

核准日期: 2024 年 06 月 18 日

棕榈帕利哌酮酯注射液 (6M) 说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

警示语

- 痴呆相关精神病的老年患者的死亡率增加

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【注意事项】)。

【药品名称】

通用名称: 棕榈帕利哌酮酯注射液 (6M)

英文名称: Paliperidone Palmitate Injection (6M)

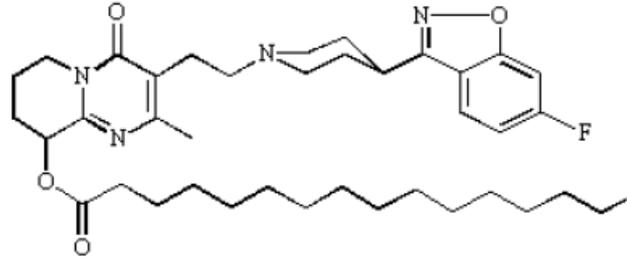
汉语拼音: Zonglǔ Palipaitongzhi Zhushuye (6M)

【成份】

本品活性成份为棕榈帕利哌酮酯。

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-α]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】

用于接受过棕榈帕利哌酮酯注射液（3M）至少 3 个月充分治疗的成人精神分裂症患者。

【规格】

按帕利哌酮（ $C_{23}H_{27}FN_4O_3$ ）计（1）3.5ml: 700mg（2）5ml: 1000mg

【用法用量】

给药说明

本品仅可通过臀部肌肉注射给药；须由专业医护人员注射给药，每 6 个月给药一次。请勿通过任何其他途径给药。

给药前应检查本品是否存在微粒或变色。请勿与其他药物混合或稀释。振摇后应均匀、粘稠且呈乳白色。不得使用棕榈酸帕利哌酮注射液（PP1M）或棕榈帕利哌酮酯注射液（3M）（PP3M）的针头或市售的其他针头，以降低阻塞风险。应避免因疏忽注射到血管内。给药时应一次性注射完毕；不得分次注射。应将药物缓慢注射至臀肌外上部深处。后续注射应在两侧臀肌之间交替进行。

制备和给药说明参见使用说明。

注射不完全

适当振摇可降低注射不完全的可能性。储存纸板箱时水平放置可提高该高浓度产品重悬的能力。

按照完整的说明（参见使用说明）进行制备和给药，以避免注射不完全。

如果出现给药剂量不完全的情况，不得再次注射注射器内的剩余剂量，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帕利哌酮补充给药，直至进行计划中的下一次本品给药。有关口服帕利哌酮产品的推荐剂量，请参阅相应的说明书。

推荐剂量

本品的推荐初始剂量基于之前棕榈帕利哌酮酯注射液（3M）的剂量确定（见表1）。在计划进行下一次棕榈帕利哌酮酯注射液（3M）给药时启用本品，可在前后2周内给药。

表1. 棕榈帕利哌酮酯注射液（3M）充分治疗后的成年患者的本品启用剂量

棕榈帕利哌酮酯注射液（3M） 末次给药剂量*	本品的启用剂量
350 mg	700 mg
525 mg	1000 mg

* 未研究由175 mg或263 mg剂量的棕榈帕利哌酮酯注射液（3M）治疗方案转换而来的情况。

如有需要，可根据患者个体的应答和/或耐受情况，每6个月进行一次剂量调整，剂量范围为700 mg-1000 mg。由于本品的长效性，患者对调整后剂量的反应情况可能在数月之内并不明显（参见【临床药理】）。

漏用

应避免漏用本品，如有必要，患者可在计划的6个月一次的给药时间点的前2周或后3周内接受注射。

如果漏用本品则应重启棕榈酸帕利哌酮注射液的给药治疗，在患者分别接受棕榈酸帕利哌酮注射液至少4个月、接受棕榈帕利哌酮酯注射液(3M)至少3个月的充分治疗后，再恢复本品治疗，详情见表2，表3或表4。

末次注射后漏用本品的时间为6个月零3周至8个月（不含8个月）

如果距本品末次给药的时间已超过6个月零3周，但少于8个月（不含8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. 漏用本品时间为6个月零3周至8个月（不含8个月）的重启给药方案

本品末次给药剂量	棕榈酸帕利哌酮注射液	棕榈帕利哌酮酯注射液（3M）	本品给药

	三角肌注射	三角肌或臀肌注射			三角肌或臀肌注射	臀肌注射
	第1天	第1天后的1个月	第1天后的2个月	第1天后的3个月	最后一针棕榈酸帕利哌酮注射液给药后的1个月	棕榈帕利哌酮酯注射液 (3M) 给药后的3个月
700 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	350mg	700 mg
1000 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	525mg	1000 mg

末次注射后漏用本品的时间为8个月至11个月 (含11个月)

如果距本品末次给药的时间为8个月至11个月 (含11个月), 则不得进行下一次本品给药。应按照表3所示, 采取重启给药方案:

表3. 漏用本品时间为8个月至11个月 (含11个月) 的重启给药方案

本品末次给药剂量	棕榈酸帕利哌酮注射液					棕榈帕利哌酮酯注射液 (3M)	本品给药
	三角肌注射		三角肌或臀肌注射			三角肌或臀肌注射	臀肌注射
	第1天	第8天	第8天后的1个月	第8天后的2个月	第8天后的3个月	最后一针棕榈酸帕利哌酮注射液给药后的1个月	棕榈帕利哌酮酯注射液 (3M) 给药后的3个月
700 mg	100 mg	100mg	100 mg	100 mg	100 mg	350mg	700 mg
1000 mg	100 mg	100 mg	150 mg	150 mg	150 mg	525mg	1000 mg

末次注射后漏用本品的时间超过11个月

如果距本品末次给药的时间已超过11个月, 则不得进行下一次本品给药。应按照表4所示, 采取重启给药方案:

表4. 漏用本品时间超过11个月的重启给药方案

本品末次给药剂量	棕榈酸帕利哌酮注射液					棕榈帕利哌酮酯注射液 (3M)	本品给药
	三角肌注射		三角肌或臀肌注射			三角肌或臀肌注射	臀肌注射
	第1天	第8天	第8天后的1个月	第8天后的2个月	第8天后的3个月	最后一针棕榈酸帕利哌酮注射液给药后的1个月	棕榈帕利哌酮酯注射液 (3M) 给药后的3个月
700 mg	150 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	350 mg	700 mg
1000 mg	150 mg	100 mg	150 mg	150 mg	150 mg	525 mg	1000 mg

