

12. 相互作用：

喹硫平与肝酶诱导剂(如卡马西平)联合使用可能使得喹硫平全身暴露量大量降低。如果同时使用肝酶诱导剂，则应根据临床反应需要考虑使用较高剂量喹硫平。

在与强CYP3A4抑制剂(细胞色素3A4氧化酶，如唑类抗真菌药、大环内酯抗生素类和蛋白酶抑制剂)药物联合用药时，喹硫平的血浆浓度可能会显著高于临床试验患者的观测浓度，因此，应使用较低剂量的喹硫平。应特别关注老年人和体弱患者的用药情况。在所有患者中，需要根据个体情况来确定获益-风险比值。

13.对肝脏的影响

在服用本品的某些患者曾观察到出现无症状的血清转氨酶(ALT，AST)或γ-GT水平增高。如果出现黄疸，应中止使用。

14.白内障

犬类长期治疗试验表明，喹硫平可引起白内障的产生。在成人、儿童和青少年长期治疗中也发现晶状体改变，但尚未明确是否与喹硫平有因果关系。目前尚不能排除晶状体改变的的可能性。因此建议治疗开始时或治疗开始后的短期以及长期治疗期间，每隔6个月通过裂隙灯或其它适宜的较敏感的方法检查晶状体，及早发现白内障。

15.高催乳素血症

在临床试验中，喹硫平治疗组和安慰剂治疗组催乳素水平升高至有临床意义值的发生率分别为3.6% (158/4416)和2.6% (51/1968)。与其它包括多巴胺D2受体的药物相同，喹硫平可升高某些患者的催乳素水平，而且长期治疗期间可持续。高催乳素血症不论病因如何，均可抑制下丘脑促性腺激素释放激素(GnRH)，减少垂体促性腺激素分泌。而这可相应地通过损伤男性和女性患者性腺类固醇生成而抑制生殖系统功能。服用可使催乳素升高化化合物的患者中有溢乳、闭经、男性乳房发育和阳痿的报告。长期高催乳素血症如果与性腺功能减退并存，可导致男性和女性患者骨密度减低。

16.低血压

可出现头晕、心动过速和晕厥，特别是在最初剂量滴定期间。已知患有心血管病或脑血管疾病的患者慎用。

17.甲状腺功能减退

喹硫平临床试验证实甲状腺激素水平呈剂量相关性减少。在治疗剂量上附近时，总T4和游离T4约减少20%，治疗前6周幅度最大，并在更长期治疗期间维持该水平，无改善亦无进展。几乎所有病例中，不论治疗期的长短，停止治疗后喹硫平对总T4和游离T4的影响可逆转(参见不良反应，甲状腺水平)。

18.阴茎异常勃起

具有α-肾上腺素阻滞作用的药物可诱发阴茎异常勃起，喹硫平可能也有这种作用。重度阴茎异常勃起需手术干预治疗。

19.体温调节

抗精神病药物可扰乱机体降低核心体温的能力。本品用于可能使核心体温升高的情况(如运动过度、暴露于极端高温、合并使用具有抗胆碱能活性的药物，或出现脱水)的患者时应给予适当护理。

20.乳糖

本品含有乳糖。患有少见的遗传性半乳糖不耐受症、乳糖酶缺乏或葡萄糖-半乳糖吸收不良症的患者不应服用本品。

21.对驾驶和操作机械能力的影响

由于本品可能会导致困倦。因此对操作危险机器包括驾驶车辆的患者应予提醒。

22.跌倒

非典型抗精神病药物(包括本品)，可能会引起嗜睡、体位性低血压、运动和感觉不稳定性(可能会导致跌倒，进而导致骨折和其他损伤)。对于患者伴随的疾病、症状、或服用的药物可能会令上述作用恶化。在开始进行抗精神病药物治疗时以及长期接受抗精神病药物治疗后应定期进行跌倒风险评估。

23.抗胆碱能(抗毒蕈碱)作用

Norquetiapine，喹硫平活性代谢产物，对多个毒蕈碱受体亚型有中度到强度的亲和力。这将增加本品在治疗剂量使用时，与其他具有抗胆碱能作用的药物合用时，或过量服用时的抗胆碱能相关的不良反应。当本品与抗胆碱能(抗毒蕈碱)类药物同时服用时应特别注意。【见【药物过量】和【药理毒理】】。

