

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

xxxx 年 xx 月 xx 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）。帕利哌酮缓释片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

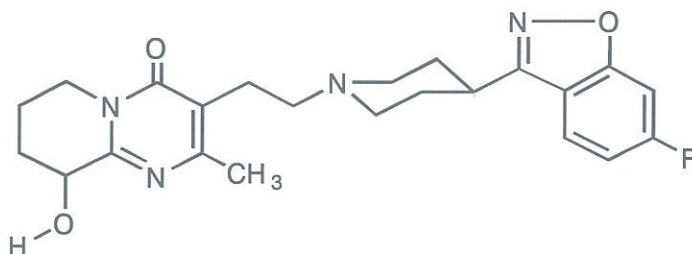
汉语拼音：Palipaitong Huanshi Pian

### 【成份】

活性成份：帕利哌酮

化学名称： (±)-3-(2-(4-(6-氟-1,2-苯并异噁唑-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：  $C_{23}H_{27}FN_4O_3$

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

内包衣层处方：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】

本品为白色薄膜衣片（规格：3 mg/片），或浅褐色薄膜衣片（规格：6 mg/片），或粉红色薄膜衣片（规格：9 mg/片）。

### 【适应症】

帕利哌酮缓释片适用于精神分裂症的治疗。

### 【规格】

3 mg、6 mg、9 mg

### 【用法用量】

#### 推荐剂量

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。

### 用药说明

可在进食或不进食的情况下服用本品。用于确立本品安全性和有效性的临床试验均在未考虑食物摄入影响的患者中进行。

本品需使用液体整片吞服。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），推荐的最大剂量是 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）。

### 【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，痴呆相关性精神病老年患者
- 抗精神病药恶性综合征



- 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
- 体位性低血压和晕厥
- 可能的认知和运动功能障碍
- 癫痫
- 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氏小体性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, 按照临床检查及术语的不同进行记录。之后, 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 (不良药物反应)。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。



## 双盲、安慰剂对照临床试验中经常观察到的不良反应

表1 列举了三项安慰剂对照、6周固定剂量研究中报告的不良反应汇总发生率，列出了在任何剂量中，于2%或更多接受本品受试者中发生的事件，以及任何剂量组中接受本品治疗受试者事件发生率大于接受安慰剂治疗受试者的事件。