从本品转换至其他抗精神病药品

如果停用本品，必须考虑其缓释特征。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（EPS）的药物。

当从本品转换至棕榈酸帕利哌酮注射液时，应如下表 5 所示在下次计划本品给药时注射棕榈酸帕利哌酮注射液。随后按照棕榈酸帕利哌酮注射液说明书接受治疗，每月给药一次。

表5：患者从本品转换至棕榈酸帕利哌酮注射液的给药剂量

本品末次给药剂量	6 个月后棕榈酸帕利哌酮注射液启用剂量
700 mg	100 mg
1000 mg	150 mg

当患者从本品转换至棕榈酸帕利哌酮酯注射液（3M）时，应如下表 6 所示在下次计划本品给药时注射棕榈酸帕利哌酮酯注射液（3M）。随后按照棕榈酸帕利哌酮酯注射液（3M）说明书接受治疗，每三个月给药一次。

表6：患者从本品转换至棕榈酸帕利哌酮酯注射液（3M）的给药剂量

本品末次给药剂量	6 个月后棕榈酸帕利哌酮酯注射液（3M）启用剂量
700 mg	350 mg
1000 mg	525 mg

当患者从本品转换至每日一次口服帕利哌酮缓释片，应在本品末次给药 6 个月后开始帕利哌酮缓释片每日一次给药治疗，并按照下表 7 所述进行帕利哌酮缓释片持续治疗。根据以下不同剂量的转换方案，既往稳定接受本品的患者可获得与帕利哌酮缓释片相似的帕利哌酮暴露量：

表7：患者从本品转换至帕利哌酮缓释片的给药剂量*

若本品末次给药剂量为	本品末次给药后时间（月）		
	6 个月至 9 个月	9（不含）至 12 个月	超过 12 个月
	帕利哌酮缓释片日剂量		
700 mg	3 mg	6 mg	9 mg
1000 mg	6 mg	9 mg	12 mg

*帕利哌酮缓释片每日一次给药剂量应根据患者个人情况而定，考虑因素包括换药原因、对既往帕利哌酮治疗的疗效情况、精神病性症状的严重程度和/或出现副作用的倾向。

肾功能不全患者

不建议本品用于轻度、中度或重度肾功能不全（肌酐清除率 < 90 mL/min）患者，因为可用规格的本品不能进行必要的剂量调整（参见【临床药理】）。

肝功能不全患者

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【临床药理】）。

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中风等脑血管不良反应（参见【注意事项】）
- 神经抑制剂恶性综合征（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

本节中描述的数据来自一项关于本品与棕榈帕利哌酮酯注射液（3M）对照的随机双盲非劣效性研究。在双盲期，478例患者随机接受2个周期的本品注射，持续12个月。在双盲期内，本品组的平均（SD）暴露持续时间为329.8（86.97）天，棕榈帕利哌酮酯注射液（3M）组为336.4（80.89）天。

双盲、活性对照临床试验中的不良反应*常见不良反应:*

最常见的不良反应（本品双盲期发生率至少为 5%）为上呼吸道感染、注射部位各种反应、体重增加、头痛和帕金森综合征。

因不良事件终止治疗:

在本品临床试验的双盲期，本品组 1.3% 的受试者和棕榈帕利哌酮酯注射液（3M）组 0.4% 的受试者因不良反应而停药。

本品治疗患者中发生率≥2%的不良反应:

表 8 列出了本品临床试验中报告的不良反应。

表8. 随机双盲活性对照试验中接受本品治疗的精神分裂症患者在双盲期发生率≥2%的不良反应

系统器官分类	双盲	
	棕榈帕利哌酮酯注射液（3M）（N=224） %	本品（N=478） %
不良反应		
胃肠道系统疾病		
腹泻*	1	2
全身性疾病及给药部位各种反应		
注射部位反应*	5	11
感染及侵染类疾病		
上呼吸道感染	13	12
尿路感染	1	3
代谢及营养类疾病		
体重增加	8	9
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病		
背痛*	1	3
骨骼肌肉疼痛*	1	3
各类神经系统疾病		
静坐不能*	4	4
头痛	5	7
锥体外系症状*	5	7
精神病类		
精神病*	3	3
焦虑	0	3
失眠*	2	3

* 下列术语为合并术语:

腹泻包括: 腹泻、感染性腹泻。

注射部位反应包括：注射部位反应、注射部位不适、注射部位红斑、注射部位出血、注射部位硬结、注射部位结节、注射部位水肿、注射部位痛、注射部位肿胀。

体重增加包括：体重增加、体质指数升高、肥胖、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、病毒性咽炎、病毒性上呼吸道感染。

背痛包括：背痛、颈痛、脊柱疼痛。

骨骼肌肉疼痛包括：骨骼肌肉疼痛、胸部肌肉骨骼疼痛、肌痛、肢体疼痛。

静坐不能包括：静坐不能、不宁腿综合征、躁动。

锥体外系症状包括：脸痉挛、运动徐缓、流涎、运动障碍、肌张力障碍、运动机能减退、肌肉骨骼强直、肌肉强直、肌痉挛、动眼神经危象、帕金森综合征、帕金森氏静止性震颤、面部表情减少、迟发性运动障碍。

失眠包括：失眠、入睡困难、中间易醒型失眠。

精神病包括：急性精神病、妄想、关系妄想、幻觉（听觉）、精神病性障碍、精神病性症状和精神分裂症。

人口统计学差异

本品的临床试验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。

锥体外系症状（EPS）

随机、双盲、活性对照研究的数据提供了 EPS 相关信息。采用了几种方法测量 EPS：（1）Simpson-Angus 评定量表总体评分用于对帕金森综合征进行总体评估，（2）Barnes 静坐不能评定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）用抗胆碱能药物治疗 EPS 的使用情况（表 9），（5）EPS 自发报告的发生率（表 10）。

表9. 根据评定量表中的发生率和双盲期抗胆碱能药物使用情况评估锥体外系症状（EPS）

	棕榈帕利哌酮酯注射液 (3M) (N=224)	本品 (N=478)
	%	%
抗胆碱能药物的使用情况 ^(a)	13	15
帕金森综合征 ^(b)	6	7
静坐不能 ^(c)	3	3
运动障碍 ^(d)	1	1

