些病例中，12个表现出肾结石症状，28个由超声波检测出可能有肾结石，有9名患者根据尿中排石或确切的超声图表现被确诊。肾结石的发生率在用药的前六个月为28.7/1000人年，在六至十二个月为62.6/1000人年，在十二个月之后为24.3/1000人年。无论是对于普通人群还是癫痫患者，都没有基准性的超声数据。超声声像图的临床意义还未知晓。

所分析的结石是由钙质和尿酸盐构成的。总体来说，提高液体的摄入量 and 尿液排出量，可以帮助降低结石形成的危险，尤其是对于那些已经有潜在危险因素的人。然而，这些措施是否可能降低接受唑尼沙胺治疗的患者的结石形成的危险，尚且不知。

对肾功能的影响：在几项临床研究，中，唑尼沙胺组患者的肌酐酐和尿素氮较之基线期有8%的平均升高，而相比之下，使用安慰剂的患者基本没有变化。这一升高似乎会持续，但并没有进一步增加，这可以解释为对肾小球滤过率（GFR）的作用。在美国、欧洲和日本的临床开发过程中，并没有出现不明原因的急性肾功能衰竭现象。肾小球滤过率的降低似乎在治疗的前四周内出现。在一项为期30天的研究中，肾小球滤过率在停药2至3周内回到基线。现在没有关于长期用药后再停药之后对于肾小球滤过率的作用的反弹的信息。对于出现急性肾功能衰竭的患者，或者在临床上肌酐/尿素氮浓度显著持续增长，那么患者应该停止服用唑尼沙胺。因为在药物剂量和毒性方面还没有足够的用药经验，所以肾功能衰竭（肾小球滤过率低于50毫升每分钟的患者不应使用唑尼沙胺）。

癫痫患者的不明原因猝死：在991名接受唑尼沙胺治疗的癫痫病患者中发生了9例猝死病例，这些患者都有详细的药物暴露量数据。这表明每年每1000名患者中有7.7个死亡病例。尽管这一比率超过了对于健康人群预计的比率，但对于未接受唑尼沙胺治疗的顽固癫痫患者（癫痫患者的普通人群每年每1000人有0.5个，患有顽固性癫痫的人群每年每1000人有2到5个，更高的发病率在需要手术的患者和手术失败的患者中达到每年每1000名患者中有9到15个）来说，这一比率仍旧处于不明原因猝死的发病率估计范围之内。其中有些死亡与癫痫有关但在患者生前并没有被发现患有癫痫。

癫痫持续状态：在使用唑尼沙胺的患者中，很难对药物相关性癫痫持续状态的发病率进行估算的，因为并没有采用标准的定义。然而，在对照试验中，用唑尼沙胺治疗的患者中1.1%曾有过癫痫持续状态，而相比之下，使用安慰剂治疗的患者中没有。在所有癫痫病研究中，使用唑尼沙胺的患者（对照及非对照），根据记录有百分之一曾经有癫痫持续状态。

药品滥用与依赖性：一系列动物实验未观察到唑尼沙胺对苯二氮类-中枢神经抑制的滥用倾向。

患者须知：

- 唑尼沙胺可能导致昏睡，尤其是服用的药剂量较大时。建议患者在有足够可以判断唑尼沙胺是否影响其行为的服药经验之前，不要驾车，也不要操作其他复杂的机器。
- 患者如果出现皮疹或癫痫恶化应立即就医。
- 若出现背痛，腹痛，或提示肾结石的血尿等临床症状，患者应立即就医。增加液体摄入量及尿量也许会降低肾结石形成的风险，尤其是结石的某些易患因素。
- 儿童服用唑尼沙胺，若有出汗异常（伴有或不伴有发热），家长应立即与医生取得联系。
- 由于唑尼沙胺会引起血液系统并发病，若患者出现发烧，咽喉痛，口腔溃疡或易损伤等症状，应立即与医生取得联系。
- 当与其它抗癫痫药一同服用时，患者在治疗期间将要或已经怀孕时，应立即与医生取得联系。患者应告知医生她们是否将要或已经母乳喂养。

实验室检查：在几项临床试验中，唑尼沙胺与肌酐酐浓度的平均增高以及血尿素(BUN)超出基线测量近8%的情况有关。应当考虑对肾功能进行周期性监测（见注意事项，对肾功能影响部分）。

