

核准日期：2007年01月10日

修改日期：2009年07月03日；2010年12月27日；2011年09月06日；2011年11月05日；  
2012年02月21日；2012年06月25日；2012年11月08日；2013年05月17日；  
2015年02月09日；2015年03月14日；2015年07月23日；2016年07月14日；  
2016年07月20日；2017年06月13日；2019年03月05日；2020年01月02日；  
2020年01月17日；2020年08月18日；2020年09月09日；2022年01月06日；  
2022年09月27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

与安慰剂相比，使用非典型抗精神病药治疗患有痴呆相关精神病的老年患者时，死亡的风险会增加。对在患有痴呆相关精神病的老年患者中进行的17项安慰剂对照临床试验（平均众数治疗时间为10周）的分析发现，药物治疗组患者死亡的危险性为安慰剂对照组的1.6-1.7倍。在一项10周对照临床试验中，药物治疗组的死亡率为4.5%，安慰剂对照组为2.6%。虽然死亡原因各异，但是大多数死于心血管病（如心衰、猝死）或感染（如肺炎）。研究显示，与非典型抗精神病药物相似，采用传统抗精神病药物治疗可能增加死亡率。观察研究中死亡率的增加归因于抗精神病药物还是患者本身的某些特性造成的，目前尚不清楚。本品未被批准用于治疗痴呆相关的精神病患者（参见【注意事项】）。

### 【药品名称】

通用名称：盐酸齐拉西酮胶囊

商品名称：卓乐定；ZELDOX

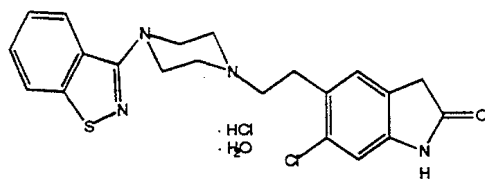
英文名称：Ziprasidone Hydrochloride Capsules

汉语拼音：Yansuan Qilaxitong Jiaonang

### 【成份】

本品主要成份：盐酸齐拉西酮，其化学名称为：5-[2-[4-(1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌嗪基]乙基]-6-氯-1,3-二氢-2(1H)-吡啶-2-酮盐酸盐一水合物。

化学结构式：



分子式：C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>OS·HCl·H<sub>2</sub>O

分子量：467.42

### 【性状】

本品为硬胶囊，内容物为白色至微红色颗粒或粉末。

### 【适应症】

本品适用于治疗成人精神分裂症。

【规格】(1)20mg；(2)40mg（按齐拉西酮计）

## 【用法用量】

### 齐拉西酮胶囊的服用信息

齐拉西酮胶囊应和食物同时口服。胶囊应整粒吞下，不要打开、压碎或咀嚼。

**初始治疗：**一次 20mg，每日两次，餐时口服。视病情可逐渐增加到一次 80mg、每日两次。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，每日两次。在维持治疗期间，应采用最低有效剂量，多数情况下，使用 20mg 齐拉西酮每日两次即满足临床治疗需求。

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

### 肝损伤患者的剂量调整

对于因肝硬化导致的轻至中度肝功能损伤（Child-Pugh A 级或 B 级）的患者，应考虑降低剂量。严重肝功能不全患者的用药经验缺乏，因此应慎用本品。

## 【不良反应】

国外上市前临床试验报道了以下不良事件：

**精神分裂症患者：**齐拉西酮组和安慰剂组不良事件所致停药率分别为 4.1%（29/702）和 2.2%（6/273）。主要不良事件为皮疹，齐拉西酮组有 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% 的常见不良反应见表 1。

**表 1. 精神分裂症患者短期（4 周和 6 周）服用齐拉西酮的常见不良事件**

不良事件	报告不良事件的患者百分率	
	齐拉西酮（N=702）	安慰剂（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，不良事件的发生率，包括齐拉西酮组发生率超过 2% 的不良事件，和发生率大于安慰剂组患者的不良事件。

**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事件**

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

\* 锥体外系症状包括下列不良事件：锥体外系综合征，肌张力亢进，肌张力障碍、运动障碍、运动功能减退、震颤、麻痹和搐搦。在精神分裂症临床试验中，这些不良事件均不是单独发生、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，剂量依赖性不良事件