表1：成年精神分裂症受试者短期、固定剂量、安慰剂对照试验中的不良反应\*

|                                                                                                                                                                                                               | 报告事件的患者百分比     |                         |                         |                         |                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|
|                                                                                                                                                                                                               | 安慰剂<br>(N=355) | 帕利哌酮                    |                         |                         |                          |
|                                                                                                                                                                                                               |                | 3 mg<br>一日一次<br>(N=127) | 6 mg<br>一日一次<br>(N=235) | 9 mg<br>一日一次<br>(N=246) | 12 mg<br>一日一次<br>(N=242) |
| 身体系统或器官分类<br>来源于词典的术语                                                                                                                                                                                         |                |                         |                         |                         |                          |
| 占出现不良反应受试者的<br>总百分比                                                                                                                                                                                           | 37             | 48                      | 47                      | 54                      | 60                       |
| <b>心脏疾病/症状</b>                                                                                                                                                                                                |                |                         |                         |                         |                          |
| I度房室传导阻滞                                                                                                                                                                                                      | 1              | 2                       | 0                       | 2                       | 1                        |
| 束支传导阻滞                                                                                                                                                                                                        | 2              | 3                       | 1                       | 3                       | <1                       |
| 窦性心律不齐                                                                                                                                                                                                        | 0              | 2                       | 1                       | 1                       | <1                       |
| 心动过速                                                                                                                                                                                                          | 7              | 14                      | 12                      | 12                      | 14                       |
| 窦性心动过速                                                                                                                                                                                                        | 4              | 9                       | 4                       | 4                       | 7                        |
| <b>胃肠道疾病/症状</b>                                                                                                                                                                                               |                |                         |                         |                         |                          |
| 呕吐                                                                                                                                                                                                            | 5              | 2                       | 3                       | 4                       | 5                        |
| 上腹痛                                                                                                                                                                                                           | 1              | 1                       | 3                       | 2                       | 2                        |
| 口干                                                                                                                                                                                                            | 1              | 2                       | 3                       | 1                       | 3                        |
| 唾液分泌过多                                                                                                                                                                                                        | <1             | 0                       | <1                      | 1                       | 4                        |
| <b>全身疾病/症状</b>                                                                                                                                                                                                |                |                         |                         |                         |                          |
| 虚弱                                                                                                                                                                                                            | 1              | 2                       | <1                      | 2                       | 2                        |
| 疲劳                                                                                                                                                                                                            | 1              | 2                       | 1                       | 2                       | 2                        |
| <b>神经系统疾病/症状</b>                                                                                                                                                                                              |                |                         |                         |                         |                          |
| 静坐不能                                                                                                                                                                                                          | 4              | 4                       | 3                       | 8                       | 10                       |
| 眩晕                                                                                                                                                                                                            | 4              | 6                       | 5                       | 4                       | 5                        |
| 肌张力障碍                                                                                                                                                                                                         | 1              | 1                       | 1                       | 5                       | 4                        |
| 锥体外系反应                                                                                                                                                                                                        | 2              | 5                       | 2                       | 7                       | 7                        |
| 头痛                                                                                                                                                                                                            | 12             | 11                      | 12                      | 14                      | 14                       |
| 张力亢进                                                                                                                                                                                                          | 1              | 2                       | 1                       | 4                       | 3                        |
| 帕金森综合征                                                                                                                                                                                                        | 0              | 0                       | <1                      | 2                       | 1                        |
| 嗜睡                                                                                                                                                                                                            | 7              | 6                       | 9                       | 10                      | 11                       |
| 震颤                                                                                                                                                                                                            | 3              | 3                       | 3                       | 4                       | 3                        |
| <b>血管疾病</b>                                                                                                                                                                                                   |                |                         |                         |                         |                          |
| 体位性低血压                                                                                                                                                                                                        | 1              | 2                       | 1                       | 2                       | 4                        |
| <b>眼部疾病</b>                                                                                                                                                                                                   |                |                         |                         |                         |                          |
| 动眼神经危象                                                                                                                                                                                                        | 0              | 0                       | 0                       | 2                       | 0                        |
| * 表格包括在任何帕利哌酮剂量组中报告率达到2%或更多受试者的不良反应，以及发生率高于安慰剂组的不良反应。数据为三项研究的汇总数据；其中一项研究涉及剂量包括一日一次帕利哌酮 3 mg 和 9 mg，第二项研究剂量包括 6 mg, 9 mg 和 12 mg，第三项研究剂量包括 6 mg 和 12 mg (参见【临床试验】)。该表格中未列出本品不良反应发生率等于或低于安慰剂组的不良反应，包括以下不良反应：呕吐。 |                |                         |                         |                         |                          |

## 不常观察到的不良反应

以下列表包含了上市前数据库(n = 2720)中试验的任一阶段、任何时间服用本品的个体出现的所有严重的和非严重的不良反应，但不包括：(1) 上面表1或说明书其他地方列出的；(2) 认为与本品使用因果关系较远的反应；(3) 只在一位接受本品治疗的受试者中发生、且不具有严重的生命威胁性的反应。

心脏疾病/症状：心动过缓、心悸

胃肠道疾病/症状：腹痛、舌肿

全身疾病/症状：水肿

免疫系统疾病/症状：过敏反应

血管疾病/症状：缺血

## 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帕利哌酮治疗组和安慰剂组分别为3%和1%。其中最常见的退出原因是神经系统疾病（帕利哌酮治疗组和安慰剂组分别为2%和0%）。

## 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、体位性低血压、静坐不能、肌张力障碍、锥体外系症状、肌张力亢进、帕金森综合征和唾液分泌过多。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。

## 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），对帕金森综合征进行广泛的评价；(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2）；(4) EPS自发报告的报告率（表3）。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，未在安慰剂组和帕利哌酮 3 mg 和 6 mg 剂量组之间观察到差异。

