

核准日期: 2018 年 05 月 17 日

修改日期: 2019 年 02 月 19 日

2020 年 06 月 19 日

2021 年 02 月 05 日

2021 年 05 月 06 日

2023 年 06 月 07 日

## 棕榈帕利哌酮酯注射液 (3M) 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: 棕榈帕利哌酮酯注射液 (3M)

商品名称: 善妥达 Invega Trinza

英文名称: Paliperidone Palmitate Injection (3M)

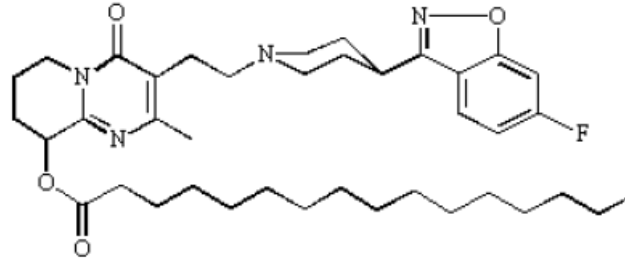
汉语拼音: Zonglv Palipaitongzhi Zhushuye (3M)

### 【成份】

主要成份: 棕榈帕利哌酮酯

化学名称: (±)-3-[2-[4-(6-氟-1, 2-苯并异噁唑-3-基)-1-哌啶]乙基]-6, 7, 8, 9-四氢-2-甲基-4-氧-4H-吡啶[1, 2-a]嘧啶-9-基棕榈酸酯

化学结构式:



分子式:  $C_{39}H_{57}FN_4O_4$

分子量: 664.89

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

### 【性状】

本品内容物为白色或类白色的混悬液。

### 【适应症】

本品为 3 个月给药一次的注射液，用于接受过善思达®（棕榈酸帕利哌酮注射液（1 个月剂型））至少 4 个月充分治疗的精神分裂症患者。

### 【规格】

按帕利哌酮 ( $C_{23}H_{27}FN_4O_3$ ) 计 (1) 0.875ml: 175mg (2) 1.315ml: 263mg (3) 1.75ml: 350mg (4) 2.625ml: 525mg

### 【用法用量】

#### 给药说明

本品应每 3 个月给药一次。

必须由专业医护人员进行注射。

给药前应目视检查注射用药物制剂是否存在异物和褪色。**必须充分振摇注射器至少 15 秒，以确保注射混悬液均匀。充分振摇后 5 分钟内进行本品注射。**振摇本品所需的时间应比棕榈酸帕利哌酮注射液（1 个月剂型）更长，力度更大。

本品仅用于肌内注射。不应通过任何其他途径给药。应避免因疏忽注入血管。给药时应一次性完成注射，不应分多次进行。缓慢注入三角肌或臀肌深处。

必须使用本品包装盒中提供的薄壁针进行本品注射。不得使用棕榈酸帕利哌酮注射液（1 个月剂型）包装盒中的针头或市售的其他针头，以降低阻塞风险。

## 三角肌注射

进行本品三角肌注射的推荐针头大小取决于患者的体重：

- 若患者体重不足 90 kg，则推荐采用 1 英寸的 22 号薄壁针头。
- 若患者体重为 90 kg 或 90 kg 以上，则推荐采用 1.5 英寸的 22 号薄壁针头。

注射部位为三角肌中心。应在两侧三角肌上交替进行注射。

## 臀肌注射

无论患者体重如何，进行本品臀肌注射时，均推荐采用 1.5 英寸的 22 号薄壁针头。注射部位为臀肌外上部。应在两侧臀肌上交替进行注射。

## 注射不完全

为避免注射不完全，应确保在注射前 5 分钟内充分振摇注射器至少 15 秒，以保证注射混悬液均匀，同时确保针头在注射过程中不被阻塞。

但是，如发生注射不完全的情况，不得再次注射注射器内的剩余药品，也不得重新进行本品给药。根据临床情况，对患者进行密切监测并进行口服补充给药，直至进行计划中的下一次本品给药（3 个月一次）。

## 精神分裂症

### 成人

本品仅可在患者已接受棕榈酸帕利哌酮注射液（1 个月剂型）至少 4 个月充分治疗后使用。为确保维持剂量一致，建议在开始本品给药前的最后两次棕榈酸帕利哌酮注射液（1 个月剂型）给药强度保持一致。

在计划安排下一次棕榈酸帕利哌酮注射液（1 个月剂型）给药时启用本品，本品剂量为上一次进行 1 个月剂型注射剂量的 3.5 倍，详情见表 1。本品的给药时间可能为计划中下一次棕榈酸帕利哌酮注射液（1 个月剂型）每月给药时间点的 7 天前或 7 天后。

**表 1：接受棕榈酸帕利哌酮注射液（1 个月剂型）充分治疗后的成年患者的本品启用剂量**

棕榈酸帕利哌酮注射液（1 个月剂型）末次给药剂量：	本品启用剂量：
50 mg	175 mg
75 mg	263 mg
100 mg	350 mg
150 mg	525 mg

未研究由 25 mg 棕榈酸帕利哌酮注射液（1 个月剂型）治疗方案转换而来的情况

启用本品后，应每 3 个月给药一次。如有需要，可每 3 个月进行一次剂量调整，根据患者的耐受能力和/或疗效，增幅范围可定为 175 mg 至 525 mg。由于本品的长效性，患者对剂

量调整后的反应情况可能在数月之内并不明显（参见【药代动力学】）。

## 漏用

### 给药时间窗

应避免漏用本品。如有必要，患者可在3个月一次的给药时间点2周前或2周后接受注射。

### 末次注射后漏用药物的时间为3.5个月至4个月

如距离本品末次注射的时间已超过3.5个月（但少于4个月），应尽快按上一次剂量进行本品给药，然后再继续进行3个月一次的注射。

### 末次注射后漏用药物的时间为4个月至9个月

如距离本品末次注射的时间已达到4个月至9个月（含9个月），则不得进行下一次本品给药。应按照表2所示，采取重启给药方案。

**表 2：漏用本品 4 个月至 9 个月后的重启给药方案**

本品末次给药剂量：	先进行棕榈酸帕利哌酮注射液（1个月剂型）给药两次，给药时间间隔一周（三角肌注射）		随后再进行本品给药（三角肌 <sup>a</sup> 或臀肌注射）
	第 1 天	第 8 天	第 8 天后的 1 个月
175 mg	50 mg	50 mg	175 mg
263 mg	75 mg	75 mg	263 mg
350 mg	100 mg	100 mg	350 mg
525 mg	100 mg	100 mg	525 mg

<sup>a</sup> 根据体重选择三角肌注射针头，见使用说明。

### 末次注射后漏用药物的时间为9个月以上

如距离本品末次注射的时间已超过9个月，则应重启棕榈酸帕利哌酮注射液（1个月剂型）的给药治疗，详情见该产品的说明书。在患者已接受棕榈酸帕利哌酮注射液（1个月剂型）至少4个月充分治疗后，再恢复本品的使用。

### 与利培酮或口服帕利哌酮联用

由于帕利哌酮是利培酮的主要活性代谢产物，长期将本品与利培酮或口服帕利哌酮联用时应保持谨慎。本品与其他抗精神病药物联用的安全性数据有限。

## 在肾功能不全患者中的剂量调整

尚未在肾功能不全患者中对本品展开系统性研究（参见【药代动力学】）。不推荐中度或重度肾功能不全的患者（肌酐清除率<50 mL/分钟）使用本品。轻度肾功能不全的患者（肌酐清除率≥50 mL/分钟且<80 mL/分钟）[根据 Cockcroft-Gault 公式]在使用本品前应先使用棕榈酸帕利哌酮注射液（1个月剂型）稳定病情，本品的剂量取决于此前接受棕榈酸帕利哌酮注射液（1个月剂型）的剂量（参见【药代动力学】）。

## 从本品转至棕榈酸帕利哌酮注射液（1个月剂型）治疗

对于从本品转至棕榈酸帕利哌酮注射液（1个月剂型）治疗的患者，棕榈酸帕利哌酮注射液（1个月剂型）的治疗应在本品末次给药后3个月开始，剂量是本品剂量的1/3.5，详情见表3。随后继续棕榈酸帕利哌酮注射液（1个月剂型）的治疗，每月给药一次。

**表 3：本品转至棕榈酸帕利哌酮注射液（1个月剂型）治疗**

本品末次给药剂量：	3个月后棕榈酸帕利哌酮注射液（1个月剂型）启用剂量 <sup>a</sup> ：
175 mg	50 mg
263 mg	75 mg
350 mg	100 mg
525 mg	150 mg

<sup>a</sup> 不要求按照棕榈酸帕利哌酮注射液（1个月剂型）说明书中的规定来确定启用剂量。

## 本品转至口服帕利哌酮缓释片治疗

对于从本品转至口服帕利哌酮缓释片治疗的患者，帕利哌酮缓释片的治疗应在本品末次给药后3个月开始，并在随后几个月逐渐过渡，详情见表4。表4提供了剂量转换方案，以使此前一直接受不同剂量本品给药的患者能够通过接受帕利哌酮缓释片每日一次给药达到相似的帕利哌酮暴露量。

**表 4：本品给药剂量和为达到相似的帕利哌酮暴露量所需的帕利哌酮缓释片每日一次给药剂量转换方案**

	距离末次本品给药的时间（周）		
	3个月至18周	>18周至24周	>24周
末次本品剂量：	口服帕利哌酮缓释片剂量：		
175 mg	3 mg	3 mg	3 mg
263 mg	3 mg	3 mg	6 mg
350 mg	3 mg	6 mg	9 mg
525 mg	6 mg	9 mg	12 mg

