

核准日期: 2008 年 09 月 28 日

修改日期: 2009 年 03 月 13 日

2010 年 05 月 31 日

2011 年 11 月 28 日

2011 年 12 月 08 日

2012 年 06 月 07 日

2013 年 03 月 14 日

2013 年 05 月 22 日

2013 年 12 月 05 日

2014 年 05 月 18 日

2015 年 12 月 24 日

2016 年 11 月 01 日

2017 年 02 月 24 日

2017 年 08 月 28 日

2017 年 09 月 25 日

2018 年 03 月 13 日

2018 年 10 月 10 日

2019 年 05 月 29 日

2019 年 06 月 27 日

2020 年 06 月 22 日

2020 年 06 月 28 日

2021 年 10 月 10 日

2021 年 11 月 02 日

2023 年 03 月 20 日

2024 年 12 月 12 日

## 帕利哌酮缓释片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

### 警示语

**会增高痴呆相关性精神病老年患者的死亡率**

与安慰剂相比, 使用非典型性抗精神病药物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)的分析显示, 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。在一项典型的10周对照试验中, 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, 但大多数死于心血管病(如心衰、猝死)或感染(如肺炎)。本品

未被批准用于治疗痴呆相关性精神病患者(参见【注意事项】)。

### 【药品名称】

通用名称：帕利哌酮缓释片

商品名称：芮达®

英文名称：Paliperidone Extended-Release Tablets

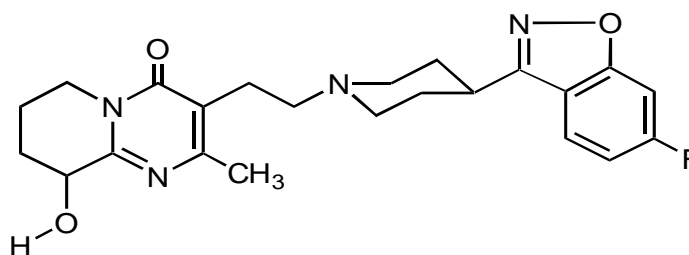
汉语拼音：Palipaitong Huanshi Pian

### 【成份】

活性成份：帕利哌酮

化学名称：(±)-3-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌啶基]乙基]-6,7,8,9-四氢-9-羟基-2-甲基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮。

化学结构式：



分子式：C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

分子量：426.49

辅料：第一药物层：聚氧乙烯 200K、氯化钠（粉末）、聚维酮（K29-32）、硬脂酸（粉末）、丁羟甲苯

第二药物层：聚氧乙烯 200K、聚维酮（K29-32）、硬脂酸（粉末）、丁羟甲苯、黄氧化铁、红氧化铁、黑氧化铁

推动层：聚氧乙烯 7000K、氯化钠（粉末）、聚维酮（K29-32）、硬脂酸（粉末）、丁羟甲苯、红氧化铁

内包衣层：羟乙纤维素、聚乙二醇 3350

释放速度控制层：醋酸纤维素（398-10）、聚乙二醇 3350

颜色包衣层：羟丙甲纤维素（HPMC）2910 6 cP、羟丙甲纤维素（HPMC）2910 15 cP、二氧化钛、聚乙二醇 400、乳糖、三醋酸甘油酯、黄氧化铁、红氧化铁、巴西棕榈蜡（粉末）

印字油墨层：羟丙甲基纤维素（HPMC）2910 6 cP、黑氧化铁、异丙醇、丙二醇

### 【性状】

本品为白色胶囊形片，印字“PAL3”（3mg 规格）或浅褐色胶囊形片，印字“PAL6”（6mg 规格）或粉红色胶囊形片，印字“PAL9”（9mg 规格）。

**【适应症】**

帕利哌酮缓释片适用于成人及 12-17 岁青少年（体重 $\geq$ 29Kg）精神分裂症的治疗。

**【规格】**

3 mg、6 mg、9 mg

**【用法用量】****推荐剂量****成人**

本品推荐剂量为 6 mg，一日一次，早上服用。起始剂量不需要进行滴定。虽然没有系统地确立 6 mg 以上剂量是否具有其他益处，但一般的趋势是，剂量越高疗效越大，但也须权衡副作用的因素，因为不良反应随剂量增加也会相应增多。因此，某些患者可能从最高 12 mg/天的较高剂量中获益，而某些患者服用 3 mg/天的较低剂量已经足够。仅在经过临床评价后方可将剂量增加到 6 mg/天以上，而且间隔时间通常应大于 5 天。当提示需要增加剂量时，推荐采用每次 3 mg/天的增量增加，推荐的最大剂量是 12 mg/天。

在一项更长期的临床研究中，本品可以有效延迟使用本品稳定期达到 6 周的患者的复发时间（参见 **【临床试验】**）。在治疗维持期时，应以最低有效剂量处方本品，并且医生应对每位患者的长期使用进行定期再评估。

**12-17 岁青少年（体重 $\geq$ 29Kg）**

本品用于 12-17 岁（体重 $\geq$ 29Kg）的青少年精神分裂症的治疗，推荐剂量是 3 mg，一日一次，早上服用。起始剂量不需要进行滴定。仅在经过临床评价后方可增加剂量，并且应采用每次 3 mg/天的增量增加，间隔时间应大于 5 天。处方医师应注意的是，在青少年精神分裂症的研究中，没有明确的结果显示较高剂量（例如：体重低于 51 kg 的受试者使用 6 mg，体重为 51 kg 或以上的受试者使用 12 mg）可增强药效，但不良事件却随剂量的增加而增多。

体重	起始剂量	推荐剂量	最高剂量
51Kg>体重 $\geq$ 29Kg	3mg/天	3-6mg/天	6mg/天
体重 $\geq$ 51Kg	3mg/天	3-12mg/天	12mg/天

**用药说明**

可在进食或不进食的情况下服用本品。在不考虑用餐时间的情况下于受试者中进行了确立本品安全性和疗效的临床试验。

本品必须在液体帮助下整片吞服。不应咀嚼、掰开或压碎片剂。该药包含在一个设计用于以可控的速度释放药物的非吸收性外壳内。片剂外壳以及不可溶解的核心成分均会从体内排出，患者如果偶尔观察到粪便中出现某些药片状物，不必担心。

## 与利培酮联合使用

还没有对本品和利培酮联合使用进行研究。由于帕利哌酮为利培酮的主要活性代谢物，因此应考虑到，如果将利培酮与本品同时使用，可能会出现帕利哌酮暴露量的累积。

## 特殊人群剂量

### 肾损害患者

必须根据患者肾功能情况进行个体化的剂量调整。对于轻度肾损害的患者来说（肌酐清除率：50 mL/min 至<80 mL/min），推荐起始剂量是 3 mg，一日一次，随后可基于临床疗效和耐受情况增加至最大剂量 6 mg，一日一次。对于中重度肾损害患者而言（肌酐清除率：10 mL/min 至<50 mL/min），推荐起始剂量为 3 mg 隔日给药，进行临床评价后可增加至 3 mg 每日一次。因为本品尚未在肌酐清除率<10 mL/min 的患者中进行研究，因此不推荐此类患者使用本品。

### 肝损害患者

轻中度肝损害患者(Child-Pugh 分类为 A 和 B)不推荐进行剂量调整(参见【药代动力学】)。未在严重肝损害患者中对本品进行研究。

### 老年人

由于老年患者可能出现肾功能下降，有时可能需要根据其肾功能情况调整剂量。通常而言，肾功能正常的老年患者的推荐剂量与肾功能正常的成人相同。对于中重度肾损害患者而言（肌酐清除率：10 mL/min 至<50 mL/min），推荐起始剂量为 3 mg 隔日给药，进行临床评价后可增加至 3 mg 每日一次。因为本品尚未在肌酐清除率<10 mL/min 的患者中进行研究，因此不推荐此类患者使用本品。

（参见上文的肾损害患者）。

### 青少年和儿童

本品在年龄<12 岁的精神分裂症患者中的安全性和有效性尚不明确（参见【儿童用药】）。

## 【不良反应】

以下不良反应会在说明书的其他部分进行更为详细的讨论（参见【注意事项】）：

- 会增高痴呆相关性精神病老年患者的死亡率
- 脑血管不良反应，包括中风（见于痴呆相关性精神病老年患者）
- 恶性综合征
- QT 间期延长
- 迟发性运动障碍
- 高血糖和糖尿病

- 高催乳素血症
- 胃肠梗阻的可能性
- 直立性低血压和晕厥
- 可能的认知和运动功能障碍
- 惊厥发作
- 吞咽困难
- 自杀
- 阴茎异常勃起
- 血栓性血小板减少性紫癜（TTP）
- 体温调节功能破坏
- 止吐作用
- 帕金森病或存在路易体痴呆患者的敏感性增高
- 影响代谢或血液动力学反应的疾病或病症

临床试验中最常见的不良反应（在任何剂量组中，接受本品治疗受试者的报告率需达到 5% 或更高，至少是安慰剂组报告率的两倍）是静坐不能和锥体外系障碍。

与受试者退出临床试验相关的最常见不良反应（导致本品治疗组 2% 的受试者退出）是中枢神经系统疾病。

本品的安全性评价数据来自三项安慰剂对照、6 周、双盲临床试验中的 1205 例精神分裂症的受试者，试验中，850 名受试者以固定剂量接受本品治疗，剂量范围在 3 mg~12 mg 之间，一日一次。以下所列信息来自这三项试验的汇总数据。同时包括来自长期维持治疗研究中的安慰剂对照期的其他安全信息，该类研究中，受试者接受本品的日剂量范围在 3 mg~15 mg (n=104)。

研究治疗暴露期间出现的不良事件以一般询问的方式获得，由临床研究者用他们自己的术语记录。因此，为提供有意义的不良事件发生个体比例估计，将事件按照 MedDRA 术语中的标准分类进行分组。

本部分中显示了报告的不良反应。其中不良反应（药物不良反应）是根据可用的不良事件信息综合评价，认为与本品使用具有合理相关性的不良事件。在个体病例中，通常无法确切地确定事件与本品的因果关系。此外，由于临床研究执行的条件存在广泛的变化，因此，某一药物临床试验中观察到的不良反应发生率也不能与另一药物临床试验中的发生率直接比较，可能无法反映临床实践中观察到的发生率。

## 临床试验中经常观察到的不良反应

### 成人

成年人临床试验中最常报告的药物不良反应（ADRs）包括头痛、失眠、镇静/嗜睡、帕金森症、静坐不能、心动过速、震颤、肌张力障碍、上呼吸道感染、焦虑、头晕、体重增加、恶心、躁动、便秘、呕吐、疲劳、抑郁、消化不良、腹泻、口干、牙痛、肌肉骨骼疼痛、高血压、乏力、背痛、心电图 QT 延长以及咳嗽。