唑尼沙胺与血清碱性磷酸酶增高有关。在随机对照试验中，相对于服用安慰剂组患者较之基线值平均增高3%的情况，唑尼沙胺会引起较之基线值大约7%的增高。此类变化并无统计学意义。其临床关联性不明。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

唑尼沙胺对孕妇的影响还没有被研究，然而通过对动物的研究表明，唑尼沙胺可引起出生缺陷和其它严重妊娠问题（见注意事项，致畸性部分）。

唑尼沙胺对于人类分娩的影响尚不清楚。

用于哺乳期妇女：唑尼沙胺是否分泌到母乳中还未知。因为许多药物分泌到母乳且唑尼沙胺对婴儿可能存在严重不良反应，所以应根据药物对母亲的重要性来决定停止哺乳还是停止用药。只有在疗效大于风险的情况下，唑尼沙胺才能在哺乳期妇女中使用。

【儿童用药】

唑尼沙胺对16岁以下儿童的安全性和有效性不明。有人报告过少汗和体温过高的病例（见警告，少汗及体温过高，儿科患者部分）。

【老年用药】

老年人使用唑尼沙胺的有效性和安全性尚未确立。单剂量药动力学参数在健康的老年及青年志愿者中是相同的（见药动力学，特殊人群部分）。唑尼沙胺的临床研究没有入组足够数量的65岁及以上的受试者，因此无法判定他们对药物的反应是否与较年轻的患者存在差异。其他已报道的临床经验也无法证实老年患者与较年轻患者反应上的差异。一般来讲，老年患者用药时应慎重选择剂量，通常从用药剂量范围的下限开始，要考虑到老年人肝脏、肾脏和心脏功能下降以及合并症或其他药物伴行使用的发生率更高。

【药物相互作用】

唑尼沙胺对其他抗癫痫类药物（AED）的药代动力学影响：唑尼沙胺在临床试验中对苯妥英，卡马西平和丙戊酸的血液浓度稳态无明显影响。通过人类肝组织微粒体制剂体外测量，唑尼沙胺并不抑制肝氧化酶（细胞色素P450）。唑尼沙胺不会影响细胞色素P450同工酶代谢后的其他药物的代谢机制。

其他药物对唑尼沙胺的药代动力学影响：诱导肝酶的药物将会增加唑尼沙胺的代谢和清除并降低它的半衰期。对于唑尼沙胺每次用药剂量为400mg的患者，如果同时使用苯妥英、卡马西平或苯巴比妥等肝酶诱导性抗癫痫药物，则唑尼沙胺的半衰期在27-38小时之间；如果同时使用的是丙戊酸等非肝酶诱导性的抗癫痫药物，则唑尼沙胺的半衰期为46小时。同时使用诱导或抑制CYP3A4的药物，将会改变唑尼沙胺的血清浓度。

与西咪替丁的相互作用：单剂量唑尼沙胺的药代动力学参数不受西咪替丁的影响（一日四次，每次300mg，12天剂量）。

【药物过量】

以往唑尼沙胺每日用量超过800mg即被限制。在唑尼沙胺临床研究阶段，三位患者摄食不明剂量唑尼沙胺试图自杀，这三位患者均性院治疗中中枢神经症。其中，一位患者昏迷并发生心动过缓、低血压，并且有呼吸困难；摄入后31小时，唑尼沙胺血浆水平为100.1 μ g/mL。唑尼沙胺的血浆半衰期为57小时。患者在五天后意识恢复。

处理：过量服用唑尼沙胺后，没有特异性救治方案。如果怀疑有过量用药，则应当诱导患者呕吐或洗胃，洗胃时应注意保护气管。同时还应进行一般性支持护理，包括密切监测生命体征并进行严密观察。

唑尼沙胺的半衰期长。由于唑尼沙胺的蛋白结合率（40%），因此肾透析可能有效。肾透析作为用药过量的一个治疗方法，其有效性还没有被正式研究。

【药理毒理】

药理作用

唑尼沙胺是一种磺胺类抗癫痫药。在动物中，唑尼沙胺能升高最大电休克引发的大发作，但对皮下注射戊四唑引起的阵发性发作无效。唑尼沙胺能升高大鼠小鼠点燃模型的全身发作阈值，缩短猫视皮层电刺激引起的皮层局灶性发作的持续时间。此外，唑尼沙胺对大鼠皮层给予钨酸凝胶或猫皮层冷冻引起的发作间棘波（interictal spike）或继发性全身发作均有抑制作用。这些模型与人类癫痫的相关性尚不明确。