## 肝功能不全

尚未在肝功能不全的患者中展开对本品的研究。根据一项对口服帕利哌酮的研究，轻度或中度肝功能不全的受试者不需要进行剂量调整。尚未在重度肝功能不全的患者中对帕利哌酮展开研究（参见【药代动力学】）。

## 帕金森病或路易体痴呆患者

帕金森病或路易体痴呆患者对本品的敏感性会增加。表现包括意识模糊、迟钝、伴有频繁摔倒的体位不稳、锥体外系症状以及与神经阻滞剂恶性综合征一致的临床特征。

## 【不良反应】

以下内容的详情见说明书其他章节：

- 痴呆相关精神病老年患者死亡率增加（参见警示语和【注意事项】）
- 在痴呆相关精神病老年患者中发生的包括中风在内的脑血管不良反应（参见【注意事项】）
- 神经阻滞剂恶性综合征（参见【注意事项】）
- QT 间期延长（参见【注意事项】）
- 迟发性运动障碍（参见【注意事项】）
- 代谢变化（参见【注意事项】）
- 直立性低血压和晕厥（参见【注意事项】）
- 跌倒（参见【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（参见【注意事项】）
- 高催乳素血症（参见【注意事项】）
- 认知和运动受损的可能性（参见【注意事项】）
- 惊厥发作（参见【注意事项】）
- 吞咽困难（参见【注意事项】）
- 阴茎异常勃起（参见【注意事项】）
- 对体温调节能力的干扰（参见【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自两项临床研究。一项为长期维持试验，506 例患有精神分裂症的受试者在开放期接受棕榈酸帕利哌酮注射液（1 个月剂型）多次给药，其中 379 例受试者在开放期继续接受本品单剂量注射给药，随后在双盲安慰剂对照治疗期，160 例受试者被随机分配接受至少 1 剂本品给药，145 例受试者接受安慰剂给药。在双盲期，安慰剂组的暴露时间均值（SD）为 150（79）天，本品组为 175（90）天。另一项试验为一项 I 期研究（N=308），研究中纳入了接受本品单剂量注射和其他口服抗精神病药物合并用药的精神分裂症患者。

## 双盲、安慰剂对照（长期维持）临床试验中的不良反应

**常见不良反应：**最常见的不良反应（在开放期或本品组发生率至少为 5%，且在双盲期至少是安慰剂组发生率的 2 倍）为注射部位反应、体重增加、头痛、上呼吸道感染、静坐不能、帕金森症。

**因不良事件终止治疗：**在长期维持研究中，开放期因不良事件终止治疗的受试者比例为 5.1%。在双盲期，本品组无受试者因不良事件终止治疗，安慰剂组有 1 例。

**本品组受试者中发生率≥2%的不良反应：**本品的安全性特征与棕榈酸帕利哌酮注射液（1 个月剂型）相似。表 5 列出了长期维持研究中精神分裂症患者报告的不良反应。

表 5: 精神分裂症患者长期维持研究中开放期和双盲期本品组发生率 $\geq 2\%$  (高于安慰剂组) 的不良反应

系统器官分类 不良反应 <sup>b</sup>	---开放期---	-----双盲期-----	
	棕榈帕利哌酮酯 <sup>a</sup> (N=506)	安慰剂 (N=145)	本品 (N=160)
	% <sup>c</sup>	% <sup>c</sup>	% <sup>c</sup>
<b>全身性疾病及给药部位各种反应</b>			
注射部位反应	12	0	3
<b>感染及侵染类疾病</b>			
上呼吸道感染	5	4	10
尿路感染	<1	1	3
<b>代谢及营养类疾病</b>			
体重增加	10	3	9
<b>各类神经系统疾病</b>			
静坐不能	5	2	5
头痛	7	4	9
帕金森症	5	0	4

表中包括双盲期本品组 $\geq 2\%$ 的受试者报告且发生率高于安慰剂组的不良反应。

<sup>a</sup> 在开放期, 受试者接受棕榈酸帕利哌酮注射液 (1 个月剂型) 多次给药后, 再接受本品单剂量给药, 随后在双盲期被随机分配, 接受安慰剂或本品给药 (参见【临床试验】)。

<sup>b</sup> 下列术语为合并术语:

注射部位反应包括注射部位反应、注射部位红斑、注射部位外渗、注射部位硬结、注射部位炎症、注射部位肿块、注射部位结节、注射部位痛、注射部位肿胀。

体重增加包括体重增加、腰围增加。

上呼吸道感染包括上呼吸道感染、鼻咽炎、咽炎、鼻炎。

静坐不能包括静坐不能、躁动。

帕金森症包括帕金森症、齿轮状强直、流涎、锥体外系疾病、运动机能减退、肌肉强直、肌紧张、肌肉骨骼强直、唾液分泌过多。

<sup>c</sup> 发生率采用至少发生一起不良事件的受试者人数计算, 而不是采用不良事件的数量计算。



## 人口统计学差异

长期维持研究中对亚群体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，极少有受试者年龄≥65岁。

## 锥体外系症状（EPS）

来自长期维持研究的数据提供了有关 EPS 的信息。通过多种途径测量 EPS：（1）Simpson-Angus 评定量表总体评分用于对帕金森症进行总体评估；（2）Barnes 静坐不能量表总体临床等级评分用于评估静坐不能；（3）异常不自主运动量表用于评估运动障碍；（4）用于治疗 EPS 的抗胆碱能药物的使用情况（表 6）；（5）测定 EPS 自发报告的频率（表 7）。

**表 6：根据各评分量表和抗胆碱能药物的使用情况评估的锥体外系症状（EPS）发生率**

量表	受试者比例		
	开放期	双盲期	
	棕榈帕利哌酮酯 a (N=506)	安慰剂 (N=145)	本品 (N=160)
	%	%	%
帕金森症 <sup>b</sup>	6	3	6
静坐不能 <sup>c</sup>	3	1	4
运动障碍 <sup>d</sup>	1	3	3
抗胆碱能药物的使用 <sup>e</sup>	11	9	11

<sup>a</sup> 在开放期，受试者接受棕榈酸帕利哌酮注射液（1个月剂型）多次给药后，再接受本品单剂量给药（参见【临床试验】）。

<sup>b</sup> 对于帕金森症，为任何时间点 Simpson-Angus 评定量表总体评分>0.3 的受试者比例（总体评分的定义为各项目评分的总和除以项目数）

<sup>c</sup> 对于静坐不能，为任何时间点 Barnes 静坐不能量表总体临床等级评分≥2 的受试者比例

<sup>d</sup> 对于运动障碍，为任何时间点异常不自主运动量表前 7 项中任意 1 项得分≥3 或前 7 项中任意 2 项及 2 项以上得分≥2 的受试者比例

<sup>e</sup> 接受抗胆碱能药物治疗 EPS 的受试者比例

表 7: 按国际医学用语词典首选术语分类的锥体外系症状 (EPS) 相关事件

	受试者比例		
	开放期	双盲期	
	棕榈帕利哌酮酯 a (N=506)	安慰剂 (N=145)	本品 (N=160)
EPS 组	%	%	%
发生 EPS 相关不良事件的受试者总体百分比	10	3	8
帕金森症	4	0	4
运动机能亢进	5	2	5
震颤	2	0	1
运动障碍	<1	1	1
肌张力障碍	1	0	1

<sup>a</sup> 在开放期, 受试者接受棕榈酸帕利哌酮注射液 (1 个月剂型) 多次给药后, 再接受本品单剂量给药 (参见【临床试验】)。

帕金森症包括: 齿轮状强直、流涎、锥体外系疾病、运动机能减退、肌肉强直、肌紧张、肌肉骨骼强直、帕金森症。

运动机能亢进包括: 静坐不能、躁动

肌张力障碍包括: 睑痉挛、肌张力障碍、肌痉挛

开放期接受本品给药后, 12 例受试者 (3.2%) 发生新的 EPS 或 EPS 严重程度恶化, 其中最常见的事件为运动机能亢进 (1.6%) 和帕金森症 (1.3%)。开放期或双盲期接受本品给药后, 1 例受试者因躁动退出开放期治疗。

对双盲期中发生 EPS 的时间分析表明, 随机分配至本品组的受试者中, EPS 事件并未在预期的血浆浓度中位峰值所在的访视时集中发生。

### 肌张力障碍

易感人群在接受治疗最初几天可能会出现肌张力障碍、延时的肌肉群异常收缩的症状。肌张力障碍症状包括颈部肌肉痉挛, 有时会发展成为咽喉缩紧感、吞咽困难、呼吸困难和/或舌伸出。这些症状在第一代抗精神病药物低剂量给药时也会出现, 应用高效价第一代药物或高剂量给药时, 其发生率更高, 也更严重。在男性受试者和较年轻受试者群体中观察到急性肌张力障碍风险升高。

### 疼痛评估和注射部位局部反应

**研究者评定注射部位情况。**长期维持研究中, 在双盲期, 本品组和安慰剂组≤2%的受试者注射部位出现发红和肿胀, 研究者采用 4 分制量表评定为轻度 (0=无; 1=轻度; 2=中度; 3=重度)。在双盲期, 两治疗组均无受试者报告注射部位硬结, 无受试者因本品注射退出研究。

**受试者评定注射部位痛。**安慰剂组和本品组受试者对双盲期注射部位痛的评估结果相似。

在单剂量 I 期研究中, 受试者评定注射部位痛时可以评估注射部位痛的进展过程。残留疼痛在注射后 1 小时或 6 小时达到峰值, 在注射后 3 天呈下降趋势。从数据上看, 三角肌注射比臀肌注射产生的疼痛更大, 尽管在 100 mm 量表上大部分疼痛等级均低于 10 mm。

