阿立哌唑片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警　告

老年痴呆相关精神病患者死亡增加。

与安慰剂比较，非典型抗精神病药用于老年痴呆相关精神病可增加患者死亡风险。同类药物的 17 个安慰剂对照研究发现，药物治疗组死亡率是安慰剂组的 1.6～1.7 倍。与安慰剂组约 2.6%的死亡率相比，药物治疗组在典型的 10 周安慰剂对照试验中的死亡率约为 4.5%。尽管死因不尽相同，但多数似与心血管疾病（如心衰或猝死）或感染（如肺炎）有关。阿立哌唑不能用于痴呆相关精神病的治疗。

【药品名称】

通用名称：阿立哌唑片

英文名称：Aripiprazole Tablets

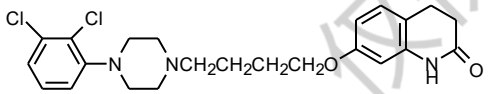
汉语拼音：Alipaizuo Pian

【成份】

本品主要成份是阿立哌唑。

化学名称为：7-{4-[4-(2,3-二氯苯基)-1-哌嗪基]丁氧基}-3,4-二氢-2(1H)-喹啉酮

化学结构式：



分子式：$C_{23}H_{27}N_3O_2Cl_2$

分子量：448.39

辅料：微晶纤维素、玉米淀粉、羟丙纤维素、硬脂酸镁、靛蓝铝色淀或红氧化铁

【性状】

5mg：本品为蓝色片。

10mg：本品为浅粉色片。

【适应症】

用于治疗精神分裂症。

成人

在精神分裂症患者的短期（4周和6周）对照试验中确立了阿立哌唑治疗精神分裂症的疗效。选择阿立哌唑用于长期治疗的医生应定期重新评估该药对个别患者的长期疗效。

青少年

在一项6周的安慰剂对照试验中确立了阿立哌唑治疗青少年患者（13～17岁）精神分裂症的疗效。选择阿立哌唑用于长期治疗的医生应定期重新评估该药对个别患者的长期疗效。

【规格】5mg、10mg

【用法用量】

口服，每日一次，不受进食影响。

成人

阿立哌唑的推荐起始剂量和治疗剂量是10或15mg/天，不受进食影响。系统评估显示阿立哌唑的临床有效剂量范围为10～30mg/天。高剂量的疗效并不优于10mg或15mg/天的低剂量。用药2周内（药物达稳态所需时间）不应增加剂量，2周后，可根据个体的疗效和耐受情况适当调整，但加药速度不宜过快。

青少年

阿立哌唑的推荐目标剂量为10mg/天。起始每日剂量为2mg，两天后递增至5mg，再过两天后递增至10mg的目标剂量。此后，以5mg的剂量幅度增加剂量，但每日最大剂量不超过30mg。与10mg/天的剂量相比，30mg/天的剂量未出现疗效增加。

特殊人群的剂量

一般不需要根据年龄、性别、种族或肾、肝功能损害情况调整剂量。

同时服用CYP3A4抑制剂的剂量调整：当同时服用酮康唑时，应将阿立哌唑的剂量减至常用量的一半。停用CYP3A4抑制剂时，应增加阿立哌唑的剂量。

同时服用CYP2D6抑制剂的剂量调整：当同时服用CYP2D6抑制剂（例如奎尼丁、氟西汀或帕罗西汀）时，应将阿立哌唑的剂量至少减至其常用量的一半。停用CYP2D6抑制剂时，应增加阿立哌唑的剂量。

同时服用CYP3A4诱导剂的剂量调整：当同时服用CYP3A4诱导剂（例如卡马西平）时，阿立哌唑的剂量应加倍（至20或30mg）。追加剂量应建立在临床评估基础之上。当停用卡马西平时，阿立哌唑的剂量应降至10～15mg。

从服用其它抗精神病药改用本品时

尚未系统评估精神分裂症患者从其它抗精神病药改用阿立哌唑或阿立哌唑与其它抗精神病药联合用药的情况。虽然某些患者可能可以接受立即停用以前的药物，但逐渐停药可能更恰当。在任何情况下，都应尽可能缩短抗精神病药的重叠用药时间。

【不良反应】

在7,951例精神分裂症、双相障碍躁狂发作和阿尔茨海默性痴呆成人患者参加的多剂量、上市前临床试验中评价了阿立哌唑的安全性；其中暴露量约为5,235个病例年。总计2,280例阿立哌唑服用者至少治疗了180天，1,558例阿立哌唑治疗者至少治疗了1年。

