

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  
2019 年 02 月 19 日  
2021 年 01 月 28 日  
2021 年 05 月 06 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

### 增加患有痴呆相关精神病的老年患者的死亡率

与安慰剂相比，使用非典型抗精神病药治疗患有痴呆相关精神病的老年患者时，死亡的风险会增加。对在患有痴呆相关精神病的老年患者中进行的 17 项安慰剂对照临床试验（平均众数治疗时间为 10 周）的分析发现，药物治疗组患者死亡的危险性为安慰剂对照组的 1.6-1.7 倍。在一项 10 周对照临床试验中，药物治疗组的死亡率为 4.5%，安慰剂对照组为 2.6%。虽然死亡原因各异，但是大多数死于心血管病（如心衰、猝死）或感染（如肺炎）。研究显示，与非典型抗精神病药物相似，采用传统抗精神病药物治疗可能增加死亡率。观察研究中死亡率的增加归因于抗精神病药物还是患者本身的某些特性造成的，目前尚不清楚。本品未被批准用于治疗痴呆相关的精神病患者（参见【注意事项】）。

## 【药品名称】

通用名称：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 Zhushuye

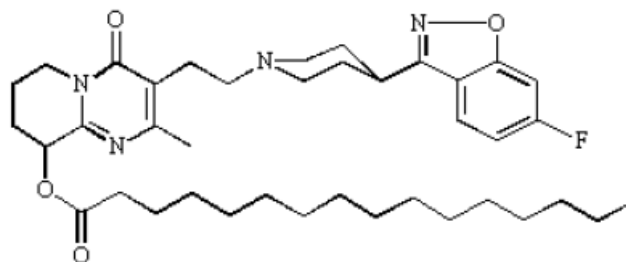
## 【成份】

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-4*H*-吡啶[1,2-*a*]嘧啶-9-基棕榈酸酯

### 化学结构式:



分子式:  $C_{39}H_{57}FN_4O_4$

分子量: 664.89

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医护人员操作。

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,应缓慢地注入三角肌或臀肌深部。

必须使用本品包装盒中提供的针头进行本品注射。

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 ( $\geq 200$  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。

应在两侧三角肌上交替进行注射。

无论患者体重如何，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部。应在两侧臀肌上交替进行注射。

## 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 100 mg，前 2 剂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【药代动力学】），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。<br>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 75 mg（与第 2 剂注射时间无关）。<br>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：<br>1. 尽快在三角肌注射 1 次。<br>2. 1 周后进行另一次三角肌注射。<br>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：<br>1. 第 1 天在三角肌注射 150 mg。<br>2. 1 周后在三角肌注射 100 mg。<br>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，以患者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）：<br>1. 尽快在三角肌注射 1 次。<br>2. 1 周后以相同剂量进行另一次三角肌注射。<br>3. 第 2 剂注射后 1 个月，以患者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：<br>1. 第 1 天在三角肌注射 150 mg。<br>2. 1 周后在三角肌注射 100 mg。<br>3. 第 2 剂注射后 1 个月，以患者之前的稳定剂量继续在三角肌或臀肌注射给药。   |

### 与利培酮或帕利哌酮口服制剂联用

由于帕利哌酮是利培酮的主要活性代谢物，因此长期将本品与利培酮或帕利哌酮口服制剂联用时应谨慎。本品与其他抗精神病药物联用的安全性数据有限。

### 特殊人群的用药剂量

#### 肾功能损害患者

尚未在肾功能损害患者中对本品进行系统的研究（见【药代动力学】）。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 100 mg，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。

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

#### 与 CYP3A4/P-糖蛋白（P-gp）强诱导剂合并使用

如果可能，应避免在本品 1 个月的给药间隔期内使用强效 CYP3A4 和/或 P-gp 诱导剂（例如卡马西平、利福平和圣约翰草），如有必要使用强效诱导剂，应考虑使用帕利哌酮缓释片控制患者病情（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【药代动力学】）。

#### 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功能损害患者的推荐剂量。

#### 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、锥体外系症状和与神经阻滞剂恶性综合征一致的临床特征。

#### 从其他抗精神病药物转用本品

尚未系统性地收集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。

#### 从口服抗精神病药物转用本品

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，在开始本品治疗前，应先通过口服帕利哌酮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病药物。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治疗期间可以获得相似的帕利哌酮稳态暴露，剂量见表 3。

表 3：维持治疗期间获得相似的帕利哌酮稳态暴露所需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     |
|         | 9       | 100     |
|         | 6       | 75      |
|         | 3       | 25~50   |

#### 从长效注射用抗精神病药物转用本品

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，在开始本品治疗前，应先通过口服帕利哌酮或口服利培酮明确其耐受性。

对于当前使用长效注射用抗精神病药物达到稳态的患者转用本品，应该在下一次预计的注射日使用本品。随后继续每月接受本品治疗。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。

如果中断本品治疗，其长效的特点必须要考虑。像其他口服抗精神病药物推荐的一样，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：

- 痴呆相关性精神病老年患者的死亡率升高（见警示语和【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】）
- 神经阻滞剂恶性综合征（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】）
- 直立性低血压和晕厥（见【注意事项】）
- 跌倒（见【注意事项】）
- 白细胞减少症、中性粒细胞减少症和粒细胞缺乏症（见【注意事项】）
- 潜在的认知和运动功能障碍（见【注意事项】）
- 惊厥发作（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】）
- 对体温调节能力的干扰（见【注意事项】）

## 临床试验经验

由于临床试验的条件各异，不同药物的临床试验中观察到的不良反应发生率没有直接可比性，也不能反映在临床实践中观察到的发生率。

### 患者暴露量

本章节所描述的数据来源于临床试验数据库，此数据库中包含 3817 例（暴露时间约为 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 例受试者在维持试验中接受了本品治疗[本试验开放期最初 33 周的中位暴露时间为 229 天，其中的 205 例受试者在此项研究的双盲、安慰剂对照期间继续接受本品治疗（中位暴露时间为 171 天）]，1675 例受试者在 5 项非安慰剂对照的试验中[其中 3 项为非劣效性活性药物参比试验，1 项为长期开放性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。

还在 1 项为期 15 个月的长期研究中评价了本品的安全性，该研究在成年精神分裂症受试者中比较了本品与选定的口服抗精神病药物。在本研究为期 15 个月的开放期内，共有 226 例受试者接受本品治疗，218 例受试者接受选定的口服抗精神病药物治疗。本品的安全性与既往在成年精神分裂症受试者中进行的双盲、安慰剂对照临床试验中观察到的安全性相似。

### 双盲、安慰剂对照临床试验中的不良反应

**常见不良反应：**在精神分裂症受试者中进行的双盲、安慰剂对照试验中最常见的（在任何一个本品治疗组中的发生率至少为 5%）可能与药物相关（药物治疗组的不良事件发生率至少为安慰剂组的两倍）的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。

**因不良事件终止治疗：**在 4 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治疗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：**基于在精神分裂症受试者中进行的 4 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。高泌乳素血症也表现出剂量相关性，但在4项固定剂量研究的接受本品治疗的受试者中的发生率均小于2%。

**本品治疗组患者中发生率 $\geq 2\%$ 的不良反应：**表4列出了在4项固定剂量、双盲、安慰剂对照试验的接受本品治疗的精神分裂症受试者中发生率 $\geq 2\%$ 且高于安慰剂组发生率的不良事件。

表4：在4项固定剂量、双盲、安慰剂对照试验的接受本品治疗的精神分裂症受试者中发生率 $\geq 2\%$ 且高于安慰剂组发生率的不良反应

| 系统器官分类                | 安慰剂<br><sup>a</sup><br>(N=510) | 本品               |                  |                   |                                   |                                    |                                    |
|-----------------------|--------------------------------|------------------|------------------|-------------------|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
|                       |                                | 25 mg<br>(N=130) | 50 mg<br>(N=302) | 100 mg<br>(N=312) | 150/25 mg <sup>b</sup><br>(N=160) | 150/100 mg <sup>b</sup><br>(N=165) | 150/150 mg <sup>b</sup><br>(N=163) |
| 发生不良反应的受试者的总百分率       | 70                             | 75               | 68               | 69                | 63                                | 60                                 | 63                                 |
| <b>胃肠道系统疾病</b>        |                                |                  |                  |                   |                                   |                                    |                                    |
| 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                                  |
| <b>全身性疾病及给药部位各种反应</b> |                                |                  |                  |                   |                                   |                                    |                                    |
| 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                                 |
| <b>感染及侵染类疾病</b>       |                                |                  |                  |                   |                                   |                                    |                                    |
| 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                                  |
| <b>各类检查</b>           |                                |                  |                  |                   |                                   |                                    |                                    |
| 体重增加                  | 1                              | 4                | 4                | 1                 | 1                                 | 1                                  | 2                                  |
| <b>各种肌肉骨骼及结缔组织疾病</b>  |                                |                  |                  |                   |                                   |                                    |                                    |
| 背痛                    | 2                              | 2                | 1                | 3                 | 1                                 | 1                                  | 1                                  |
| 肌肉骨骼僵直                | 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                                  |
| <b>各类神经系统疾病</b>       |                                |                  |                  |                   |                                   |                                    |                                    |

|                    |    |    |    |    |    |   |   |
|--------------------|----|----|----|----|----|---|---|
| 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 |
| <b>精神病类</b>        |    |    |    |    |    |   |   |
| 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 |
| <b>呼吸系统、胸及纵隔疾病</b> |    |    |    |    |    |   |   |
| 咳嗽                 | 1  | 2  | 3  | 1  | 0  | 1 | 1 |
| <b>血管与淋巴管类疾病</b>   |    |    |    |    |    |   |   |
| 高血压                | 1  | 2  | 1  | 1  | 1  | 1 | 0 |

