

核准日期: 2007 年 02 月 20 日
修改日期: 2008 年 01 月 14 日
2009 年 07 月 01 日
2009 年 08 月 12 日
2010 年 03 月 25 日
2011 年 01 月 05 日
2011 年 01 月 10 日
2011 年 08 月 23 日
2011 年 12 月 12 日
2012 年 08 月 24 日
2013 年 03 月 14 日
2014 年 02 月 05 日
2015 年 01 月 05 日
2015 年 05 月 07 日
xxxx 年 xx 月 xx 日

注射用利培酮微球说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

警示语

患有痴呆相关精神病的老年患者死亡率增加 - 与安慰剂相比, 使用非典型抗精神病药时, 患有痴呆相关精神病的老年患者有死亡率增加的风险。在对患有痴呆相关精神病的老年患者中进行的 17 项安慰剂对照临床研究(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是安慰剂对照组的 1.6~1.7 倍。在一项典型的 10 周对照临床研究中, 药物治疗组的死亡率约为 4.5%, 安慰剂对照组为 2.6%。虽然死亡原因各异, 但是大多数死亡源于心血管病(如心衰、猝死)或感染(如肺炎)。恒德®(利培酮)未被批准用于治疗痴呆相关的精神病。

【药品名称】

通用名称: 注射用利培酮微球

商品名称: 恒德®

英文名称: Risperidone for Depot Suspension

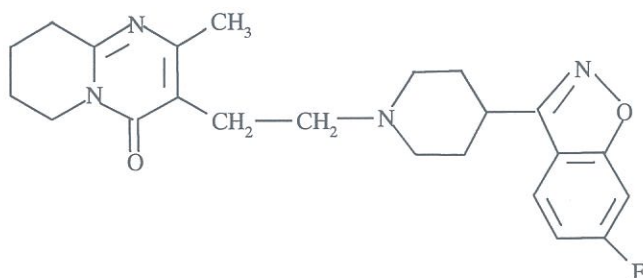
汉语拼音: Zhushheyong Lipeitong Weiqiu

【成份】

活性成份: 利培酮

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-2-甲基-4H-吡啶并[1, 2-α]嘧啶-4-酮

化学结构式：



分子式：C₂₃H₂₇FN₄O₂

分子量：410.49

辅料

注射用利培酮微球：7525 DL JN1（聚-（d, l）-丙交酯-连-乙交酯）、无水乙醇、乙酸乙酯、苯甲醇、聚乙烯醇、注射用水

专用溶剂：羧甲基纤维素钠 40mPa.s、氯化钠、二水磷酸氢二钠、聚山梨酯 20、无水柠檬酸、氢氧化钠、注射用水

【性状】

注射用利培酮微球：白色至类白色粉末状细粒。

专用溶剂：无色的澄明液体。

【适应症】

用于治疗急性和慢性精神分裂症以及其它各种精神病性状态的明显的阳性症状（如幻觉、妄想、思维紊乱、敌视、怀疑）和明显的阴性症状（如反应迟钝、情绪淡漠及社交淡漠、少语）。可减轻与精神分裂症有关的情感症状（如抑郁、负罪感、焦虑）。

【规格】

（1） 25mg （2） 37.5mg （3） 50mg

【用法用量】

首次使用利培酮的患者，使用本品前推荐用口服利培酮先测试耐受性。

应当使用附带的注射用针头，采用适当的针头进行臀部深层肌肉或三角肌注射的方法每 2 周注射 1 次本品。三角肌注射的患者应使用 1 英寸的针头在左右两臂交替注射。臀肌注射的患者应使用 2 英寸的针头在左右两侧半臀交替注射。不得静脉给药。请参见使用和操作指南。

成人

推荐剂量为 25mg 肌肉注射，每 2 周 1 次。某些患者可能需要更高的剂量，例如 37.5mg 或 50mg。75mg 的剂量并没有临床意义。不推荐剂量高于每 2 周 50mg。

在首次注射本品之后 3 周的延迟期内，应当保证充分的抗精神病药物治疗（参见【药代动力学】）。

剂量上调的频率不得超过每 4 周 1 次。在首次采用调整后的较高剂量注射后的 3 周之内，无法预测剂量调节的效果。

老年人

推荐剂量为 25mg 肌肉注射，每 2 周 1 次。在首次注射本品之后 3 周的延迟期内，应当保证充分的抗精神病药物治疗。

肝肾损害

未在肝肾损害的患者中进行过本品的研究。

如果肝肾损害的患者需要接受本品治疗，建议在第 1 周以每日 2 次，每次 0.5mg 的剂量开始利培酮口服。第 2 周时可以给予每日 2 次，每次 1mg 或 2mg 的剂量。如果至少可以耐受 2mg 的口服剂量，则可以每 2 周注射 1 次 25mg 本品治疗。

儿童

尚未在低于 18 岁的儿童中开展过本品的研究。

【不良反应】

与不良事件相关的停药

在治疗精神分裂症的 12 周安慰剂对照试验中，本品治疗组因不良事件而停止治疗的患者比例（11%；22/202 例）低于安慰剂组（13%；13/98 例）。

临床试验数据

在一项临床试验中评价本品的安全性，2392 例精神分裂症患者至少接受本品一个剂量的治疗。2392 例患者中 332 例患者在参加一项 12 周双盲、安慰剂对照试验时接受了本品的治疗。332 例患者中 202 例接受了 25 或 50mg 本品的治疗。在其他临床试验中，治疗的条件和持续时间均有很大的区别，包括双盲、固定剂量和可变剂量、安慰剂或活性对照试验和开放期试验，住院和门诊患者，短期（至 12 周）和长期（至 4 年）给药（交叉分类）。除了精神分裂症试验外，安全性数据还来自两项其他适应症的临床试验。

大多数不良反应为轻中度。

双盲、安慰剂对照试验数据-精神分裂症

在一项精神分裂症患者 12 周的双盲、安慰剂对照试验中，不少于 2% 的本品组患者报告的不良反应（ADR）列于表 1。

表 1：在 12 周双盲、安慰剂对照试验中，不少于 2% 的本品组精神分裂症患者报告的不良反应

机体系统/器官分类	本品 25 mg (n=99)	本品 50 mg (n=103)	安慰剂 (n=98)
-----------	--------------------	---------------------	---------------

不良反应名称	%	%	%
感染及感染类疾病			
上呼吸道感染	2	0	1
神经系统疾病			
头痛	15	21	12
帕金森综合征*	8	15	9
头晕	7	11	6
静坐不能*	4	11	6
嗜睡	4	4	0
震颤	0	3	0
镇静	2	2	3
晕厥	2	1	0
感觉迟钝	2	0	0
眼器官疾病			
视物模糊	2	3	0
呼吸系统、胸及纵隔疾病			
咳嗽	4	2	3
鼻窦充血	2	0	0
胃肠系统疾病			
便秘	5	7	1
口干	0	7	1
消化不良	6	6	0
恶心	3	4	5
牙痛	1	3	0
唾液分泌过多	4	1	0
皮肤及皮下组织类疾病			
痤疮	2	2	0
皮肤干燥	2	0	0
肌肉骨骼及结缔组织疾病			
肢体疼痛	6	2	1
全身性疾病及给药部位反应			
疲乏	3	6	0
乏力	0	3	0
外周水肿	2	3	1
疼痛	4	1	0
发热	2	1	0
各类检查			
体重增加	5	4	2
体重下降	4	1	1
* 帕金森综合征包括锥体外系疾病、四肢强直、肌肉强直和运动徐缓。静坐不能包括静坐不能和坐立不安。			

不良事件的剂量依赖性

锥体外系症状：

在本品 3 个剂量（25mg、50mg 和 75mg）的 12 周安慰剂对照试验中，采用两种方式测量锥体外系症状（EPS），包括：（1）EPS 的自发报告率；（2）从基线到终点锥体外系症状分级量表（ESRS）总分（帕金森综合征、张力失常和运动障碍的分量表评分之和）的变化。

如表 1 所示，25mg 本品组 EPS 相关不良事件的总发生率与安慰剂组相当；50mg 本品组 EPS 相关不良事件的发生率较高。

与安慰剂组相比，本品组患者终点时总 ESRS 评分较基线变化的中位数，50mg 组未显示恶化，且 25mg 组明显低于安慰剂组（安慰剂组：0；25mg 组：-1；50mg 组：0）。

生命体征的变化：

直立性低血压和心动过速与利培酮有关。在安慰剂对照试验中，25mg 或 50mg 本品治疗组 2% 的患者出现了直立性低血压（参见【注意事项】）。

体重变化：

在这 12 周的安慰剂对照试验中，本品组 9%和安慰剂组 6%的患者在终点时体重增加超过 7%。

实验室检查：

常规的血清化学、血液学或尿液检查有潜在的重要变化的本品组患者比例与安慰剂组相似或更低。而且没有患者因上述检查项的变化而停止治疗。

心电图（ECG）变化：

在 12 周治疗精神分裂症的双盲安慰剂对照试验中，对 25mg 或 50mg 本品组的 202 例患者和安慰剂组的 98 例患者的心电图进行评估。在本品的治疗期内，QTc 间期与安慰剂组没有显著的统计学差异（Fridericia’s 公式和线性校正因子）。

