

核准日期：2011 年 12 月 19 日
修改日期：2012 年 10 月 15 日
2013 年 01 月 28 日
2016 年 12 月 21 日
2017 年 06 月 27 日

棕榈酸帕利哌酮注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

警示语

非典型性抗精神病药物会增高痴呆相关性精神病老年患者的死亡率

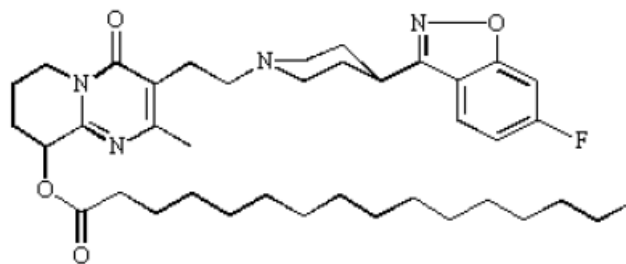
使用非典型性抗精神病药物治疗痴呆相关性精神病的老年患者时，死亡的风险会增加。对在患有痴呆相关性精神病的老年患者中进行的 17 项安慰剂对照临床试验（平均众数治疗时间为 10 周）的分析显示，药物治疗组患者死亡的风险为安慰剂对照组的 1.6~1.7 倍。在一项典型的 10 周对照试验中，药物治疗组的死亡率为 4.5%，安慰剂对照组为 2.6%。虽然死亡原因各异，但大多数死于心血管病（如心衰、猝死）或感染（如肺炎）。观察性研究提示，与非典型性抗精神病药物相似，传统抗精神病药物也可能会增高死亡率。在观察性研究中见到的增加死亡的机会会有多少是抗精神病药物的原因而不是病人躯体疾患所致目前尚不清楚。棕榈酸帕利哌酮注射液未被批准用于治疗痴呆相关性精神病患者（见【注意事项】）。

【药品名称】

通用名称：棕榈酸帕利哌酮注射液
商品名称：善思达® Invega Sustenna
英文名称：Paliperidone Palmitate Injection
汉语拼音：Zonglvsuan Palipaitong Zhusheye

【成份】

主要成份：棕榈酸帕利哌酮
化学名称：(±)-3-[2-[4-(6-氟-1,2-苯并异噁唑-3-基)-1-哌啶]乙基]-6,7,8,9-四氢-2-甲基-4-氧-4H-吡啶[1,2-a]嘧啶-9-基棕榈酸酯
化学结构式：



分子式： C₃₉H₅₇FN₄O₄

分子量： 664.8

辅料： 聚山梨醇 20、聚乙二醇 4000、枸橼酸、无水磷酸氢二钠、磷酸二氢钠一水合物、氢氧化钠和注射用水。

【性状】

本品为白色至灰白色的混悬液。

【适应症】

本品用于精神分裂症急性期和维持期的治疗。

【规格】

(1) 0.75ml：75mg (2) 1.0ml：100mg (3) 1.5ml：150mg (按帕利哌酮计)

【用法用量】

给药方式

每次注射都必须由专业的卫生技术人员操作。

只要产品和包装容器许可，注射制剂在使用前都应目视检查有无异物和变色。

本品仅供肌肉注射使用。不能用于其他任何给药方式。不要将药物注射到血管内。每剂药物都应一次性注射完毕，不能分次注射。注射时，应缓慢地注入肌肉深部。注意不要将药物注入血管中。

在将本品注入三角肌时，应根据患者的体重情况确定所用的针头型号。体重大于和等于 90kg (≥200 lb) 的患者应使用 1.5 英寸的 22 号针头进行注射。体重小于 90kg (<200 lb) 的患者应使用 1 英寸的 23 号针头进行注射。应交替使用两侧的三角肌。

在臀肌部位注射本品时，建议使用 1.5 英寸的 22 号针头。应将药物注射到臀肌的外上象限。应交替使用两侧的臀肌。

推荐剂量

对于从未使用过帕利哌酮口服制剂、利培酮口服制剂或利培酮注射剂的患者，建议在开始本品治疗前，先通过口服帕利哌酮缓释片或口服利培酮确定患者对帕利哌酮的耐受性。

建议患者在起始治疗首日注射本品 150 mg，一周后再次注射 100mg，前 2 剂起始治疗药物的注射部位均为三角肌。建议维持治疗剂量为每月 75mg，根据患者的耐受情况和/或疗效，可在 25~150 mg 的范围内增加或降低每月的注射剂量。第 2 剂药物之后，每月 1 次注射的部位可以为三角肌或臀肌。

每个月都可以调整维持治疗的剂量。调整剂量时，需考虑到本品的长效释放特点（见【药理毒理】），剂量调整所产生的全部效应可能需要几个月的时间才能体现出来。

药物漏用

应避免药物漏用。

建议在给予首剂药物 1 周后注射第 2 剂本品。为了避免药物漏用，可以在预定的时间点（首次给药后 1 周）之前或之后 4 天内给予第 2 剂药物。同样，建议从第 3 剂药物开始每月给药 1 次。为了避免药物漏用，患者可以在每月计划的给药时间之前或之后 7 天内给药。

第 2 剂漏用的管理

如果错过本品第 2 剂的目标注射日期（1 周±4 天），根据距离首次注射后的间隔时间重新开始给药。第 2 剂漏用情况下请按照表 1 中的说明进行给药。

表 1 第 2 剂漏用的管理

第 2 剂漏用的时间	给药
距离首次注射<4 周	尽快在三角肌注射第 2 剂 100 mg。 1. 建议在首次注射后 5 周进行第 3 剂注射，可以在三角肌或臀肌注射 75mg（与第 2 剂注射时间无关）。 2. 此后，继续每月 1 次定期在三角肌或臀肌注射给药。
距离首次注射 4~7 周	按照以下方式重新注射 2 次，每次 100 mg： 1. 尽快在三角肌注射 1 次。 2. 1 周后进行另一次三角肌注射。 3. 此后，继续每月 1 次定期在三角肌或臀肌注射给药。
距离首次注射>7 周	以推荐剂量重新开始给药： 1. 第 1 天在三角肌注射 150 mg。 2. 1 周后在三角肌注射 100 mg。 3. 此后，继续每月 1 次定期在三角肌或臀肌注射给药。

维持剂量漏用的管理

维持剂量漏用情况下，请按照以下说明（表 2）进行给药。

表 2 维持剂量漏用的管理

维持剂量漏用的时间	给药
距离前一次注射 4~6 周	以患者之前注射的稳定剂量尽快给药，之后，继续每月 1 次定期给药。
距离前一次注射时间>6 周~6 个月	按照以下方式，以之前注射的稳定剂量继续给药（如果患者之前的稳定剂量为 150 mg，前 2 剂的注射剂量均应为 100 mg）： 1. 尽快在三角肌注射 1 次。 2. 1 周后以相同剂量进行另一次三角肌注射。 3. 第 2 剂注射后 1 个月，以之前的稳定剂量继续在三角肌或臀肌注射给药。
距离前一次注射时间>6 个月	以推荐起始剂量重新开始给药： 1. 第 1 天在三角肌注射 150 mg。 2. 1 周后在三角肌注射 100 mg。 3. 第 2 剂注射后 1 个月，以之前的稳定剂量继续在三角肌或臀肌注射给药。

与口服利培酮或帕利哌酮联用

目前尚未进行本品与帕利哌酮口服制剂、利培酮口服制剂或利培酮注射剂联用的研究。由于帕利哌酮是利培酮的主要活性代谢物，因此本品与这些药物中的任何一种联用时，都会增加帕利哌酮的暴露量。

特殊人群的用药剂量

肾功能损害患者

尚未在肾脏损伤患者中对本品进行系统的研究（见【药理毒理】）。对于轻度肾功能损害的患者（肌酐清除率 \geq 50 mL/min 至 $<$ 80 mL/min）建议减低本品剂量，推荐本品的起始用药剂量为：第 1 天给予 100mg，1 周后给予 75 mg，这两剂药物均采用三角肌注射给药。之后每月注射 50 mg，可以选择三角肌或臀肌部位给药。

不推荐本品用于中度或重度肾脏功能损害患者（肌酐清除率 $<$ 50 mL/min）。

与 CYP3A4/P-糖蛋白（P-gp）强诱导剂合并使用

在合用 CYP3A4 和 P-gp 的强诱导剂（例如，卡马西平、利福平、圣约翰草）时可能需要增加本品剂量。相反，停用强诱导剂后需降低本品剂量（见【药物相互作用】和【药代动力学】）。

肝功能损害患者

尚未在肝功能损害患者中进行本品的研究。根据一项帕利哌酮口服制剂的临床研究结果推测，轻度或中度肝功能损害患者使用本品时无需调整剂量。尚未在重度肝功能损害患者中进行帕利哌酮的研究（见【药理毒理】）。

老年人

一般情况下，推荐肾功能正常的老年患者使用本品的剂量和肾功能正常的成年患者相同。由于老年患者有时会伴随肾功能下降，所以还应参考上述肾脏损伤患者的推荐剂量。

帕金森症或路易小体痴呆患者

帕金森症或路易小体痴呆患者对本品的敏感性增加。敏感性增加的表现包括意识模糊、迟钝、姿势不稳并伴有经常跌倒、锥体外系症状和与抗精神病药恶性综合征一致的临床特征。

从其它抗精神药物转用本品

尚未系统地收集以前接受其他抗精神病药物治疗的精神分裂症患者转为接受本品治疗的数据，或者本品与其他抗精神病药物合用的数据。

从口服抗精神药物转用本品

对于那些从未服用过口服帕利哌酮或口服/注射用利培酮的患者，在给予本品之前要通过口服帕利哌酮缓释片或口服利培酮明确其耐受性。

在开始使用本品治疗后可以逐渐停止服用之前的口服抗精神药物。按照【用法用量】的描述使用本品。之前服用不同剂量的帕利哌酮缓释片稳定的患者在每月使用本品进行维持期治疗时可以获得如下相似的帕利哌酮稳态暴露，剂量见表3。

