

宁晴达®

注射用甲磺酸齐拉西酮说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警示语

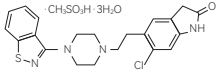
患有痴呆相关精神病的老年患者使用抗精神病药物治疗时，有死亡率增加的风险。在此类患者完成的17个安慰剂对照试验（总疗程约为10周）中，非典型抗精神病药物导致死亡的风险是安慰剂的1.6~1.7倍。在一项典型的10周对照临床研究中，药物治疗组的死亡率为4.5%，安慰剂对照组为2.6%。虽然死亡原因各异，但是大多数死于心血管病（如心力衰竭、猝死）或感染（如肺炎）。观察性研究提示：与非典型抗精神病药物相似，传统抗精神病药物也可能增加死亡率。目前尚不清楚这些观察性研究中死亡率的增加在多大程度上是由抗精神病药物所致还是患者的某些特征所致。本品（注射用甲磺酸齐拉西酮）未被批准用于治疗痴呆相关的精神病（详见【警告】）。

【药品名称】

通用名称：注射用甲磺酸齐拉西酮
英文名称：Ziprasidone Mesilate for Injection
汉语拼音：Zhushuyong Jiahuangsuan Qilaxitong

【成份】

本品主要成份为甲磺酸齐拉西酮三水合物。
化学名称：5-[2-[4-(1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌嗪基]乙基]-6-氟-1,3-二氢-2(1H)-咪唑-2-酮甲磺酸盐三水合物
化学结构式：



分子式：C₁₉H₁₆ClN₂O₂·CH₃SO₃H·3H₂O
分子量：563.09

辅料：磺丁基倍他环糊精钠

【性状】本品为白色或类白色冻干块状物或粉末。本品按照说明书配制后为每1ml溶液中含有20mg齐拉西酮的澄清溶液（总体积1.5ml）

【适应症】

本品适用于治疗精神分裂症或患者急性激越症状。

【规格】

每瓶含30mg（按齐拉西酮计），441mg（磺丁基倍他环糊精钠）。临床应用时为20mg/ml（按齐拉西酮计）。

【用法用量】

本品仅用于肌肉注射给药，不应静脉给药。
用剂量
推荐剂量为每日10~20mg，根据耐受最高剂量可达40mg。每隔2小时可注射10mg；每隔4小时可注射20mg。最高剂量可达每日40mg。目前尚无连续注射齐拉西酮超过3天的研究。
如需长期治疗，应尽快改用口服齐拉西酮胶囊。
对于尚无口服齐拉西酮胶囊的精神分裂症患者同时使用齐拉西酮肌肉注射剂安全性的经验。因此，不建议联合给药治疗。

用法和用药前准备

在给药前需将单剂量瓶中（30mg）的药物加入本品所附的1.2ml灭菌注射用水进行配制，用力振荡直至药物完全溶解，总体积应为1.5ml。配制后每ml溶液中含有20mg齐拉西酮。如果给药剂量为10mg，则抽取0.5ml的配制溶液；如果给药剂量为20mg，则抽取1.0ml的配制溶液。未用的配制溶液应丢弃。
因为本品中不含防腐剂和抑菌剂，因此在配制溶液时必须采用无菌操作。
本品禁止与其他药品或灭菌注射用水以外的其他溶液混合。在给患者前目视检查有无颗粒物或变色。
特殊人群用药
尚未在老年患者、肝脏或肾脏损伤患者中对本品注射剂进行系统性评估。由于肾脏清除剂需要通过肾脏清除，因此，肾功能损伤的患者应慎用本品。无需根据性别或种族调整用药剂量。（见【临床试验】）。

