

可立通®

## 利培酮口服溶液说明书

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）。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：利培酮口服溶液

英文名称：Risperidone Oral Solution

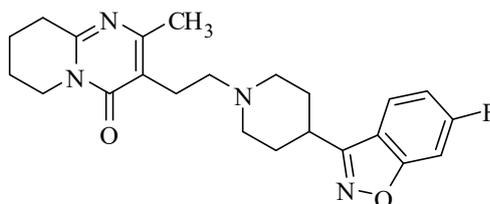
汉语拼音：Lipeitong Koufu Rongye

### 【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-a]嘧啶-4-酮

化学结构式：



分子式：C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

分子量：410.49

### 【性状】

无色至微黄色的澄明液体。

### 【适应症】

1、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）。也可减轻与精神分裂症有关的情感症状（如：抑郁、负罪感、焦虑）。对于急性期治疗有效的患者，在维持期治疗中，本品可继续发挥其临床疗效。

2、可用于治疗双相情感障碍的躁狂发作，其表现为情绪高涨、夸大或易激惹、自我评价过高、

睡眠要求减少、语速加快、思维奔逸、注意力分散或判断力低下（包括紊乱或过激行为）。

### 3、•精神分裂症：13 至 17 岁青少年

•I 型双相障碍急性躁狂或混合性发作：10 至 17 岁儿童和青少年

•孤独症相关的易激惹：5 至 17 岁儿童和青少年

•智力低下或精神发育迟滞及品行障碍相关的攻击或其他破坏性行为：5 至 17 岁儿童和青少年

#### 【规格】

0.1%（30ml：30mg）

#### 【用法用量】

##### 1、精神分裂症

由使用其它抗精神病药改用本品者：开始使用时，应渐停原先使用的抗精神病药。若病人原来使用的是长效抗精神病药，则可用本品替换该药治疗。对已用的抗帕金森氏症药物是否需要继续则应定期地进行再评定。

成人：每日 1 次或每日 2 次。

推荐起始剂量为一日二次，一次 1mg，第二天增加到一日二次，一次 2mg；如能耐受，第三天可增加到一日二次，每次 3mg。此后，可维持此剂量不变，或根据个人情况进一步调整。

为期 1~2 年的临床试验表明利培酮延缓精神分裂症复发的有效剂量为 2~8mg/天，同时也证实了采用一日一次给药方式的有效性和安全性。试验中起始剂量为第一日 1mg，第二天增加到一日 2mg，第三天可增加到一日 4mg，此后，可维持此剂量不变或根据个人情况进一步调整。

临床医师应定期对患者进行再评估以确定用适当剂量进行维持治疗的必要性。

不管采用何种给药方式，对某些患者应进行缓慢的剂量调整，调整的间隔时间一般不少于一周；调整时，推荐增减剂量幅度以 1~2mg 的小剂量进行。

利培酮的最大有效剂量范围为每日 4~8mg，但一日二次，每日剂量超过 6mg 给药不能证明比较低剂量更有效，而且同更多的锥体外系症状和其他副作用有关，因此一般不推荐使用。由于对剂量大于每日 16mg 的安全性尚未评定，因此每日用药剂量不应超过 16mg。

在需要加强镇静作用时，可加用苯二氮草类药物。

##### 2、治疗双相情感障碍的躁狂发作

推荐起始剂量每日 1 次，每次 1~2mg，剂量可根据个体需要进行调整。剂量增加的幅度为每日 1mg，剂量增加至少间隔 24 小时或间隔更多天数进行。大多数患者的理想剂量为每日 2~6mg。在所有的对症治疗期间，应不断地对是否需要继续使用本品进行评价。

##### 3、肾病和肝病患者用药

肾病患者清除抗精神病有效成分的能力低于正常成人；而肝病患者血浆内利培酮未结合部分的浓度较正常值高。

肾病及肝病患者起始剂量及维持剂量均应减半，剂量调整幅度及速度应降低。建议起始剂量为每日二次，每次 0.5mg。根据个体需要，剂量可逐渐加大到每日二次，每次 1~2mg。剂量调整间隔应不小于 1 周，剂量增减的幅度为每日二次，每次 0.5mg。这些患者的临床应用经验有限，用药应谨慎。

4、•13 至 17 岁青少年精神分裂症：初始剂量为 0.5mg/天，每日在早晨或晚上单次给药。间隔 24 小时或者更长时间，按耐受性每日可增加剂量 0.5mg 或 1mg，如耐受，以 3mg/天为推荐剂量。维持治疗期时间尚不确定。

•10 至 17 岁儿童和青少年 I 型双相障碍急性躁狂或混合性发作：初始剂量为 0.5mg/天，早晨或晚上单次服用。间隔 24 小时或更长时间，按照耐受性，每日剂量增加 0.5mg 或 1mg，如耐受，以 1-2.5mg/天为推荐剂量。维持治疗期时间尚不确定。

•5 至 17 岁儿童和青少年孤独症相关的易激惹：利培酮的剂量应根据患者的疗效和耐受性个体化。每日一次或每日两次。

患者体重小于 20kg，初始剂量为 0.25mg/日。患者体重大于等于 20kg，初始剂量为 0.5mg/日。最少间隔 4 天后，体重小于 20kg 的患者增加至推荐剂量 0.5mg/日，体重大于等于 20kg 的患者剂量增加至推荐剂量 1mg/日。维持此剂量至少 14 天。若患者没有达到临床疗效，在间隔两周或更长时间后，体重小于 20kg 的患儿再增加 0.25mg/日（达 0.75mg/日），体重大于等于 20kg 的患儿再增加 0.5mg/日（达 1.5mg/日）。有效剂量范围为 0.5mg-3mg/日。尚无关于体重小于 15kg 的儿童给药剂量数据。