表3 维持治疗期间稳态下可以达到相似暴露的帕利哌酮缓释片和本品的剂量

剂型	帕利哌酮缓释片	本品
服药周期	每日一次	每4周一次
剂量 (mg)	12	150
	6	75
	3	25~50

从长效注射用抗精神药物转用本品

对于从未使用过帕利哌酮口服制剂、利培酮口服制剂或利培酮注射剂的患者，建议在开始本品

治疗前，先通过口服帕利哌酮缓释片或口服利培酮明确其耐受性。

对于从长效注射用抗精神药物转用本品的患者，应该在下一次预计的注射日使用本品。本品应该按月继续治疗。用法用量中所描述的第一周起始治疗是不需要的。推荐的每月维持剂量见【用法用量】，基于先前的临床耐受性和/或疗效史，一些患者可能从市售规格（25mg、50mg、75mg、100mg 和 150 mg）的较低或较高维持剂量中获益。

如果中断本品，其长效的特点必须要考虑。像其他口服抗精神药物推荐的一样，需定期重新进行评估决定是否继续使用抗锥体外系症状的药物。

【不良反应】

以下内容在说明书其他部分会详细讨论：

- 增高痴呆相关性精神病老年患者的死亡率（见【注意事项】）
- 痴呆相关性精神病老年患者的脑血管不良事件（包括中风）（见【注意事项】）
- 抗精神病药物恶性综合征（见【注意事项】）
- QT 间期延长（见【注意事项】）
- 迟发性运动障碍（见【注意事项】）
- 代谢变化（见【注意事项】）
- 高催乳素血症（见【注意事项】）
- 体位性低血压和晕厥（见【注意事项】）
- 白细胞减少、嗜中性粒细胞减少和粒细胞缺乏症（见【注意事项】）
- 潜在的认知和运动功能障碍（见【注意事项】）
- 癫痫发作（见【注意事项】）
- 吞咽困难（见【注意事项】）
- 阴茎异常勃起（见【注意事项】）
- 体温调节破坏（见【注意事项】）

在双盲、安慰剂对照试验中最常见的（在任何一个使用本品治疗组中的发生率至少为 5%）药物相关（与药物有关的不良事件率至少为安慰剂的两倍）不良反应是注射部位反应、嗜睡/镇静、头晕、静坐不能和锥体外系症状。

本部分中的数据来源于临床试验数据库，此数据库中包含 3817 例（暴露约为 1705 患者年）按照推荐的剂量范围（25~150 mg）接受了至少 1 剂本品治疗的精神分裂症受试者，以及共计 510 例

接受安慰剂治疗的精神分裂症受试者。在 3817 例接受了本品治疗的受试者中，1293 例受试者在 4 项固定剂量、双盲、安慰剂对照试验（其中 1 项试验的疗程为 9 周，另外 3 项试验的疗程为 13 周）中接受了本品治疗，849 例受试者在预防复发的长期试验中接受了本品治疗（在本试验随访期起始的 33 周中，中位暴露 229 天，其中的 205 例受试者在此项研究的双盲安慰剂对照阶段继续接受了本品治疗[中位暴露 171 天]），1675 例受试者在 5 项非安慰剂对照的试验中（其中 3 项为活性药物对照的非劣效试验，1 项为长期开放药代动力学和安全性试验，另外 1 项为注射部位[三角肌-臀肌]交叉试验）接受了本品治疗。在一项为期 13 周的临床试验中，本品的起始剂量为 150 mg，随后每隔 4 周给予 25 mg、100 mg 或 150 mg 剂量的药物。

临床试验经验

由于临床试验是在各种不同条件下进行的，故在某一种药物的药物临床试验中观察到的不良反应发生率不能直接与其他药物临床试验的发生率相比较，其也不能反映临床实践中观察到的发生率。

双盲、安慰剂对照临床试验中的常见不良事件

表4列出了在四项固定剂量、双盲、安慰剂对照试验中接受本品治疗的精神分裂症受试者中有2%或以上受试者报告的不良事件。

表4. 四项固定剂量、双盲、安慰剂对照试验中，2%或以上接受本品治疗的精神分裂症受试者报告的治疗期间出现的不良反应发生率

系统器官分类 不良事件	安慰剂 ^a (N=510)	本品					
		25 mg (N=130)	50 mg (N=302)	100 mg (N=312)	150/25 mg ^b (N=160)	150/100 mg ^b (N=165)	150/150 mg ^b (N=163)
发生不良事件的受试者的总百分率	70	75	68	69	63	60	63
胃肠道系统疾病							
腹部不适/ 上腹疼痛	2	2	4	4	1	2	4
腹泻	2	0	3	2	1	2	2
口干	1	3	1	0	1	1	1
恶心	3	4	4	3	2	2	2
牙痛	1	1	1	3	1	2	3
呕吐	4	5	4	2	3	2	2
全身性疾病及给药部位各种反应							
乏力	0	2	1	<1	0	1	1

疲乏	1	1	2	2	1	2	1
注射部位反应	2	0	4	6	9	7	10
感染及侵染类疾病							
鼻咽炎	2	0	2	2	4	2	2
上呼吸道感染	2	2	2	2	1	2	4
尿道感染	1	0	1	<1	1	1	2
各类检查							
体重增加	1	4	4	1	1	1	2
肌肉骨骼和结缔组织疾病							
背痛	2	2	1	3	1	1	1
肌肉骨骼僵硬	1	1	<1	<1	1	1	2
肌痛	1	2	1	<1	1	0	2
肢体疼痛	1	0	2	2	2	3	0
各类神经系统疾病							
静坐不能	3	2	2	3	1	5	6
头晕	1	6	2	4	1	4	2
锥体外系症状	1	5	2	3	1	0	0
头痛	12	11	11	15	11	7	6
嗜睡/镇静	3	5	7	4	1	5	5
精神病类							
激越	7	10	5	9	8	5	4
焦虑	7	8	5	3	5	6	6
梦魇	<1	2	0	0	0	0	0
呼吸系统、胸及纵隔疾病							
咳嗽	1	2	3	1	0	1	1
血管与淋巴管类疾病							
高血压	1	2	1	1	1	1	0

百分率四舍五入为整数。上表中包含的不良事件是任何一个本品剂量组中有2%或更多受试者报告的并且发生率大于安慰剂组的不良事件。

^a 安慰剂组从所有研究中汇总，包括三角肌和臀肌注射，这取决于研究设计。

^b 初始三角肌注射剂量为150mg，每隔4周通过三角肌或臀肌注射25 mg、100mg或150 mg。其他剂量组（25 mg、50 mg和100 mg）来自只通过三角肌注射的研究（见【临床试验】）。

上表中没有列出本品组与安慰剂组中发生率相等或发生率小于安慰剂组的不良事件，但列出了以下不良事件：消化不良、精神性疾病、精神分裂症和震颤。还结合了以下术语：嗜睡/镇静、乳房胀痛、腹部不适/上腹部疼痛和心动过速/窦性心动过速/心率增加。所有注射部位反应相关不良事件均消失并被划分到“注射部位反应”类别中。

本品临床试验中观察到的其他不良反应

下面列表未包含以下反应：1) 已在前面表格或说明书的其它地方列出；2) 与药物治疗非直接相关的；3) 信息不足的；或4) 被判定为无显著临床意义的。

心脏疾病：I度房室传导阻滞、心动过缓、束支传导阻滞、心悸、体位性心动过速综合征、心动过速

耳和迷路疾病：眩晕

眼疾：眼运动障碍、眼球不自主转动、动眼神经危象、视物模糊

胃肠道疾病：便秘、消化不良、肠胃胀气、唾液分泌过多

免疫系统疾病：超敏反应

检测：丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、心电图异常

代谢和营养疾病：食欲减退、高胰岛素血症、食欲增加

骨骼肌与结缔组织疾病：关节痛、关节僵硬、肌肉强直、肌肉痉挛、肌肉紧张、肌肉抽搐、颈强直

神经系统疾病：运动迟缓、脑血管意外、惊厥、体位性头晕、流涎、构音障碍、运动障碍、肌张力障碍、肌张力亢进、困倦、下颌肌张力障碍、帕金森综合症、精神运动性兴奋、晕厥。

精神性疾病：失眠、躁动

生殖系统和乳腺疾病：闭经、乳腺分泌物、勃起功能障碍、溢乳、男性乳房女性化、月经不调、月经延迟、月经紊乱、性功能障碍

呼吸系统、胸及纵隔疾病：鼻充血

皮肤和皮下组织疾病：药疹、瘙痒、全身性瘙痒、皮疹、荨麻疹。

由于不良事件中止治疗

在四项固定剂量、双盲、安慰剂对照的治疗精神分裂症的试验中，本品治疗组和安慰剂组由于不良事件导致治疗终止的受试者的比例相似。

与剂量相关的不良反应

根据四项固定剂量、双盲、安慰剂对照试验的汇总数据，在接受本品治疗的受试者中发生率 $\geq 2\%$ 的不良反应中，只有静坐不能的发生率随着剂量的增加而增加。泌乳素血症也表现出剂量相关性，但四项固定剂量研究中接受本品治疗的受试者中的发生率均小于2%。

人口统计学的差异

对四项双盲、安慰剂对照试验的人群亚组进行检查发现，没有证据表明基于年龄、性别或人种的安全性存在差异；然而在现有的上述研究中很少有受试者的年龄 ≥ 65 岁。

锥体外系症状 (EPS)

两项双盲、安慰剂对照、为期13周、固定剂量试验的汇总数据给出与治疗有关的EPS相关信息。

采用以下几种方法检测EPS：

(1) Simpson-Angus 量表整体评分（相对基线的平均改变或试验终点的评分）对帕金森症进行广泛评估；(2) Barnes 静坐不能量表临床整体评分（相对基线的平均改变或试验终点的评分）对静坐不能进行评估；(3) 使用抗胆碱药物治疗；(4) 异常不自主运动量表评分（相对基线的平均改变或试验终点的评分）（表 5）；和(5) 自发报告的 EPS 的发生率（表 6）。

表 5. 通过评定量表和使用抗胆碱药物的发生率评估的与治疗有关的锥体外系症状 (EPS)

