

达蓓宁[®]

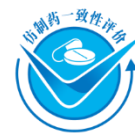
核准日期：2021年06月08日

修改日期：2021年07月08日

2021年08月16日

2023年03月01日

2024年06月11日



盐酸鲁拉西酮片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警示语

增加患有痴呆相关性精神病的老年患者的死亡率

与安慰剂相比，使用非典型抗精神病药治疗患有痴呆相关性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。鲁拉西酮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：盐酸鲁拉西酮片

英文名称：Lurasidone Hydrochloride Tablets

汉语拼音：Yansuan Lulaxitong Pian

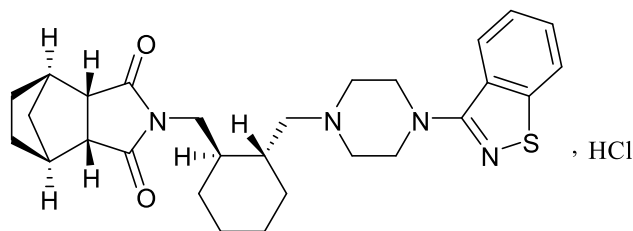
【成份】

本品主要成份为盐酸鲁拉西酮。

化学名称：

(3aR,4S,7R,7aS)-2-[(1R,2R)-2-[4-(1,2-苯并异噻唑-3-基)哌嗪-1-基甲基]环己基甲基]六氢-4,7-亚甲基-2H-异吲哚-1,3-二酮盐酸盐

化学结构式：



分子式: $C_{28}H_{36}N_4O_2S \cdot HCl$

分子量: 529.14

【性状】

本品为薄膜衣片，去除包衣后显白色或类白色。

【适应症】

精神分裂症。

【规格】

按 $C_{28}H_{36}N_4O_2S \cdot HCl$ 计 (1) 20mg (2) 40 mg

【用法用量】

一般成人的初始剂量为每次 40 mg，每日一次，初始剂量不需要进行滴定。根据症状可增加到每次 80mg，每日一次。本品应与食物（至少 350 千卡）同服。

本品在中国成人精神分裂症患者中开展的随机对照临床试验仅验证了最高剂量 80mg/日的安全有效性，尚缺乏中国患者应用本品超过 80mg/日剂量的安全有效性证据。

尚未在对照研究中明确鲁拉西酮超过 6 周的长期治疗有效性。因此，医生在选择使用鲁拉西酮进行较长时间治疗时，应定期对药物在患者中的长期有效性进行再评价。

中度（肌酐清除率：30-<50 mL/min）和重度（肌酐清除率：<30 mL/min）肾损害患者的初始剂量推荐为 20mg/日。最大剂量为每次 80 mg，每日一次。

中度（Child-Pugh 评分=7-9）和重度（Child-Pugh 评分=10-15）肝损伤患者的初始剂量推荐为 20mg/日。中度肝损伤患者的最大剂

量为每次 80 mg，每日一次，重度肝损伤患者为每次 40 mg，每日一次。

与 CYP3A4 中效抑制剂(如地尔硫草)合用时，初始剂量应减半。最大剂量为每次 80 mg，每日一次。

由于葡萄柚和葡萄柚汁可能会抑制 CYP3A4 而改变鲁拉西酮的浓度，服用鲁拉西酮的患者应避免食用葡萄柚和葡萄柚汁。

与 CYP3A4 中效诱导剂合用时，可能有必要在与 CYP3A4 诱导剂治疗一段时间（7 天或更长）后增加鲁拉西酮剂量。

【不良反应】

以下内容来自本品美国说明书中【不良反应】信息，尚缺乏中国患者应用本品超过 80mg/日剂量的安全有效性证据。

鲁拉西酮（20-160mg/日）治疗精神分裂症的短期、安慰剂对照的上市前研究（n=1508）发现下述不良反应：

常见的不良反应（发生率≥5%且至少是安慰剂组的两倍）：嗜睡、静坐不能、锥体外系症状和恶心。

导致治疗中止的不良反应：总计 9.5%（143/1508）的鲁拉西酮组患者和 9.3%（66/708）的安慰剂组患者由于不良反应而停药。鲁拉西酮组中没有观察到导致治疗中止的、发生率至少为 2%且至少为安慰剂组两倍的不良反应。

接受鲁拉西酮治疗的患者中发生率≥2%的不良反应：在急性治疗期间（精神分裂症患者接受治疗最长至 6 周）发生的与鲁拉西酮用药相关的不良反应（发生率（取到最接近的整数百分比）≥2%，且鲁拉西酮组的发生率高于安慰剂组）如下表所示。

身体系统或器官分类	安慰剂 (N=708) (%)	鲁拉西酮					合计 (N=1508) (%)
		20 mg/日 (N=71) (%)	40 mg/日 (N=487) (%)	80 mg/日 (N=538) (%)	120 mg/日 (N=291) (%)	160 mg/日 (N=121) (%)	
胃肠系统疾病							
恶心	5	11	10	9	13	7	10
呕吐	6	7	6	9	9	7	8
消化不良	5	11	6	5	8	6	6
唾液分泌过多	<1	1	1	2	4	2	2
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病							
背痛	2	0	4	3	4	0	3