#### **本品临床试验评估中观察到的其他不良反应**

长期维持试验中还发现下列不良反应。列表中不包括下列不良反应: 1) 前文表格或标签其他位置已列出的不良反应; 2) 与药物之间因果关系较远的不良反应; 3) 非常普遍, 因而没有信息价值的不良反应; 4) 被认为没有显著临床意义的不良反应; 5) 发生率低于安慰剂组受试者的不良反应。

**心脏器官疾病:** 心动过速

**胃肠系统疾病:** 恶心、呕吐

**代谢及营养类疾病:** 高胰岛素血症

**精神病类:** 焦虑

#### **棕榈酸帕利哌酮注射液 (1 个月剂型) 临床试验中报告的其他不良反应**

下面是棕榈酸帕利哌酮注射液 (1 个月剂型) 临床试验中报告的其他不良反应列表:

**心脏器官疾病:** I 度房室传导阻滞、心动过缓、束支阻滞、心悸、体位性心动过速综合征

**耳及迷路类疾病:** 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

**胃肠系统疾病:** 腹部不适/上腹痛、腹泻、口干、牙疼

**全身性疾病及给药部位各种反应:** 乏力、疲乏

**免疫系统疾病:** 超敏反应

**各类检查:** 心电图异常

**代谢及营养类疾病:** 食欲下降、食欲增加

**各种肌肉骨骼及结缔组织疾病:** 背痛、肌痛、肢体疼痛、关节僵硬、肌痉挛、肌肉抽搐、颈强直

**各类神经系统疾病:** 运动徐缓、脑血管意外、惊厥、头晕、体位性头晕、构音不良、肌张力亢进、困倦、下颌肌张力障碍、精神运动功能亢进、晕厥

**精神病类:** 激越、梦魇

**生殖系统及乳腺疾病:** 乳腺分泌物、勃起功能障碍、男性乳房增大、月经紊乱、月经延迟、月经不规律、性功能障碍

**呼吸系统、胸及纵隔疾病:** 咳嗽

**皮肤及皮下组织类疾病：**药疹、瘙痒、全身性瘙痒、皮疹、荨麻疹

**血管类疾病：**高血压

**口服帕利哌酮临床试验中报告的其他不良反应**

下面是口服帕利哌酮临床试验中报告的其他不良反应列表：

**心脏器官疾病：**左束支传导阻滞、窦性心律不齐

**胃肠系统疾病：**腹痛、便秘、肠胃胀气、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

**各种肌肉骨骼及结缔组织疾病：**关节痛、骨骼肌肉疼痛、斜颈、牙关紧闭

**各类神经系统疾病：**癫痫大发作性抽搐、帕金森氏步态、短暂性脑缺血

**精神病类：**睡眠障碍

**生殖系统及乳腺疾病：**乳房充血、乳房压痛/乳房疼痛、逆行射精

**呼吸系统、胸及纵隔疾病：**鼻充血、咽喉疼痛、吸入性肺炎

**皮肤及皮下组织类疾病：**丘疹样皮疹

**血管类疾病：**低血压、缺血

**上市后经验**

帕利哌酮经批准使用过程中发现下列不良反应：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、尿潴留。由于这些反应来自数量不确定的群体的自发报告，难以确切估计不良反应频率或确定不良反应与药物暴露之间的因果关系。

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患者在接受棕榈酸帕利哌酮注射液（1个月剂型）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产物。口服利培酮和利培酮长效注射液的不良反应参见这些药物说明书中的不良反应章节。

## 【禁忌】

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禁用本品。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。棕榈酸帕利哌酮酯可转化为帕利哌酮，是利培酮的代谢产物。

## 【注意事项】

## 痴呆相关精神病老年患者死亡率增加

接受过抗精神病药物治疗的痴呆相关精神病老年患者的死亡风险增加。主要在接受非典型抗精神病药物治疗的患者中进行的 17 项安慰剂对照试验（众数用药时间为 10 周）分析结果显示，接受药物治疗受试者的死亡风险是接受安慰剂治疗受试者死亡风险的 1.6 至 1.7 倍。在一项典型的为期 10 周的对照试验中，接受药物治疗受试者的死亡率约为 4.5%，而安慰剂组受试者的死亡率约为 2.6%。尽管死因不同，大多数死因本质上属于心血管类（如心脏衰竭、猝死）或感染类疾病（如肺炎）。观察性研究表明，与非典型抗精神病药物类似，接受传统抗精神病药物治疗也可能导致死亡率增加。观察性研究中的死亡率增加在多大程度上可以归因于抗精神病药物，而不是受试者的某些特征，目前尚不清楚。本品尚未获批用于治疗痴呆相关精神病患者（参见警示语）。

## 在痴呆相关精神病老年患者中发生的中风等脑血管不良反应

在患有痴呆的老年受试者中进行的利培酮、阿立哌唑、奥氮平安慰剂对照试验表明，与接受安慰剂治疗的受试者相比，接受研究药物治疗的受试者脑血管不良反应（脑血管意外和短暂性脑缺血发作）乃至死亡的发生率更高。尚未在痴呆老年患者中开展针对口服帕利哌酮、棕榈酸帕利哌酮注射液（1 个月剂型）或本品的研究。这些药物尚未获批用于治疗痴呆相关精神病患者（参见警示语）。

## 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、精神状态改变（包括谵妄）和自主神经不稳定症状（脉搏不规则、血压不稳定、心动过速、发汗和心律不齐）。其他体征可能包括肌酸磷酸激酶升高、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

帕利哌酮可引起校正后的 QT（QTc）间期小幅延长。应避免将帕利哌酮与其他已知可延长 QTc 的药物联用，包括 IA 类（如奎尼丁和普鲁卡因胺）或 III 类抗心律失常药物（如胺碘酮和索他洛尔）、抗精神病药物（如氯丙嗪和甲硫哒嗪）、抗生素（如加替沙星和莫西沙星）或任何其他已知可延长 QTc 间期的药物。患有先天性长 QT 综合征和既往患有心律失常类疾病的患者应避免使用帕利哌酮。

在以下特定情况下，使用延长 QTc 间期的药物可能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）血钾过少或血镁过少；（3）联合使用其他延长 QTc 间期的药物和（4）QT 间期存在先天性延长。

通过一项在成年受试者中进行的口服帕利哌酮双盲、阳性对照（莫西沙星单剂量 400 mg）、多中心全面 QT 研究，以及针对棕榈酸帕利哌酮注射液（1 个月剂型）的四项固定剂量疗效研究和一项维持研究，评估帕利哌酮对 QT 间期的影响。

在全面 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（采用特定群体线性衍生法按心率校正的 QT 间期）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 ( $C_{\max ss}=113$  ng/mL) 约为接受 525 mg 最大推荐剂量本品三角肌给药后暴露量的 2 倍 (预估中位数  $C_{\max ss}=56$  ng/mL)。在这项研究中, 受试者接受 4 mg 速释口服帕利哌酮给药后 ( $C_{\max ss}=35$  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)。

在针对棕榈酸帕利哌酮注射液 (1 个月剂型) 的四项固定剂量疗效研究中, 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 msec。在维持研究中, 无受试者的 QTcLD 变化 >60 msec, 1 例受试者的 QTcLD 值达到 507 msec (根据 Bazett 公式校正的 QT[QTcB] 值为 483 msec), 该受试者的心率为 45 次/分钟。

在精神分裂症受试者中进行的本品长期维持试验表明, 开放期有 1 例受试者 (<1%) QTcLD 增幅超过 60 msec; 双盲期接受本品治疗后, 无受试者 QTcLD 增幅超过 60 msec; 研究中任何时间点均无受试者 QTcLD 值 >480 msec。

### 迟发性运动障碍

接受抗精神病药物治疗的患者可能出现迟发性运动障碍。这是一种潜在不可逆、不自主的运动障碍综合征。这一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。

随着患者治疗时间的延长和药物累积量增加, 发生迟发性运动障碍的风险和出现不可逆的可能性增加, 但是, 该综合征在相对短期的低剂量治疗后也有可能发生, 停药后也有可能发生。

如停止抗精神病药物治疗, 该综合征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。症状抑制对该综合征的长期影响未知。

考虑到这些因素, 处方本品时, 应尽最大可能减少迟发性运动障碍的发生。长期的抗精神病药物治疗一般应仅限以下患者: (1) 已知抗精神病药物治疗有效的慢性疾病患者, 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治疗时间。应定期评估是否需要继续进行治疗。

若在接受本品的患者中发现迟发性运动障碍的体征和症状, 应考虑停用药物。应考虑本品的长效性。某些患者虽然出现了此综合征, 但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/脑血管不良反应的风险。这些代谢变化包括高血糖、血脂异常和体重升高。虽然所有同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。

#### 高血糖和糖尿病

所有种类的非典型抗精神病药物均报告了高血糖和糖尿病, 某些严重病例甚至出现酮症酸中毒、高渗性昏迷或死亡。这些病例中的大部分是在上市后的临床使用和流行病学研究中而非在临床试验中观察到的。高血糖和糖尿病在接受本品治疗的试验受试者中已有报告。由于精神分裂症可能增加患者患糖尿病的风险, 而普通人群糖尿病发病率也不断增加, 所以对于使用非

典型抗精神病药物和血糖异常的关系，很难进行评估。由于这些混杂因素，无法完整地解释使用非典型抗精神病药物和高血糖相关不良事件的关系。但是，流行病学研究显示，接受非典型抗精神病药物治疗的患者发生高血糖相关不良反应的风险增加。