集合分析 4 个研究中剂量—反应关系表明，下列不良事件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。

**锥体外系综合征（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。

**肌张力障碍——**本类药物共有效应：治疗最初几日，易感患者可能会出现以肌群异常收缩时间延长为表现的肌张力障碍症状。这些症状包括：颈部肌肉痉挛，有时会进一步引起喉头发紧、吞咽困难、呼吸不畅、和/或伸舌困难。虽然这些症状在低剂量用药时即可出现，但是这些症状在使用高效价、高剂量的传统抗精神病药物治疗时发生更为频繁，程度更为严重。男性和年轻人群罹患急性肌张力障碍的风险增高。

**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事件率分别为 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 高的患者体重平均降低 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。

在齐拉西酮长期慢性用药期间，仅存在有短暂的催乳素升高。

在持续 52 周与安慰剂对照临床试验中，齐拉西酮组的患者和安慰剂组患者因不良事件而停药的

比例相似。

### 上市前口服齐拉西酮的其他不良事件

下面按身体系统对不良事件再次进行分类，不良反应发生率的表示方法采用国际医学科学组织委员会（CIOMS）推荐：常见（1%-10%，含1%），偶见（0.1%-1%，含0.1%），罕见（0.01%-0.1%，含0.01%）。

**全身：常见：**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；**偶见：**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；**偶见：**直肠出血、吞咽困难、舌水肿；**罕见：**牙龈出血、黄疸、粪便嵌塞、 $\gamma$ -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：偶见：**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。

**代谢和营养性异常：偶见：**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、蛋白尿、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；**偶见：**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、戒断综合征、舞蹈症、复视、运动失调、神经病变；**偶见：**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；**偶见：**肺炎，鼻衄；**罕见：**咳血、喉痉挛。

**皮肤及附属器官：偶见：**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；**偶见：**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：偶见：**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事件

上市后报告的、未在上面介绍的不良事件包括下面这些不良事件，根据发生率的定义，属于罕见

不良事件（并且尚未确定与齐拉西酮治疗的因果关系）：**心脏异常**：心动过速、尖端扭转型室性心动过速（同时有很多混杂因素-参见【**注意事项**】）。**消化系统异常**：吞咽困难、舌水肿、呕吐；**神经系统异常**：晕厥、面部下垂感、神经阻滞剂恶性综合征、5-羟色胺综合征（单独服用或联合服用5-羟色胺类药物）、迟发性运动障碍、镇静、言语障碍；**精神异常**：失眠、躁狂/轻躁狂、梦游症、睡眠相关进食障碍、神经紧张、性欲减退；**生殖系统和乳腺异常**：溢乳、阴茎异常勃起；**皮肤及皮下组织异常**：过敏反应（如过敏性皮炎、血管性水肿、口面部水肿、荨麻疹等）、皮疹、伴嗜酸性粒细胞增多及全身症状的药物反应（DRESS）；**泌尿生殖系统异常**：遗尿症、尿失禁、尿踌躇、尿潴留；**血管疾病**：直立性低血压、低血压、静脉栓塞；**免疫系统异常**：超敏反应（参见【**注意事项**】）；**检查**：体重下降，体重增加；**内分泌异常**：高泌乳素血症；**全身异常和给药部位状况**：全身不适、疲劳；**呼吸、胸和纵隔异常**：喉痉挛、睡眠呼吸暂停。

在中国进行的验证性临床研究中，最常见的、各种原因引起的不良事件主要发生在中枢神经系统（CNS），包括：静坐不能、锥体外系症状、嗜睡、运动障碍、头晕等。主要为轻度和中度。118例接受齐拉西酮治疗的患者中，有1例出现QTc间期 > 500 毫秒（511 毫秒），1例出现ECG的不完全右束传导阻滞，导致患者退出研究。2例患者均无临床症状，停药后恢复正常。