在多个安慰剂对照试验的组间比较中，口服利培酮组的 ECG 参数（包括 QT 间期、QTc 间期、PR 间期和心率）较基线期变化的平均值与安慰剂组没有显著性差异。在多个适应症的随机对照试验中，对口服利培酮的所有剂量组进行汇总分析，利培酮组患者的心率平均每分钟增加 1 次，而安慰剂组无变化。在短期治疗精神分裂症的试验中，口服利培酮高剂量组（8~16mg/日）心率增加的平均值高于安慰剂组（4~6 次/分钟）。

疼痛判定和注射部位反应

用直观类比标度评价患者报告的注射疼痛的平均强度（0：无痛~100：疼痛无法忍受），从首次注射至末次所有治疗组均降低了，安慰剂组从 16.7 降至 12.6，25mg 组从 12.0 降至 9.0，50mg 组从 18.2 降至 11.8。在第 6 次注射后（第 10 周），研究者的等级评定表明，1%的 25mg 或 50mg 本品组患者出现过注射部位发红、肿胀或硬结。

其它临床试验数据

帕利哌酮是利培酮的活性代谢物，因此这两个化合物（包括口服和注射剂型）的不良反应特征具有相关性。下述部分包括了在临床试验中报告的利培酮和/或帕利哌酮的其他不良反应。

表 2a 中列出了不少于 2%的精神分裂患者报告的利培酮和/或帕利哌酮的不良反应。

表 2a: 不少于 2%的精神分裂患者报告的利培酮和/或帕利哌酮的不良反应

系统/器官分类	不良反应名称
---------	--------

表 2a: 不少于 2% 的精神分裂患者报告的利培酮和/或帕利哌酮的不良反应

系统/器官分类	不良反应名称
精神病类	激越、焦虑、抑郁、失眠*
神经系统疾病	静坐不能*、帕金森综合征*
心脏器官疾病	心动过速
呼吸系统、胸及纵隔疾病	鼻充血
胃肠系统疾病	腹部不适、腹泻、呕吐
皮肤及皮下组织类疾病	皮疹
肌肉骨骼及结缔组织疾病	背痛、肌肉痉挛、肌肉骨骼痛
全身性疾病及给药部位反应	水肿*

*失眠包括：起始性失眠（入睡困难）、中期失眠症（难以维持睡眠状态）；静坐不能包括：运动过度、不宁腿综合征、坐立不安；帕金森综合征包括：运动不能、运动徐缓、齿轮样强直、流涎、锥体外系症状、眉心反射异常、肌肉强直、肌肉紧张、肌肉骨骼僵硬；水肿包括：全身水肿、外周性水肿、凹陷性水肿。

表 2b 中列出了少于 2% 的精神分裂患者报告的利培酮和/或帕利哌酮的不良反应。

表 2b: 少于 2% 的精神分裂患者报告的利培酮和/或帕利哌酮的不良反应

系统/器官分类	不良反应名称
感染及侵袭类疾病	耳部感染、感染、流行性感冒、鼻窦炎
免疫系统疾病	超敏反应
代谢及营养类疾病	食欲下降、食欲增加
精神病类	意识混乱、性欲降低、梦魇
神经系统疾病	体位性眩晕、构音困难、运动失调*、感觉异常
眼器官疾病	畏光
耳及迷路类疾病	耳痛
心脏器官疾病	心动过缓、传导障碍、心电图异常、心电图 QT 延长、心悸
呼吸系统、胸及纵隔疾病	呼吸困难、咽喉痛、喘鸣
肝胆系统疾病	γ -谷氨酰转氨酶升高、肝酶升高
皮肤及皮下组织类疾病	瘙痒、脂溢性皮炎、皮肤病
肌肉骨骼及结缔组织疾病	关节僵直、肌无力
肾脏及泌尿系统疾病	尿失禁
生殖系统及乳腺疾病	乳房不适、射精障碍、勃起功能障碍、溢乳
全身性疾病及给药部位反应	胸部不适、感觉异常、注射部位反应

*运动失调包括：手足徐动症、舞蹈病、舞蹈手足徐动症、运动障碍、肌肉颤搐和肌阵挛。

表 2c 中列出了在其他临床试验中报告的，但在本品（25mg 或 50mg）治疗的精神分裂患者未报告的利培酮和/或帕利哌酮的不良反应。

表 2c: 在其他临床试验中报告的，但在本品（25mg 或 50mg）治疗的精神分裂患者未报告的利培酮和/或帕利哌酮的不良反应

系统/器官分类	不良反应名称
---------	--------

感染及侵染类疾病	螨性皮炎、支气管炎、蜂窝组织炎、膀胱炎、眼部感染、局部感染、甲癣、肺炎、呼吸道感染、皮下脓肿、扁桃体炎、尿路感染、病毒感染
血液及淋巴系统疾病	贫血、嗜酸性粒细胞增加、红细胞压积降低、中性粒细胞减少症、白细胞降低
免疫系统疾病	过敏反应
内分泌系统疾病	尿糖、高泌乳素血症
代谢及营养类疾病	厌食、血胆固醇升高、血甘油三酯升高、高血糖症、高胰岛素血症、多饮
精神病类	性快感缺失、感情迟钝、睡眠障碍
神经系统疾病	平衡障碍、脑血管意外、脑血管疾病、惊厥*、协调异常、意识障碍、糖尿病性昏迷、肌张力障碍*、头部扭转、意识丧失、抗精神病药恶性综合征、精神运动性兴奋、迟发性运动障碍、对刺激无应答
眼器官疾病	结膜炎、眼干、眼部运动失调、眼球转动、睑缘结痂、青光眼、流泪增加、眼睛充血
耳及迷路类疾病	耳鸣、眩晕
心脏器官疾病	房室传导阻滞、体位性心动过速综合征、窦性心律不齐
血管与淋巴管类疾病	潮红、低血压、体位性低血压
呼吸系统、胸及纵隔疾病	发声困难、鼻出血、过度通气、吸入性肺炎、肺充血、啰音、呼吸系统病症、呼吸道充血
胃肠系统疾病	唇炎、吞咽困难、大便失禁、粪结、胃肠胀气、肠胃炎、肠梗阻、舌肿
肝胆系统疾病	转氨酶升高
皮肤及皮下组织类疾病	药疹、湿疹、红斑、过度角化、皮肤变色、皮肤病损、荨麻疹
肌肉骨骼和结缔组织疾病	血肌酸磷酸激酶升高、关节肿胀、颈痛、体位异常、横纹肌溶解
肾脏及泌尿系统疾病	排尿困难、尿频
生殖系统和乳腺疾病	溢乳、乳房肿胀、乳房增大、男性乳房发育、月经失调*、月经延迟、性功能障碍、阴道有排泄物
全身性及给药部位反应	体温降低、体温升高、寒战、不适、戒断综合征、面部水肿、硬结、全身乏力、四肢厥冷、渴感
各类损伤、中毒及手术并发症	跌倒、操作性疼痛

*惊厥包括：痉挛性癫痫大发作；肌张力障碍包括：眼睑痉挛、子宫颈痉挛、前弓反张、面肌痉挛、张力亢进、喉头痉挛、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、苦笑面、手足搐搦、舌麻痹、舌痉挛、斜颈、牙关紧闭；月经失调包括：月经不调、月经稀发

上市后经验

上市后首次判定为利培酮和/或帕利哌酮不良反应的不良事件列于表 3。不良反应按自发报告率分类：

很常见 $\geq 1/10$

常见 $\geq 1/100$ ，且 $< 1/10$

少见 $\geq 1/1000$ ，且 $< 1/100$

罕见 $\geq 1/10000$ ，且 $< 1/1000$

非常罕见 $< 1/10000$ ，包括单独的病例。

依据自发报告率，以下不良反应按频率分类列于表 3。

表 3:利培酮和 / 或 帕利哌酮在上市后使用过程中发生的不良反应, 按自发报告率分类评估

血液及淋巴系统疾病	
非常罕见	粒细胞缺乏症、血小板减少症
内分泌系统疾病	
非常罕见	抗利尿激素分泌异常
代谢及营养类疾病	
非常罕见	糖尿病性酮症酸中毒、糖尿病、低血糖、水中毒
精神病类	
非常罕见	躁狂
神经系统疾病	
非常罕见	味觉障碍
眼器官疾病	
非常罕见	视网膜动脉闭塞 ^a 、虹膜松弛综合征（术中）
心脏器官疾病	
非常罕见	房颤
血管与淋巴管类疾病	
非常罕见	深部静脉血栓形成、肺栓塞
呼吸系统、胸及纵隔疾病	
非常罕见	睡眠呼吸暂停综合征
胃肠系统疾病	
非常罕见	胰腺炎、麻痹性肠梗阻
肝胆系统疾病	
非常罕见	黄疸
皮肤及皮下组织类疾病	
非常罕见	脱发、血管性水肿
肾脏及泌尿系统疾病	
非常罕见	尿潴留
妊娠期、产褥期及围产期状况	
非常罕见	新生儿戒断综合征
生殖系统及乳腺疾病	
非常罕见	阴茎异常勃起
全身性疾病及给药部位反应	
非常罕见	体温过低、注射部位脓肿、注射部位蜂窝织炎、注射部位囊肿、注射部位血肿、注射部位坏死、注射部位溃疡
^a 仅报告本剂型, 出现右至左分流的心内缺损（例如：卵圆孔未闭）。	