**表 2：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)**

|                       | 患者百分比   |         |         |         |         |
|-----------------------|---------|---------|---------|---------|---------|
|                       |         | 帕利哌酮    |         |         |         |
|                       | 安慰剂     | 3 mg    | 6 mg    | 9 mg    | 12 mg   |
|                       |         | 一日一次    | 一日一次    | 一日一次    | 一日一次    |
| EPS 组                 | (N=355) | (N=127) | (N=235) | (N=246) | (N=242) |
| 帕金森综合征 <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: 帕金森综合征患者百分比为 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3：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   |         |         |         |         |
|----------------------|---------|---------|---------|---------|---------|
|                      |         | 帕利哌酮    |         |         |         |
|                      | 安慰剂     | 3 mg    | 6 mg    | 9 mg    | 12 mg   |
|                      |         | 一日一次    | 一日一次    | 一日一次    | 一日一次    |
| EPS 组                | (N=355) | (N=127) | (N=235) | (N=246) | (N=242) |
| 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      |
| 帕金森综合征               | 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、肌肉颤搐、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  
帕金森综合征组包括：运动迟缓、齿轮样强直、流涎、肌张力亢进、运动功能减退、肌肉强直、肌肉骨骼僵硬、帕金森综合征  
震颤组包括：震颤

## 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帕利哌酮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帕利



哌酮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，本品可能与血清催乳素增高有关 (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≥ 7%的受试者比例，结果显示，帕利哌酮 3 mg 和 6 mg (分别是 7%和 6%)与安慰剂组(5%)相似，而帕利哌酮 9 mg 和 12 mg (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 4a 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、双向情感障碍和情感性分裂症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治疗人群≥2%的不良反。

表 4a: 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、双向情感障碍和情感性分裂症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治疗人群≥2%的不良反

| 系统/器官分类                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 不良反                                                                                                                                      |
| 感染和侵染                                                                                                                                    |
| 上呼吸道感染                                                                                                                                   |
| 精神障碍                                                                                                                                     |
| 睡眠障碍                                                                                                                                     |
| 神经系统疾病                                                                                                                                   |
| 静坐不能、肌张力障碍、帕金森综合征                                                                                                                        |
| 胃肠道疾病                                                                                                                                    |
| 腹部不适、腹泻                                                                                                                                  |
| 肌肉骨骼和结缔组织疾病                                                                                                                              |
| 肌肉骨骼痛                                                                                                                                    |
| *失眠包括：初始睡眠障碍、中途睡眠障碍；静坐不能包括：运动机能亢进、不宁腿综合征、躁动不安；肌张力障碍包括：眼睑痉挛、颈肌痉挛、前弓反张、面肌痉挛、肌张力亢进、喉肌痉挛、肌肉不随意收缩、肌强直、眼球旋动、角弓反张、口咽痉挛、侧弓反张、假笑面容、抽搐、舌麻痹、舌痉挛、斜颈、 |

牙关紧闭；帕金森综合征包括：运动不能、运动迟缓、齿轮样强直、流涎、锥体外系症状、眉心反射异常、肌僵硬、肌紧张、肌肉骨骼僵硬。

表 4b 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、双向情感障碍和情感性分裂症临床研究中使⤵用帕利哌酮和/或利培酮治疗的患者报告的报告率占治疗人群<2%的不良反应。

表 4b： 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、双向情感障碍和情感性分裂症临床研究中使⤵用帕利哌酮和/或利培酮治疗的患者报告的报告率占治疗人群<2%的不良反应。

| 系统/器官分类                                                |
|--------------------------------------------------------|
| 不良反应                                                   |
| 感染和侵染                                                  |
| 粉螨皮炎、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、尿道感染 |
| 血液和淋巴系统疾病                                              |
| 贫血、血细胞比容降低、嗜中性细胞减少、白细胞计数降低                             |
| 免疫系统疾病                                                 |
| 过敏反应、超敏反应                                              |
| 内分泌紊乱                                                  |
| 高催乳素血症                                                 |
| 代谢及营养疾病                                                |
| 厌食症、血胆固醇升高、血甘油三酯升高、食欲下降、高血糖、体重降低                       |
| 精神疾病                                                   |
| 性快感缺失、抑郁、性欲减退、梦魇、睡眠障碍                                  |
| 神经系统疾病                                                 |
| 脑血管意外、惊厥、注意力混乱、体位性头晕、运动障碍、感觉迟钝、意识丧失、感觉异常、精神运动          |