百分率四舍五入为整数。上表中包含的不良反应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反应。

<sup>a</sup> 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。

<sup>b</sup> 初始三角肌注射150mg，随后每隔4周通过三角肌或臀肌注射25 mg、100 mg或150 mg。其他剂量组（25 mg、50 mg和100 mg）来自仅涉及臀肌注射的研究（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反应，但列出了以下不良反应：消化不良、精神性疾病、精神分裂症和震颤。还合并了以下术语：嗜睡/镇静、乳房压痛/乳房疼痛、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反应均被归入“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他地方列出；2) 与药物治疗非直接相关的；3) 信息不足的；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

**眼器官疾病：** 眼动障碍、眼球转动、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

**各类检查：** 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

**各种肌肉骨骼及结缔组织疾病：** 关节痛、关节僵硬、肌肉强直、肌痉挛、肌紧张、肌肉抽搐、颈强直



**各类神经系统疾病：**运动迟缓、脑血管意外、齿轮状强直、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

**精神病类：**失眠、性欲降低、躁动

**生殖系统和乳腺疾病：**闭经、乳腺分泌物、乳房增大/乳房膨胀、乳房压痛/乳房疼痛、射精障碍、勃起功能障碍、溢乳、男性乳房增大、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

人口统计学的差异

双盲、安慰剂对照试验中对人群亚组的分析未发现任何基于年龄、性别或人种的安全性差异；但是，很少有受试者的年龄≥65岁。

锥体外系症状（EPS）

在精神分裂症成年受试者中进行的2项双盲、安慰剂对照、为期13周、固定剂量试验的汇总数据提供了EPS相关信息。采用以下几种方法检测EPS：（1）Simpson-Angus评定量表总体评分对帕金森症进行总体评估；（2）Barnes静坐不能评定量表总体临床等级评分对静坐不能进行评估；（3）异常不自主运动量表对运动障碍进行评估；（4）用于治疗EPS的抗胆碱能药物的使用情况（表5）；（5）测定EPS自发报告的频率（表6）。

表 5：通过评定量表和抗胆碱能药物的使用情况评估的锥体外系症状（EPS）

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

a: 对于帕金森症，在终点时Simpson-Angus总体评分>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静坐不能评定量表总体评分≥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EPS的受试者的百分比

表6：按MedDRA首选术语分类的EPS相关事件

| 受试者百分率 |    |
|--------|----|
| 安慰剂    | 本品 |

|                        | (N=262) | 25mg<br>(N=130) | 50mg<br>(N=223) | 100mg<br>(N=228) |
|------------------------|---------|-----------------|-----------------|------------------|
| <b>EPS 组</b>           |         |                 |                 |                  |
| 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、肌肉骨骼僵直、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、肌肉抽搐、肌阵挛、迟发性运动障碍

肌张力障碍组包括：肌张力障碍、肌痉挛

在精神分裂症受试者中进行的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%）。

在精神分裂症受试者中进行的为期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EPS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，在安慰剂组（4.9%）和本品150/100 mg（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、有时进展到咽喉缩紧感、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。

#### 疼痛评估和注射部位局部反应

在精神分裂症受试者中进行的2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）进行评估，从第一次注射到最后一次注射，所有治疗组报告的注射疼痛的平均强度均有下降（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）。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均有类似发现。

在精神分裂症受试者中进行的为期13周的研究（起始剂量为150 mg）中，硬结、发红或肿胀很少发生，一般为轻度，而且随着时间而减少，本品组和安慰剂组的发生率相近（由盲态的研究人员评估）。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发红、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发红、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其他不良反应

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

**感染及侵染类疾病：**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：**癫痫大发作、帕金森氏步态、短暂性脑缺血发作

**精神病类：**睡眠障碍

**生殖系统和乳腺疾病：**乳房充血

**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

**血管与淋巴管类疾病：**低血压、缺血

### 上市后经验

帕利哌酮经批准后使用过程中发现下述不良反应：血管性水肿、紧张症、肠梗阻、梦游症、舌肿、血栓性血小板减少性紫癜、尿失禁和尿潴留。由于这些不良反应来自不确定群体的自发报告，难以确切估计不良反应发生率或确定不良反应与药物暴露量之间的因果关系。

在上市后经验中，有报告既往耐受口服利培酮或口服帕利哌酮的患者在接受本品注射后出现了速发过敏反应。

帕利哌酮是利培酮的主要活性代谢物。口服利培酮和利培酮长效注射剂的不良反应参见这些药物说明书中的不良反应章节。

### 【禁忌】

本品禁用于已知对帕利哌酮、利培酮或本品制剂中任何辅料有超敏反应的患者。已在接受利培酮和接受帕利哌酮治疗的患者中观察到超敏反应，包括速发过敏反应和血管性水肿。本品会转化为帕利哌酮，是利培酮的代谢产物。

### 【注意事项】

痴呆相关性精神病老年患者的死亡率升高

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。对大多在使用非典型性抗精神病药物治疗的患者中进行的 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。本品未被批准用于治疗痴呆相关性精神病患者（见【警示语】）。

### 痴呆相关性精神病患者老年患者的脑血管不良反应（包括中风）

在老年痴呆患者中进行的安慰剂对照临床试验中，接受利培酮、阿立哌唑及奥氮平治疗的患者的脑血管不良事件（脑血管意外及短暂性脑缺血发作），包括死亡的发生率高于安慰剂治疗组。尚未在老年痴呆患者中开展针对帕利哌酮口服制剂、本品以及本品 3 个月缓释注射混悬剂的研究。这些药物未被批准用于治疗痴呆相关性精神病患者（见【警示语】）。

### 神经阻滞剂恶性综合征

神经阻滞剂恶性综合征（NMS），是一种可能致命的症候群，与抗精神病药物（包括帕利哌酮）相关。

NMS 的临床表现为高热、肌肉强直、精神状态不稳定（包括谵妄）、自主神经不稳定症状（脉搏或血压不规则、心动过速、发汗和心律不齐）。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）和急性肾脏衰竭。

如果患者疑似出现 NMS，应立即停用本品，并进行对症治疗和症状监测。

### 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。还应避免在患有先天性长 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。

某些情况下使用可延长 QTc 间期的药物可能会增加发生尖端扭转型室性心动过速和/或猝死的风险，包括（1）心动过缓；（2）低钾血症或低镁血症；（3）联合使用其他会延长 QTc 间期的药物；（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帕利哌酮口服制剂对 QT 间期的影响进行了评估。

在 QT 研究（n = 141）中，受试者接受 8 mg 速释口服帕利哌酮给药（n = 50）后，第 8 天第 1.5 小时的 QTcLD 较基线平均增加（减去安慰剂组）12.3 msec（90% CI: 8.9; 15.6）。受试者接受 8 mg 速释帕利哌酮给药后的稳态血浆浓度峰值均值（ $C_{max\ ss} = 113\text{ ng/mL}$ ）是三角肌注射本品的推荐最大剂量 150mg 后暴露量的 2 倍以上（预估中位  $C_{max\ ss} = 50\text{ ng/mL}$ ）。在同一研究中，受试者接受

4 mg速释口服帕利哌酮给药后 ( $C_{max\ ss}=35\text{ ng/mL}$ )，第2天第1.5小时的QTcLD增加（减去安慰剂组）6.8 msec（90% CI: 3.6; 10.1）。

在对精神分裂症受试者口服帕利哌酮缓释片进行的三项固定剂量疗效研究中，在各个时间点测得的心电图（ECG）结果显示，口服帕利哌酮12 mg组只有一名受试者在第6天的一个时间点发生了超过60 msec的改变（增加62 msec）。

在精神分裂症受试者中进行的本品四项疗效研究中，无受试者的QTcLD变化超过60 msec，也无受试者在任何时间点QTcLD值 $> 500\text{ msec}$ 。在维持期研究中，无受试者的QTcLD变化超过60 msec，1例受试者的QTcLD值为507 msec（Bazett校正QT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患者可能发生迟发性运动障碍，这是一种潜在不可逆、不自主的运动障碍综合征。该综合征似乎在老年患者（尤其是老年女性患者）中发生率最高，但无法预测哪些患者会出现该综合征。尚不清楚各种抗精神病药物引起迟发性运动障碍的可能性是否存在差异。

出现迟发性运动障碍的风险及其变为不可逆的可能性似乎随着患者治疗时间的延长和药物累积量的增加而增加，但该综合征也有可能相对短期的低剂量治疗后出现。停药后也有可能出现。

如果停止抗精神病药物治疗，迟发性运动障碍可能部分或全部缓解。然而，抗精神病药物治疗本身可能会抑制（或部分抑制）该综合征的体征和症状，因此可能会掩盖潜在的疾病进展情况。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。长期的抗精神病药物治疗通常应仅限以下患者：（1）已知抗精神病药物治疗有效的慢性病患者，以及（2）其他有同样疗效且潜在损害更小的替代疗法不可用或不适用的患者。如果患者确实需要长期治疗，应当采用能够产生令人满意的临床疗效的最小剂量和最短疗程。应定期重新评估是否需要继续进行治疗。

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，应考虑停止用药。但是，一些患者虽然出现该综合征，可能仍需要使用本品进行治疗。

## 代谢变化

非典型抗精神病药物会引起代谢变化，可能增加心血管或脑血管不良反应的风险。这些代谢变化包括高血糖症、血脂异常和体重增加。虽然所有这类药物都会引起一些代谢变化，每种药物的风险特征各不相同。