本品用于目前已诊断患有泌尿的尿潴留、临床上严重的前列腺肥大、或便秘、或眼内压升高的患者时应特别注意。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

本品用于人类妊娠时的疗效和安全性尚未肯定(对动物的生殖毒性资料见【药理毒理】)。因此，只有在获益大于潜在风险的情况下，本品才能用于妊娠患者。

在使用喹硫平治疗期间怀孕的一些患者，曾报告其新生儿出现戒断症状。

据发表的文献报道，喹硫平分泌至人乳汁中，但是分泌浓度不一致。因此，建议哺乳期妇女服用喹硫平期间应避免哺乳。

【儿童用药】

在中国尚无支持在18岁以下儿童和青少年使用本品的数据，未批准18岁以下儿童和青少年使用本品。

【老年用药】

详见【用法用量】。

【药物相互作用】

1、由于喹硫平主要具有中枢神经系统作用，在与其它作用于中枢神经系统的药物或含酒精的饮料合用时应当谨慎。

2、喹硫平与可导致电解质失衡或QTc间期延长的药物合用时，应谨慎。

3、与锂盐制剂合用不会影响锂的药代动力学。

4、当与丙戊酸钠联合应用，丙戊酸和喹硫平的药代动力学不会发生有临床意义的改变。(丙戊酸钠是一稳定的配位化合物，含1:1摩尔比丙戊酸钠和丙戊酸)。

5、合用抗精神病药物利培酮或氟哌啶醇不会显著改变本品喹硫平的药代动力学。但与硫利达嗪合用时会增加喹硫平的清除率。

6、喹硫平不会诱导与安替比林代谢有关的肝酶系统。但是，在一项多剂量临床试验中，评价了患者在卡马西平(一种已知的肝酶诱导剂)治疗前或治疗期间，服用喹硫平的药代动力学。结果表明合用卡马西平显著增加喹硫平的清除率。这种增加使喹硫平的全身吸收水平(按药-时曲线下面积(AUC)计)比单独服用时降低了13%；而在部分患者可观察到更显著的效果，即出现较低的血浆浓度，因此对于每个患者应根据临床反应应考虑使用更高剂量的本品。应注意的是，富马酸喹硫平片用于治疗精神分裂症时每日最大推荐剂量为750mg/天，用于治疗双相情感障碍的躁狂发作时每日最大推荐剂量为800mg/天，故在对个别患者认真评估了风险与获益之后方可考虑持续使用更高的剂量。

7、与另一种微粒体酶诱导剂苯妥英合用也可增加喹硫平的清除率。如果将喹硫平与苯妥英或其它肝酶诱导剂(如巴比妥类、利福平)合用，为保持抗精神病症状的效果，应增加剂量。如果停用苯妥英或卡马西平或其它肝酶诱导剂并换用一种非诱导剂(如丙戊酸钠)则本品的剂量需要减少。

8、在细胞色素酶P450(CYP450)中，介导喹硫平代谢的主要酶类为CYP3A4。与西咪替丁(一种已知的P450酶抑制剂)合用不会改变喹硫平的药代动力学。与抗抑郁药丙咪嗪(一种已知的CYP2D6抑制剂)或氟西汀(一种已知的CYP3A4和CYP2D6抑制剂)合用不会显著改变喹硫平的药代动力学。一项多剂量临床试验中，评估健康志愿者使用喹硫平与氟哌啶联合给药前和治疗期间的药代动力学，与氟哌啶联合给药治疗使喹硫平的血浆达峰浓度(Cmax)和AUC平均值分别增加235%和522%，相应地口服清除率平均值降低84%。由于在临床应用中存在潜在的相似程度的相互作用，喹硫平的平均半衰期从2.6小时增加到至6.8小时。但如果与CYP3A4的强抑制剂(如唑类抗真菌药、大环内酯类抗生素或蛋白酶抑制剂)合用需谨慎(见【药代动力学】)。