在1,686例精神分裂症、双相躁狂、孤独症或抽动秽语综合征儿科患者（6～18岁）参加的多剂量临床试验中评价了阿立哌唑的安全性；其中口服阿立哌唑的暴露量约为1,342个病例年。总计959例儿科患者口服阿立哌唑至少180天，556例儿科患者至少有一年阿立哌唑的暴露。

阿立哌唑治疗的条件和疗程包括（类别有重叠）双盲、对照和非对照开放试验、住院和门诊患者的试验、固定剂量和可变剂量的试验，以及短期和长期药物试验。

在服药期间的不良事件通过自发性报告，以及体格检查、生命体征、体重、实验室分析和心电图（ECG）的结果获得。

不良事件发生率是指治疗中至少经历过一次所属类别不良事件病例的比例。某一事件如为首次出现，或在接受治疗时比基线评价恶化，即认为该事件是由治疗引起的。没有考虑通过研究者评估因果关系来选择不良事件，即全部报告的不良事件都被纳入统计。

成人

1. 在精神分裂症患者短期、安慰剂对照临床试验中观察到的不良结果

5个安慰剂对照临床试验（4～6周）中，阿立哌唑的日剂量为2～30mg/天。

总体上，因不良事件而终止治疗的发生率在阿立哌唑治疗患者（7%）和安慰剂治疗患者（9%）之间没有差异。导致终止治疗的不良事件的类型在阿立哌唑治疗患者和安慰剂治疗患者间相似。

2. 在双相障碍躁狂发作患者短期安慰剂对照临床试验中观察到的不良结果

为期3周的安慰剂对照临床试验中，阿立哌唑的日剂量为15或30mg/天。

总体上，在双相障碍躁狂发作的患者中，因不良事件而终止治疗的发生率在阿立哌唑治疗患者（11%）和安慰剂治疗患者（9%）之间没有差异。导致停药的不良事件类型在阿立哌唑治疗患者和安慰剂治疗患者间相似。

3. 在短期安慰剂对照临床试验中双相障碍躁狂发作患者常见的不良事件

与阿立哌唑用于双相障碍躁狂发作患者相关的、常见的不良事件（发生率≥5%，阿立哌唑组的发生率至少是安慰剂组的2倍）见表1。在精神分裂症短期临床试验中，没有符合这些标准的不良事件。

表1 在短期安慰剂对照临床试验中双相障碍躁狂发作患者常见的不良事件

	报告不良事件患者的百分比	
不良事件	**阿立哌唑（n=597）**	**安慰剂（n=436）**
意外损伤	6	3
便秘	13	6
静坐不能	15	4

4. 在短期安慰剂对照临床试验中，阿立哌唑治疗患者发生率≥2%和高于安慰剂的不良事件

表2列出急性治疗期间（精神分裂症最长6周，双相障碍躁狂发作最长3周）出现的不良事件的合并发生率，修约为百分整数值，仅包括在阿立哌唑（日剂量≥2mg/日）治疗患者中发生率≥2%或高于安慰剂的不良事件。

表2 在短期安慰剂对照临床试验中治疗时出现的不良事件

身体系统 不良事件	报告不良事件患者的百分比[a] 阿立哌唑 （n=1523）	 安慰剂 （n=849）
全身性		
头痛	31	26
虚弱	8	7
意外损伤	5	4
外周性水肿	2	1
心血管系统		
高血压	2	1
消化系统		
恶心	16	12
消化不良	15	13
呕吐	11	6
便秘	11	7
肌肉与骨骼系统		
肌痛	4	3
神经系统		
激动	25	24
焦虑	20	17
失眠	20	15
嗜睡	12	8
静坐不能	12	5
头晕	11	8
锥体外系综合征[g]	6	4
震颤	4	3
多涎	3	1
呼吸系统		
咽炎	4	3
鼻炎	4	3
咳嗽	3	2
特殊感觉		

视力模糊	3	1

a：由至少2%阿立哌唑治疗患者报告的不良事件，但不包括发生率与安慰剂相当或低于安慰剂的事件：如腹痛、背痛、牙痛、腹泻、口干、食欲减退、精神病、肌张力亢进，上呼吸道感染、皮疹、阴道炎[f]、痛经[f]。

f：以性别总数为基础的百分比。

g：与锥体外系症状相关的不良事件（如张力障碍事件、帕金森事件、静坐不能事件、运动障碍事件）

亚人群研究没有发现任何明确的因年龄、性别或种族不同而不良事件发生率有差异的证据。

儿科患者（13～17岁）

在一项6周的安慰剂对照试验中阿立哌唑的日剂量为2～30mg/天。阿立哌唑治疗患者（13～17岁）和安慰剂治疗患者（13～17岁）因不良反应终止治疗的发生率分别为5%和2%。与使用阿立哌唑相关的常见不良反应（发生率≥5%，阿立哌唑组的发生率至少是安慰剂组的2倍）为锥体外系综合征、嗜睡和震颤。