上市后数据中, 有非常罕见的病例报告了耐受口服利培酮的患者在注射本品后发生速发过敏反应。

【禁忌】

禁用于已知对本品或本品中的任何成份过敏的患者。

【注意事项】

对于从未使用过利培酮的患者, 建议在给予本品治疗之前先确定对口服利培酮的耐受性。

老年痴呆患者

总死亡率

对包括本品在内的几个非典型抗精神病药进行的 17 项对照试验汇总分析结果显示, 非典型抗精神病药物组老年痴呆患者的死亡率较安慰剂组有所增加。在对此类人群用本品进行的安慰剂

对照试验中，本品组和安慰剂组患者的死亡率分别为 4.0% 和 3.1%。死亡患者的平均年龄为 86 岁（范围在 67~100 岁之间）。

与呋塞米合用

在对老年痴呆患者使用本品进行的安慰剂对照研究中，利培酮与呋塞米合并用药患者的死亡率高于单独使用利培酮或呋塞米的患者，分别为 7.3%（平均年龄 89 岁，范围 75~97 岁）、3.1%（平均年龄 84 岁，范围 70~96 岁）和 4.1%（平均年龄 80 岁，范围 67~90 岁）。在 4 项临床试验中的 2 项观察到了合用呋塞米和本品的患者死亡率增加的现象。

尽管尚未找到明确的病理生理学机制来解释这一现象，并且患者的死亡原因也不相同，但对老年患者合并给予利培酮和呋塞米时需谨慎评估风险利益。在服用利培酮并合用其它利尿剂的患者中，并未出现以上死亡率增加的现象。由于脱水是老年痴呆患者很重要的致死因素，所以应尽量避免脱水的发生。

脑血管病不良事件(CAE)

在老年痴呆患者（平均年龄 85 岁，范围 73~97 岁）的安慰剂对照研究中，发现口服利培酮组含致死的脑血管疾病的不良事件，包括脑血管意外和短暂性脑缺血发作，发生率明显高于安慰剂组。本品未被批准用于痴呆相关精神病患者的治疗（参见【警示语】：患有痴呆相关精神病的老年患者死亡率增加）。

白细胞减少症、中性粒细胞减少症以及粒细胞缺乏症

曾报告过抗精神病药物（包括本品）出现白细胞减少症、中性粒细胞减少症和粒细胞缺乏症事件。在上市后监督期间，粒细胞缺乏症的报告非常罕见（ $<1/10000$ 例患者）。

在开始治疗的几个月，应对具有白细胞显著降低或药物诱导的白细胞减少症/中性粒细胞减少症病史的患者进行监测，在没有其他诱发因素的情况下，一旦发现白细胞有显著降低，则应考虑停用本品。

对于临床上显著的中性粒细胞减少症的患者，应仔细监测是否有发烧或其他感染的症状或体征，如果出现这些症状或体征，应立即进行治疗。对于重度中性粒细胞减少症（嗜中性细胞绝对计数 $<1 \times 10^9/L$ ）的患者，应停止使用本品，并随访监测白细胞计数，直至恢复正常。

静脉血栓栓塞（VTE）

曾报告使用抗精神病药物的患者发生静脉血栓栓塞的病例。由于服用抗精神病药治疗的患者常会出现患 VTE 的风险因素，因此在本品治疗前和治疗期间应判断 VTE 所有可能的风险因素，并采取预防措施。

迟发性运动障碍(TD)

使用抗精神病药物的患者可能潜在地发生不可逆性、无意识、运动障碍综合征。虽 TD 在老年患者中显示了高患病率，特别是在老年女性中，但是在抗精神病药物的治疗初期，无法依据患病率评价来预测出可能出现 TD 的患者。抗精神病药物导致 TD 的可能性是否存在差异尚不清楚。

随着抗精神病药物治疗期和总蓄积剂量的增加，发生 TD 的风险及变为不可逆的可能性也相应增加。尽管非常罕见，但在低剂量的短期相关治疗期后，患者仍有可能发生 TD。

若停用抗精神病药物，可使 TD 部分或完全缓解，但尚无治疗 TD 确定病例的已知疗法。抗精神病药物因本身可能抑制（或部分抑制）TD 的体征和症状，而掩盖了内在的病变。症状抑制作用对 TD 长期病程的作用尚未知。

基于上述原因，应当以最大可能降低迟发性运动障碍发生率的方式给予本品。长期的抗精神病药物治疗一般适用于下述慢性病患者：（1）已知对抗精神病药物有反应；（2）没有适用的或可供选择的疗效相当，但潜在的危害性较小的其他疗法。应为确实要求长期治疗的患者寻求达到满意的临床反应的最小剂量和最短疗程。应对连续治疗的需求进行周期性评估。

如果出现 TD 的体征和症状，应考虑停止本品治疗。但是，一些患者虽出现了 TD 可能仍需使用本品治疗。

锥体外系症（EPS）

据报道，锥体外系症状是迟发性运动障碍的危险因素。因为与传统抗精神病药物相比，利培酮诱发锥体外系症状的可能性较小，所以相比于前者，利培酮诱发迟发性运动障碍的风险也较低。

抗精神病药的恶性综合征（NMS）

有报道称，一种潜在的致命性综合征-抗精神病药的恶性综合征（NMS）与抗精神病药物有关。抗精神病药的恶性综合征以体温过高、肌肉僵硬、意识改变、自主神经失调（不规则脉搏或血压、心动过速、发汗和心律失常）和 CPK（肌酸磷酸激酶）水平升高为特征。还可能出现肌红蛋白尿症（横纹肌溶解症）和急性肾衰。

NMS 的诊断评价是复杂的。诊断时的重点是确定病例的临床表现包括严重疾病（肺炎、全身感染等），以及未处理或处理不当的 EPS。鉴别诊断时的其他要点还包括中枢抗胆碱能药毒性、中暑、药热和中枢神经系统的原发性病理。

NMS 的治疗包括：（1）应当停用所有抗精神病药物及其他非当前治疗必需药物；（2）强化对症治疗和医学监测；（3）治疗已有特殊疗法的严重并发临床问题。尚无治疗非复杂 NMS 的特定药理学疗法的共识。

若患者在 NMS 恢复后仍需进行抗精神病药物治疗，应慎重考虑药物治疗再次引发 NMS 的可能性。已有 NMS 复发的报道，故应对此类患者严密监测。

超敏反应

建议在给予患者本品治疗前先确定其对口服利培酮的耐受性，上市后报告中非常罕见口服利培酮耐受患者出现速发过敏反应。

如出现超敏反应，应停止使用本品。根据临床情况，采取适当的救助措施，同时对患者进行监测直至症状和体征消失。

高血糖和糖尿病

有报道，使用非典型抗精神病药物（包括利培酮）的患者出现高血糖，某些极端病例还伴有酮症酸中毒、高渗性昏迷或死亡。精神分裂症固有的糖尿病高风险性及正常人群中糖尿病发病率的上升，使非典型抗精神病药物与葡萄糖异常间的相关性评估变得复杂。由于这些混杂因素的存在，使非典型抗精神病药物应用与高血糖相关不良事件间的关系变得不甚清楚。然而，流行病学研究表明，非典型抗精神病药物可增加突发的治疗性高血糖相关不良事件的风险。尚无非典型抗精神病药物治疗患者出现高血糖相关不良事件精确的风险评估。

已确诊的糖尿病患者，从使用非典型抗精神病药物（包括本品）开始，应定期监测其血糖水平的恶化。有糖尿病危险因素（如肥胖、糖尿病家族史）的患者，在开始使用非典型抗精神病药物（包括本品）时，应进行空腹血糖检验，且在治疗过程中进行定期的空腹血糖检验。使用非典型抗精神病药物（包括本品）的患者，应监测其高血糖症状，包括烦渴、多尿、多食和虚弱。在非典型抗精神病药物（包括本品）的治疗中，应对出现高血糖症状的患者进行空腹血糖检测。一些患者在停药（包括本品）后高血糖症缓解；但一些患者即使停用了本品仍需进行抗糖尿病的持续治疗。

体重增加

已有显著的体重增加的报告。使用本品时，应进行体重监测。

术中虹膜松弛综合征（IFIS）

使用具有 α_{1a} -肾上腺素受体拮抗效应药物（包括本品）的患者在进行白内障手术时观察到术中虹膜松弛综合征。

IFIS 可能增加术中和术后发生眼并发症的风险。患者应在手术前告知眼科医生当前或曾经使用具有 α_{1a} -肾上腺素受体拮抗效应药物的情况。尚未确定在白内障手术前停止 α_1 阻断疗法的潜在获益，且必须权衡停止抗精神疾病药物治疗的风险。