^(a) 双盲期内抗EPS药物的使用情况。

^(b) Simpson-Angus量表总分（定义为项目评分总和除以项目数）>0.3的受试者的百分比。

^(c) Barnes静坐不能评定量表总体临床评分≥2分的受试者的百分比。

^(d) 异常不自主运动量表前7项中任意1项评分≥3分或前7项中任意2项及以上评分≥2分的受试者的百分比。

注：以DB安全性分析集中每个治疗组的受试者例数为分母计算百分比。

表10. 按监管活动医学词典首选术语分类的锥体外系症状（EPS）相关事件

双盲期

EPS组	棕榈帕利哌酮酯注射液 (3M) (N=224) %	本品 (N=478) %
发生EPS相关不良事件的受试者总体百分比	9	10
帕金森综合征	4	5
运动机能亢进症	4	4
震颤	0	<1
运动障碍	1	2
肌张力障碍	1	1

帕金森综合征组包括：运动徐缓、流涎、运动机能减退、肌肉强直、肌肉骨骼强直、帕金森综合征、帕金森氏静止性震颤、面部表情减少

运动机能亢进症组包括：静坐不能、躁动、不宁腿综合征

运动障碍组包括：运动障碍、肌肉抽搐、迟发性运动障碍

肌张力障碍组包括：睑痉挛、肌张力障碍、肌痉挛、动眼神经危象

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紧缩感、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，但高效价或高剂量第一代抗精神病药物给药时，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。

双盲期间本品组 13% 受试者和棕榈帕利哌酮酯注射液（3M）组 9% 受试者观察到硬结、发红和肿胀。在双盲期，与棕榈帕利哌酮酯注射液（3M）组相比，本品组经研究者评估的触痛发生率更高（19% vs. 31%）。本品在双盲期基线及第 6 个月时给药，而其他注射时间则使用安慰剂。

受试者评定注射部位痛。

开放期终点时，受试者在 0-100 量表上评价注射疼痛的平均评分约为 16，双盲期终点时两组均约为 5。

本品临床试验评估中观察到的其他不良反应

在本品的随机双盲活性对照研究中发现了以下其他不良反应。以下列表不包括符合以下条件的反应：1) 前文表格或标签其他位置已列出的不良反应；2) 极低的可能性为药物引发；3) 过于笼统以致无法提供信息；4) 被认为没有显著临床意义的不良反应。

血液及淋巴系统疾病： 贫血

心脏器官疾病： 心动过缓、心动过速

耳及迷路类疾病：眩晕

胃肠系统疾病：便秘、恶心、呕吐

全身性疾病及给药部位各种反应：疲乏

肝胆系统疾病：转氨酶升高

感染及侵染类疾病：膀胱炎、呼吸道感染、扁桃体炎

代谢及营养类疾病：食欲减退、食欲增加、体重降低

精神病类：抑郁

生殖系统及乳腺疾病：乳房疼痛、月经不调

皮肤及皮下组织类疾病：皮疹

血管与淋巴管类疾病：高血压

棕榈酸帕利哌酮注射液和棕榈酸帕利哌酮酯注射液（3M）在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临床试验中报告的其他地方未列出的不良反应列表：

心脏器官疾病：I度房室传导阻滞、束支阻滞、心悸、体位性心动过速综合征

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、胸部不适

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：高胰岛素血症

各种肌肉骨骼及结缔组织疾病：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、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、湿疹、瘙痒、全身性瘙痒、荨麻疹

血管类疾病：低血压、直立性低血压

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、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、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：缺血

上市后经验

帕利哌酮经批准后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】

1. 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）。

2. 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、奥氮平与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、棕榈酸帕利哌酮酯注射液（3M）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）。

3. 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。

4. 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（ $C_{max\ ss}=113\text{ ng/mL}$ ）约为接受最大推荐剂量（1000 mg）的本品臀肌给药后暴露量（平均 $C_{max\ md}=89.3\text{ ng/mL}$ ）的 1.3 倍。在这项研究中，受试者接受 4 mg 速释口服

帕利哌酮给药后 ($C_{\max ss}=35 \text{ ng/mL}$)，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)。

在针对棕榈酸帕利哌酮注射液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。

在精神分裂症患者中进行的本品的随机、双盲、活性对照研究中，双盲期间在本品治疗组的 2 例受试者 (0.4%) 和棕榈酸帕利哌酮酯注射液 (3M) 治疗组的 2 例受试者 (0.9%) 中观察到 QTcLD 超过 60 msec。无受试者在研究任何时间点的 QTcLD 值 >480 msec。

5. 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。尚不清楚各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及其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已知对抗精神病药物有反应的慢性疾病患者。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应答的最小剂量和最短治疗持续时间。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。

6. 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的随机、双盲、活性对照研究数据见表 11。

表 11. 在精神分裂症患者中进行的本品的随机、双盲、活性对照研究中观察到的空腹血糖变化

	棕榈帕利哌酮酯注射液 (3M)	本品
患者总例数 ^a	N=195	N=423
从正常至偏高	3%	4%
从糖耐量受损至偏高	4%	5%
从正常/糖耐量受损至偏高	7%	9%
从<126 mg/dL至≥140 mg/dL	4%	5%
从<126 mg/dL至≥200 mg/dL	0	1%
从<126 mg/dL至≥300 mg/dL	0	<1%

^(a) 有配对空腹血糖数据（基线和任何基线后评估）的受试者例数。

使用换算系数时（1 mg/dL=0.05551 mmol/L），ADA规定限度如下：

正常：<100 mg/dL（<5.6mmol/L）

受损：≥100 mg/dL（≥5.6mmol/L）至<126 mg/dL（<7.0mmol/L）

偏高：≥126 mg/dL（≥7.0mmol/L）

126 mg/dL=7.0 mmol/L； 140 mg/dL=7.8 mmol/L； 200 mg/dL=11.1 mmol/L； 300 mg/dL=16.7mmol/L

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的随机、双盲、活性对照研究的血脂参数变化见表 12。

表12. 在精神分裂症患者中进行本品的随机、活性对照研究中于双盲期观察到的空腹血脂变化

	棕榈帕利哌酮酯注射液 (3M)	本品
	N=194	N=423
空腹胆固醇（mg/dL）		
从<200 mg/dL至≥240 mg/dL	2 (1%)	3 (0.7%)
空腹HDL胆固醇（mg/dL）		
从≥40 mg/dL至<40 mg/dL	28 (14%)	55 (13%)
空腹LDL胆固醇（mg/dL）		
从<100 mg/dL至≥160 mg/dL	1 (0.5%)	2 (0.5%)
空腹甘油三酯（mg/dL）		
从<150 mg/dL至≥200 mg/dL	22 (11%)	22 (5%)