### 【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间期综合征）、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、以及有黑框警告慎重用于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、喷他脞、三氧化砷、左醋美沙朵、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，使用非典型抗精神病药治疗患有痴呆相关精神病的老年患者时，死亡的风险会增加。对在患有痴呆相关精神病的老年患者中进行的17项安慰剂对照临床试验（平均众数治疗时间为10周）的分析发现，药物治疗组患者死亡的危险性为安慰剂对照组的1.6-1.7倍。在一项10周对照临床试验中，药物治疗组的死亡率为4.5%，安慰剂对照组为2.6%。虽然死亡原因各异，但是大多数死于心血管病（如心衰、猝死）或感染（如肺炎）。研究显示，与非典型抗精神病药物相似，采用典型抗精神病药物治疗可能增加死亡率。观察研究中死亡率的增加归因于抗精神病药物还是患者本身的某些特性造成的，目前尚不清楚。本品未被批准用于治疗痴呆相关的精神病患者（见【**警示语**】）。

#### 2. 伴痴呆的老年患者中的脑血管不良事件(包括卒中)

在痴呆人群中某些非典型抗精神病药物进行的随机、安慰剂对照临床试验中发现：上述药物治疗组的脑血管不良事件发生风险增加约3倍。尚不清楚该风险增加的机制。在老年痴呆症患者的安慰剂对照试验中，随机选择利培酮、阿立哌唑和奥氮平的患者中风和短暂性缺血发作（包括致命中风）的发生率更高。对于其它抗精神病药物或其他人群，也不能排除脑血管不良事件增加的风险。具有卒中危险因素的患者应慎用齐拉西酮。齐拉西酮未批准用于治疗痴呆相关的精神病患者。

3. 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，但是比硫利达嗪约短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动过速(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动过速的关系在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动过速的发生风险，或者在一些易感个体增强其发生的风险，比如有低钾血症、低镁血症或遗传易感个体。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动过速(torsade de pointes)，但因经验太少，尚不能排除其潜在的风险。罕见上市后尖端扭转型室性心动过速的报告（多重混杂因素并存的情况下）。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。

在上市前的临床试验数据库中，超过 500 毫秒的 QTc 间期延长发生率为：在 3266 位接受齐拉西酮进行治疗的患者中有 3 位(0.1%)，而在 538 位接受安慰剂进行治疗的患者中有 1 位 (0.2%)。

一些药物延长QT/QTc间期致其大于500毫秒，可发生尖端扭转型室性心动过速和不明原因的猝死。在多重混杂风险因素并存的情况下，服用齐拉西酮的患者有发生上市后尖端扭转型室性心动过速的罕见报告，其与齐拉西酮的因果关系尚未确定。

在某些特定情况下，应用可延长 QTc 间期的药物后，可能增加出现尖端扭转型室性心动过速和/或猝死的危险。这些情况包括：（1）心动过缓；（2）电解质失衡（尤其是低钾或低镁血症）；（3）同时服用其他可以导致 QTc 间期延长的药物；（4）患者有先天性 QT 间期延长。

4.低血钾或低血镁能增加 QT 延长和心律不齐的风险。对有明显电解质紊乱（尤其是低钾血症）风险的患者，在齐拉西酮治疗前，建议检测基础血钾及血镁的水平。低钾血症可能由使用利尿药、腹泻和其他原因所致。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。持续 QTc 间期延长还可能增加 QTc 间期进一步延长及心律失常的风险，但常规 ECG 筛查是否可以有效地检测这些患者尚不清楚。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。

5.服用齐拉西酮后出现了提示有尖端扭转型室性心动过速发生的症状（如头晕、心悸、晕厥、痫性发作等）的患者，医生应用 Holter 监测法对患者作进一步评价。

#### 6.静脉血栓栓塞

已有与抗精神病药有关的静脉血栓栓塞（VTE）病例报告。由于接受抗精神病药治疗的患者常出现获得性 VTE 危险因素，因此在接受齐拉西酮治疗和采取预防措施之前及过程中，应确定所有可能的 VTE 危险因素。

#### 7.神经阻滞剂恶性综合征（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“神经阻滞剂恶性综合征（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：脉搏不规则和血压不稳、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。

#### 8.伴嗜酸性粒细胞增多及全身症状的药物反应(DRESS)

使用齐拉西酮的患者有报告伴嗜酸性粒细胞增多及全身症状的药物反应（DRESS）。DRESS 由以下三种或更多的情况组成：皮肤反应（如皮疹或剥脱性皮炎），嗜酸性粒细胞增多，发烧，淋巴结病，以及一种或多种全身性并发症如肝炎、肾炎、肺炎、心肌炎及心包炎。DRESS 有时是致命的。如果疑