确诊糖尿病的患者开始服用非典型抗精神病药物后，应进行常规监测，以防止血糖控制恶化。存在患糖尿病风险（如肥胖和糖尿病家族史）的患者开始使用非典型抗精神病药物治疗后，应在治疗开始时和治疗过程中定期进行空腹血糖检测。任何使用非典型抗精神病药物治疗的患者均应当对以下高血糖的症状进行监测，包括烦渴、多尿、多食和无力。使用非典型抗精神病药物治疗期间的患者若出现高血糖的症状，应该进行空腹血糖测试。在某些病例中，当停用非典型抗精神病药物时，高血糖得以缓解，但有些患者尽管停用了可疑药物，仍需继续进行抗糖尿病治疗。

在精神分裂症患者中进行的本品长期维持研究的数据见表 8。

**表 8：在精神分裂症患者中进行的本品长期维持研究观察到的空腹血糖变化**

	开放期 (相对于开放期基线)	双盲期 (相对于双盲期基线)	
	棕榈帕利哌酮酯 <sup>a</sup>	安慰剂	本品
	较基线变化均值 (mg/dL)		
	n=397	n=120	n=138
血清葡萄糖较基线变化	1.2	-1.6	-1.2
	出现变化的患者比例		
	n=397	n=128	n=148
血清葡萄糖正常至偏高 (<100 mg/dL 至 ≥126 mg/dL)	2.3% (9/397)	2.3% (3/128)	4.1% (6/148)

<sup>a</sup> 在开放期，受试者接受棕榈酸帕利哌酮注射液（1 个月剂型）多次给药后，再接受本品单剂量给药（参见【临床试验】）。

### 血脂异常

在接受非典型抗精神病药物治疗的患者中观察到血脂的一些不良变化。

在精神分裂症患者中进行的本品长期维持研究的数据见表 9。

表 9: 在精神分裂症患者中进行的本品长期维持研究观察到的空腹血脂变化

	开放期 (相对于开放期基线)	双盲期 (相对于双盲期基线)	
	棕榈帕利哌酮酯 <sup>a</sup>	安慰剂	本品
	较基线变化均值 (mg/dL)		
胆固醇	n=400	n=120	n=138
较基线变化	0.5	-0.4	0.9
低密度脂蛋白 (LDL)	n=396	n=119	n=138
较基线变化	1.1	-0.4	1.1
高密度脂蛋白 (HDL)	n=397	n=119	n=138
较基线变化	-0.2	-0.5	-1.3
甘油三酯	n=400	n=120	n=138
较基线变化	0.1	-2.0	5.1
	出现变化的患者比例		
胆固醇正常至偏高 (<200 mg/dL 至≥240 mg/dL)	2.0% (8/400)	3.9% (5/128)	1.4% (2/148)
LDL 正常至偏高 (<100 mg/dL 至≥160 mg/dL)	0.3% (1/396)	0.8% (1/127)	0% (0/148)
HDL 正常至偏低 (≥40 mg/dL 至<40 mg/dL)	8.6% (34/397)	9.4% (12/127)	13.5% (20/148)
甘油三酯正常至偏高 (<150 mg/dL 至≥200 mg/dL)	4.5% (18/400)	1.6% (2/128)	8.1% (12/148)

<sup>a</sup> 在开放期, 受试者接受棕榈酸帕利哌酮注射液 (1 个月剂型) 多次给药后, 再接受本品单剂量给药 (参见【临床试验】)。

### 体重升高

在使用非典型抗精神病药物的受试者中观察到体重升高。建议对体重进行临床监测。

在精神分裂症患者中进行的本品长期维持研究观察到的体重变化均值和体重升高幅度≥体重 7% 的受试者比例见表 10。



**表 10: 在精神分裂症患者中进行的本品长期维持研究观察到的体重变化 (kg) 及体重升高 ≥7% 的受试者比例**

	开放期 (相对于开放期基线)	双盲期 (相对于双盲期基线)	
	棕榈帕利哌酮酯 <sup>a</sup>	安慰剂	本品
	n=466	n=142	n=157
体重 (kg) 较基线变化	1.42	-1.28	0.94
体重升高较基线≥7%	15.2%	0.7%	9.6%

<sup>a</sup> 在开放期, 受试者接受棕榈酸帕利哌酮注射液 (1 个月剂型) 多次给药后, 再接受本品单剂量给药 (参见【临床试验】)。

### 直立性低血压和晕厥

由于具有  $\alpha$ -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。在长期维持研究中, 开放期接受棕榈酸帕利哌酮注射液 (1 个月剂型) 治疗的受试者有 <1% (1/506) 报告晕厥; 双盲期两治疗组均无受试者报告晕厥。在长期维持研究中, 开放期接受棕榈酸帕利哌酮注射液 (1 个月剂型) 治疗的受试者有 <1% (1/506) 报告直立性低血压不良事件, 接受本品单剂量给药后的受试者有 <1% (1/379) 报告直立性低血压不良事件; 双盲期两治疗组均无受试者报告直立性低血压。

本品应当慎用于存在以下情况的患者: 已知患有心血管疾病 (如心脏衰竭、心肌梗死或缺血病史、传导异常)、患有脑血管疾病或可导致患者出现低血压的情况 (如脱水、低血容量和降压药物治疗)。对于容易出现低血压的受试者, 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, 报告了白细胞减少症和中性粒细胞减少症事件, 其与抗精神病药物 (包括本品) 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受试者先前白细胞计数 (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 减少或由药物引起的白细胞减少症/中性粒细胞减少症的患者, 治疗前几个月应经常进行全部血细胞计数 (CBC)。在不存在其他诱发因素的情况下, 一旦此类患者发生具有显著临床意义的白细胞计数减少, 则应考虑停用本品。

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。重度中性粒细胞减少症（中性粒细胞绝对计数 $<1000/\text{mm}^3$ ）患者应停用本品，在恢复前随访检测 WBC。

### 高催乳素血症

与其他多巴胺 D<sub>2</sub> 受体拮抗剂药物一样，帕利哌酮能够升高催乳素水平，而且该升高作用在长期治疗期间持续存在。帕利哌酮使催乳素水平升高的作用与利培酮相似，利培酮升高催乳素的水平比其他抗精神病药物更高。

无论病因如何，高催乳素血症均可抑制下丘脑分泌促性腺激素释放激素，从而导致垂体促性腺激素分泌的降低。因此，可能通过损害性腺类固醇合成进而抑制女性和男性受试者的生殖功能。接受可使催乳素水平升高的药物的患者报告了溢乳、闭经、男性乳房增大和阳痿。当长期的高催乳素血症伴有性腺机能减退症时，可能会导致女性和男性受试者的骨密度降低。

组织培养试验表明，在体外大约 1/3 的人类乳腺癌是催乳素依赖性的，考虑将这些药物用于既往检测出乳腺癌的患者时，催乳素是一个潜在的重要因素。在小鼠和大鼠中进行的利培酮致癌性研究中，观察到垂体、乳腺和胰岛细胞瘤（乳腺腺癌、垂体和胰腺腺癌）发生率增加（参见【药理毒理】）。迄今为止进行的临床研究和流行病学研究均未证实长期给予这类药物与人体肿瘤形成之间存在关系，但是现有的证据非常有限，目前难以得出结论。

在本品长期维持研究中，双盲期任何时间点均观察到催乳素较开放期基线升高超过参考范围（男性 $>13.13 \text{ ng/mL}$ ，女性 $>26.72 \text{ ng/mL}$ ），本品组出现此情况的男性比例超过安慰剂组（46% vs. 25%），本品组出现此情况的女性比例也超过安慰剂组（32% vs. 15%）。在双盲期，本品组有 1 例女性受试者（2.4%）发生了闭经不良反应，而安慰剂组的女性受试者未发生潜在的催乳素相关不良反应。两治疗组的男性受试者均未发生潜在的催乳素相关不良反应。

在双盲期之前（长期维持研究中为期 29 周的开放期），男性受试者（N=368）和女性受试者（N=122）的基线血清催乳素均值（SD）分别为 17.1（13.55）ng/mL 和 51.6（40.85）ng/mL。开放期结束时进行本品单剂量给药 12 周后，男性受试者（N=322）和女性受试者（N=107）的血清催乳素均值（SD）分别为 25.8（13.49）ng/mL 和 70.6（40.23）ng/mL。在开放期，27% 的女性受试者和 42% 的男性受试者出现催乳素较基线升高超过参考范围，发生潜在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（7.9% vs. 3.7%）。女性受试者中最常见的（ $\geq 3\%$ ）潜在的催乳素相关不良反应包括闭经（4.7%）和溢乳（3.1%）。在开放期，观察到的男性受试者中潜在的催乳素相关不良反应发生率未超过 3%。

### 认知和运动受损的可能性

接受本品治疗的受试者报告了嗜睡、镇静、头晕不良反应（参见【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，例如操作危险的机器或驾驶机动车辆，直至他们可以合理地确定帕利哌酮治疗不会对他们产生不良的影响。

### 惊厥发作

在长期维持研究中，没有惊厥发作或惊厥的报告。棕榈酸帕利哌酮注射液（1 个月剂型）的关键性临床研究包括 4 项在精神分裂症患者中进行的固定剂量、双盲、安慰剂对照研究。研

究中，接受棕榈酸帕利哌酮注射液（1 个月剂型）治疗的受试者有<1%（1/1293）发生惊厥不良事件，接受安慰剂治疗的受试者有<1%（1/510）发生癫痫大发作性抽搐不良事件。

与其他抗精神病药物一样，本品应当慎用于有惊厥发作病史或存在其他可能会降低惊厥发作阈值情况的患者。降低惊厥发作阈值的情况可能在年龄≥65 岁的患者中更为普遍。

### 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。本品和其他抗精神病药物应当慎用于存在吸入性肺炎患病风险的患者。

### 阴茎异常勃起

据报告，具有  $\alpha$ -肾上腺素能阻滞作用的药物能够诱导阴茎异常勃起。尽管本品临床试验中尚未报告阴茎异常勃起的病例，口服帕利哌酮在上市后监测中已有阴茎异常勃起的报告。重度阴茎异常勃起可能需要手术干预治疗。