各项空腹参数的分母均为双盲期间有基线（DB）记录和任何基线后（DB）记录的受试者例数。

体重变化

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。在本品的随机、活性对照临床研究中观察到的双盲期间总体平均体重变化与棕榈帕利哌酮酯注射液（3M）相似。

7. 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。

本品所有规格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。

8. 跌倒

使用抗精神病药物（包括棕榈帕利哌酮酯）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。

9. 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。

10. 高催乳素血症

与其他多巴胺D₂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。

在开放期和双盲期，男性受试者的中位催乳素水平保持相对稳定，而女性受试者的中位催乳素水平增加。在双盲期间，本品和棕榈帕利哌酮酯注射液（3M）组的给药后中位催乳素水平持续升高，分别在第6个月和第12个月（双盲期结束）恢复至基线水平。

在双盲期间，本品和棕榈帕利哌酮酯注射液（3M）组中催乳素水平较维持期基线变化超出参考范围（男性 >13.13 ng/mL，女性 >26.72 ng/mL）的男性和女性受试者比例均相似，分别为35% vs. 36%和29% vs. 30%。本品组中14例女性受试者（2.9%）和4例男性受试者（0.8%）出现可能与催乳素相关的不良反应；棕榈帕利哌酮酯注射液（3M）组中6例女性受试者（2.7%）和1例男性受试者（0.4%）出现可能与催乳素相关的不良反应。

11. 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和镇静的反应（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。

12. 惊厥发作

在本品的双盲活性对照试验和棕榈酸帕利哌酮注射液（3M）的长期维持试验中，均无惊厥发作或惊厥报告。棕榈酸帕利哌酮注射液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。

13. 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。

14. 阴茎异常勃起

本品临床试验中报告了 1 起（0.2%）阴茎异常勃起。上市后监测期间口服帕利哌酮时报告过阴茎异常勃起。具有 α -肾上腺素能阻滞作用的药物已报告能够诱导阴茎异常勃起。重度阴茎异常勃起可能需要外科干涉。

15. 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。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

1. 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。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，棕榈帕利哌酮酯注射液（3M）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【临床药理】），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

妊娠晚期最后三个月期间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。在妊娠头三个月内暴露于利培酮（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。

2. 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, 棕榈帕利哌酮酯注射液 (3M) 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【临床药理】)。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)。

3. 育龄女性和男性

不孕

女性

根据帕利哌酮的药理作用 (D₂ 受体拮抗剂), 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、震颤和帕金森综合征在青少年人群中的发生率明显更高。

【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排泄, 肾功能不全患者的清除率会降低 (参见【临床药理】)。由于老年患者更有可能出现肾功能下降, 本品不推荐用于轻度、中度或重度肾功能不全的老年患者 (参见【用法用量】)。

【药物相互作用】

1. 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【临床药理】），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6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【临床药理】）。

表 13: 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【临床试验】和【不良反应】）。
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【临床药理】）。	若可能，在6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，监测和控制患者病情。

2. 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【临床药理】）。而且，与本品合并用药时，也无需调整丙戊酸钠剂量（参见【临床药理】）。

锂剂与本品之间不太可能发生临床药理学相互作用。

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【临床药理】）。

3. 本品与利培酮或口服帕利哌酮合并用药

由于帕利哌酮是利培酮的主要活性代谢物，长期合并使用本品与利培酮或口服帕利哌酮时应保持谨慎。涉及本品与其他抗精神病药合并用药的安全性数据有限。

4. 本品与精神兴奋药合并用药

精神兴奋药（如哌甲酯）与帕利哌酮联合使用时，如改变其中的一种或两种药物，可能导致锥体外系症状的出现。

【药物滥用和药物依赖】

管制药物

本品含帕利哌酮，不是管制药物。

滥用

尚未系统性地研究帕利哌酮在动物或人体中的滥用可能。

依赖性

尚未系统性地研究帕利哌酮在动物或人体中的潜在的耐受性或潜在的躯体依赖性。

【药物过量】

人体用药经验

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。

【临床药理】

药代动力学

下文列出的本品的药代动力学仅基于臀肌给药。

本品在 6 个月内不断递送帕利哌酮。700 mg 和 1000 mg 剂量的本品产生的帕利哌酮总暴露量范围在对应剂量棕榈酸帕利哌酮注射液（100 mg 和 150 mg）或对应剂量棕榈帕利哌酮酯注射液(3M)（350 mg 和 525 mg）或对应剂量帕利哌酮缓释片（每天给药一次）的暴露量范围内。然而，本品给药间隔结束时的平均谷浓度（ C_{trough} ）比相应剂量的棕榈帕利哌酮酯注射液(3M)

低约 20%-25%。本品的平均峰浓度 (C_{max}) 高于相应剂量的棕榈帕利哌酮酯注射液(3M) (1.4 至 1.5 倍)。

本品的帕利哌酮 PK 参数 AUC_{0-6m} 和 C_{max} 的受试者间变异性范围分别为 42%-48% 和 56%-103%。由于不同帕利哌酮产品的药代动力学特征不同, 因此直接比较药代动力学特性时应保持谨慎。

吸收

由于水溶性极低, 本品在肌内注射后溶出缓慢, 最终水解为帕利哌酮并被吸收进入体循环。药物释放最早开始于第 1 天, 预计持续 18 个月以上。

本品以 700 mg 或 1000 mg 剂量臀肌注射后, 帕利哌酮的血浆浓度升高, 达到最大浓度的中位 T_{max} 为 29-32 天。由于本品的缓释特征以及给药方案, 药物可在 6 个月内维持浓度。本品给药后, 700 mg 和 1000 mg 剂量水平之间帕利哌酮的总暴露量和剂量归一化暴露量相当。700 mg 和 1000 mg 剂量的本品臀肌给药后的中位稳态峰: 谷比分别为 3.1 和 3.0。

分布

本品给药后, 帕利哌酮的表观分布容积为 1,960 L。

外消旋帕利哌酮的血浆蛋白结合率为 74%。

消除

代谢

在一项口服速释 ^{14}C -帕利哌酮研究中, 单次口服 1 mg 的速释 ^{14}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。