性兴奋、晕厥、迟发性运动障碍

#### 眼部疾病

结膜炎、干眼、流泪增加、畏光

#### 耳部迷路疾病

耳痛、耳鸣、眩晕

#### 心脏疾病

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

#### 血管疾病

面部潮红、高血压、低血压、缺血

#### 呼吸、胸廓和纵膈疾病

咳嗽、呼吸困难、呼吸过度、鼻充血、咽喉痛、喘鸣

#### 胃肠道疾病

唇炎、吞咽困难、大便失禁、胃胀气、肠胃炎、肠梗阻、舌肿大、牙痛

#### 肝胆疾病

$\gamma$ 转肽酶升高、肝酶升高、转氨酶升高

#### 皮肤和皮下组织疾病

痤疮、皮肤干燥、湿疹、红斑、瘙痒、疹、脂溢性皮炎、皮肤变色

#### 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、肌萎缩、颈痛

#### 肾脏和泌尿系统疾病

排尿困难、尿频、尿失禁

#### 生殖系统和乳腺疾病

乳溢、乳房不适、乳房充血、射精障碍、勃起障碍、男性乳房女性化、月经紊乱、性功能障碍、阴道分泌物

#### 一般疾病

体温升高、胸部不适、寒战、面部水肿、步态异常、水肿、发热、口渴

|                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 受伤、中毒和并发症<br>跌倒                                                                             |
| 惊厥包括：癫痫大发作惊厥；运动障碍包括：手足徐动症、舞蹈病、舞蹈手足徐动症、运动障碍、肌肉颤搐，肌阵挛；月经紊乱包括：月经不规律、月经稀少；水肿包括：全身水肿、外周水肿、凹陷性水肿。 |

表 4c 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、双向情感障碍和情感性分裂症临床研究（8 个成人和 1 个青少年）的汇总分析报告的不良反应。

表 4c：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、双向情感障碍和情感性分裂症临床研究（8 个成人和 1 个青少年）的汇总分析报告的不良反应。

|                                                                |
|----------------------------------------------------------------|
| 系统/器官分类<br>不良反应                                                |
| 感染和侵染<br>眼部感染                                                  |
| 血液和淋巴系统疾病<br>嗜酸细胞计数升高                                          |
| 内分泌紊乱<br>糖尿                                                    |
| 代谢和营养疾病<br>高胰岛素血症、烦渴                                           |
| 精神障碍<br>感情迟钝、意识错乱                                              |
| 神经系统疾病<br>平衡障碍、脑血管疾病、共济失调、意识水平降低、糖尿病昏迷、头部震颤、抗精神病药物恶性综合征、对刺激无应答 |

## 眼部疾病

眼运动障碍、眼球不自主旋转、青光眼、眼充血

## 心脏疾病

体位性直立性心动过速综合征

## 呼吸、胸廓和纵膈疾病

发声困难、吸入性肺炎、肺充血、啰音、呼吸道充血

## 胃肠道疾病

粪瘤

## 皮肤和皮下组织疾病

药疹、角化过度、荨麻疹

## 肌肉骨骼和结缔组织疾病

体位异常、横纹肌溶解

## 生殖系统和乳腺疾病

乳腺增生、月经延迟

## 一般疾病

体温降低、药物戒断症状、硬结、全身乏力

### 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5 包括了本品在上市后使用过程中第一个被确定的不良反应，不良反应的发生频率按以下标准定义：



|     |                      |
|-----|----------------------|
| 很常见 | $\geq 10\%$          |
| 常见  | $1\% \sim 10\%$      |
| 不常见 | $0.1\% \sim 1\%$     |
| 罕见  | $0.01\% \sim 0.1\%$  |
| 极罕见 | $< 0.01\%$ ，包括单个病例报告 |