各类神经系统疾病							
嗜睡*	7	15	16	15	26	8	17
静坐不能	3	6	11	12	22	7	13
锥体外系症状**	6	6	11	12	22	13	14
头晕	2	6	4	4	5	6	4
精神病类							
失眠	8	8	10	11	9	7	10
激动	4	10	7	3	6	5	5
焦虑	4	3	6	4	7	3	5
躁动	1	1	3	1	3	2	2

备注：数字取到最接近的整数百分比

*嗜睡包括的不良反应：睡眠过度、嗜睡症、镇静和嗜睡。

**锥体外系症状包括的不良反应：运动徐缓、齿轮状强直、垂涎、肌张力障碍、锥体外系疾病、运动功能减退、肌肉强直、动眼神经危象、下颌肌张力障碍、帕金森综合征、精神运动性阻滞、舌痉挛、斜颈、震颤和牙关紧闭。

剂量有关的不良反应

静坐不能和锥体外系症状与剂量有关。静坐不能的发生率随着剂量的增加（至 120mg/日）而增加（鲁拉西酮 20 mg 时为 5.6%，40 mg 为 10.7%，80 mg 为 12.3%，120 mg 为 22.0%）。服用 160 mg/日的患者静坐不能的发生率为 7.4%(9/121)。安慰剂组静坐不能发生率为 3.0%。锥体外系症状的发生率随剂量的增加（至 120mg/日）而增加（鲁拉西酮 20 mg 为 5.6%，40 mg 为 11.5%，80 mg 为 11.9%，120 mg 为 22.0%）。

锥体外系症状

在短期、安慰剂对照的精神分裂症研究中，鲁拉西酮组锥体外系症状（EPS）相关事件（不包括静坐不能和躁动）的发生率为 13.5%，安慰剂组为 5.8%。鲁拉西酮组静坐不能的发生率为 12.9%，安慰剂组为 3.0%。不同剂量的 EPS 发生率如下表所示。

不良事件	安慰剂 (N=708) (%)	鲁拉西酮				
		20 mg/日 (N=71) (%)	40 mg/日 (N=487) (%)	80 mg/日 (N=538) (%)	120 mg/日 (N=291) (%)	160 mg/日 (N=121) (%)
所有 EPS 事件	9	10	21	23	39	20
所有 EPS 事件，不包括静坐不能/躁动	6	6	11	12	22	13
静坐不能	3	6	11	12	22	7
肌张力障碍*	<1	0	4	5	7	2
帕金森综合征**	5	6	9	8	17	11
躁动	1	1	3	1	3	2

备注：数字取到最接近的整数百分比

*肌张力障碍包括的不良反应：肌张力障碍、动眼神经危象、下颌肌张力障碍、舌痉挛、斜

颈和牙关紧闭

****帕金森综合征**包括的不良反应：运动徐缓、齿轮状强直、垂涎、锥体外系疾病、运动功能减退、肌肉强直、帕金森综合征、精神运动性阻滞和震颤。

在短期、安慰剂对照精神分裂症的研究中，客观地收集数据，使用 Simpson-Angus 量表（SAS）评价锥体外系症状（EPS）、Barnes 静坐不能量表（BAS）评价静坐不能和异常不自主运动量表（AIMS）评价运动障碍，结果显示：在 SAS、BAS 和 AIMS 中，除 Barnes 静坐不能量表总体评分（鲁拉西酮，0.1；安慰剂，0.0）外，鲁拉西酮组患者自基线的平均变化与安慰剂组患者相当。根据 BAS（鲁拉西酮，14.4%；安慰剂，7.1%），SAS（鲁拉西酮，5.0%；安慰剂，2.3%），AIMS（鲁拉西酮，7.4%；安慰剂，5.8%），鲁拉西酮治疗的患者中从正常变为不正常的百分比高于安慰剂组。

肌张力障碍

类效应：较为敏感的患者在治疗的最初几天内可能发生肌张力障碍的症状，即肌肉群持续异常收缩。肌张力障碍的症状包括：颈部肌肉痉挛，有时发展至咽喉紧缩感、吞咽困难、呼吸困难和/或舌伸出。虽然这些症状在低剂量下就会发生，但若使用强效及较高剂量的第一代抗精神病药物，其发生频率会更高，症状也会更严重。在男性及较年轻的患者中，发生急性肌张力障碍的风险有升高的现象。

在短期安慰剂对照的精神分裂症临床研究中，鲁拉西酮组肌张力障碍发生率为 4.2%（鲁拉西酮 20 mg 为 0.0%；40 mg 为 3.5%；80 mg 为 4.5%；120 mg 为 6.5%；160 mg 为 2.5%），安慰剂组为 0.8%。7 位受试者（0.5%，7/1508）因为肌张力障碍退出临床试验，其中 4 位接受鲁拉西酮 80 mg/日，3 位接受鲁拉西酮 120 mg/日治疗。