排泄

700 mg 或 1000 mg 的本品单次给药后, 帕利哌酮的中位表观半衰期分别为 148 天和 159 天。1000 mg 的本品给药停止 18 个月后, 体循环中剩余的帕利哌酮浓度估计为平均稳态水平的 18%。

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 1。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 1)。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 (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。

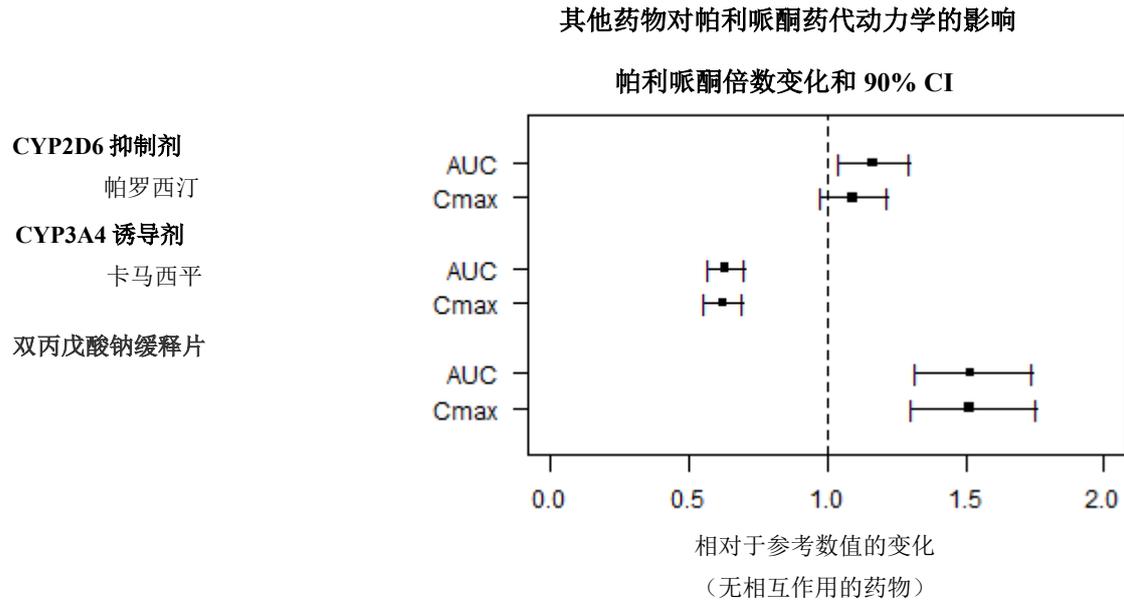


图 1: 其他药物对帕利哌酮药代动力学的影响

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】)。

帕利哌酮缓释片 12 mg 单次口服与双丙戊酸钠缓释片 (每日 1 次、每次服用 500 mg 的片剂 2 片) 合用导致帕利哌酮的 C_{max} 和 AUC 增加约 50%。由于未观察到对全身清除率的明显影响，因此预计双丙戊酸钠缓释片与本品之间不会发生有临床意义的相互作用。尚未研究与本品的这一相互作用。

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。

帕利哌酮对其他药物暴露量的影响总结于图 2。

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_{max} 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】)。

帕利哌酮对其他药物药代动力学的影响

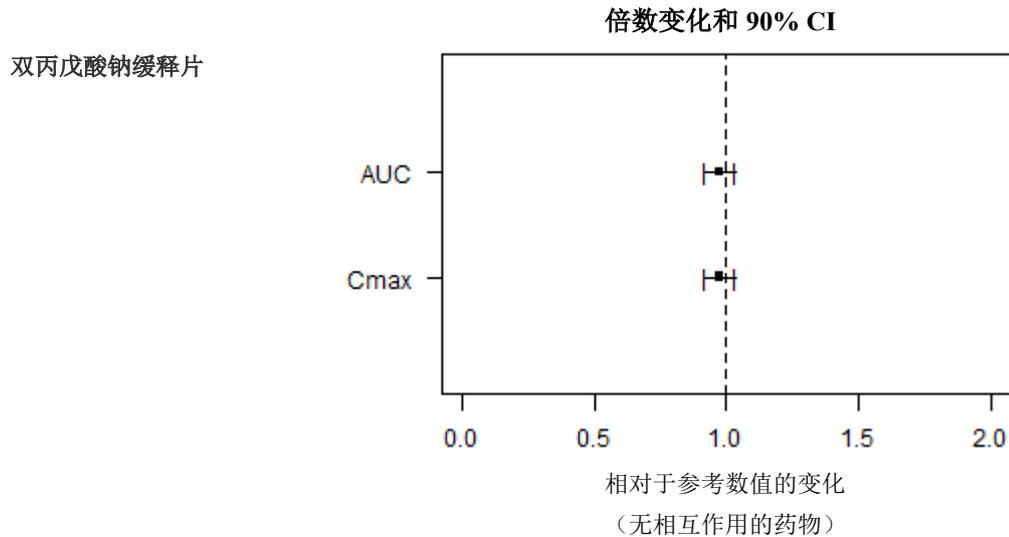


图 2: 帕利哌酮对其他药物药代动力学的影响。

特殊人群研究

尚未在特殊人群中进行本品的专门药代动力学研究。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 3（参见【用法用量】和【老年用药】）。

肾功能不全患者

未在肾功能不全患者中开展对本品的系统研究。在不同程度肾功能的受试者中研究了 3 mg 帕利哌酮缓释片单次口服之后帕利哌酮的暴露情况。帕利哌酮的消除随着肌酐清除率的降低而减少。与健康受试者相比，在轻度肾功能不全（CrCl=50 至≤80 mL/min）受试者中，帕利哌酮的总清除率平均降低了 32%，在中度肾功能不全（CrCl=30 至≤50 mL/min）受试者中，平均降低 64%，在重度肾功能不全（CrCl=10 至<30 mL/min）受试者中，平均降低 71%，相当于暴露量（AUC_{inf}）分别平均增加 1.5、2.6 和 4.8 倍。

肝功能不全患者

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】）。

老年患者

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。这可能与年龄相关的肌酐清除率降低有关（参见【用法用量】和【老年用药】）。