9、有报道指出使用喹硫平治疗的患者美沙酮和三环类抗抑郁药尿液滴酸度测定可呈假阳性。在对这些药物的阳性尿液药物筛选结果进行解释说明时应谨慎，应采用备择分析技术(例如，色谱方法)进行核实。

10、由于本品可能诱发低血压，它可能会增强某些抗高血压药物的降压效果。

11、本品可能会拮抗左旋多巴和多巴胺激动剂的药效。

【药物过量】

临床试验中有急性药物过量达到30g仍存活的全部报道。大多数过量服药的患者没有不良事件或从报告的事件中完全恢复。临床试验中有喹硫平单用过量达13.6g导致患者死亡的报告。

在上市后经验中，罕有喹硫平单独过量使用导致患者死亡或昏迷的报道。

在上市后经验中，有喹硫平过量使用导致患者QT间期延长的报道。

在上市后经验中，过量使用可能导致胃石形成，建议进行适当的诊断成像，以进一步指导患者管理。胃石呈胶状黏稠物，因此常规洗胃可能对清除胃石无效，已成功实施内镜下药物性胃石清除。

已有严重心血管疾病的患者药物过量的作用风险升高。一般情况下，本品过量所报告的症状和体征是该药的已知药理学作用的增强，即困倦、镇静，心动过速、低血压和抗胆碱能毒性(包括昏迷和谵妄)。

处理

喹硫平无特异性解毒剂。遇到严重中毒的患者，应考虑涉及多种药物的可能性，并建议采取积极的监护措施，包括建立和维护气道通畅，保证足够的供氧和通气，同时监测和维护心血管功能。在这种情况下，有报道描述了在持续心电图监测的条件下静脉滴注毒扁豆碱(1~2mg)可逆转包括昏迷和谵妄的严重中枢神经系统反应。

如果出现喹硫平药物过量，应采用适当的措施治疗顽固性低血压，如静脉输液和/或肾上腺素受体激动药(应避免应用肾上腺素和多巴胺，因为在喹硫平诱导的α阻断条件下，β刺激可能恶化低血压)。

应采取严密的医疗监护和监测，直到患者恢复。

【临床药理学】

药代动力学

喹硫平口服后吸收良好，代谢完全。进食对喹硫平的生物利用度无明显影响。喹硫平的血浆蛋白结合率为83%。活性代谢物N-脱烷基喹硫平的稳态浓度为喹硫平的35%。

喹硫平与去甲喹硫平药代动力学在批准的给药剂量范围内呈线性。喹硫平的药动力学无性别差别。

本品血浆达峰浓度出现在给药后约6小时，即血浆浓度达峰时间(tmax)为6小时。本品给药剂量达800mg每日一次的情况下，药代动力学参数与剂量成正比。本品每日一次给药后血浆Cmax和AUC与日总剂量相同的富马酸喹硫平片每日两次给药具有可比性。本品每日一次给药与日总剂量相同的富马酸喹硫平片每日两次给药相似时，喹硫平AUC等效，但Cmax低13%。本品每日一次给药与日总剂量相同的富马酸喹硫平片每日一次给药相似时，则本品AUC等效；而Cmax低59%。代谢产物去甲喹硫平的AUC和Cmax分别低于富马酸喹硫平片18%和37%。喹硫平和去甲喹硫平的消除半衰期分别约为7小时和12小时。

在一项评估本品300mg(n=13)、600mg(n=13)及800mg(n=14)在中国精神分裂症患者中的药代动力学的试验中发现，平均稳态血药浓度(Css, max)和稳态药-时曲线下面积(AUCss)在测定的剂量水平范围内随着剂量增加而增加，喹硫平和N-脱烷基喹硫平的几何均数终末半衰期分别为7小时和18小时。

喹硫平在老年人中的平均清除率比年龄在18到65岁的成年人大约低30%~50%。

严重肾损害(肌酐清除率10~30ml/min,1.73m²,n=8)的患者，喹硫平的平均血药清除率比正常人群(肌酐清除率≥80ml/min/1.73m²,n=8)可下降约25%，但个体肾脏清除率值都在正常人群范围之内。因此在这些患者中不需要进行剂量调整。