### 对体温调节能力的干扰

抗精神病药物可以破坏身体降低体核温度的能力。建议会出现以下情况的患者慎用本品：剧烈运动、暴露于高热环境、同时接受具有抗胆碱能活性的合并用药或出现脱水，因为这些情况可能导致体核温度升高。

**请置于儿童不易拿到处。**

## 【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（参见临床注意事项）。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（参见数据）。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（参见临床注意事项）。已在成人受试者中发现，本品单剂量给药后的 18 个月时仍可在血浆中测得帕利哌酮（参见【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。监测新生儿的锥体外系症状和/或撤药症状，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出现好转；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。

## 哺乳

### 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）的母乳喂养婴儿中，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）（参见临床注意事项）。已在成人受试者中发现，本品单次给药后的 18 个月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（参见【药代动力学】）。考虑母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（参见【注意事项】）。

**【儿童用药】**

18 岁以下儿童及青少年患者用药的安全有效性尚未确立。

不建议儿童患者使用本品，因为与短效药品相比，其不良事件的潜在持续时间更长。在口服帕利哌酮的临床试验中，与成年人中进行的研究相比，肌张力障碍、运动机能亢进、震颤和帕金森症在青少年人群中的发生率明显更高。

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一致。其他报告的临床经验并未指出老年和年轻患者反应的不同。

已知本品可通过肾脏大量排泄，肾功能不全患者的清除率会降低（参见【药代动力学】），给予其的剂量应减少。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（参见【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**

由于棕榈帕利哌酮酯水解为帕利哌酮（参见【药代动力学】），在评估潜在药物间相互作用时应将口服帕利哌酮的研究结果考虑在内。另外，还应将本品的给药间隔时间（每 3 个月给药一次）以及较长的半衰期考虑在内（参见【用法用量】和【药代动力学】）。

**表 11：具有重要临床意义的与本品的药物相互作用**

合并药物名称或 药物类别	临床原理	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 <i>临床试验经验及上市后经验</i> ）。
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，可能会出现叠加效应（参见【注意事项】）。	监测低血压易患人群的直立位生命体征（参见【注意事项】）。
CYP3A4 和 P 糖蛋白的强效诱导剂（例如，卡马西平、利福平或圣约翰草）	帕利哌酮与 CYP3A4 和 P 糖蛋白强效诱导剂合用可能会降低帕利哌酮的暴露水平（参见【药代动力学】）。	若可能，在 3 个月的给药间隔期内避免将 CYP3A4 和/或 P 糖蛋白诱导剂与本品合并使用。如果需要使用强效诱导剂，应考虑使用帕利哌酮缓释片对患者病情进行控制（参见【用法用量】）。
左旋多巴及其他多巴胺激动剂	帕利哌酮会拮抗左旋多巴及其他多巴胺激动剂的作用。	在临床适宜的情况下，监测和控制患者

巴胺激动剂	胺激动剂的作用。	病情。
-------	----------	-----

### 与本品的相互作用无重要临床意义的药物

根据口服帕利哌酮的药代动力学研究，与丙戊酸钠合并用药时无需调整本品剂量（参见【药代动力学】）。而且，与本品合并用药时，也无需调整丙戊酸钠剂量（参见【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。

帕利哌酮预期不会与经细胞色素 P450 同工酶代谢的药物之间发生具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，上述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；不太可能与上述同工酶的抑制剂或诱导剂发生相互作用（参见【药代动力学】）。

## 【药物过量】

### 人类用药经验

棕榈帕利哌酮酯注射液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，因此患者造成的用药过量的可能性较低。

帕利哌酮用药过量的经验有限，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已知的药理学效应增强所导致的结果，即昏昏欲睡和镇静、心动过速和低血压以及 QT 间期延长。一例口服帕利哌酮过量的患者曾报告尖端扭转性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用药过量章节。

### 用药过量控制

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用药过量控制中均会应用的一般措施。考虑是否有可能发生多种药物过量。确保气道通畅、氧气充足、通气良好。监测心律和生命体征。采用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本品的长效释放特征以及帕利哌酮较长的表观半衰期。

## 【临床试验】

### 预防复发/随机撤药研究

在一项在符合 DSM-IV-TR 精神分裂症诊断标准的成年受试者中进行的旨在评估至复发时间的长期、双盲、安慰剂对照、随机撤药试验中评估既往接受了至少 4 个月棕榈酸帕利哌酮注射液（1 个月剂型）充分治疗的精神分裂症患者接受本品治疗所获得的疗效。

表现急性症状（如既往接受过口服抗精神病药物治疗）或在临床上稳定（如接受过长效注射类抗精神病药物）的患者可进入研究。既往接受过口服抗精神病药物的所有患者采用棕榈酸帕利哌酮注射液（1个月剂型）初始给药方案（三角肌注射 150 mg 和 100 mg，两次注射相隔 1 周），既往接受长效注射类抗精神病药物给药的患者则在其下一次计划注射时用棕榈酸帕利哌酮注射液（1个月剂型）代替原有治疗。需特别指出：

- 对于已接受过棕榈酸帕利哌酮注射液（1个月剂型）治疗的入选受试者，其给药方案保持不变。正在接受棕榈酸帕利哌酮注射液（1个月剂型）25 mg 剂量给药的患者无资格入选研究。
- 接受利培酮长效注射剂 25 mg、37.5 mg 或 50 mg 剂量治疗的入选患者被分别转入三角肌注射棕榈酸帕利哌酮注射液（1个月剂型）50 mg、75 mg 或 100 mg 剂量组。
- 接受任何其他长效注射类抗精神病药物给药的入选患者被转入三角肌注射棕榈酸帕利哌酮注射液（1个月剂型）150 mg 剂量组。

该研究包括以下 3 个治疗阶段：

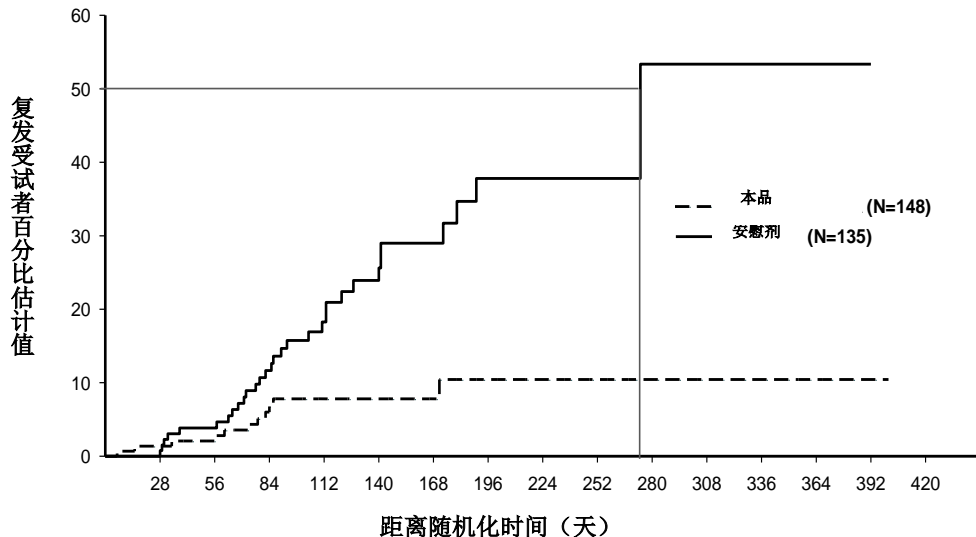
- 为期 17 周的棕榈酸帕利哌酮注射液（1个月剂型）剂量可变开放期（即为期 29 周的开放维持期的第一部分）。该研究阶段共入组 506 例患者。根据患者个人的症状缓解情况、耐受性以及既往用药史来确定其棕榈酸帕利哌酮注射液（1个月剂型）给药方案。需特别指出，第 5 周和第 9 周注射的剂量可以调整，注射部位可以是三角肌或臀肌。第 13 周剂量必须与第 9 周剂量相同。在该阶段结束时患者只有处于临床稳定状态才能在第 17 周访视时接受本品给药。临床稳定是指第 17 周的 PANSS 总分 < 70。PANSS 量表共有 30 个评分项，对精神分裂症阳性症状（7 项），精神分裂症阴性症状（7 项）和一般精神病理学（16 项）进行评估，每项评分级别均为 1（无）到 7（极重），PANSS 总分范围为 30-210。
- 为期 12 周的本品开放性治疗期（即为期 29 周的开放维持期的第二部分）。共有 379 例患者接受了本品单剂量给药，剂量为其接受的棕榈酸帕利哌酮注射液（1个月剂型）末次给药剂量的 3.5 倍。患者在进入下一阶段（双盲期）前需保持临床稳定。临床稳定是指 PANSS 总分 < 70，且 7 项特定 PANSS 评分项评分 ≤ 4。
- 时程可变双盲治疗期。该阶段中，305 例处于稳定状态的患者按照 1:1 的比例接受随机化分组，继续接受本品或安慰剂治疗，直至复发、提前退出或研究结束。患者经随机分组接受其在开放期所接受的相同剂量的本品给药（如 175 mg、263 mg、350 mg 或 525 mg）或接受安慰剂给药，给药频率为每 12 周一次。接受各剂量水平给药的患者进入双盲期的人数（%）分别为 6（4%；175 mg 组）、15（9%；263 mg 组）、78（49%；350 mg 组）和 61（38%；525 mg 组）。

主要疗效变量为至首次复发时间。复发的预设定义为以下一种或多种情况发生：因精神类疾病住院、PANSS 总分在连续两次评估中上升 25%（如基线评分 > 40）或上升 10 分（如基线评分 ≤ 40）、故意自我损伤、暴力行为、自杀/杀人意念，或 PANSS 特定评分项在连续两次评估中 ≥ 5（如基线最大值 ≤ 3）或 ≥ 6（如基线最大值为 4）。