内在因素对帕利哌酮药代动力学的影响

帕利哌酮倍数变化和 90% CI

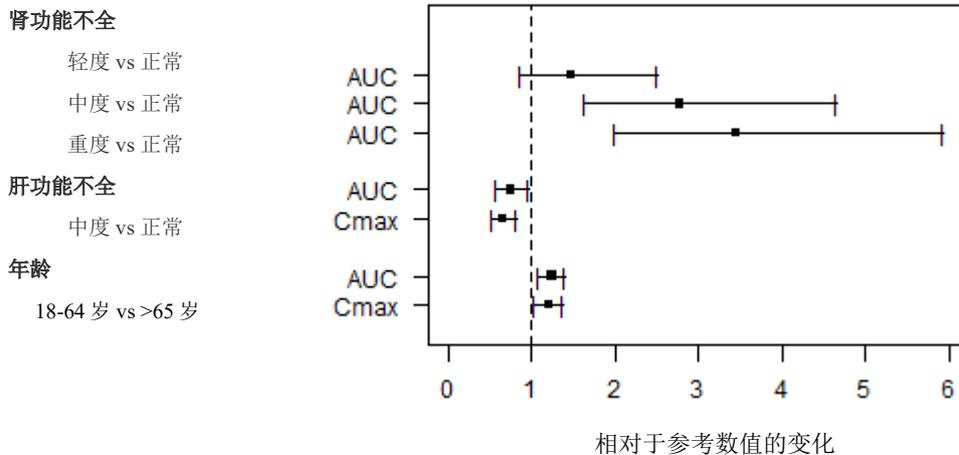


图 3: 内在因素对帕利哌酮药代动力学的影响

吸烟者

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。

男性和女性患者

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。

肥胖患者

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。

遗传药理学

尽管体外研究结果显示，帕利哌酮经 CYP2D6 和 CYP3A4 代谢，但体内研究结果并未发现这些细胞色素 P450 同工酶在帕利哌酮的代谢中起到关键作用。群体药动学分析显示未在 CYP2D6 的强代谢和弱代谢受试者中观察到帕利哌酮口服后表观清除率存在差异。

【临床试验】

在一项随机、双盲、活性对照、干预性、平行组、多中心、非劣效性研究中评价了本品治疗既往稳定接受棕榈酸帕利哌酮注射液治疗至少4个月或棕榈帕利哌酮酯注射液（3M）治疗至少3个月注射周期的精神分裂症患者的疗效，该研究旨在评价根据DSM-5诊断为精神分裂症的成人患者的至复发时间。

如果患者既往接受过100 mg或150 mg剂量的棕榈酸帕利哌酮注射液、350 mg或525 mg剂量的棕榈帕利哌酮酯注射液（3M）、50 mg剂量的注射用利培酮或任何口服抗精神病药物（有更换原因，例如，疗效、安全性、耐受性或对长效注射药物的偏好）治疗，且PANSS总分<70分，则可以进入研究。

确定对棕榈酸帕利哌酮注射液（剂量为100 mg或150 mg）或棕榈帕利哌酮酯注射液(3M)（剂量为350 mg或525 mg）的耐受性和临床稳定性（定义为双盲期前2次评估的PANSS总评分<70分）后，患者按2:1的比例随机接受本品（478例患者）或棕榈帕利哌酮酯注射液(3M)（224例患者）。

主要疗效变量为双盲期内至首次复发时间。主要疗效分析是基于Kaplan-Meier法估计的本品和棕榈帕利哌酮酯注射液(3M)之间12个月内保持无复发的受试者百分比的差异。复发的预设定义为以下一种或多种情况发生：因精神病类疾病住院、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）。

本品和棕榈帕利哌酮酯注射液（3M）治疗组分别有7.5%和4.9%的患者发生复发事件，Kaplan-Meier估计差异（本品-棕榈帕利哌酮酯注射液(3M)）为2.9%（95% CI: -1.1至6.8）。95% CI的上限（6.8%）小于预先规定的非劣效性界值10%。研究证明本品不劣于棕榈帕利哌酮酯注射液（3M）。图4给出了各治疗组的至复发时间的Kaplan-Meier曲线。