喹硫平在肝脏中广泛代谢，服用放射性标记的喹硫平后尿或粪便中母体化合物仅占未改变的药物相关物质的5%以下。大约有73%的放射性物质从尿液中排出，21%从粪便中排出。已知有肝损伤患者(稳定性酒精性肝纤维化)喹硫平平均血药清除率下降约25%。由于喹硫平在肝脏中广泛代谢，肝损伤的患者血浆喹硫平的浓度势必升高。可能需要对这些患者的用药剂量进行调整(详见【用法用量】)。

离体试验证实喹硫平的主要代谢酶为细胞色素P450酶系统的CYP3A4。N-脱烷基喹硫平主要通过CYP3A4形成和消除。

体外试验显示，喹硫平及其多个代谢物(包括去甲喹硫平)是人细胞色素P4501A2、C2C9、2C19、2D6和3A4活性的弱抑制剂。体外CYP抑制作用仅在浓度比人体剂量高300至800ng/天高5至50倍时才能观察到。根据这些体外结果，喹硫平与其他药物合用不太可能导致具有临床意义的细胞色素P450介导其他药物代谢的药物抑制作用。

一项评价食物对喹硫平生物利用度影响的试验显示，高脂餐使喹硫平50mg和300mg的Cmax和AUC值分别在统计学上显著增加44%~52%和20%~22%。比较显示，清淡饮食对喹硫平的Cmax或AUC无显著作用。暴露量的这种增加无临床意义，因此，本品可与食物或不与食物一起服用。

【临床试验】

精神分裂症

一项6周安慰剂对照试验中(纳入符合重症精神分裂症标准的患者)，和一项阳性对照富马酸喹硫平片/放射性标记试验中(纳入临床

并且稳定的门诊精神分裂症患者)，两项试验均证明本品治疗精神分裂症的疗效。

安慰剂对照试验的主要结局变量是阳性与阴性症状量表(PANSS)最终评估总分相对于基线的变化。本品400mg/天、600mg/天和800mg/天剂量治疗与安慰剂相比在统计学上明显改善精神病症状。600mg和800mg剂量的效应值大于400mg剂量的效应值。

6周阳性对照转换试验中，主要结局变量是缺乏疗效的患者百分比，即因缺乏疗效而中止试验治疗，或从随机化至第一次访视时间点的PANSS总分增加20%或更多的患者百分比。稳定使用富马酸喹硫平片400mg~800mg剂量的患者中，患者换用等效剂量剂量的本品每日一次治疗后依然保持疗效。

一项长期试验显示，精神分裂症病情稳定患者持续使用本品治疗16周，在预防复发方面本品优于安慰剂。本品治疗6个月后预估的复发风险为14.3%，安慰剂组68.2%。平均剂量为669mg。

在中国进行的一项为期6周的多中心、双盲、双模拟、随机氯丙嗪对照研究，评价了本品治疗急性精神分裂症患者疗效和安全性。本品单药每日给药一次治疗精神分裂症急性期患者，并且与氯丙嗪研究结束时PANSS总分比较基线的改善不劣于氯丙嗪，并且与氯丙嗪相比，EPS及心血管不良事件发生率较低，EPS发生率：8.7vs.30.2%，心脏事件发生率：13.3vs.21.4%，及血管性事件发生率：3.6vs.9.9%。

在一项长期临床试验中，将符合DSM-IV精神分裂症患者，临床情况稳定，且在使用400mg/日到800mg/日可变量剂本品进行开放性治疗16周后病情仍保持稳定的成年门诊患者(n=171)随机分治，一组使用安慰剂治疗，一组继续按当前方案使用本品(400mg/日到800mg/日)治疗以观察双盲维持治疗阶段患者病情复发情况。开放性试验阶段符合下列情况的患者被视为病情稳定：使用一恒定剂量的本品治疗，从开始到结束无评估阶段结束，临床大体印象量-疾病严重程度分量表(CGI-S)量表评分≤4，且的PANSS评分≤60(PANSS总分升高<10分)。双盲试验阶段出现下列情况的视为病情复发：PANSS总分升高≥30%，或临床疗效总评量表(CGI)改善评分≥6，或由于精神分裂症病情恶化而住院治疗，或需要其他任何一种抗精神病药物治疗。使用本品治疗的患者和安慰剂组比较，复发时间延长具有统计学显著性。