一旦达到推荐剂量并可维持临床疗效时，可考虑逐步减少剂量，获得有效性和安全性的最佳平衡。选择使用利培酮持续治疗的医师应当定期评估个体患者服药的长期风险和获益。

出现持续嗜睡的患者最好在睡前服用利培酮，1 日 1 次；或将日剂量分成 2 次给予；或者酌情减少剂量。

•5 至 17 岁的儿童和青少年智力低下或精神发育迟滞及品行障碍相关的攻击或其他破坏性行为：

对于≥50kg 的患者，建议每日一次 0.5 mg 的起始剂量。如果需要，可以每天增加 0.5mg 剂量。对于大多数患者，最佳剂量为每天 1mg。剂量范围为每天 0.5mg-1.5mg。对于<50 kg 的患者，建议每日一次 0.25 mg 的起始剂量。如果需要，可以每天增加 0.25mg 剂量。剂量范围为每天 0.25mg-0.75mg。必须持续评估是否需要继续使用利培酮。

服药方法：

- 1、将药瓶的瓶盖下压的同时逆时针旋转，取下瓶盖。
- 2、将取样器取出后插入已开盖的药瓶中。
- 3、握住取样器拉出口服液至所需服用药量处，将整个取样器从药瓶中取出。
- 4、将取样器中口服液全部推入非酒精饮料中（茶水除外）。
- 5、拧紧药瓶的瓶盖。

## 【不良反应】

### 临床试验数据

在一项临床试验中评价本品的安全性，9803 例不同类型的精神病患者（包括成人、老年痴呆患者和儿童）至少接受本品一个剂量的治疗。其中 2687 例患者在参加双盲、安慰剂对照试验时接受了本品的治疗。在治疗状况和持续时间上有很大的区别，包括双盲、定量和不定量、安慰剂或活性对照试验和开放期试验的住院和门诊患者，短期（至 12 周）和长期（至 3 年）给药（交叉分类）。

多数不良反应为轻中度。

## 双盲、安慰剂对照试验——成年患者

在 9 项成年患者接受利培酮 3~8 周的双盲、安慰剂对照试验中，不少于 1% 的利培酮组患者报告的不良反应（ADRs）列于表 1。

表 1：在双盲、安慰剂对照试验中，不少于 1% 的利培酮组成年患者报告的不良反应(ADRs)

机系统/器官分类 不良反应名称	利培酮 ≤8mg/天 (N=853) %	利培酮 >8-16mg/天 (N=198) %	安慰剂 (N=687) %
<b>感染及侵染类疾病</b>			
鼻咽炎	2.1	4.0	1.7
上呼吸道感染	1.5	2.5	1.5
鼻窦炎	0.7	1.5	0.6
泌尿道感染	0.5	2.5	0.1
<b>血液及淋巴系统疾病</b>			
贫血	0.1	1.0	0.1
<b>免疫系统疾病</b>			
超敏反应	0.1	1.0	0.1
<b>精神病类</b>			
失眠	16.2	25.3	13.2
焦虑	7.7	11.1	4.4
神经质	0.5	1.0	0.1
<b>各类神经系统疾病</b>			
帕金森氏综合征*	19.3	17.2	7.9
静坐不能*	9.8	10.1	2.7
嗜睡	6.8	1.5	2.0
头晕	6.3	3.5	3.9
镇静	4.6	3.0	1.3
震颤*	4.2	2.5	2.5
肌张力障碍*	3.8	3.5	1.0
昏睡	2.6	0	1.3
直立性眩晕	1.2	0	0.1
运动障碍*	1.2	2.0	0.9
晕厥	0.4	1.0	0
<b>眼器官疾病</b>			
视力模糊	2.1	1.0	0.7
<b>耳及迷路类疾病</b>			
耳痛	0.1	1.0	0.3
<b>心脏器官疾病</b>			
心动过速	1.1	2.5	0.1
<b>血管及淋巴管类疾病</b>			
直立性低血压	1.3	0.5	0.1