表 1 列出了三项为期 6 周的双盲、安慰剂对照、固定剂量研究中≥2%接受本品治疗的成年精神分裂症受试者报告的不良反应。

**表 1： 三项在成年人中进行的为期 6 周的双盲、安慰剂对照、固定剂量研究中≥2%接受本品治疗的受试者报告的不良反应**

	报告事件的患者百分比				
	本品				安慰剂
	3 mg 每日1次	6mg 每日1次	9 mg 每日1次	12 mg 每日1次	
身体系统/器官分类 不良反应	(N=127) %	(N=235) %	(N=246) %	(N=242) %	(N=355) %
<b>各类神经系统疾病</b>					
头疼	11	12	14	14	12
头晕	6	5	4	5	4
锥体外系疾病	5	2	7	7	2
嗜睡	5	3	7	5	3
静坐不能	4	3	8	10	4
震颤	3	3	4	3	3
肌张力亢进	2	1	4	3	1
肌张力障碍	1	1	4	4	1
镇静	1	5	3	6	4
帕金森症	0	<1	2	1	0
<b>眼器官疾病</b>					
动眼神经危象	0	0	2	0	0
<b>心脏器官疾病</b>					
窦性心动过速	9	4	4	7	4
心动过速	2	7	7	7	3
束支阻滞	3	1	3	<1	2
窦性心律不齐	2	1	1	<1	0
一度房室传导阻滞	2	0	2	1	1
<b>血管与淋巴管疾病</b>					
直立性低血压	2	1	2	4	1
<b>胃肠系统疾病</b>					
呕吐	2	3	4	5	5
口干	2	3	1	3	1
上腹痛	1	3	2	2	1
唾液分泌过多	0	<1	1	4	<1
<b>全身性疾病</b>					
乏力	2	<1	2	2	1

疲乏	2	1	2	2	1
----	---	---	---	---	---

## 青少年

在12岁及12岁以上患有精神分裂症的青少年中进行的帕利哌酮缓释片的一项短期研究和2项较长期研究中，帕利哌酮的总体安全性与在成人中观察到的结果类似。在合并的暴露于本品的精神分裂症青少年人群中（12岁以及12岁以上，N = 545），除下列ADRs在接受本品治疗的青少年中的报告频率高于成年人（并且高于安慰剂组）外，其余不良反应的发生率和类型均与成年人中相似：镇静/嗜睡、帕金森症、体重增加、上呼吸道感染、静坐不能以及震颤在青少年中十分常见（ $\geq 1/10$ ）；腹痛、溢乳、男性乳腺发育、痤疮、构音不良、胃肠炎、鼻衄、耳部感染、血甘油三酯升高以及眩晕在青少年中常见（ $\geq 1/100$ ， $< 1/10$ ）。

表 2 列出了一项固定剂量、安慰剂对照研究中 $\geq 2\%$ 接受本品治疗的 12-17 岁青少年精神分裂症受试者报告的不良反应。

**表 2：一项在青少年中进行的固定剂量、安慰剂对照研究中 $\geq 2\%$ 接受本品治疗的受试者报告的不良反应**

	报告事件的患者百分比				
	本品				安慰剂
	1.5 mg 每日1次 (N=54)	3 mg 每日1次 (N=16)	6 mg 每日1次 (N=45)	12 mg 每日1次 (N=35)	
<b>身体系统/器官分类 不良反应</b>					(N=51)
<b>感染及侵染类疾病</b>					
鼻咽炎	4	0	4	0	2
<b>精神病类</b>					
失眠	9	6	7	14	22
焦虑	0	0	2	9	4
<b>各类神经系统疾病</b>					
嗜睡	6	13	13	26	2
静坐不能	4	6	11	17	0
头痛	9	6	4	14	4
震颤	2	6	7	11	0
肌张力障碍	2	0	4	9	0
齿轮状强直	0	0	0	11	0
头晕	2	6	2	3	0
运动障碍	2	6	2	3	0
镇静	4	0	2	0	2
睡眠过度	0	0	4	0	0
锥体外系疾病	0	6	0	0	0
困倦	0	0	0	3	0
肌肉不自主收缩	0	0	0	3	0
舌麻痹	0	0	0	3	0
<b>眼器官疾病</b>					
动眼神经危象	0	0	4	3	0
视力模糊	0	0	0	3	0

<b>心脏器官疾病</b>					
心动过速	0	6	7	6	0
窦性心动过速	0	0	2	0	0
<b>呼吸系统、胸及纵膈疾病</b>					
鼻咽	0	0	2	0	0
<b>胃肠疾病</b>					
呕吐	0	6	11	3	10
恶心	0	0	2	9	12
唾液分泌过多	2	6	2	0	0
上腹痛	2	0	2	0	2
口干	0	0	0	3	2
肿舌	0	0	0	3	0
<b>各种肌肉骨骼及结缔组织疾病</b>					
肌肉强直	0	0	2	3	0
肌肉挛缩	0	0	0	3	0
斜颈	0	0	2	0	0
<b>生殖系统及乳腺疾病</b>					
溢乳	0	0	4	0	0
闭经	0	6	0	0	0
乳房肿胀	0	0	0	3	0
<b>全身性疾病</b>					
疲乏	4	0	2	3	0
乏力	0	0	2	3	0
<b>各类检查</b>					
体重增加	7	6	2	3	0

### 因不良反应导致的研究退出

在三项安慰剂对照、6周固定剂量研究中，因不良反应退出研究的受试者百分比在本品治疗组和安慰剂组分别为3%和1%。其中最常见退出原因是神经系统疾病（本品治疗组和安慰剂组分别为2%和0%）。

在对青少年精神分裂症患者进行的6周固定剂量、安慰剂对照研究中，仅肌张力障碍不良事件导致了研究退出（<1%的接受本品治疗的受试者）。

### 剂量相关性不良反应

根据来自三项安慰剂对照、6周固定剂量研究的汇总数据，在发生率大于2%本品治疗受试者的不良反应中，以下不良反应发生率会随着剂量增加而增高：嗜睡、直立性低血压、静坐不能、肌张力障碍、锥体外系症状、肌张力亢进、帕金森症和唾液分泌过多。多数不良反应发生率的增高主要见于12 mg剂量组，某些病例见于9 mg剂量组。

根据来自青少年精神分裂症受试者安慰剂对照、6周固定剂量研究的数据，在本品治疗组中发生率大于2%的不良反应中，以下不良反应发生率会随着剂量增加而增高：心动过速、静坐不能、锥体外系症状、嗜睡和头痛。



## 人口统计学差异

对三项安慰剂对照、6 周固定剂量研究中的人群亚组进行的检查并没有显示任何单独的性别或种族不同导致了安全性差异的证据；不同年龄人群之间也无差异（参见【老年用药】）。

## 锥体外系症状（EPS）

**肌张力障碍-抗精神病类药物共有的不良反应：**在应用本品开始治疗的最初几天，某些较敏感的患者可能出现肌张力障碍，肌群收缩异常延迟等症状。肌张力障碍的症状包括：颈部肌肉痉挛，咽部紧迫感，吞咽困难，呼吸困难，和/或舌突出。对于第一代抗精神病药物而言，这些症状可在服用低剂量药物时出现，在服用高效价或更高剂量时，这些症状的发生频率和严重程度会更高。在男性和年轻患者群中，急性肌张力障碍的发生风险会增高。

三项安慰剂对照、6 周固定剂量研究的汇总数据提供了有关治疗期间 EPS 的信息。多使用以下方法测量 EPS：（1）Simpson-Angus 全面评分（较基线的平均改变），对帕金森症进行广泛的评价；（2）Barnes 静坐不能评定量表，全面的临床等级评分（较基线的平均改变），用于评价静坐不能；（3）使用抗胆碱能药物治疗紧急 EPS（表 3）；（4）EPS 自发报告的报告率（表 4）。在 Simpson-Angus 量表、自发 EPS 报告和抗胆碱能药物使用方面，在 9 mg 和 12 mg 剂量组观察到剂量相关性增高。在任何 EPS 测量中，未在安慰剂组和本品 3 mg 和 6 mg 剂量组之间观察到差异。

**表 3：根据不同评定量表和抗胆碱能药物使用率评价的治疗引发的锥体外系症状（EPS）**

EPS 组	患者百分比				
	安慰剂 (N=355)	本品			
		3 mg	6 mg	9 mg	12 mg
		一日一次	一日一次	一日一次	一日一次
	(N=127)	(N=235)	(N=246)	(N=242)	
帕金森症 <sup>a</sup>	9	11	3	15	14
静坐不能 <sup>b</sup>	6	6	4	7	9
抗胆碱能药物使用 <sup>c</sup>	10	10	9	22	22
a: 帕金森症患者百分比为 Simpson-Angus 全面评分>0.3 的患者百分比（全面评分定义为各项评分总和除以项目数） b: 静坐不能患者百分比为静坐不能评定量表全面评分≥2 患者百分比 c: 由用药导致的 EPS 而接受抗胆碱能药物治疗的患者百分比					

表4: 不同MedDRA首选术语下的治疗引发锥体外系症状 (EPS) 相关的不良事件

	患者百分比				
	安慰剂	本品			
		3 mg 一日一次	6 mg 一日一次	9 mg 一日一次	12 mg 一日一次
<b>EPS 组</b>	<b>(N=355)</b>	<b>(N=127)</b>	<b>(N=235)</b>	<b>(N=246)</b>	<b>(N=242)</b>
发生 EPS 相关 AE 的患者总百分比	11	13	10	25	26
运动障碍	3	5	3	8	9
肌张力障碍	1	1	1	5	5
运动机能亢进	4	4	3	8	10
帕金森症	2	3	3	7	6
震颤	3	3	3	4	3
运动障碍组包括: 运动障碍、锥体外系症状、肌肉抽搐、迟发性运动障碍 肌张力障碍组包括: 肌张力障碍、肌肉痉挛、眼球旋动、牙关紧闭 运动机能亢进组包括: 静坐不能、运动机能亢进 帕金森症组包括: 运动迟缓、齿轮样强直、流涎、肌张力亢进、运动机能减退、肌肉强直、肌肉骨骼强直、帕金森症 震颤组包括: 震颤					

青少年精神分裂症研究显示 EPS 相关不良事件发生率与成人精神分裂症研究中的剂量相关模式类似。值得注意的是, 与成人相比, 青少年人群中肌张力障碍、运动机能亢进、震颤和帕金森症的发生率较高 (表 5)。

表5: 不同MedDRA首选术语下的治疗引发锥体外系症状 (EPS) 相关的不良事件——青少年精神分裂症研究 (双盲、安慰剂对照研究)