唑尼沙胺抗癫痫的确切作用机制尚不清楚，但可能是通过作用于钠通道和钙通道来发挥作用。体外研究提示唑尼沙胺能阻断钠通道，降低电压依赖的瞬时内向电流（T-型Ca²⁺电流），进而稳定神经细胞膜，抑制神经元过度同步放电。体外结合试验结果显示，唑尼沙胺与GABA_A苯二氮卓受体离子载体复合物的变构方式结合，不改变氯离子流量；唑尼沙胺（10-30 μ g/ml）能抑制触触驱动的电活动，同时不影响突触后GABA或谷氨酸反应（培养的脊髓神经元），不影响神经元或胶质细胞对[³H]-GABA的摄取（大鼠海马片）。因此，唑尼沙胺可能不会增强GABA_A的突触活性。在体微透析试验结果显示，唑尼沙胺能易化多巴胺能和五羟色胺能神经传递。唑尼沙胺还具有微弱的碳酸酐酶抑制作用。

毒理研究

遗传毒性

在无代谢活化时，唑尼沙胺CHL细胞基因突变试验结果为阳性。唑尼沙胺Ames试验、小鼠淋巴瘤试验、姐妹染色体交换试验、人淋巴瘤细胞染色体畸变试验、大鼠微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

大鼠生育力与早期胚胎发育毒性试验中，在剂量为20、60、200mg/kg时可见黄体数、着床数、活胎数降低。按mg/m²推算，20mg/kg相当于最大推荐人用剂量（MRHD）400mg/kg的约0.5倍。唑尼沙胺对人生育力的影响尚不清楚。

在器官形成期给药，小鼠、大鼠和犬中可见致畸作用，猴中可见胚胎致死作用。这些动物种属中出现畸形或胚胎-胎仔死亡时唑尼沙胺的剂量和母体血浆药物水平，与人体相似或更低，提示妊娠期间使用唑尼沙胺会对胎儿带来严重危害。出生前给予唑尼沙胺，出生后可见多种外观、内脏和骨骼畸形。大鼠和犬中均可见心血管缺陷。

妊娠大鼠器官形成期给予唑尼沙胺10、30、60mg/kg，中、高剂量下可见胎仔心血管畸形发生率增加，包括心室间隔缺损、心脏扩大、多种瓣膜和动脉异常。30mg/kg剂量下母体血浆中唑尼沙胺的峰浓度（25 μ g/ml）约为患者在MRHD时血浆峰浓度的0.5倍。高剂量下约有50%的胎仔出现心血管异常，此剂量下的母体血浆药物浓度（44 μ g/ml）约相当于患者在MRHD时的血浆峰浓度。高剂量下骨骼畸形发生率也增加，各剂量下均可见胎仔发育迟滞，骨骼变异发生率增加。低剂量时母体血浆药物浓度（12 μ g/ml）约为患者在MRHD时血浆峰浓度的0.25倍。

妊娠猴器官形成期给予唑尼沙胺10或20mg/kg，可见胚胎-胎仔死亡，不能排除死亡是由畸形所致的可能性。低剂量下母体血浆药物峰浓度约为患者在MRHD时的血浆峰浓度的0.1倍。

妊娠小鼠在器官形成期给予唑尼沙胺125、250、500mg/kg，可见各剂量下胎仔畸形发生率增加，包括骨骼和/或颅面缺陷。按mg/m²推算，低剂量相当于MRHD的1.5倍。

妊娠大鼠器官形成期给予唑尼沙胺20、60、200mg/kg可见畸形（心血管缺陷）或变异（胸腺组织未持续存在，骨化程度降低）发生率增加。按mg/m²推算，低剂量约相当于MRHD的0.5倍。

大鼠围产期给予唑尼沙胺10、30、60mg/kg，高剂量下（按mg/m²推算，约为MRHD的1.4倍）可见子代围产期死亡率增加。无影响剂量为30mg/kg，按mg/m²推算，约为MRHD的0.7倍。