### 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均报告了高血糖症和糖尿病，某些严重病例甚至出现酮症酸中毒或高渗性昏迷或死亡。这些病例中的大部分是在上市后临床使用和流行病学研究中而非在临床试验中观察到的。接受本品治疗的试验受试者中已报告了高血糖症和糖尿病。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。考虑到这些混杂因素，

无法完整地解释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。但流行病学研究显示接受非典型性抗精神病药物治疗的患者中发生高血糖症相关不良反应风险增加。

确诊为糖尿病的患者接受非典型抗精神病药物治疗应进行定期监测，以防止血糖控制恶化。存在患糖尿病风险因素（例如肥胖和糖尿病家族史）的患者接受非典型抗精神病药物治疗应在治疗开始时和治疗过程中定期进行空腹血糖检测。任何接受非典型抗精神病药物治疗的患者均应当对高血糖症状进行监测，包括烦渴、多尿、多食和无力。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。在某些病例中，停止使用非典型抗精神病药物后，高血糖症得以痊愈，但有些患者尽管停止了疑似药物，仍需进行抗糖尿病治疗。

表7显示的是来自4项在精神分裂症受试者中进行的安慰剂对照、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 项在精神分裂症受试者中进行的为期 9~13 周的安慰剂对照、固定剂量研究的空腹血糖变化

|                                      | 安慰剂              | 本品             |                  |                 |                        |                         |                         |
|--------------------------------------|------------------|----------------|------------------|-----------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|
|                                      |                  | 25 mg          | 50 mg            | 100 mg          | 150/25 mg <sup>a</sup> | 150/100 mg <sup>a</sup> | 150/150 mg <sup>a</sup> |
| 较基线变化均值 (mg/dL)                      |                  |                |                  |                 |                        |                         |                         |
|                                      | N=367            | N=86           | N=244            | N=238           | N=110                  | N=126                   | N=115                   |
| 血清葡萄糖较基线的变化                          | -1.3             | 1.3            | 3.5              | 0.1             | 3.4                    | 1.8                     | -0.2                    |
| 出现变化的患者比例                            |                  |                |                  |                 |                        |                         |                         |
| 血清葡萄糖正常至偏高 (<100 mg/dL 至 ≥126 mg/dL) | 4.6%<br>(11/241) | 6.3%<br>(4/64) | 6.4%<br>(11/173) | 3.9%<br>(6/154) | 2.5%<br>(2/79)         | 7.0%<br>(6/86)          | 6.6%<br>(5/76)          |

<sup>a</sup> 初始三角肌注射150mg，随后每隔4周通过三角肌或臀肌注射25 mg、100 mg或150 mg。其他剂量组（25 mg、50 mg和100 mg）来自仅涉及臀肌注射的研究（见【临床试验】）。

一项在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对最高剂量（150 mg）进行了评价，本品可引起血清葡萄糖水平的变化，29 周（n=109）的变化均值为-0.4 mg/dL，53 周（n=100）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观察到血脂异常变化。

表 8 显示的是来自在精神分裂症受试者中进行的 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 8：在精神分裂症受试者中进行的 4 项为期 9~13 周的安慰剂对照、固定剂量研究的空腹血脂变化

|                                       |                   | 本品              |                  |                   |                        |                         |                         |
|---------------------------------------|-------------------|-----------------|------------------|-------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|
|                                       |                   | 25 mg           | 50 mg            | 100 mg            | 150/25 mg <sup>a</sup> | 150/100 mg <sup>a</sup> | 150/150 mg <sup>a</sup> |
| 安慰剂                                   |                   |                 |                  |                   |                        |                         |                         |
| 较基线变化均值 (mg/dL)                       |                   |                 |                  |                   |                        |                         |                         |
| 胆固醇较基线变化                              | 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                     |
| 低密度脂蛋白较基线变化                           | 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                     |
| 高密度脂蛋白较基线变化                           | 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                     |
| 甘油三酯较基线变化                             | 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                    |
| 出现变化患者比例                              |                   |                 |                  |                   |                        |                         |                         |
| 胆固醇正常至偏高 (<200 mg/dL 至 ≥240 mg/dL)    | 3.2%<br>(7/222)   | 2.0%<br>(1/51)  | 2.0%<br>(3/147)  | 2.1%<br>(3/141)   | 0%<br>(0/69)           | 3.1%<br>(2/65)          | 7.1%<br>(6/84)          |
| 低密度脂蛋白正常至偏高 (<100 mg/dL 至 ≥160 mg/dL) | 1.1%<br>(1/95)    | 0%<br>(0/29)    | 0%<br>(0/67)     | 0%<br>(0/46)      | 0%<br>(0/41)           | 0%<br>(0/37)            | 0%<br>(0/44)            |
| 高密度脂蛋白正常至偏低水平 (≥40 mg/dL 至            | 13.8%<br>(28/203) | 14.8%<br>(9/61) | 9.6%<br>(11/115) | 14.2%<br>(15/106) | 12.7%<br>(9/71)        | 10.5%<br>(8/76)         | 16.0%<br>(13/81)        |

|  |         |        |          |          |        |        |        |
|--|---------|--------|----------|----------|--------|--------|--------|
| <40<br>mg/dL)  |         |        |          |          |        |        |        |
| 甘油三酯<br>正常至偏<br>高 (<150<br>mg/dL 至<br>≥200<br>mg/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) |

<sup>a</sup> 初始三角肌注射150mg，随后每隔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）来自仅涉及臀肌注射的研究（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），血脂较基线变化均值请见表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

|             | 本品 150 mg       |               |
|-------------|-----------------|---------------|
|             | 第 29 周          | 第 53 周        |
|             | 较基线变化均值 (mg/dL) |               |
| 胆固醇较基线变化    | n=112<br>-1.2   | n=100<br>0.1  |
| 低密度脂蛋白较基线变化 | n=107<br>-2.7   | n=89<br>-2.3  |
| 高密度脂蛋白较基线变化 | n=112<br>-0.8   | n=98<br>-2.6  |
| 甘油三酯较基线变化   | n=112<br>16.2   | n=100<br>37.4 |

### 体重增加

在接受非典型抗精神病药物治疗的患者中观察到体重增加。建议对体重进行临床监测。

在精神分裂症受试者中进行的4项安慰剂对照、固定剂量研究（1项为9周，3项为13周）获得的体重变化均值和体重增加幅度≥体重7%的受试者比例见表10。

表10：在精神分裂症受试者中进行的4项为期9~13周的安慰剂对照、固定剂量研究的体重变化均值（kg）和体重增加≥7%的受试者比例

|                  | 安慰剂   | 本品    |       |        |                           |                            |                            |
|------------------|-------|-------|-------|--------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                  |       | 25 mg | 50 mg | 100 mg | 150/25<br>mg <sup>a</sup> | 150/100<br>mg <sup>a</sup> | 150/150<br>mg <sup>a</sup> |
|                  | N=451 | N=116 | N=280 | N=267  | N=137                     | N=144                      | N=145                      |
| 体重较基线<br>变化 (kg) | -0.4  | 0.4   | 0.8   | 1.4    | 0.4                       | 0.7                        | 1.4                        |



|                       |      |      |      |      |      |      |       |
|-----------------------|------|------|------|------|------|------|-------|
| 体重较基线<br>增加≥7%的<br>比例 | 3.3% | 6.0% | 8.9% | 9.0% | 5.8% | 8.3% | 13.1% |
|-----------------------|------|------|------|------|------|------|-------|

<sup>a</sup> 初始三角肌注射150mg，随后每隔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）来自仅涉及臀肌注射的研究（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），29周和53周的本品相关体重变化均值分别为+2.4kg（n=134）和+4.3kg（n=113）。

### 高催乳素血症

和拮抗多巴胺D<sub>2</sub>受体的其他药物一样，帕利哌酮也可使催乳素水平升高，而且该升高作用在长期治疗期间持续存在。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升高作用）类似的催乳素升高作用。

无论病因如何，高催乳素血症都会抑制下丘脑促性腺激素（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药物的患者中报告了乳溢、闭经、男性乳房增大和阳萎。当长期存在伴有性腺机能减退的高催乳素血症时，可能会导致女性和男性受试者的骨密度降低。

组织培养试验显示，在体外约有三分之一的人类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，催乳素将是一个具有潜在重要意义的因素。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）发生率增加（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证实长期给予此类药物与人体肿瘤形成之间有任何关联，但现有证据非常有限，尚无法得出结论。

在精神分裂症患者中进行的本品长期维持研究（研究 PSY-3001；见【临床研究】）中，双盲期任何时间点观察到催乳素较开放期基线水平升高，且超出参考范围（男性>18 ng/mL，女性>30 ng/mL）的男性受试者比例本品组高于安慰剂组（51.9% vs. 29.0%），女性受试者比例也是本品组高于安慰剂组（50.5% vs. 42.9%）。在双盲期间，本品组有4例女性受试者（4.2%）出现可能的催乳素相关不良反应（闭经 N=2；乳溢 N=1；月经不规律 N=1），而安慰剂组有2例女性受试者（2.2%）出现可能的催乳素相关不良反应（闭经 N=1；乳房疼痛 N=1）。本品组有1例男性受试者（0.9%）出现勃起功能障碍，安慰剂组中有1例男性受试者（0.9%）出现男性乳房增大。

在双盲期之前（长期维持研究中为期33周的开放期），男性受试者（N=490）和女性受试者（N=358）的基线血清催乳素均值（SD）分别为14.9（22.3）ng/mL和35.2（39.6）ng/mL。开放期结束时，男性受试者（N=470）和女性受试者（N=333）的血清催乳素均值（SD）分别为24.7（22.5）ng/mL和59.5（38.1）ng/mL。在开放期，49.2%的女性受试者和47.7%的男性受试者出现催乳素较基线升高超过参考范围，发生可能的催乳素相关不良反应的女性受试者比例高于男性受试者（5.3% vs. 1.8%）。女性受试者中闭经发生率为2.5%，而男性受试者中未报告发生率超过2%的可能与催乳素相关的不良反应。