诊为 DRESS，应停用齐拉西酮。

使用齐拉西酮还报告了其他严重皮肤不良反应（SCAR），如 Stevens-Johnson 综合征。严重皮肤不良反应（SCAR）有时是致命的，如果发生 SCAR，应停用齐拉西酮。

#### 9.迟发性运动障碍（TD）

使用齐拉西酮时应采取尽可能减少 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。

#### 10.高血糖症和糖尿病

在应用非典型抗精神病药物的患者中，已有严重高血糖症并伴酮症酸中毒、高渗性昏迷或死亡的病例报告。在服用齐拉西酮的患者中几乎没有高血糖症或糖尿病的报告。但尚不清楚齐拉西酮很少有此不良反应报告是否仅与临床使用尚少有关。精神分裂症患者患糖尿病风险增加的可能性以及普通人群中不断增加的糖尿病发病率，使非典型抗精神病药物和血糖异常之间关系的评价复杂化。考虑到这些混杂因素，非典型抗精神病药物的使用和高血糖相关不良事件之间的关系尚未完全明确。然而，流行病学研究（不包括齐拉西酮）显示在纳入研究的、接受非典型抗精神病药物治疗的患者中，由治疗引发的高血糖相关不良事件的风险增加。由于在进行上述研究时齐拉西酮尚未上市，故尚不清楚本品是否与该风险增加有关。尚无法精确评估服用非典型抗精神病药物的患者出现高血糖相关不良事件的风险。

已确诊糖尿病的患者在开始非典型抗精神病药物治疗后，应对血糖进行定期监测。伴有糖尿病危险因素（例如肥胖、糖尿病家族史）的患者应在开始非典型抗精神病药物治疗及治疗期间定期测定空腹血糖。所有服用非典型抗精神病药物的患者均应监测高血糖症状，包括多饮，多尿，多食和虚弱。在非典型抗精神病药物治疗期间出现高血糖症状的患者应测定空腹血糖。在一些病例中，停用非典型抗精神病药物后高血糖症缓解，然而，有的患者停用可疑药物后仍需继续抗糖尿病治疗。

#### 11.皮疹

在齐拉西酮的上市前试验中，约 5% 的患者出现皮疹/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 WBCs 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。

#### 12.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  $\alpha_1$ -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。

#### 13.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。

#### 14.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。有吸入性肺炎风险的患者，应慎用齐拉西酮和其他抗精神病药。

#### 15.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

是催乳素依赖性的。可升高催乳素的化合物已有如溢乳、闭经、男子女性型乳房和阳痿的报告。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。现有的资料太少，还不适宜作出最后的结论。当长期高催乳素血症伴性腺功能减退时，可能导致骨密度降低。

#### 16.潜在损害认知和运动功能

齐拉西酮最常见的不良事件为嗜睡。在 4 周和 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，如驾驶机动车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。

#### 17.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  $\alpha$ -肾上腺素能受体阻断作用的药物能诱发阴茎异常勃起，本品可能具有诱发阴茎异常勃起的作用。与其他精神类药物一样，该不良反应无剂量依赖性，且与治疗持续时间无关。严重的勃起异常可能需要手术治疗。

#### 18.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。

#### 19.自杀

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

#### 20.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患者中使用齐拉西酮的疗效。心脏病患者应慎用齐拉西酮。

#### 21.CNS药物/酒精

鉴于齐拉西酮主要作用于CNS，应谨慎与其他作用于中枢的药物合用。

#### 22.跌倒

抗精神病药（包括齐拉西酮）可能引起嗜睡、体位性低血压以及动作和感觉不稳，从而可导致跌倒并因此而造成骨折或其他损伤。如果伴有可加剧这些不良反应的疾病、状况或用药，接受长期抗精神病药治疗的患者在开始抗精神病药治疗时应进行跌倒风险评估，之后还要定期进行该评估。