表3列出了急性治疗期间（精神分裂症患者最长6周，双相障碍躁狂发作最长4周，孤独症患者最长8周以及抽动秽语综合征患者最长10周）出现的不良反应的合并发生率，修约为百分整数值，仅包括在阿立哌唑（日剂量≥2mg）治疗的儿科患者中发生率≥2%，并且大于安慰剂治疗患者发生率的不良反应。

表3 儿科患者（6～18岁）口服阿立哌唑治疗的短期、安慰剂对照试验中的不良反应

	报告不良反应患者的百分比	
系统器官分类 **首选术语**	**阿立哌唑** **（n=732）**	**安慰剂** **（n=370）**
眼科症状		
视力模糊	3	0
胃肠道症状		
腹部不适	2	1
呕吐	8	7
恶心	8	4
腹泻	4	3
唾液分泌过多	4	1
上腹部痛	3	2
便秘	2	2
全身症状和给药部位症状		
疲劳	10	2
发热	4	1
易激惹	2	1

无力	2	1
感染与侵袭		
鼻咽炎	6	3
检查		
体重增加	3	1
新陈代谢与营养失调		
食欲增加	7	3
食欲减退	5	4
肌肉骨骼组织与结缔组织症状		
肌肉骨骼僵硬	2	1
肌强直	2	1
神经系统症状		
嗜睡	16	4
头痛	12	10
镇静	9	2
震颤	9	1
锥体外系综合征	6	1
静坐不能	6	4
流涎	3	0
昏睡	3	0
头晕	3	2
张力失常	2	1
呼吸、胸和纵膈症状		
鼻出血	2	1
皮肤和皮下组织症状		
皮疹	2	1

与剂量相关的不良事件

精神分裂症

在4个以精神分裂症成人患者为对象，不同固定剂量（2、10、15、20和30mg/天）的安慰剂对照临床试验中，评价了治疗时出现的不良事件发生率的剂量－效应关系。分层分析表明，唯一可能具有剂量－效应关系并且只有在30mg时最明显的不良事件是嗜睡（安慰剂：7.7%；15mg：8.7%；20mg：7.5%；30mg：15.3%）。

在儿科精神分裂症患者（13～17岁）的试验中，三项常见不良反应可能具有剂量-效应关系：锥体外系综合征（安慰剂：5.0%；10mg：13.0%；30mg：21.6%）；嗜睡（安慰剂：6.0%；10mg：11.0%；30mg：21.6%）以及震颤（安慰剂：2.0%；10mg：2.0%；30mg：11.8%）。

锥体外系综合征

在成人精神分裂症的短期安慰剂对照试验中，阿立哌唑组、安慰剂组患者报告锥体外

系综合征（EPS）的发生率均为6%。在成人双相障碍躁狂发作的短期安慰剂对照试验中，阿立哌唑治疗患者EPS相关事件（与静坐不能有关的事件除外）的发生率为17%，而安慰剂的为12%。在成人双相障碍躁狂发作的短期安慰剂对照试验中，阿立哌唑治疗患者静坐不能相关事件的发生率为15%，而安慰剂的为4%。在儿科精神分裂症患者（13～17岁）的短期安慰剂对照试验中，阿立哌唑组和安慰剂组报告静坐不能相关事件除外的锥体外系综合征相关事件的发生率分别为25%和7%，两个组静坐不能相关事件的发生率分别为9%和6%。

试验依据辛普森-安格斯（Simpson Angus）评价定量表（评价EPS）、巴恩斯（Barnes）静坐不能量表（评价静坐不能）和不随意运动评价量表（评价运动障碍）客观采集数据。在成人精神分裂症试验中，除巴恩斯静坐不能评分（阿立哌唑：0.08，安慰剂：-0.05）外，其它评分没有显示阿立哌唑和安慰剂之间存在差异。在成人双相障碍躁狂发作试验中，辛普森-安格斯评分和巴恩斯静坐不能评分显示阿立哌唑和安慰剂之间存在显著差异（阿立哌唑：0.61，安慰剂：0.03；阿立哌唑：0.25，安慰剂：-0.06）。阿立哌唑和安慰剂不随意运动评分变化相似。在儿科精神分裂症患者（13～17岁）的试验中，除了辛普森-安格斯评价量表（阿立哌唑：0.24；安慰剂：-0.29）外，客观采集数据显示阿立哌唑组和安慰剂组的其他量表评分没有差异。