### 直立性低血压和晕厥

由于具有α-肾上腺素能阻滞作用，帕利哌酮在部分患者中可能引起直立性低血压和晕厥。在4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)。在精神分裂症受试者中进行的4项固定剂量疗效研究中，本品治疗组报告直立性低血压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直立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、有心肌梗死或缺血病史、传导异常）、脑血管疾病或可导致患者出现低血压的情况（例如脱水、低血容量症和接受抗高血压药物治疗）的患者应慎用本品。对于容易出现低血压的患者，应考虑监测其直立位生命体征。

## 跌倒

使用抗精神病药物（包括本品）曾报告过嗜睡、直立性低血压、运动和感觉不稳定，这些事件可能导致跌倒，继而导致骨折或其他跌倒相关损伤。对于自身疾病、状况或用药可能加剧上述影响的患者，特别是老年患者，在开始其抗精神病药物治疗时需评估跌倒的风险，如患者已正在接受长期抗精神病药物治疗，也需要重复进行评估。

## 白细胞减少症、中性粒细胞减少症和粒细胞缺乏症

在临床试验和/或上市后经验中，白细胞减少症和中性粒细胞减少症事件已报告为与包括本品在内的抗精神病药物有时间上的相关性。还报告了粒细胞缺乏症。

导致白细胞减少症/中性粒细胞减少症出现的可能风险因素包括白细胞计数（WBC）/中性粒细胞绝对计数（ANC）偏低以及受试者存在药物引起的白细胞减少症/中性粒细胞减少症病史。对于既往出现过具有显著临床意义的WBC/ANC减少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经常进行全血细胞计数（CBC），在不存在其他致病因素的情况下，一旦此类患者出现具有显著临床意义的WBC减少，则应考虑停止使用本品。

对于中性粒细胞减少症临床症状显著的患者，应监测其发热或其他感染体征或症状，并在出现了以上体征或症状时迅速给予治疗。WBC完成后，重度中性粒细胞减少症（中性粒细胞绝对计数 $<1000/\text{mm}^3$ ）的患者应停止使用本品，直至恢复正常。

## 潜在的认知和运动功能障碍

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会损害判断、思考或运动能力。患者应当谨慎从事需要精神集中的活动，比如操作危险的机器或驾驶机动车辆，直到有理由确信帕利哌酮治疗不会对其造成不利影响为止。

## 惊厥发作

在精神分裂症受试者中进行的4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)，安慰剂组出现癫痫大发作性抽搐的受试者比例<1% (1/510)。

与其他抗精神病药物一样，有惊厥发作病史或有其他可能会降低惊厥发作阈值状况的患者应慎用本品。降低惊厥发作阈值的状况可能较多见于65岁及以上患者。

## 吞咽困难

抗精神病药物的使用会伴有食管运动功能障碍和误吸。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 $\alpha$ -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。

## 对体温调节能力的干扰

抗精神病药物可以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谨慎，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

### 风险总结

在妊娠晚期暴露于抗精神病药物的新生儿在出生后有出现锥体外系症状和/或撤药症状的风险（见临床注意事项）。总之，无法根据目前已经发表的暴露于帕利哌酮的妊娠女性的流行病学研究数据，确定重大出生缺陷、流产或母体或胎儿不良结局的药物相关风险（见数据）。母亲将面临与未经治疗的精神分裂症和妊娠期间暴露于抗精神病药物（包括本品）相关的风险（见临床注意事项）。已在成人受试者中发现，本品单剂量给药后的 126 天时仍可在血浆中测得帕利哌酮（见【药代动力学】），尚不清楚妊娠前或妊娠期间任何时间接受本品给药的临床意义。

尚不清楚该人群出现重大出生缺陷和流产的预计背景风险。所有妊娠均有出生缺陷、流产或其他不良结局的背景风险。在美国普通人群中，临床上认定的孕妇的重大出生缺陷和流产的预计背景风险分别为 2-4% 和 15-20%。

### 临床注意事项

#### 母体和/或胚胎/胎儿的疾病相关风险

未经治疗的精神分裂症对母亲构成的风险包括复发、住院和自杀的风险增加。精神分裂症和双相情感障碍症与不良围产期结局（包括早产）增加有关。目前尚不清楚这是由疾病直接导致，还是由其他合并因素导致。

#### 胎儿/新生儿不良反应

妊娠晚期暴露于抗精神病药物（包括本品）的新生儿报告出现锥体外系症状和/或撤药症状，

包括激越、肌张力增高、肌张力减低、震颤、嗜睡、呼吸窘迫和喂养障碍。上述症状的严重程度不一。监测出现锥体外系症状和/或撤药症状的新生儿，并给予适当治疗。一些新生儿在没有接受特别治疗的情况下在几个小时或几天内痊愈，其他新生儿需要长期住院。

## 人体数据

各项观察性研究已发表的数据、出生登记和妊娠期间使用非典型抗精神病药物的病例报告并未确定抗精神病药物和重大出生缺陷存在明确相关性。一项在 6 例接受利培酮（帕利哌酮前体化合物）治疗的女性中进行的前瞻性观察性研究证实了利培酮和帕利哌酮可通过胎盘屏障。一项 Medicaid 数据库的回顾性队列研究中，9258 例女性受试者在妊娠期间暴露于抗精神病药物，未显示重大出生缺陷的总体风险增加。在妊娠早期暴露于利培酮（帕利哌酮前体化合物）的 1566 例女性受试者亚组中，重大出生缺陷（RR=1.26; 95%CI 1.02-1.56）和心脏畸形（RR=1.26; 95%CI 0.88-1.81）的风险略有增加，但是尚无作用机制来解释畸形率的差异。

## 分娩

本品对人分娩的影响尚不清楚。

## 哺乳期妇女用药

### 风险总结

已发表的文献中鲜有数据显示帕利哌酮可分泌至人乳汁中。尚无数据评估本品对人乳喂养婴儿的影响或对乳汁分泌的影响；但是在暴露于帕利哌酮前体化合物（利培酮）的人乳喂养婴儿中，已报告过镇静、发育停滞、紧张不安和锥体外系症状（震颤和肌肉运动异常）（见临床注意事项）。已在成人受试者中发现，本品单次给药后的 126 天时仍可在血浆中测得帕利哌酮，尚不清楚其对人乳喂养婴儿的临床意义（见【药代动力学】）。考虑人乳喂养对婴儿发育和健康的益处时，还应顾及母亲对本品的临床需求以及本品或母亲的基础疾病可能对人乳喂养婴儿产生的不良影响。

## 临床注意事项

应监测通过母乳暴露于本品的婴儿是否出现过度镇静、发育停滞、紧张不安和锥体外系症状（震颤和肌肉运动异常）。

## 育龄女性和男性

### 不孕

#### 女性

根据帕利哌酮（D<sub>2</sub>受体拮抗剂）的药理作用，使用本品治疗可导致血清催乳素水平升高，这可能导致育龄女性的生育力下降，该影响是可逆的（见【注意事项】）。

## 【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。

尚未充分评估本品对儿童和青少年患者成长和性成熟的长期影响。

## 【老年用药】

本品的临床研究所纳入的65岁及以上受试者人数不足以确认其反应是否与年轻受试者不同。其他报告的临床研究并未指出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】），应降低此类患者的用药剂量。由于老年患者肾功能下降的几率更高，应对其肾功能进行监测并调整剂量（见【用法用量】）。

## 【药物相互作用】

### 与本品的相互作用有重要临床意义的药物

由于本品可以水解为帕利哌酮（见【药代动力学】），在评估潜在的药物间相互作用时应考虑口服帕利哌酮研究结果。

表11：与本品的相互作用有重要临床意义的药物

| 合并药物名称或药物类别                        | 临床依据   | 临床建议  |
|------------------------------------|--|---|
| 中枢作用药物和酒精                          | 鉴于帕利哌酮具有重要的CNS效应，合并使用中枢作用药物及饮酒可能会改变本品的CNS效应。                       | 服用本品时，应慎用其他中枢作用药物，避免饮酒（参见【不良反应】-临床试验经验，上市后经验）。  |
| 可能诱导直立性低血压的药物                      | 由于本品可能会诱导直立性低血压，当本品与其他具有该作用的药物合并使用时，可能会出现累加效应（参见【注意事项】-直立性低血压和晕厥）。 | 监测低血压易患人群的直立位生命体征（参见【注意事项】-直立性低血压和晕厥）。  |
| 强效CYP3A4和P-gp诱导剂（例如：卡马西平、利福平和圣约翰草） | 帕利哌酮与强效CYP3A4和P-gp诱导剂合用可能会降低帕利哌酮的暴露量（参见【药代动力学】）。                   | 如果可能，应避免在本品1个月的给药间隔期内使用CYP3A4和/或P-gp诱导剂。如有必要使用强效诱导剂，应考虑使用帕利哌酮缓释片控制患者病情（参见【用法用量】-特殊人群的用药剂量）。 |
| 左旋多巴和其他多巴胺激动剂                      | 帕利哌酮会拮抗左旋多巴和其他多巴胺激动剂的作用。   | 有临床指征时监测和控制患者病情。  |