预先计划的期中分析显示，相比接受安慰剂给药的受试者，接受本品治疗的受试者至复发时间更长，比较具有显著统计学意义，而且由于显示出疗效，研究提前终止。根据观察，两个治疗组最常见的复发原因为 PANSS 总分增加，其次为因精神类疾病住院。

安慰剂组 23% 的患者和本品组 7.4% 的患者发生了复发。相比接受安慰剂治疗的患者，随机分组至本品组的患者至复发时间更长，比较具有显著统计学意义。图 1 为根据治疗组分类的至复发时间 Kaplan-Meier 曲线。

对人群亚组的审查并未显示出各性别、年龄或人种亚组间具有临床意义的反应差异。



<sup>a</sup> 安慰剂组的中位至复发时间为 274 天。由于本品组复发受试者的百分数太低 (7.4%)，不可估计该组的中位至复发时间。

图 1: 复发<sup>a</sup>患者随时间累积比例的 Kaplan-Meier 曲线——期中分析

## 非劣效性研究

非劣效性研究中，1429 例急性症状受试者（基线 PANSS 总分均值：85.7）入组了开放期，接受为期 17 周的棕榈酸帕利哌酮注射液（1 个月剂型）治疗。剂量可在第 5 周和第 9 周注射时调整（即 50 mg、75 mg、100 mg 或 150 mg），注射部位可为三角肌或臀肌。第 14 周和第 17 周时，满足随机化标准的受试者中，1016 例受试者以 1:1 比例随机进入为期 48 周的双盲期，持续接受每月注射的棕榈酸帕利哌酮注射液（1 个月剂型），或转换至本品治疗，剂量为第 9 周和第 13 周时棕榈酸帕利哌酮注射液（1 个月剂型）的 3.5 倍。为保持盲态，受试者每 3 个月接受 1 次本品给药，其余月份接受安慰剂药物注射。

该研究的主要疗效终点为，基于 Kaplan-Meier 48 周累积生存率估值，在为期 48 周的双盲期终点时仍未复发的受试者比例 [本品组：91.2%，棕榈酸帕利哌酮注射液（1 个月剂型）组：90.0%]。双盲期间，本品组和棕榈酸帕利哌酮注射液（1 个月剂型）组的平均（SD）暴露时间分别为 295（88）天和 287（96）天。由于两治疗组发生复发的受试者比例较低，两组的中位至复发时间均无法估计。两治疗组的疗效差异（95% CI）为 1.2%（-2.7%，5.1%），满足了预先设定的非劣效性标准（界值为 -15%）。因此，本品非劣效于棕榈酸帕利哌酮注射液（1 个月剂型）。开放性稳定期间，基于个人和社会功能量表（PSP）观察到的功能改善，在双盲期间两治疗组均得以维持。

中国亚组的分析结果与研究总体结果一致。



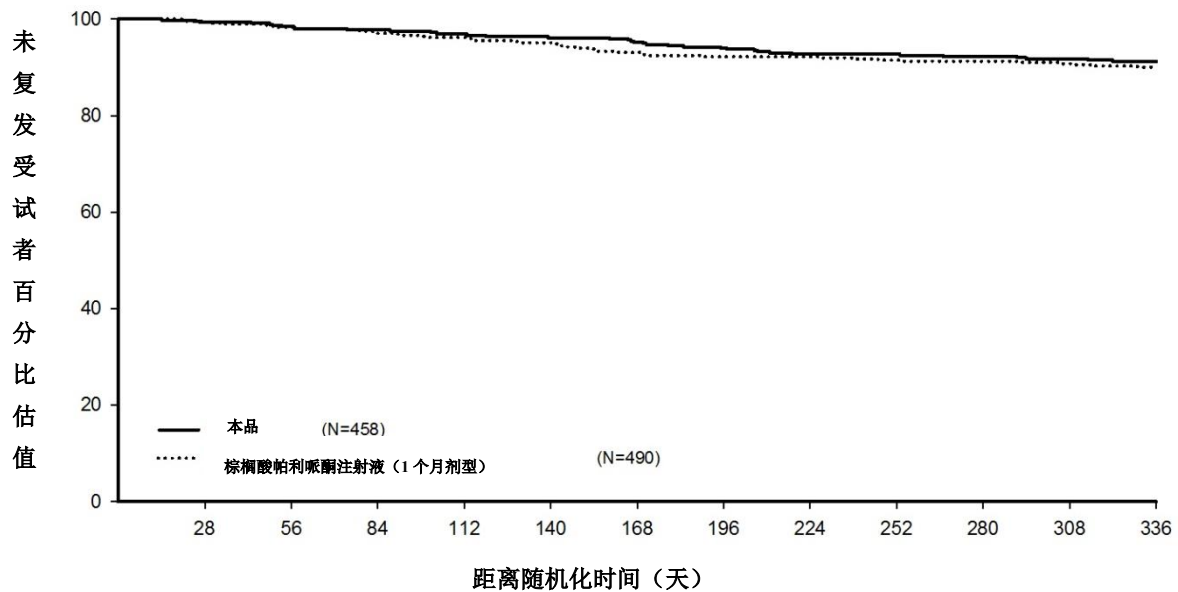


图2：本品较棕榈酸帕利哌酮注射液（1个月剂型）至复发时间Kaplan-Meier图

## 【药理毒理】

### 药理作用

棕榈酸帕利哌酮酯可水解为帕利哌酮。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

尚未进行本品（3 个月剂型）的遗传毒性试验。

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

尚未进行本品（3个月剂型）的生殖毒性试验。

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）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肉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，该剂量是本品（3个月剂型）MRHD（525 mg，以帕利哌酮计）的 3 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

尚未进行本品（3个月剂型）的致癌性试验。

在大鼠中进行了棕榈酸帕利哌酮注射液（1个月剂型）肌肉注射给药的致癌性试验。雌性大鼠在剂量为 16、47、94 mg/kg/月时可见乳腺腺癌的发生率增加，按 mg/m<sup>2</sup> 计，上述剂量分别相当于本品（3个月剂型）MRHD（525 mg，以帕利哌酮计）时的 0.2、0.6、1 倍，未确定无影响剂量。雄性大鼠在剂量为本品（3个月剂型）MRHD 的 0.6 和 1 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酯的致癌性试验。

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，对这些肿瘤的无影响剂量小于或等于利培酮的 MRHD（以 mg/m<sup>2</sup> 计）。在其他抗精神病药的啮齿类动物长期给药后发现乳腺、脑垂体和内分泌胰腺肿瘤的发生率增加，被认为是多巴胺 D<sub>2</sub> 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

尚未进行本品（3 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 mg/kg/天，该剂量时帕利哌酮血药浓度（AUC）与青少年给药剂量 12 mg/天的 AUC 相似。在最高给药剂量 2.5 mg/kg/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 mg/kg/天，观察到骨长度和骨密度降低，无影响剂量为 0.31 mg/kg/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 mg/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

小型猪肌肉内注射本品（3 个月剂型）剂量高达 525 mg（以帕利哌酮计，相当于 MRHD），评估注射部位毒性，与 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】

### 吸收和分布

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。药物释放最早开始于第 1 天，可持续 18 个月。

单剂量肌肉注射本品后，帕利哌酮的血浆浓度逐渐升高至最大值，中位 T<sub>max</sub> 为 30-33 天。与在臀肌部位注射相比，在三角肌部位肌肉注射本品（剂量为 175-525 mg）后 C<sub>max</sub> 平均升高 11-12%。由于本品的缓释特征以及给药方案，药物可在 3 个月内维持治疗浓度。175-525 mg 本品

给药后，帕利哌酮的总暴露量和峰暴露量随着剂量成比例升高。本品臀肌部位给药后的平均稳态峰谷比为 1.6，三角肌部位给药后的平均稳态峰谷比为 1.7。本品给药后，帕利哌酮的表观分布容积为 1960 L。

外消旋帕利哌酮的血浆蛋白结合率是 74%。

本品给药后，帕利哌酮的(+)和(-)对映体会相互转化，(+)对于(-)的 AUC 比例约为 1.7-1.8。

### 代谢和消除

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 1 周后，59% 的剂量以原型从尿液中排出，表明帕利哌酮未在肝脏中进行广泛代谢。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，所占剂量的比例无一超过 10%：脱烷基化作用、羟基化作用，脱氢作用和苯异恶唑分裂。尽管体外研究提示 CYP2D6 和 CYP3A4 参与了帕利哌酮的代谢，但是尚无体内证据表明这些同工酶在帕利哌酮的代谢中起着重要的作用。群体药代动力学分析表明，CYP2D6 底物的强代谢者与弱代谢者在口服帕利哌酮给药后帕利哌酮的表观清除率没有明显差异。

本品给药（剂量范围：175-525 mg）后，帕利哌酮的中位表观半衰期为 84-95 天（三角肌部位注射）和 118-139 天（臀肌部位注射）。525 mg 本品停药后的 18 个月内残留在血液循环中的帕利哌酮浓度估计为平均稳态浓度的 3%（三角肌部位注射）或 7%（臀肌部位注射）。

### 本品与其他帕利哌酮剂型的对比

本品的帕利哌酮给药间隔为 3 个月，棕榈酸帕利哌酮注射液（1 个月剂型）的给药频率则是每月一次。本品的给药剂量是相应棕榈酸帕利哌酮注射液（1 个月剂型）的 3.5 倍，帕利哌酮的暴露量与棕榈酸帕利哌酮注射液（1 个月剂型）每月一次对应给药剂量以及帕利哌酮缓释片每日一次对应给药剂量所获得的帕利哌酮暴露量相似。本品的暴露量范围在帕利哌酮缓释片已获批剂量强度下的暴露量范围之内。