	患者百分比				
	安慰剂	本品			
		1.5 mg 一日一次	3 mg 一日一次	6 mg 一日一次	12 mg 一日一次
<b>EPS 组</b>	<b>(N=51)</b>	<b>(N=54)</b>	<b>(N=16)</b>	<b>(N=45)</b>	<b>(N=35)</b>
发生 EPS 相关 AE 患者的总百分比	0	6	25	22	40
运动机能亢进	0	4	6	11	17
肌张力障碍	0	2	0	11	14
震颤	0	2	6	7	11
帕金森症	0	0	6	2	14
运动障碍	0	2	6	2	6
运动机能亢进组包括: 静坐不能 肌张力障碍组包括: 肌张力障碍、肌肉痉挛、动眼神经危象、舌麻痹、斜颈 震颤组包括: 震颤 帕金森症组包括: 齿轮样强直、锥体外系疾病、肌肉强直 运动障碍组包括: 运动障碍、肌肉不自主收缩					

### 实验室检查结果异常

三项成人精神分裂症受试者的安慰剂对照、6周固定剂量研究的组间比较结果显示：常规血清化学、血液学或尿液分析参数中可能出现临床意义改变的受试者比例在本品和安慰剂组之间无医学意义的差异。类似地，因血液学、尿液分析或血清化学改变退出研究的事件发生率在本品和安慰剂组之间无差异，包括空腹血糖、胰岛素、C肽、甘油三酯、HDL、LDL和总胆固醇测量较基线的平均改变。不过，本品可能与血催乳素增高有关（参见【注意事项】）。

### 体重增加

在三项安慰剂对照、6周固定剂量研究的汇总数据中，比较了达到体重增加 $\geq 7\%$ 的受试者比例，结果显示，本品3mg和6mg（分别是7%和6%）与安慰剂组（5%）相似，而本品9mg和12mg（分别是9%和9%）组则出现较高的体重增加发生率。

### 其他临床试验数据

帕利哌酮是利培酮的活性代谢产物，因此这类化合物（包括口服和注射剂）的不良反特性彼此具有相关性。本部分包括帕利哌酮和/或利培酮临床试验中新增的不良反报告。

表6a所示的是在9个双盲（8个成人、1个青少年）、安慰剂对照的精神分裂症、双相障碍和分裂情感性障碍临床研究中使帕利哌酮和/或利培酮治疗的患者报告的报告率占本品治疗人群 $\geq 2\%$ 的不良反。

**表 6a: 所示的是在 9 个双盲（8 个成人、1 个青少年）、安慰剂对照的精神分裂症、双相障碍和分裂情感性障碍临床研究中使帕利哌酮和/或利培酮治疗的患者报告的报告率占本品治疗人群 $\geq 2\%$ 的不良反**

系统/器官分类
不良反
<b>感染及侵染类疾病</b>
上呼吸道感染
<b>精神病类</b>
失眠*
<b>各类神经系统疾病</b>
静坐不能*、肌张力障碍*、帕金森症*
<b>胃肠系统疾病</b>
腹部不适、腹泻

**各种肌肉骨骼及结缔组织疾病**

肌肉骨骼疼痛

**\*失眠包括：**入睡困难、中间易醒型失眠；**静坐不能包括：**运动机能亢进、不宁腿综合征、躁动；**肌张力障碍包括：**睑痉挛、颈肌痉挛、前弓反张、面肌痉挛、肌张力亢进、喉痉挛、肌肉不自主收缩、肌强直、眼球旋转、角弓反张、口咽痉挛、侧弓反张、痉挛、抽搐、舌麻痹、舌痉挛、斜颈、牙关紧闭；**帕金森症包括：**运动不能、运动迟缓、齿轮样强直、流涎、锥体外系症状、眉间反射异常、肌肉强直、肌紧张、肌肉骨骼强直。

表 6b 所示的是在 9 个（8 个成人，1 个青少年）双盲、安慰剂对照的精神分裂症、双相障碍和分裂情感性障碍临床研究中使⤵用帕利哌酮和/或利培酮治疗的患者报告的报告率占本品治疗人群<2%的不良反应。

**表 6b：所示的是在 9 个（8 个成人，1 个青少年）双盲、安慰剂对照的精神分裂症、双相障碍和分裂情感性障碍临床研究中使⤵用帕利哌酮和/或利培酮治疗的患者报告的报告率占本品治疗人群<2%的不良反应**

**系统/器官分类**

不良反应

**感染及侵染类疾病**

螨性皮炎、支气管炎、蜂窝织炎、膀胱炎、耳部感染、流感、甲真菌病、肺炎、呼吸道感染、鼻窦炎、扁桃体炎、尿路感染

**血液及淋巴系统疾病**

贫血、红细胞比容降低、中性粒细胞减少症、白细胞计数降低

**免疫系统疾病**

速发过敏反应、超敏反应

**内分泌系统疾病**

高催乳素血症

**代谢及营养类疾病**

厌食、血胆固醇升高、血甘油三酯升高、食欲下降、高血糖、体重降低

**精神病类**

性快感缺失、抑郁、性欲减退、梦魇、睡眠障碍

**各类神经系统疾病**

脑血管意外、惊厥\*、注意障碍、体位性头晕、运动障碍\*、触觉减退、意识丧失、感觉异常、精神运动性兴奋、晕厥、迟发性运动障碍

**眼器官疾病**

结膜炎、干眼、流泪增加、畏光

**耳及迷路类疾病**

耳痛、耳鸣、眩晕

**心脏器官疾病**

房室传导阻滞、心动过缓、传导障碍、心电图异常、QT 间期延长、心悸

**血管与淋巴管类疾病**

面部潮红、高血压、低血压、缺血

**呼吸系统、胸及纵膈疾病**

咳嗽、呼吸困难、换气过度、鼻充血、咽喉痛、哮喘

**胃肠系统疾病**

唇炎、吞咽困难、大便失禁、胃胀气、肠胃炎、肠阻塞、肿舌、牙痛

**肝胆系统疾病**

$\gamma$ -谷氨酰转移酶升高、肝酶升高、转氨酶升高

**皮肤及皮下组织类疾病**

痤疮、皮肤干燥、湿疹、红斑、瘙痒、皮疹、脂溢性皮炎、皮肤变色

**各种肌肉骨骼和结缔组织疾病**

关节痛、背痛、血肌酸磷酸激酶升高、关节强直、关节肿胀、肌痉挛、肌无力、颈痛

**肾脏及泌尿系统疾病**

排尿困难、尿频、尿失禁

**生殖系统及乳腺疾病**

溢乳、乳房不适、乳房充血、射精障碍、勃起功能障碍、男性乳房增大、月经不调\*、性功能障碍、阴

道分泌物
<b>全身性疾病</b> 体温升高、胸部不适、寒战、面部水肿、步态异常、水肿*、发热、口渴
<b>各类损伤、中毒和手术并发症</b> 跌倒
<b>*惊厥包括：</b> 癫痫大发作性抽搐； <b>运动障碍包括：</b> 手足徐动症、舞蹈病、舞蹈手足徐动症、运动障碍、肌肉抽搐，肌阵挛； <b>月经不调包括：</b> 月经不规律、月经稀发； <b>水肿包括：</b> 全身水肿、外周水肿、凹陷性水肿。

表 6c 所示的是其他临床试验中使用帕利哌酮和/或利培酮患者报告的，但未在 9 个双盲、安慰剂对照的精神分裂症、双相障碍和分裂情感性障碍临床研究（8 个成人和 1 个青少年）的汇总分析报告的不良反应。

**表 6c：**所示的是其他临床试验中使用帕利哌酮和/或利培酮患者报告的，但未在 9 个双盲、安慰剂对照的精神分裂症、双相障碍和分裂情感性障碍临床研究（8 个成人和 1 个青少年）的汇总分析报告的不良反应

<b>系统/器官分类</b> 不良反应
<b>感染及侵染类疾病</b> 眼部感染
<b>血液及淋巴系统疾病</b> 嗜酸粒细胞计数升高
<b>内分泌系统疾病</b> 糖尿检出
<b>代谢及营养类疾病</b> 高胰岛素血症、烦渴
<b>精神病类</b> 情感迟钝、意识模糊状态
<b>各类神经系统疾病</b> 平衡疾病、脑血管障碍、共济失调、意识水平下降、糖尿病昏迷、头部震颤、恶性综合征、刺激反应

消失

**眼器官疾病**

眼动障碍、眼转动、青光眼、眼充血

**心脏器官疾病**

体位性心动过速综合征

**呼吸系统、胸及纵膈疾病**

发声困难、吸入性肺炎、肺充血、啰音、呼吸道充血

**胃肠系统疾病**

球状硬便

**皮肤及皮下组织类疾病**

药疹、皮肤角化症、荨麻疹

**各种肌肉骨骼及结缔组织疾病**

姿势异常、横纹肌溶解

**生殖系统及乳腺疾病**

乳房增大、月经延迟

**全身性疾病**

体温降低、药物戒断综合征、硬结、不适

*临床试验：长期安慰剂对照研究的不良反应*

一项对成人精神分裂症患者进行的用于评价本品维持疗效的长期临床试验中也评估了本品的安全性（参见【**临床试验**】）。总的来说，该项研究最初 14 周开放期所出现不良反应的类型、频率和严重程度与在 6 周、安慰剂对照、固定剂量研究中观察到的基本相当。该项研究长期、双盲阶段所报告不良反应的类型、严重程度与最初 14 周开放阶段观察到的相似。

**上市后数据**

表 7 所示的是本品在上市后使用过程中的不良反应，不良反应的发生频率按以下标准定义：

十分常见     ≥10%

常见           1%~10%

偶见	0.1%~1%
罕见	0.01%~0.1%
十分罕见	<0.01%，包括单个病例报告
未知	无法基于已有数据估计

表 7、8 中的不良反应率为自发报告频率。



表 7: 在上市后使用帕利哌酮缓释片或利培酮原研药过程中发生的不良反应, 按自发报告率分类评估

<b>血液及淋巴系统疾病</b>	
十分罕见	粒细胞缺乏症、血小板减少症
<b>内分泌系统疾病</b>	
未知	抗利尿激素分泌失调
<b>代谢及营养类疾病</b>	
十分罕见	糖尿病、糖尿病酮症酸中毒、低血糖
未知	水中毒
<b>精神病类</b>	
十分罕见	紧张症、躁狂、梦游症
未知	睡眠相关进食紊乱
<b>各类神经系统疾病</b>	
十分罕见	味觉障碍
<b>眼器官疾病</b>	
未知	虹膜松弛综合征 (术中)
<b>心脏器官疾病</b>	
十分罕见	房颤
<b>血管与淋巴管类疾病</b>	
十分罕见	深静脉血栓形成、肺栓塞
<b>呼吸系统、胸及纵膈疾病</b>	
十分罕见	睡眠呼吸暂停综合征
<b>胃肠系统疾病</b>	
十分罕见	胰腺炎
十分罕见	肠闭塞
<b>肝胆系统疾病</b>	
未知	黄疸
<b>皮肤及皮下组织类疾病</b>	
罕见	血管性水肿
十分罕见	脱发
未知	Stevens-Johnson 综合征/中毒性表皮坏死松解症
<b>肾脏及泌尿系统疾病</b>	
十分罕见	尿潴留
<b>妊娠期、产褥期及围产期状况</b>	
十分罕见	新生儿药物戒断综合征
<b>生殖系统及乳腺疾病</b>	
十分罕见	阴茎异常勃起
<b>全身性疾病</b>	
十分罕见	体温过低

