

核准日期: 2006年11月19日
修改日期: 2014年07月30日 2015年02月10日 2015年12月01日 2017年07月18日 2019年01月30日

富马酸喹硫平片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

警告语

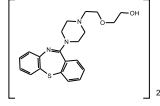
患有痴呆相关精神病的老年患者使用抗精神病药物治疗时,有死亡率增加的风险。在此类患者完成的17个安慰剂对照试验(总患者数为4000)中,非典型抗精神病药物导致死亡的风险是安慰剂的1.6-1.7倍。在一项典型的10周对照临床研究中,药物治疗组的死亡率为4.5%,安慰剂组为2.6%。虽然死亡原因各异,但是大多数死于心血管病(如心梗、猝死)或感染(如肺炎)。观察性研究提示,与非典型抗精神病药物相似,传统抗精神病药物也可能增加死亡率。这些观察性研究中死亡率的增加在多大程度上是由抗精神病药所致还是患者的某些特征所致目前尚不清楚。富马酸喹硫平片未被批准用于治疗痴呆相关的精神病。

【药品名称】

通用名称: 富马酸喹硫平片
汉语拼音: Fumasuan Quisuping Pian
商品名: 百维
英文名: Quetiapine Fumarate Tablets

【成份】

主要组成成份: 富马酸喹硫平
化学名称: 11-[4-[2-(2-乙氧基)乙基-1-哌嗪基]二苯基]b[[1,4]哌嗪杂草富马酸盐 (2:1)
化学结构式:



分子式: (C₂₃H₂₆N₂O₅)₂ · C₄H₂O₄

分子量: 883.08

辅料名称: 聚维酮K30, 磷酸氢钙, 微晶纤维素101, 羧甲基淀粉钠, 乳糖, 硬脂酸镁, 消泡型微孔包衣预混剂

【性状】本品为双凸圆形薄膜状片剂,除去薄膜衣后呈白色至类白色。

【适应症】本品用于治疗精神分裂症和治疗双相情感障碍的躁狂发作。

【规格】0.1g (按C₂₃H₂₆N₂O₅计)

【用法用量】口服,一日2次,饭前或饭后服用。

成人: 1.用于治疗精神分裂症

治疗初期的日总剂量为: 第一日50mg, 第二日100mg, 第三日200mg, 第四日300mg。从第四日以后,将剂量逐渐增加到有效剂量范围,一般为每日300-450mg。可根据患者的临床反应和耐受性将剂量调整为每日150-750mg。

2.用于治疗双相情感障碍的躁狂发作

当用单一一治疗或情绪稳定剂的辅助治疗时,治疗初期的日总剂量为第一日100mg, 第二日200mg, 第三日300mg, 第四日400mg。到第六日可进一步将剂量调至每日800mg, 但每日剂量增加幅度不得超过200mg。可根据患者的临床反应和耐受性将剂量调整为每日200-800mg, 常用有效剂量范围为每日400-800mg。

老年患者:

与其它抗精神病药物一样,本品适用于老年患者,尤其在开始用药时,老年患者的起始剂量应为每日25mg, 随后每日以25-50mg的幅度增至有效剂量,但有效剂量可能较一般年轻者低。

肾脏和肝脏损害患者:

口服喹硫平后的清除率在肾脏和肝脏损害的患者中下降约25%。喹硫平在肝中代谢广泛,因此应慎用有肝损害的患者。对肾脏或肝脏损害的患者,本品的起始剂量应为每日25mg, 随后每日以25-50mg的幅度增至有效剂量。

【不良反应】

喹硫平治疗中最常见药物不良反应(ADR) (≥10%)包括嗜睡、头晕、头痛、口干、戒断(中止治疗)症状、血清甘油三酯水平升高、总胆固醇水平升高(主要是LDL胆固醇)、HDL胆固醇水平下降、体重增加、血红蛋白减少和锥体外系症状。

下表(表1)列出喹硫平治疗时ADR的发生率,该表是根据国际医药科学组织理事会(CIOMS III工作组, 1995)推荐的格式制作。

表1喹硫平治疗相关ADR

按照以下规则对不良事件的发生率进行分类: 十分常见(≥1/10)、常见(≥1/100, <1/10)、偶见(≥1/1000, <1/100)、罕见(≥1/10,000, <1/1,000)、十分罕见(<1/10,000)、尚不确定(根据目前可用的数据无法对事件的发生率进行评估)。