在鲁拉西酮上市前临床研究中观察到的其他不良反应

以下是上市前 2905 例精神分裂症患者接受多剂量（ ≥ 20 mg/日）鲁拉西酮治疗后发生的不良反应列表。所列出的不良反应是那些具有临床意义且可能在药理学或其他因素方面与药物有关的不良反应。表 1 或鲁拉西酮说明书中其他位置所列出的不良反应未包含在内。

根据系统器官分类对这些不良反应进一步分类，并按照发生率递减的顺序列出，发生率定义如下：常见（ $\geq 1/100$ 至 $< 1/10$ ）（在此仅列出未在安慰剂对照研究的列表结果中列出的不良反应）；偶见（ $\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$ ）；罕见（ $\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$ ）。

血液及淋巴系统疾病：**偶见**：贫血

心脏器官疾病：**常见**：心动过速；**偶见**：I 度房室传导阻滞、心绞痛、心动过缓

耳及迷路类疾病：**偶见**：眩晕

眼器官疾病：**常见**：视物模糊

胃肠道疾病：**常见**：腹痛、腹泻；**偶见**：吞咽困难、胃炎

全身性疾病及给药部位各种反应：**罕见**：猝死

各类检查：**常见**：肌酸磷酸激酶升高

代谢及营养类疾病：**常见**：食欲下降

各种肌肉骨骼及结缔组织疾病：**罕见**：横纹肌溶解

各类神经系统疾病：**偶见**：脑血管意外、构音不良

精神病类：**偶见**：做梦异常、惊恐发作、睡眠障碍

肾脏及泌尿系统疾病：**偶见**：排尿困难；**罕见**：肾衰

生殖系统及乳腺疾病：**偶见**：闭经、痛经；**罕见**：乳房增大、乳房疼痛、乳溢、勃起功能障碍

皮肤及皮下组织类疾病：**常见**：皮疹、瘙痒；**罕见**：血管性水肿

血管与淋巴管类疾病：**常见**：高血压

中国临床研究中观察到的不良反应

观察到的发生率最多的不良反应为锥体外系症状（发生率为 14.4%），另外有 5.7% 的患者出现了便秘。其他不良反应与国外临床试验中观察到的不良反应相似。

临床实验室检查值的变化

血清肌酐：在短期的安慰剂对照研究中，鲁拉西酮组血清肌酐较基线水平的平均变化为+0.05 mg/dL，而安慰剂组为+0.02 mg/dL。3.0%（43/1453）的鲁拉西酮组患者和 1.6%（11/681）的安慰剂组患者出现了肌酐从正常到高值的变化。根据每项研究中的中心实验室的定义，高肌酐值的阈值为从>0.79 至>1.3 mg/dL 不等。

实验室参数	安慰剂 (N=708)	鲁拉西酮 20 mg/日 (N=71)	鲁拉西酮 40 mg/日 (N=487)	鲁拉西酮 80 mg/日 (N=538)	鲁拉西酮 120 mg/日 (N=291)	鲁拉西酮 160 mg/日 (N=121)
血清肌酐升高	2%	1%	2%	2%	5%	7%

上市后经验

鲁拉西酮上市后使用中发现下述不良反应。因为这些不良反应是不确定样本量人群的自发报告，因此并不能可靠估计其发生率或建立与药物暴露的因果关系。

超敏反应：荨麻疹、咽喉肿胀、肿舌、呼吸困难和皮疹。

代谢及营养类疾病：低钠血症。

【禁忌】

已知对鲁拉西酮或处方中任何成分过敏者禁用。服用鲁拉西酮后出现血管性水肿（参考

【不良反应】。

鲁拉西酮不应与 CYP3A4 强效抑制剂（如：酮康唑、克拉霉素、利托那韦、伏立康唑、米贝拉地尔等）和强效诱导剂（如：利福平、阿伐麦布、圣约翰草、苯妥英、卡马西平等）合用（参考【药物相互作用】）。

【注意事项】

痴呆相关精神病老年患者死亡率增加：与安慰剂相比，服用抗精神病药物的痴呆相关精神病老年患者的死亡风险增加。未批准鲁拉西酮用于痴呆相关精神病患者的治疗。

脑血管不良反应，包括痴呆相关精神病老年患者的中风：在患有痴呆的老年患者中进行的利培酮、阿立哌唑和奥氮平的安慰剂对照试验中，与接受安慰剂治疗的患者相比，接受阳性药物治疗的患者中包括死亡率在内的脑血管不良反应（脑血管意外和短暂性脑缺血发作）的发生率更高。未批准鲁拉西酮用于痴呆相关精神病患者的治疗。

神经阻滞剂恶性综合征：已有报道服用包括本品在内的抗精神病药物可能发生致死性综合征，即神经阻滞剂恶性综合征（NMS）。NMS 的临床表现包括高热、肌肉强直、精神状态改变以及自主神经不稳定现象。其他的体征可能包括肌酸磷酸激酶升高、肌红蛋白尿（横纹肌溶解）和急性肾脏衰竭。如出现疑似 NMS，立即停用鲁拉西酮并强化对症治疗和监测。