给药

给予本品时应谨慎，防止不慎将本品注入患者血管。

直立性低血压

由于利培酮具有 α -肾上腺受体阻断特性，所以可能诱发（直立性）低血压伴头晕、心动过速，一些患者出现晕厥，特别是在治疗初期。在多剂量试验中，本品组晕厥的发生率为 0.8%（12/1499 例）。上市后合用抗高血压药物时，曾观察到有临床意义的低血压。患者应给予非药

理学干预的指导，以减少直立性低血压的发生（如：清晨先在床边坐几分钟后，再试着缓慢站起）。

在下述情况下使用本品应特别谨慎，（1）患有已知的心血管疾病（有心肌梗塞或心肌缺血病史、心力衰竭或传导异常）、脑血管疾病的患者，或易发低血压时，如：脱水和血容量不足；（2）老年或肾肝损害患者。应对上述患者直立体位的重要体征进行监测，一旦出现低血压，应考虑降低剂量。口服利培酮与抗高血压药物合用时，曾观察到明显的临床低血压。

癫痫发作

在上市前的试验中，本品组癫痫发生率为 0.3%（5/1499 例）。与其他抗精神病药一样，有癫痫发作或其他会潜在降低癫痫发作阈值病史的患者使用本品时应谨慎。

吞咽困难

食道运动功能障碍和抽吸与抗精神病药物有关。吸入性肺炎是晚期阿尔茨海默痴呆患者发病和死亡的常见原因。有吸入性肺炎风险的患者应慎用本品及其他抗精神病药物。（见【警示语】：患有痴呆相关精神病的老年患者死亡率增加）。

高催乳素血症

与其他 D2 受体拮抗剂一样，利培酮可提高催乳素水平，且在长期治疗中保持高水平的催乳素。使用利培酮后催乳素水平要高于其他抗精神病药物。

高催乳素血症可以抑制下丘脑促性腺释放激素（GnRH），导致脑垂体促性腺激素分泌减少，而损伤男性和女性的性腺类固醇合成，抑制生殖功能。据报道，催乳素升高药物会使患者出现溢乳、闭经、男子女性型乳房和阳痿。伴性腺功能减退的长期高泌乳素血症可引起男性和女性受试者的骨密度下降。

阴茎异常勃起

尚未有使用本品导致阴茎异常勃起的病例报告。然而，有报道口服利培酮患者出现阴茎异常勃起的罕见病例。但尚不能建立此类事件与口服利培酮的相关性，但有报道，其他 α -肾上腺受体阻断剂可诱发阴茎异常勃起，利培酮可能也有此作用。重度的阴茎异常勃起需进行外科手术。

血栓性血小板减少性紫癜（TTP）

在一项大规模、开放性的上市前试验（约 1300 例患者）中，仅有 1 例 28 岁的女性患者口服利培酮后出现 TTP 的报道。该患者出现了黄疸、发热和青肿，但经血浆分离后痊愈。TTP 与利培酮治疗的关系尚未知。

止吐作用

利培酮对动物有止吐作用，对人类也可能有该作用，且可能掩盖某些药物过量的体征和症状或肠梗阻、瑞氏综合征和脑肿瘤等疾病。

体温调节

使用抗精神病药可以损伤人体降低深部体温的能力。当患者处于可能会升高深部体温的条件（如剧烈运动、处于高温环境、接受抗胆碱能活性药物合并治疗、或患有脱水）下，建议对使用本品的患者进行适当的护理。

自杀

潜在的自杀企图是精神分裂症本身固有的。在药物治疗的同时，应对高风险患者进行严密监控。因本品由医疗专业人士处方，故自杀不太可能源于药物过量。

具有伴发疾病的患者

伴有某些全身疾病患者的临床使用经验有限。对于路易氏小体性痴呆或帕金森病患者，在处方抗精神病药（包括本品）时，应权衡利弊，因为这类药物可能增加恶性综合征的风险。同时以上人群对抗精神病药物有较强的敏感度，除出现锥体外系症状外还会出现迟缓、混乱、体位不稳而经常跌倒。

患有可影响代谢或血液动力学反应的疾病或情况时，使用本品应谨慎。未在有新近发生心肌梗塞或不稳定心脏病的适用患者中评价本品或使用本品。因上述患者属于上市前试验的排除范围。

QT 间期

与其它抗精神病药物一样，对有心律失常病史、先天性 QT 间期延长综合征的患者给予本品，及与已知会延长 QT 间期的药物合用时，应谨慎。

药物合用治疗

因潜在的药物相互作用，建议患者将正在服用或将服用的处方药或非处方药告知医生。

酒精

在本品的治疗期内，应建议患者不接触酒精。

对驾驶及操作机器能力的影响

本品有损伤判断、思考或运动技能的可能性，对需要警觉性的活动有所影响。在多剂量试验中，5%的本品组患者曾出现嗜睡（参见表 1）。因此，在了解到患者对本品的敏感性前，建议患者在治疗期间不应驾驶汽车或操作机器。

本品含苯甲醇，禁止用于儿童肌肉注射。

请置于儿童不易拿到处。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期妇女用药

利培酮用于妊娠期妇女的安全性尚未明确。尽管在动物实验中，没有显示利培酮具有直接的生殖毒性，但是可见一些间接的催乳素和中枢神经系统介导的效应。

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。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，也未在非临床研究中观察到致畸作用。基于此项观察研究的结果，尚无法确立子宫内暴露于利培酮与先天性畸形之间的因果关系。

在妊娠末三个月内，暴露于抗精神病药物（包括利培酮）的胎儿，出生后有出现锥体外系症状和/或戒断症状的风险，严重程度可能不同。这些症状包括：激越、亢进、张力亢进、张力减退、震颤、嗜睡、呼吸性窘迫和进食障碍。

只有在临床收益大于风险的情况下，才可将本品用于妊娠期妇女。

哺乳期妇女用药

动物试验表明，利培酮和 9-羟基利培酮会经动物乳汁排出。同时，人体试验也已证明利培酮和 9-羟基利培酮会经母乳排出，因此，服用本品的妇女不应哺乳。

【儿童用药】

尚未在低于 18 岁的儿童中开展过本品的研究。

【老年用药】

在一项开放性试验中，57 例稳定期精神分裂症或情感性分裂症老年患者（≥65 岁）使用本品长达 12 个月，每 2 周给药 1 次。总之，未在健康老年患者和非老年患者中观察到本品耐受性的差异。因此，健康老年患者和非老年患者的推荐剂量是相同的。因老年患者比非老年患者更易于出现直立性低血压，应给予非药理学干预的指导，以减少直立性低血压的发生（如：清晨先在床边坐几分钟后，再试着缓慢站起）。此外，对需关注直立性低血压的老年患者，应监测其直立体位相关的重要体征（参见【用法用量】和【注意事项】）。

【药物相互作用】

尚未系统研究本品与其它药物的相互作用。以下药物相互作用资料来源于对口服利培酮的研究。

药效学相互作用

作用于中枢神经系统的药物和酒精

鉴于利培酮对中枢神经系统的主要影响，本品与其它中枢神经系统药物或酒精合用时应谨慎。

左旋多巴和多巴胺激动剂

利培酮可能对左旋多巴和其它多巴胺激动剂有拮抗作用。

引起低血压的药物

在上市后合并使用利培酮和降压药时，观察到有临床意义的低血压。

延长 QT 间期的药物

同时开具本品和可导致延长 QT 间期的药物时应谨慎。

药代动力学相关性相互作用

利培酮主要经 CYP2D6 代谢，少部分经 CYP3A4 代谢。利培酮及其活性代谢物 9-羟基利培酮都是 P-糖蛋白（P-gp）的底物。改变 CYP2D6 活性的底物或强烈抑制/诱导 CYP3A4 和/或 P-gp 活性的底物，可影响利培酮抗精神病活性成份的药代动力学。

强效 CYP2D6 抑制剂

本品与强效 CYP2D6 抑制剂合并用药可能使利培酮单品的血浆浓度升高，但是较少升高利培酮抗精神病活性成份的血浆浓度。更高剂量的强效 CYP2D6 抑制剂可能升高利培酮抗精神病活性成份的浓度（例如，帕罗西汀，下同）。当开始或中止合并使用帕罗西汀或其它强效 CYP2D6 抑制剂，尤其是剂量较高时，医生应重新评估本品剂量。

CYP3A4 和/或 P-gp 抑制剂

本品与强效 CYP3A4 和/或 P-gp 抑制剂合并用药可大幅度升高利培酮抗精神病活性成份的血浆浓度。当开始或中止合并使用伊曲康唑或其它强效 CYP3A4 和/或 P-gp 抑制剂时，医生应重新评估本品的剂量。

CYP3A4 和/或 P-gp 诱导剂

本品与强效 CYP3A4 和/或 P-gp 诱导剂合并用药可降低利培酮抗精神病活性成份的血浆浓度。当开始或中止合并使用卡马西平或其它强效 CYP3A4 和/或 P-gp 诱导剂时，医生应重新评估本品的剂量。