全身分类	十分常见	常见	偶见	罕见	十分罕见	未知
血液与淋巴系统疾病	血红蛋白减少 ^a	白细胞减少症 ^a 中性粒细胞计数减少 ^a 嗜酸性粒细胞增加 ^a	中性粒细胞减少 ^a 血小板减少 ^a 贫血 ^a 血小板计数减少 ^a	粒细胞缺乏症 ^a		
免疫缺陷病			过敏反应(包括皮肤过敏反应)		过敏反应 ^a	
内分泌紊乱		高催乳素血症 ^a 总T ₃ 水平下降 ^a 游离T ₃ 水平下降 ^a 总T ₄ 水平下降 ^a TSH水平升高 ^a	游离T ₃ 水平下降 ^a 甲状腺机能减退 ^a		抗利尿激素分泌失调	
代谢疾病和营养不良	血清甘油三酯水平升高 ^a 总胆固醇升高 ^a (主要为LDL胆固醇) ^a HDL胆固醇水平下降 ^a 体重增加 ^a	食欲增加、血糖升高至高血糖水平 ^a	低钠血症 ^a 糖尿病 ^a 既往患有糖尿病恶化	代谢综合征 ^a		
精神疾病		做梦异常和梦魇 自杀想法和自杀行为 ^a		梦游和相关反应 ^a 冲动行为和冲动性愤怒 ^a 饮食摄入的改善 ^a		
神经系统疾病	头晕 ^a 头痛 ^a 锥体外系症状 ^a	共济失调 ^a	癫痫发作 ^a 不宁腿综合征 ^a 迟发性运动障碍 ^a 震颤 ^a			
心脏病		心动过速 ^a 心悸 ^a	QTc延长 ^{a, b, c} 心动过缓 ^a			
眼病		视物模糊				
血管病		直立性低血压 ^a		静脉血栓栓塞 ^a		
呼吸、胸膈和纵膈疾病		呼吸困难 ^a		鼻炎 ^a		
胃肠道疾病	口干	便秘、消化不良、呕吐 ^a	吞咽困难 ^a	精液炎 ^a 肠梗阻 ^a		
肝胆疾病		血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高 ^a γ-GT水平升高 ^a	天门冬氨酸氨基转移酶(ASAT)升高 ^a	黄疸 ^a 肝炎 ^a		
皮肤和皮下组织疾病					血管性水肿 ^a Stevens-Johnson综合征 ^a	中毒性表皮坏死脱落症 ^a 多形性红斑 ^a
肌肉骨骼和结缔组织疾病					横纹肌溶解 ^a	
肾脏和泌尿系统疾病			尿潴留 ^a			
妊娠、产褥期和围产期疾病						新生儿药物戒断综合征 ^a
生殖系统和乳腺疾病			性功能障碍 ^a	阴茎异常勃起 ^a 勃起功能障碍 ^a 月经失调 ^a		
全身性疾病和用药部位不适	戒断(中止)症状 ^a	轻度乏力、外用水肿、易感老、发热		神经阻滞剂毒性综合征 ^a 体温过低 ^a		
检查					肌酸磷酸激酶升高 ^a	

1.见【注意事项】。

2.在喹硫平治疗的前2周通常会发生嗜睡,但继续治疗后会缓解。

3.在接受喹硫平治疗的部分患者中观察到血清转氨酶(ALT、AST)或γ-GT水平呈无症状性升高(在任一时间点比正常值升高3×ULN),上述升高在喹硫平持续治疗中通常具有可逆性。

4.与其它抗精神病药物的α1肾上腺素受体阻断作用一样,喹硫平通常可引起直立性低血压、相关头晕、心动过速以及部分患者出现晕厥,尤其是起始滴定剂量期间。(见【注意事项】)。

5.仅采用上市后数据计算ADR的发生率。

6.至少有一次空腹血糖水平≥126 mg/dL (≥7.0 mmol/L)或非空腹血糖≥200 mg/dL (≥11.1 mmol/L)。

7.仅在喹硫平与安慰剂治疗的双相抑郁临床试验观察到吞咽困难发生率增加。

8.与基线相比体重增加>7%,主要出现于成人治疗的前几周。

9.在急性安慰剂对照、单药治疗临床试验中,最常见的戒断症状如下所述(评价为中度症状):失眠、恶心、头痛、腹泻、呕吐、头晕和易激惹。中止治疗后1周,上述反应的发生率显著下降。

10.至少发生一次甘油三酯≥200 mg/dL (≥2.258 mmol/L) (≥18岁患者)或≥150 mg/dL (≥1.694 mmol/L) (<18岁患者)。

11.至少发生一次胆固醇≥240 mg/dL (≥6.2061 mmol/L) (患者≥18岁)或≥200 mg/dL (≥5.172 mmol/L) (患者<18岁)。通常观察到LDL胆固醇≥300 mg/dL (≥7.699 mmol/L)。出现上述增加的患者之间平均变化值为11.7 mg/dL (≥1.07 mmol/L)。

12.请见以下内容。

13.至少发生一次血小板计数≤100×10⁹/L。

14.基于临床试验不良事件报告,血肌酸磷酸激酶升高与神经阻滞剂毒性综合征无关。

15.催乳素水平(患者>18岁):在任何时间, >20 μg/L (>869.56 pmol/L) 男性; >30 μg/L (>1304.34 pmol/L) 女性。

16.可能致敏。

17.HDL胆固醇:在任何时间, <40 mg/dL (1.025 mmol/L) 男性; <50 mg/dL (1.282 mmol/L) 女性。

18.QTc值从<450msec变化至≥450msec,且≥30msec的患者发生率增加。在喹硫平安慰剂对照试验中,喹硫平与安慰剂对照之间具有临床意义变化值的患者中平均变化和比例相似。