【不良反应】

表1为来自于辉瑞全球说明书最新核心技术文件CDS（Core Data Sheet）14.0中的有关不良反应说明。

表1：不良反应列表（来自CDS）

系统器官分类	很常见 ≥1/10	常见 ≥1/100 to <1/10	偶见 ≥1/1,000 to < 1/100	罕见 ≥1/10,000 to < 1/1,000	非常罕见 <1/10,000	未知（无法根据现有 数据估计）
免疫系统异常						超敏反应*
代谢和营养异常			食欲下降			
精神异常		激越、失眠	精神异常,躁狂*			轻躁狂*
神经系统异常		肌张力障碍*, 静坐不能,头晕, 锥体外系疾病,头 痛,震颤,嗜睡	晕厥*, 运动障碍	齿轮样强直		5-羟色胺综合征**, 神经阻滞剂毒性综合 征*,面神经麻痹*, 迟发性运动障碍*
耳及迷路异常		心动过速*	心动过缓			眩晕
心脏异常						尖端扭转型室性心动 过速**
血管异常		高血压	低血压*, 体位性低血压*	潮热		静脉栓塞**
呼吸、胸及 纵隔异常				喉痉挛		
胃肠道异常		呕吐*, 恶心, 口干, 便秘	腹泻	吞咽困难*		舌肿胀*
皮肤和皮下 组织异常			皮疹*, 多汗			血管神经性水肿*
肾脏和泌尿 系统异常				排尿困难		尿失禁*, 遗尿*
生殖系统及 乳房异常				阴茎异常勃起*		溢乳*
全身性及给药 部位异常		乏力, 注射部位疼痛, 疲乏				

*出现在上市后应用中

a.单独服用或与5-羟色胺类药物合用

b.参见【警告】

下表2不良反应来自欧盟最新批准说明书（SPC，2013年12月），包含在III期试验中与齐拉西酮有“可能”、“很可能”或“未知”关系的不良事件。最常见的反应是恶心、镇静作用、头晕、注射部位疼痛、头痛和嗜睡。

下列列出的不良反应也可能与潜在疾病和/或同时服用的药物有关。

表2：不良反应列表（来自SPC）

系统器官分类	很常见 ≥1/10	常见 ≥1/100且 <1/10	不常见 ≥1/1,000且 <1/100	罕见 ≥1/10,000 且<1/1,000	频率未知（无法从已知数据推断）
免疫系统异常					速发严重过敏反应*、超敏反应
代谢和营养障碍			食欲下降		
精神疾病		激越、失眠	躁狂、精神病症 障碍、反社会行 为、抽搐		轻躁狂
神经系统疾病		肌张力障碍、 锥体外系疾病、 静坐不能、 震颤、 嗜睡、 头痛、 头晕、镇静	晕厥、运动障 碍、帕金森病、 齿轮样强直、构 音障碍、运动障 碍、体位性头晕		神经阻滞剂毒性综合 征、5-羟色胺综合 症、面部下垂、迟 发性运动障碍
耳和迷路疾病			眩晕		
心脏疾病		心动过速	心动过缓		尖端扭转型室性心动 过速
血管疾病		高血压、 低血压	体位性低血 压、潮红		静脉栓塞
呼吸系统、 胸腔和纵隔疾病			喉痉挛		
胃肠道疾病		呕吐、恶心、 便秘、口干	腹泻、松软便	吞咽困难	
皮肤和皮下组 织疾病			多汗、皮疹		伴嗜酸性粒细胞增多及全身症状 的药物反应（DRESS）、血管 性水肿
肌肉骨骼和结 缔组织疾病			肌强直		
肾脏和泌尿系 统疾病				排尿困难、 尿失禁	遗尿
妊娠期、产褥 期和产褥期状 态					新生儿停药综合征
生殖系统及 乳房疾病				阴茎异常勃起	溢乳
全身性疾病及 给药部位各种 反应		乏力、注射部 位疼痛、注射 部位烧灼感、 疲乏	停药综合征、流 感样疾病、注射 部位不适、注射 部位易受刺激		
检查			血压下降、 肝酶升高		

针对肌肉注射齐拉西酮的固定剂量临床试验中，报告的最常见心血管不良事件为：头晕（10mg-11%、20mg-12%）、心动过速（10mg-4%、20mg-4%）和体位性头晕（10mg-2%、20mg-2%）、体位性低血压（20mg-5%）和低血压（10mg-2%）。