受试者百分率				
量表	安慰剂 (N=262)	本品		
		25mg (N=130)	50mg (N=223)	100mg (N=228)
帕金森症 ^a	9	12	10	6
静坐不能 ^b	5	5	6	5
运动障碍 ^c	3	4	6	4
使用抗胆碱能药物 ^d	12	10	12	11

a: 对于帕金森症，在终点时Simpson-Angus总评分 > 0.3的受试者的百分比（总评分规定为各项分数总和除以项目数量）

b: 对于静坐不能，在终点时Barnes静坐不能评定量表整体评分 ≥ 2的受试者的百分比

c: 对于运动障碍，在终点时异常不自主运动量表上前7项的任何一项的评分 ≥ 3或前7项的两项或更多项的评分 ≥ 2的受试者的百分比

d: 接受抗胆碱药物治疗与治疗有关的EPS的受试者的百分比

表6. 按MedDRA首选术语分类的与治疗有关的EPS相关不良事件

受试者百分率				
EPS 组	安慰剂 (N=262)	本品		
		25mg (N=130)	50mg (N=223)	100mg (N=228)
发生 EPS 相关不良事件的受试者的总百分率	10	12	11	11
帕金森症	5	6	6	4
运动机能亢进	2	2	2	4
震颤	3	2	2	3
运动障碍	1	2	3	1
肌张力障碍	0	1	1	2

帕金森症组包括：锥体外系反应、肌张力亢进、肌肉骨骼僵硬、帕金森症、流涎、面具脸、肌紧张、运动功能减退

运动机能亢进组包括：静坐不能、不宁腿综合征、躁动

运动障碍组包括：运动障碍、舞蹈手足徐动症、肌束震颤、肌阵挛、迟发性运动障碍

肌张力障碍组包括：肌张力障碍、肌肉痉挛

维持期治疗的各期结果表明各项发现均是可比的。在为期9周、固定剂量、双盲、安慰剂对照试验中，按评定量表的发生率评估的本品 100 mg组出现帕金森症和静坐不能的受试者比例（分别为18%和11%）高于本品 50 mg组（分别为9%和5%）和安慰剂组（分别为7%和4%）。

在为期13周的研究中（初始剂量为150 mg），本品 150/25 mg、150/100 mg和150/150 mg治疗组出现的任何与治疗有关的EPS相关不良事件的发生率与安慰剂组（8%）相近，分别为6%、10%和11%，但表现出剂量相关性。运动机能亢进是本研究中最常见的EPS相关不良事件类别，而且在安慰剂组（4.9%）和本品 150/100mg(4.8%)和150/150 mg (5.5%)组报告的发生率相近，但150/25 mg组的发生率较低(1.3%)。

肌张力障碍

肌张力障碍的症状，肌肉群异常收缩时间延长可能在治疗的前几天在某些易感人群中出现。肌张力障碍症状包括：颈部肌肉痉挛，有时进展到喉咙发紧、吞咽困难、呼吸困难和/或吐舌。虽然这些症状会在低剂量水平上出现，但它们在高效价第一代抗精神病药物的较高剂量水平上出现的频率更高、严重程度更高。在男性和较年轻人群中观察到急性肌张力障碍的风险增加。

实验室检测异常

在两项双盲、安慰剂对照、为期13周的固定剂量试验的混合数据中，组间比较显示，本品组和安慰剂组之间在常规血清化学或尿分析参数发生潜在的有临床意义改变的受试者比例在两组间没有医学意义上的差异。同样地，本品和安慰剂组之间由于血液学、尿分析或血清化学（包括空腹血糖、胰岛素、C肽、甘油三酯、高密度脂蛋白（HDL）、低密度脂蛋白（LDL）和总胆固醇测量值相对基线的平均改变）的改变而停止治疗的发生率也没有差异。但是，本品与血清催乳素的升高有关（见【注意事项】）。来自为期13周的研究（起始剂量为150 mg）、为期9周的固定剂量、双盲、安慰剂对照试验和维持期试验的双盲期结果均显示了相似的发现。

疼痛评估和注射部位局部反应

在两项为期13周、固定剂量、双盲、安慰剂对照试验的汇总分析数据中，受试者采用视觉模拟量表（0 = 无疼痛到100 = 无法忍受的疼痛）报告的从第一次注射到最后一次注射的注射疼痛的平均强度在所有治疗组均有下降（安慰剂：10.9-9.8；25 mg：10.3-7.7；50 mg：10.0-9.2；100 mg：11.1-8.8）。来自为期9周、固定剂量、双盲、安慰剂对照试验和维持期试验的双盲期的结果均表明各项发现是相似的。

在为期13周的研究（起始剂量为150 mg）中，由盲态的研究人员评估的硬结、潮红，或肿胀很少发生，一般为轻度，而且随着时间的变化而减少，本品组和安慰剂组的发生率相近。研究者对安慰剂组和本品组的注射疼痛的评分相近。

研究者在第一次注射后评定的本品组和安慰剂组没有出现潮红、肿胀、硬结和疼痛的受试者的比例均为69~100%。在第92天，研究者评定的本品组和安慰剂组没有出现潮红、肿胀、硬结和疼痛的受试者的比例均为95~100%。

临床试验中报告与口服帕利哌酮片有关的不良反应

以下是口服帕利哌酮的临床研究中报告的其他不良反应一览表：

心脏疾病：左束支传导阻滞、窦性心律失常

胃肠道疾病：腹痛、小肠梗阻

全身性疾病及给药部位各种反应：水肿、外周水肿

免疫系统疾病：速发过敏反应

感染与侵染：鼻炎

肌肉骨骼和结缔组织疾病：肌肉骨骼痛、斜颈、牙关紧闭

神经系统疾病：齿轮样僵直、癫痫大发作、帕金森氏步态、短暂性脑缺血发作

精神疾病：睡眠障碍

生殖系统和乳腺疾病：乳房充血、乳房疼痛、逆行射精

呼吸系统、胸及纵隔疾病：咽喉疼痛、吸入性肺炎

皮肤和皮下组织疾病：丘疹样皮疹

血管疾病：低血压、缺血

上市后经验

下述不良反应已在帕利哌酮上市后使用过程中得到证实。因为下述不良反应来自不确定人群数量的自发报告，所以不能可靠评估不良反应发生率或建立与药物暴露量之间的因果关系。

【不良反应】的其它部分或【注意事项】中已列明的不良反应不在此列出。

血液疾病：血栓性血小板减少性紫癜

胃肠系统疾病：肠梗阻

泌尿生殖系统疾病：尿失禁、尿潴留

免疫系统疾病：血管神经性水肿、舌肿大

上市后期间曾报告既往耐受口服利培酮或口服帕利哌酮的患者，注射本品后出现速发过敏反应。

报告与利培酮有关的不良反应

帕利哌酮是利培酮的主要活性代谢物。报告与口服利培酮片和利培酮长效注射剂有关的不良反应可在这些产品的包装说明书的【不良反应】部分中找到。

【禁忌】

禁止用于那些服用利培酮和帕利哌酮过敏患者，包括过敏性反应和血管神经性水肿。本品会转化为帕利哌酮，它是利培酮的代谢产物，所以本品禁止用于那些已知对帕利哌酮或利培酮过敏的患者，也禁用于对本品任何辅料过敏的患者。

【注意事项】

痴呆相关性精神病老年患者的死亡率升高

伴有痴呆相关性精神病老年患者使用抗精神病药物治疗时的死亡风险比安慰剂高。对在大部分服用非典型性抗精神病药物的患者中进行的 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风险为安慰剂对照组的 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)。观察性研究提示，与非典型性抗精神病药物相似，传统抗精神病药物也可能会增高死亡率。在观察性研究中见到的增加死亡的机会会有多少是抗精神病药物的原因而不是病人躯体疾患所致目前尚不清楚。棕榈酸帕利哌酮注射液未被批准用于治疗痴呆相关性精神病患者(见【警示语】)。

痴呆相关性精神病老年患者的脑血管不良事件(包括中风)

在老年痴呆患者中进行的安慰剂对照的临床试验中，接受包括利培酮、阿立哌唑及奥氮平在内的非典型性抗精神病药物治疗的患者中脑血管不良事件(脑血管意外及短暂性脑缺血发作)及死亡的发生率高于安慰剂组。进行上述研究时口服帕利哌酮和本品尚未上市，也未批准用于治疗痴呆相关性精神病老年患者。

抗精神病药恶性综合征

一种潜在的危及生命的症候群，有时被称作抗精神病药恶性综合征(NMS)，已在一些抗精神病药物中有过报道，包括本品。NMS 的临床表现为高热、肌肉强直、精神状态不稳定、自主运动不稳定性(脉搏或血压不规则、心动过速、出汗、心律失常)。其他体征可能包括血清磷酸肌酸激酶升高、肌红蛋白尿(横纹肌溶解症)和急性肾功能衰竭。

对此种症状患者的诊断评估是复杂的。要保证诊断正确，重要的是能鉴别出那些有以下临床表征的患者，包括严重疾病（例如肺炎、全身性感染等），未经治疗或治疗不完全的锥体外系症状。其他需要考虑的特殊诊断包括中枢抗胆碱药物中毒、中暑、药源性发热和中枢神经系统疾病。

NMS 的控制包括：（1）立即停止抗精神病和其他同时服用的药物；（2）重点症状治疗和医疗监测；和（3）任何伴随的严重医疗问题的治疗。目前还没有一致的特异性药理学治疗方案。

如果患者 NMS 恢复后需要抗精神病药物治疗，需要对再次治疗进行密切监测，因为报道过 NMS 复发的病例。

QT 间期延长

帕利哌酮会导致校正后的QT (QTc) 间期适度延长。应避免联合使用帕利哌酮与其他已知会延长QTc间期的药物，包括IA类（例如，奎尼丁、普鲁卡因胺）或III类（例如，胺碘酮、索他洛尔）抗心律失常药物、抗精神病药物（例如，氯丙嗪、硫利达嗪）、抗生素（例如，加替沙星、盐酸莫西沙星），或已知会延长QTc间期的任何其他类药物。还应避免在有先天性长QT间期综合征的患者和有心律失常史的患者中使用帕利哌酮。

某些条件可能会增加发生尖端扭转型室速和/或猝死的风险，这和使用可延长QT间期的药物有关，包括（1）心动过缓；（2）低钾血症或低镁血症；（3）伴随使用其他会延长QTc间期的药物；和（4）出现先天性QT间期延长。

在成年精神分裂症和分裂情感障碍患者中进行的一项双盲、活性药物对照（盐酸莫西沙星400 mg，单剂量）、多中心QT研究和在精神分裂症成人患者中进行的三项安慰剂和活性药物对照、6周固定剂量疗效试验中分别对口服帕利哌酮片对QT间期的影响进行了评估。