低血压	0.2	1.0	0.3
<b>呼吸系统、胸及纵膈疾病</b>			
鼻充血	2.0	6.1	1.3
呼吸困难	0.8	2.0	0
鼻出血	0.5	1.5	0.1
鼻窦出血	0.5	1.0	0.6
<b>胃肠系统疾病</b>			
恶心	6.4	4.0	2.6
便秘	4.6	9.1	3.6
消化不良	4.3	6.1	2.6
呕吐	3.9	4.5	3.8
腹泻	2.3	0.5	1.9
唾液分泌过多	2.3	1.0	0.4
口干	2.1	0	1.0
腹部不适	1.5	1.0	0.9
腹痛	1.1	0.5	0.7
胃部不适	1.1	1.0	0.6
上腹疼痛	0.7	1.0	0.1
<b>皮肤及皮下组织类疾病</b>			
皮疹	0.8	3.5	0.9
皮肤干燥	0.5	2.5	0.3
皮屑	0.2	1.0	0
脂溢性皮炎	0.2	1.0	0
过度角化	0	1.0	0.3
<b>各种肌肉骨骼及结缔组织疾病</b>			
背痛	2.5	1.0	1.6
关节痛	1.5	2.5	0.6
肢体疼痛	1.2	1.0	2.2
<b>肾脏及泌尿系统疾病</b>			
尿失禁	0.2	1.0	0.3
<b>生殖系统及乳腺疾病</b>			
射精障碍	0.4	1.0	0
<b>全身性疾病及给药部位各种反应</b>			
疲乏	2.3	1.0	1.0
无力	1.3	0.5	0.6
发热	1.3	1.0	0.7
胸痛	0.8	1.5	0.4
<b>各类检查</b>			
血肌酸磷酸激酶升高	0.4	1.5	0.1
心率加快	0.2	1.5	0.1
*帕金森氏综合征包括锥体外系障碍、肌肉骨骼强直、帕金森氏综合征、齿轮样强直、暂时性肌麻痹、			

运动徐缓、运动功能减退、面具脸、肌肉强直和帕金森病。静坐不能包括静坐不能和坐立不安。张力障碍包括张力障碍和肌肉痉挛、不自主肌收缩、肌肉挛缩、眼球旋动、舌肌麻痹。震颤包括震颤和帕金森病的静止性震颤。运动障碍包括运动障碍和肌肉颤搐、舞蹈病、舞蹈手足徐动症。

### 双盲、安慰剂对照试验——老年痴呆患者

在 6 项老年痴呆患者接受利培酮 4~12 周的双盲、安慰剂对照试验中，不少于 1% 的利培酮组患者报告的不良反应列于表 2。表 2 中只包括未列入表 1 或虽列入表 1 但发生频率在 2 次及以上的不良反应。

表 2. 在老年痴呆的双盲、安慰剂对照试验中，不少于 1% 的利培酮组患者报告的不良反应：未列入表 1 或虽列入表 1 但发生频率在 2 次及以上的不良反应

机体系统/器官分类 不良反应名称	利培酮 (N=1009) %	安慰剂 (N=712) %
<b>感染及侵染类疾病</b>		
泌尿道感染	12.9	10.3
肺炎	3.1	2.4
蜂窝组织炎	1.1	1.3
<b>代谢及营养类疾病</b>		
食欲下降	2.3	1.4
<b>精神病类</b>		
意识模糊状态	2.7	0.1
<b>各类神经系统疾病</b>		
嗜睡	7.6	2.2
短暂性脑缺血发作	1.6	0.6
意识水平下降	1.3	0.3
流涎	1.3	0
脑血管意外	1.1	0.4
<b>眼器官疾病</b>		
结膜炎	2.7	1.1
<b>血管与淋巴管类疾病</b>		
低血压	2.2	1.4
<b>呼吸系统、胸及纵膈疾病</b>		
咳嗽	4.6	3.1
鼻溢	1.5	0.8
<b>胃肠系统疾病</b>		
吞咽困难	1.5	1.3
粪结	1.1	0.4
<b>皮肤及皮下组织类疾病</b>		
红斑	4.0	4.6
<b>各种肌肉骨骼及结缔组织疾病</b>		
姿势异常	1.8	0.8

关节肿胀	1.5	0.3
<b>全身性疾病及给药部位各种反应</b>		
外周水肿	7.7	3.9
发热	4.0	1.8
步态异常	3.5	1.5
凹陷性水肿	1.5	0.3
<b>各类检查</b>		
体温升高	2.6	0.8

### 双盲、安慰剂对照试验——儿童患者

在 8 项儿童患者接受利培酮 3~8 周的双盲、安慰剂对照试验中，不少于 1% 的利培酮组患者报告的不良反应列于表 3。表 3 中只包括未列入表 1 或虽列入表 1 但发生频率在 2 次及以上的不良反

应。  
表 3：在儿童患者的双盲、安慰剂对照试验中，不少于 1% 的利培酮组患者报告的不良反应：未列入表 1 或虽列入表 1 但发生频率在 2 次及以上的不良反

机系统/器官分类 不良反应名称	利培酮 ≤3mg/天 (N=344) %	利培酮 >3-6mg/天 (N=95) %	安慰剂 (N=349) %
<b>感染及侵染类疾病</b>			
上呼吸道感染	5.2	2.1	3.4
鼻炎	3.5	1.1	3.2
流行性感	1.7	0	1.7
<b>代谢及营养类疾病</b>			
食欲增加	17.2	3.2	7.2
<b>精神病类</b>			
失眠(中期)	1.7	0	0.9
倦怠	0.9	1.1	0
<b>各类神经系统疾病</b>			
嗜睡	26.5	15.8	7.7
头痛	22.4	21.1	14.9
镇静	20.1	14.7	4.0
头晕	8.1	13.7	2.3
震颤	6.1	8.4	1.1
流涎	4.9	2.1	1.1
发音困难	1.5	1.1	0
注意障碍	0.9	1.1	0.6
平衡障碍	0.9	1.1	0
睡眠过度	0.6	1.1	0.9
<b>心脏器官疾病</b>			
心悸	0.6	2.1	0
<b>呼吸系统、胸及纵膈疾病</b>			