表 5、6 中的不良反应率为自发报告频率。

**表 5：**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。

|                         |                         |
|-------------------------|-------------------------|
| 血液和淋巴系统疾病<br>非常罕见       | 粒细胞缺乏症、血小板减少症           |
| 内分泌紊乱<br>未知             | 抗利尿激素分泌异常               |
| 代谢和营养紊乱<br>非常罕见<br>未知   | 糖尿病、糖尿病酮症酸中毒、低血糖<br>水中毒 |
| 精神障碍<br>非常罕见            | 躁狂                      |
| 神经系统疾病<br>非常罕见          | 味觉异常                    |
| 眼部疾病<br>未知              | 虹膜松弛综合征（术中）             |
| 心脏疾病<br>非常罕见            | 心房颤动                    |
| 血管疾病<br>非常罕见            | 深静脉血栓、肺栓塞               |
| 呼吸、胸廓和纵膈疾病<br>非常罕见      | 睡眠呼吸暂停综合征               |
| 胃肠道疾病<br>非常罕见<br>非常罕见   | 胰腺炎<br>麻痹性肠梗阻           |
| 肝胆疾病<br>未知              | 黄疸                      |
| 皮肤和皮下组织疾病<br>非常罕见<br>罕见 | 血管性水肿<br>脱发             |
| 肾脏和泌尿器官疾病<br>非常罕见       | 尿潴留                     |
| 孕期、产褥期和围产期<br>非常罕见      | 新生儿撤药戒断综合征              |
| 生殖系统和乳腺疾病<br>极罕见        | 阴茎异常勃起                  |
| 一般疾病<br>非常罕见            | 低体温                     |

表 6：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>血液和淋巴系统疾病</b>                                                              |             |
| 未知                                                                            | 粒细胞缺乏症      |
| 罕见                                                                            | 血小板减少症      |
| <b>内分泌紊乱</b>                                                                  |             |
| 未知                                                                            | 抗利尿激素分泌异常   |
| <b>代谢和营养紊乱</b>                                                                |             |
| 未知                                                                            | 糖尿病酮症酸中毒    |
| 罕见                                                                            | 糖尿病、低血糖、水中毒 |
| <b>精神障碍</b>                                                                   |             |
| 常见                                                                            | 躁狂          |
| <b>神经系统疾病</b>                                                                 |             |
| 不常见                                                                           | 味觉异常        |
| <b>眼部疾病</b>                                                                   |             |
| 未知                                                                            | 虹膜松弛综合征（术中） |
| <b>心脏疾病</b>                                                                   |             |
| 罕见                                                                            | 心房颤动        |
| <b>血管疾病</b>                                                                   |             |
| 未知                                                                            | 深静脉血栓、肺栓塞   |
| <b>呼吸、胸廓和纵膈疾病</b>                                                             |             |
| 罕见                                                                            | 睡眠呼吸暂停综合征   |
| <b>胃肠道疾病</b>                                                                  |             |
| 未知                                                                            | 胰腺炎         |
| 未知                                                                            | 肠梗阻         |
| <b>肝胆疾病</b>                                                                   |             |
| 未知                                                                            | 黄疸          |
| <b>皮肤和皮下组织疾病</b>                                                              |             |
| 罕见                                                                            | 脱发、血管性水肿    |
| <b>肾脏和泌尿器官疾病</b>                                                              |             |
| 不常见                                                                           | 尿潴留         |
| <b>孕期、产褥期和围产期</b>                                                             |             |
| 未知                                                                            | 新生儿撤药戒断综合征  |
| <b>生殖系统和乳腺疾病</b>                                                              |             |
| 未知                                                                            | 阴茎异常勃起      |
| <b>一般疾病</b>                                                                   |             |
| 未知                                                                            | 低体温         |
| *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，包括过敏反应和血管性水肿。其中本品（帕利哌酮）属于利培酮的代谢产物，因此禁忌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中。

## 【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。

### 抗精神病药恶性综合征

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，即抗精神病药恶性综合征（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清肌酸磷酸激酶水平升高、肌红蛋白尿（横纹肌溶解症）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）和未经过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、心卒中、药物性发热和主要的中枢神经系统病理学。