表 8: 在上市后双盲安慰剂对照临床试验过程中发生的帕利哌酮和/或利培酮不良反应,

## 按发生率分类评估

<b>血液及淋巴系统疾病</b>	
未知	粒细胞缺乏症
罕见	血小板减少症
<b>内分泌系统疾病</b>	
未知	抗利尿激素分泌失调
<b>代谢及营养类疾病</b>	
未知	糖尿病酮症酸中毒
罕见	糖尿病*、低血糖、水中毒
<b>精神病类</b>	
常见	躁狂
未知	紧张症、睡眠相关进食紊乱、梦游症
<b>各类神经系统疾病</b>	
偶见	味觉障碍
<b>眼器官疾病</b>	
未知	虹膜松弛综合征（术中）
<b>心脏器官疾病</b>	
罕见	房颤
<b>血管与淋巴管类疾病</b>	
未知	深静脉血栓形成、肺栓塞
<b>呼吸系统、胸及纵膈疾病</b>	
罕见	睡眠呼吸暂停综合征
<b>胃肠系统疾病</b>	
未知	胰腺炎
未知	肠梗阻
<b>肝胆系统疾病</b>	
未知	黄疸
<b>皮肤及皮下组织类疾病</b>	
罕见	脱发、血管性水肿
未知	Stevens-Johnson 综合征/中毒性表皮坏死松解症
<b>肾脏及泌尿系统疾病</b>	
偶见	尿潴留
<b>妊娠期、产褥期及围产期状况</b>	
未知	新生儿药物戒断综合征
<b>生殖系统及乳腺疾病</b>	
未知	阴茎异常勃起
<b>全身性疾病</b>	
未知	体温过低
*在安慰剂对照关键性临床试验中使用本品治疗的报告糖尿病为 0.05%，安慰剂组为 0%。在所有临床试验中使用本品治疗的患者报告糖尿病发生率是 0.14%。	

## 【禁忌】

已经在接受利培酮和帕利哌酮治疗的患者中观察到了超敏反应，包括速发过敏反应和血管性水肿。本品（帕利哌酮）属于利培酮的代谢产物，因此禁用于已知对帕利哌酮、利培酮或本品中的任何成分过敏的患者。

## 【注意事项】

## 老年痴呆相关精神障碍患者死亡率升高

与安慰剂相比，使用非典型性抗精神病药物治疗的痴呆相关性精神病老年患者的死亡危险性会增高。本品未批准用于治疗痴呆相关性精神病。

## 脑血管不良反应，包括中风，痴呆相关性精神病老年患者

在使用利培酮、阿立哌唑和奥氮平对老年痴呆受试者进行的安慰剂对照试验中，出现脑血管不良反应（脑血管意外和一过性缺血发作）的发生率高于接受安慰剂治疗的受试者，包括死亡。研究进行时，本品还没有上市。本品未批准用于治疗痴呆相关性精神病患者。

## 恶性综合征

已有报告指出，使用包括帕利哌酮在内的抗精神病药物的患者出现过具有死亡可能的综合征，即恶性综合征（NMS）。NMS 的临床表现为高热、肌肉强直、意识状态改变以及自主神经紊乱（脉搏或血压不规律、心动过速、出汗和心律失常）。其他体征还可能包括血肌酸磷酸激酶水平升高、肌红蛋白尿（横纹肌溶解）和急性肾衰。

出现该综合征患者的诊断评价较为复杂。诊断时重要的一点是鉴别那些临床表现同时涉及严重医学疾病（如肺炎、全身感染等）和未经治疗或未充分治疗的锥体外系体征和症状（EPS）的病例。其他在鉴别诊断需要重点考虑的事项包括：中枢抗胆碱能毒性、中暑、药物热和主要的中枢神经系统组织病理学检查。

NMS 的处理应包括：（1）立即停止使用抗精神病药物和其他对目前治疗不重要的药物；（2）给予强化对症治疗和医学监测；（3）在特殊治疗能够实施的条件下，对任何合并的严重医学问题进行治疗。对于不复杂的 NMS，目前还没有一致的特异性药理学治疗方案。

如果患者显示在 NMS 康复后需要抗精神病药物治疗，可重新引入药物治疗，但需要密切监测，因为已经报告出现 NMS 复发情况。

## QT 间期延长

帕利哌酮会引起一定程度的校正 QT（QTc）间期延长。帕利哌酮使用时应避免与其他已知会延长 QTc 的药物联合使用，包括 1A 类（如奎尼丁、普鲁卡因胺）或 III 类（如胺碘酮、索他洛尔）抗心律失常药、抗精神病药物（如氯丙嗪、甲硫达嗪）、抗生素（如加替沙星、莫西沙星），或其他类型已知会延长 QTc 间期的药物。同时应避免在存在先天性 QT 间期延长综合征的患者中以及具有心律不齐病史的患者中使用帕利哌酮。

特定环境可能会增加与延长 QTc 间期药物使用相关的扭转型室性心动过速和/或猝死的发生危险，包括：（1）心动过缓；（2）低血钾或低镁血症；（3）合并使用其他可延长 QTc 间期的药物；（4）存在先天性 QT 间期延长。

在成年精神分裂症患者和分裂情感性障碍患者中进行的一项双盲、活性药物一对照物（单剂莫西沙星 400 mg）、多中心 QT 研究中就帕利哌酮对 QT 间期的作用进行了评价，另在三项于

成年精神分裂症患者中进行的安慰剂和活性药物一对照物 6 周、固定剂量疗效试验中进行了研究。

在 QT 研究 (n = 141) 中, 8 mg 剂量的速释口服帕利哌酮片 (n=50) 组, 第 8 天用药后 1.5 小时, QTcLD 与基线差值比安慰剂组高 12.3msec (90%CI:8.9;15.6)。8 mg 速释帕利哌酮平均的稳态峰血浆浓度较使用推荐的本品最大 12 mg 剂量时观察到的暴露量高出两倍多 (在进食标准早餐情况下给药时, C<sub>max</sub> ss 分别是 113 ng/mL 和 45 ng/mL)。在同一研究中, 4 mg 剂量的速释口服帕利哌酮片 (C<sub>max</sub> ss = 35 ng/mL) 组, 第 2 天用药后 1.5 小时, QTcLD 与基线差值比安慰剂组高 6.8msec (90% CI: 3.6; 10.1)。研究中, 任何时间没有任何受试者的改变超过 60 ms 或 QTcLD 超过 500 ms。

在三项固定剂量的疗效研究中, 不同时间点的心电图 (ECG) 检查显示, 只有一位本品 12 mg 治疗组的受试者在第 6 天的一个时间点出现了超过 60 ms 的改变 (增加了 62 ms)。在这三项研究中, 任何时间均无接受本品的受试者出现 QTcLD 超过 500 ms。

### 迟发性运动障碍和锥体外系症状

接受抗精神病药物治疗的患者可能会出现表现为潜在不可逆、不自主的运动障碍的综合征。虽然该综合征的发病率在老年人中最高, 尤其是老年妇女, 但仍无法具体预测哪些患者会发生该综合征。不同的抗精神病药物诱发迟发性运动障碍的可能是否有所不同仍不清楚。

发生迟发性运动障碍的危险性以及出现不可逆反应的可能性显示会随着治疗时间以及所给予患者抗精神病药物累积剂量的增加而增高, 但该综合征也可能在以较低剂量、相对较短的治疗期后出现, 不过不常见。

虽然停用抗精神病药物之后会部分或完全缓解该综合征, 但对于确定的迟发性运动障碍还没有明确的治疗方法。抗精神病药物治疗本身会抑制 (或部分抑制) 该综合征的体征和症状, 因此可能掩盖潜在的过程。症状抑制对该综合征的长期病程的影响还不清楚。

基于上述考虑, 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处方使用本品。长期抗精神病药物治疗通常适用于已知对抗精神病药物治疗有效的慢性患者。对于确实需要长期治疗的患者, 应寻找能够产生满意临床反应的最小剂量和最短治疗时间。应定期重新评价是否需要继续治疗。

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, 则应考虑停止使用药物。不过, 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。

### 锥体外系症状和精神兴奋药

同时接受精神兴奋药 (如哌甲酯) 和帕利哌酮治疗的患者应谨慎, 因为在对其中一种或两种药物进行调整的过程中可能会出现锥体外系症状。应考虑逐步停用其中的一种或两种药物 (参见【药物相互作用】)。

## 高血糖和糖尿病

在使用所有非典型抗精神病药物治疗的患者中，已经报告某些特殊病例以及与酮症酸中毒或高渗性昏迷或死亡相关的病例中出现高血糖和糖尿病。多数情况下，这些病例见于上市后临床使用以及流行病学研究中，临床试验中较少见。高血糖、糖尿病和糖尿病恶化已在本品治疗使用中有过报道。而且，根据糖尿病在精神分裂症患者中发生危险增加的可能性以及糖尿病在普通人群中发生率的增加来评价非典型抗精神病药物使用和血糖异常之间的关系比较复杂。基于这些因素，目前还未能全面地了解非典型抗精神病药物使用和高血糖相关性不良事件之间的关系。不过，流行病学研究提示，接受非典型抗精神病药物治疗的患者发生治疗期间高血糖相关性不良事件的危险性增高。由于这些研究进行时本品还没有上市，因此还不清楚本品是否与危险性增高相关。

糖尿病确诊患者在开始非典型抗精神病药物治疗时应给予定期监测，防止血糖控制恶化。对于存在糖尿病危险因素的患者（如肥胖、糖尿病家族史），在开始非典型抗精神病药物治疗时应在治疗开始时检测空腹血糖，并在治疗期间定期检测。任何接受非典型抗精神病药物治疗的患者都应监测是否出现高血糖的症状，包括烦渴、多饮、多尿、多食和无力。对于在使用非典型抗精神病药物治疗期间出现高血糖症状的患者，应检测空腹血糖。某些情况下，停止使用非典型抗精神病药物会缓解高血糖，但是，某些患者停止使用可疑药物后可能仍然需要继续抗糖尿病治疗。