#### 23.睡眠呼吸暂停

已有报告称，接受抗精神病药物（如齐拉西酮）治疗的患者，曾有或没有睡眠呼吸暂停病史，伴随或不伴随体重增加，都发现睡眠呼吸暂停以及相关疾病。有睡眠呼吸暂停病史，睡眠呼吸暂停高风险人群或同时使用中枢神经系统抑制剂的患者，应谨慎使用本品。

### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

#### 孕妇

##### 风险总结

在妊娠晚期接触抗精神病药物（包括齐拉西酮）的新生儿在分娩后有患锥体外系和/或戒断症状的风险（见临床考虑）。已发表的关于接触齐拉西酮的孕妇的流行病学研究的总体数据尚未确定与药物相关的重大出生缺陷、流产或不良孕产妇或胎儿结局风险（见数据）。在妊娠期间，母亲未经治疗的精神分裂症或双相 I 型障碍以及接触抗精神病药物（包括齐拉西酮）有风险（见临床考虑）。



对于指定人群，主要出生缺陷和流产的估计背景风险未知。所有妊娠行为都存在出生缺陷、流产或其他不良后果的背景风险。

### 临床考虑

与疾病相关的母体和/或胚胎/胎儿风险

母亲有未经治疗的精神分裂症或双相 I 型障碍，其包括复发、住院和自杀的风险增加。精神分裂症和双相 I 型障碍与不良围产期结局增加相关，包括早产。目前尚不清楚这是否是疾病或其他共病因素的直接结果。

胎儿/新生儿不良反应

有报道显示，在妊娠晚期接触抗精神病药物（包括齐拉西酮）时，新生儿出现锥体外系和/或戒断症状，包括躁动、高张力、低张力、震颤、嗜睡、呼吸窘迫和喂养障碍。这些症状的严重程度各不相同。应监测新生儿锥体外系和/或戒断症状，并适当处理症状。一些新生儿可在数小时或数天内康复，无需特殊治疗；其他新生儿可能需要延长住院时间。

### 哺乳

风险总结

已发表的有限病例报告数据表明母乳中存在齐拉西酮。尽管尚未有通过母乳接触齐拉西酮的婴儿出现不良反应的报告，但有报告称通过母乳接触其他非典型抗精神病药物的婴儿出现过度镇静、易怒、喂养不良和锥体外系症状（震颤和异常肌动）（见临床考虑）。没有关于齐拉西酮对产奶量影响的信息。应考虑母乳喂养对婴儿发育和健康的好处，同时考虑母亲对齐拉西酮的临床需求，以及齐拉西酮或母亲的潜在影响和对母乳喂养的婴儿的任何潜在不利影响。

### 临床考虑

应监测接触齐拉西酮的婴儿是否出现过度镇静、易怒、喂养不良和锥体外系症状（震颤和异常肌肉运动）。

### 不孕

女性

根据齐拉西酮的药理作用（D2 拮抗作用），齐拉西酮治疗可能导致血清催乳素水平升高，这可能导致具有生殖潜力的女性生育能力发生可逆性降低。

### **【儿童用药】**

本品在 18 岁以下儿童及青少年患者中用药的安全有效性尚未确立。

### **【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，与其他作用于中枢的药物合用时应十分谨慎，这些药物包括酒精及作用于多巴胺能和 5-羟色胺能系统的药物。
- (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，每日两次连续 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。

体外数据表明，齐拉西酮是一种 P-糖蛋白（P-gp）底物。在体内的相关性是未知的。CYP3A4 诱导剂与 P-gp 的联合使用，如卡马西平，利福平和圣约翰草（贯叶金丝桃）可能造成齐拉西酮浓度的降低。

**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  $C_{max}$  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，在对照临床试验中，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，每日两次）、与锂（450mg，每日两次）合用 7 天，不会影响锂的稳态血药浓度或肾清除率。

因服用本品和锂后均可出现心脏传导改变，故二者合用可能导致潜在的药效学方面的相互作用（包括心律失常）。但在本品和锂合用的辅助治疗试验中，无具有临床意义的 QTc 延长的报告。二者合用时应谨慎。