在QT研究(n = 141)中，8 mg剂量的速释口服帕利哌酮 (n=50)在第8天于给药后1.5小时显示与基线比较治疗组减安慰剂组的平均值增高，线性校正的QT间期 (QTcLD) 为12.3 ms (90% CI: 8.9; 15.6)。该8 mg剂量的帕利哌酮速释片（最大稳态血药浓度C_{max ss} = 113 ng/mL）的平均稳态血浆峰浓度是三角肌注射本品的推荐最大剂量150mg所观察到的暴露程度的2倍以上（预计中位C_{max ss} = 50 ng/mL）。在同一研究中，4 mg剂量的速释口服帕利哌酮的C_{max ss}为35 ng/mL，增高的减安慰剂QTcLD为6.8 ms (90% CI: 3.6; 10.1)，发生在第2天给药后1.5小时。

在对口服帕利哌酮缓释片进行的三项固定剂量疗效研究中，在各个时间点进行的心电图(ECG)测量显示，口服帕利哌酮12 mg组只有一名受试者在第6天的一个时间点的QTcLD发生了超过60 msec的改变（增加62 msec）。

在对本品进行的四项疗效研究中，受试者的 QTcLD 均未发生超过 60 msec 的改变，受试者的

QTcLD 值在任何时间点均未 > 500 msec。在维持期研究中,受试者的 QTcLD 的改变均未超过 60 msec, 有一名受试者的 QTcLD 值为 507 msec (Bazett 的 QT 校正后间期[QTcB]值为 483 msec); 该受试者的心率为 45 次/分钟。

迟发性运动障碍

接受抗精神病药物治疗的受试者可能发展为潜在的不可逆、不自主的运动障碍。尽管该综合征在老年患者,特别是老年女性中的患病率最高,但无法预测出哪些患者将发展为该综合征。各种抗精神病药物在导致迟发性运动障碍是否有区别尚不明确。

发展为迟发性运动障碍的风险及其变为不可逆综合征的可能性似乎随着治疗时间和给予患者的抗精神药物累积剂量的增加而增加,但该综合征也会在相对较短的低剂量治疗期后出现,尽管这并不常见。

目前尚无用于治疗确诊的迟发性运动障碍的手段,但如果停止抗精神病药物治疗,该综合征可以部分或全部缓解。抗精神病药物治疗本身会抑制(或部分抑制)该综合征的征兆和症状,因此会掩盖疾病的潜在进展情况。该症状的抑制对此综合征长期病程的影响尚不清楚。

出于这些因素的考虑,应以一种最有可能将迟发性运动障碍的发生风险降至最小的方式处方本品。抗精神病药物长期治疗通常只用于患有已知对抗精神病药物有效的慢性疾病的患者。在需要长期治疗的患者中,应寻求能产生令人满意的临床疗效的最小剂量和最短疗程。还应定期重新评估是否需要持续治疗。

如果接受本品治疗的患者出现迟发性运动障碍的征兆和症状,应考虑停止用药。但是,尽管一些患者出现该综合征,仍可能需要本品治疗。

代谢改变

非典型抗精神病药物可能会增加心血管或脑血管疾病的风险,这跟该类药引起代谢改变有关。这些代谢改变包括高血糖症、血脂异常、体重增加。虽然这类药物都显示可导致代谢改变,但每个药物的风险特性均不同。

高血糖症和糖尿病

接受所有非典型抗精神病药物治疗的患者中,有发生高血糖症的报告,而在一些极端情况下,高血糖症与酮酸中毒或高渗透性昏迷或死亡有关。这些病例的大部分是在上市后临床应用和流行病学研究中发现的,而不是在临床试验中发现的,接受本品治疗的试验受试者中很少报告高血糖症或糖尿病。考虑到在精神分裂症患者中发生糖尿病的风险增加的可能性以及糖尿病在普通人群中发生

率的增加，因此很难评价非典型抗精神病药物使用和血糖异常之间的关系。考虑到这些复杂因素，尚未完全明确非典型抗精神病药物的使用与高血糖症相关不良事件之间的关系。但流行病学研究提示，接受非典型抗精神病药物治疗的患者在治疗期间出现高血糖症相关不良事件的风险增加。但流行病学研究表明非典型性抗精神病药物治疗患者中的高血糖症相关不良反应风险升高。因这些研究进行时本品尚未上市，故不清楚其是否具有该风险。

确诊为糖尿病的患者开始接受非典型抗精神病药物治疗时应定期监测其血糖控制情况。有糖尿病风险因素（例如，肥胖、家族糖尿病史）的患者在开始接受非典型抗精神病药物治疗时应进行空腹血糖检测并在治疗期间定期检测。应对接受非典型抗精神病药物治疗的患者的高血糖症状进行监测，包括烦渴、多尿、多食和虚弱。在接受非典型抗精神病药物治疗期间出现高血糖症状的患者应进行空腹血糖检测。在一些情况下，停止使用非典型抗精神病药物，高血糖症会消失；但有些患者在停止使用疑似药物后仍需继续使用抗糖尿病药物治疗。

表7显示的是来自4项安慰剂对照、固定剂量的临床研究（1项为9周，3项为13周）的汇总数据。

表 7 4 项安慰剂对照、固定剂量、为期 9~13 周的精神分裂症患者研究的空腹血糖的变化结果

本品							
	安慰剂	25mg	50mg	100mg	150/25mg ^a	150/100mg ^a	150/150mg ^a
较基线时的平均变化值 (mg/dL)							
	N=367	N=86	N=244	N=238	N=110	N=126	N=115
较基线时血清葡萄糖的变化	-1.3	1.3	3.5	0.1	3.4	1.8	-0.2
患者比例							
血清葡萄糖由正常变为高水平 (<100mg/dL 至 ≥ 126mg/dL)	4.6%	6.3%	6.4%	3.9%	2.5%	7.0%	6.6%
	(11/241)	(4/64)	(11/173)	(6/154)	(2/79)	(6/86)	(5/76)

^a初始三角肌注射剂量为150mg，每隔4周通过三角肌或臀肌注射25 mg、100mg或150 mg。其他剂量组（25 mg、50 mg和100 mg）只来自臀肌注射的研究（见【临床试验】）。

一项长期开放性药代动力学和安全性研究评价了最高剂量（150mg），本品可引起血清葡萄糖水平的变化，29周（n=109）时的平均变化值为-0.4mg/dL，53周（n=100）时为+6.8 mg/dL。

血脂异常

在使用非典型性抗精神病药物治疗的患者中已经观察到脂类异常变化。

表 8 显示的是来自四项安慰剂对照（1 项为 9 周，3 项为 13 周）、固定剂量的精神分裂症患者研究的汇总数据。

表 8 4 项安慰剂对照、固定剂量、为期 9-13 周的精神分裂症患者研究的空腹血脂变化结果

		本品						
		安慰剂	25mg	50mg	100mg	150/25mg ^a	150/100mg ^a	150/150mg ^a
		较基线时的平均变化值 (mg/dL)						
较基线时胆固醇的变化	N=366	N=89	N=244	N=232	N=105	N=119	N=120	
	-6.6	-6.4	-5.8	-7.1	-0.9	-4.2	9.4	
较基线时低密度脂蛋白的变化	N=275	N=80	N=164	N=141	N=104	N=117	N=108	
	-6.0	-4.8	-5.6	-4.8	0.9	-2.4	5.2	
较基线时高密度脂蛋白的变化	N=286	N=89	N=165	N=150	N=105	N=118	N=115	
	0.7	2.1	0.6	0.3	1.5	1.1	0.0	
较基线时甘油三酯的变化	N=366	N=89	N=244	N=232	N=105	N=119	N=120	
	-16.7	7.6	-9.0	-11.5	-14.1	-20.0	11.9	
		患者比例						
胆固醇由正常水平变为高水平 (<200mg/dL 至 ≥ 240mg/dL)	3.2%	2.0%	2.0%	2.1%	0%	3.1%	7.1%	
	(7/222)	(1/51)	(3/147)	(3/141)	(0/69)	(2/65)	(6/84)	
低密度脂蛋白由正常水平变为高水平 (<100mg/dL 至 ≥ 160mg/dL)	1.1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	
	(1/95)	(0/29)	(0/67)	(0/46)	(0/41)	(0/37)	(0/44)	
高密度脂蛋白								

自由正常水平变为低水平(\geq 40mg/dL 至 <40mg/dL)	13.8%	14.8%	9.6%	14.2%	12.7%	10.5%	16.0%
	(28/203)	(9/61)	(11/115)	(15/106)	(9/71)	(8/76)	(13/81)
甘油三酯由正常水平变为高水平 (<150mg/dL 至 \geq 200mg/dL)	3.6%	6.1%	9.2%	7.2%	1.3%	3.7%	10.7%
	(8/221)	(3/49)	(14/153)	(10/139)	(1/79)	(3/82)	(9/84)

^a初始三角肌注射剂量为150mg，每隔4周通过三角肌或臀肌注射25 mg、100mg或150 mg。其他剂量组（25 mg、50 mg和100 mg）只来自臀肌注射的研究（见【临床试验】）。

在一项精神分裂症受试者中进行的长期开放性药代动力学和安全性研究中评价了最高剂量（150mg），本品相关的脂类变化值请见表9。

表9 精神分裂症受试者长期、开放性、药代动力学和安全性研究的空腹血脂变化结果

	本品 150 mg	
	第 29 周	第 53 周
	较基线时的平均变化值 (mg/dL)	
胆固醇较基线时的变化	n=112 -1.2	n=100 0.1
低密度脂蛋白较基线时的变化	n=107 -2.7	n=89 -2.3
高密度脂蛋白较基线时的变化	n=112 -0.8	n=98 -2.6
甘油三酯较基线时的变化	n=112 16.2	n=100 37.4

体重增加

已在接受本品和其他非典型抗精神病药物治疗的患者中观察到体重增加。推荐进行临床体重监测。

表10显示的数据是来自4项安慰剂对照（1项为9周，3项为13周）固定剂量的精神分裂症患者研究中体重的平均变化和体重增加 \geq 7%的患者比例。

表 10 4 项安慰剂对照、固定剂量、为期 9-13 周的精神分裂症患者研究中的体重平均改变 (kg) 以及体重增加 ≥7% 的患者比例

	安慰剂	本品					
		25mg	50mg	100mg	150/25mg ^a	150/100mg ^a	150/150mg ^a
	N=451	N=116	N=280	N=267	N=137	N=144	N=145
较基线时体重的变化 (kg)	-0.4	0.4	0.8	1.4	0.4	0.7	1.4
较基线时体重增加 ≥7% 的比例	3.3%	6.0%	8.9%	9.0%	5.8%	8.3%	13.1%