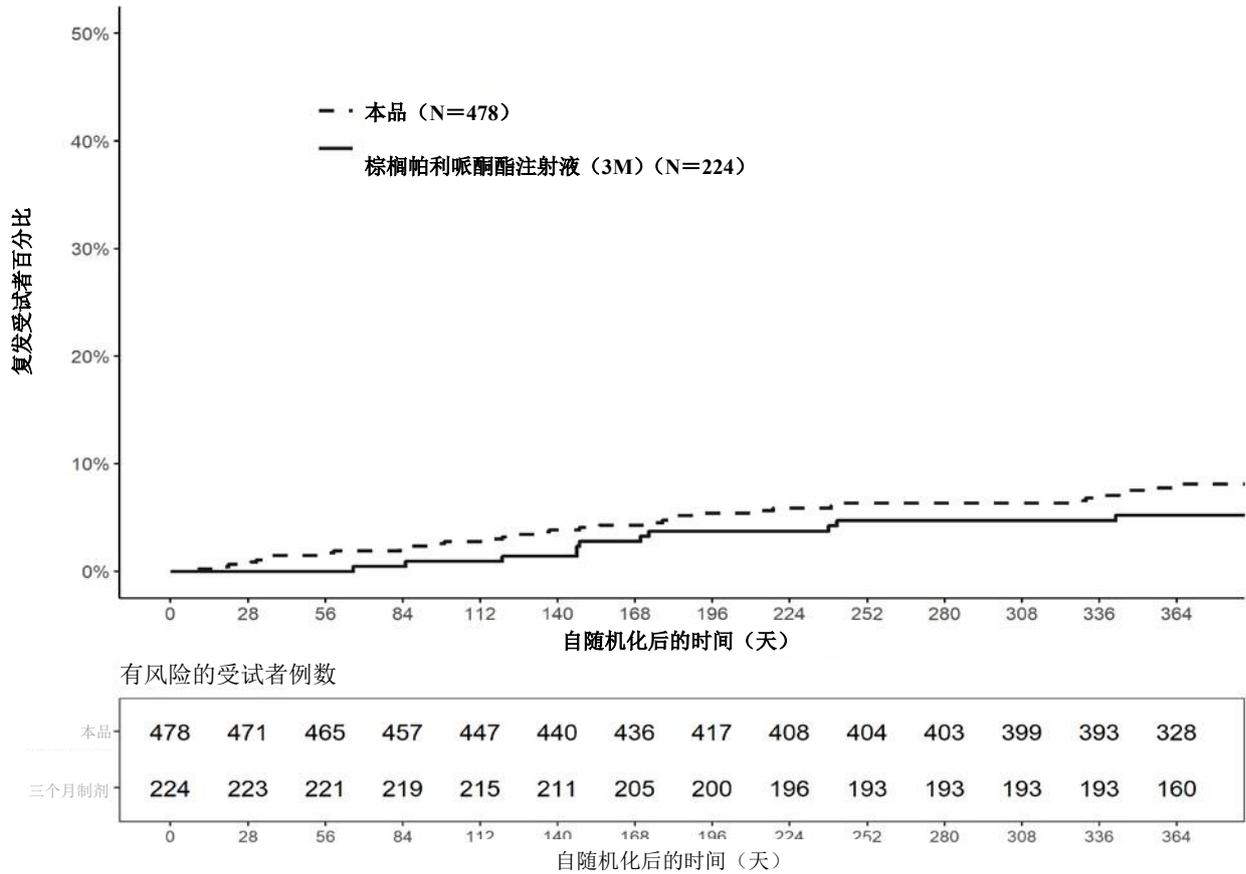


图4: 复发患者随时间累积比例的Kaplan-Meier曲线

对人口亚群进行的评价表明, 不同性别、年龄或种族的反应性不存在有临床意义的差异。

【药理毒理】

药理作用

棕榈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 (D₂) 受体和 5-羟色胺 2 (5-HT_{2A}) 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 D₂ 受体拮抗剂和 5-HT_{2A} 受体拮抗剂, 对 D₂ 受体、5-HT_{2A} 受体的结合亲和力 (K_i 值) 分别为 1.6~2.8 nM、0.8~1.2 nM。帕利哌酮也具有 α₁ 和 α₂ 肾上腺素受体和 H₁ 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 β₁ 和 β₂ 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

尚未进行棕榈帕利哌酮酯注射液（6M）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达 2.5 mg/kg/天 [以 mg/m² 计，为帕利哌酮口服最大推荐剂量（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/m² 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/m² 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内注射棕榈酸帕利哌酮注射液，剂量达 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 MRHD（150 mg，以帕利哌酮计）的 10 倍（以 mg/m² 计）。

妊娠大鼠和兔在器官形成期经口给予帕利哌酮，剂量达帕利哌酮口服 MRHD（12 mg/天）的 8 倍（以 mg/m² 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/m² 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达 MRHD 10 mg/天的 9.6 倍（以 mg/m² 计）时未见致畸性。妊娠大鼠给予利培酮 MRHD（以 mg/m² 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/m² 计）时出现幼鼠死亡，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

尚未进行棕榈帕利哌酮酯注射液（6M）的致癌性试验。

在大鼠中进行了棕榈酸帕利哌酮注射液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/m² 计，上述剂量分别相当于棕榈帕利哌酮酯注射液（150 mg，以帕利哌酮计）MRHD 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帕利哌酮酯注射液 MRHD 的 2 和 4 倍（以 mg/m^2 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 $\text{mg}/\text{kg}/\text{天}$ ，以 mg/m^2 计，上述剂量在小鼠和大鼠中分别是利培酮 MRHD（10 $\text{mg}/\text{天}$ ）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^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、脑垂体和内分泌胰腺肿瘤的发生率增加，被认为是多巴胺 D_2 受体长期拮抗和高催乳素血症所致。在啮齿类动物中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

尚未进行棕榈帕利哌酮酯注射液（6M）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

小型猪肌肉内注射棕榈帕利哌酮酯注射液（6M）剂量达 2115 mg （以棕榈酸帕利哌酮计，略高于 MRHD），评估注射部位毒性，与棕榈酸帕利哌酮注射液相比，注射部位炎症反应更重及进展更快，未研究上述发现的可逆性。

【贮藏】

30°C 以下常温保存。请勿冷冻保存。

请置于儿童不能接触处。

以水平位进行运输和储存。正确方向参见产品纸板箱上的箭头。

【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】

药品注册标准：JX20240060

【批准文号】

按帕利哌酮（ $C_{23}H_{27}FN_4O_3$ ）计 3.5ml：700mg：国药准字 HJ20245004

按帕利哌酮（ $C_{23}H_{27}FN_4O_3$ ）计 5ml：1000mg：国药准字 HJ20245003

【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

【境内联系人】

名称：西安杨森制药有限公司

注册地址：陕西省西安市高新区草堂科技产业基地草堂四路 19 号，陕西省西安市高新区
高新五路 4 号汇诚国际 17F

邮政编码：710304

电话和传真号码：400 888 9988；（029）8257 6616

网址：<http://www.xian-janssen.com.cn>

使用说明



制备

每6个月给药一次

使注射器针头帽朝上，快速振摇注射器至少15秒，短暂休息，然后再次振摇注射器15秒。

仅用于臀肌注射。

相比于棕榈酸帕利哌酮注射液（如，善思达®），本品需要的振摇时间更长，振摇力度更大。

本品必须由医务人员注射，且应一次性注射完毕。不得分为多次注射。

本品仅用于臀肌注射。缓慢注入肌肉深处，同时注意避免注射到血管内。

重要事项

- 必须由医务人员进行制备和给药。
- 阅读下文的制备和给药说明，以了解制备和给药的注意事项。
- 仅用于臀肌注射。请勿通过任何其他途径注射。作为通用防护措施，应始终佩戴手套。
- 给药前应检查本品是否存在微粒或变色。
- 请勿与其他药物混合或稀释。
- 振摇后，本品应均匀、粘稠且呈乳白色。
- 不得使用棕榈酸帕利哌酮注射液或棕榈帕利哌酮酯注射液（3M）的针头或市售的其他针头，以降低阻塞风险。
- 应避免因疏忽注射到血管内。给药时应一次性注射完毕；不得分次注射。应将药物缓慢注射至臀肌外上部深处。后续注射应在两侧臀肌之间交替进行。

给药不完全

- 适当振摇可降低注射不完全的可能性。储存纸板箱时水平放置可提高该高浓度产品重悬的能力。
- 按照完整的说明进行制备和给药，以避免注射不完全。
- 如果出现给药剂量不完全的情况，不得再次注射注射器内的剩余剂量，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帕利哌酮补充给药，直至进行计划中的下一次本品注射。有关口服帕利哌酮产品的推荐剂量，请参阅口服帕利哌酮产品的处方信息。