对青少年（12-17岁）精神分裂症受试者进行的安慰剂对照、6周研究获得的数据见表9a。

**表 9a：一项对青少年（12-17岁）精神分裂症受试者进行的安慰剂对照、6周研究中的空腹血糖变化**

	安慰剂	本品			
		1.5 mg/天	3 mg/天	6 mg/天	12 mg/天
	N=41	N=44	N=11	N=28	N=32
	相较于基线的变化均值 (mg/dL)				
血糖	0.8	-1.4	-1.8	-0.1	5.2
相较于基线的变化值					
	出现变化的患者占比				
血糖	3%	0%	0%	0%	11%
正常至偏高					
(<100 mg/dL 至 ≥126 mg/dL)	(1/32)	(0/34)	(0/9)	(0/20)	(3/27)

## 血脂异常

在接受非典型抗精神病药物治疗的患者中观察到血脂出现一些不良的变化。

对青少年（12-17岁）精神分裂症受试者进行的安慰剂对照、6周研究获得的数据见表9b。

表 9b: 一项对青少年 (12-17 岁) 精神分裂症受试者进行的安慰剂对照、6 周研究中的空腹  
血脂变化

	安慰剂	本品			
		1.5 mg/天	3 mg/天	6 mg/天	12 mg/天
相较于基线的变化均值 (mg/dL)					
胆固醇	n=39	n=45	n=11	n=28	n=32
相较于基线的变化值	-7.8	-3.3	12.7	3.0	-1.5
LDL	n=37	n=40	n=9	n=27	n=31
相较于基线的变化值	-4.1	-3.1	7.2	2.4	0.6
HDL	n=37	n=41	n=9	n=27	n=31
相较于基线的变化值	-1.9	0.0	1.3	1.4	0.0
甘油三酯	n=39	n=44	n=11	n=28	n=32
相较于基线的变化值	-8.9	3.2	17.6	-5.4	3.9
出现变化的患者占比					
胆固醇					
正常至偏高	7%	4%	0%	6%	11%
( <170 mg/dL 至 ≥200 mg/dL )	(2/27)	(1/26)	(0/6)	(1/18)	(2/19)
LDL					
正常至偏高	3%	4%	14%	0%	9%
( <110 mg/dL 至 ≥130 mg/dL )	(1/32)	(1/25)	(1/7)	(0/22)	(2/22)
HDL					
正常至偏低	14%	7%	29%	13%	23%
( ≥40 mg/dL 至 <40 mg/dL )	(4/28)	(2/30)	(2/7)	(3/23)	(5/22)
甘油三酯					
正常至偏高	3%	5%	13%	8%	7%
( <150 mg/dL 至 ≥200 mg/dL )	(1/34)	(2/38)	(1/8)	(2/26)	(2/28)

### 体重增加

非典型抗精神病药物使用中已经观察到了体重增加。推荐在临床使用时监测体重。

一项 6 周、双盲、安慰剂对照研究以及本品暴露时间中位数为 182 天的开放性扩展研究对青少年精神分裂症受试者的体重增加情况进行了评估。青少年受试者 (12-17 岁) 安慰剂对照、6 周研究中的体重平均变化和体重增加 ≥7% (参见【**临床试验**】) 的受试者占比数据见表 10。

表 10: 对青少年精神分裂症患者 (12-17 岁) 进行的安慰剂对照、6 周研究中的体重变化均值  
和体重增加 ≥7% 的受试者占比

	安慰剂	本品			
		1.5 mg/天	3 mg/天	6 mg/天	12 mg/天
重量 (kg)	n=51	n=54	n=16	n=45	n=34
相较于基线的变化值	0.0	0.3	0.8	1.2	1.5
体重增加					
相较于基线增加 ≥7%	2%	6%	19%	7%	18%

在该开放性、长期研究中，接受本品治疗的全部受试者中体重较基线增加 $\geq 7\%$ 的受试者占比是 33%。在评价使用本品治疗的青少年患者的体重增加情况时，应考虑身体正常增长预计带来的体重增加。当考虑开放性研究中本品的中位暴露时间（182 天）以及根据年龄和性别预计的正常体重增量时，相对于常模数据的标准化分数评估可提供更具临床意义的体重变化值。体重标准化分数从开放性基线到研究终点的平均变化为 0.1（高于常模数据中位数 4%）。根据与常模数据进行的对比，认为这些变化无临床意义。

### 高催乳素血症

与其他多巴胺 D<sub>2</sub> 受体拮抗类药物类似，帕利哌酮会增高催乳素水平，而且增高会在长期给药过程中持续存在。帕利哌酮具有与利培酮（该药较其他抗精神病药物具有较高的催乳素增高作用）类似的催乳素增高作用。

无论病因如何，高催乳素血症均可能抑制下丘脑 GnRH，从而导致垂体促性腺激素分泌减少。因此可能通过减少女性和男性患者性腺类固醇生成进而抑制生殖功能。在接受可致催乳素增高类化合物治疗的患者中已经报告出现溢乳、闭经、男性乳腺发育和阳痿。与性腺发育不全相关的长期高催乳素血症可能导致女性和男性骨密度下降。

组织培养试验显示，大约三分之一的人乳腺癌在体外具有催乳素依赖性，因此，在对先前检测到乳腺癌的患者开具该类药物的处方时，这是一个具有潜在意义的考虑因素。在小鼠和大鼠中进行的利培酮致癌性研究中，观察到脑下垂体、乳腺和胰岛细胞性肿瘤（乳腺癌、脑下垂体和胰腺腺瘤）的发生率增高。到目前为止进行的临床研究和流行病学研究均未显示长期使用该类药物与人类肿瘤发生之间具有关联，但数据仍非常有限，无法得出确定结论。

### 胃肠梗阻的可能性

因为本品的片剂不会变形，在胃肠道中形状也不会发生明显变化，因此本品通常不能用于先前存在严重胃肠道狭窄的患者（病理性或医源性，如食管动力障碍、小肠炎性疾病、粘连或运送时间缩短导致的“短肠”综合征、既往腹膜炎病史、囊性纤维化、慢性假性肠阻塞或 Meckel 憩室）。有罕见报道消化道狭窄患者服用不变形的缓释制剂出现梗阻症状。因为采用了缓释设计剂型，本品只能用于能够吞咽整片药物的患者（参见【用法用量】）。

预期运送时间缩短，如腹泻时观察到的，会降低生物利用度，而运送时间延长，如胃肠道神经病变、糖尿病性胃轻瘫或其他原因时观察到的，预期会增高生物利用度。而当运送时间改变出现在上消化道时，更可能发生生物利用度改变。

### 直立性低血压和晕厥

在某些患者中，帕利哌酮会通过其  $\alpha$  阻断作用诱导产生直立性低血压和晕厥。在对三项安慰剂对照、6 周固定剂量试验结果汇总后发现，接受本品（3 mg, 6 mg, 9 mg, 12 mg）治疗的患者报告晕厥的发生率为 0.8%（7/850），相比之下，接受安慰剂的患者为 0.3%（1/355）。在已知

存在心血管疾病（如心力衰竭、心肌梗死或缺血病史、传导异常）或脑血管疾病以及易出现低血压（如脱水、低血容量和接受抗高血压药物治疗）的患者中慎用本品。在易发低血压的患者中应考虑监测体位性生命体征。

### **白细胞减少症、中性粒细胞减少症和粒细胞缺乏症**

白细胞减少症、中性粒细胞减少症和粒细胞缺乏症的事件在抗精神病药物中已经有了报道，包括本品。粒细胞缺乏症的上市后报告十分罕见（ $<1/10,000$ ）。

在治疗最初几个月需对有临床意义的白细胞降低或药物引起的白细胞减少症/中性粒细胞减少症病史的患者进行监测，如没有其他因素导致的情况下，出现有临床意义的白细胞下降的第一时间即应考虑停止使用本品。

对有临床意义的中性粒细胞减少症的患者应仔细监测发热或其他感染症状或体征，如果这些症状或体征发生应迅速进行治疗。有严重中性粒细胞减少症的患者（绝对白细胞计数 $<1 \times 10^9/L$ ）应停止服用本品并继续监测白细胞计数直至恢复正常。

### **静脉血栓栓塞**

抗精神病药物有过静脉血栓栓塞（VTE）的案例报告。由于应用抗精神病治疗药物治疗的患者经常存在获得性的 VTE 风险因素，所以在使用本品治疗之前或期间应对所有 VTE 的可能危险因素进行确定并采取预防措施。

### **可能的认知和运动功能障碍**

接受本品治疗的受试者中报告出现了嗜睡和镇静反应（参见【不良反应】）。包括本品在内的抗精神病药物有可能影响患者判断、思考或运动技能。在进行一些需要心理状态改变的活动时，如操作危险的机器或骑电动车时，除非合理地确定帕利哌酮治疗不会产生不良影响，否则患者都应小心。

### **惊厥发作**

在上市前临床试验中（三项安慰剂对照、6 周固定剂量研究和一项于老年精神分裂症受试者中进行的研究），接受本品（3 mg, 6 mg, 9 mg, 12 mg）治疗的受试者中 0.22% 的受试者出现惊厥发作，接受安慰剂治疗受试者的发生率为 0.25%。与其他抗精神病药物类似，存在惊厥发作病史或其他可能降低惊厥发作阈值病症的患者中应小心使用本品。在年龄为 65 岁或更老患者中，降低惊厥发作阈值的病症可能更为常见。

### **吞咽困难**

食道运动功能障碍和误吸可能与抗精神病药物的使用有关。其中吸入性肺炎是晚期阿尔茨海默型痴呆患者发病和死亡的一个常见原因。存在发生吸入性肺炎危险的患者中应慎用本品和其他抗精神病药物。



## 自杀

企图自杀的可能性在精神性疾病患者中本身既存在，在药物治疗期间，应对高危患者给予密切监测。本品处方用量应使用可达到良好的患者管理的最小片剂数量，减少药物过量发生危险。

## 阴茎异常勃起

具有  $\alpha$  肾上腺受体阻断效应的药物据报道有可能诱发阴茎异常勃起。在本品的上市后监测中报告了阴茎异常勃起（参见【不良反应】）。

## 血栓性血小板减少性紫癜（TTP）

在使用帕利哌酮进行临床研究期间未观察到出现 TTP 病例。虽然已经报告与利培酮给药相关的 TTP 病例，但与利培酮治疗的关系仍不清楚。

## 体温调节

抗精神病药可破坏身体降低中心体温的能力。如果患者处于可能导致中心体温升高的情况下，如高强度锻炼、暴露于极度高热条件下、合并使用抗胆碱药或脱水时，建议在处方使用本品时要适当注意。