同样，在成人精神分裂症的长期（26周）安慰剂对照试验中，辛普森-安格斯评分（评价EPS）、巴恩斯静坐不能评分（评价静坐不能）和不随意运动评分（评价运动障碍）没有显示阿立哌唑和安慰剂之间存在差异。

实验室检查异常

3～6周安慰剂对照试验的组间比较显示，在血液生化学、血液学和尿检查参数发生具有潜在临床意义改变的受试者比例方面，阿立哌唑组和安慰剂组之间不存在显著差异。同样，因血生化学、血液学和尿检查参数改变而导致的停药率方面，阿立哌唑与安慰剂之间也没有差异。

在长期（26周）安慰剂对照试验中，与基线比较，阿立哌唑治疗患者和安慰剂治疗患者在催乳素、空腹血糖、甘油三酯、HDL、LDL和总胆固醇的平均变化均无临床意义。

体重增加

成人

在对精神分裂症患者进行的4周至6周的试验中，阿立哌唑治疗患者和安慰剂治疗患者之间平均体重增加略有差异（分别为+0.7kg和-0.05kg），符合体重增加≥7%标准的患者比例也有差异（阿立哌唑组8%，安慰剂组3%）。在对双相障碍躁狂发作患者进行的3周试验中，阿立哌唑治疗患者和安慰剂治疗患者的平均体重增加分别是0.0kg和-0.2kg。阿立哌唑组和安慰剂组体重增加≥7%的患者比例分别是3%和2%。

表4 显示阿立哌唑长期（26周）安慰剂对照试验中按基线体重指数（BMI）分类的体重

变化结果，包括体重基于基线的平均变化和体重增加≥7%基线体重的患者比例。

表4 按基线体重指数分类的体重变化结果：精神分裂症安慰剂对照研究，安全性样本

	BMI<23		BMI 23～27		BMI>27	
	安慰剂	阿立哌唑	安慰剂	阿立哌唑	安慰剂	阿立哌唑
基于基线的体重平均变化（kg）	-0.5	-0.5	-0.6	-1.3	-1.5	-2.1
体重增加≥7%的患者百分比	3.7%	6.8%	4.2%	5.1%	4.1%	5.7%

表5 显示阿立哌唑长期（52周）服用临床研究中按基线BMI分类的体重变化结果，包括体重基于基线的平均变化和体重增加≥7%基线体重的患者比例。

表5 按基线体重指数分类的体重变化结果：精神分裂症活性药物对照研究，安全性样本

	BMI<23	BMI 23～27	BMI>27
基于基线的体重平均变化（kg）	2.6	1.4	-1.2
体重增加≥7%患者的百分比	30%	19%	8%

儿科患者和青少年

在以患有精神分裂症的青少年（13～17岁）和患有双相精神障碍的儿科患者（10～17岁）为对象的两项安慰剂对照试验（暴露周期中位值为42～43天）的分析中，阿立哌唑治疗组患者体重的平均改变为+1.6kg（N=381），安慰剂治疗组患者体重的平均改变为+0.3kg（N=187）。在24周时，阿立哌唑治疗组患者体重与基线相比的平均改变为+5.8 kg （n=62），安慰剂治疗组患者体重与基线相比的平均改变为+1.4 kg（n=13）。

表6按照适应症列出了体重增加≥7%的儿科和青少年患者的比例。

表6：安慰剂对照单药治疗试验中，体重增加≥7%的儿科和青少年患者的比例

	适应症	治疗组	N	患者n（%）
体重增加≥7%	汇总的精神分裂症和双相躁狂[a]	阿立哌唑	381	20（5.2）
		安慰剂	187	3（1.6）

[a] 4-6周持续时间

在一项开放性试验中，入组的患者来自两项安慰剂对照试验的精神分裂症青少年（13～17岁）和双相精神障碍的儿科患者（10～17岁），其中73.2%的患者（238/325）完成了26周的阿立哌唑治疗。26周后，32.8%的患者体重增加≥7%，未根据正常生长进行校正。根据正常生长进行校正后，获得z-评分（以标准偏差[SD]表示），通过与年龄和性别相匹配的人群进行