咳嗽	8.7	3.2	6.6
鼻溢	4.9	2.1	3.4
鼻出血	3.8	4.2	1.7
咽喉痛	3.8	2.1	1.7
肺充血	0.3	1.1	0.3
<b>胃肠系统疾病</b>			
呕吐	13.7	8.4	9.2
上腹疼痛	8.4	6.3	4.6
腹泻	6.7	2.1	6.0
唾液分泌过多	3.5	6.3	0.9
胃部不适	2.9	0	1.4
腹部疼痛	2.3	2.1	0.6
<b>皮肤及皮肤下组织类疾病</b>			
瘙痒	1.2	0	0
痤疮	0.9	1.1	0
<b>各类肌肉骨骼及结缔组织疾病</b>			
肌痛	1.2	1.1	0.9
颈痛	0.3	1.1	0.3
<b>肾脏及泌尿系统疾病</b>			
遗尿	6.4	1.1	5.2
尿失禁	2.0	0	1.4
尿频	1.5	1.1	0.3
<b>生殖系统及乳腺疾病</b>			
溢乳	0.6	2.1	0
<b>全身性疾病及给药部位各种反应</b>			
疲乏	19.2	18.9	4.9
发热	8.4	3.2	6.3
情绪异常	1.2	0	0
呆滞	0.9	1.1	0
胸部不适	0.3	1.1	0
<b>各类检查</b>			
体重增加	4.9	2.1	0.9
血中泌乳素水平升高	3.8	0	0.3

#### 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 4a 中列出了在一组含 23 项双盲、安慰剂对照的关键性研究（9 项成人试验、6 项老年痴呆试验、8 项儿童试验）的混合数据集中，不少于 1% 的患者报告的利培酮和/或帕利哌酮的不良反应。

表 4a: 在一组含 23 项双盲、安慰剂对照的关键性研究（9 项成人试验、6 项老年痴呆试验、8 项儿童试验）的混合数据集中，不少于 1% 的患者报告的利培酮和/或帕利哌酮的不良反应

<b>系统/器官分类</b> 不良反应名称
<b>精神病类</b> 激越、失眠*
<b>各类神经系统疾病</b> 静坐不能*、运动障碍*、张力失常*、帕金森综合征*
<b>血管与淋巴管类疾病</b> 高血压
<b>各种肌肉骨骼及结缔组织疾病</b> 肌肉骨骼痛
<b>全身性疾病及给药部位各种反应</b> 步态异常、水肿*、疼痛
<b>各类损伤、中毒及手术并发症</b> 跌倒
<b>*失眠包括：</b> 起始性失眠（入睡困难）、中期失眠症（难以维持睡眠状态）； <b>静坐不能包括：</b> 运动过度、不宁腿综合征、坐立不安； <b>运动障碍包括：</b> 手足徐动症、舞蹈症、舞蹈徐动症、运动失调、肌肉颤搐、肌阵挛； <b>肌张力障碍包括：</b> 眼睑痉挛、子宫颈痉挛、前弓反张、面痉挛、张力过强、喉痉挛、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、痉挛、手足搐搦、舌麻痹、舌痉挛、斜颈、牙关紧闭； <b>帕金森综合征包括：</b> 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； <b>水肿包括：</b> 全身水肿、外周性水肿、凹陷性水肿。

表 4b 中列出了在一组含 23 项双盲、安慰剂对照的关键性研究（9 项成人试验、6 项老年痴呆试验、8 项儿科试验）的综合数据集中，少于 1% 的患者报告的利培酮和/或帕利哌酮的不良反应。

表 4b：在一组包含 23 项双盲、安慰剂对照的关键性研究（9 项成人试验、6 项老年痴呆试验、8 项儿科试验）的综合数据集中，少于 1% 的患者报告的利培酮和/或帕利哌酮的不良反应

<b>系统/器官分类</b> 不良反应名称
<b>感染及侵染类疾病</b> 螨性皮炎、支气管炎、膀胱炎、耳部感染、眼部感染、感染、局部感染、甲癣、呼吸道感染、扁桃体炎、病毒感染
<b>血液及淋巴系统疾病</b> 嗜酸性粒细胞增加、红细胞压积降低、嗜中性粒细胞减少、白细胞降低
<b>内分泌系统疾病</b> 尿糖、高泌乳素血症
<b>代谢及营养类疾病</b> 厌食、血胆固醇升高、血甘油三酯升高、高血糖症、多饮、体重降低
<b>精神病类</b> 感情迟钝、抑郁、性欲降低、梦魇、睡眠障碍
<b>各类神经系统疾病</b> 脑血管疾病、惊厥*、协调异常、糖尿病昏迷、感觉减退、意识丧失、感觉异常、精神运动亢进、迟发性运动障碍、对刺激无应答