致毒性

在2年致癌性试验中，大鼠、小鼠喂食给药给予唑尼沙胺剂量达80mg/kg，未见致癌性。按mg/m²推算，在小鼠中剂量约相当于MRHD，而在大鼠中相当于MRHD的1-2倍。

【药代动力学】

口服唑尼沙胺200-400mg后，健康志愿者在2至6小时内会达到血浆峰浓度（2-5 μ g/mL）。然而，在进食后，达到最高浓度的时间会延后，即在4至6个小时会达到最大浓度，但是进食对唑尼沙胺的生物利用度不会产生任何影响。由于唑尼沙胺主要黏附于红细胞，因此唑尼沙胺在红细胞（RBC）中的浓度是在血浆中浓度的八倍。唑尼沙胺药代动力学的剂量比例范围为200-400mg，但是最高浓度（C_{max}）和AUC的增值则不成比例，增值为800mg，可能是因为唑尼沙胺黏附于红细胞的程度已经饱和，一旦达到了稳定的剂量，这种稳态会维持14天。唑尼沙胺在血浆中的消除半衰期大约为63个小时，在红细胞（RBC）中的消除半衰期大约为105个小时。

口服唑尼沙胺400mg，其表现分布容积（V/F）大约为1.45 L/kg。唑尼沙胺的浓度为1.0-7.0 μ g/mL时，大约有40%黏附于人体的血浆蛋白。唑尼沙胺黏附于蛋白的能力不受苯妥英、苯巴比妥或卡马西平浓度的影响。

代谢和排泄：健康志愿者口服¹⁴C-唑尼沙胺后，只在其血浆中测到含有唑尼沙胺。唑尼沙胺以母体药物和代谢产物葡萄糖苷酸的形式，主要通过尿液排出。服用剂量加倍10天后，62%的¹⁴C出现在尿液中，3%的¹⁴C出现在粪便中。唑尼沙胺通过乙酰化作用，生成N-乙酰唑尼沙胺；通过还原作用，生成开环代谢物和2-氨基磺酰胺乙酰（SMAP）。在排泄的药物中，35%为唑尼沙胺，15%为N-乙酰唑尼沙胺，50%为2-氨基磺酰胺乙酰（SMAP）的葡萄糖苷酸。唑尼沙胺以红色色素P450同工酶3A4（CYP3A4）为介导，通过还原作用，生成2-氨基磺酰胺乙酰（SMAP）。唑尼沙胺对自身代谢没有诱导作用。就服用酶诱导剂抗癫痫药物（AEDs）的病人而言，其唑尼沙胺的血浆清除率大约为0.30-0.35 mL/min/kg。然而，就同步服用酶诱导剂（AEDs）的病人而言，其唑尼沙胺的清除率增至0.5 mL/min/kg。

肾清除率大约为3.5 mL/min，而RBC中每次唑尼沙胺口服剂量的清除率为2 mL/min。

特殊人群：

肾功能不全：对三组志愿者给予单剂量300mg的唑尼沙胺。第一组为健康群受试者，肌酐清除率为70-152mL/min。第二组和第三组的肌酐清除率分别为14.5-59mL/min和10-29mL/min。肌酐清除率随着肾功能降低而降低（分别为3.42，2.50，2.23mL/min）。很明显肾损伤（肌酐清除率小于20mL/min）与35%唑尼沙胺AUC的增加有关。（见药剂量与用药章节）

肝病：唑尼沙胺在肝功能损伤患者的药代动力学尚未进行研究（见药剂量与用药章节）。

年龄：单剂量300mg的唑尼沙胺在年轻人（平均年龄28岁）和老年人（平均年龄69岁）体内的药代动力学基本相同。

性别和种族：目前尚无关于性别和种族对唑尼沙胺药代动力学影响的信息。

【贮藏】常温（30℃以下）密封保存。

【包装】口服固体药用高密度聚乙烯瓶，30片/瓶。

【有效期】18个月。

【执行标准】国家食品药品监督管理局标准YBH06132009

【批准文号】国药准字H20090252

【生产企业】

企业名称：深圳市资福药业有限公司

生产地址：深圳市龙岗区大鹏街道布新社区第四工业区6栋

邮政编码：518120

电话号码：0755-82127983

传真号码：0755-82128108

网 址：<http://www.jifu.com.cn/>