迟发性运动障碍：迟发性运动障碍是在接受抗精神病药治疗的患者中可能会出现的一种表现为不可逆、不自主的运动障碍的综合征。尽管该综合征的发生率在老年人尤其是老年女性中最高，但在抗精神病药治疗初期，无法根据发生率的估计值预测哪些患者可能发生该综合征。尚不清楚各种抗精神病药物在导致迟发性运动障碍的可能性上是否存在差异。发生迟发性运动障碍的风险及该综合征变为不可逆的可能性，会随着治疗持续时间和患者所接受的抗精神病药的总累积剂量的增加而增加。尽管十分罕见，但在较低的剂量下治疗相对较短的时间后，甚至在停止治疗后，仍然会发生该综合征。该综合征在抗精神病药物治疗停止后可能会部分或完全消失。然而，抗精神病药物治疗本身可能会抑制（或部分抑制）综合征的体征和症状，并由此可能会掩盖潜在的疾病过程。症状的抑制对综合征长期病程的影响尚不清楚。基于这些考虑，应以一种最可能将迟发性运动障碍发生率降至最低的方式使用本品。长期的抗精神病药物治疗一般仅应用于患有符合下列条件的慢性疾病的患者：（1）抗精神病药物对该患者有疗效；（2）对该患者来说，不存在或没有合适的，具有同等疗效但可能伤害较小的药物可供选择。对确实需要长期治疗的患者，应当选择能够产生满意的临床效果的最小剂量和最短的治疗持续时间。应当对持续治疗的需求定期重复评价。如果接受本品治疗的患者出现迟发性运动障碍的体征和症状，应当考虑停止药物治疗。然而，某些患者虽然出现该综合征也可能仍需要继续接受本品治疗。

代谢变化：非典型抗精神病药物导致的代谢变化可能会增加心/脑血管风险。这些代谢

变化包括高血糖、血脂异常和体重增加。

- **高血糖和糖尿病：**在接受非典型抗精神病药物治疗的患者中，已有严重高血糖并伴有酮酸中毒或高渗昏迷或死亡的病例报告。精神分裂症患者同时患糖尿病的背景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应用与糖代谢异常之间关系的评价复杂化。基于这些因素，非典型抗精神病药物应用与高血糖相关不良事件之间的关系尚未完全明确。糖尿病确诊患者在开始服用非典型抗精神病药时，应定期监测，防止血糖控制恶化。具有糖尿病危险因素（例如肥胖，糖尿病家族史）且准备开始服用非典型抗精神病药物的患者，应当在开始治疗前和治疗期间定期进行空腹血糖测定。任何服用非典型抗精神病药物的患者均应监测高血糖的症状，包括烦渴、多尿、多食症和无力。在非典型抗精神病药物治疗期间出现高血糖的患者应接受空腹血糖测定。某些情况下，高血糖在非典型抗精神病药物停药后可以消失；然而，一些患者尽管已停用可疑药物，仍需要继续接受抗糖尿病药物的治疗。
- **血脂异常：**在接受非典型抗精神病药物治疗的患者中已观察到血脂的异常变化。
- **体重增加：**在接受非典型抗精神病药物治疗的患者中已观察到体重增加。建议进行体重的临床监测。

高催乳素血症：可见催乳素升高。

白细胞减少症、中性粒细胞减少症和粒细胞缺乏症：在抗精神病药物治疗期间已经有白细胞减少症/中性粒细胞减少症的报告，在该类别的其他药物治疗期间有粒细胞缺乏症（包括死亡病例）的报告。白细胞减少症/中性粒细胞减少症可能的危险因素包括既往白细胞计数（WBC）低，有药物导致的白细胞减少症/中性粒细胞减少症的病史。既往 WBC 低或有药物导致的白细胞减少症/中性粒细胞减少症病史的患者在开始治疗的前几个月，应经常监测全血细胞计数（CBC），在没有其他诱发因素的情况下，一旦发现 WBC 降低，则应停用本品。应仔细监测中性粒细胞减少症患者，以便发现发热或其他感染的症状或体征，如果出现此类症状或体征，应立即给予治疗。重度中性粒细胞减少症（中性粒细胞计数绝对值 $<1000/\text{mm}^3$ ）的患者应停用本品并对 WBC 随访检查，直至恢复正常。

体位性低血压和晕厥：可能发生头晕、心动过速或心动过缓，尤其是在治疗初期和剂量递增过程中。用于下列患者时，这些不良反应风险增加或从低血压衍生并发症的风险增加：脱水、低血容积、接受抗高血压药物治疗、心血管病史（如心脏衰竭、心肌梗死、缺血或传导异常）、脑血管病史以及未接受抗精神病药物治疗。在这些患者中，建议使用较低的初始剂量并逐渐增量，监测体位性生命体征。

跌倒：鲁拉西酮可能引起嗜睡、体位性低血压、运动和感觉不稳定，这些可能导致跌倒，进而导致骨折或其他损伤。当患者患有疾病、某种条件或接受药物治疗时可能加剧这些作用，在开始抗精神病药物治疗以及患者回归到长期抗精神病药物治疗时应完成跌倒风险评估。