双相情感障碍的抑郁发作

一项包括双相I型、双相II型患者和患有以及从未患有快速循环双相情感障碍的患者临床试验显示，本品剂量为300mg/天可有效治疗双相抑郁症患者，本品在降低MADRS总得分方面优于安慰剂。本品在第8天(第1周)的抗抑郁作用显著，并维持至试验结束(第8周)。

在中国患者中也进行了一项同样的研究用以评价本品治疗双相I型和双相II型抑郁患者的疗效和安全性研究。符合DSM-IV-TR中双相I型和双相II型抑郁的患者被随机分配到实验组(300mg/天)和安慰剂组，整个研究持续8周，初始4天是剂量滴定期。主要研究终点是自基线至研究结束的MADRS总分变化，296例患者被平均分配至两个治疗组，在所有随机化的患者中I型和II型患者的比例为1：1。试验组患者的自基线至研究结束的MADRS总分变化显著大于安慰剂组(18.4vs.15.27；治疗差异为3.22，p<0.004)。研究中出现任何AE的患者比例在喹硫平XR组(65.3%)的比例要高于安慰剂组(49.0%)。5个最常见的AEs为嗜睡(24.5%vs.7.5%)、头晕(19.7%vs.10.9%)、口干(14.3%vs.4.8%)、便秘(11.6%vs.2.7%)和疲劳(8.8%vs.1.4%)。本品的不良反应与既往研究相似。研究表明，喹硫平XR每天一次夜间服用治疗中国双相I型和双相II型抑郁的患者优于安慰剂组，且总体安全可耐受。

两项包括双相I型、双相II型患者和患有以及从未患有快速循环双相情感障碍的患者临床试验显示，思瑞康剂量为300和600mg/天可有效治疗双相抑郁症患者，但是与短期治疗采用的600mg剂量相比，无额外的获益。

两项研究中，思瑞康在降低MADRS总得分方面优于安慰剂。思瑞康在第8天(第1周)的抗抑郁作用显著，并维持至试验结束(第8周)。上床症状时服用思瑞康300或600mg治疗能降低双相抑郁患者的抑郁症状和焦虑症状。不论思瑞康哪种剂量治疗引发的躁狂发作均比安慰剂组更少。对于300mg给药组，与安慰剂组相比，观察到减少自杀想法的统计学显著改善(根据MADRS10项和整体生活质量的测定结果)以及相关功能区域的满意状况(根据Q-LES-Q(SF)的测定结果)。

两项思瑞康治疗双相抑郁症成人患者临床试验中，已经确定其维持抗抑郁疗效的作用。这些试验包括一项为期8周安慰剂对照急性期试验，继之为一项安慰剂对照持续期试验(至少26周但可持续至52周)。急性期治疗结束时，要求患者的病情稳定，从而可以随机化至持续期试验。在这两项试验中，思瑞康在延长任意情绪事件的时间方面优于安慰剂(抑郁、混合或躁狂)。根据汇总的试验结果，风险降低49%。与安慰剂相比，300mg剂量思瑞康在情绪事件方面风险降低41%，600mg剂量风险降低55%。

用于预防双相情感障碍维持治疗时复发

在I项纳入符合DSM-IV标准I型双相情感障碍1226名患者的安慰剂对照试验中，已确定思瑞康单药治疗预防复发性的疗效。本试验包括最近情绪出现躁狂、混合、或抑郁、伴有或伴有精神病特征偶发发作的患者。在开放性试验期间，要求患者用思瑞康治疗至少稳定4周，才能进行随机化。在随机化试验期间，患者可用思瑞康(300至800mg/天；平均剂量546mg/天)继续治疗或接受锂或安慰剂治疗长达104周。思瑞康在延长任何情绪事件(躁狂、混合型、或抑郁)复发时间(即主要终点)方面优于安慰剂。情绪、躁狂、和抑郁事件的风险降低分别为74%、73%、和75%。