### 与本品的相互作用无重要临床意义的药物

预期本品与丙戊酸盐（包括丙戊酸和双丙戊酸钠）不会产生具有临床意义的药代动力学相互作用。根据口服帕利哌酮的药代动力学研究，与丙戊酸盐合并用药时无需调整本品剂量（见【药代动力学】）。而且，与本品合并用药时，也无需调整丙戊酸盐的剂量（见【药代动力学】）。

锂剂与本品之间不太可能发生药代动力学相互作用。

预计帕利哌酮不会与经细胞色素 P450 同工酶代谢的药物产生有重要临床意义的药代动力学相互作用。体外研究表明 CYP2D6 和 CYP3A4 可能参与了帕利哌酮的代谢；但无体内研究证据表明这些酶的抑制剂对帕利哌酮的代谢产生重大影响。帕利哌酮并非 CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9 和 CYP2C19 的底物，且不太可能与这些同工酶的抑制剂或诱导剂发生相互作用（见【药代动力学】）。

## 【药物过量】

### 人体用药经验

在本品的上市前研究中无用药过量事件报告。由于本品需由专业医护人员进行注射，因此患者用药过量的可能性较低。

虽然帕利哌酮用药过量的经验有限，但在口服帕利哌酮上市前试验中报告的少数几例用药过量事件中，估算的最高摄入剂量为405 mg。观察到的体征和症状包括锥体外系症状和步态不稳。其他潜在的体征和症状包括帕利哌酮的已知药理学效应增强所导致的结果，即嗜睡和镇静、心动过速和低血压以及QT间期延长。1例口服帕利哌酮过量的患者曾报告尖端扭转型室性心动过速和室颤。

帕利哌酮是利培酮的主要活性代谢产物。利培酮用药过量报告可参见利培酮说明书的药物过量章节。

### 药物过量的处置

提供支持性治疗，包括严密的医疗监督和监测。治疗应包括在任何药物过量处置中均会采取的一般措施。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。采取支持性治疗和对症治疗。帕利哌酮无特定的解毒剂。

在评估治疗需求和恢复情况时应考虑到本品的长效特征和帕利哌酮较长的表观半衰期。

## 【临床试验】

### 短期单药治疗（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的较基线PANSS评分的变化均值汇总于表12中。

表12：精神分裂症短期研究

| 研究编号             | 治疗组            | 主要疗效指标：PANSS 总分 |                    |                                  |
|------------------|----------------|-----------------|--------------------|----------------------------------|
|                  |                | 平均基线评分<br>(SD)  | 较基线LS变化均<br>值 (SE) | 减去安慰剂的差异 <sup>a</sup><br>(95%CI) |
| 研究1              | 本品（25 mg/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 <sup>b</sup> | 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。

<sup>a</sup> 较基线时的最小二乘平均变化值差异（药物 - 安慰剂）。

<sup>b</sup> 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，确立了本品在精神分裂症症状持续控制方面的疗效。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例症状稳定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。复发预设为止以下一种或多种情况首次出现的时间：因精神病住院；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 $\leq 40$ 分）；蓄意自伤；暴力行为；自杀/杀人倾向；特定PANSS项目在连续2次评估得分均 $\geq 5$ 分（如果基线最高评分 $\leq 3$ 分）或 $\geq 6$ 分（如果基线最高评分为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在性别、年龄或人种方面具有临床显著性差异。

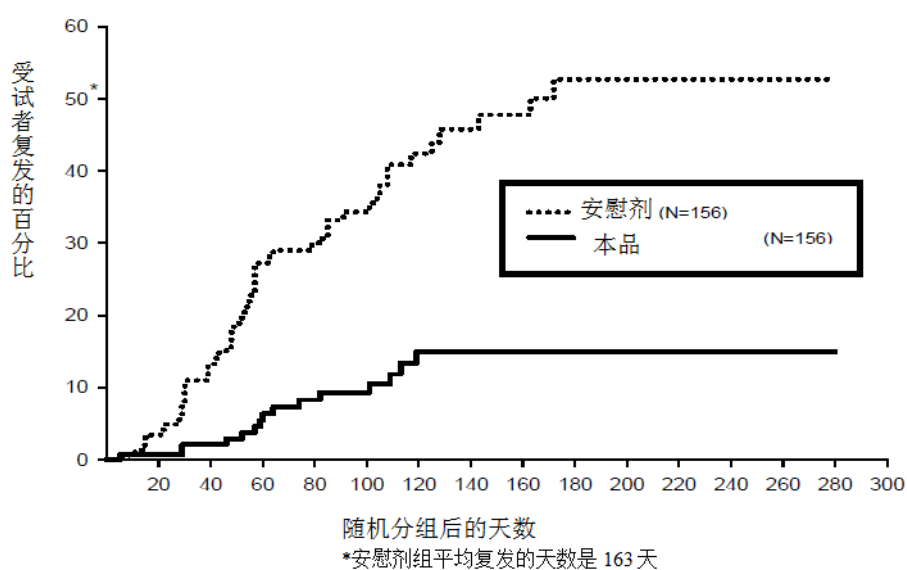


图 1：随时间复发的受试者累计比例的 Kaplan-Meier 图（精神分裂症研究）

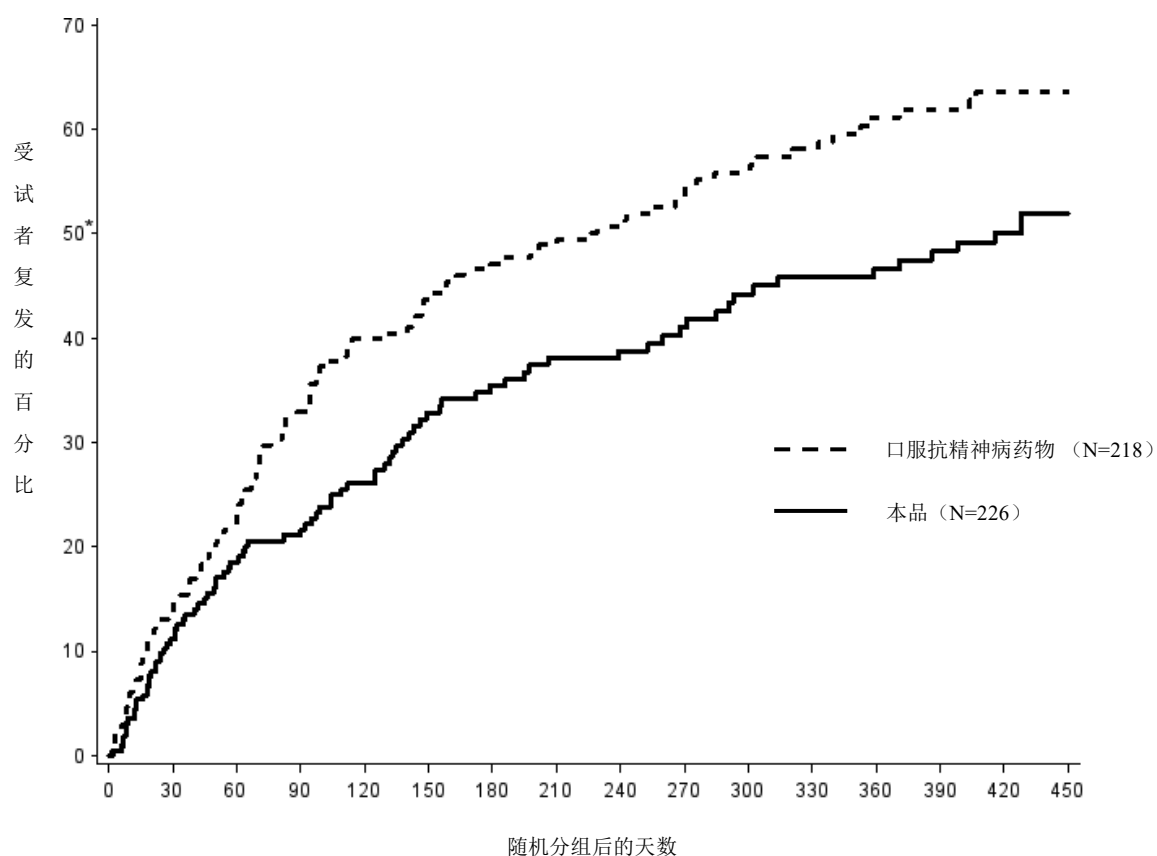
### 单药治疗与口服抗精神病药物治疗的长期对照研究（研究 6：SCH-3006）

一项在有入狱史的精神分裂症受试者中进行的长期、随机、可变剂量研究确定了本品相对于选定的口服抗精神病药物在延迟治疗失败时间方面的疗效。受试者筛选期长达 14 天，随后是为期 15 个月的治疗期，在此期间观察治疗失败。

主要终点是至首次治疗失败时间。治疗失败定义为出现下述任一种情况：被捕和/或入狱；因精神病住院；因安全性或耐受性而停用抗精神病药物；因疗效不足而补充使用其他抗精神病药物；为防止因精神病住院需要提高精神病看护水平；因疗效不足而停用抗精神病药物；自杀。治疗失败由事件监测委员会（EMB）确定，该委员会对治疗分配保持盲态。共有 444 例受试者被随机分配接受本品（N=226；中位剂量：100 mg）治疗或接受 7 种预先指定的常用口服抗精神病处方药物之一的可变剂量治疗（N=218；阿立哌唑、氟哌啶醇、奥氮平、帕利哌酮、奋乃静、喹硫平或利培酮）。由研究者受试者选择适当的口服抗精神病药物。相比接受口服抗精神病药物治疗的受试者，接受本品治疗的受试者的至首次治疗失败时间更长，具有统计学意义。