19.至少发生一次从>132mmol/L变化至≤132mmol/L。

20.喹硫平治疗期间或中止治疗后不久,报告有部分病例出现自杀观念和自杀行为(见【注意事项】和【药理毒理】)。

21.见【药理毒理】。

22.所有试验中(包括开放性延长试验),11%喹硫平治疗患者发生一次血红蛋白下降至≤13 g/dL (8.07 mmol/L) (男性)或≤12 g/dL (7.45 mmol/L) (女性)。对于上述患者,在所有时间点时,血红蛋白平均最大降低值为-1.50 g/dL。

23.上述报告常出现在心动过速、头晕、直立性低血压和/或潜在的神经/呼吸系统疾病患者中。

24.基于所有试验的基线后任何时间点,与正常基线值相比具有潜在临床意义的变化值。在任何时间点,总T₃、游离T₃、T₃T₃和游离T₃的变化定义为<0.8×LLN (pmol/L)和TSH变化值定义为>5 mIU/L。

25.根据老年患者(≥65岁)中呕吐增加率。

26.基于治疗期间任何时间点中性粒细胞从基线=1.5×10⁹/L变化至<0.5×10⁹/L和基于所有喹硫平临床试验中患有重度中性粒细胞减少(<0.5×10⁹/L)和感染的患者(见【注意事项】)。

27.基于所有试验的基线后任何时间点,与正常基线值相比具有潜在临床意义的变化值。嗜酸性粒细胞变化定义为在任何时间点>1×10⁹个细胞/L。

28.基于所有试验的基线后任何时间点,与正常基线值相比具有潜在临床意义的变化值。WBC变化定义为在任何时间点<3×10⁹个细胞/L。

29.基于所有喹硫平临床试验中的代谢综合征不良事件的报告。

30.在临床研究中观察到,部分患者中出现体重、血糖和血脂等一项以上代谢因素恶化现象(见【注意事项】)。

31.见【孕妇及哺乳期妇女用药】。

32.在开始治疗时或接近治疗时,与低血压和/或晕厥有关。发生率基于所有喹硫平临床试验中的心动过缓不良事件和相关事件报告。

33.在抗精神病病治疗中,已报告QT间期延长、室性心律失常、原因不明的猝死、心脏骤停和尖端扭转型室性心动过速病例,被认为是类效应。

儿童人群

上述成人患者的ADR应与儿童和青少年患者。儿童和青少年患者(10-17岁)中频率高于成人人群的ADR或成人患者尚未发现的ADR见下面的总结表格。

表2儿童和青少年中喹硫平治疗相关ADR的发生率高于成人或在成人中未发现ADR不良事件的频率按如下次序排列:十分常见 (>1/10)、常见 (>1/100且<1/10)、偶见 (>1/1000且<1/100)、罕见 (>1/10,000且<1/1,000)和十分罕见 (<1/10,000)。

SOC	十分常见	常见
内分泌紊乱	催乳素升高 ^a	
代谢疾病和营养不良	食欲增加	
神经系统疾病	锥体外系症状 ^a	晕厥 ^a
血管病	血压升高 ^a	
呼吸、胸膈和纵膈疾病		鼻炎 ^a
胃肠道疾病	呕吐	
全身性疾病和用药部位不适		震颤 ^a

1.催乳素水平 (<18岁患者): 男性>20 μg/L (>869.56 pmol/L); 女性任何时间>26 μg/L (>1130.428 pmol/L)。催乳素水平升高>100 μg/L的患者不足1%。

2.根据2项儿童和青少年安慰剂对照急性(3-6周)试验中超过阈值(国立卫生研究所标准)的具有临床意义的变化或收缩压升高>20mmHg或舒张压升高>10mmHg。

3.注:发生率与成人一致,但是,与成人相比,儿童和青少年中的该事件具有不同的临床意义。

4.请见【药理毒理】。

基他不良反应报告

本品上市批准前向国家药品不良反应监测系统报告疑似不良反应十分重要,这将有助于继续监测药品的风险/获益性。

【禁忌】

对活性物质或任何辅料过敏者。

禁忌与细胞色素P450 3A4抑制剂合用,如HIV蛋白酶抑制剂、唑类抗真菌剂、红霉素、克拉霉素和依法唑仑。(见【药物相互作用】)。

【注意事项】

儿童人群

不推荐18岁以下儿童和青少年使用“喹硫平”,尚无支持在该年龄组使用的数据。喹硫平临床试验显示,除成人安全性特征外(见【不良反应】),儿童和青少年发生的某些不良事件的频率高于成人(食欲增加、血清催乳素升高、呕吐、鼻炎和晕厥)或这些事件在儿童和青少年中具有不同临床意义(锥体外系症状和震颤),并且其中一些未在既往成人研究中出现过(血压升高)。儿童和青少年甲状腺功能试验也发生变化。