## 止吐作用

在帕利哌酮临床前研究中观察到其具有止吐作用。这一作用如果在人体出现，应注意可能会掩盖一些药物过量，或例如肠阻塞、雷亥综合征、脑肿瘤的症状和体征。

## 术中虹膜松弛综合征

在白内障手术中发现某些药物的肾上腺能  $\alpha_{1a}$  受体拮抗作用可引起术中虹膜松弛综合征，例如本品。

术中虹膜松弛综合征可能会增加术中和术后的眼部并发症。如正在或既往使用了具有肾上腺能  $\alpha_{1a}$  受体拮抗作用的药物，应该在手术前告知眼外科医师。在白内障手术前停止  $\alpha_1$  阻断治疗的潜在利益尚未确定，必须权衡获益和停用抗精神病药物的风险。

## 伴随疾病患者中的使用

本品在具有某些伴随疾病的患者中使用的临床经验仍很有限（参见【药理毒理】）。

已经报告帕金森病或存在路易体痴呆患者对抗精神病药物的敏感性增高。敏感性增高的具体表现包括：意识模糊、迟钝、体位不稳伴随频繁跌倒、锥体外系症状，临床特征与恶性综合征一致。

尚未在新近具有心肌梗死或不稳定型心脏病病史的患者中对本品进行广泛程度的评价及使用。确诊存在该类疾病的患者被排除在上市前临床试验中。由于使用本品具有发生直立性低血压的危险，因此在已知存在心血管疾病的患者中应小心使用（参见【注意事项】）。

## 实验室检查

无推荐的特异性实验室检查。

## 管制药品

本品不属于管制药品。

## 药物滥用

还没有在动物或人中对帕利哌酮的滥用可能进行系统的研究。也无法确切地预测一旦上市，中枢神经系统作用性药物被误用、转化和/或滥用的程度。因此，对于具有药物滥用病史的患者应认真评估，对于对本品存在误用或滥用体征（如出现耐药性、剂量增高、觅药行为）的患者应给予密切观察。

## 药物依赖

还没有在动物或人中对帕利哌酮的耐受或物理依赖性的潜能进行系统的研究。

## 肾损害患者

必须根据患者肾功能情况进行个体化的剂量调整（参见【用法用量】）。

## 肝损害患者

轻中度肝损害患者无需进行剂量调整。未在严重肝损害患者中对本品进行研究。请置于儿童不易拿到处。

## 【孕妇及哺乳期妇女用药】

### 妊娠

还未在妊娠妇女中对本品进行充分及良好对照的研究。只在潜在的益处大于可能对胎儿的危险的情况下，方可在妊娠期间使用本品。

一项基于美国 Claims 数据库的回顾性观察队列研究，对在早期妊娠期间使用和未使用抗精神病药物妇女的活产婴儿的先天性畸形风险进行了比较。在该项研究中，没有对帕利哌酮（利培酮的活性代谢产物）进行具体评价。对数据库中现有的混杂变量进行调整后，相比未暴露于抗精神病药物组，利培酮组的先天性畸形风险升高（相对风险=1.26，95% CI: 1.02-1.56）。尚未发现可以解释此发现的生物学机制，在非临床研究中未观察到致畸效应。仅根据该项观察性研究的结果，尚未确定宫内暴露于利培酮与先天性畸形之间的因果关系。

接受高剂量帕利哌酮给药的实验动物出现死胎略微增加。此高剂量帕利哌酮对母体动物具有毒性。当暴露量是人体最大暴露量的 20-34 倍时，动物后代未受到影响。

已经报告，在妊娠的最后三个月使用第一代抗精神病药物，新生儿可能发生锥体外系症状。这些症状通常具有自限性。但还不清楚在接近妊娠结束时服用帕利哌酮是否会导致类似的新生儿体征和症状。

妊娠的最后三个月使用抗精神病药物（包括本品）时，新生儿在分娩后出现的锥体外系症

状和/或停药症状的严重程度可能不同。这些症状可能包括：激越、肌张力亢进、肌张力减退、震颤、嗜睡、呼吸窘迫或喂养障碍。

### **分娩**

本品对人分娩的作用尚不明确。

### **哺乳期母亲**

帕利哌酮为 9-羟利培酮，是利培酮的活性代谢产物。在动物研究中，利培酮和 9-羟利培酮可经乳汁分泌。利培酮和 9-羟利培酮也可经人乳汁分泌。因此，在将本品给予哺乳期女性时，应小心用药。用药时，应权衡母乳喂养的已知益处和婴儿暴露于帕利哌酮的未知危险。

### **【儿童用药】**

本品在年龄<12 岁患者中的安全性和有效性尚不明确。

在儿童和青少年人群中使用时，应密切监测本品的镇静作用。改变本品的给药时间可能会改善对患者的镇静作用效果。

由于长期高催乳素血症可对青少年发育和性成熟产生潜在影响，所以应考虑定期临床评价患者的内分泌状态，包括测量身高、体重、性成熟、月经功能监测以及催乳素的其它潜在相关影响。

在接受本品治疗期间，应定期实施锥体外系症状以及其他运动障碍的检查。

### **【老年用药】**

在 114 位老年精神分裂症受试者（年龄≥65 岁，其中 21 位患者的年龄≥75 岁）进行的 6 周安慰剂对照研究中对本品的安全性、耐受性和疗效进行了评价。研究中，受试者接受了剂量灵活的本品（3 mg~12 mg，一日一次）。此外，少数≥65 岁的受试者参加的 6 周安慰剂对照研究中，成年精神分裂症受试者接受了固定剂量的本品（3 mg~15 mg，一日一次）。

总的来说，在所有参加本品临床研究的受试者中（n = 1796），包括接受了本品或安慰剂的受试者，其中 125 人（7.0%）年龄≥65 岁，22 人（1.2%）年龄≥75 岁。在这些受试者和年轻受试者间，从总体上未观察到安全性或有效性存在差异，而且在老年和年轻患者中，其他报告的临床经验也未显示确定的药物反应差异，但无法排除某些老年患者具有较高的药物敏感性。

已知该药物主要通过肾脏排泄，因此，中重度肾损害患者会出现清除率下降（参见【药代动力学】），该类患者应减少药物剂量。由于老年患者更易出现肾功能下降，因此在剂量选择上应小心，有时可能需要监测肾功能（参见【用法用量】）。

### **【药物相互作用】**

#### **本品对其他药物的影响**

考虑到帕利哌酮主要的中枢神经系统作用（参见【不良反应】），本品应小心与其他中枢作用性药物和酒精联合使用。帕利哌酮会拮抗左旋多巴和其他多巴胺激动剂的作用。

由于这些潜在的作用会诱导产生直立性低血压，因此在本品与其他具有该作用的治疗药物一同使用时可能会出现累积效应（参见【**注意事项**】）。

当帕利哌酮和其他由 CYP450 同工酶代谢的药物合用时，并不预期会发生具有临床显著性意义的药代动力学相互作用。在人肝微粒体进行的体外研究显示，帕利哌酮不会明显抑制经过细胞色素 CYP450 同工酶包括 CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8/9/10、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 和 CYP3A5 亚型代谢药物的代谢。因此帕利哌酮预期不会以具有临床意义的方式抑制通过这些途径代谢的药物的清除。帕利哌酮预期也不会产生酶诱导作用。

在治疗浓度下，帕利哌酮不会抑制 P-糖蛋白，故预期不会以具有临床意义的方式抑制 P-糖蛋白介导的其他药物的转运。

本品和锂存在相互作用的可能性很低。

在稳态条件下联合给予本品（12mg，每日一次）和双丙戊酸钠缓释片（500mg 到 2000mg，每日一次）不会影响丙戊酸盐的药代动力学稳态。

仅在成年人中进行了药物相互作用研究。

### 其他药物对本品的影响

帕利哌酮不是 CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9 和 CYP2C19 的底物，提示不可能与这些酶的诱导剂或抑制剂产生相互作用。体外研究显示，CYP2D6 和 CYP3A4 参与帕利哌酮的代谢很少，体内研究也未显示在这些酶的作用下代谢水平会降低，在总机体清除中只占很少的一部分。体外研究表明，帕利哌酮是一种 P-gp 底物。

帕利哌酮在 CYP2D6 的作用下只进行有限的代谢（参见【**药代动力学**】）。在健康受试者中进行的相互作用研究中，在给予单剂 3 mg 本品的同时给予 20 mg/天的帕罗西汀（强效 CYP2D6 抑制剂），结果显示，在 CYP2D6 强代谢者中，帕利哌酮暴露量平均增高 16%（90% CI: 4, 30）。没有对较高剂量的帕罗西汀进行研究。临床相关性还不清楚。

本品（每日一次）与卡马西平 200 mg（每日两次）联用可使帕利哌酮的平均稳态  $C_{max}$  和 AUC 降低大约 37%。出现下降在很大程度上可能是因为卡马西平诱导肾脏 P-gp 表达，从而导致帕利哌酮肾脏清除率升高 35%。尿中原型药降低很少，表明在与卡马西平联用期间，本品对帕利哌酮的 CYP 代谢或生物利用度的影响极小。开始启用卡马西平时，应重新评估本品剂量，如有需要，应增加剂量。相反，停用卡马西平时，应重新评估本品剂量，如有需要，应减少剂量。

单剂量本品 12 mg 与双丙戊酸钠缓释片（2 片 500 mg/片，每日一次）联用导致帕利哌酮  $C_{max}$  和 AUC 增加约 50%。与丙戊酸盐联用时，应在临床评价后考虑降低本品剂量。

### 与精神兴奋药联合使用

精神兴奋药（如哌甲酯）与帕利哌酮联合使用时，如改变其中的一种或两种药物，可能导

致锥体外系症状的出现（参见【注意事项】）。

## 【药物过量】

### 临床经验

帕利哌酮药物过量的经验比较有限，在上市前试验中报告的少数药物过量病例中，估计最高摄入量是 405 mg。观察到的体征和症状包括锥体外系症状和步态不稳。其他可能出现的体征和症状包括：帕利哌酮已知药理学作用扩大所致体征和症状，即困倦和镇静、心动过速和低血压以及 QT 间期延长。有报告因口服帕利哌酮用药过量出现了尖端扭转性室性心动过速和室颤。

帕利哌酮是利培酮主要的活性代谢产物。利培酮使用中报告的药物过量经验请参见利培酮说明书的药物过量部分。

### 药物过量处理

目前尚无特异性的帕利哌酮解毒药，因此，一旦出现药物过量，应给予适当的支持治疗，并进行密切的医学监护，直到患者康复。在评价治疗需要及患者康复情况时，应考虑药物缓释的特性，同时考虑是否涉及多种药物使用。