与蛋白高度结合的药物

当本品与蛋白结合度高的药物合并用药时，二者均未发生临床相关性血浆蛋白置换。

当使用合并药物时，应阅读相应说明书，以获取代谢途径和可能需要调整剂量的信息。

实例

可能引起潜在相互作用或与利培酮没有相互作用的药物列举如下：

抗菌药：

- 红霉素，一种中度 CYP3A4 抑制剂，利培酮单品和利培酮抗精神病活性成份的药代动力学未发生改变。
- 利福平，一种强效 CYP3A4 诱导剂和 P-gp 诱导剂，降低了利培酮抗精神病活性成份的血浆浓度。

抗胆碱酯酶药：

- 多奈哌齐和加兰他敏，均是 CYP2D6 和 CYP3A4 底物，对利培酮单品和利培酮抗精神病活性成份的药代动力学无临床相关影响。

抗癫痫药：

- 卡马西平，一种强效 CYP3A4 诱导剂和 P-gp 诱导剂，降低了利培酮抗精神病活性成份的血浆水平。

- 托吡酯轻微降低了利培酮单品的生物利用度，但未降低利培酮抗精神病活性成份的生物利用度。因此，这一相互作用不可能具有临床意义。
- 利培酮对丙戊酸或托吡酯的药代动力学无临床相关影响。

抗真菌药：

- 伊曲康唑，一种强效 CYP3A4 和 P-gp 抑制剂，当利培酮剂量为 2~8mg/日时，200mg/日剂量的伊曲康唑使利培酮抗精神病活性成份的血浆浓度升高了约 70%。
- 酮康唑，一种强效 CYP3A4 和 P-gp 抑制剂，200mg/日剂量的酮康唑升高了利培酮单品的血浆浓度并降低了 9-羟基利培酮的血浆浓度。

抗精神病药：

- 吩噻嗪类，可升高利培酮单品的血浆浓度，但不会升高利培酮抗精神病活性成份的血浆浓度。
- 阿立哌唑，一种 CYP2D6 和 CYP3A4 底物：利培酮片剂或注射剂不影响阿立哌唑及其活性代谢物去氢阿立哌唑的总体药代动力学。

抗病毒药：

- 蛋白酶抑制剂：没有正式的研究数据；然而，因为利托那韦是强效 CYP3A4 抑制剂和弱效 CYP2D6 抑制剂，利托那韦和利托那韦增效性蛋白酶抑制剂可能使利培酮抗精神病活性成份的浓度升高。

β-阻滞剂：

- 一些 β-阻滞剂可能升高利培酮单品血浆浓度，但不升高利培酮抗精神病活性成份血浆浓度。

钙通道阻滞剂：

- 维拉帕米，一种中度 CYP3A4 抑制剂和 P-gp 抑制剂，升高了利培酮单品及利培酮抗精神病活性成份的血浆浓度。

洋地黄糖苷类：

- 利培酮对地高辛的药代动力学无临床相关影响。

利尿剂：

- 呋喃苯胺酸：关于合并使用呋喃苯胺酸和口服利培酮的老年痴呆患者死亡率升高，参见【注意事项】。

胃肠药物：

- H₂-受体拮抗剂：西咪替丁和雷尼替丁，均是 CYP2D6 和 CYP3A4 的弱效抑制剂，增加了利培酮单品的生物利用度，但利培酮抗精神病活性成份的生物利用度仅轻微增加。

锂：

- 利培酮对锂的药代动力学无临床相关影响。

SSRI 和三环抗抑郁药：

- 氟西汀，一种强效 CYP2D6 抑制剂，升高了利培酮单品的血浆浓度，但是较少升高利培酮抗精神病活性成份的血浆浓度。
- 帕罗西汀，一种强效 CYP2D6 抑制剂，升高了利培酮单品的血浆浓度，然而当剂量高达 20mg/日时，较少升高利培酮抗精神病活性成份的血浆浓度。但是，更高剂量的帕罗西汀可能升高利培酮抗精神病活性成份的浓度。
- 三环抗抑郁药可能升高利培酮单品血浆浓度，但不升高利培酮抗精神病活性成份的血浆浓度。阿米替林不影响利培酮或抗精神病活性成份的药代动力学。
- 舍曲林（一种弱效 CYP2D6 抑制剂）和氟伏沙明（一种弱效 CYP3A4 抑制剂）剂量高达 100mg/日时，未导致利培酮抗精神病活性成份的浓度发生有临床意义的变化。但是，当舍曲林或氟伏沙明剂量高于 100mg/日时，可使利培酮抗精神病活性成份的浓度升高。

【药物过量】

与口服药物相比，肠道外给药导致过量的可能性较小，以下是与口服药物有关的信息。

症状和体征

口服利培酮上市前的试验中有 8 例药物急性过量的报道，其剂量估计为 20~300mg，且无死亡病例。一般来说，所报道的过量时的症状和体征均为其药理作用的延伸所致，包括嗜睡和镇静、心动过速和低血压、以及锥体外系症状。在一例约 240mg 的药物过量病例中，伴有低钠血症、低钾血症、QT 间期延长和 QRS 波变宽。在另外一例约 36mg 药物过量病例中，伴有癫痫发作。

急性过量时，可能是多种药物导致的结果。口服利培酮上市后的数据中有药物急性过量的报道，其剂量估计高达 360mg。一般来说，常报道的症状和体征均为利培酮已知药理作用的放大，即嗜睡和镇静、心动过速、低血压和锥体外系症状。上市后报道的、暂与口服利培酮过量有关的其他不良事件（尚无必然因果关系），包括扭转性室速、QT 间期延长、惊厥和心肺骤停及罕见的多种药物过量有关的死亡。

治疗

过量解救时，应维持气道的通畅，确保足够的氧气和良好的通气，并应立即进行心血管监测，其中包括连续的心电图监测，以发现可能出现的心律失常。如果进行抗心律失常治疗，理论上丙吡胺、普鲁卡因胺和奎尼丁有延长 QT 间期的风险，可增加利培酮 QT 间期延长作用。有理由预期，溴苄胺的 α 受体阻断特性可增加利培酮的上述作用，而导致疑难性低血压。

利培酮无特定的解救药。因此，应采用适当的支持疗法，考虑使用多种药物治疗的可能性。对低血压及循环衰竭可采用静脉输液，和/或给予拟交感神经药等适当措施加以纠正（不应使用肾上腺素和多巴胺，当利培酮产生 α 受体阻断作用时，肾上腺素和多巴胺的 β 受体激动作用可使低血压恶化）。一旦出现严重的锥体外系症状时，则应给予抗胆碱药，在病人恢复前应持续进行密切的医疗监测及监护。

【临床试验】

在符合 DSM-IV 精神分裂症诊断标准的成年住院和门诊患者中进行了一项为期 12 周的安慰剂对照试验，以确定本品（25mg 和 50mg）治疗精神病性障碍（精神分裂症 / 分裂情感障碍）的有效性。

在稳定期精神分裂症患者中开展的一项为期 12 周的对照试验显示，本品与口服片剂一样有效。另外一项为期 50 周的长期开放研究中，观察了本品的安全性和疗效，患者为符合 DSM-IV 精神分裂症或分裂情感障碍诊断标准的稳定期住院和门诊病人。研究发现，随着时间的延长，本品仍能维持其良好的疗效。

图 1：精神分裂症患者的 PANSS 总分均值（LOCF）

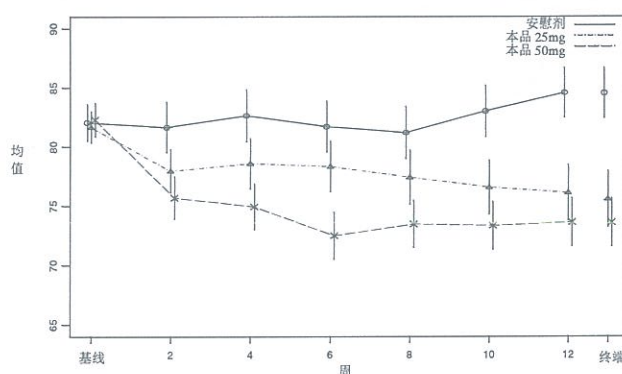
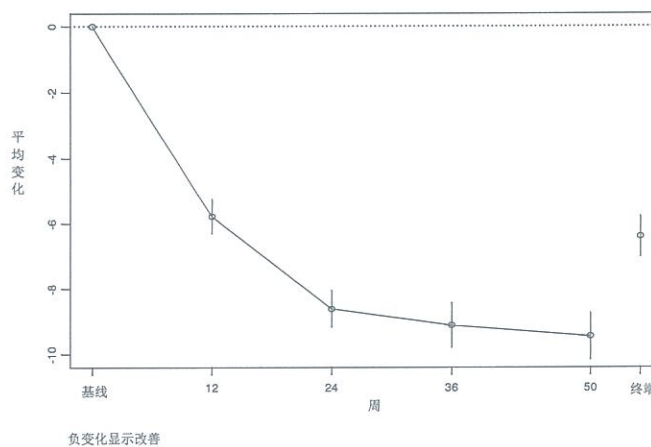