接受本品治疗的受试者和接受抗精神病药物治疗的受试者的中位至治疗失败时间分别为 416 天和 226 天。至首次治疗失败时间的 Kaplan-Meier 图见图 2。按类别总结的首次治疗失败事件的发生率见表 13。与口服抗精神病药物组相比，本品组的至首次被捕和/或入狱或因精神病住院时间更长，具有统计学意义。



\* 至首次治疗失败的中位时间：本品组为 416 天；口服抗精神病药物组为 226 天

图 2：在有入狱史的精神分裂症患者中进行的一项长期、随机、可变剂量研究中的至首次治疗失败时间的 Kaplan-Meier 图（精神分裂症研究 6）

表 13: 在有入狱史的精神分裂症患者中进行的一项长期、随机、可变剂量研究中的复合终点的构成（精神分裂症研究 6）

| 事件类型   | 本品<br>N=226<br>发生率 (%) | 口服抗精神病<br>药物<br>N=218<br>发生率 (%) | 风险比 <sup>a</sup><br>[95% CI] |
|--|------------------------|----------------------------------|------------------------------|
| 首次治疗失败                                       | 90 (39.8%)             | 117 (53.7%)                      | 0.70<br>[0.53, 0.92]         |
| 构成首次治疗失败的事件                                  |                        |                                  |                              |
| ▪ 被捕和/或入狱                                    | 48 (21.2%)             | 64 (29.4%)                       |                              |
| ▪ 因精神病住院                                     | 18 (8.0%)              | 26 (11.9%)                       |                              |
| ▪ 因安全性或耐受性而停用抗精神病药物                          | 15 (6.6%)              | 8 (3.7%)                         |                              |
| ▪ 因疗效不足而补充使用其他抗精神病药物                         | 5 (2.2%)               | 6 (2.8%)                         |                              |
| ▪ 为防止因精神病住院需要提高精神病看护水平                       | 3 (1.3%)               | 4 (1.8%)                         |                              |
| ▪ 因疗效不足而停用抗精神病药物治疗                           | 1 (0.4%)               | 9 (4.1%)                         |                              |
| ▪ 自杀   | 0                      | 0                                |                              |
| 被捕和/或入狱或因精神病住院事件，无论其是否为首次治疗失败事件 <sup>b</sup> | 76 (33.6%)             | 98 (45.0%)                       | 0.70<br>[0.52, 0.94]         |

<sup>a</sup> 基于 Cox 回归模型进行至事件发生时间分析时本品与口服抗精神病药物的风险比。注意整个试验期间风险比不是恒定的。

<sup>b</sup> 退出研究的受试者停药后收集到的相关事件的分析结果与次要终点的预定分析结果一致。

## 【药理毒理】

### 药理作用

棕榈酸帕利哌酮可水解为帕利哌酮。帕利哌酮是利培酮的主要活性代谢产物。帕利哌酮的作用机制尚不明确。但是，其对于精神分裂症的治疗作用可能通过中枢多巴胺 2 (D<sub>2</sub>) 受体和 5-羟色胺 2 (5HT<sub>2A</sub>) 受体拮抗的联合作用所介导的。

在体外，帕利哌酮是一种作用于中枢多巴胺 2 (D<sub>2</sub>) 受体拮抗剂和 5-羟色胺 2 (5HT<sub>2A</sub>) 受体拮抗剂，对 D<sub>2</sub> 受体、5HT<sub>2A</sub> 受体的结合亲和力 (K<sub>i</sub> 值) 分别为 1.6~2.8 nM、0.8~1.2 nM。帕利哌酮也具有 α<sub>1</sub> 和 α<sub>2</sub> 肾上腺素受体和 H<sub>1</sub> 组胺受体拮抗剂的活性，这可能解释该药的一些其他作用。帕利哌酮与胆碱能毒蕈碱受体或 β<sub>1</sub> 和 β<sub>2</sub> 肾上腺素受体无亲和力。在体外，(+)-和(-)-帕利哌酮对映体的药理学活性在定性和定量上均是相似的。

### 毒理研究

#### 遗传毒性

在体外 Ames 试验和小鼠淋巴瘤试验中，棕榈酸帕利哌酮未显示出遗传毒性。在体外 Ames

试验、小鼠淋巴瘤试验和大鼠体内骨髓微核试验中未见帕利哌酮具有遗传毒性。

## 生殖毒性

尚未进行棕榈酸帕利哌酮的生育力试验。

在一项生育力试验中，大鼠经口给予帕利哌酮的给药剂量高达 2.5 mg/kg/天[以 mg/m<sup>2</sup> 计，为帕利哌酮人最大推荐剂量（MRHD）（12 mg/天）的 2 倍]，雌性大鼠的妊娠率未受影响，但是在该剂量可见胚胎着床前和着床后丢失率增加、活胎数轻微降低，也可见轻微的母体毒性，剂量为 0.63 mg/kg/天（以 mg/m<sup>2</sup> 计，为 MRHD 的一半）时这些指标未见影响。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。

在一项利培酮（利培酮在犬和人体内广泛转化为帕利哌酮）的 Beagle 犬重复给药毒性试验中，所有剂量[0.31~5.0 mg/kg/天，以 mg/m<sup>2</sup> 计为利培酮口服 MRHD（10 mg/天）的 1.0~16 倍]均可使血清睾酮减少、精子活力和浓度下降；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。

妊娠大鼠在器官形成期肌内注射棕榈酸帕利哌酮注射液（1 个月剂型），剂量高达 250 mg/kg 时未观察到与给药相关的子代影响，该剂量是棕榈酸帕利哌酮注射液（1 个月剂型）MRHD（150 mg，以帕利哌酮计）的 10 倍（以 mg/m<sup>2</sup> 计）。

妊娠大鼠和兔在器官形成期经口给予帕利哌酮，剂量高达帕利哌酮口服 MRHD（12 mg/天）的 8 倍（以 mg/m<sup>2</sup> 计）时未观察到胎仔畸形发生率升高。

利培酮（利培酮可以广泛地转化为帕利哌酮）进行了经口给药生殖毒性试验。妊娠小鼠给予利培酮 MRHD 10 mg 的 4.8~6.4 倍剂量（以 mg/m<sup>2</sup> 计）时，其子代观察到腭裂，在 MRHD 的 6.4 倍剂量时出现母体毒性。胚胎-胎仔发育毒性试验中，大鼠和兔给予利培酮剂量高达 MRHD 10 mg/天的 9.6 倍（以 mg/m<sup>2</sup> 计）时未见致畸性。妊娠大鼠给予利培酮 MRHD（以 mg/m<sup>2</sup> 计）的 1.0 倍，其子代成年后的学习能力受损；妊娠大鼠给予利培酮 MRHD 的 0.8~1.9 倍，胎仔脑部神经元细胞死亡增加，子代出生后发育和生长延迟。

在利培酮大鼠生殖毒性试验中，经口给予低于利培酮 MRHD 的剂量（以 mg/m<sup>2</sup> 计）时发现幼鼠死亡，目前尚不清楚死亡原因是药物对胎仔和幼仔的直接影响，还是药物对母体的影响。

## 致癌性

在大鼠中进行了棕榈酸帕利哌酮注射液（1 个月剂型）肌内注射给药的致癌性试验。雌性大鼠在剂量为 16、47、94 mg/kg/月时可见乳腺腺癌的发生率增加，按 mg/m<sup>2</sup> 计，上述剂量分别相当于棕榈酸帕利哌酮注射液（1 个月剂型）MRHD（150 mg，以帕利哌酮计）时的 0.6、2、4 倍，未确定无影响剂量。雄性大鼠在剂量为棕榈酸帕利哌酮注射液（1 个月剂型）MRHD 的 2 和 4 倍（以 mg/m<sup>2</sup> 计）时，可见乳腺腺瘤、纤维腺瘤和癌的发生率增加。尚未在小鼠中进行棕榈酸帕利哌酮的致癌性试验。

在 Swiss albino 小鼠和 Wistar 大鼠中进行了利培酮（利培酮在大鼠、小鼠和人体中广泛转化为帕利哌酮）的致癌性试验。掺食法给予利培酮，小鼠连续 18 个月，大鼠连续 25 个月，日剂量为 0.63、2.5、10 mg/kg/天，以 mg/m<sup>2</sup> 计，上述剂量在小鼠和大鼠中分别是利培酮 MRHD（10 mg/天）的 0.3~4.8 倍和 0.6~9.6 倍，在雄性小鼠中未达到最大耐受量。结果显示，垂体腺瘤、胰腺内分泌腺瘤和乳腺腺癌的发生率出现了具有统计学意义的显著升高，对这些肿瘤的非

影响剂量小于或等于利培酮的 MRHD（以  $\text{mg}/\text{m}^2$  计）。在其他抗精神病药的啮齿类动物长期给药后发现乳腺、脑垂体和内分泌腺肿瘤的发生率增加，被认为是多巴胺  $\text{D}_2$  受体长期拮抗和高催乳素血症所致。在啮齿类动物中的这些肿瘤发现与人类风险的相关性尚未明确。

### 幼龄动物毒性

尚未进行棕榈酸帕利哌酮注射液（1 个月剂型）的幼龄动物毒性试验。

幼龄大鼠于 24 日龄至 73 日龄经口给予帕利哌酮，在一项学习和记忆测试中仅在雌性大鼠中观察到可逆性损害，无影响剂量为  $0.63 \text{ mg}/\text{kg}/\text{天}$ ，该剂量时帕利哌酮血药浓度（AUC）与青少年给药剂量  $12 \text{ mg}/\text{天}$  的 AUC 相似。在最高给药剂量  $2.5 \text{ mg}/\text{kg}/\text{天}$ （该剂量的帕利哌酮血药浓度是青少年给药剂量时的 2~3 倍）时，未观察到其他对神经行为或生殖发育的一致性影响。