并且,尚无超过26周的喹硫平治疗对成长和成熟发育的长期安全性影响的研究,治疗对认知和行为发育的长期安全性影响尚不清楚。

儿童和青少年患者安慰剂对照临床试验显示,在接受精神分裂症和双相躁狂治疗的患者中,与安慰剂相比,喹硫平与锥体外系症状(EPS)发病率升高有关(见【不良反应】)。

患有痴呆相关精神病的老年人

喹硫平尚未批准治疗痴呆相关精神病的患者。

在随机的安慰剂对照的非典型抗精神病药物治疗痴呆患者临床试验中,脑血管不良事件的风险大约升高3倍。该风险升高的机制尚不明确。对于其它抗精神病药物或其患者也未能排除该风险升高。喹硫平用于有卒中风险因素的患者时应谨慎。

据一项非典型抗精神病药物荟萃分析报道,与安慰剂组相比,患痴呆相关精神病的老年患者的老年患者的死亡风险增加。但是,2项10周安慰剂对照喹硫平研究在相同患者人群(n=710)中实施:平均年龄:83岁(56-99岁),喹硫平治疗组与安慰剂组患者死亡率分别为5.5%和3.2%。上述试验中的患者死于多种原因,与该人群预期的原因相一致。上述数据未显示老年痴呆患者的死亡与喹硫平治疗之间存在因果关系。

自杀/自杀念头/临床恶化

双相情感障碍中的抑郁与自杀念头、自我伤害和自杀/自杀相关事件的风险升高有关,该风险会持续至病情减轻为止。因为在治疗开始的数周或更长的时间内病情不会不会出现改善,应密切监测患者直至病情改善。通常的临床经验表明在恢复早期,自杀风险可能升高。

另外,医生应该考虑到,突然停止喹硫平治疗后,因治疗疾病固有的风险因素,存在潜在的自杀相关事件风险。

其他适用于喹硫平治疗的精神病也与自杀相关事件风险增加有关。另外,上述疾病可能存在自杀性抑郁发作的并发症。因此,在采用喹硫平治疗其它精神疾病时应与治疗重性抑郁发作患者时采取相同的注意措施。

在开始治疗前,存在自杀相关事件病史或目前具有显著自杀观念的患者中的自杀想法或自杀企图的风险较高,因此在整个治疗期间应仔细观察。在精神疾病成人患者中实施的抗抑郁药安慰剂对照临床试验的荟萃分析显示,与安慰剂相比,25岁以下患者中抗抑郁药治疗组中自杀行为的风险增加。

药物治疗中(尤其是早期治疗和变更剂量后)应密切监督患者,尤其是处于高风险的患者。提醒患者(患者护理人员)对需要监测任何临床恶化、自杀行为或自杀想法、不同寻常行为变化的情形保持警觉,如果出现这些症状,应立即就医。

在双相情感障碍的重性抑郁发作患者的短期安慰剂对照临床试验中,喹硫平治疗组与安慰剂组相比分别为3.0%和0%,在25岁以下的青年人患者中观察到自杀相关的自杀事件风险升高。

代谢风险

如果观察到代谢特征恶化风险,包括临床研究中观察到的体重、血糖(见高血糖症章节)和血脂,应在初始治疗时评估患者代谢参数,并在整个治疗过程中定期监控上述参数变化。应采取适当医学措施控制上述参数的恶化(见【不良反应】)。

锥体外系症状:

成人患者参加的喹硫平安慰剂对照临床试验显示,在接受双相抑郁治疗的患者中,与安慰剂相比,喹硫平与锥体外系症状(EPS)发病率升高有关(见【不良反应】)。

使用喹硫平时可能出现坐立不安,表现为主观不愉快或令人不安的躁动和需要频繁移动,同时伴随无法坐立或站立。上述事件有可能发生在治疗前几周。出现上述症状的患者中,增加剂量可能会产生有害作用。

迟发性运动障碍:

如果出现迟发性运动障碍的体征和症状,应考虑降低喹硫平剂量或中止治疗。迟发性运动障碍症状在中止治疗后可能加重或甚至发作(见【不良反应】)。

嗜睡和头晕：

唯硫平治疗会出现嗜睡以及相关症状，如镇静。双相抑郁患者临床试验显示，症状通常在治疗前3天发作，主要是轻度至中度。对于出现重度嗜睡的患者，从发生嗜睡开始的至少2周内需要对其加强监控，或直到症状改善，必要时，可以考虑中止治疗。

直立性低血压：

唯硫平治疗与直立性低血压以及相关的头晕有关（见【不良反应】），其中，像嗜睡等通常在剂量增加初期发作。这可能会增加意外伤害（摔倒）的发生，尤其是老年患者。因此，告知患者注意此类风险，直到患者适应药物的潜在作用。

已知患有心血管疾病、脑血管疾病或诱发低血压的其他疾病的患者应慎用唯硫平。如果发生直立性低血压，应考虑降低剂量或减少加重的增加滴定剂量，尤其是在患有潜在心血管疾病的患者中。

睡眠呼吸暂停综合征

使用唯硫平的患者中已有睡眠呼吸暂停综合征的报道。合并使用中枢神经系统抑制剂的患者，以及有睡眠呼吸暂停史或发生睡眠呼吸暂停风险的患者，例如超重/肥胖或男性，应慎用唯硫平。