^a初始三角肌注射剂量为150mg，每隔4周通过三角肌或臀肌注射25 mg、100mg或150 mg。其他剂量组（25 mg、50 mg和100 mg）只来自臀肌注射的研究（见【临床试验】）。

在一项长期开放性药代动力学和安全性研究中评价了最高剂量（150mg），本品相关的体重平均变化分别为+2.4kg（29周，n=134）和+4.3kg（53周，n=113）。

高催乳素血症

和拮抗多巴胺D₂受体的其他药物一样，帕利哌酮也可使催乳素水平升高，而且在长期治疗期间一直持续。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，高催乳素血症都会抑制下丘脑的促性腺激素释放激素（GnRH），从而减少垂体促性腺激素的分泌。这一结果反过来会通过损害女性和男性患者的性腺类固醇激素合成从而抑制生殖功能。在接受致催乳素升高化合物的患者中报告乳溢、闭经、男子乳房女性化和阳痿。当长期存在与性腺机能减退有关的高催乳素血症时，会使女性和男性受试者的骨密度减小。

体外组织培养实验显示，约有三分之一的人乳腺癌与催乳素有关，在考虑是否向既往检测出乳腺癌的患者开具这些药物时，这是一个非常重要的因素。在小鼠和大鼠中进行的利培酮致癌性研究中观察到垂体、乳腺和胰岛细胞腺瘤病（乳腺癌、垂体和胰腺瘤）（见【药理毒理】）。到目前为止进行的临床研究和流行病学研究均未显示此类药物的慢性用药和人体肿瘤形成之间有任何关联，但现有证据有限，尚无法得出结论。

体位性低血压和晕厥

帕利哌酮由于具有 α 受体阻断作用，因此会在一些患者中引起体位性低血压和晕厥。在四项固定剂量、双盲、安慰剂对照试验中，在25mg-150 mg的推荐剂量范围内，本品治疗组报告发生晕厥的

受试者比例 $< 1\%$ (4/1293)，而安慰剂组的比例为0% (0/510)。在这四项固定剂量疗效研究中，本品治疗组报告体位性低血压为不良事件的受试者比例 $< 1\%$ (2/1293)，而安慰剂组的比例为0% (0/510)。在长期研究中观察到的体位性低血压和晕厥的发生率与在短期研究中观察到的相近。

已知患有心血管疾病（例如，心衰、有心肌梗死或缺血史、传导异常）、脑血管疾病或易使患者患低血压的状况（例如，脱水、低血容量和接受抗高血压药物治疗）的患者应慎用本品。应考虑监测低血压易感患者的体位性生命体征。

白细胞减少症、中性粒细胞减少症和粒细胞缺乏症

临床试验和/或上市后经验显示，已报告白细胞减少症/中性粒细胞减少症与包括茵达® (INVEGA®)——帕利哌酮的口服剂型在内的抗精神药物有关。还报告出现了粒细胞缺乏症。

白细胞减少症/中性粒细胞减少症的可能风险因素包括已存在的低白细胞计数（WBC）和药物引起的白细胞减少症/中性粒细胞减少症史。对于有临床意义的低白细胞计数（WBC）史或药物引起的白细胞减少症/中性粒细胞减少症的患者，在治疗的前几个月应频繁监测其全血计数（CBC），在没有其他致病因素的情况下，一出现临床上显著的WBC下降征兆时，就要考虑停止使用本品。

对于有临床上显著的中性粒细胞减少症的患者，应仔细监测其是否出现发热或其他症状或有无感染征兆，如果出现此类症状或征兆，则应立即治疗。有严重中性粒细胞减少症（中性粒细胞绝对计数 $< 1000/\text{mm}^3$ ）的患者应停止使用本品，并跟踪其WBC，直到恢复。

潜在的认知和运动功能损伤

接受本品治疗的受试者有报告嗜睡、镇静和头晕的不良事件（见【不良反应】）。包括本品在内的抗精神病药物有可能损害判断力、思维或运动功能。应警告患者不要从事警觉性的活动，比如操作有危险的机器或机动车，直到有理由确信帕利哌酮治疗对其不会造成不利影响为止。

癫痫发作

在四项固定剂量、双盲、安慰剂对照研究中，在25 mg~150 mg的推荐剂量范围内，本品治疗组出现惊厥不良事件的受试者比例 $< 1\%$ (1/1293)，安慰剂组出现惊厥大发作的受试者比例 $< 1\%$ (1/510)。

与其他抗精神病药物一样，有癫痫病史或有其他可能降低癫痫发作阈值状况的患者应慎用本品。降低癫痫发作阈值的状况可能较多见于65岁及以上患者。

吞咽困难

食管运动功能障碍和呼吸系统疾病与抗精神病药物的使用有关。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。有患吸入性肺炎风险的患者应慎用本品及其他抗精神病药

物。

自杀倾向

自杀未遂的可能性是精神性疾病的固有特征，在接受药物治疗的同时还要对高危患者进行严密监视。

阴茎异常勃起

已报告有 α -肾上腺素能阻滞作用的药物会导致阴茎异常勃起。尽管在对本品进行的临床试验中没有报告阴茎异常勃起病例，但在上市后监测期间已报告口服帕利哌酮导致阴茎异常勃起。严重阴茎异常勃起可能需要手术治疗。

体温调节破坏

抗精神病药物会破坏人体降低核心体温的能力。在向将要处于可能导致核心体温升高情况的患者开具本品时需特别小心，例如，剧烈运动、暴露在极度高温下、合并使用抗胆碱药物、或者脱水。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

妊娠类别C。

风险总结

没有在妊娠妇女中对本品进行充分、严格的对照试验。在孕晚期暴露于抗精神病药物的新生儿有出现锥体外系和/或撤药症状的风险。仅在证明潜在获益大于对胎儿的潜在风险时才能在怀孕期间使用本品。

临床注意事项

胎儿/新生儿不良反应

监测出现锥体外系或撤药症状的新生儿。一些新生儿可能在数小时或数天内恢复而无需特定治疗，另外一些则可能需要长期住院治疗。

数据

人类数据

孕晚期在宫内暴露于抗精神病药物后，有新生儿激越、肌张力亢进、肌张力减退、震颤、嗜睡、

呼吸性窘迫和进食障碍的报告。这些并发症的严重程度不一，一些症状有自限性，而另外一些则需要重症监护支持和长期住院治疗。

动物数据

在器官形成期间给怀孕大鼠肌内注射高达 250 mg/kg 剂量(该剂量是本品人体推荐最大剂量 234 mg (以 mg/m^2 为基础) 的 10 倍) 的本品不会对其后代产生与治疗有关的影响。

在怀孕大鼠和兔进行的研究中，在器官形成期间通过口服给予帕利哌酮，达到最高试验剂量时，胎仔发育异常的机率没有增加（大鼠：10 mg/kg/天，兔：5 mg/kg/天，该剂量为口服帕利哌酮人体推荐最大剂量[12 mg/天， mg/m^2 为基础]的8倍）。

在用利培酮进行的大鼠生殖毒性研究中，在大鼠和人体内利培酮可以广泛转换为帕利哌酮，在低于利培酮人体推荐最大剂量（以 mg/m^2 为基础）的口服剂量水平上发现幼畜死亡数增加（参见利培酮说明书）。

分娩

本品对人分娩的影响尚不清楚。

哺乳期妇女用药

在帕利哌酮动物研究和利培酮人体研究中发现帕利哌酮可分泌到母乳中。因为使用本品，乳儿可能出现严重不良反应，应在权衡该药物对哺乳期妇女的重要性后再决定停止哺乳或停用本品。

【儿童用药】

尚未在 18 岁以下的患者中对本品的安全性和有效性进行研究。

在一项研究中对幼年大鼠从 24 日龄至 73 日龄以口服帕利哌酮给药，在一项学习和记忆能力测试中，仅在雌性中观察到可逆的行为能力损害，无效应剂量为 0.63 mg/kg/天，此剂量下的帕利哌酮血浆水平（AUC）与青少年中的水平相似。在最高测试剂量（2.5 mg/kg/天）下未观察到对神经行为或生殖发育有其它一致的影响，该剂量下的帕利哌酮血浆水平是青少年中水平的 2—3 倍。

对幼年犬以 0.31、1.25 或 5 mg/kg/天口服利培酮给药 40 周，而利培酮在动物和人体中可被广泛代谢生成帕利哌酮。结果观察到骨长度和密度降低，无效应剂量为 0.31 mg/kg/天，此剂量下的利培酮和帕利哌酮血浆水平（AUC）与接受最大推荐人用剂量利培酮治疗的儿童和青少年中水平相似。另外，在雄性和雌性的所有剂量下均观察到性成熟延迟。在 12 周停药恢复期后，上述效应在雌性中几乎不可逆。

在儿童和青少年中尚未充分评价帕利哌酮对成长和性成熟的长期影响。

【老年用药】

本品的临床研究没有纳入足够数量的65岁及以上受试者来确定这些受试者的反应是否与年轻受试者不同。其他报告的临床研究也没有确定老年患者和年轻患者在药物反应上存在差异。

已知该药主要经肾脏代谢，肾功能损害患者的清除率会降低（见【药代动力学】），应降低此类患者的剂量。由于老年患者更有可能出现肾功能损害，因此在剂量确定上应谨慎，监测这些患者的肾功能可能会有帮助（见【用法用量】）。

【药物相互作用】

由于本品可以水解为帕利哌酮（见【药理毒理】），在评估可能的药物-药物相互作用时应考虑口服帕利哌酮研究得出的结论。

本品对其他药物可能产生的影响

帕利哌酮会拮抗左旋多巴和其他多巴胺激动剂的作用。

由于本品会导致体位性低血压，当本品与其他可能具有该作用治疗药物联合使用时可能会出现累加作用（见【注意事项】）。

在与本品合并用药时，无需调整锂剂剂量。本品与锂剂间不太可能存在药代动力学相互作用。

在治疗中加用本品时，无需调整丙戊酸盐剂量。在与口服帕利哌酮缓释片合并时，不影响丙戊酸盐的稳态药代动力学（见【药代动力学】）。

预计帕利哌酮不会与细胞色素P450同工酶（CYP）代谢的药物产生临床上重大药代动力学相互作用。人肝微粒体体外研究显示，帕利哌酮不会显著抑制由细胞色素P450同工酶代谢的药物的代谢，包括CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8/9/10、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4和CYP3A5。因此，预计帕利哌酮不会以临床相关方式抑制通过这些代谢途径代谢的药物的清除。帕利哌酮也不具有酶诱导特性。