在针对肌肉注射齐拉西酮的上市前固定剂量临床试验中，在接受10mg的患者中有2%出现血压上升和高血压，在接受20mg的患者中有2%出现高血压。

临床试验的经验

短期齐拉西酮肌肉注射剂试验中，齐拉西酮≥1%的不良不良反应发生率
表列出了急性期应用齐拉西酮肌肉注射剂后出现的且发生率≥1%的不良不良反应。

在这些研究中，应用齐拉西酮后不良不良反应的发生率≈5%，并且较高剂量齐拉西酮组不良不良反应发生率至少是最低剂量组的两倍的不良不良反应发生率（13%）、恶心（12%）和嗜睡（20%）。

表3：短期固定剂量试验中用药后出现的不良不良反应发生率

身体系统 不良反应	报告不良反应的患者百分比 (%)		
	齐拉西酮2mg (N=92)	齐拉西酮10mg (N=63)	齐拉西酮20mg (N=41)
全身			
头痛	3	13	5
注射部位疼痛	9	8	7
乏力	2	0	0
腹痛	0	2	0
流感样综合征	1	0	0
背痛	1	0	0
心血管			
体位性低血压	0	0	5
高血压	2	0	0
心动过缓	0	0	2
血管扩张	1	0	0
消化系统			
恶心	4	8	12
直肠出血	0	0	2
腹泻	3	3	0
呕吐	0	3	0
消化不良	1	3	2
厌食	0	2	0
便秘	0	0	2
牙齿不适	1	0	0
口干	1	0	0
神经系统			
头晕	3	3	10
焦虑	2	0	0
失眠	3	0	0
嗜睡	8	8	20
静坐不能	0	2	0
激越	2	2	0
锥体外系综合征	2	0	0
肌张力增高	1	0	0
齿轮样强直	0	0	0
感觉异常	0	2	0
人格障碍	0	2	0
精神症状	1	0	0
言语障碍	0	2	0
呼吸系统			
鼻炎	1	0	0
皮肤及附属器			
疥病	0	0	0
出汗	0	2	2
泌尿生殖系统			
痛经	0	2	0
阴茎异常勃起	1	0	0

上市后经验

下列不良反应是齐拉西酮上市后应用中报告的。由于这些不良反应来自人群规模不确定的自发报告，因此难以可靠地估计这些不良反应的发生率以及与药物暴露量之间的因果关系。

以下列出了上市后报告的不良事件（包括罕见不良反应），但不包括上述说明书中已列出的部分：心脏异常：心动过速、尖端扭转型室性心动过速（多态性室速的情况下）（见【警告】）；消化系统异常：舌肿胀、生殖系统及乳房异常：溢乳、阴茎异常勃起、神经系统异常：面部下垂、神经阻滞剂毒性综合征、5-羟色胺综合征（单独或与5-羟色胺类药物合用）、迟发性运动障碍、精神异常：失眠、腿/足肿胀；皮肤及皮下组织异常：过敏反应（如过敏性皮炎、血管神经性水肿、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、尿失禁；血管疾病：体位性低血压、晕厥、静脉血栓栓塞（VTE）（参见【警告】）。

【禁忌】

1.QT间期延长

齐拉西酮剂量依赖性延长QT间期，并且已知其他一些延长QT间期的药物与致死性心律失常有关，因此具有下列情况的患者禁用本品。

- 具有QT间期延长病史的患者（包括先天性QT间期综合征）
- 近期出现急性心肌梗死的患者
- 先天性心动过缓的患者

除未对齐拉西酮与其他延长QT间期药物之间的相互作用进行药代动力学/药效学研究，不能排除齐拉西酮与其他延长QT间期药物产生相加作用的可能性。因此，本品不应与下列药物合用：

- 多非利特、索他洛尔、奎尼丁、其他Ia和Ic类抗心律失常药、美索达胺、硫利达胺、氟丙酮、氟哌利多、匹莫齐特、西帕沙星、加替沙星、莫西沙星、喹诺酮类、甲氧苄啶、磺胺嘧啶、三氧化二砷、左氧氟沙星、甲磺酸多拉司琼、普罗布罗和托克莫司、舍纳胺或西沙必利。