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失常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。

在于成年精神分裂症患者和情感分裂性精神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，只有一位帕利哌酮 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

接受抗精神病药物治疗的患者可能会出现表现为不可逆、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。

虽然撤销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。但该综合征长期病程中的症状性抑制作用还不清楚。

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。对于那些已知存在会对抗精神病药物产生反应的慢性疾病的患者而言，通常应保守使用长期抗精神病药物治疗。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。



## 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。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。

## 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。

## 高催乳素血症

与其他多巴胺  $D_2$  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。因此也可能会随之抑制生殖功能，致使女性和男性患者的性腺类固醇合成功能受损。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乳溢、闭经、男子女性乳房发育和性无能。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。在于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。



## 胃肠道梗阻的可能性

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，如食管蠕动紊乱、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、慢性小肠假性梗阻或 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。

## 体位性低血压和晕厥

在某些患者中，帕利哌酮会通过其 $\alpha$ 阻断作用诱导产生体位性低血压和晕厥。在对三项安慰剂对照、6 周固定剂量试验结果汇总后发现，接受帕利哌酮 (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）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、嗜中性白细胞减少症和粒细胞缺乏症

白细胞减少症、嗜中性白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非常罕见 ( $<1/10,000$ )。

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/嗜中性白细胞减少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的患者应仔细监测发烧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。有严重白细胞减少的患者（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。

## 癫痫

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），接受帕利哌酮（3 mg, 6 mg, 9 mg, 12 mg）治疗的受试者中 0.22% 的受试者出现癫痫，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，存在癫痫病史或其他可能降低癫痫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，降低癫痫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 Alzheimer 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。本品处方用量应书写最小的片剂数量，达到良好的患者管理，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梗阻、Reye 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 $\alpha$  1 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 $\alpha$ 1受体拮抗作用的药物，应该在手术前告知眼科医师。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氏小体性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：混乱、迟钝、体位不稳伴随频繁跌倒、锥体外系症状，临床特征与抗精神病药恶性综合征一致。

在新近具有心肌梗死或不稳定型心脏病病史的患者中还没有对本品进行评价，或以任何可评价的方式使用。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体位性低血压的危险，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（如出现耐受、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

轻中度肝损害患者不推荐进行剂量调整。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、呼吸窘迫或进食异常。

## 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 < 18 岁患者中的安全性和有效性尚不明确。

## 【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帕利哌酮 (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帕利哌酮 (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), 包括接受了帕利哌酮或安慰剂的受试者, 其中 125 (7.0%) 人年龄 ≥ 65, 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, 而且在老年和青年患者中, 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体位性低血压，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动学相互作用。

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 等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之药物的清除。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。

帕利哌酮和锂存在相互作用的可能性很低。

在稳态条件下联合给予帕利哌酮（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。

#### 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。

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】)。在健康受试者进行的相互作用研究中，在给予单剂 3 mg 帕利哌酮的同时给予 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。

#### 【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型室性心动过速和心室颤动。

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。

药物过量导致的反应迟钝、癫痫或头颈部肌张力障碍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】

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定量表，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  $\leq 70$  或预定 PANSS 次级量表评分 $\leq 4$ ，并且在 8 周试用期的后两周接受了稳定剂量的帕利哌酮）的成人门诊精神分裂症患者进入这一 6 周、开放标记的帕利哌酮维持期治疗（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帕利哌酮治疗，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,接受帕利哌酮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。

## 【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 (D2)受体和 5-羟色胺 2(5HT2A)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 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 $\beta_1$ -和 $\beta_2$ -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

#### 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,经口给予帕利哌酮,剂量高达 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 mg/m<sup>2</sup> 推算,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 Beagle 犬长期毒性试验中,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。

妊娠大鼠和家兔于主要器官形成期经口给药帕利哌酮,最高测试剂量(大鼠 10 mg/kg/天,家兔 5 mg/kg/天,按 mg/m<sup>2</sup> 推算,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。大鼠利培酮生殖毒性试验中,在给药剂量按 mg/m<sup>2</sup> 推算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研究。