图 2：50 周开放试验中，与基线相比，所有剂量组 PANSS 总分差值的均值



【药理毒理】

药理作用

利培酮是一种选择性的单胺能拮抗剂，对 5HT₂ 受体、D₂ 受体、α₁ 及 α₂ 受体和 H₁ 受体亲和力高。对其它受体亦有拮抗作用，但较弱。对 5HT_{1C}、5HT_{1D} 和 5HT_{1A} 有低到中度的亲和力，对 D₁ 及氟哌丁苯敏感的 σ 受体亲和力弱，对 M 受体或 β₁ 及 β₂ 受体无亲和力。

利培酮与其它治疗精神分裂症的药物一样，治疗精神分裂症的机制尚不清楚。据认为其治疗作用是对 D_2 受体及 $5HT_2$ 受体拮抗联合效应的结果。对 D_2 及 $5HT_2$ 以外其它受体的拮抗作用可能与利培酮的其它作用有关。

毒理研究

遗传毒性

利培酮 Ames 试验、体外小鼠淋巴瘤试验、体外大鼠肝细胞 DNA 修复试验、小鼠体内微核试验（经口给药）、果蝇伴性隐性致死试验、体外人淋巴细胞或中国仓鼠细胞染色体畸变试验结果均为阴性。

利培酮缓释微球 Ames 试验结果为阴性。

生殖毒性

在三项 Wistar 大鼠生殖毒性试验（两项生育力与早期胚胎发育毒性试验和一项多代生殖毒性试验）中，经口给予利培酮 $0.16\sim 5\text{mg/kg}$ [以 mg/m^2 计，为人口服最大推荐剂量（MRHD） 10mg/天 的 $0.16\sim 4.8$ 倍] 影响交配行为，但不影响生育力。该影响仅发生于雌性大鼠，因为在仅对雄性大鼠给药的生育力与早期胚胎发育毒性试验中未观察到对交配行为的影响。Beagle 犬的亚慢性毒性试验中，经口给予利培酮剂量为 $0.31\sim 5\text{mg/kg}$ （以 mg/m^2 计，为口服 MRHD 的 $1.0\sim 16.0$ 倍）时，精子活力及浓度下降，相同剂量下血清睾酮水平剂量相关性降低；停药后，血清睾酮水平及精子参数可部分恢复，但仍处于低水平。大鼠或犬均未确定无影响剂量。

在 SD 及 Wistar 大鼠和新西兰兔的胚胎-胎仔发育毒性试验中，利培酮经口给药剂量分别为大鼠 $0.63\sim 10\text{mg/kg}$ 、兔 $0.31\sim 5\text{mg/kg}$ （以 mg/m^2 计，分别为口服 MRHD 的 $0.64\sim 9.6$ 倍、 $0.64\sim 9.6$ 倍），未观察到致畸作用。

在三项大鼠生殖毒性试验（两项围产期毒性试验和一项多代生殖毒性试验）中，利培酮经口给药剂量为 $0.16\sim 5\text{mg/kg}$ （以 mg/m^2 计，分别为口服 MRHD 的 $0.16\sim 4.8$ 倍）时大鼠哺乳期前 4 天幼仔死亡增加。尚不明确这些死亡是由于对胎仔或幼仔的直接作用，还是对母体的影响所致。未确定大鼠幼仔死亡率增加的无影响剂量。在一项围产期毒性试验中， 2.5mg/kg （以 mg/m^2 计，为口服 MRHD 的 2.4 倍）时，大鼠幼仔死产增加。在一项大鼠交叉抚养试验中，对胎仔或幼仔的毒性作用表现为出生时活幼仔数减少、死幼仔数增加、给药母鼠的幼仔出生体重降低。此外，无论幼仔是否交叉抚养，给药母鼠的幼仔出生第一天死亡增加。利培酮对母体行为可能有损害，由对照动物生产而由给药母

鼠抚养幼仔的体重增量和生存率降低（哺乳第 1~4 天）。这些作用均在 5mg/kg（以 mg/m^2 计，为口服 MRHD 的 4.8 倍）剂量时观察到。

利培酮可通过胎盘转运至大鼠幼仔体内。

致癌性

经口给药：小鼠、大鼠掺食法分别给予利培酮 0.63、2.5、10mg/kg（以 mg/kg 计，分别为口服 MRHD（10mg/天）的 3.2、14.4、60.8 倍；以 mg/m^2 计，小鼠剂量分别为口服 MRHD 的 0.32、1.2、4.8 倍，大鼠剂量分别为 0.64、2.4、9.6 倍），给药周期分别为 18 个月和 25 个月。雄性小鼠未达最大耐受剂量。结果显示，雌性小鼠垂体腺瘤、雄性大鼠胰腺内分泌腺瘤、雌性小鼠和雌雄性大鼠乳腺腺癌出现有统计学意义的显著增加。

肌肉注射给药：大鼠肌肉注射给予利培酮微球 5、40mg/kg[按 mg/m^2 计，分别相当于肌注 MRHD（50mg）的 1 倍、8 倍，其血浆暴露量（AUC）分别相当于 MRHD 时预期 AUC 的 0.3 倍、2 倍]，每 2 周给药 1 次，连续 24 个月，高剂量组可见垂体腺瘤、胰腺内分泌腺瘤、肾上腺髓质嗜铬细胞瘤发生率显著升高，两个剂量组雌性动物的乳腺腺癌发生率明显升高，高剂量组雄性动物的肾小管腺瘤与腺癌发生率明显升高。

D_2 受体拮抗剂可使啮齿类动物催乳素水平长期升高。经口给予利培酮致癌性试验中未测定血清催乳素水平，但在亚慢性毒性试验中，经口给予致癌性试验中相同剂量的利培酮，可使小鼠和大鼠的催乳素水平升高 5 至 6 倍。大鼠肌肉注射利培酮微球 24 个月致癌性试验中，给药结束时雄性和雌性大鼠的血清催乳素水平呈剂量依赖性升高，最高分别达 6 倍和 1.5 倍。其它抗精神病药物长期给药时，在啮齿类动物中发现垂体、内分泌腺、乳腺肿瘤发生率增加，并认为是由催乳素介导。在啮齿类动物上催乳素介导的内分泌肿瘤的发生与人用风险的相关性尚不明确。

其他毒性

幼龄犬的 40 周毒性试验中，经口给予利培酮 0.31、1.25、5mg/kg/天，观察到骨长度和密度降低，无影响剂量为 0.31mg/kg/天。此外，所有剂量组的雄性和雌性动物均观察到性成熟延迟。在停药 12 周的恢复期后，对雌性动物的上述影响未显示或基本未显示出可逆性。

幼龄大鼠毒性试验中，于 12~50 日龄经口给予利培酮，仅在雌性动物中观察到可逆性的学习和记忆损害，无影响剂量为 0.63mg/kg/天。在最高剂量 1.25 mg/kg /天时未见对神经行为学或生殖发育的影响。

【药代动力学】

利培酮经 CYP2D6 酶代谢为与利培酮具有相似药理学活性的 9-羟基利培酮。利培酮加 9-羟基利培酮构成了活性抗精神病成份。利培酮的另外一条代谢途径为 N-脱烷基作用。

注射本品之后，利培酮的一般特性：

单次肌肉注射本品后，药物的释放特点是：先出现一个小的初始释放（<1%的剂量），随后是一个为期 3 周的迟滞期。注射后，药物的主要释放始于 3 周以后，持续至第 4~6 周，第 7 周消退。因此，需要在注射本品后的最初 3 周补充口服抗精神病药物治疗（见【用法用量】）。

根据药物的释放特点确定具体的给药方法，则可以维持有效的血浆治疗浓度。末次注射本品后，血浆浓度可以维持于治疗水平达 4~6 周。末次注射后大约 7~8 周，消除相结束。多次给予 25~50mg 的本品后，利培酮、9-羟基利培酮（主要代谢产物）、活性抗精神病成份的血浆浓度呈线性。

吸收

本品中的利培酮可被完全吸收。

分布

利培酮分布迅速，分布容积为 1~2L/kg。在血浆中，利培酮与白蛋白和 α_1 -酸糖蛋白结合。利培酮的血浆蛋白结合率为 90%，活性代谢产物 9-羟基利培酮为 77%。利培酮与 9-羟基利培酮不能在血浆结合位点上相互置换。高治疗浓度的磺胺甲噁唑（100mcg/mL）、华法林（10mcg/mL）和卡马西平（10mcg/mL）使利培酮和 9-羟基利培酮游离部分的浓度微小增加，分别至 10ng/mL 和 50ng/mL，但未发现显著的临床改变。

代谢

利培酮在肝内被广泛代谢。利培酮经 CYP2D6 酶羟基化为 9-羟基利培酮，是其主要的代谢途径，次要代谢途径是 N-脱烷基。其主要代谢产物 9-羟基利培酮与利培酮具有相似的药理活性。因此，利培酮的临床作用来源于活性抗精神病成份的浓度。