在高浓度水平下，帕利哌酮有着对P-糖蛋白（P-gp）较弱的抑制作用。还没有可用的体内数据，并且其临床相关性尚不清楚。

在一项药物间相互作用研究中，口服帕利哌酮缓释片（12 mg 每日1次、给药5天）与双丙戊酸钠缓释片（500—2000 mg 每日1次）合并用药不影响丙戊酸盐治疗稳定的13例患者中丙戊酸盐的稳态药代动力学（AUC_{24h}和C_{max ss}）。在一项临床研究中，使用稳定剂量丙戊酸盐的患者在加用口服帕利哌酮缓释片3—15 mg/天后，得到的丙戊酸盐平均血浆浓度相当。

其他药物对本品可能产生的影响

帕利哌酮不是CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9和CYP2C19的底物，因此，帕利哌酮不可能与抑制剂或这些同工酶的诱导剂产生相互作用。虽然体外研究显示，帕利哌酮的代谢中CYP2D6和CYP3A4的参与较少，但体内研究并未提示这些同工酶可降低消除，而且它们只是总体清除的一小部分。体外研究已显示，帕利哌酮是P-gp底物。

口服帕利哌酮缓释片 6mg 每天一次与卡马西平 200 mg 每天两次联合使用会降低帕利哌酮的 $C_{max,ss}$ 和药时曲线下面积 (AUC) 约 37%，这个下降主要是由于帕利哌酮的肾清除率上升 35%所致。尿液中帕利哌酮原型药量只有轻微减少，提示在与卡马西平联合用药时，对 CYP 代谢或帕利哌酮的生物利用度几乎没有影响。

联合应用口服帕利哌酮缓释片 12 mg 与双丙戊酸钠缓释片（在稳态下服用两个 500 mg 片剂，每天一次）使帕利哌酮的最大血药浓度 (C_{max}) 和 AUC 增加约 50%。尽管还没有用本品研究过此类相互作用，但预计双丙戊酸钠与本品肌内注射剂不会产生临床上显著的相互作用。

帕利哌酮经CYP2D6代谢程度有限（见【药理毒理】）。在一项对健康受试者进行的相互作用研究中，联合应用单剂量口服帕利哌酮缓释片 3 mg和帕罗西汀（一种有效的CYP2D6抑制剂）20 mg/天，帕利哌酮的暴露量在CYP2D6强代谢者中平均高出16%（90% CI: 4, 30）。还没有对更高剂量的帕利哌酮进行研究。临床相关性尚不清楚。

在开始使用 CYP3A4 和 P-gp 的强诱导剂（例如，卡马西平、利福平和圣约翰草）后，可能需要增加本品剂量。相反，在停用强诱导剂后，可能需要降低本品剂量（见【药代动力学】）。

在治疗中加用丙戊酸盐时，无需调整本品剂量（见【药代动力学】）。

在与锂剂合并用药时，无需调整本品剂量。本品与锂剂间不太可能存在药代动力学相互作用。

体外研究表明 CYP2D6 和 CYP3A4 可能参与帕利哌酮代谢；但在体内无证据表明这些酶的抑制剂显著影响帕利哌酮代谢。帕利哌酮不为 CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9 和 CYP2C19 底物，且不太可能与这些同工酶的抑制剂或诱导剂相互作用。

【药物过量】

人体经验

在本品的上市前研究中没有报告任何药物过量病例。由于本品由医疗保健专业人员给药，因此患者药物过量的可能性较低。

虽然帕利哌酮药物过量的经验有限，但在口服帕利哌酮片的上市前试验中报告的几个药物过量病例中，最高摄入量估计为405 mg。观察到的征兆和症状包括锥体外系症状和步态不稳。其他潜在

的征兆和症状包括帕利哌酮的已知药理学作用所导致的征兆和症状，即嗜睡和镇静、心动过速和低血压，以及QT间期延长。1例患者在口服帕利哌酮过量后报告了尖端扭转型室性心动过速。

帕利哌酮是利培酮的主要活性代谢物。报告的利培酮药物过量经验可在利培酮说明书的药物过量部分中找到。

药物过量的处置

可采取适当的支持措施并进行严密的医疗监测和监视。治疗应包括任何药物在过量处置中所采取的一般措施。考虑多药过量的可能性。确保气道通畅、血氧充足和通风。监测心律和生命体征。采取支持性和对症治疗。帕利哌酮无特定的解毒剂。

在评估治疗需要和恢复情况时应考虑到本品的长效特征和帕利哌酮的明显较长的半衰期。

【临床试验】

通过以下合理的对照试验确定本品疗效：

在精神分裂症成人患者中进行本品单药治疗的4项短期、固定剂量试验和1项维持期试验。

精神分裂症

短期研究单药治疗(研究 1, 2, 3, 4)

在符合精神分裂症诊断与统计手册IV（DSM-IV）标准的急性复发成年住院病人中进行了四项短期（一项为9周，另外三项为13周）、双盲、随机、安慰剂对照、固定剂量的本品治疗急性精神分裂症的疗效研究。在为期9周的研究的第1、8和36天和在为期13周的研究的第64天给予本品的固定剂量，即，起始的两个剂量每隔一周给予，然后，间隔4周进行维持治疗。

采用阳性与阴性症状量表（PANSS）的总评分评价疗效。PANSS 量表共有 30 项，用于测量精神分裂症阳性症状（7 项）、精神分裂症阴性症状（7 项）和一般精神病理（16 项），每项评分为 1（无）至 7（极重度）分；PANSS 总分为 30—210 分。

研究 1（PSY-3007）是一项 13 周研究（n=636），比较 3 个固定剂量的本品（起始剂量为在三角肌注射 150 mg，之后 3 剂为在臀肌或三角肌注射 25、100 或 150 mg/4 周）与安慰剂，本品的全部 3 个剂量在改善 PANSS 总分上均优于安慰剂。

研究 2（PSY-3003）是第 2 项 13 周研究（n=349），比较 3 个固定剂量的本品（50、100 和 150 mg/4 周）与安慰剂，仅本品的 100 mg/4 周剂量在改善 PANSS 总分上优于安慰剂。

研究 3（PSY-3004）是第 3 项 13 周研究（n=513），比较 3 个固定剂量的本品（25、50 和 100 mg/4 周）与安慰剂，本品的全部 3 个剂量在改善 PANSS 总分上均优于安慰剂。

研究 4（SCH-201）是一项 9 周研究（n=197），比较 2 个固定剂量的本品（50 和 100 mg/4 周）

与安慰剂，本品的 2 个剂量在改善 PANSS 总分上均优于安慰剂。

平均基线 PANSS 评分以及这 4 项短期急性精神分裂症研究中较基线时 PANSS 评分的平均变化值汇总于表 11 中。

表 11 精神分裂症短期研究

研究编号	治疗组	主要疗效指标：PANSS 评分		
		平均基线评分 (SD)	较基线时的 LS 平均变化值 (SE)	减去安慰剂的差异 ^a (95%CI)
研究 1	本品 (25mg/4 周) *	86.9(11.99)	-11.2(1.69)	-5.1(-9.01,-1.10)
	本品 (100 mg/4 周) *	86.2(10.77)	-14.8(1.68)	-8.7(-12.62,-4.78)
	本品 (150 mg/4 周) *	88.4(11.70)	-15.9(1.70)	-9.8(-13.71,-5.85)
	安慰剂	86.8(10.31)	-6.1(1.69)	--
研究 2 ^b	本品 (50 mg/4 周)	89.9(10.78)	-6.9(2.50)	-3.5(-8.73,1.77)
	本品 (100 mg/4 周) *	90.1(11.66)	-10.4(2.47)	-6.9(-12.12,-1.68)
	安慰剂	92.4(12.55)	-3.5(2.15)	--
研究 3	本品 (25 mg/4 周) *	90.7(12.25)	-19.8(2.19)	-6.6(-11.40,-1.73)
	本品 (50 mg/4 周) *	91.2(12.02)	-19.2(2.19)	-5.9(-10.76,-1.07)
	本品 (100 mg/4 周) *	90.8(11.70)	-22.5(2.18)	-9.2(-14.07,-4.43)
	安慰剂	90.7(12.22)	-13.3(2.21)	--
研究 4	本品 (50 mg/4 周) *	88.0(12.39)	-4.6(2.43)	-11.2(-16.85,-5.57)
	本品 (100 mg/4 周) *	85.2(11.09)	-7.4(2.45)	-14.0(-19.51,-8.58)
	安慰剂	87.8(13.90)	6.6(2.45)	--

SD: 标准差; SE: 标准误; LS 平均值: 最小二乘平均值; CI: 未调整的置信区间。

^a 较基线时的最小二乘平均变化值差异 (药物 - 安慰剂)。

^b 因接受 150 mg/4 周治疗的受试者数量不足, 故未纳入该组结果。

* p<0.05 (剂量统计显著性优于安慰剂)。

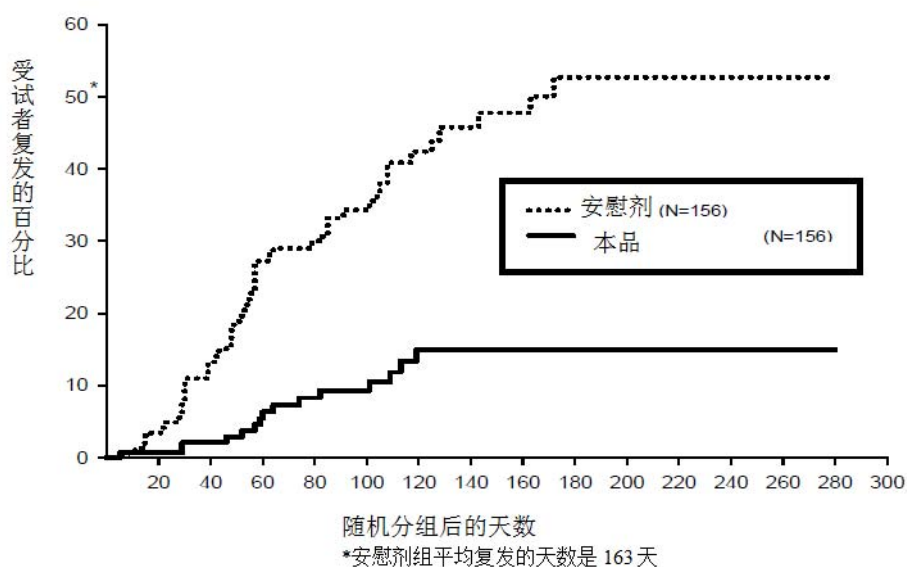
单药维持治疗 (研究 5: PSY-3001)