比较，按照儿科患者和青少年的正常生长进行了校正。z-评分改变<0.5 SD被视为没有临床意义。26周后，z-评分的平均改变为0.09 SD。

当治疗任何适应症的儿科患者时，应当监测体重增加，并根据预期的正常生长进行评价。

心电图改变

精神分裂症患者或双相障碍躁狂发作患者安慰剂对照试验混合组间比较显示，出现心电图（ECG）参数潜在重要改变的患者比例，阿立哌唑组和安慰剂组之间没有显著差异。阿立哌唑组患者心率增加的中位值为5次/分钟，安慰剂组为1次/分钟。

5. 在临床试验中观察到的其它结果

一项以精神分裂症患者为对象、比较阿立哌唑和安慰剂的为期26周双盲临床试验中报告的不良事件与短期安慰剂对照临床试验中报告的不良事件基本一致，除了震颤的发生率更高一些之外[阿立哌唑9%（13/153），安慰剂1%（2/153）]。在该研究中，大部分震颤病例的严重程度为轻度（9/13轻度，4/13中度），发生在治疗早期（9/13≤49天），并且持续时间有限（9/13≤10天）。震颤很少导致阿立哌唑停药（<1%）。另外，在长期（52周）活性药物对照研究中，阿立哌唑组震颤的发生率为4%（34/859）。在长期双相精神障碍研究中，可以观察到相似的情况。

6. 在阿立哌唑上市前评价期间观察到的其它不良事件

下面采用修订的COSTART术语列出了治疗中出现的不良事件。这些不良事件，前面已经提到，来自7,951例患者数据库，是由患者在参加阿立哌唑≥2mg/天多剂量各期临床试验期间报告的。包括所有报告的不良事件（排除以下情况：在表2或其它段落中已经列出的、在**【注意事项】**中已予考虑过的、事件术语过于普通提供不了什么信息的、发生率≤0.05%并且根本没有紧急危及生命可能的、其它像背景事件一样普通的以及认为不可能与药物相关的不良事件）。需要强调指出的是，尽管报告的事件发生在用阿立哌唑治疗期间，但这些事件并不一定是由阿立哌唑引起的。

不良事件按机体系统分类并按下述定义的发生频率的递降顺序列出：常见不良事件是指至少1/100患者出现的不良事件（本处所列的仅为安慰剂对照试验中未列入结果表中的事件）；少见不良事件是指在1/100～1/1,000患者出现的不良事件；罕见不良事件是指在少于1/1,000患者出现的不良事件。

成人

全身：常见—流感综合征、发热、胸痛、强直（包括颈部和四肢）、颈痛、骨盆痛；*少见*—面部水肿、自杀倾向、不适、偏头痛、寒战、光过敏、紧缩感（包括腹部、背部、四肢、头部、下颚、颈和舌）、颌痛、胃气胀、腹胀、胸部紧迫感、咽喉痛；*罕见*—念珠菌病、头重感、咽喉发紧、门德尔松综合征、中暑。

心血管系统：常见—心动过速（包括室性和室上性）、低血压、心动过缓；*少见*—心悸、出血、心力衰竭、心肌梗死、心脏停搏、心房颤动、房室传导阻滞、QT间期延长、期外收

缩、心肌缺血、深部静脉血栓、心绞痛、苍白、心肺功能障碍、静脉炎；*罕见*—束支传导阻滞、心房扑动、血管迷走反应、心肥大、血栓性静脉炎、心肺衰竭。

消化系统：常见—恶心和呕吐；*少见*—食欲增加、吞咽困难、胃肠炎、肠胃气胀、龋齿、胃炎、牙龈炎、胃肠出血、痔、胃食管反流、牙周脓肿、大便失禁、直肠出血、胃炎、结肠炎、舌水肿、胆囊炎、口腔溃疡、口腔白色念珠菌病、嗳气、粪便嵌塞、胆石症；*罕见*—食管炎、呕血、肠梗阻、牙龈出血、肝炎、消化性溃疡、舌炎、黑粪症、十二指肠溃疡、唇炎、肝肿大、胰腺炎。

内分泌系统：常见—血催乳素减少；*少见*—甲状腺功能减退；*罕见*—甲状腺肿、甲状腺功能亢进。

血液/淋巴系统：常见—淤斑、贫血；*少见*—低色素性贫血、白细胞增多、白细胞减少（包括中性粒细胞减少症）、淋巴结病、嗜酸性粒细胞增多、巨红细胞性贫血；*罕见*—血小板增多症、血小板减少症、瘀点。