癫痫发作：

在对照临床实验中，接受唯硫平或安慰剂治疗的患者之间癫痫发作的发生率无差异。尚未获得有关癫痫发作病史患者中癫痫发作的发生率信息。与其它抗精神病药物一样，当用于治疗有癫痫病史的患者时应予以注意（见【不良反应】）。

恶性综合征：

抗精神病药物（包括唯硫平）治疗会伴发恶性综合征（见【不良反应】）。临床表现包括发热、精神状态改变、肌僵硬、自主不稳定性和肌酸磷酸酶升高。在该类事件中，应中止唯硫平治疗，并给予适当医学治疗。

重度中性粒细胞减少和粒细胞缺乏症：

唯硫平临床实验中，已报告有重度中性粒细胞减少症（中性粒细胞计数<0.5×10⁹L）出现。大多数重度中性粒细胞减少症病例出现在唯硫平开始治疗的若干个月内，并且无明显的剂量反应关系。在上市上市后治疗中，部分病例具有致死性。导致中性粒细胞减少的可能风险因素包括预先存在的血液白细胞计数（WBC）偏低和有曾药物诱导性中性粒细胞减少的病史。但是，部分事件发生在既往不存在风险因素的患者中。中性粒细胞计数<1.0×10⁹L的患者应中止唯硫平治疗。应观测患者的感染体征和症状以及中性粒细胞计数（直至超过1.5×10⁹L）（见【药物毒理】）。

出现感染或发热的患者报告中性粒细胞减少，尤其是在不存在明显诱发因素时，应采取适当临床治疗措施。

在唯硫平治疗期间的任何时间点，建议患者应立即报告与粒细胞缺乏症或感染一致的体征/症状表现（如发热、虚弱、嗜睡或咽痛等）。在该类患者中可迅速检测WBC计数和绝对中性粒细胞计数，尤其是在无诱发因素的情况下。

抗胆碱能（毒蕈碱）作用

Nor-quetiapine，是唯硫平的活性代谢物，对几种毒蕈碱亚型有中度至重度的亲和力。当唯硫平符合推荐使用剂量，并且与过量的有抗胆碱能作用的其他药物合用时，会产生抗胆碱能的副作用。唯硫平与具有抗胆碱能作用的药物合用时需谨慎。在既往诊断为尿潴留、临床明显的前列腺肥大、便秘腹或相关情况、尿内压增高或狭角型青光眼时慎用。（参见【药物相互作用】、【不良反应】、【药物毒理】、和【药物过量】）。

相互作用

也请见【药物相互作用】。

唯硫平与强效肝酶诱导剂，如卡马西平或苯妥英合用会大幅降低唯硫平血浆浓度，影响唯硫平的治疗疗效。对于接受肝酶诱导剂的患者，只有医生认为唯硫平治疗获益性高于停用肝酶诱导剂时，才可以开始接受唯硫平治疗。重要的是，应逐步停用诱导剂，并且在需要的情况下，可采用非诱导剂替代（如丙戊酸钠）。

体重

接受唯硫平治疗患者有体重增加报告，因此，应采取监测措施，并依照使用抗精神病药物指导原则进行适当的临床干预（见【不良反应】和【药物毒理】）。

高血糖症

高血糖症和/或糖尿病进展或恶化并伴有酮症酸中毒或昏迷的病例早有报告，包括一些致死病例（见【不良反应】）。据报道，一些病例的体重早先出现增加，这可能是诱发因素。建议依照使用抗精神病药物指导原则采取适当的临床监测。接受抗精神病药物（包括唯硫平）治疗的患者，应观测高血糖症的体征和症状（如多饮、多食、多尿和虚弱），并且有糖尿病或存在糖尿病风险因素的患者应定期监测血糖控制情况，定期监测尿酮。

血脂

唯硫平临床实验中观测到甘油三酯、LDL和总胆固醇升高以及HDL胆固醇下降（见【不良反应】）。血脂检测应采取适当的临床干预。

QT延长

在临床试验中，如果按照推荐剂量用药，唯硫平与绝对QT/QT期的持续增加无关。上市后临床使用发现，唯硫平治疗剂量（见【不良反应】）和用药过量（见【药物过量】）情况下均有QT/QT期延长报告。与其他抗精神病药物一样，有心血管疾病或QT/QT期延长家族史的患者应慎用唯硫平治疗。同样，使用增加QT/QT期药物治疗的患者，或者合用抗精神病药的患者，尤其是老年患者，有先天性QT/QT综合征、充血性心力衰竭、心脏肥大、低钾血症或低镁血症的患者，应慎用唯硫平（见【药物相互作用】）。