在符合精神分裂症 DSM-IV 标准的成人受试者中进行了一项长期、双盲、安慰剂对照、可变剂量研究, 确立了本品维持精神分裂症症状控制方面的疗效。该研究包含 1 个至少 12 周、固定剂量稳定期和 1 个用于观察复发情况的随机、安慰剂对照期。在双盲期, 将受试者随机分配以接受其在稳定期所用相同剂量的本品 (即每 4 周注射 25、50 mg 或 100 mg) 或安慰剂治疗。共 410 例受试者被随机分配到本品治疗组或安慰剂组, 直至其精神分裂症症状复发。复发预设至以下一种或多种情况首次出现的时间: 精神科住院; 连续 2 次评估的 PANSS 总分增加 $\geq 25\%$ (如果基线评分 >40 分)

或增加 10 分（如果基线评分 ≤ 40 分）；蓄意自伤；暴力行为；自杀/杀人倾向；或特定 PANSS 项目在连续 2 次评估得分均 ≥ 5 分（如果最大基线评分 ≤ 3 分）或 ≥ 6 分（如果最大基线评分为 4 分）。主要疗效指标为至复发时间。预设的期中分析显示本品治疗组的至复发时间显著长于安慰剂组，具有统计学意义，且本研究因疗效的持续性已被证实而提前终止。安慰剂组和本品治疗组出现复发的受试者比例分别为 34%和 10%。两组间差异具有统计学意义，且本品更优。不同治疗组至复发时间的 Kaplan-Meier 图请见图 1。安慰剂组的至复发时间显著短于本品治疗组，具有统计学意义。人群亚组分析未发现疗效具有性别、年龄或人种的临床显著性差异。

检查未发现疗效有临床显著性差异。

图1：随时间复发的受试者累计比例的Kaplan-Meier 图（精神分裂症研究）



【药理毒理】

药理作用

棕榈酸帕利哌酮在体内水解为帕利哌酮，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 (D₂)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 α_1 和 α_2 肾上腺素能受体以及 H₁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受体或 β_1 -和 β_2 -肾上腺受体无亲和力。在体外，(+)-和(-)-帕利哌酮对映体的药理学作用是相似的。

毒理研究

致突变

在 Ames 回复突变试验或小鼠淋巴瘤测试试验中，棕榈酸帕利哌酮没有显示出潜在遗传毒性。在 Ames 回复突变试验、小鼠淋巴瘤测试试验和大鼠体内微核试验中没有发现帕利哌酮具有潜在遗传毒性的证据。

生殖毒性

尚无棕榈酸帕利哌酮的生殖毒性研究。

在一项生育力试验中，经口给予帕利哌酮，剂量高达 2.5 mg/kg/天时，给药的雌性大鼠妊娠率未受影响。但是，在 2.5 mg/kg/天剂量下，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，按 mg/m^2 推算，该剂量相当于人体最大推荐口服帕利哌酮（INVEGA®）剂量（12 mg/天）的一半。

雄性大鼠经口给予帕利哌酮，剂量高达 2.5 mg/kg/天时生殖力未受影响，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 Beagle 犬的利培酮亚慢性毒性试验中，所有测试剂量（0.31 - 5.0 mg/kg）下均可见血清睾酮减少、精子活力及浓度下降。停药两个月后，血清睾酮和精子相关指标部分恢复，但仍处于降低水平。

致癌性

在大鼠中进行了棕榈酸帕利哌酮肌肉注射给药的致癌性试验。雌性大鼠在剂量为 16、47、94 mg/kg/月时可见乳腺癌发生率增加，按 mg/m^2 推算，上述剂量分别相当于本品人体最大推荐剂量 234 mg 时的 0.6、2、4 倍。没有确立无效应剂量。雄性大鼠在剂量为 47、94 mg/kg/月时可见乳腺腺瘤、纤维瘤和乳腺癌发生率增加。未进行棕榈酸帕利哌酮的小鼠致癌性试验。

在 Swiss albino 小鼠和 Wistar 大鼠中进行了利培酮致癌性研究，利培酮在大鼠、小鼠和人体中会广泛转化为帕利哌酮。掺食法给予利培酮，日剂量为 0.63、2.5、10 mg/kg，小鼠连续 18 个月，大鼠连续 25 个月。在雄性小鼠中没有达到最大耐受剂量。结果显示，动物脑垂体腺瘤、内分泌腺瘤和乳腺癌发生率显著升高。按 mg/m^2 推算，对这些肿瘤的无效应剂量，小于或等于利培酮的人最大推荐剂量（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 受体长期拮抗和高催乳素血症所致。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。

【药代动力学】

吸收与分布

由于水溶性极低，本品在肌肉注射后直至被分解为帕利哌酮和吸收进入全身循环之前的这段时间内会缓慢地溶解。单次肌肉注射给药后，血浆中帕利哌酮的浓度逐渐升高，血药浓度达峰时间(T_{max})的中位数为 13 天，制剂中的药物最早从给药后第 1 天即开始释放，持续释放的时间最长可达 126 天。

在三角肌部位单次注射本品(25~150mg)的 C_{max} 比在臀肌部位注射的 C_{max} 平均高 28%。在起始治疗阶段的第 1 天和第 8 天分别在三角肌部位注射 150mg 和 100mg 剂量的本品，有助于使体内的药物浓度迅速达到治疗所需浓度。本品的释放特点和给药方案使得患者体内的药物浓度持续保持在治疗浓度范围之内，在 25~150mg 剂量范围内，本品的给药剂量与帕利哌酮的总暴露量之间成正比，给药剂量超过 50mg 后， C_{max} 值增加的幅度低于剂量增加的幅度，在三角肌部位注射给予 100mg 剂量的本品后，稳态时的峰谷浓度比为 1.8，在臀肌部位注射给药时，稳态时的峰谷浓度比为 2.2。给予本品后，帕利哌酮的(+)和(-)旋光异构体之间可发生相互转化，(+)异构体与(-)异构体的 AUC 之比介于 1.6~1.8 之间。

群体药代动力学分析结果显示，帕利哌酮的表观分布容积为 39L。帕利哌酮外消旋体的血浆蛋白结合率为 74%。

代谢与清除

单次经口给予 1mg 速释的 ^{14}C -帕利哌酮制剂 1 周后，从尿液中排出的原形药物占原给药剂量的 59%，提示帕利哌酮在肝脏中未被广泛代谢。在尿液中回收到的放射活性约占总给药剂量的 80%，在粪便中回收到的放射活性约占总给药剂量的 11%。体内试验中共发现了 4 条代谢途径，即脱烷基、羟化、脱氢及苯并异噁唑环开环，但通过任何一种途径代谢的量均未超过总给药剂量的 10%。尽管体外试验的结果提示 CYP2D6 和 CYP3A4 在帕利哌酮的代谢反应中有一定的作用，但体内试验中并无证据表明这两种同功酶在帕利哌酮的代谢过程中发挥重要作用。群体药代动力学分析结果显示，CYP2D6 底物快代谢型和慢代谢型受试者口服帕利哌酮后，帕利哌酮的表观清除率无显著差异。

单次给予本品 25~150mg 后，其表观半衰期中位值为 25 到 49 天。

本品 vs 帕利哌酮口服缓释制剂

相对于帕利哌酮每日给药，本品可以每月给药。在不服用口服补充药物的情况下，初始给药方案(第 1 和 8 天三角肌给予 150 和 100mg)可以使帕利哌酮浓度迅速达到稳态。

总的来说，起始治疗阶段给予本品后总的血浆药物浓度在口服 6~12mg 帕利哌酮缓释制剂后的药物暴露的范围之内。按照起始阶段的用药方案给予本品可以使患者体内的药物暴露量保持在口服 6~12mg 帕利哌酮缓释制剂后的暴露量范围之内，即使是在给药前一天(第 8 天和第 36 天)的浓度也能保持在此范围之内。与服用帕利哌酮缓释片后情况相比，给予受试者本品后，帕利哌酮的药代

动力学在受试者间的变异性较低。由于这两种产品的血药浓度时间曲线有所不同，所以在对其药代动力学特征进行直接比较时应慎重。

特殊人群

肾功能损害患者

尚未在有肾功能损害的患者中对本品进行系统性的研究。根据对有轻度肾功能损害患者使用本品的有限的观察和药代动力学模拟，应降低有轻度肾功能损害患者的本品剂量；不建议中度和严重肾功能损害患者使用本品（见【用法用量】）。尽管没有在中度和严重肾功能损害患者中对本品进行研究，但在不同肾功能程度的受试者中对单剂量口服帕利哌酮3 mg缓释片剂的配伍进行了研究。帕利哌酮的消除随着估计肌酐清除率的降低而降低。帕利哌酮的总清除率在有轻度肾功能损害受试者（肌酐清除率【CrCl】 = 50 mL/min~< 80 mL/min）中平均降低32%，在中度肾功能损害受试者（CrCl = 30 mL/min~< 50 mL/min）中平均降低64%，在严重肾功能损害受试者（CrCl = 10 mL/min~< 30 mL/min）中平均降低71%，与健康受试者相比，这相对于帕利哌酮的暴露量(AUC_{inf})分别平均增加了1.5倍、2.6倍和4.8倍（见【用法用量】）。

肝功能损害患者

尚未在肝功能损害的患者中进行本品研究。根据一项在中度肝功能损害受试者（Child-Pugh B级）中进行的口服帕利哌酮研究，在轻度或中度肝功能损害的患者中无需调整剂量。在中度肝功能损害受试者（Child-Pugh B级）中进行的口服帕利哌酮研究中，血浆中游离帕利哌酮的浓度与健康受试者的相同，尽管由于血浆蛋白结合率下降，总帕利哌酮的暴露量也有所减少。尚未在严重肝功能损害的患者中进行帕利哌酮研究。