代谢和营养性障碍：常见—体重减轻、肌酸磷酸激酶升高、脱水；*少见*—水肿、高血糖、高胆固醇血症、低血钾、糖尿病、低血糖、高脂血症、血清谷丙转氨酶升高、口渴、血尿素氮增加、低钠血症、血清谷草转氨酶升高、肌酐增加、发绀、碱性磷酸酶增加、胆红素血症、缺铁性贫血、高钾血症、高尿酸血症、肥胖；*罕见*—乳酸脱氢酶增加、高钠血症、痛风、低血糖反应。

肌肉骨骼系统：常见—肌肉痛性痉挛；*少见*—关节痛、肌衰弱、关节病、骨痛、关节炎、肌无力、痉挛、滑囊炎、肌病；*罕见*—风湿性关节炎、横纹肌溶解、肌腱炎、腱鞘炎。

神经系统：常见—抑郁、神经过敏、精神分裂症反应、幻觉、敌意、意识错乱、偏执狂反应、自杀念头、异常步态、躁狂反应、错觉、怪梦；*少见*—情绪不稳、颤搐、齿轮样强直、集中力缺损、张力障碍、血管舒张、感觉异常、阳痿、四肢震颤、感觉迟钝、眩晕、木僵、运动徐缓、情感淡漠、惊恐发作、性欲低下、睡眠过度、运动障碍、躁狂抑郁反应、共济失调、幻视、脑血管意外、运动功能减退、人格解体、记忆力缺损、谵妄、构音困难、迟发性运动障碍、健忘、活动过强、性欲增加、肌阵挛、多动腿、神经病、烦躁不安、运动过度、脑缺血、反射增强、运动不能、意识降低、感觉过敏、思维缓慢；*罕见*—感情迟钝、欣快、动作失调、动眼神经危象、强迫性思维、肌张力减退、颊舌综合征、反射减弱、现实解体、颅内出血。

呼吸系统：常见—鼻窦炎、呼吸困难、肺炎、哮喘；*少见*—鼻出血、呃逆、喉炎、吸入性肺炎；*罕见*—肺水肿、痰多、肺栓塞、缺氧、呼吸衰竭、呼吸暂停、鼻腔干燥、咯血。

皮肤及附件：常见—皮肤溃疡、发汗、皮肤干燥；*少见*—瘙痒、水泡大疱疹、痤疮、湿疹、皮肤变色、脱发、溢脂性皮炎、牛皮癣；*罕见*——斑丘疹、剥脱性皮炎、风疹。

特殊感觉系统：常见—结膜炎；*少见*——耳痛、眼干、眼痛、耳鸣、白内障、中耳炎、味觉改变、睑炎、眼出血、耳聋；*罕见*——复视、频繁眨眼、上睑下垂、外耳炎、弱视、畏

光。

泌尿生殖系统：常见—尿流中断；*少见*—尿频、白带、尿潴留、膀胱炎、血尿、排尿困难、闭经、阴道出血、异常射精、肾脏衰竭、阴道念珠菌病、尿急、男子乳房发育、肾结石、蛋白尿、乳房痛、尿道灼热；*罕见*—夜尿症、多尿、月经过多、性快感缺失、糖尿、宫颈炎、子宫出血、女性泌乳、尿石病、阴茎异常勃起。

儿科患者

在1,686名年龄为6至18岁儿科患者的汇总数据库中观察到的大多数不良事件也见于成年患者人群。下文列出了在儿科人群中观察到的其他不良反应。

眼科症状：

少见 – 眼动危象

胃肠道症状：

少见 – 舌干、舌痉挛

检查：

常见 – 血胰岛素升高

神经系统症状：

少见 – 梦语症

肾脏和泌尿症状

常见 – 遗尿

皮肤和皮下组织症状：

少见 – 多毛症

7. 在阿立哌唑上市后评价期间观察到的其它不良事件

自阿立哌唑上市以来服用阿立哌唑的患者自发性报告的、上文中没有列出的不良事件，包括罕见的变态反应（例如过敏反应、血管性水肿、喉痉挛、瘙痒或荨麻疹）、γ-谷氨酰转移酶升高、体温调节异常（如发热、低温）可能与药物没有因果关系。观察到的上市后不良事件还包括：激越、病理性赌博、糖化血红蛋白增加、多汗、肌肉骨骼僵硬、打嗝、黄疸、唾液分泌过多、语言障碍、自杀意念、自杀死亡、性欲亢进、冲动控制障碍、伴嗜酸性粒细胞增多和系统症状的药物反应（DRESS）、不安腿综合征（RLS）。