<b>眼器官疾病</b> 眼干、眼球转动、睑缘结痂、青光眼、流泪增加、眼睛充血
<b>耳及迷路类疾病</b> 耳鸣、眩晕
<b>心脏器官疾病</b> 房室传导阻滞、心动过缓、传导障碍、心电图异常、心电图 QT 延长、窦性心律不齐
<b>血管与淋巴管类疾病</b> 潮红
<b>呼吸系统、胸及纵膈疾病</b> 发声困难、过度呼吸、吸入性肺炎、啰音、呼吸系统病症、呼吸道充血、喘鸣
<b>胃肠系统疾病</b> 唇炎、大便失禁、胃肠胀气、肠胃炎、舌肿、牙痛
<b>肝胆系统疾病</b> $\gamma$ -谷氨酰转移酶升高、肝酶升高、转氨酶升高
<b>皮肤及皮下组织类疾病</b> 湿疹、皮肤变色、皮肤病症、皮肤病损
<b>各种肌肉骨骼及结缔组织疾病</b> 关节僵直、肌无力、横纹肌溶解
<b>肾脏及泌尿系统疾病</b> 排尿困难
<b>生殖系统及乳腺疾病</b> 闭经、溢乳、射精障碍、勃起功能障碍、男性乳房发育、月经失调*、性功能障碍、阴道有排泄物
<b>全身性疾病及给药部位各种反应</b> 体温降低、寒战、不适、戒断综合征、面部水肿、全身乏力、四肢厥冷、渴感
<b>各类损伤、中毒及手术并发症</b> 操作性疼痛
<b>*惊厥包括：癫痫大发作；月经失调包括：月经不规律、月经过少</b>

表 4c 中列出了在其他临床试验中报告的，但在综合数据集（包括 23 项双盲、安慰剂对照的关键性研究）中患者未报告的利培酮和/或帕利哌酮的不良反应。

表 4c：在其他临床试验中报告的、但在混合数据集（包括 23 项双盲、安慰剂对照的关键性研究）中患者未报告的利培酮和/或帕利哌酮的不良反应

<b>系统/器官分类</b> 不良反应名称
<b>免疫系统疾病</b> 速发过敏反应
<b>代谢及营养类疾病</b> 高胰岛素血症
<b>精神病类</b> 性快感缺失
<b>各类神经系统疾病</b> 头部扭转、抗精神病药恶性综合征

<b>眼器官疾病</b> 眼球运动失调、畏光
<b>心脏器官疾病</b> 体位性心动过速综合征
<b>胃肠系统疾病</b> 肠梗阻
<b>皮肤及皮下组织类疾病</b> 药疹、荨麻疹
<b>生殖系统及乳腺疾病</b> 乳房不适、乳房肿胀、乳房增大、月经延迟
<b>全身性疾病及给药部位各种反应</b> 硬化

### 上市后数据

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 5。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  $\geq 1/10,000$ ，且  $< 1/1000$

非常罕见  $< 1/10,000$ ，包括个别病例。

依据自发报告频率，以下不良反应按发生率分类列于表 5。

表 5：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

<b>血液及淋巴系统疾病</b>	
非常罕见	粒细胞缺乏症、血小板减少症
<b>内分泌系统疾病</b>	
非常罕见	抗利尿激素分泌异常
<b>代谢及营养类疾病</b>	
非常罕见	糖尿病、糖尿病性酮症酸中毒、低血糖、水中毒
<b>精神病类</b>	
非常罕见	躁狂
<b>各类神经系统疾病</b>	
非常罕见	味觉障碍
<b>眼器官疾病</b>	
非常罕见	虹膜松弛综合征（术中）
<b>心脏器官疾病</b>	
非常罕见	房颤
<b>血管与淋巴管类疾病</b>	
非常罕见	深部静脉血栓、肺栓塞
<b>呼吸系统、胸及纵膈疾病</b>	
非常罕见	睡眠呼吸暂停综合征

<b>胃肠道系统疾病</b>	
非常罕见	胰腺炎、肠梗阻
<b>肝胆系统疾病</b>	
非常罕见	黄疸
<b>皮肤及皮下组织类疾病</b>	
非常罕见	脱发、血管性水肿
<b>肾脏及泌尿系统疾病</b>	
非常罕见	尿潴留
<b>妊娠期、产褥期及围产期状况</b>	
非常罕见	新生儿戒断综合征
<b>生殖系统及乳腺疾病</b>	
非常罕见	阴茎异常勃起
<b>全身性疾病及给药部位各种反应</b>	
非常罕见	体温过低

### 【禁忌】

已知对本品过敏的患者禁用。

### 【注意事项】

#### 1. 老年痴呆患者

##### 1.1 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）。

##### 1.2 与呋塞米合用

在对老年痴呆患者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。

#### 2. 脑血管意外（CAE）

在对老年痴呆患者（平均年龄 85 岁，范围 73-97 岁）进行的安慰剂对照研究中，观察到利培酮组包括死亡在内的脑血管方面不良事件（脑血管意外和短暂性脑缺血发作）的发生率较安慰剂组高。

#### 3. 直立性低血压

由于本品具有对 $\alpha$ 受体的阻断作用，可能会发生（直立性）低血压，尤其在治疗初期的剂量调整阶段。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。对于已知患有心血管疾病的患

者（如心衰、心肌梗塞、传导异常、脱水、血容量降低或脑血管疾病）应慎用本品，剂量应按推荐剂量逐渐增加（见【用法用量】），如发生血压过低现象，应考虑减少剂量。

#### 4. 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（包括利培酮）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（<1/10,000 例患者）。

在开始治疗的几个月，应对具有白细胞（WBC）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 WBC 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 WBC 计数，直至恢复正常。