**口服避孕药**：齐拉西酮（20mg，每日两次）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。

**与血浆蛋白结合的药物**：齐拉西酮与血浆蛋白广泛结合。体外研究显示，华法林或普萘洛尔这两种高血浆蛋白结合的药物并不改变齐拉西酮的血浆蛋白结合状况，齐拉西酮也不改变这些药物的结合状况。因此，不太可能因置换作用发生与齐拉西酮的药物相互作用。

### 【药物过量】

**人体药物过量经验**：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，所有这些患者均存活，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事件主要包括：锥体外系症状、嗜睡、震颤和焦虑。

**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  $\beta$  受体激动作用加上齐拉西酮的  $\alpha_1$  拮抗作用可能加剧低血压。同样地，溴苄胺（抗心律失常药）的  $\alpha$  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。

**滥用:** 尚未在动物或人类中系统研究齐拉西酮的潜在滥用情况。虽然临床试验未见觅药行为倾向, 但此类观察结果不是系统的, 并且无法基于这一有限经验来预测中枢神经系统活性药物在上市后的误用、分流和/或滥用情况。因此, 应对有药物滥用史的患者进行谨慎评价, 并对此类患者的齐拉西酮误用或滥用迹象进行密切观察(例如: 出现耐受性、剂量增加、觅药行为)。

**依赖性:** 尚未在动物或人类中系统研究齐拉西酮的潜在耐药性或躯体性依赖。

### 【临床试验】

国外上市前对本品进行了以下研究:

三个短期(4周和6周研究)和一个长期(52周研究)对照研究评价了齐拉西酮治疗符合DSM-III-R精神分裂症或分裂情感性精神障碍诊断标准的住院患者的疗效, 这些研究中使用了几个评估工具评定精神病性症状和体征, 包括简明精神疾病评定量表(BPRS)和阳性和阴性症状评定量表(PANSS), 这两个量表包括多项精神心理学条目, 经常用在评价药物治疗精神疾病疗效的研究中。

另一个传统的评估工具, 是临床总体印象量表(CGI), 反映了有经验的对精神分裂症症状表现非常熟悉的评估者对患者总体临床状态的印象。另外, 在一些临床研究中, 还使用了阴性症状量表(SANS)和蒙哥马利抑郁量表(MADRS)。

在这项52-周的安慰剂对照维持治疗研究中(N=294), 齐拉西酮剂量20、40和80mg, 每日两次, 预防疾病的复发的效果明显优于安慰剂治疗, BPRS总分和精神症状因子分、CGI、PANSS总分和阴性症状分量表分以及由于社会功能的总体印象量表评分, 都明显优于安慰剂。齐拉西酮和安慰剂治疗由于不良事件而停药的比例分别是7-10%, 安慰剂组为15%。

两个多中心、安慰剂对照研究中, 评价了齐拉西酮治疗急性精神分裂症患者, 伴有临床意义的抑郁症状(MADRS  $\geq 14$ ), 经齐拉西酮治疗后抑郁症状明显改善, 一项研究中, 齐拉西酮剂量为60mg, 每日两次; 另一项研究中, 齐拉西酮剂量为80mg, 每日两次; MADRS评分与安慰剂组比较, 疗效差异具有统计学显著性( $p < 0.05$ )。

### 【药理毒理】

#### 药理作用

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<sub>2</sub>和5HT<sub>2</sub>受体的拮抗作用来发挥的。

体外研究显示, 齐拉西酮对多巴胺D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>、5-羟色胺5HT<sub>2A</sub>、5HT<sub>2C</sub>、5HT<sub>1A</sub>、5HT<sub>1D</sub>、 $\alpha_1$ -肾上腺素能受体具有较高的亲和力, 对组胺H<sub>1</sub>受体具有中等亲和力, 对包括M胆碱能受体在内的其他受体/结合位点未见亲和力。齐拉西酮对D<sub>2</sub>、5HT<sub>2A</sub>、5HT<sub>1D</sub>受体具有拮抗作用, 对5HT<sub>1A</sub>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。

齐拉西酮除对多巴胺及5HT<sub>2</sub>受体有拮抗作用外, 对其他受体有相似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<sub>1</sub>受体的拮抗作用可能是齐拉西酮产生嗜睡的原因, 对 $\alpha_1$ -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。齐拉西酮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。