*其他在药理学方面有延长QT间期作用的药物，或在处方信息中禁忌用于QTc间期延长患者的药物，以及有黑框警告慎用用于QTc间期延长患者的药物（见【警告】）。

2.超敏反应

对本品过敏者禁用。

【注意事项】

1.合并其他疾病

齐拉西酮用于治疗伴某些其他全身性疾病的临床证据十分有限。在近期出现心肌梗死或不稳定性心脏病患者中尚未评估或使用齐拉西酮。在上市前临床研究中排除了具有上述诊断的患者。接受齐拉西酮治疗时有发生QTc延长和体位性低血压的风险，因此心脏病患者应慎用齐拉西酮。

2.实验室检查

有明显电解质紊乱风险的患者应用齐拉西酮时，应对血清钾和血清镁水平进行监测。低钾/低镁血症的患者在治疗前应补充电解质。在接受齐拉西酮治疗期间开始服用利尿剂的患者，应定期检查血清钾和血清镁。如果发现患者出现了持续性QTc > 500ms，停用齐拉西酮。

警告

1.与痴呆有关的老年精神病患者死亡率增加
与痴呆有关的老年精神病患者服用抗精神病药物后死亡率有增加的风险。本品齐拉西酮未被批准用于治疗痴呆相关的精神病（见【警示语】）。

上市后死亡报告

与其他肌肉注射用抗精神病药物一样，使用本品出现死亡病例（通常为存在多重混淆风险因素的患者）亦有报告。虽然因果关系尚未确定，但使用本品时应谨慎。

2.QT间期延长和猝死的风险

在口服型的上市前临床试验数据库中，3266例接受齐拉西酮治疗的患者中3位（0.1%）发生过500msec的QTc间期延长，而538例接受安慰剂对照的患者中1位发生（0.2%）。接受齐拉西酮治疗的541位患者中1位（0.18%）发生QTc间期延长（≥500msec）。

如果医生从现有的治疗手段中为患者选择药物时，应考虑到本品齐拉西酮与其他一些抗精神病药物相比有较弱的延长QTc间期的作用。这可能使某些病例首先试用其他药物进行治疗（详见【禁忌】）。QTc间期延长与一些被认为可引起尖端扭转型心律失常（一种具有潜在致死风险的多形态的室性心动过速）和猝死的药物相关，目前尚不清楚本品齐拉西酮是否会导致尖端扭转型室性心动过速或猝死。

本品不与其他已知能延长QTc间期的药物合用（见【禁忌】和【药物相互作用】）。此外，临床医生应注意禁用其他已观察到能延长QTc间期的药物。这些药物不应与本品合用。患有先天性QT间期综合征和具有心律失常病史的患者禁用齐拉西酮（见【禁忌】）。

一项在患病志愿者中进行的齐拉西酮与某些其他抗精神病药物对QT/QTc的影响，研究第一阶段，单独给药后，当各药物达到最大血液浓度时采集受试者心电图（ECG）数据。研究第二阶段，与CYP4503A4酶的抑制剂阿拉西酮合用，当各药物达到最大血液浓度时采集ECG数据。

研究第一阶段，通过对心电图的校正去除心率对QT间期的影响，计算服用每种药物后QTc校正值的平均变化。齐拉西酮对QTc的影响比其他四种对照药物（利培酮、奥氮平、喹硫平或氟哌啶醇）长约9-14ms，但是比甲硫砒喹长约14ms。

研究第二阶段，齐拉西酮对QTc长度的影响没有因代谢抑制剂（酮康唑200mg 每日两次）的存在而增加。

安慰剂对照试验中，口服齐拉西酮最大推荐剂量每日160mg时，较安慰剂延长QTc间期约10ms。口服齐拉西酮的临床试验中，QTc间期超过了临床阈值（500ms）的患者比例。在齐拉西酮肌肉注射剂和安慰剂组分别为0.06%（2/298例）和0.23%（1/440例）。在齐拉西酮组，没有病例显示齐拉西酮与QTc延长相关。一例患者有QTc延长史，停药时QTc为489ms，在接受齐拉西酮治疗期间QTc为503ms。另一例患者在齐拉西酮治疗结束时QTc为391ms，在换用甲硫砒喹后，出现QTc516和593ms。