癫痫发作：本品应慎用于有癫痫发作病史或癫痫发作阈值降低（例如阿尔茨海默病）的

患者。癫痫发作阈值降低的情况在年龄 ≥ 65 岁的患者中更为常见。

潜在的认知和运动损害：本品可能会损害判断、思维或运动功能。提醒操作危险机器（包括汽车）的患者，直到他们相当确定接受本品治疗不会对他们造成不良影响。在鲁拉西酮的临床研究中，嗜睡包括睡眠过度、嗜睡症、镇静和嗜睡。

体温调节：抗精神病药物被认为具有破坏身体降低核心体温的能力。为将发生下列可能导致核心体温升高状况的患者开具鲁拉西酮处方时建议给予适当的护理。这些状况包括：剧烈运动、暴露在高温下、同时服用抗胆碱能药物或出现脱水。

吞咽困难：服用抗精神病药物会引起食管运动功能障碍和误吸。吸入性肺炎是老年患者发病和死亡的常见原因，尤其在晚期的阿尔茨海默病患者中更是如此。有吸入性肺炎风险的患者中，应慎用鲁拉西酮和其他抗精神病药物。

患有帕金森病或路易体痴呆患者中的神经系统不良反应：已经报道，患有帕金森病或路易体痴呆的患者对抗精神病药物的敏感性增加。敏感性增加的表现：意识模糊、迟钝、伴随频繁跌倒的体位不稳、锥体外系症状，临床特征与神经阻滞剂恶性综合征一致。

自杀：精神疾病患者均具有潜在的自杀企图，因此，应在药物治疗期间对高危患者进行密切观察。使用本品时，处方应从最小剂量开始，并配合良好的患者管理，以降低用药过量的风险。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠最后三个月暴露于抗精神病药物的新生儿分娩后有锥体外系和/或戒断综合征的风险。没有在妊娠女性中开展鲁拉西酮研究。有限的可用数据尚不足以提示先天畸形或流产的药物相关风险。在特定人群中重大先天畸形和流产的预估背景风险尚不可知。所有妊娠女性均有先天畸形、缺失或其他不良后果的背景风险。

胎儿/新生儿不良反应：妊娠最后三个月暴露于抗精神病药物的新生儿中有锥体外系和/或戒断综合征的报告，包括激动、肌张力增高、肌张力减低、震颤、嗜睡、呼吸窘迫和喂养障碍。这些症状的严重程度不同。部分新生儿在数小时或数天内没有专门治疗即可恢复；其他则需要延长住院时间。应对新生儿的锥体外系和/或戒断综合征进行监测并对症状妥善处理。

未开展评价鲁拉西酮在人乳汁中分泌、对母乳喂养婴儿的作用，或在母乳中的作用的哺乳期研究。鲁拉西酮可经大鼠乳汁分泌。母乳喂养的发育以及健康收益应与母亲对鲁拉西酮的临床需要，以及母乳喂养婴儿由鲁拉西酮或潜在的母体条件造成的任何潜在不良影响一并考虑。

【儿童用药】

本品在中国 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】

本品的临床研究并未包含足够数量的年龄≥65岁的患者。在老年精神病患者（65-85岁）中，鲁拉西酮的浓度（20mg/日）与年轻患者相似。尚不能确定是否需要调整剂量。

与安慰剂相比，接受抗精神病药治疗的痴呆相关精神病老年患者发生死亡的风险增加。未批准鲁拉西酮用于痴呆相关精神病患者的治疗。

【药物相互作用】

1. 与鲁拉西酮有重要临床相互作用的药物

表 4：与鲁拉西酮有重要临床相互作用的药物

CYP3A4 强效抑制剂	
临床影响：	与鲁拉西酮单独使用相比，鲁拉西酮与 CYP3A4 强效抑制剂合用会增加鲁拉西酮的暴露。
合用注意：	鲁拉西酮不应与 CYP3A4 强效抑制剂合用
比如：	酮康唑、克拉霉素、利托那韦、伏立康唑、米贝拉地尔
CYP3A4 中效抑制剂	
临床影响：	与鲁拉西酮单独使用相比，鲁拉西酮与 CYP3A4 中效抑制剂合用会增加鲁拉西酮的暴露。
合用注意：	当鲁拉西酮与 CYP3A4 中效抑制剂合用时，剂量应降为初始水平的一半。
比如：	地尔硫草、阿扎那韦、红霉素、氟康唑、维拉帕米
CYP3A4 强效诱导剂	
临床影响：	与鲁拉西酮单独使用相比，鲁拉西酮与 CYP3A4 强效诱导剂合用会减少鲁拉西酮的暴露。
合用注意：	鲁拉西酮不应与 CYP3A4 强效诱导剂合用
比如：	利福平、阿伐麦布、圣约翰草、苯妥英、卡马西平
CYP3A4 中效诱导剂	
临床影响：	与鲁拉西酮单独使用相比，鲁拉西酮与 CYP3A4 中效诱导剂合用会减少鲁拉西酮的暴露。
合用注意：	鲁拉西酮与 CYP3A4 中效诱导剂合用时，有必要增加其剂量
比如：	波生坦、依法韦仑、依曲韦林、莫达非尼、蔡夫西林