##### 生殖毒性

在两个生育力和早期胚胎发育毒性试验中, SD大鼠经口给予齐拉西酮10~160mg/kg/天(以mg/m<sup>2</sup>计, 相当于人口服200mg/天剂量的0.5~8倍)时可见交配时间延长, 在剂量为160mg/kg/天时生育力降低, 在剂量为40mg/kg/天时对生育力无影响。雄性大鼠在剂量为160mg/kg/天时与未给药雌性大鼠交配,

未见生育力降低，因此齐拉西酮似乎仅对雌性大鼠的生育力有影响。在一项雄性大鼠6个月试验中，经口给药剂量为200mg/kg（以mg/m<sup>2</sup>计，相当于人口服200mg/天剂量的10倍），未见对睾丸的影响。

大鼠于器官发生期或整个妊娠期间经口给予齐拉西酮10~160mg/kg/天，可见胎仔体重降低、骨骼骨化延迟，但未见致畸性，剂量为40和160mg/kg时可见母体毒性；对发育的无影响剂量为5mg/kg/天。在免于器官发生期经口给予齐拉西酮，30mg/kg/天剂量时（以mg/m<sup>2</sup>计，相当于人口服200mg/天剂量的3倍）可见胎仔结构畸形（室间隔缺损和其他心血管畸形、肾脏改变）发生率增加，尚无证据表明这些发育影响继发于母体毒性；对发育的无影响剂量为10mg/kg/天。

大鼠在妊娠期和哺乳期经口给予齐拉西酮10mg/kg/天（以mg/m<sup>2</sup>计，相当于人口服200mg/天剂量的0.5倍）或更高剂量，死产数增加，出生后4天存活率降低；剂量为5mg/kg/天（以mg/m<sup>2</sup>计，相当于人口服200mg/天剂量的0.2倍）或更高剂量时，可见子代发育延迟（幼仔体重降低、睁眼延迟）和神经行为功能受损（翻正反射）；对这些影响未确定无影响剂量。

### 致癌性

Long Evans大鼠和CD-1小鼠连续24个月掺食法分别给予齐拉西酮2、6、12mg/kg/天（大鼠）、50、100、200mg/kg/天（小鼠）（以mg/m<sup>2</sup>计，分别相当于人口服200mg/天剂量的0.1~0.6倍和1~5倍）。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，所有剂量下可见垂体腺瘤和垂体癌、乳腺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出现增生性变化，认为是催乳素介导的。小鼠连续1个月掺食法给予齐拉西酮100、200 mg/kg/天，可见雌性小鼠血清催乳素水平升高，雄性小鼠无影响。大鼠连续5周掺食法给予致癌性试验所用剂量的齐拉西酮，未见催乳素改变。啮齿类动物中催乳素介导的内分泌肿瘤与人类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%，齐拉西酮的平均表观分布容积为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<sub>1/2</sub>）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、生成四种主要的循环代谢产物：苯并异噻唑(BITP)亚砷、BITP-砷、齐拉西酮亚砷和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。不需要调整剂量。

**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，肝损伤会导致齐拉西酮AUC增加。对13例Childs-Pugh A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-Pugh A型和B型受试者与相匹配的对照者（n=14）比较，AUC<sub>0-12</sub>分别增加13%和34%。肝损伤患者的半衰期为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。在严重肝功能损伤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】**

30°C以下室温保存。

**【包装】**

铝/铝泡眼；10粒/盒。

**【有效期】**

48个月。

**【执行标准】**

进口药品注册标准 JX20190158。

**【批准文号】**

进口药品注册证号：

(1) 20mg: H20160410

(2) 40mg: H20160411

**【上市许可持有人】**

名称：Pfizer OFG Germany GmbH

注册地址：Linkstrasse 1010785 Berlin, Federal Republic of Germany

**【生产企业】**

企业名称：Pfizer Ireland Pharmaceuticals

生产地址：Little Connell, Newbridge, Co. Kildare, Ireland

**【包装企业】**

企业名称：Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

包装地址：Betriebsstätte Freiburg, Mooswaldallee 179090 Freiburg, Federal Republic of Germany

**【境内联系人】**

名称：晖致医药有限公司

注册地址：上海市静安区新闻路 669 号 46 层（名义楼层）

产品咨询热线：400 910 8830

网址：<http://www.viatris.cn>