本品给药后帕利哌酮药代动力学的个体间变异与帕利哌酮缓释片的变异相似。由于 3 种剂型的中位药代动力学特征不同，直接比较其药代动力学参数时应保持谨慎。

### 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。

其他药物对本品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  $C_{\text{max}}$  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  $C_{\text{max}}$  和 AUC 均值出现下降（参见【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。

其他药物对本品药代动力学的影响

本品倍数变化和 90% CI

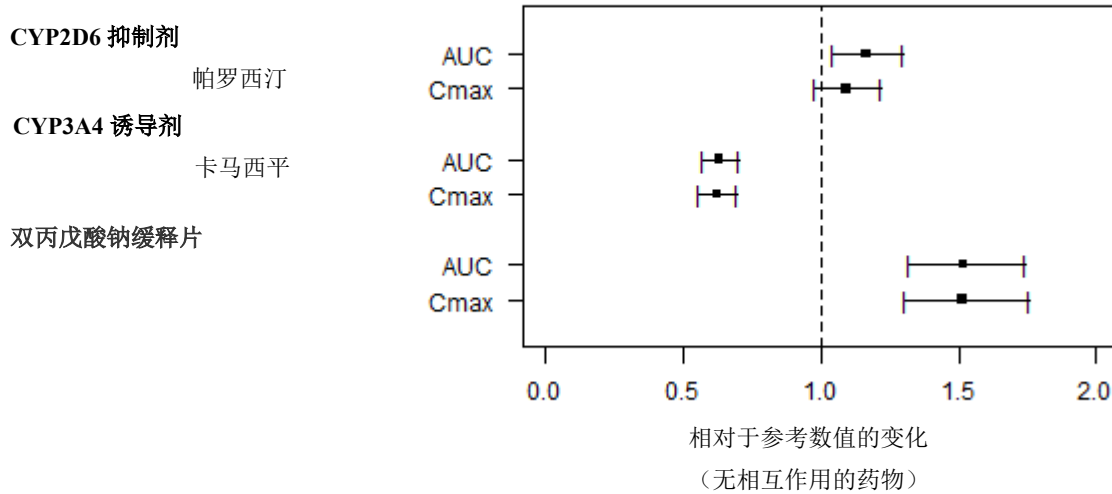


图 3: 其他药物对本品药代动力学的影响

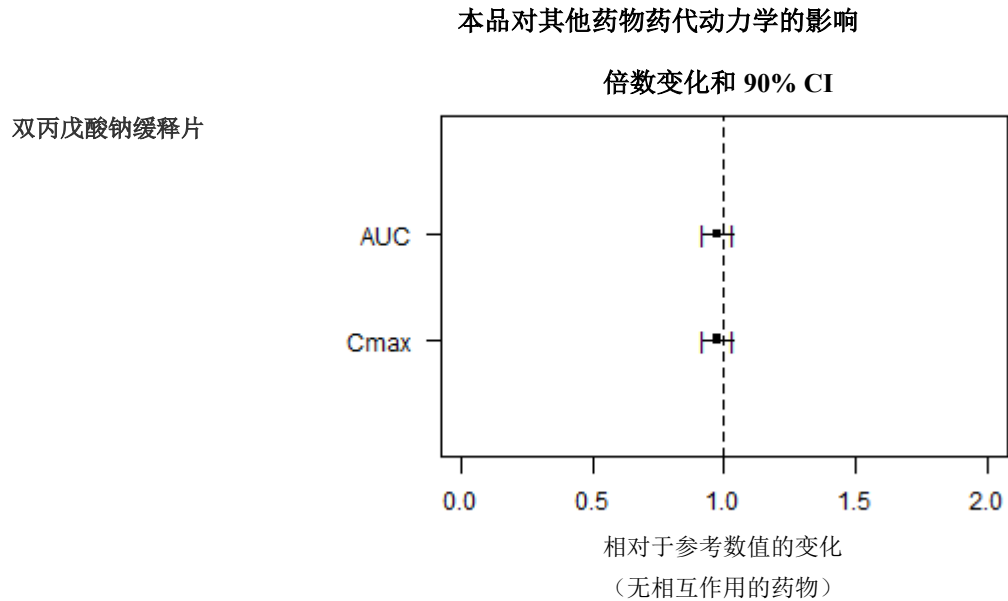
体外研究表明, CYP2D6 和 CYP3A4 可能参与了帕利哌酮的代谢; 但无体内研究证据表明, 上述酶的抑制剂对帕利哌酮的代谢产生重大影响; 其仅参与了机体总清除的一小部分。体外研究显示, 帕利哌酮是 P 糖蛋白 (P-gp) 的一种底物 (参见【药物相互作用】)。

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。

本品对其他药物暴露量的影响总结于图 4。

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



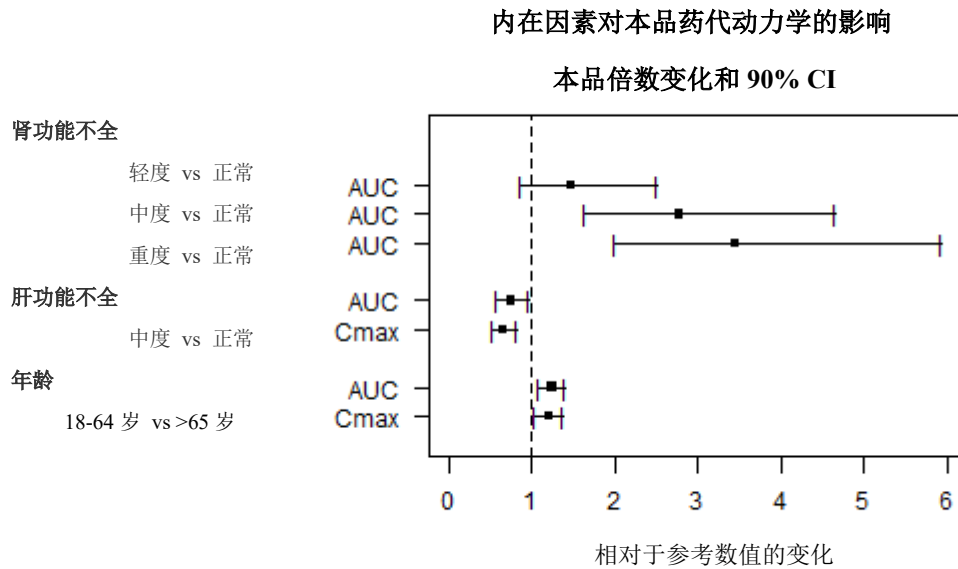
**图 4：** 本品对其他药物药代动力学的影响。

### 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（肾功能不全、肝功能不全和老年人）中帕利哌酮的暴露量总结于图 5（参见【用法用量】和【老年用药】）。

中度肝功能不全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。尚未在重度肝功能不全的患者中对帕利哌酮展开研究（参见【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（参见【用法用量】和【老年用药】）。



**图 5：** 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

1 支/盒

#### 【有效期】

24 个月

#### 【执行标准】

进口药品注册标准 JX20210011。

### 【批准文号】

按帕利哌酮 (C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>) 计 0.875ml: 175mg: 国药准字 HJ20180020

按帕利哌酮 (C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>) 计 1.315ml: 263mg: 国药准字 HJ20180022

按帕利哌酮 (C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>) 计 1.75ml: 350mg: 国药准字 HJ20180021

按帕利哌酮 (C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>) 计 2.625ml: 525mg: 国药准字 HJ20180023

### 【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, 比利时

### 国内联系方式

名称: 西安杨森制药有限公司

地址: 陕西省西安市高新区草堂科技产业基地草堂四路 19 号

邮政编码: 710304

电话号码: 400 888 9988

传真号码: (029) 8257 6616

网址: <http://www.xian-janssen.com.cn>

### 【使用说明】



每3个月给药一次



充分振摇注射器至少15秒

仅用于肌肉注射。不应通过任何其他途径给药。



## 重要事项

---

本品必须由专业医护人员进行注射，且应一次性完成。**不应**分多次进行。

本品仅用于肌肉注射。缓慢注入肌肉深处，同时注意避免注入血管。

使用前请阅读完整版说明书。

### 用量

本品应**每 3 个月**给药一次。

### 准备

撕去注射器标签，放入患者病历中。

摇晃本品所需的时间比棕榈酸帕利哌酮注射液（1 个月剂型）更长，力度也更大。**注射前 5 分钟内，应充分振摇注射器至少 15 秒**，注射器针尖朝上（见步骤 2）。