2. 与鲁拉西酮没有重要临床相互作用的药物

根据药代动力学研究，鲁拉西酮与锂盐、丙戊酸盐、P-gp 或 CYP3A4 底物合用时，无需调整剂量。

【药物过量】

1. 人类使用经验

在上市前临床研究中，有 1 例患者意外或故意服用了过量（约 560 mg）的本品。该患者痊愈后未出现后遗症。患者额外接受了本品 2 个月的治疗。

2. 过量管理

目前尚没有本品的专用解毒药。管理过量应提供支持性措施，包括密切的医学观察和监测，同时也应考虑多种药物过量的可能。

应立即开始对患者进行心血管方面的监测，包括针对可能出现的心律失常进行持续的心电图监测。如果给予抗心律失常治疗，对于鲁拉西酮急性过量的患者，丙吡胺、普鲁卡因胺和奎尼丁理论上具有增加 QT 延长作用的风险。同样，溴苄胺的 α 阻断作用可能也会与鲁拉西酮的作用相叠加，可能导致不确定的低血压。

应采取适当的措施治疗低血压和循环性虚脱。不应使用肾上腺素和多巴胺，或其他具有 β 激动活性的拟交感神经药，原因是 β 激动可能会在鲁拉西酮诱导的 α 阻断的情况下加重低血压。在发生重度锥体外系症状的情况下，应当给予抗胆碱能药物。

应考虑洗胃（插管法后，如果患者失去知觉）并给予活性炭以及泻药。

过量后可能发生的迟钝、癫痫发作或头颈部肌张力障碍性反应，会带来由呕吐导致误吸的风险。

3. 滥用

尚未在人体中系统地研究鲁拉西酮的滥用或生理依赖性或其诱导耐药能力的可能性。虽然鲁拉西酮的临床研究并未发现任何觅药行为的倾向，但是这些观察结果并不系统，同时也不可能预测一种中枢神经药物上市后，可能为人所误用、用作他途和/或滥用的程度。因此，应对有药物滥用史的患者仔细评估，同时也应当密切观察这些患者是否存在误用或滥用鲁拉西酮的现象（例如耐药的发生、觅药行为、增加剂量）。

【临床试验】

国外临床试验情况：

在国外，针对符合 DSM-IV 精神分裂症诊断标准的成人（平均年龄 38.4 岁，范围 18 至 72 岁）患者，开展了 5 个短期（6 周）、安慰剂对照的研究，证明了鲁拉西酮 40~160 mg/日在治疗精神分裂症中的有效性。2 项研究采用了一个阳性药物对照组（奥氮平或喹硫平缓释）来评价研究的敏感度。

这些研究中使用阳性和阴性症状评价量表（PANSS）、衍生简明精神病评定量表（BPRSd）^注和临床总体印象量表-严重程度（CGI-S）评价精神病的体征和症状等。通过对与安慰剂组及阳性对照组从基线到 6 周结束时各评价量表总分的变化量进行比较来评价鲁拉西酮的有效性。研究结果总结如下：

1. 研究 1：在一项为期 6 周的包含两种固定剂量鲁拉西酮（40 或 120 mg/日）与安慰剂对照试验（N=145）中，两种剂量在终点时的 BPRSd 总分和 CGI-S 均优于安慰剂。
2. 研究 2：在一项为期 6 周的包含一种固定剂量鲁拉西酮（80 mg/日）与安慰剂对照试验（N=180）中，本品在终点时的 BPRSd 总分和 CGI-S 均优于安慰剂。
3. 研究 3：在一项为期 6 周的包含两种固定剂量鲁拉西酮（40 或 120 mg/日）与安慰剂和阳性药（奥氮平）的对照试验（N=473）中，两种剂量和阳性药在终点时的 PANSS 总分和 CGI-S 均优于安慰剂。

4. 研究 4: 在为一项为期 6 周的包含三种固定剂量鲁拉西酮 (40、80 或 120 mg/日) 与安慰剂对照试验 (N=489) 中, 仅 80 mg/日剂量在终点时的 PANSS 总分和 CGI-S 优于安慰剂。
5. 研究 5: 在为一项为期 6 周的包含两种固定剂量鲁拉西酮 (80 或 160 mg/日) 与安慰剂和阳性药 (喹硫平缓释) 的对照试验 (N=482) 中, 两种剂量和阳性药在终点时的 PANSS 总分和 CGI-S 均优于安慰剂。