出现急性药物过量时，应建立并维持气道通畅，确保有足够的氧合和通气。应考虑洗胃（如果患者意识丧失，应在插管后进行）以及与缓泻药一同给予活性炭吸附剂。

药物过量导致的迟钝、惊厥发作或头颈部肌张力障碍性反应可能会增加患者因催吐而导致误吸的风险。

应立即开始给予心血管监护，包括持续的心电图监测，防止可能出现的心律失常。如果给予了抗心律失常药物治疗，理论上，急性帕利哌酮药物过量的患者服用吡二丙胺、普鲁卡因胺和奎尼丁会出现累积性 QT 间期延长的危险。类似的，溴苄胺的  $\alpha$  受体阻断特性也可能使帕利哌酮出现累积效应，导致低血压。

应通过适当的措施治疗低血压及循环衰竭，如静脉输液和/或拟交感神经药（不应使用肾上腺素和多巴胺，否则该类药物的  $\beta$  激发作用可能加重帕利哌酮所诱导  $\alpha$  阻断作用产生的低血压）。如果出现严重的锥体外系症状，应给予抗胆碱药。

## 【临床试验】

### 成人

在符合 DSM-IV 标准的非老年精神分裂症患者（成年，平均年龄 37 岁）中进行的三项安慰剂对照和活性对照（奥氮平）、6 周固定剂量试验中确立了本品（3 mg-15 mg，一日一次）的短期疗效。研究进行地包括北美、东欧、西欧和亚洲。三项研究中研究的剂量包括 3 mg/天、6 mg/天、9 mg/天、12 mg/天和 15 mg/天。于早上服药，不考虑是否进食。

采用阳性和阴性症状量表（PANSS）评价其疗效，其中 PANSS 是由五个因素组成的确证多项量表，可用于评价阳性症状、阴性症状、思维分裂、不受控制的敌意/激动和焦虑/抑郁。同时

也可使用个人和社会行为（PSP）量表评价疗效。PSP是经过验证的临床测量表，测量个人和社会功能，主要为社会上有用的活动，包括工作和学习，个人和社会关系、自我照顾能力、干扰和攻击性行为。

在所有3项研究中（n = 1665），所有剂量组中本品在PANSS评分方面均优于安慰剂。所有剂量组的平均作用几乎近似，但在所有研究中，较高剂量在数字上较优异。在这些试验中，本品在PSP方面也优于安慰剂。

人群亚组研究并未显示任何性别、年龄（少数患者超过65岁）或地域会导致反应性差异的证据。也无充分的数据探讨不同种族之间疗效的差异。

在长期试验中，选择符合DSM-IV标准、产生临床反应（定义为PANSS评分 ≤ 70或预定PANSS次级量表评分 ≤ 4，并且在8周试用期的后两周接受了稳定剂量的本品）的成人门诊精神分裂症患者进入这一6周、开放标记的本品维持期治疗（剂量范围3-15mg，每日1次）。经过稳定期治疗后，将患者以双盲形式随机分配或者继续按照达到的稳定剂量接受本品治疗，或者接受安慰剂治疗，直至出现精神分裂症状复发。复发预定为PANSS评分（或预定的PANSS次级量表评分）显著增高、患者入院、临床意义的自杀或杀人想法或故意自我伤害或伤害他人。对数据进行的中期分析显示，接受本品治疗的患者的复发时间较安慰剂组患者显著延长，该试验因已经显示出维持治疗的疗效的原因而被提前结束。

## 青少年

在一项随机、双盲、安慰剂对照、为期6周研究中，使用基于体重的固定剂量治疗组设计，评价了1.5-12 mg/日剂量范围内本品在患有精神分裂症的青少年受试者中的疗效（本品组N = 149，安慰剂组N = 51）。受试者的年龄为12-17岁，并且符合DSM-IV精神分裂症标准。使用PANSS评估疗效。此项研究在患有精神分裂症的青少年受试者中证明了本品中等剂量的疗效。按照剂量进行的次要分析显示了每日一次、每次3 mg、6 mg以及12 mg剂量的疗效。

**表 11：青少年精神分裂症研究：R076477-PSZ-3001：为期6周、固定剂量、安慰剂对照意向治疗分析集。LOCF 终点自基线变化**

	安慰剂组 N=51	本品低剂量组 1.5 mg N=54	本品中等剂量组 3或 6 mg* N=48	本品高剂量组 6或 12 mg** N=47
<b>PANSS评分变化</b>				
基线平均值(SD)	90.6 (12.13)	91.6 (12.54)	90.6 (14.01)	91.5 (13.86)
平均变化 (SD)	-7.9 (20.15)	-9.8 (16.31)	-17.3 (14.33)	-13.8 (15.74)
P-值(vs 安慰剂)		0.508	0.006	0.086
最小二乘均值的差值(SE)		-2.1 (3.17)	-10.1 (3.27)	-6.6 (3.29)

<b>应答分析</b>				
应答者, n (%)	17 (33.3)	21 (38.9)	31 (64.6)	24 (51.1)
无应答者, n (%)	34 (66.7)	33 (61.1)	17 (35.4)	23 (48.9)
P 值(vs 安慰剂)		0.479	0.001	0.043

应答的定义为PANSS总评分自基线降低 $\geq 20\%$

注：评分变化为负值表示改善。LOCF = 末次观察值向前结转法

\* 中等剂量组：体重 $< 51$  kg的受试者为3 mg，体重 $\geq 51$  kg的受试者为6 mg

\*\* 高剂量组：体重 $< 51$  kg的受试者为6 mg，体重 $\geq 51$  kg的受试者为12 mg

一项包含8周双盲急性期和18周双盲维持期的随机、双盲、活性对照研究中，还在患有精神分裂症的青少年受试者（ $\geq 12$ 岁）（本品组N = 112，阿立哌唑组N = 114）中评价了本品在3 mg/日至9 mg/日可变剂量范围内的疗效。本品治疗组和阿立哌唑治疗组第8周和第26周的PANSS总评分自基线的改变在数值上相当。此外，第26周时PANSS总评分改善 $\geq 20\%$ 的患者百分比在两治疗组间的差异在数值上接近。

**表 12：青少年精神分裂症研究：R076477-PSZ-3003：为期 26 周、可变剂量、活性对照意向治疗分析集。LOCF 终点自基线变化**

	本品 3-9 mg N=112	阿立哌唑 5-15 mg N=114
<b>PANSS 评分变化</b>		
<b>8 周、急性终点</b>	89.6 (12.22)	92.0 (12.09)
基线平均值 (SD)	-19.3 (13.80)	-19.8 (14.56)
平均变化 (SD)	0.935	
P-值 (vs 阿立哌唑)	0.1 (1.83)	
最小二乘均值的差值 (SE)		
<b>PANSS 评分变化</b>		
<b>26 周终点</b>	89.6 (12.22)	92.0 (12.09)
基线平均值 (SD)	-25.6 (16.88)	-26.8 (18.82)
平均变化 (SD)	0.877	
P-值 (vs 阿立哌唑)	-0.3 (2.20)	
最小二乘均值的差值 (SE)		
<b>应答分析</b>		
<b>26 周终点</b>	86 (76.8)	93 (81.6)
应答者, n (%)	26 (23.2)	21 (18.4)
无应答者, n (%)	0.444	
P-值 (vs 阿立哌唑)		

应答的定义为 PANSS 总评分自基线降低 $\geq 20\%$

注：评分变化为负值表示改善。LOCF = 末次观察值向前结转法

## 【药理毒理】

### 药理作用

帕利哌酮是利培酮的主要代谢产物。与其他抗精神分裂症药物一样，帕利哌酮的作用机制尚不清楚，但目前认为是通过对中枢多巴胺 $2$  ( $D_2$ )受体和5-羟色胺 $2$  ( $5HT_{2A}$ )受体拮抗的联合

作用介导的。帕利哌酮也是  $\alpha_1$  和  $\alpha_2$  肾上腺素能受体以及  $H_1$  组胺受体的拮抗剂，这可能是该药物某些其他作用的原因。帕利哌酮与胆碱能毒蕈碱型受体或  $\beta_1$  和  $\beta_2$  肾上腺素能受体无亲和力。在体外，(+) -和 (-) -帕利哌酮对映体的药理学活性是相似的。

### 毒理研究

**遗传毒性:** 帕利哌酮 Ames 试验、小鼠淋巴瘤试验、大鼠微核试验结果均为阴性。

**生殖毒性:** 在一项生育力试验中，大鼠经口给予帕利哌酮，剂量最高达 2.5 mg/kg/天 时雌性大鼠妊娠率未见影响，但是，在该剂量下，着床前与着床后丢失率增加，活胎数轻微降低，也可见轻微的母体毒性。在剂量为 0.63 mg/kg 时这些指标未受影响，该剂量按  $\text{mg}/\text{m}^2$  计，相当于人体最大推荐剂量的一半。

雄性大鼠经口给予帕利哌酮，剂量最高达 2.5 mg/kg/天 时生育力未受影响，但未进行精子计数和精子活力研究。利培酮在犬和人体中会广泛转化为帕利哌酮。在利培酮 Beagle 犬重复给药毒性试验中，所有剂量 (0.31~5.0 mg/kg) 均可使血清睾酮减少、精子活力及浓度下降；停药两个月后，血清睾酮和精子参数部分恢复，但仍处于降低水平。

妊娠大鼠和家兔于器官形成期经口给予帕利哌酮，最高剂量 (大鼠 10 mg/kg/天，家兔 5 mg/kg/天，按  $\text{mg}/\text{m}^2$  计，相当于人体最大推荐剂量的 8 倍) 下未见胎仔畸形发生率增加。

利培酮在大鼠和人体中会广泛转化为帕利哌酮。利培酮大鼠生殖毒性试验中，在给药剂量按  $\text{mg}/\text{m}^2$  计低于人体最大推荐剂量时，可见幼仔死亡率增加 (参见利培酮说明书)。

**致癌性:** 尚未进行帕利哌酮致癌性试验。

利培酮在大鼠、小鼠和人体中会广泛转化为帕利哌酮。在 Swiss albino 小鼠和 Wistar 大鼠中进行了利培酮致癌性试验，掺食法给予利培酮，日剂量为 0.63、2.5、10 mg/kg，小鼠连续给药 18 个月，大鼠连续给药 25 个月。结果显示，动物脑垂体腺瘤、胰腺内分泌腺瘤和乳腺癌发生率显著升高。按  $\text{mg}/\text{m}^2$  计，对这些肿瘤的无影响剂量小于或等于利培酮的人体最大推荐剂量 (参见利培酮说明书)。在其他抗精神病药的啮齿类动物长期给药试验中也发现乳腺、脑垂体、胰腺肿瘤的发生率增加，认为是多巴胺  $D_2$  受体长期拮抗和催乳素水平升高所致。在啮齿类动物中观察到的这些结果与人类的相关性尚未明确。