#### 5. 静脉血栓栓塞（VTE）

使用抗精神病药物曾报告静脉血栓栓塞（VTE）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。

#### 6. 迟发性运动障碍/锥体外系症状（TD/EPS）

同其它所有具有多巴胺受体拮抗剂性质的药物相似，本品也可能引起迟发性运动障碍，其特征为有节律的非自主运动，主要见于舌及面部。有报告表明，锥体外系症状的发生是迟发性运动障碍发展的风险因素，而与其它传统抗精神病药物相比，本品较少引起锥体外系症状，因此与传统抗精神病药物相比，本品引发迟发性运动障碍的风险较低。如果出现迟发性运动障碍的症状，应考虑停用所有的抗精神病药。

#### 7. 抗精神病药的恶性综合征（NMS）

已有报告指出，服用传统的抗精神病药可能会出现恶性综合征，其特征为高热、肌肉僵直、颤抖、意识障碍和血清肌酸磷酸激酶水平升高，还可能出现肌红蛋白尿症（横纹肌溶解症）和急性肾衰。此时应停用包括本品在内的所有抗精神病药物。

#### 8. 帕金森病或路易氏小体性痴呆

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，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的敏感度增加，除出现锥体外系症状外还会出现混乱、迟缓、体位不稳而经常跌倒。

#### 9. 高血糖和糖尿病

在使用本品期间，已有高血压、糖尿病及原有糖尿病加重的报告。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的使用与葡萄糖异常间的相关性评估变得复杂。在精神分裂症患者中糖尿病的患者应监测高血糖和糖尿病症状。

#### 10. 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。

#### 11. 术中虹膜松弛综合征（IFIS）

使用具有 $\alpha$ 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（参见【不良反应】）。

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 $\alpha$ 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 $\alpha$ 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。

## 12. 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。

## 13. 阴茎异常勃起

具有 $\alpha$ -肾上腺素能阻断效应的药物曾有报告导致阴茎异常勃起。在上市后监督期间，本品曾有阴茎异常勃起的报告。

## 14. 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。

## 15. 止吐作用

在利培酮的前临床研究中观察到了止吐作用。这种作用如果发生在人类身上，则可能会掩盖某些药物过量或疾病（如肠梗阻、瑞氏综合征和脑肿瘤）的体征和症状。

## 16. 癫痫发作

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。

## 17. 其它

对于老年患者、肝功能损害患者、肾功能损害患者或老年痴呆患者推荐的特殊剂量，参见【老年用药】和【用法用量】。

本品对需要警觉性的活动有所影响。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。

请置于儿童不易拿到处。

### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

怀孕妇女服用本品是否安全尚不明确。动物试验表明：利培酮对生殖无直接的毒性，只观察到一些间接的催乳素及中枢神经系统介导的效应。本品无致畸作用。

在妊娠末 3 个月内，暴露于抗精神病药物（包括利培酮）的胎儿，在出生后有出现锥体外系症状或戒断症状的风险，严重程度可能不同。这些症状包括激越、张力亢进、张力减退、震颤、嗜睡、呼吸性窘迫和进食障碍。

对于孕妇，应权衡利弊决定是否服用本品。

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，人体试验也已证明本品会经母乳排出，因此，服用本品的妇女不应哺乳。

## 【儿童用药】

- 精神分裂症：13 至 17 岁青少年
- I 型双相障碍急性躁狂或混合性发作：10 至 17 岁儿童和青少年
- 孤独症相关的易激惹：5 至 17 岁儿童和青少年
- 智力低下或精神发育迟滞及品行障碍相关的攻击或其他破坏性行为：5 至 17 岁儿童和青少年
- 13 至 17 岁青少年精神分裂症：初始剂量为 0.5mg/天，每日在早晨或晚上单次给药。间隔 24 小时或者更长时间，按耐受性每日可增加剂量 0.5mg 或 1mg，如耐受，以 3mg/天为推荐剂量。维持治疗期时间尚不确定。

- 10 至 17 岁儿童和青少年 I 型双相障碍急性躁狂或混合性发作：初始剂量为 0.5mg/天，早晨或晚上单次服用。间隔 24 小时或更长时间，按照耐受性，每日剂量增加 0.5mg 或 1mg，如耐受，以 1-2.5mg/天为推荐剂量。维持治疗期时间尚不确定。

- 5 至 17 岁儿童和青少年孤独症相关的易激惹：利培酮的剂量应根据患者的疗效和耐受性个体化。每日一次或每日两次。

患者体重小于 20kg，初始剂量为 0.25mg/日。患者体重大于等于 20kg，初始剂量为 0.5mg/日。最少间隔 4 天后，体重小于 20kg 的患者增加至推荐剂量 0.5mg/日，体重大于等于 20kg 的患者剂量增加至推荐剂量 1mg/日。维持此剂量至少 14 天。若患者没有达到临床疗效，在间隔两周或更长时间后，体重小于 20kg 的患儿再增加 0.25mg/日（达 0.75mg/日），体重大于等于 20kg 的患儿再增加 0.5mg/日（达 1.5mg/日）。有效剂量范围为 0.5mg-3mg/日。尚无关于体重小于 15kg 的儿童给药剂量数据。