心电图和心肌炎

临床试验和上市后使用中已报告有心脏病和心肌炎发生，但是，尚未确定与唯硫平因果关系。在有怀疑似心肌病或心肌炎的患者中应再次评估唯硫平治疗。

戒断症状

据报道，在突然停用唯硫平后有出现急性戒断症状，如失眠、恶心、头痛、腹泻、呕吐、头晕和易激惹。建议至少一周或两周逐步停药。（请见【不良反应】）

吞咽困难

据报道，唯硫平治疗中出现吞咽困难（见【不良反应】）。患有吸入性肺炎风险的患者应慎用唯硫平。

便秘和肠梗阻

便秘是一种肠梗阻危险因素。据报道，唯硫平治疗中出现过便秘和肠梗阻（见【不良反应】不良反应）。这包括伴有肠梗阻高风险患者中的致死性事件，包括接受多种联合用药治疗导致肠蠕动性下降和不良或无报告便秘症状的患者。患有肠梗阻的患者需要接受紧急治疗和密切监测。

静脉血栓栓塞（VTE）

抗精神病药物治疗有出现静脉血栓栓塞（VTE）病例报道。抗精神病药物治疗患者常存在获得性VTE风险因素。因此，在接受唯硫平治疗以及治疗期间应确定所有可能的VTE风险因素，并采取预防措施。

胰腺炎

临床试验中和上市后接受治疗期间已报告有胰腺炎发生。上市后报告中，已确定部分病例的风险因素，大多数患者带有已知与胰腺炎有关的风险因素，如甘油三酯升高（见【注意事项】）、胆结石和饮酒。

其他信息

在急性中度至重度躁狂发作中，唯硫平与双丙戊酸钠或锂合用的数据有限；但是，联合治疗显示耐受良好（见【不良反应】和【药物毒理】）。数据显 示在治疗第3周出现相加作用。

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。

对驾驶和操作机械的影响

鉴于唯硫平主要作用于中枢神经系统，唯硫平干扰需要精神警觉性的活动。因此，建议患者不要驾驶或操作机械，直至了解患者对该作用的易感性。

【孕妇及哺乳妇女用药】

妊娠

妊娠期的前三个月

已发表的一定数量暴露妊娠数据（即300–1000个妊娠结果）（包括各个病例报告）和部分观察性研究结果显示，治疗并未增加畸形风险。但是，基于所有现有的数据，无法得出确定性结论。动物研究显示唯硫平治疗导致生殖毒性（参见【药物毒理】），因此，仅在论证获益大于潜在风险时，才可在妊娠期期间使用唯硫平。

妊娠期的后三个月

新生儿在妊娠期的后三个月暴露抗精神病药物（包括唯硫平）存在不良反风险，包括躯体外生症状或戒断症状。但是严重程度和出生后发作时间可能不同。据报道，上述症状包括激动、张力亢进、肌无力、震颤、嗜睡、呼吸性窘迫或进食障碍。因此，新生儿需小心监护。

哺乳

基于有关唯硫平排泄至乳汁的已发表报告中非常有利的数据，在治疗剂量下唯硫平排泄存在不一致性。由于缺乏可靠数据，应考虑母乳喂养对婴儿带来的益处和唯硫平治疗对母亲带来的益处后，再决定是停止母乳喂养还是中止治疗。

生育力

尚未评估唯硫平对生育力的作用。在大鼠中观察到与催乳素水平升高有关的作用，但這些作用与人体无关联（见【药物毒理】临床前数据）。

【儿童用药】唯硫平用于儿童和青少年的安全性和有效性尚未进行评价。

【老年用药】详见【用法用量】。

【药物相互作用】

由于唯硫平会对主要中枢神经系统产生作用，唯硫平与其它作用于中枢神经系统的药品和酒精合用时应小心。

唯硫平慎用于接受其他抗胆碱能（毒蕈碱）作用药物的患者（参见【注意事项】）。

唯硫平代谢主要由细胞色素P450（CYP）3A4酶介导。一项健康志愿者相互作用研究显示，唯硫平(剂量为25mg)与酮康唑（CYP3A抑制剂）联合用药治疗时，唯硫平的AUC值增加至5倍。因此，唯硫平禁忌与CYP3A4抑制剂合用。另外，也不推荐在服用唯硫平治疗时饮用西柚汁。

在患者中实施多剂量给药的试验。评估在卡马西平（一种已知的肝酶诱导剂）给药和治疗期间给予唯硫平、以及唯硫平与卡马西平联合用药时的药代动力学。结果发现唯硫平的清除率显著增加。唯硫平单药治疗期间，清除率增加导致唯硫平全身暴露量减少（通过AUC评估），暴露量平均减少13%。在部分患者中观察到较大变异。因此，在出现该相互作用时，可能出现血浆浓度较低，导致影响唯硫平治疗疗效。唯硫平与苯妥英（另一种微粒体酶诱导剂）合用时，导致唯硫平清除率大幅提高，约达450%。对于接受肝酶诱导剂的患者，只有医生认为唯硫平治疗获益性高于停用肝酶诱导剂时，才可以开始接受唯硫平治疗。重要的是，应逐步停用诱导剂，并且在需要的情况下，可采用非诱导剂替代（如丙戊酸钠）（见【注意事项】）。