幼龄犬连续 40 周每日经口给予利培酮（利培酮在动物和人体中可以广泛地代谢为帕利哌酮） $0.31$ 、 $1.25$ 、 $5 \text{ mg}/\text{kg}/\text{天}$ ，观察到骨长度和骨密度降低，无影响剂量为  $0.31 \text{ mg}/\text{kg}/\text{天}$ ，该剂量的利培酮+帕利哌酮的血药浓度（AUC）与儿童和青少年给予利培酮 MRHD  $6 \text{ mg}/\text{天}$  时的 AUC 相似。此外，在所有剂量下均观察到雄犬和雌犬的性成熟延迟。在停药 12 周的恢复期后，对雌犬的上述不良影响未显示或基本未显示出可逆性。

### 其他

小型猪肌肉注射棕榈酸帕利哌酮酯注射液（3 个月剂型）剂量高达  $525 \text{ mg}$ （以帕利哌酮计；相当于 MRHD），评估注射部位毒性，与棕榈酸帕利哌酮注射液（1 个月剂型）相比，注射部位炎症反应更重及进展更快，未检查上述发现的可逆性。

## 【药代动力学】

### 吸收与分布

由于水溶性极低，本品在肌肉注射后缓慢溶解，最终水解为帕利哌酮并被吸收至全身循环。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（ $T_{\text{max}}$ ）的中位数为 13 天，药物释放最早开始于第 1 天，可持续 126 天。

在三角肌部位单次注射本品（ $25\sim 150 \text{ mg}$ ）的  $C_{\text{max}}$  比在臀肌部位注射的  $C_{\text{max}}$  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  $150 \text{ mg}$  和  $100 \text{ mg}$  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  $25\sim 150 \text{ mg}$  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  $50 \text{ mg}$  后， $C_{\text{max}}$  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  $100 \text{ mg}$  剂量的本品后，稳态时的峰谷浓度比均值为 1.8，在臀肌部位注射给药时，稳态时的峰谷浓度比均值为 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  $391 \text{ L}$ 。帕利哌酮外消旋体的血浆蛋白结合率为 74%。

### 代谢与清除

在一项口服速释  $^{14}\text{C}$ -帕利哌酮研究中，单次口服 1 mg 的速释  $^{14}\text{C}$ -帕利哌酮制剂 1 周后，从尿液中排出的原型药物占给药剂量的 59%，提示帕利哌酮在肝脏中未被广泛代谢。所给予的放射活性有大约 80% 从尿液中回收，11% 从粪便中回收。在体内共确认了 4 种代谢途径，即脱烷基化作用、羟基化作用、脱氢作用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 参与了帕利哌酮的代谢，但尚无体内证据表明这些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。

#### 长效棕榈酸帕利哌酮注射液与帕利哌酮口服缓释制剂的对比

帕利哌酮口服缓释剂型为每日给药，而本品为每月给药。在不服用口服补充药物的情况下，本品初始给药方案(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 6~12 mg 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，本品给药后，帕利哌酮的药代动力学在个体间的变异性较低。由于这两种剂型的中位药代动力学特征不同，所以在对其药代动力学特征进行直接比较时应慎重。

#### 药物相互作用研究

尚未进行本品的特定药物相互作用研究。以下信息来自口服帕利哌酮研究。

其他药物对帕利哌酮暴露量的影响总结于图 3。以 20 mg/天的剂量口服帕罗西汀(一种强效 CYP2D6 抑制剂)后，观察到稳态  $C_{\max}$  和 AUC 均值上升(见图 3)。尚未对更高剂量的帕罗西汀进行研究。尚不清楚临床相关性。患者口服卡马西平(一种 CYP3A4 和 P 糖蛋白的强效诱导剂)后，预期稳态  $C_{\max}$  和 AUC 均值出现下降(见【药物相互作用】)。出现下降在很大程度上是由帕利哌酮肾脏清除率升高 35%而导致的。

### 其他药物对帕利哌酮药代动力学的影响

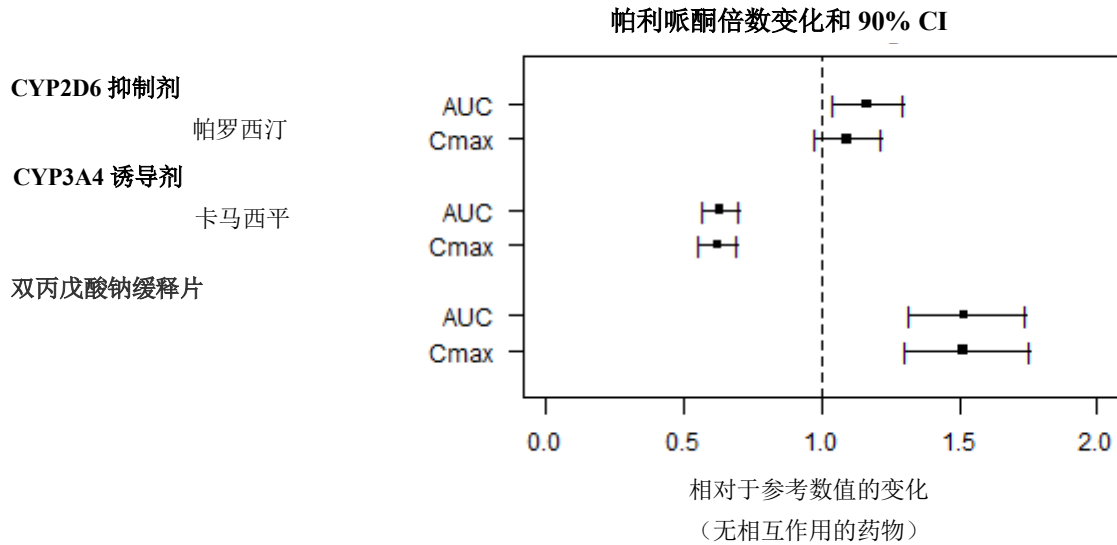


图 3: 其他药物对帕利哌酮药代动力学的影响

预期本品与丙戊酸盐（包括丙戊酸和双丙戊酸钠）不会产生具有临床意义的药代动力学相互作用。同时服用双丙戊酸钠缓释片（稳态时服用 500 mg，每日 1 次，每次 2 片）与帕利哌酮缓释片会使帕利哌酮  $C_{max}$  和 AUC 升高约 50%。

使用双丙戊酸钠达到病情稳定的 13 例患者在口服帕利哌酮后，双丙戊酸钠稳态  $C_{max}$  和 AUC 不受影响。在一项临床研究中，接受稳定剂量双丙戊酸钠的受试者在现有双丙戊酸钠缓释片治疗的基础上加用 3-15 mg/天剂量的口服帕利哌酮缓释片后，丙戊酸的平均血浆浓度与之前相当（见【药物相互作用】）。

体外研究表明，CYP2D6 和 CYP3A4 可能参与了帕利哌酮的代谢；但无体内研究证据表明，上述酶的抑制剂对帕利哌酮的代谢产生重大影响；其仅参与了机体总清除的一小部分。体外研究显示，帕利哌酮是 P 糖蛋白（P-gp）的一种底物（见【药物相互作用】）。

在人肝微粒体中进行的体外研究表明，帕利哌酮并不会显著抑制经细胞色素 P450 同工酶代谢的药物的代谢，这些同工酶包括 CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8/9/10、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 和 CYP3A5。因此，帕利哌酮预期不会对经过这些代谢途径代谢的药物清除产生具有临床意义的抑制作用。此外，帕利哌酮预期也不具有酶诱导特性。

帕利哌酮在高浓度下对 P-gp 的抑制作用较微弱。尚无体内数据，且不清楚临床相关性。

#### 特殊人群研究

尚未在特殊人群中进行本品的特定药代动力学研究。所有信息均来自于口服帕利哌酮研究或基于口服帕利哌酮和本品的群体药代动力学模型。特殊人群（肾功能损害、肝功能损害和老年人）中帕利哌酮的暴露量总结于图 4（见【用法用量】和【老年用药】）。

中度肝功能损害受试者口服帕利哌酮后，尽管由于蛋白质结合降低导致了总帕利哌酮暴露量的降低，但是游离帕利哌酮的血浆浓度与健康受试者接近。尚未在重度肝功能损害的患者中对帕利哌酮展开研究（见【用法用量】）。

老年受试者口服帕利哌酮后的  $C_{max}$  和 AUC 是年轻受试者的 1.2 倍。但是，可能存在与年龄相关的肌酐清除率降低（见【用法用量】和【老年用药】）。