一旦达到推荐剂量并可维持临床疗效时，可考虑逐步减少剂量，获得有效性和安全性的最佳平衡。选择使用利培酮持续治疗的医师应当定期评估个体患者服药的长期风险和获益。

出现持续嗜睡的患者最好在睡前服用利培酮，1 日 1 次；或将日剂量分成 2 次给予；或者酌情减少剂量。

- 5 至 17 岁的儿童和青少年智力低下或精神发育迟滞及品行障碍相关的攻击或其他破坏性行为：  
对于≥50kg 的患者，建议每日一次 0.5 mg 的起始剂量。如果需要，可以每天增加 0.5mg 剂量。对于大多数患者，最佳剂量为每天 1mg。剂量范围为每天 0.5mg-1.5mg。对于<50 kg 的患者，建议每日一次 0.25 mg 的起始剂量。如果需要，可以每天增加 0.25mg 剂量。剂量范围为每天 0.25mg-0.75mg。必须持续评估是否需要继续使用利培酮。

## 【老年用药】

治疗精神分裂症：建议起始剂量为每次 0.5mg，每日 2 次，剂量可根据个体需要进行调整。剂量增加的幅度可为每次 0.5mg，每日 2 次，直至一次 1~2mg，每日 2 次。

## 【药物相互作用】

### 药效学相互作用

#### 作用于中枢神经系统的药物和酒精

鉴于本品对 CNS 的主要影响，在与其它中枢神经系统药物或酒精合用时应慎重。

#### 左旋多巴和多巴胺激动剂

本品可能拮抗左旋多巴和其它多巴胺激动剂的作用。

### **引起低血压的药物**

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。

### **延迟 QT 间期的药物**

同时开具本品和延长 QT 间期的药物时应谨慎。

### **药代动力学相关性相互作用**

食物不影响本品的吸收。

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分的药代动力学。

### **强效 CYP2D6 抑制剂**

本品与强效 CYP2D6 抑制剂合并用药可能升高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分的血浆浓度。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分的浓度（如，帕罗西汀，下同）。当开始或中止合并使用帕罗西汀或其他强效 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分的血浆浓度。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分的血浆浓度。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。

### **儿童人群**

相互作用研究仅在成人中进行。尚不清楚相关研究结果与儿童患者的相关性。

### **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举例如下：

#### **抗菌药：**

红霉素，一种中度 CYP3A4 抑菌剂，利培酮单品和利培酮抗精神病活性成分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分的血浆浓度。

#### **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分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分的血浆水平。

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分的生物利用度。因此，该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分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，可能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分的血浆浓度。

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或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分的浓度升高。

#### **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分血浆浓度。

#### **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分的血浆浓度。

#### **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的老年痴呆患者死亡率升高，参见【注意事项】。

#### **胃肠药物：**

H<sub>2</sub>-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分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分的血浆浓度。

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分的血浆浓度。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分的血浆浓度。

三环抗抑郁药可能升高利培酮单品的血浆浓度，但不升高利培酮抗精神病活性成分的血浆浓度。阿米替林不影响利培酮或抗精神病活性成分的药代动力学。

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分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分的浓度升高。

### 【药物过量】

出现急性过量症状时，应考虑是否有其它药物合用引起的因素。

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。药物过量时，曾有 QT 间期延长和癫痫的报告。过量的本品合用帕罗西汀时，曾有扭转型室性心动过速的报告。

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，且应考虑洗胃（若患者意识丧失应插管进行）及给予活性炭和轻泻剂，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。本品无特定的解救药。因此，应采用适当的支持疗法。对低血压及循环衰竭可采用静脉输液，或给予拟交感神经药等适当措施加以纠正。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。

### 【药理毒理】

#### 1. 药理作用

利培酮是一种选择性的单胺能拮抗剂，对 5HT<sub>2</sub> 受体、D<sub>2</sub> 受体、α<sub>1</sub> 及 α<sub>2</sub> 受体和 H<sub>1</sub> 受体亲和力高。对其它受体亦有拮抗作用，但较弱。对 5HT<sub>1c</sub>，5HT<sub>1D</sub> 和 5HT<sub>1A</sub> 有低到中度的亲和力，对 D<sub>1</sub> 及氟哌啶醇敏感的 σ 受体亲和力弱，对 M 受体或 β<sub>1</sub> 及 β<sub>2</sub> 受体没有亲和力作用。

与其它治疗精神分裂症的药物一样，利培酮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<sub>2</sub> 受体及 5HT<sub>2</sub> 受体拮抗联合效应的结果。对 D<sub>2</sub> 及 5HT<sub>2</sub> 以外其它受体的拮抗作用可能与利培酮的其它作用有关。

#### 2. 毒理研究

长期毒性：在一项幼年大鼠毒性研究中，发现死亡率有所增高并且身体发育迟缓。在一项幼年犬的 40 周研究中，发现其性成熟迟缓。使用接近人的最大给药剂量（6mg/天）不会对青少年的长骨发育造成影响；只有在 4 倍（以 AUC 计算）或 7 倍（以每平方米毫克计算）的人的最大给药剂量时才会观察到影响。

遗传毒性：Ames 逆向突变试验、小鼠淋巴细胞畸变试验、体外大鼠肝细胞 DNA 修复试验、小鼠体内微核试验、果蝇性别相关隐性致死试验、人淋巴细胞或中国仓鼠细胞染色体畸变试验均未发现利培酮有潜在致突变性。