与抗抑郁药丙米嗪（一种已知的CYP2D6抑制剂）或氟西汀（一种已知的CYP3A4/CYP2D6抑制剂）联合用药时，唯硫平的药代动力学未发生显著变化。与抗精神病药利培酮或喹硫平联合用药时，唯硫平的药代动力学未发生显著变化。唯硫平与硫利达嗪合用引起唯硫平清除率增加约70%。

与西咪替丁合用不会影响唯硫平的药代动力学。

与唯硫平联合用药时，锂的药代动力学未发生变化。

在急性躁狂症患者中实施的一项6周、随机、双比较和富马唯硫平缓释片与安慰剂和富马唯硫平缓释片的研究显示，与安慰剂添加组相比，在锂添加组观察到躯体外系相关事件（尤其是震颤）、嗜睡和体重增加的发生率较高（见【药物毒理】）。

唯硫平与丙戊酸钠合用不导致二者药代动力学发生具有临床意义的改变。在接受丙戊酸盐、唯硫平或两种药物联合治疗的儿童和青少年中实施的一项回顾性研究显示，与单药治疗组相比，联合治疗组白蛋白减少症和中性粒细胞减少症的发生率较高。尚未实施与常用心血管药物合用的正式相互作用研究。

唯硫平与容易引起电解质紊乱或QT/QT期增加的药物合用时应谨慎。

据报道，接受唯硫平治疗的患者中，美沙酮与三环类抗抑郁药酶免疫检测结果曾出现假阴性。建议采取适当的血清学确认可疑的免疫筛查结果。

【药物过量】

症状

一般情况下，活性物质用量所报告的症状和体征是该活性药物的已知药理学作用的增强，即困倦和镇静、心动过速、低血压和抗胆碱能作用。

药物过量导致QT/QT期延长、癫痫发作、癫痫持续状态、横纹肌溶解、呼吸抑制、尿潴留、意识模糊、谵妄和/或低、昏迷和死亡。既往患有重度心血管疾病患者可能增加用药过量作用的风险。（见【注意事项】直立性低血压）。

药物过量治疗

目前，尚无专门用于唯硫平的解毒药。遇到严重体征的患者，应考虑是由于使用多种药物治疗的可能性，建议采取重症监护治疗措施，包括建立维持良好的气道通畅，保证足够的氧供和呼吸，同时监测和维持心血管系统功能。

基于发表的参考文献，对谵妄和意识缺乏明确的抗胆碱能状态患者，可采用茚固美豆碱1-2mg治疗抗胆碱能综合征（持续监测ECG）。不建议将上述方法作为标准治疗，因为茚固美豆碱对心脏传导产生潜在负面作用。如果未发生ECG变化，可以使用茚固美豆碱。出现心律不齐和任何程度的心脏传导阻滞或QRS波增宽时，不得使用茚固美豆碱。

尚未研究如何预防用药过量的吸收，但是，对于严重中毒患者，可采取洗胃治疗，且尽可能在服药后1小时内进行，可考虑给予活性炭治疗。

发生唯硫平药物过量时，对难治性低血压应给予适当治疗，如静脉输液和/或使用交互感受神经药物。应避免使用肾上腺素和多巴胺。如在唯硫平可诱导α阻断作用，β激活会导致血压进一步恶化。应继续进行密切医学监督和监测，直到患者得到恢复。

【药物毒理】

药理学作用

唯硫平是一种新型非典型抗精神病药，唯硫平作用机理尚不明确，可能是通过拮抗中脑/边缘体和5-HT₂受体来发挥其抗精神分裂症作用和双相情感障碍的情绪稳定作用。其活性代谢物去甲唯硫平，具有相似的5-HT₂受体的作用，但对5-HT₁受体的作用更强。

对其他受体具有相似或更高的受体亲和力可解释唯硫平和去甲唯硫平的其他作用，如对组胺H₁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，对α₁受体受体的拮抗作用可导致抗胆碱能作用。

毒理学研究

遗传毒性 进行了Ames试验、体外哺乳动物细胞基因突变试验（CFM细胞）和L-淋巴细胞体外染色体畸变试验。大鼠体内骨髓试验（最高剂量为500mg/kg，按mg/m²计算，相当于人最大推荐剂量的6倍），证据权重分析认为试验中唯硫平未显示致基因突变或致染色体断裂作用。

生殖毒性 一般生殖毒性：雄性大鼠经口给予唯硫平50、150mg/kg（按mg/m²计算，分别相当于人最大推荐剂量[MRHD]800mg/kg的大约1/3和1倍），可使雄鼠交配能力和生育力降低（交配间隔延长，交配次数减少），高剂量组停药2周后仍可观察到上述影响。雌鼠未见影响的剂量为25mg/kg；雌性大鼠经口给予唯硫平50mg/kg（按mg/m²计算，相当于MRHD的大约1/3）可使雌鼠交配能力和生育力降低（交配间隔和受孕率降低，并使交配间隔延长），雌鼠在剂量为10和50mg/kg时出现动周期紊乱。雌鼠未见影响的剂量为1mg/kg。致畸敏感毒性：大鼠和家兔分别经口给予唯硫平，未见致畸作用，但出现胚胎-胎仔毒性，包括性别分别相当于MRHD的大约1倍和2倍时胎仔骨化延迟，剂量相当于MRHD大约2倍时家兔仔软组织异常发生率增加，大鼠和家兔胎仔体重减轻。大鼠在剂量相当于MRHD的2倍和家兔在剂量约相当于MRHD的1倍-2倍时出现母体毒性（体重降低和死亡）、围产期毒性：大鼠经口给予唯硫平（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；但在围产期毒性试验中，在剂量为MRHD的1/10时，胎仔和幼鼠死亡率增加，幼鼠平均体重降低。