在2项纳入符合DSM-IV标准I型双相情感障碍1326名患者的安慰剂对照试验中，已确定思瑞康联合治疗预防复发性的疗效。这些试验包括最近情绪出现躁狂、混合、或抑郁、伴有或伴有精神病特征偶发发作的患者。在开放性试验期间，要求患者用思瑞康联合情绪稳定剂(锂或丙戊酸)治疗至少稳定12周，才能进行随机化。在随机化试验期间，患者可接受思瑞康(400至800mg/天；平均剂量507mg/天)和情绪稳定剂继续治疗或接受安慰剂联合情绪稳定剂治疗长达104周。思瑞康在延长任何情绪事件(躁狂、混合型、或抑郁)复发时间(即主要终点)方面优于安慰剂。情绪、躁狂、和抑郁事件的风险降低分别为70%、67%、和74%。

2. 临床安全性

自杀行为/自杀念或临床恶化

包括所有适应症和各年龄阶段人群的短期安慰剂对照临床试验中，喹硫平治疗组(76/9327)和安慰剂治疗组(37/4845)出现自杀相关事件的发生率均为0.8%。

在这些试验中，18~24岁精神分裂症患者出现自杀相关事件的发生率：喹硫平组1.4%(3/212)，安慰剂组1.6%(1/62)；≥25岁患者喹硫平组0.8%(13/1663)，安慰剂组1.1%(5/463)；<18岁患者喹硫平组1.4%(2/147)，安慰剂组1.3%(1/75)。

【药理毒理】

药理作用

富马酸喹硫平是一种非典型抗精神病药物。富马酸喹硫平作用机制尚不明确，可能是通过拮抗多巴胺2型(D2)受体和5-羟色胺2型(5-HT2)受体来发挥抗精神病作用和对双相情感障碍的情绪稳定作用。

对具有相似亲和力的其他受体的拮抗作用可解释富马酸喹硫平的一些其他作用，如对组胺H2受体的拮抗作用可导致嗜睡，对肾上腺素α1受体的拮抗作用可导致直立性低血压。富马酸喹硫平是脑中多种神经递质受体的拮抗剂：5-羟色胺5-HT1α、5-HT2受体(IC50分别为717nM、148nM)，多巴胺D1、D2受体(IC50分别为1268nM、329nM)，组胺H2受体(IC50为30nM)，肾上腺素α1、α2受体(IC50分别为94nM、271nM)。富马酸喹硫平对胆碱能M受体和苯二氮卓类受体无亲和力(IC50>5000nM)。

毒理研究

遗传毒性

喹硫平大鼠经口给予喹硫平50、150mg/kg(按mg/m²计算，分别约相当于MRH800mg/天的0.6和1.8倍)，可使雄鼠交配能力和生育力降低(交配间隔延长，成功受孕所需的交配次数增加)，高剂量组给药2周后仍然可观察到上述影响，雌鼠未见影响剂量为25mg/kg。雌性大鼠经口给予喹硫平50mg/kg(按mg/m²计算，约相当于MRHD的0.6倍)可使雌鼠交配能力和生育力降低(使交配次数减少和可引起妊娠的交配次数降低，并使交配间隔延长)，雌鼠在剂量为10和50mg/kg时不规则动情周期增加，雌鼠未见影响剂量为1mg/kg(按mg/m²计算，约相当于MRHD的0.01倍)。

妊娠大鼠和兔于器官发生期经口给予喹硫平，剂量分别为25、50、200mg/kg和25、50、100mg/kg(按mg/m²计算，高剂量组均相当于MRHD的2.4倍)时未见致畸作用，但是出现胚胎-胎仔毒性，包括大鼠和兔剂量分别约相当于MRHD的0.6倍和2.4倍时胎仔骨化延迟，兔剂量约相当于MRHD的2.4倍时胎仔脑胄、脑脊弯畸(轻微软组织异常)发生率增加。此外，大鼠和兔胎仔体重减轻。大鼠在剂量约相当于MRHD的2.4倍和兔在剂量约相当于MRHD的0.6~2.4倍(所有剂量组)时出现母体毒性(表现为体重降低和/或死亡)。