老年人

不需要根据患者年龄调整本品的用药剂量。但是由于老年患者常伴随肌酐清除率降低，所以有时需要调整剂量（见【用法用量】）。

种族

从种族角度看，无需进行剂量调整。在日本人和高加索人的药代动力学之间没有观察到任何差异。

性别

从性别角度看，无需进行剂量调整，尽管在一个群体的药代动力学分析中发现女性的吸收较慢。

吸烟

从吸烟状况来看，无需进行剂量调整。人肝酶进行的体外研究表明，帕利哌酮不是CYP1A2的底物；因此，吸烟应该不会对帕利哌酮的药代动力学产生影响。

【贮藏】

30° C 下常温保存。请勿冷冻保存。

【包装】

包装材料：环烯烃共聚物塑料注射器

包装规格：1 支/盒

棕榈酸帕利哌酮注射液预填充在注射器中，包括 3 个不同装量：

0.75 ml/支（相当于 75 mg 帕利哌酮）

1.0 ml/支（相当于 100 mg 帕利哌酮）

1.5 ml/支（相当于 150 mg 帕利哌酮）

【有效期】

24 个月。

【执行标准】

JX20100263

【进口药品注册证号】

0.75ml：75mg（按帕利哌酮计）：H20160642

1.0ml：100mg（按帕利哌酮计）：H20160643

1.5ml：150mg（按帕利哌酮计）：H20160644

【生产企业】

企业名称：Janssen Pharmaceutica N.V.

生产地址：Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

比利时

国内联系方式

名称：西安杨森制药有限公司

地址：陕西省西安市新城区万寿北路 34 号

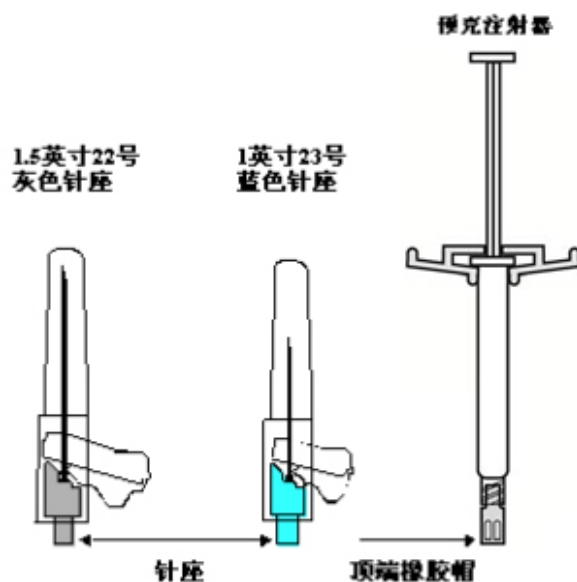
邮政编码：710043

咨询电话：400 888 9988

传真号码：(029) 82576616

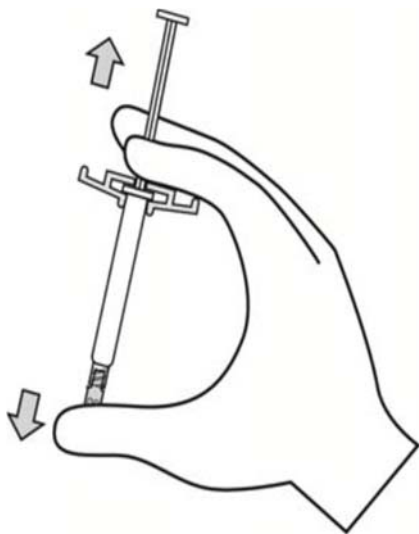
【药品使用与操作指南】

每个包装盒中装有 1 支预充了药液的注射器和 2 枚安全针头（1.5 英寸（22 号）针头和 1.0 英寸（23 号）针头各 1 枚），供肌肉注射时使用。



本品仅供一次性使用。

1. 用力振摇注射器（至少振摇 10 秒钟），确保混悬剂分散均匀。



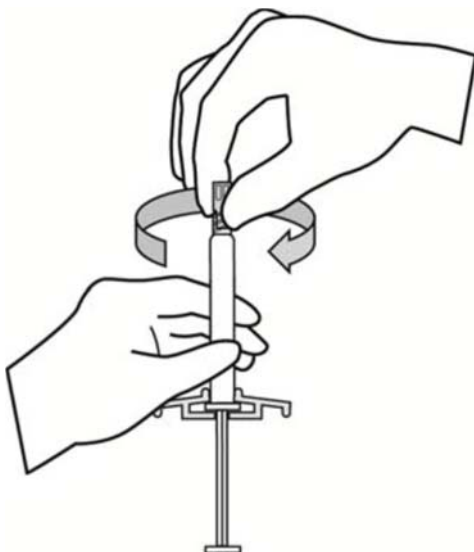
2. 选择合适的针头。

在三角肌部位注射时，如果患者体重 < 200 磅 (< 90kg)，则使用 1 英寸的 23 号针头（针头接口为蓝色）进行注射。如果患者体重 \geq 200 磅 (\geq 90kg)，则使用 1.5 英寸的 22 号针头（针头接口为

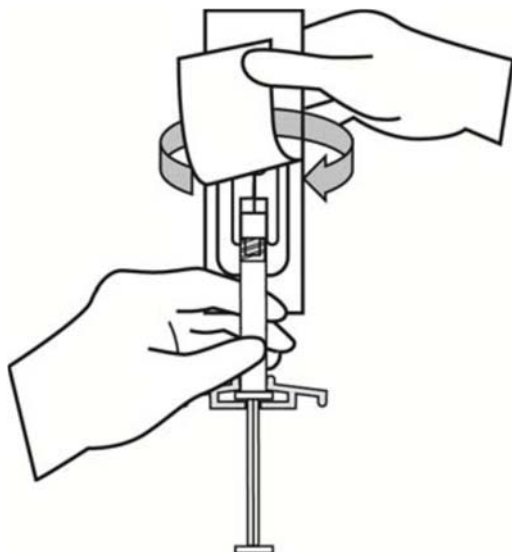
灰色) 进行注射。

在臀肌部位注射时，使用 1.5 英寸的 22 号针头（针头接口为灰色）进行注射。

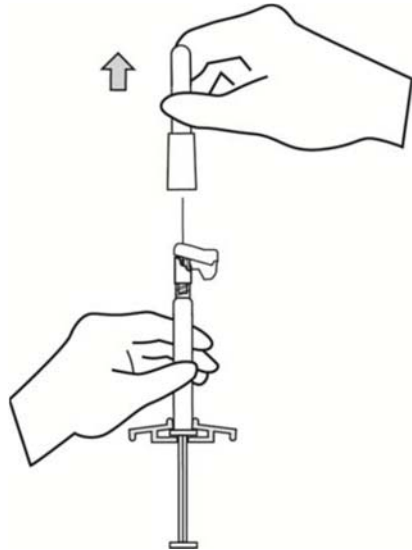
3. 将注射器保持垂直方向，顺时针方向旋转注射顶端的橡胶帽，并将其取掉。



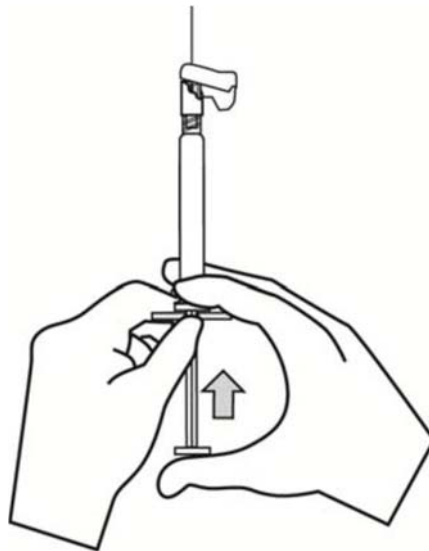
4. 将安全针头的包装袋撕开一半，用包装针头的塑料袋捏住针头的外壳，将安全针头安装在注射器的接口处，然后向顺时针方向旋紧针头。



5. 垂直方向拔下针头外面的保护壳。注意不要旋转针头的保护壳，因为这样会导致注射器上的针头松动。

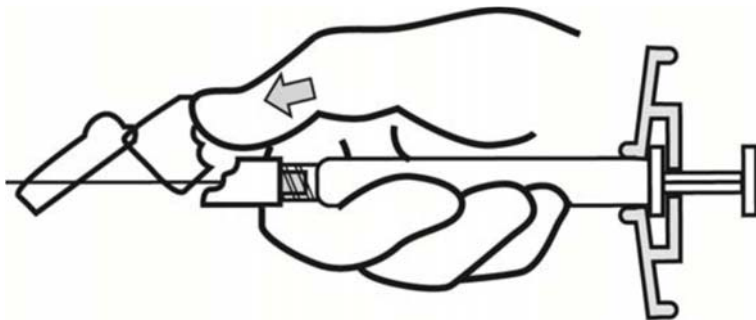


6. 将安装了针头的注射器保持垂直方向，慢慢向上推动柱塞杆，排出注射器中的空气。

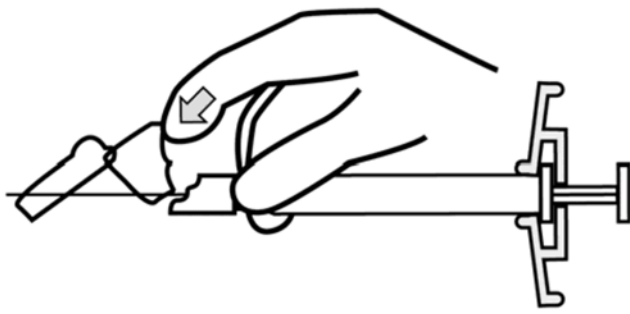


7. 将注射器中的全部内容物注入患者的三角肌或臀肌中。禁止将本品注入血管内或皮下。
8. 注射完毕后，使用一只手的拇指或其它手指（8a，8b）或借助一个平面（8c）打开针头保护系统。当您听到“咔嗒”一声后，针头保护系统已全部打开。将带有针头的注射器丢弃到适当的地方。

8a



8b



8c