致毒性 小鼠和大鼠分别连续2年经口给予唯硫平20、75、250、750 mg/kg和25、75、250 mg/kg（按mg/m²计算，分别相当于MRHD的0.1、0.5、1.5、4.5倍和0.3、1、3倍）。雌性小鼠在250和750mg/kg时以及雄性大鼠在250mg/kg时，甲状腺滤泡性腺瘤发生率明显升高。雌性大鼠在各剂量组均发现乳腺腺瘤发生率明显升高。

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年毒性试验观察到与该机制一致的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病率升高与人人用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。1年毒性试验的血清检测显示唯硫平可提高雄性和雌性大鼠血清催乳素水平均值分别最高可达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腺瘤发生率升高，并认为是由催乳素介导。这种大鼠上由催乳素介导的乳腺腺瘤发生率升高与人人用风险之间的相关性尚不清楚。

【药代动力学】

吸收

唯硫平口服后吸收良好，代谢完全，进食对唯硫平的生物利用度无明显影响。唯硫平的血浆蛋白结合率为87%。活性代谢物经羟基唯硫平的稳态浓度为唯硫平的5%。唯硫平-N-脱烷基唯硫平药代动力学在批准的给药剂量范围内呈线性。

分布

唯硫平的血浆蛋白结合率达83%。

生物转化

给予放射性标记的唯硫平后，唯硫平经肝广泛代谢，母体化合物尿液或粪便中原型药物相关物质的少于5%。体外研究显示，CYP3A4是负责唯硫平代谢中的细胞色素P450的主要酶，N-脱烷基唯硫平主要经CYP3A4代谢形成和清除。

从尿液中回收到约73%放射性物，粪便中回收到21%。

体外研究显示，唯硫平及其多个代谢物（包括N-脱烷基唯硫平）是人细胞色素P450 1A2、2C9、2C19、2D6和3A4活性的抑制剂。体外CYP抑制作用仅在浓度比人体剂量范围300至800mg/天高5至50倍时才能观察到。基于上述体外结果，唯硫平与其它药物联合用药不太可能会对其它药物经细胞色素P450介导的代谢产生临床显著药物抑制作用。动物研究显示，唯硫平对细胞色素P450具有明显诱导作用。但是，一项精神病患者特定的相互作用研究显示，唯硫平给药后未发现细胞色素P450活性增加。

排泄

唯硫平-N-脱烷基唯硫平的消除半衰期分别为约7小时和12小时，尿排泄的游离唯硫平及其人血浆活性代谢物去烷基唯硫平的平均摩尔剂量分数<5%。

特殊人群

性别

唯硫平的动力学无性别差别。

老年人

唯硫平在老年人中的平均清除率比18–65岁成人约低30–50%。

肝损害

严重肝损害（肌酐清除率低于30 ml/min/1.73 m²）的患者，唯硫平的平均血浆清除率可下降约25%，但个体清除率值都在正常人群范围之内。

肝损害

肝损害患者中唯硫平平均血浆清除率下降约25%（稳定型酒精性肝硬化）。唯硫平在肝广泛代谢，因此，肝损害患者肝预期出现血浆浓度升高。上述患者有必要进行剂量调整（见【用法用量】）。

儿童人群

在接受400mg唯硫平每日两次稳态治疗的例10-12岁儿童和12例青少年患者中采集到药代动力学数据。稳态治疗下，儿童和青少年（10-17岁）剂量标准化的母体化合物（唯硫平）的血浆浓度与成人基本相似，但是，儿童患者C_{min}值低于成人患者观测到范围的较高端。与成人相比，儿童和青少年中性活性代谢产物（N-脱烷基唯硫平）的AUC和C_{min}值较高，儿童患者（10-12岁）分别为62%和49%，青少年（13-17岁）患者分别为28%和14%。

【贮藏】25℃以下密封保存。

【包装】聚乙二醇固体药用硬片（PVC）药品包装用铝箔，10片/板×3板盒、10片/板×4板盒。

【有效期】24个月

【执行标准】YBH06822018

【批准文号】国药准字H20010117；

【拓文上市许可持有人】

名 称：湖南洞庭药业股份有限公司

注册地址：湖南省常德经济技术开发区常德市街道办事处陈家园社区东洛路16号（常德市德山东洛路16号）

【生产企业】

企业名称：湖南洞庭药业股份有限公司

生产地址：湖南省常德经济技术开发区德山大道375号

邮政编码：415001

电话号码：（0736）7313298 7315683

传真号码：（0736）7317885

网 址：http://www.dlpharm.com

版本号：80032