【禁忌】

已知对本品过敏的患者禁用。

【注意事项】

一般注意事项

1. 体位性低血压

阿立哌唑具有α_1-肾上腺素能受体的拮抗作用，可能引起体位性低血压。在阿立哌唑治疗成人精神分裂症（n=926）的5项短期安慰剂对照试验中，与体位性低血压相关事件的发生率

包括：体位性低血压（安慰剂1%，阿立哌唑1.9%）、体位性头晕（安慰剂1%，阿立哌唑0.9%）和晕厥（安慰剂1%，阿立哌唑0.6%）。口服阿立哌唑的6至18岁儿科患者（n=732）的发生率包括（阿立哌唑组发生率，安慰剂组发生率）体位性低血压（0.5%，0%）、体位性头晕（0.4%，0%）和晕厥（0.2%，0%）。在阿立哌唑治疗成人双相障碍躁狂发作（n=597）的短期安慰剂对照试验中，与体位性低血压相关事件的发生率包括：体位性低血压（安慰剂0%，阿立哌唑0.7%）、体位性头晕（安慰剂0.5%，阿立哌唑0.5%）和晕厥（安慰剂0.9%，阿立哌唑0.5%）。

体位性血压变化明显（定义是从仰卧到直立时收缩压至少降低30mmHg）的发生率，阿立哌唑与安慰剂之间无统计学差异（成人精神分裂症：阿立哌唑治疗患者为14%，安慰剂治疗患者为12%；成人双相障碍躁狂发作：阿立哌唑治疗患者为3%，安慰剂治疗患者为2%）。

阿立哌唑应慎用于已知心血管病（心肌梗死或缺血性心脏病、心力衰竭或传导异常病史）患者、脑血管病患者或诱发低血压的情况（脱水、血容量降低和降压药治疗）。

2. 跌倒

抗精神病药物，包括本品，可引起嗜睡、体位性低血压、运动和感觉不稳定而导致跌倒，造成骨折或其他损伤。对于伴随的疾病、病症或用药会加重这些影响的患者，应在开始抗精神病药物治疗时进行跌倒风险评估，以及在长期使用抗精神病药物时定期进行跌倒风险评估。

3. 癫痫发作

在短期安慰剂对照临床试验中，有0.1%（1/926）的阿立哌唑治疗的成人患者出现癫痫发作，有0.1%（1/732）的接受阿立哌唑治疗的儿科患者（6～18岁）出现癫痫发作。在治疗双相障碍躁狂发作成人患者的短期安慰剂对照临床试验中，0.3%（2/597）的阿立哌唑治疗患者和0.2%安慰剂治疗患者出现癫痫发作。与其它抗精神病药一样，阿立哌唑应慎用于有癫痫病史的患者或癫痫阈值较低的情况（如：阿尔茨海默氏病性痴呆）的患者。癫痫阈值较低的情况在65岁以上人群较常见。

4. 潜在的认知和运动损害

在精神分裂症的短期安慰剂对照试验中，11%的阿立哌唑治疗的成人患者报告有嗜睡，而安慰剂治疗的成人患者为8%；6至17岁的儿科患者（n=611）中阿立哌唑组为24%，而安慰剂组为6%。在短期安慰剂对照临床试验中，0.1%（1/926）的阿立哌唑治疗的成人精神分裂症患者因嗜睡导致停药；3%（20/732）的阿立哌唑治疗的儿科患者（6～18岁）因嗜睡导致停药。在成人双相障碍躁狂发作的短期安慰剂对照试验中，14%的阿立哌唑治疗患者有嗜睡，而安慰剂治疗患者为7%；但嗜睡没有导致双相障碍躁狂发作的患者停药。与安慰剂比较，尽管阿立哌唑治疗患者嗜睡的发生率相对升高，但与其它抗精神病药一样，阿立哌唑也可能会影响判断、思考或运动技能。应警告患者小心操作具有一定危险性的机器，包括汽车，直到确信阿立哌唑治疗不会给他们带来负面影响。

5. 体温调节

干扰机体体温降低机制是抗精神病药的特征。当阿立哌唑处方给处于体温可能升高的患者（如剧烈运动、过热、同时服用抗胆碱能活性药物或脱水）时，建议进行适当护理。

6. 吞咽障碍

食道运动功能障碍和误吸与抗精神病药的使用有关。吸入性肺炎是老年患者，尤其是老年进行性阿尔茨海默性痴呆患者发病和死亡的常见原因。对于有吸入性肺炎危险的患者，应慎用阿立哌唑和其它抗精神病药。