排泄

利培酮及其代谢产物经尿液排泄，有一小部分通过粪便排泄。物质平衡试验结果表明，3 名健康男性志愿者口服 1mg 的 ^{14}C -利培酮溶液后，放射物 1 周的总回收率为 84%，其中尿液中有 70%，粪便中有 14%。

给予本品后，活性抗精神病成份的表观半衰期为 3~6 天，且血药浓度呈单指数下降。3~6 天的半衰期与微球的浸蚀和随后利培酮的吸收有关。在 CYP2D6 的快代谢者中，利培酮及 9-羟基利培酮和利培酮的清除率分别为 5.0L/h 和 13.7L/h，而慢代谢者的清除率分别为 3.2L/h 和 3.3L/h。

若每两周重复注射一次 25mg 或 50mg 的本品，则活性抗精神病成份的谷浓度和峰浓度的中位数分别波动于 9.9~19.2ng/mL 和 17.9~45.5ng/mL 之间。在每 2 周注射 25 或 50mg 的长期用药（长达 12 个月）患者中，未见利培酮的蓄积现象。最后一次注射的消除相约为 7~8 周。

特殊人群

口服利培酮的单剂量试验显示，在老年和肾功能不全患者中，活性成份的血浆浓度升高，抗精神病活性成份的清除率分别下降了 30% 和 60%。在肝功能不全患者中，活性成份的血浆浓度正常，但血浆中游离型利培酮的平均浓度升高了约 35%。

药代动力学 / 药效学相互作用

在任何考察疗效和安全性的 III 期试验中，通过分析各次访谈评估，均未能发现抗精神病活性成份的血浆浓度与 PANSS（阳性和阴性症状评定量表）总分和 ESRS（锥体外系症状评定量表）评分变化之间存在关联。

【贮藏】

2~8°C 保存。

【包装】

药用玻璃瓶：1 瓶 / 盒。

药盒内包括：

- 1 瓶注射用利培酮微球。
- 预先加注注射用利培酮微球专用溶剂的注射器 1 个。
- 1 个无针头配液用连接器，2 个注射用针头（1 英寸针头用于三角肌注射、2 英寸针头用于臀肌注射）。

【有效期】

36 个月。

配液后的效期：化学和物理稳定性可以在 25°C 条件下保持 24 小时。从微生物学的角度看，产品在配液之后必须立即使用。如不立即使用，则药物使用者应当对使用前的储存时间和储存条件负责，正常情况下不应在 25°C 条件下放置 6 小时以上，除非配液过程严格无菌操作。

【执行标准】

进口药品注册标准 JX20120058

【进口药品注册证号】

25mg: H20150267

37.5mg: H20150268

50mg: H20150269

【生产企业】

企业名称：Alkermes, Inc., 美国

生产地址：265 Olinger Circle, Wilmington, Ohio 45177-2484, USA

包装企业名称：Cilag AG, 瑞士

包装企业地址: Hochstrasse 201, CH-8200 Schaffhausen, Switzerland

国内联系方式

名称: 西安杨森制药有限公司

地址: 陕西省西安市新城区万寿北路 34 号

邮政编码: 710043

电话号码: 400 888 9988

传真号码: (029) 82576616

网址: <http://www.xian-janssen.com.cn>

使用和操作指南

需要密切关注在注射用利培酮微球操作指南中的每个步骤, 以保证顺利注射, 避免使用中的问题。

等待 30 分钟

- 从冰箱内取出给药包装并于复溶前在室温下静置至少 30 分钟。
- 请勿以任何其他方式进行加热。

给药包装中所提供的器具

- 本品给药包装内的器具是专门为使用恒德[®]而设计的。本品仅能使用包装中所提供的注射器中的专用溶剂溶解。
- 请勿替换给药包装内的任何器具。

在复溶后请勿贮存混悬液

- 在复溶后应尽快给药以避免沉淀。

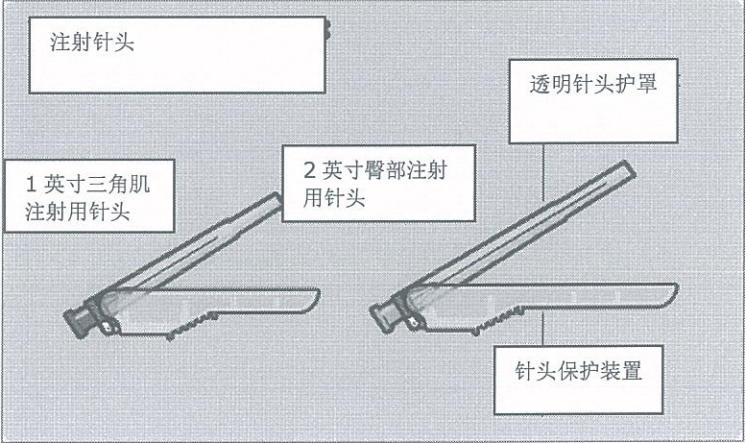
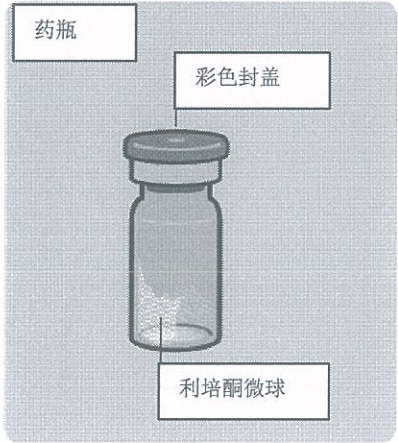
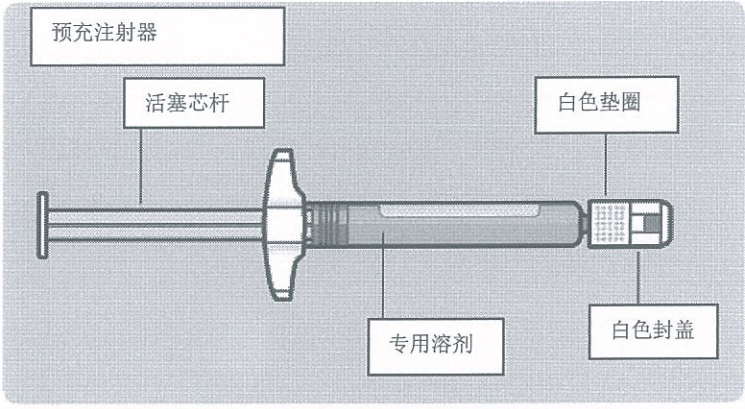
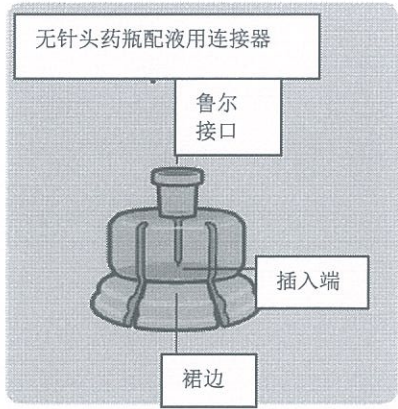
合适剂量

- 为保证目标剂量, 药瓶内所有内容物应全部注射。

一次性使用器械

避免重复使用: 医疗器械需要特殊材质特性来保证使用。这些特征证实仅为一次性使用。对器械的重复操作可能对器械的完整性有不良影响或导致注射失败。

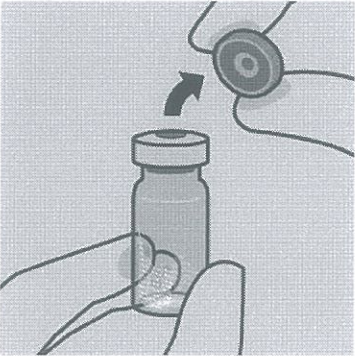
给药包装内容物



第 1 步

器具组装

将药瓶与药瓶配液用连接器连接

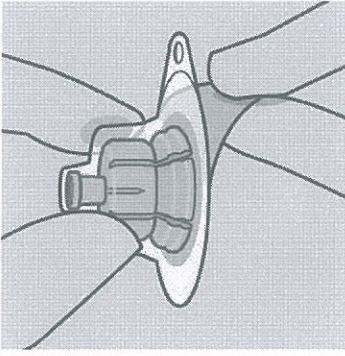


取下药瓶瓶上的封盖

去除药瓶上彩色封盖。

用酒精湿巾擦拭灰色橡胶塞表面后，晾干。

请勿去除灰色的橡胶塞。

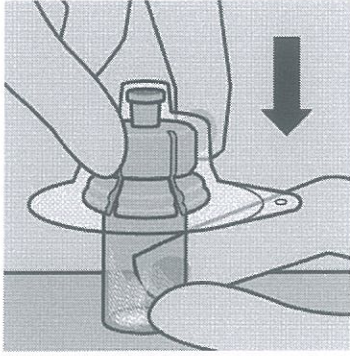


准备药瓶配液用连接器

握住图中所示的无菌透明护罩。将背后的纸膜撕下。

请勿将连接器从透明护罩上取出。

任何时候都不要接触插入端，否则会造成污染。



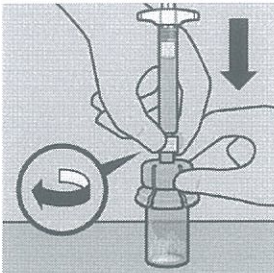
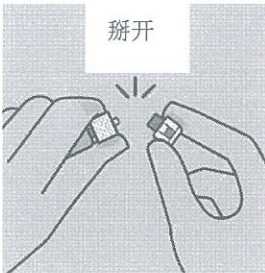
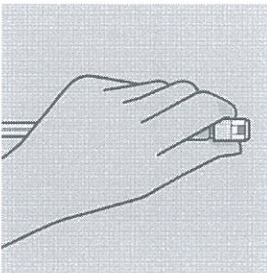
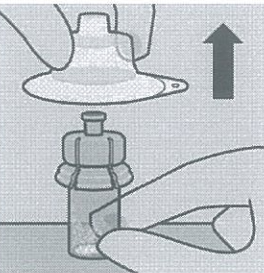
将药瓶与连接器相连接