生殖毒性：在 Wistar 大鼠的生殖毒性研究中，利培酮 0.16~5mg/kg（以 mg/m<sup>2</sup> 计，为人最大推荐剂量的 0.16~4.9 倍，人用最大推荐剂量为 10mg/日，（参见【用法用量】）降低交配次数，但不影响生育力。该影响只发生在雌性大鼠上，在只给予雄性大鼠药物处理的一般生殖毒性试验中未观察到交配行为受影响。Beagle 犬的亚慢性研究中，利培酮剂量为 0.13~5mg/kg（以 mg/m<sup>2</sup> 计，为人最大推荐剂量的 1.0~16.2 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。大鼠或犬均未观察到无影响剂量。

在 SD 及 Wistar 大鼠和新西兰家兔上进行了利培酮剂量分别为 0.63~10mg/kg，0.31~5mg/kg（以 mg/m<sup>2</sup> 计，分别为人最大推荐剂量的 0.6~6 倍和 0.4~6 倍）的致畸作用研究。与对照组比较，未观察到畸形发生率增加。剂量在 0.16~5mg/kg（以 mg/m<sup>2</sup> 计，分别为人最大推荐剂量的 0.16~4.9 倍）时，大鼠哺乳期前 4 天幼仔死亡增加。尚不知这些死亡是由于对胎仔或幼仔的直接作用，还是对母鼠的影响造成。

未观察到引发大鼠幼仔死亡率增加的无影响剂量。一项围产期生殖毒性研究中，2.5mg/kg（以 mg/m<sup>2</sup> 计，人最大推荐剂量的 2.4 倍）时，大鼠幼仔死产增加。在一项大鼠交叉抚养研究中，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、与母鼠给药量相关的幼仔出生体重降低。此外，还有与母鼠给药量相关的幼仔出生第一天死亡增加，无论幼仔是否交叉抚养。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加量和生存率降低（哺乳第 1~4 天）。这些作用均在 5mg/kg（以 mg/m<sup>2</sup> 计，人最大推荐剂量的 4.9 倍）剂量组中观察到。

利培酮可通过胎盘转运至大鼠幼仔体内。

致癌性：小鼠、大鼠掺食法分别给予利培酮 0.63、2.5 和 10mg/kg（以 mg/m<sup>2</sup> 计，分别为人最大推荐剂量的 3.8、15、60 倍，小鼠以 mg/m<sup>2</sup> 计，分别为人最大推荐剂量的 0.3、1.2、4.9 倍，大鼠以 mg/m<sup>2</sup> 计，分别为人最大推荐剂量的 0.6、2.4、9.8 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，垂体腺瘤、内分泌性胰腺腺瘤和乳腺腺癌出现有统计学意义的显著增加。抗精神病药物可使啮齿类动物催乳素水平长期升高。在利培酮致癌性试验中未测定催乳素水平，但在亚慢性毒性研究中的测定结果显示，与致癌性试验中相同的利培酮剂量可使小鼠和大鼠的催乳素水平升高 5 到 6 倍。其它抗精神病药物长期给药时，在啮齿类动物中发现乳腺、垂体及胰腺肿瘤发生增加，并认为是由催乳素介导。尚不清楚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。

### 【药代动力学】

利培酮经口服后可被完全吸收，并在 1~2 小时内达到血药浓度峰值，其吸收不受食物影响，因此可以单独服用或与食物同服。在体内，利培酮经 CYP2D6 代谢成 9-羟基利培酮，后者与利培酮有相似的药理作用。利培酮与 9-羟基利培酮共同构成本品抗精神病有效成份，利培酮在体内的另外一个代谢途径为 N-脱羟作用。利培酮的消除半衰期为 3 小时左右，9-羟基利培酮及其它活性代谢物消除半衰期均为 24 小时。大多数病人在 1 天内达到利培酮的稳态，经过 4~5 天达到 9-羟基利培酮的稳态，在治疗剂量范围内，利培酮的血药浓度与给药剂量成正比。本品在体内可迅速分布，分布体积为 1-2L/kg，在血浆中，利培酮与白蛋白及 $\alpha$ 1 酸糖蛋白相结合，利培酮的血浆蛋白结合率为 88%，9-羟基利培酮的血浆蛋白结合率为 77%。用药一周后，70%的药物经尿液排泄，14%的药物经粪便

排出，经尿排泄的部分中，35~45%为利培酮和 9-羟基利培酮，其余为非活性代谢物。一项单剂量研究显示，老年患者和肾功能不全患者的本品活性成份的血浆浓度较高，活性成份的清除率在老年患者体内降低 30%，在肾功能不全患者体内降低 60%。利培酮血浆浓度在肝功能不全患者中正常，但是血浆中利培酮未结合部分平均增加约 35%。利培酮、9-羟基利培酮及其它活性代谢物在儿童体内的药代动力学与成人相似。

**【贮藏】** 15~30℃保存，勿冷冻。

**【包装】** 口服液体药用高密度聚乙烯瓶。30ml/瓶/盒。

**【有效期】** 12 个月

**【执行标准】** 执行药品注册标准 YBH02992017 且符合《中国药典》2020 年版二部要求。

**【批准文号】** 国药准字 H20173397

**【生产企业】**

企业名称：南京正科医药股份有限公司

生产地址：南京经济技术开发区惠美路 3 号

邮政编码：210038

电话号码：025-85666130

传真号码：025-85666123

网 址：[www.zenkom.cn](http://www.zenkom.cn)

**【上市许可持有人】**

企业名称：南京正科医药股份有限公司

注册地址：南京经济技术开发区惠美路 3 号