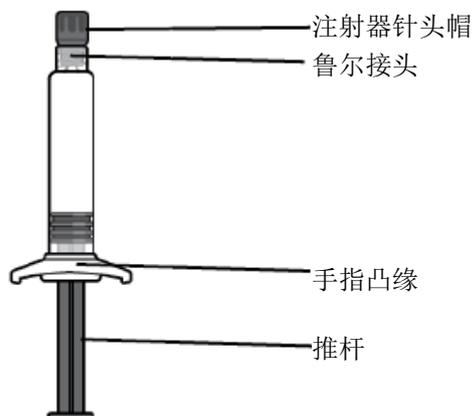
给药

本品给药，**每6个月一次**。

薄壁安全针头

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

预充式注射器给药包装内容物

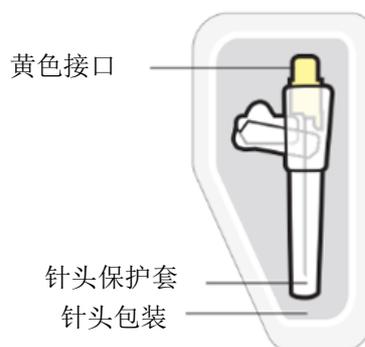


薄壁安全针头



20G × 1½"

**必须使用相应包装盒内的
针头**



1. 准备注射：需要进行特定步骤以重悬该高浓度产品

握住注射器，使针头帽朝上

注射器针头帽朝上



快速振摇注射器至少15秒，短暂休息，然后再次振摇15秒。为确保完全重悬，按以下方式振摇注射器：

上下小幅度快速振摇

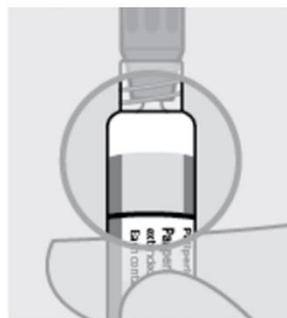
手腕放松

如果超过5分钟仍未注射，
则再次使针头帽朝上，快
速振摇注射器至少30秒，
以重悬本品。

注射器振摇结束后立即进入下一
步骤。



检查是否存在固体产品



已混匀



均匀、粘稠且呈乳白色

如有气泡出现，视为正常情况

未混匀



停止

注射器的侧面和顶部有固体产品

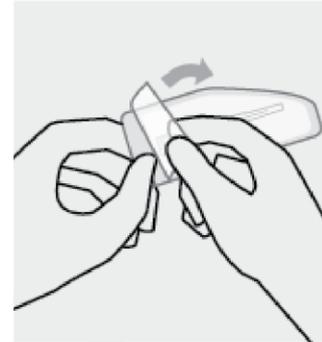
混合不均匀

液体稀薄

产品可能堵塞。

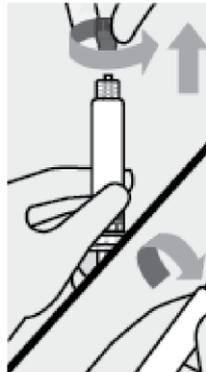
打开针头包装

撕开包装封皮。将装有针头的包装置于洁净表面。



取下注射器针头帽并安装针头

握住注射器，使针头帽朝上。拧动并拉下针头帽。握住注射器的鲁尔接头处。顺时针缓慢转动注射器，使其与安全针头连接。

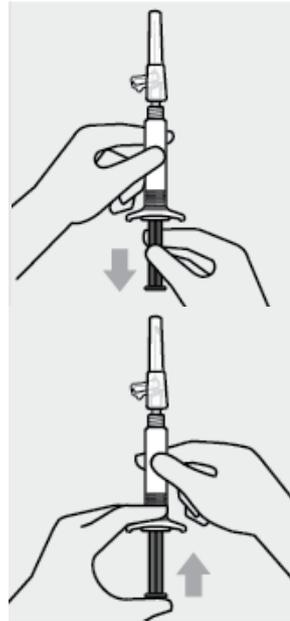


必须使用相应包装盒内的针头。

回拉推杆

将注射器直立。

轻轻回拉推杆，以清除注射器针头处的所有固体产品。该操作可使注射时更容易推动推杆。



消除气泡

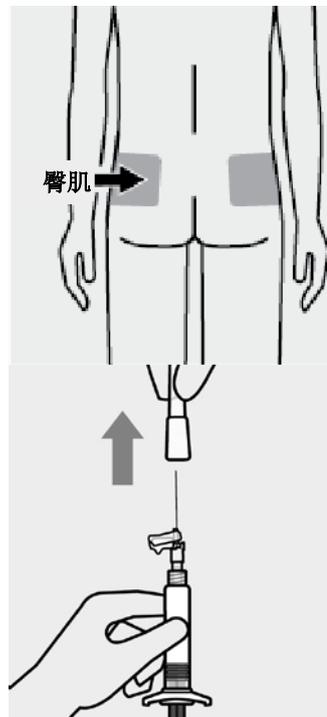
缓慢推动推杆，直至有一滴液体从针尖溢出。

2. 缓慢注射全部内容物并确认

选择并清洁臀肌注射部位

用酒精消毒片擦拭臀肌注射部位，然后等待干燥。

清洁后，**请勿**触碰注射部位或对该部位吹风或扇风。



取下针头保护套

垂直拉下针头保护套。

不得扭动保护套，因为该操作可能会使针头与注射器的连接松动。

缓慢注射并确认

缓慢并持续均匀发力将推杆**完全推至底端**。该过程大约需要30秒。**如果**感觉到阻力，**请**继续推动推杆。

这是正常现象。

从臀肌中拔出针头前，需确认已注射完注射器中的全部内容物。



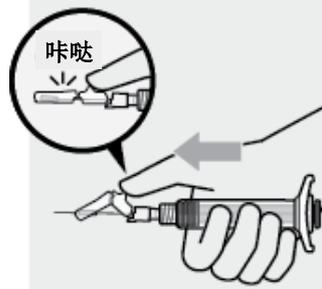
从肌肉中拔出针头。

3. 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。



妥善丢弃并检查注射部位

将注射器丢入经批准使用的锐器盒中。注射部位可能有少量出血或渗出液体。用棉球或纱布按住皮肤，直至停止出血。

请勿揉擦注射部位的皮肤。

如果需要，在注射部位贴上创口贴。



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