在 Swiss albino 小鼠和 Wistar 大鼠中进行了利培酮致癌性研究,该药物在大鼠、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。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<sup>2</sup> 推算,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 D2 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。

## 【药代动力学】

### 药物代谢动力学

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物代谢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)。

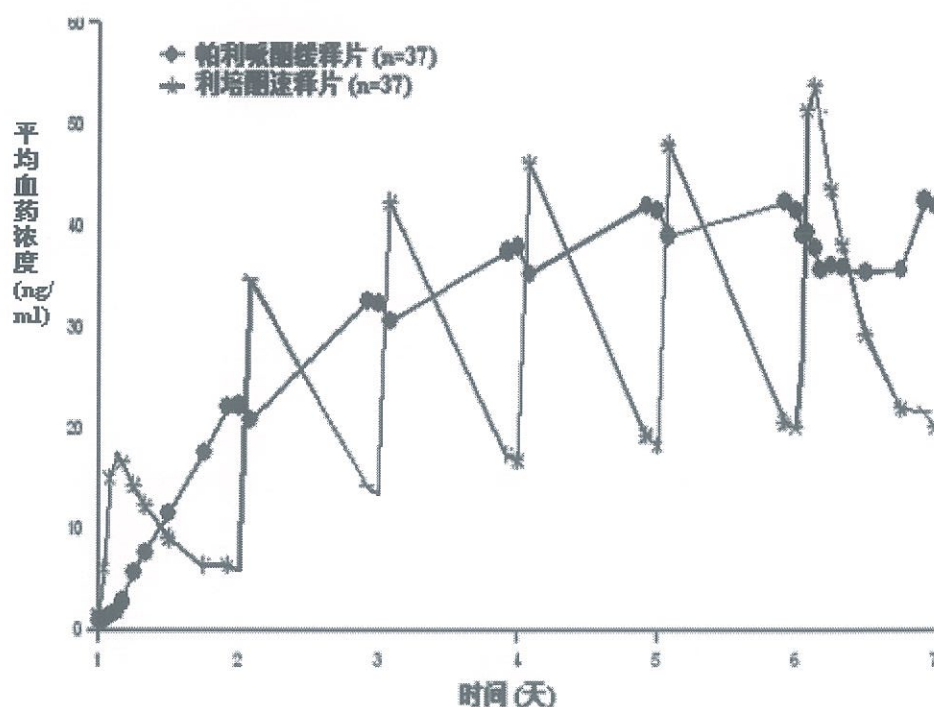


图 1：12mg 帕利哌酮按 2mg 缓释片 6 片/次，每日 1 次连续服用 6 天的稳态浓度特征(以帕利哌酮浓度表示) 与利培酮速释制剂第一天 2mg，第 2-6 天 4mg/天的稳态浓度(以帕利哌酮+利培酮浓度表示)比较

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%。

给予伴高脂/高热膳食、健康能走动受试者 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。尽管服用本品可不考虑进食情况，但服用本品时进食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功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%) 以原形从尿中排泄，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、脱氢作用和苯并异噁唑裂解。

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%，中度损害受试者 ( $CrCl = 30 \text{ mL/min}$  至  $< 50 \text{ mL/min}$ ) 为 64%，重度损害受试者 ( $CrCl = 10 \text{ mL/min}$  至  $< 30 \text{ mL/min}$ ) 为 71%，与健康受试者相比，对应的平均暴露量分别增加 ( $AUC_{inf}$ ) 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，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。

##### 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℃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】

进口药品注册标准 JX20100237

### 【进口药品注册证号】

3mg: H20160549

6mg: H20160550

9mg: H20160551

### 【分装批准文号】

3mg: 国药准字 J20170010

6mg: 国药准字 J20170011

9mg: 国药准字 J20170012

### 【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, 00778-9629, Puerto Rico

### 【分装企业】

企业名称： 西安杨森制药有限公司

生产地址： 西安市万寿北路 34 号

邮政编码： 710043

传真号码: (029) 82576616

咨询电话: 400 888 9988

网址: <http://www.xian-janssen.com.cn>

]