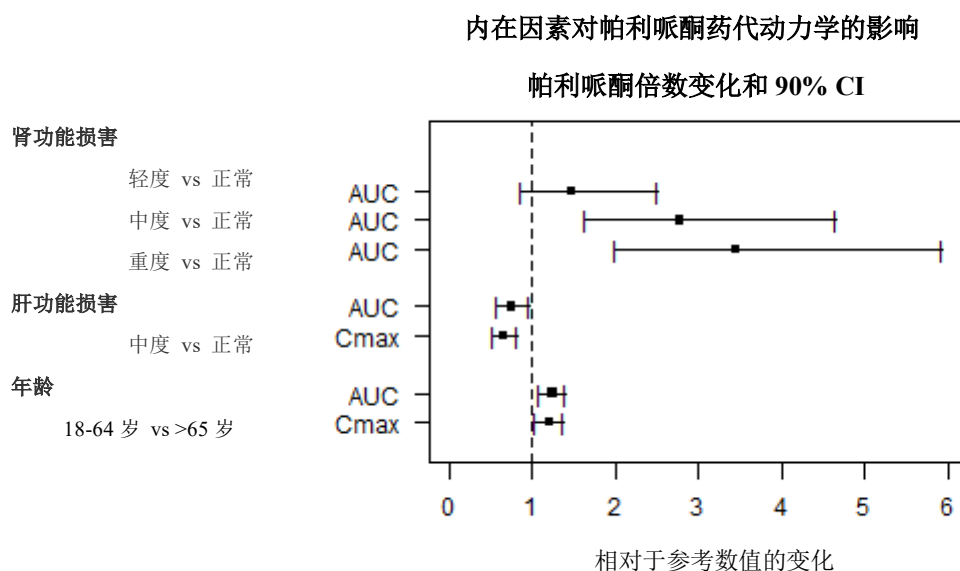


图 4：内在因素对帕利哌酮药代动力学的影响

根据人体肝酶的体外研究结果，帕利哌酮不是 CYP1A2 的底物，因此，吸烟不会对帕利哌酮的药代动力学产生影响。

在一项群体药代动力学分析中观察到女性的吸收较慢。当本品达到表观稳态时，男性与女性受试者的谷浓度相似。

观察到过重和肥胖受试者的  $C_{max}$  较低。当本品达到表观稳态时，正常体重、过重和肥胖受试者的谷浓度相似。

### 【贮藏】

30°C 以下常温保存。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

**【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 Pharmaceutica N.V.

生产地址: Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium

**国内联系方式**

名称: 西安杨森制药有限公司

地址: 陕西省西安市高新区草堂科技产业基地草堂四路 19 号

邮政编码: 710304

咨询电话: 400 888 9988

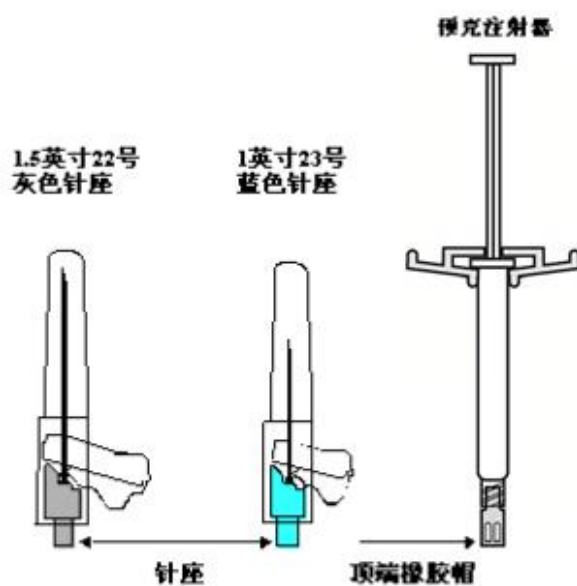
传真号码: (029) 82576616

网址: <http://www.xian-janssen.com.cn>

**【药品使用与操作指南】**

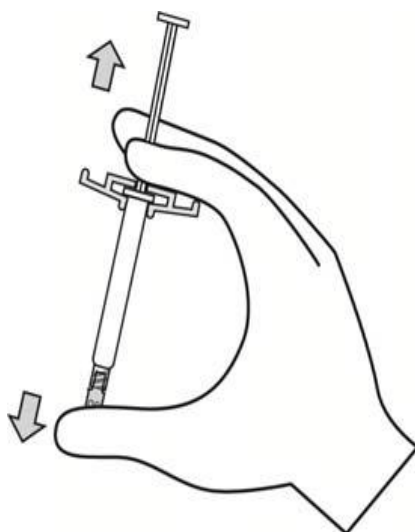


每个包装盒中装有 1 支预充注射器和 2 枚安全针头（1.5 英寸 22 号针头和 1 英寸 23 号针头各 1 枚），供肌肉注射时使用。



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。

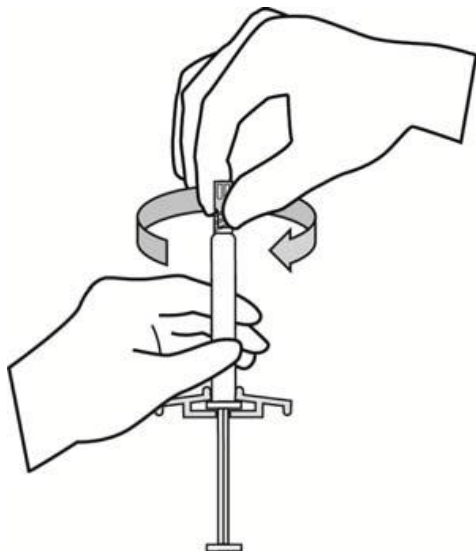
在三角肌部位注射时：

- 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 ≥ 200 磅 (≥ 90kg)，则使用 1.5 英寸的 22 号针头（针头接口为灰色）进行注射。

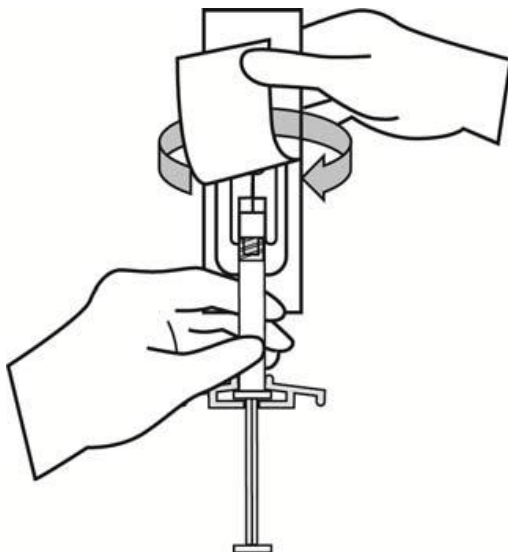
在臀肌部位注射时：

使用 1.5 英寸的 22 号针头（针头接口为灰色）进行注射。

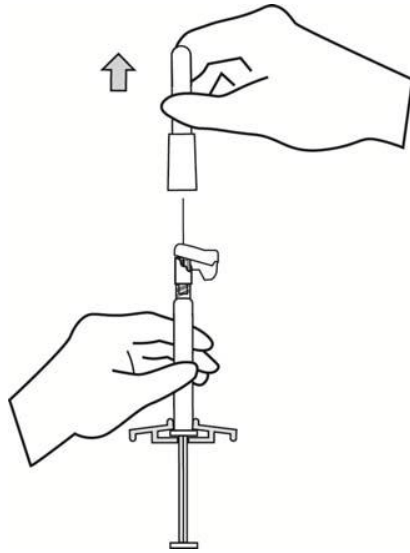
3. 将注射器保持垂直方向，顺时针方向旋转注射器顶端的橡胶帽，并将其取掉。



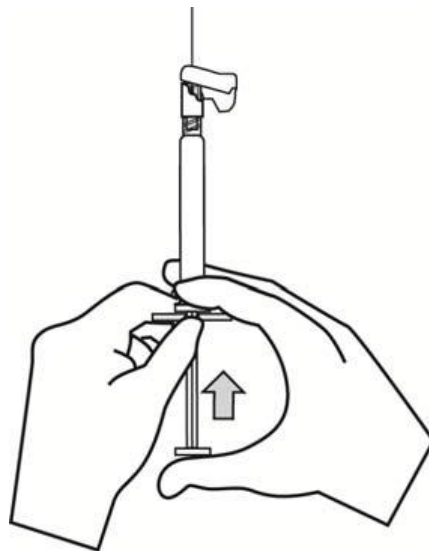
4. 将安全针头的包装袋撕开一半，用包装针头的塑料袋捏住针头的外壳，将安全针头安装在注射器的接口处，然后向顺时针方向旋紧针头。



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。

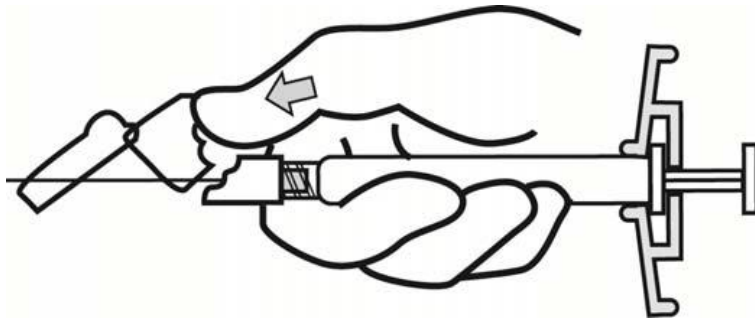


6. 将安装了针头的注射器保持垂直方向，慢慢向上推动柱塞杆，排出注射器中的空气。

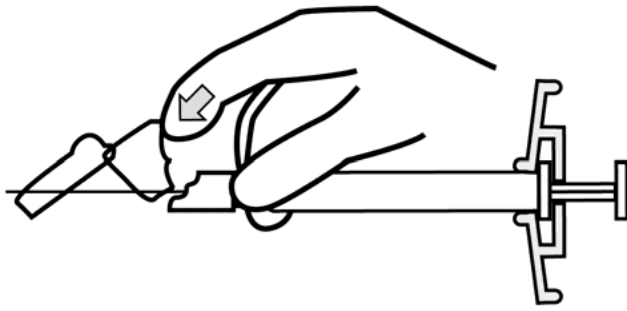


7. 将注射器中的全部内容物注入患者的三角肌或臀肌深部。不能用于其他任何给药方式
8. 注射完毕后，使用一只手的拇指或其它手指（8a, 8b）或借助一个平面（8c）打开针头保护系统。当听到“咔嗒”一声后，针头保护系统已全部打开。将带有针头的注射器丢弃到适当的地方。

8a



8b



8c