一些延长QT/QTc间期的药物被认为与尖端扭转型室性心动过速的发生及不明原因的猝死有关。QT/QTc间期延长与尖端扭转型室性心动过速的关系在QT/QTc间期延长幅度较大时（延长幅度超过20ms或更多）比较明确。但是QT/QTc间期延长幅度较小时，也可能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加其发生的风险。尽管在上市前临床研究中，患者服用齐拉西酮尚未出现尖端扭转型室性心动过速，但风险虽小，尚不能排除其潜在的风险。罕见于上市后尖端扭转型室性心动过速的报告（多重混淆因素并存的情况下）（见【不良反应】）。

一项在患病志愿者中进行的与氟哌啶醇肌肉注射剂对比的研究评估了齐拉西酮肌肉注射剂对QT/QTc的影响。研究中，间隔4小时两次注射齐拉西酮（第一次20mg，第二次30mg）或氟哌啶醇（第一次7.5mg，第二次10mg），达到最大血液浓度时采集ECG。值得注意的是，肌肉注射30mg的齐拉西酮比推荐的剂量高出50%。校正心电图去除心率对QT间期的影响，计算患者QTc校正值的平均变化。注射齐拉西酮后，患者QTc校正值的平均增加量分别为4.6ms和12.8ms。注射氟哌啶醇后，患者QTc校正值的平均增加量分别为6.0ms和14.7ms。本研究，没有患者的QTc间期超过500ms。

与其他抗精神病药物和安慰剂一样，推荐剂量的齐拉西酮也曾出现过不明原因猝死的报告。上市前经验显示，与其他抗精神病药物或安慰剂相比，齐拉西酮没有增加死亡的风险，但上市前患者暴露的程度有限，特别是应用活性对照药物和安慰剂的患者有限。尽管如此，与一些抗精神病药物相比，齐拉西酮较弱的延长QTc间期，齐拉西酮发生猝死风险的概率可能高于上市的其他抗精神病药物。这种可能性在选择治疗药物时应予以考虑。

在某些情况下，使用能够延长QT/QTc间期的药物可能增加尖端扭转型室性心动过速和/或猝死的风险。这些情况包括：（1）心动过缓；（2）低钾血症或低镁血症；（3）合用其他能够延长QTc间期的药物；（4）先天性QT间期延长。

如果患者有明显电解质紊乱的风险，特别是低钾血症患者，建议在考虑应用齐拉西酮治疗时测定血清钾和血清镁的水平。低钾血症（和/或低镁血症）可能增加QTc间期和心律失常的风险。低钾血症可由利尿剂、腹泻或其他原因引起。低钾血症和/或低镁血症的患者在继续进行治疗前应补充电解质。齐拉西酮治疗期间服用利尿剂的患者，应定期监测血清电解质。齐拉西酮治疗期间应进行前瞻性心电图监测，但目前尚不清楚心电图异常是否发现此类患者。有严重心血管疾病病史的患者，如QTc间期延长、近期出现过急性心肌梗死、先天性心律失常或有心律失常的患者，应禁用齐拉西酮治疗。如果发现患者出现持续性QTc > 500ms，停用齐拉西酮。

应用齐拉西酮后出现提示有尖端扭转型室性心动过速发生的症状（如头晕、心悸、晕厥等）的患者，医生应该对患者作进一步评估（如，应用Holter监测）。

3.静脉血栓栓塞

已有与抗精神病药物有关的静脉血栓栓塞（VTE）病例报告。由于接受抗精神病药物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的同时过程中，应确定所有可能的VTE危险因素。

4.神经阻滞剂毒性综合征（NMS）

神经阻滞剂毒性综合征（NMS）是一种危及生命的综合征，其特征包括：高热、肌强直、精神症状和植物神经系统功能紊乱（如：脉律不规则和血压不稳、心动过速、出汗和心率失常），其他体征包括：肌酸磷酸肌酶升高、肌红蛋白尿（横纹肌溶解）和急性肾功能衰竭。

这类患者的特征性评估很复杂。为明确诊断，重要的是排除那些严重躯体疾病（例如肺炎、全身感染等）和非代谢性或治疗不充分的心律失常（EPS）的病例。鉴别诊断时应重点排除：药物的中枢抗胆碱能毒性、中暑、药物热和度性中毒或神经性（CNS）病变。

NMS的处理包括：（1）一旦发生应立即停止抗精神病药物以及任何其他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，应当采取特定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。