将药瓶放置在一个坚硬物的表面上并握住药瓶底部，连接器的中心点置于灰色橡胶塞上。将连接器从药瓶上方垂直向下按压，直至确保连接器完全连接在药瓶上。

请勿将连接器倾斜放置，否则预充注射器向药瓶注入溶剂时会漏液。



将预充注射器与药瓶配液用连接器连接



取下无菌透明护罩

只有在您准备从预充注射器上取下白色封盖时才可以将药瓶配液用连接器从无菌透明护罩中取出。

保持药瓶的垂直状态以避免泄漏。握住药瓶底部并拉起无菌透明护罩以取下护罩。

请勿摇晃。

请勿接触连接器上暴露的鲁尔接口，避免造成污染。

使用适当的握力

握住注射器顶部的白色垫圈。

请勿在安装期间握住注射器的玻璃针筒。

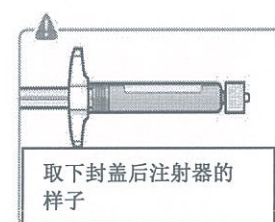


取下封盖

握住白色垫圈掰开白色封盖。

请勿将白色封盖拧断或切断。

请勿接触注射器顶部接口，以免造成污染。



拧下的封盖可以丢弃。

将注射器连接至药瓶配液用连接器上

握住连接器的裙边以保持固定。

握住注射器的白色垫圈，随后将顶部接口插入连接器的鲁尔接口。

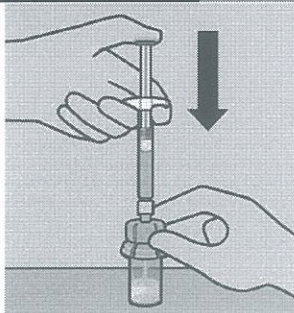
请勿握住注射器的玻璃针筒，避免造成白色垫圈松动或脱落。

通过顺时针转动将注射器连接至连接器上直至紧固。

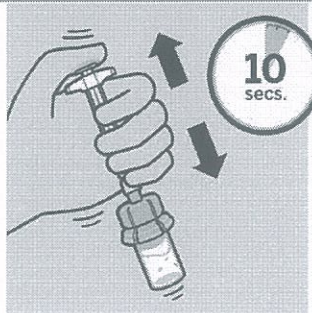
请勿拧得过紧。过紧会造成注射器顶部接口破裂。

第 2 步

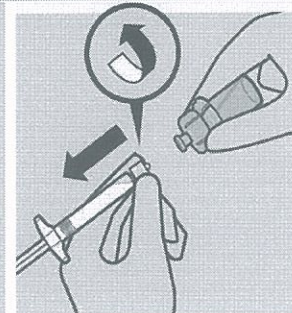
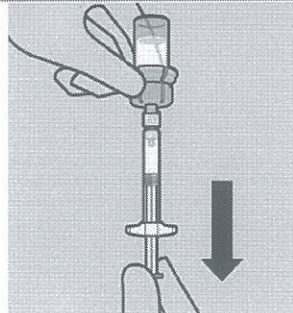
复溶微球



注射专用溶剂



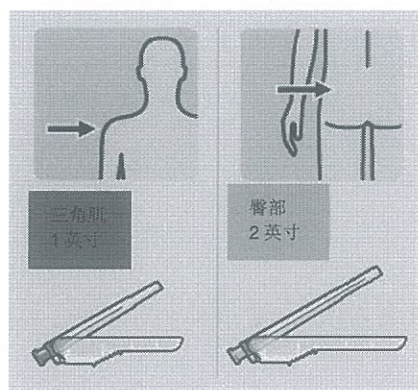
将微球混悬至专用溶剂



将注射器内的专用溶 剂全部注入药瓶中。	中 如图，继续将注射器的 活塞芯杆朝下压并用力 摇晃小瓶至少10秒钟。	将悬浮液转移至注射 器内 将药瓶完全倒置。缓 慢地拉动活塞芯杆将 全部混悬液从药瓶中 抽取到注射器中。	取下连接器 握住注射器上的白色 垫圈并将其从连接器 上旋下。 沿纸孔将药瓶上的标 签撕下。将撕下的标 签贴在注射器上作为 辨识。 将药瓶和连接器妥善 地丢弃。
药瓶内的液体现 在处于压力之 下。 请用拇指持续下 压活塞芯杆。	<u>充分混合后检查混悬 液：</u> 混悬液应呈现均 匀、稠密的乳白色。微 球在溶液中可见。		
	立即进入下一步以防止 悬浮液出现沉淀。		

第 3 步

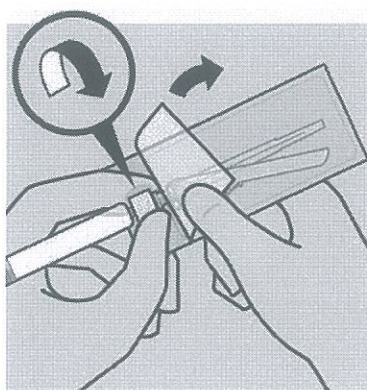
连接针头



选择合适的针头

注射三角肌部位选用1英寸针头；

注射臀部选用2英寸针头

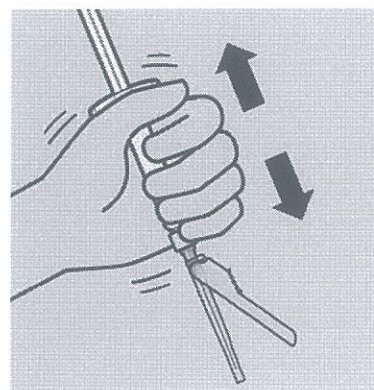


连接针头

打开部分包装袋并抓住针头的底部。

握住注射器的白色垫圈，通过顺时针转动直至紧固，将注射器与针头鲁尔接口进行连接。

请勿接触针头的鲁尔接口，以免造成污染。



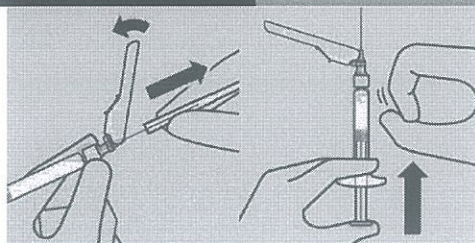
再次混悬微球

取下完整包装袋。

在注射前再次用力摇晃注射器，确保混悬之前操作过程中产生的沉淀。

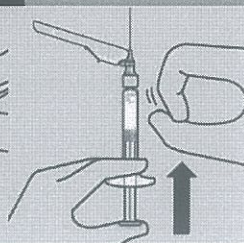
第4步

注射药物



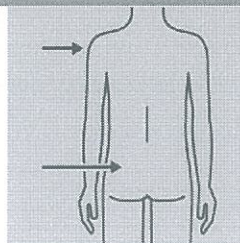
取下透明的针头护罩

如图，将针头保护装置扳向注射器侧。然后握住注射器上的白色垫圈



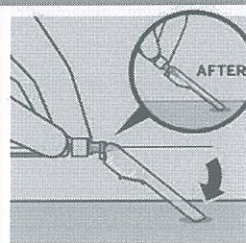
消除气泡

将针头朝上并轻轻敲打注射器使气泡上升至顶部。缓慢仔细地向上推活塞芯杆以排出空气。



注射

立即将注射器内的全部液体以肌肉注射（IM）的方式注射至患者的臀肌或三角肌。



将针头固定在保护装置内

使用单手将针头保护装置以45°角放置在坚硬平坦的表面。快速地用力向下压，直至针头完全进入针头保护装置内。



正确丢弃针头

检查以确认针头保护装置完全合上。将其丢入经过批准的锐器盒内。

给药包装内提供

并小心地将透明的针头护罩取下。

请勿转动透明的针头护罩以防止鲁尔接口发生松动。

臀部注射应在臀部外上1/4象限内进行。

请勿静脉注射。

避免针头刺伤：

请勿双手操作。

请勿故意打开或不当操作针头保护装置。

请勿在针头弯曲或损坏时尝试将针头弄直或合上针头保护装置。

的未使用的针头也应丢弃。