注: 衍生简明精神病评定量表 (BPRSd), 衍生于 PANSS, 是主要针对精神分裂症阳性症状的多项目评价量表。

表 5: 精神分裂症研究的主要有效性结果 (BPRSd 或 PANSS 评分)				
研究	给药组	主要有效性评价: BPRSd		
		平均基线评分 (SD)	自基线的 LS 平均变化 (SE)	与安慰剂相比的差异 ^a (95%CI)
1	鲁拉西酮 (40 mg/日) *	54.2 (8.8)	-9.4(1.6)	-5.6(-9.8,-1.4)
	鲁拉西酮 (120 mg/日) *	52.7 (7.6)	-11.0(1.6)	-6.7(-11.0,-2.5)
	安慰剂	54.7 (8.1)	-3.8(1.6)	—
2	鲁拉西酮 (80 mg/日) *	55.1 (6.0)	-8.9(1.3)	-4.7(-8.3,-1.1)
	安慰剂	56.1 (6.8)	-4.2(1.4)	—
主要有效性评价: PANSS				
3	鲁拉西酮 (40 mg/日) *	96.6(10.7)	-25.7(2.0)	-9.7(-15.3,-4.1)
	鲁拉西酮 (120 mg/日) *	97.9(11.3)	-23.6(2.1)	-7.5(-13.4,-1.7)
	奥氮平 (15 mg/日) * ^b	96.3(12.2)	-28.7(1.9)	-12.6(-18.2,-7.9)
	安慰剂	95.8(10.8)	-16.0(2.1)	—
4	鲁拉西酮 (40 mg/日) *	96.5(11.5)	-19.2(1.7)	-2.1(-7.0,-2.8)
	鲁拉西酮 (80 mg/日) *	96.0(10.8)	-23.4(1.8)	-6.4(-11.3,-1.5)
	鲁拉西酮 (120 mg/日) *	96.0(9.7)	-20.5(1.8)	-3.5(-8.4,-1.4)
	安慰剂	96.8(11.1)	-17.0(1.8)	—
5	鲁拉西酮 (80 mg/日) *	97.7(9.7)	-22.2(1.8)	-11.9(-16.9,-6.9)
	鲁拉西酮 (160 mg/日) *	97.5(11.8)	-26.5(1.8)	-16.2(-21.2,-11.2)
	喹硫平缓释 (600 mg/日) * ^b	97.7(10.2)	-27.8(1.8)	-17.5(-22.5,-12.4)
	安慰剂	96.6(10.2)	-10.3(1.8)	—

SD: 标准偏差; SE: 标准误差; LS Mean: 最小二乘法均值; CI: 置信区间, 未进行校正的多重比较调整

^a较基线变化最小二乘法均值的组间差异 (药物减安慰剂)。

^b为评价试验敏感度而设置。

*给药组显著优于安慰剂组。

基于年龄 (仅有少数患者的年龄在 65 岁以上)、性别和种族的患者亚组的研究并未发现有任何提示存在有效性方面差异的证据。

ECG 变化:

在一项包含 43 例患有精神分裂症或情感分裂性精神障碍患者的随机、双盲、多剂量、平行研究中, 评价了鲁拉西酮对 QTc 间期的影响, 这些患者接受并完成了鲁拉西酮的治疗,

给药剂量为 120 mg/日、600 mg/日。给药后 2-4 小时，基线校正后 QT 间期 (QTcI) 延长的最大均值(单侧, 95%CI)分别为 120 mg 剂量组 7.5(11.7) ms 和 600 mg 剂量组 4.6(9.5) ms。在本研究中, 未出现明显的剂量(暴露)-反应关系。

在精神分裂症的短期、安慰剂对照研究中, 接受鲁拉西酮或安慰剂治疗的患者没有基线后 QT 延长>500 毫秒的报告。

中国临床试验情况:

在中国, 针对符合 DSM-IV-TR 精神分裂症诊断标准的成人(平均年龄 34.7 岁, 范围 18 至 64 岁)患者, 开展了鲁拉西酮与利培酮对照, 鲁拉西酮的用量为 40mg/日或 80mg/日, 利培酮的用量为 2~6mg/日, 治疗期为 6 周的随机、双盲、双模拟、平行对照、多中心的临床试验。

主要疗效评价指标是与基线相比服药 6 周后 PANSS 总评分的变化, 鲁拉西酮组(N=194)与利培酮组(N=190)的 PANSS 总评分相对于基线都有明显的改善, 且治疗 6 周后两组之间的改善程度没有统计学差异, 验证了鲁拉西酮非劣效于利培酮。

次要疗效指标分析, 包括 CGI-S、应答率、PANSS 阳性症状分量表、PANSS 阴性症状分量表、PANSS 一般精神病理学症状分量表、卡尔加里精神分裂抑郁量表(CDSS)和临床总体印象量表-疾病改善(CGI-I)与主要疗效指标的结果一致。

【药理毒理】

药理作用

鲁拉西酮的作用机制尚未完全明确。但是, 鲁拉西酮对精神分裂症的有效性是通过中枢多巴胺 (D₂) 和 5-羟色胺 (5-HT_{2A}) 受体的联合拮抗作用而介导的。

鲁拉西酮是对多巴胺 D₂受体 (K_i=1 nM) 和 5-羟色胺 (5-HT) 受体 5-HT_{2A} (K_i=0.5 nM) 及 5-HT₇ (K_i=0.5 nM) 具有高亲和力的拮抗剂。与人 α_{2c} 肾上腺素受体 (K_i=11 nM) 具有中度亲和力, 是 5-羟色胺 5-HT_{1A} (K_i=6.4 nM) 受体的部分激动剂, 也是 α_{2A} 肾上腺素受体 (K_i=41 nM) 的拮抗剂。鲁拉西酮对组胺 H₁ 和毒蕈碱 M₁ 受体表现出较小的亲和力, 或者无亲和力 (IC₅₀>1,000 nM)。

毒理研究

遗传毒性:

在体外和体内试验中, 鲁拉西酮未引起染色体突变或畸变。鲁拉西酮剂量高达 2000mg/kg 的 Ames 试验、中国仓鼠肺 (CHL) 细胞染色体畸变试验和小鼠体内骨髓微核试验结果均为阴性(以体表面积计, 相当于人体最大推荐剂量 (MRHD) 160mg/天的 61 倍)。

生殖毒性:

在交配前、交配期间和妊娠的 7 天, 大鼠连续 15 天经口给予鲁拉西酮 1.5、15 和 150mg/kg/天, 发情周期紊乱。以体表面积计, 0.1mg/kg 的无影响剂量约为 MRHD 的 0.006

倍。仅在最高剂量下可见生育力下降，停药 14 天后可恢复。使生育力下降的无影响剂量为 15mg/kg（以体表面积计与 MRHD 相当）。

雄性大鼠在交配前和交配期间连续 64 天经口给予鲁拉西酮高达 150mg/kg/天（以体表面积计约为 MRHD 的 9 倍），未见生育力受到影响。

妊娠大鼠在器官形成期至离乳给予鲁拉西酮剂量达 10mg/kg/天（以体表面积计约为 MRHD 的一半），未见对发育的不良影响。

妊娠大鼠和家兔在器官形成期分别给予鲁拉西酮 25 和 50mg/kg/天（以体表面积计分别为 MRHD 的 1.5 倍和 6 倍），未见致畸作用。

致癌性：

雌性小鼠经口给予鲁拉西酮 30、100、300 或 650 mg/kg/天，恶性乳腺癌和垂体腺瘤的发生率增加。最低剂量产生的暴露量（AUC）约相当于 MRHD 下的暴露量。雄性小鼠经口给予最高剂量（AUC 为 MRHD 下的 14 倍）的鲁拉西酮，未见肿瘤发生率增加。

雌性大鼠经口给予鲁拉西酮 12 和 36 mg/kg/天时，乳腺癌发生率增加；最低剂量 3 mg/kg/天（AUC 为 MRHD 下的 0.4 倍）未见影响。雄性大鼠经口给予最高剂量（AUC 为 MRHD 下的 6 倍）的鲁拉西酮，未见肿瘤发生率增加。

长期接受抗精神病药物的啮齿类动物可观察到由催乳素介导的乳腺和垂体增生和/或肿瘤性改变。啮齿类动物中的这种由催乳素介导的垂体或乳腺肿瘤发生率的增加与人类之间的相关性尚不明确。

【药代动力学】

鲁拉西酮的活性主要来自于原型药物。在 20 mg 至 160 mg 的每日总剂量范围内，鲁拉西酮的药代动力学与剂量呈正比。鲁拉西酮在 7 天内达到稳态浓度。

单次给予 40 mg 鲁拉西酮后，平均消除半衰期（%CV）为 18（7）小时。

吸收和分布：鲁拉西酮被吸收后大约在 1-3 小时后血浆浓度达到峰值。预计给药量的 9-19% 被吸收。给予 40 mg 后，平均表观分布容积（%CV）为 6173（17.2）L。鲁拉西酮与血清蛋白高度（~99%）结合。

在食物影响研究中，当本品与食物同时服用时，平均 C_{max} 和 AUC 分别是空腹状态的 3 倍和 2 倍。当进食量从 350 千卡增加到 1000 千卡时不会影响本品的暴露，并且本品的暴露与食物脂含量无相关性。

在本品的安全性和有效性临床研究中，指导患者在进餐时服用每日剂量的药物。

代谢和排泄：鲁拉西酮主要通过 CYP3A4 进行代谢。主要的生物转化途径包括氧化 N-脱烷基化作用、降苾烷环的羟基化作用和 S-氧化作用。鲁拉西酮代谢为两个活性代谢产物（ID-14283 和 ID-14326）以及两个主要的非活性代谢产物（ID-20219 和 ID-20220）。体外研究结果表明，鲁拉西酮不是 CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP4A11、CYP2B6、

CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 或 CYP2E1 酶的底物。由于鲁拉西酮不是 CYP1A2 的底物，预计吸烟不会影响鲁拉西酮的药代动力学。

在单次给予^[14C]标记的鲁拉西酮后，尿液和粪便中放射能的总排泄量为约 89%，其中约 80%来自粪便，9%来自尿液。

在给予鲁拉西酮 40 mg 后，平均表观清除率 (%CV) 为 3902(18.0) mL/min。

【贮藏】

密封，在 30℃ 以下保存。

【包装】

铝/铝泡罩包装，7 片/板，1 板/盒；7 片/板，4 板/盒。

【有效期】

36 个月。

【执行标准】

YBH06512021

【批准文号】

(1) 20mg: 国药准字 H20213460

(2) 40mg: 国药准字 H20213461

【药品上市许可持有人】

名称：江苏豪森药业集团有限公司

地址：江苏省连云港经济技术开发区

【生产企业】

名称：江苏豪森药业集团有限公司

地址：连云港经济技术开发区庐山路 8 号

邮政编码：222047

客户服务电话：4008285227 周一至周五 9:00-17:00（节假日除外）

网 址：<http://www.hansoh.cn>

602036B03