在围产期母性试验中，大鼠经口给予喹硫平1、10、20mg/kg(按mg/m²计算，剂量分别相当于MRHD的0.01、0.12、0.24倍)，未见药物相关影响；但在围产期母性预试验中，在剂量为150mg/kg(相当于MRHD的1.8倍)时，胎仔和幼鼠死亡率增加，幼鼠平均体重降低。

致毒性

CS7BL小鼠和Mistar大鼠分别连续2年经口给予喹硫平20、75、250、750mg/kg(稀食法)和25、75、250mg/kg(灌胃给药)(按mg/m²计算，分别相当于MRHD的0.1、0.5、1.5、4.5倍和0.3、0.9、3倍)。雄性小鼠在250和750mg/kg剂量以及雌性大鼠在250mg/kg剂量时，甲状腺滤泡性腺瘤发生率明显升高。雌性大鼠各剂量组均发现乳腺腺癌发生率明显升高。

甲状腺滤泡性腺瘤可能是由于啮齿类动物肝脏对甲状腺素的代谢和清除加强，而引起促甲状腺素(TSH)对甲状腺的长期刺激所致。在大鼠和小鼠的亚慢性毒性试验和大鼠1年毒性试验中观察到与该机制相一致的TSH、甲状腺素和甲状腺素清除的改变，但是这些试验的结果不是很明确。无论通过何种机制，该甲状腺滤泡性腺瘤的发生率升高与人类风险的相关性尚不清楚。

抗精神病药可长期升高啮齿类动物的催乳素水平。大鼠1年毒性试验的血清检测显示喹硫平可提高雄性和雌性大鼠血清催乳素水平中位值，分别最高可达32倍和13倍。啮齿类动物长期给予其它抗精神病药后出现乳腺肿瘤发生率升高，并认为是由催乳素介导。这种大鼠中由催乳素介导的乳腺肿瘤发生率升高与人类风险之间的相关性尚不清楚。

其他

在4周或更长时间的亚慢性试验和1年致癌性试验中，喹硫平引起剂量相关性的甲状腺色素沉着增加，大鼠剂量为10~250mg/kg，小鼠剂量为75~750mg/kg，按mg/m²计算，这些剂量分别相当于MRHD的0.1~3倍和0.1~4.5倍。在大鼠中的色素沉着不可逆。该色素沉着尚未定性，但发现其与喹硫平共同存在于甲状腺滤泡上皮细胞中，这一发现的功能性影响及人类风险的相关性尚不清楚。

在给予喹硫平6个月或12个月(而非1个月)的大中，在剂量为100mg/kg(按mg/m²计算相当于MRHD的4倍)时，在晶状体外表质的后缝合连接处出现局灶性三角形白内障，该结果可能是由于喹硫平抑制胆固醇的生物合成。在犬和猴重复给药毒性试验中，喹硫平引起血浆胆固醇水平与血浆相关性降低，但是在犬大体上血浆胆固醇与白内障的出现没有相关性。在这些种属中血浆中8-胆甾醇衍物的出现与抑制胆固醇生物合成的后期阶段一致。在一项雌性犬给予喹硫平的特殊试验中，观察到晶状体外表质的胆固醇含量也降低了25%。在其他种属中未发现与药物相关的白内障；然而，在一项猴1年试验中，在剂量为225mg/kg(按mg/m²计算相当于MRHD的5.5倍)时，7只雌性猴中的2只检测到晶状体前表面出现条状外观。

【贮藏】密封，30℃以下保存。

【包装】PVC+PCTFE铝箔泡罩包装，2×10片/盒。

【有效期】24个月

【执行标准】YBHI32620022

【批准文号】国药准字H20223851

【药品上市许可持有人】

名称：市中仁康博(北京)医药科技有限公司

注册地址：北京市丰台区卢沟桥乡西四环南路35号院1号楼6层632

邮政编码：100071

联系方式：010-86208336

【生产企业】

企业名称：四川维奥制药有限公司

生产地址：四川省成都市彭州市天府东路652号

邮政编码：611930

联系电话：028-88504086