**幼龄动物毒性:** 幼龄大鼠于 24 至 73 天日龄经口给予帕利哌酮，仅在雌性大鼠中观察到学习和记忆的可逆性损伤，无影响剂量为 0.63 mg/kg/天，该剂量时的帕利哌酮血药浓度 (AUC) 与青少年的血药浓度相似。在最高剂量 2.5 mg/kg/天 时帕利哌酮对大鼠的神经行为或生殖发育未产生其它一致性影响，该剂量时的帕利哌酮血药浓度是青少年血药浓度的 2~3 倍。

利培酮在动物和人体中会广泛转化成帕利哌酮。幼龄犬经口给予利培酮 40 周，剂量为 0.31、1.25 或 5 mg/kg/天，观察到骨长度和密度降低，无影响剂量为 0.31 mg/kg/天，该剂量利培酮+帕



利哌酮的血药浓度（AUC）相当于儿童和青少年接受利培酮人体最大推荐剂量时的血药浓度。此外，所有剂量组雄性和雌性动物中均观察到了性成熟延迟。在停药12周的恢复期后，对雌性动物的上述效应基本或完全不可逆。

## 【药代动力学】

### 药代动力学

单剂量服用本品后，血浆中帕利哌酮浓度稳定升高，大约在服药后 24 小时到达峰浓度（ $C_{max}$ ）。在推荐的临床剂量范围内（3mg-12 mg），给药后的帕利哌酮药代动力学与剂量成比例。帕利哌酮的终末半衰期大约是 23 小时。

给予本品后，多数受试者大约在 4-5 天内达稳态浓度。在 9 mg 的帕利哌酮剂量下，平均稳态峰谷比率是 1.7，范围在 1.2-3.1 之间。

与利培酮速释剂相比，本品的释放特点使得其波动度极小。一项研究比较了精神分裂症患者服用帕利哌酮 12mg，每日 1 次（作为缓释片给药）和利培酮速释片 4mg 的稳态药代动力学，结果帕利哌酮缓释制剂的波动指数为 38%，而利培酮速释制剂为 125%（见图 1）。

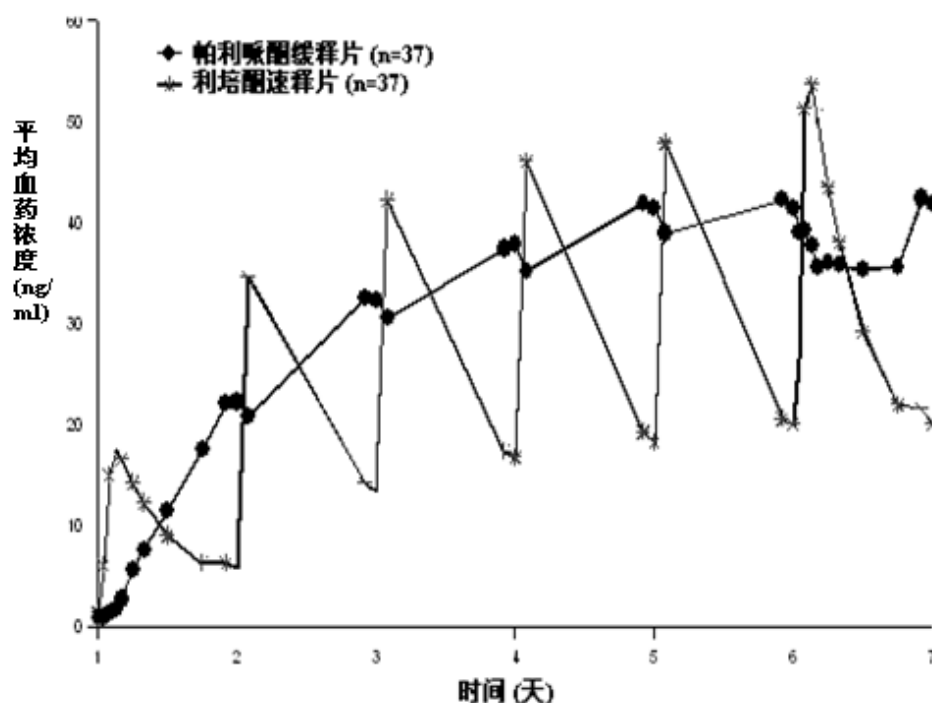


图 1: 12mg 帕利哌酮按 2mg 缓释片 6 片/次，每日 1 次连续服用 6 天的稳态浓度特征（以帕利哌酮浓度表示）与利培酮速释制剂第 1 天 2mg，第 2-6 天 4mg/天的稳态浓度（以帕利哌酮+利培酮浓度表示）比较

服用本品后，帕利哌酮的（+）和（-）对映异构体会相互转化，稳态时两者 AUC 的（+）到（-）比例大约为 1.6。

## 吸收和分布

服用本品后帕利哌酮口服绝对生物利用度是 28%。

在健康能走动受试者中伴高脂/高热膳食给予 12 mg 的帕利哌酮缓释片后，帕利哌酮平均  $C_{max}$  和 AUC 较禁食状态分别升高 60%和 54%。另在不考虑用餐时间的情况下于受试者中进行了确立本品安全性和疗效的临床试验。尽管服用本品无需考虑进食情况，伴食服用本品时可能会增加帕利哌酮暴露量（参见【用法用量】）。

根据人群分析，帕利哌酮的表观分布容积是 487 L。外消旋帕利哌酮的血浆蛋白结合率是 74%。

## 代谢和清除

尽管体外研究提示，CYP2D6 和 CYP3A4 参与了帕利哌酮的代谢，体内结果提示这些同工酶在帕利哌酮的总体清除中只起了有限的作用（参见【药物相互作用】）。

5 位健康自愿者口服单剂 1 mg  $^{14}C$  标记的帕利哌酮速释制剂一周后，给药量的 59%（范围：51%-67%）以原型从尿中排泄，32%（26%-41%）的剂量作为代谢产物被回收，6%-12%的剂量没有被回收。尿中大约有 80%的放射活性物质，粪便中大约 11%。已经在体内研究中证实有 4 种代谢途径，没有一种超过给药量的 10%：脱烷基作用、羟化作用、脱氢作用和苯并异噻唑裂解。

人群药物代谢动力学分析发现帕利哌酮在 CYP2D6 底物强代谢者和弱代谢者之间无暴露量或清除率差异。

## 特殊人群

### 肾损害患者

中度和重度肾损害的患者应当减少本品的剂量（参见【用法用量】）。在不同程度肾功能损害的受试者中研究了帕利哌酮 3 mg 缓释片的分布。结果显示，肌酐清除率的下降伴随着帕利哌酮清除的降低。轻度肾功能损害受试者（ $CrCl = 50 \text{ mL/min}$  至  $< 80 \text{ mL/min}$ ）帕利哌酮总清除率下降 32%，中度肾损害受试者（ $CrCl = 30 \text{ mL/min}$  至  $< 50 \text{ mL/min}$ ）为 64%，重度肾损害受试者（ $CrCl = 10 \text{ mL/min}$  至  $< 30 \text{ mL/min}$ ）为 71%，与健康受试者相比，对应的平均暴露量（ $AUC_{inf}$ ）分别增加 1.5 倍，2.6 倍和 4.8 倍。轻、中、重度肾损害患者的平均终末清除半衰期分别为 24 小时，40 小时和 51 小时，相比之下，正常肾功能受试者的半衰期为 23 小时（ $CrCl \geq 80 \text{ mL/min}$ ）。

### 肝损害患者

在于中度肝损害（Child-Pugh 分类 B）受试者中进行的一项研究显示，游离帕利哌酮的血浆浓度近似于健康受试者，但总的帕利哌酮暴露量降低，因为蛋白结合率下降。因此，轻中度肝损害患者不需要进行剂量调整。还没有在重度肝损害患者中对本品进行研究。

### 12-17 岁青少年（体重 $\geq 29\text{Kg}$ ）

帕利哌酮在青少年受试者体内的全身暴露水平与成人相当。在体重<51 kg (<112 lbs) 的青少年中, 观察到暴露水平比体重≥51 kg (≥112 lbs) 的青少年高出 23%; 认为其不具有临床意义。单纯年龄不影响帕利哌酮的暴露水平。

#### 老年人

不推荐仅根据年龄调整剂量。但是, 由于肌酐清除率会随着年龄的增长而降低, 所有老年人可能有必要调整剂量 (参见上文的肾损害患者以及【用法用量】)。

#### 种族

不推荐根据种族调整剂量。在日本和白种人中进行的药物代谢动力学研究并未观察到药物代谢动力学差异。

#### 性别

不推荐根据性别调整剂量。在男性和女性中进行的药物代谢动力学研究并未观察到药物代谢动力学差异。

#### 吸烟

不推荐根据吸烟状态调整剂量。根据利用人肝酶进行的体外研究数据, 帕利哌酮不属于 CYP1A2 的底物, 因此吸烟不应该会对帕利哌酮的药物代谢动力学产生影响。

#### 【贮藏】

15-30°C 密封保存。

#### 【包装】

包装材料: 铝/塑泡罩板或铝/铝泡罩板

包装规格: 7 片/盒, 28 片/盒

#### 【有效期】

24 个月

#### 【执行标准】

药品注册标准 JX20230027

#### 【批准文号】

3mg: 国药准字 HJ20160549

6mg: 国药准字 HJ20160550

9mg: 国药准字 HJ20160551

#### 【药品上市许可持有人】

名称: Janssen-Cilag International NV

注册地址: Turnhoutseweg 30, B-2340, Beerse, Belgium

#### 【生产企业】

企业名称: Janssen Cilag Manufacturing L.L.C.

生产地址: State Road 933 Km 0.1, Mamey Ward, Gurabo, 00778, Puerto Rico

**【分装企业】**

企业名称: 西安杨森制药有限公司

生产地址: 陕西省西安市高新区草堂科技产业基地草堂四路 19 号

邮政编码: 710304

传真号码: (029) 82576616

咨询电话: 400 888 9988

网址: <http://www.xian-janssen.com.cn>

**【境内责任人】**

名称: 西安杨森制药有限公司

注册地址: 陕西省西安市高新区草堂科技产业基地草堂四路 19 号, 陕西省西安市高新区高新五路 4 号汇诚国际 17F

邮政编码: 710304

电话和传真号码: 400 888 9988; (029) 82576616

网址: <http://www.xian-janssen.com.cn>

**\*\*\*END OF DOCUMENT\*\*\***