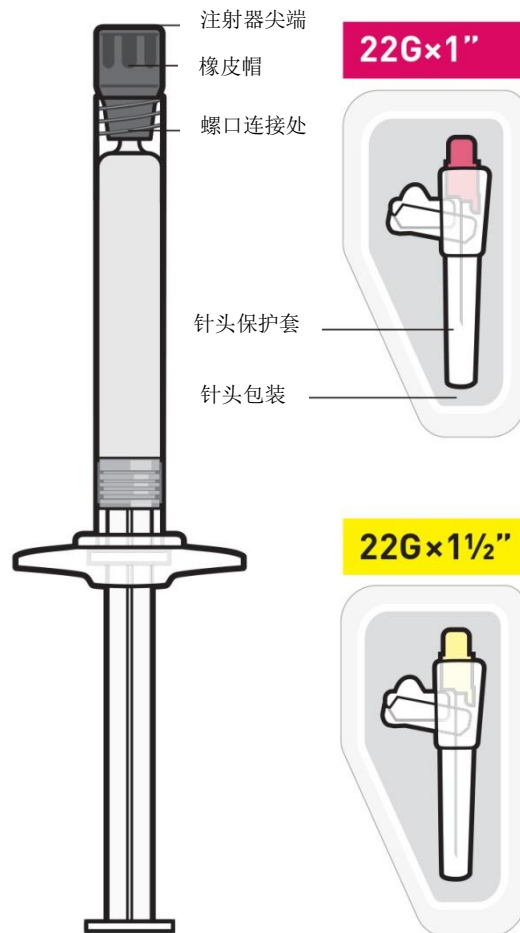
### 薄壁安全针的选择

薄壁安全针为本品专用。因此，**必须使用本品包装盒中提供的薄壁针**进行注射。

包装盒内物品

预填充式  
注射器

薄壁  
安全针

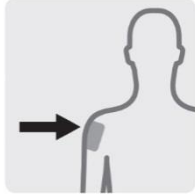


1

## 选择注射针

注射针的选择取决于注射部位和患者的体重。

如果为三角肌注射



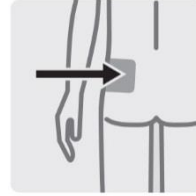
如果患者体重：  
不足 90 kg  
粉色方块

**22G × 1"**

90 kg 或 90 kg 以上  
黄色方块

**22G × 1½"**

如果为臀肌注射



如果患者体重：  
不足 90 kg  
黄色方块

**22G × 1½"**

90 kg 或 90 kg 以上  
黄色方块

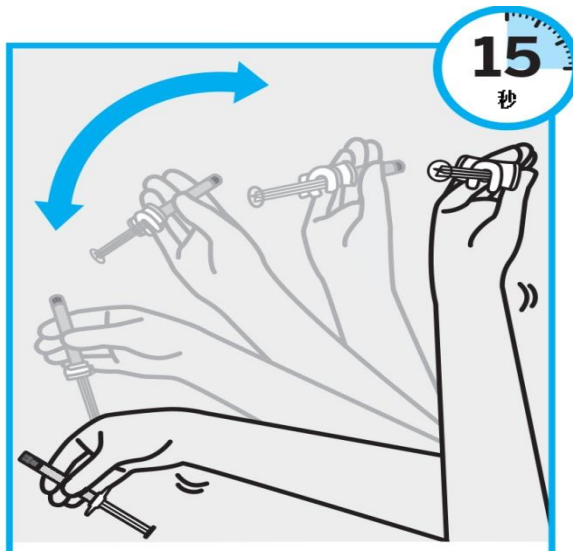
**22G × 1½"**



未使用的针头应立即丢入经批准使用的锐利物品收集盒。不得留作后续使用。

2

## 准备注射



The illustration shows a hand holding a syringe and shaking it. A blue curved arrow indicates the direction of the shaking motion. A circular timer icon in the top right corner of the illustration shows the number '15' and the Chinese character '秒' (seconds), indicating a 15-second duration. The background of the illustration is light gray.

**充分振摇注射器至少 15 秒**

手腕放松，充分振摇注射器至少 15 秒，针尖朝上，以确保注射混悬液均匀。

**注：** 摇晃本品所需的时间比棕榈酸帕利哌酮注射液（1 个月剂型）更长，力度也更大。

**!** 注射器摇晃结束后立即进入下一步骤。如果超过 5 分钟 仍未注射，则应再次充分振摇注射器至少 15 秒，针尖朝上，以重新确保注射混悬液均匀。

## 检查混悬液

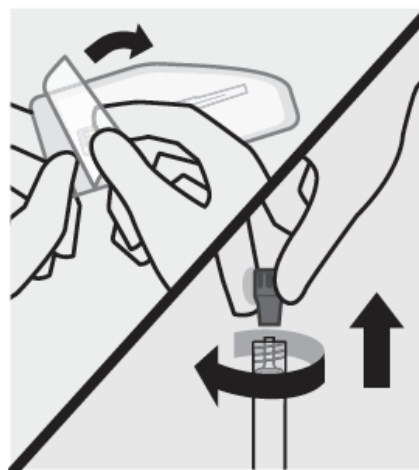


摇晃注射器至少 15 秒后，通过观察窗检查注射液。

混悬液应颜色均匀，且色泽为乳白色。

如有小气泡出现，也视为正常情况。

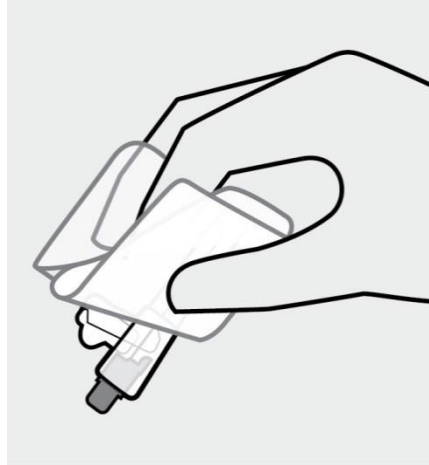
## 打开针头包装，取掉橡皮帽



首先，将封皮向后撕开一半，打开针头包装。置于干净物体表面。

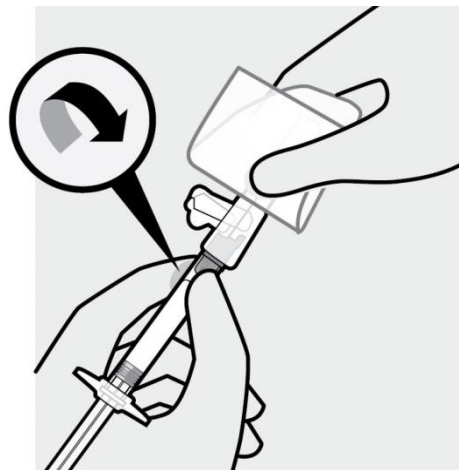
然后，将注射器朝上，拧动并拉出橡皮帽。

### 抓住针头包装



将封皮和塑料盒向后折起。然后，如图所示，从包装外紧紧抓住针头保护套。

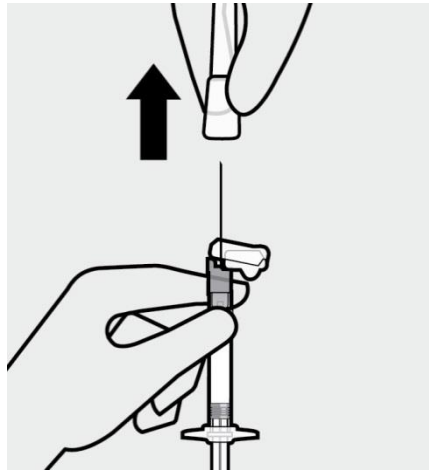
### 安装针头



用另一只手握住注射器螺口连接处，按顺时针方向缓慢转动，使其与安全针头连接。

注射器与针头未牢固连接前，**不得**取下针头包装。

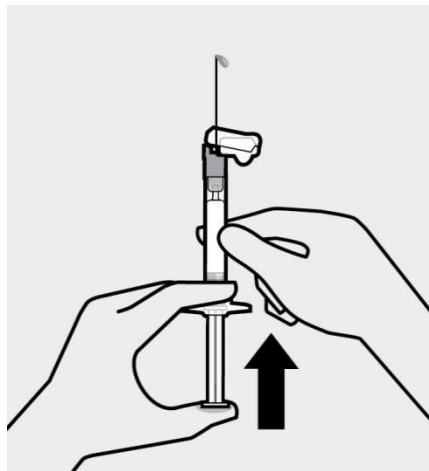
### 取下针头保护套



垂直拉下针头保护套。

不得扭转保护套，因为这可能会使针头与注射器的连接松动。

### 消除气泡



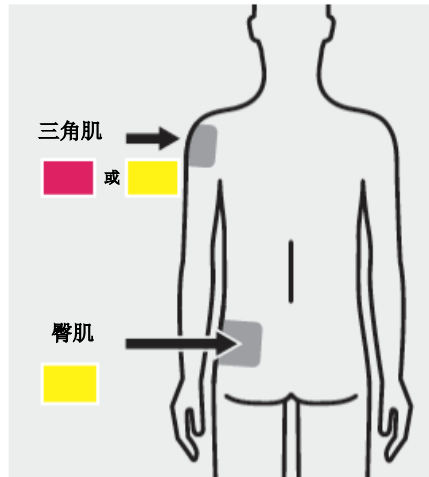
将注射器朝上，轻轻敲打，使所有气泡上升至顶部。

向上缓慢推动活塞杆排除空气，直至有一滴液体从针尖溢出。

### 3

## 注射

### 注射给药



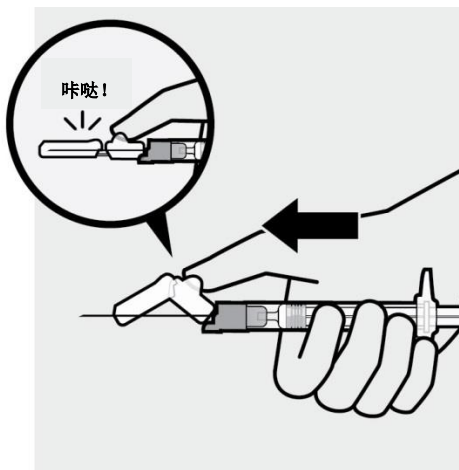
采用肌内注射，将注射器内所载全部药物缓慢注入三角肌或臀肌深处。

不应通过任何其他途径给药。

### 4

## 注射后

### 封闭针头



注射完成后，用大拇指或找一平面将针头封闭入安全装置中。听到“咔哒”声，则表明针头已封闭。



## 正确处置方法



注射器和未使用的针头应丢入经批准使用的锐利物品收集盒。



薄壁安全针头为本品专用。未使用的针头应丢弃，不得留作后续使用。

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