7. 自杀

自杀倾向是精神病和双相性精神障碍所固有的，药物治疗时应密切监测高危患者。为了减少药物过量的风险，阿立哌唑的剂量应控制在最低水平，并且对患者进行良好管理。

8. 合并其它疾病患者用药

对合并某些全身性疾病的患者，尚缺乏使用阿立哌唑的临床经验。

在有近期心肌梗死或不稳定型心脏病病史的患者中，没有评估或使用阿立哌唑。在上市前临床研究中，排除了有这些诊断的患者。

*针对伴有阿尔茨海默病的老年精神病患者的安全性经验：*在3个为期10周的阿立哌唑治疗伴有阿尔茨海默病的老年精神病患者（n=938，平均年龄：82.4岁；年龄范围：56～99岁）的安慰剂对照试验中，治疗中出现的发生率≥3%以及阿立哌唑组发生率至少是安慰剂组发生率两倍的不良事件包括衰弱（安慰剂3%，阿立哌唑8%）、嗜睡（安慰剂3%，阿立哌唑9%）和尿失禁（安慰剂1%，阿立哌唑5%）、多涎（安慰剂0%，阿立哌唑4%）、头晕（安慰剂1%，阿立哌唑4%）。

没有确立阿立哌唑在痴呆相关精神病患者治疗中的安全性和有效性。如果医师选择用阿立哌唑治疗这些患者，应特别慎重，尤其是那些患者出现吞咽困难或过度嗜睡的患者，可能会诱发意外损伤或误吸。

9. 抗精神病药恶性综合征（NMS）

据报道一种潜在致命性的综合征，与服用抗精神病药（包括阿立哌唑）有关，被称为抗精神病药恶性综合征（NMS）。在阿立哌唑上市前全球临床数据库中，有2例出现疑似NMS。NMS临床表现为高热、肌强直、精神状态改变和自主神经不稳定迹象（不规律的脉搏或血压波动、心动过速、发汗和心律失常）。其它征兆可能包括肌酸磷酸激酶升高、肌红蛋白尿（横纹肌溶解症）和急性肾衰竭。

诊断性评估这一综合征的患者十分复杂。为了取得这一诊断，重要的是排除以下临床表现，即同时伴有严重的内科疾病（如肺炎、全身感染等）和未治疗或治疗不恰当的锥体外系体征和症状（EPS）。鉴别诊断时另一个重要考虑因素包括中枢抗胆碱能毒性、中暑、药源性发热和原发性中枢神经系统疾病。

NMS的处理应包括：1）立即停止抗精神病药和其它当前非必须的治疗药物；2）加强对

症治疗和医学监测；3）治疗伴随的有特定治疗方法的严重内科问题。对于无并发症的NMS，目前没有普遍认同的特定药物治疗方案。

如果患者从NMS中恢复后仍需要抗精神病药治疗，应慎重考虑药物疗法再次引发NMS的可能性。应密切监测患者，因为有NMS复发的报道。

10. 迟发性运动障碍

在抗精神病药治疗的患者中，可能会发生不可逆的无意识性运动障碍综合征。尽管该综合征在老年人（尤其是老年女性）中的发生率最高，但不可能在抗精神病治疗初期仅依据流行病学估计来预测哪些患者可能会发生该综合征。不清楚抗精神病药在引起迟发性运动障碍作用方面是否存在差异。

已经确定，随着治疗疗程的延长，以及患者服用抗精神病药的总累计剂量的增加，发生迟发性运动障碍的风险及其变成不可逆的可能性也增大。然而，在低剂量抗精神病药短暂治疗之后也可能会发生该综合征，但一般很少见。

尽管该综合征在停止抗精神病治疗后会部分或完全缓解，但目前对确诊为迟发性运动障碍的病例没有已知的治疗方案。然而，抗精神病治疗本身可能抑制（或部分抑制）这一综合征的体征和症状，从而可能掩盖病程的发展。还不清楚症状抑制对综合征的长期病程是否有影响。

基于上述考虑，应用阿立哌唑时应采用一种使迟发性运动障碍的发生降低到最小的方式。对于罹患慢性疾病的患者，进行长期抗精神病治疗应有所保留，这些患者包括：（1）已知用抗精神病药治疗有效，（2）可供选择的等效、但潜在伤害性更小的治疗不能获得或不适合。在需要长期治疗的患者中，应寻求能达到满意疗效的最低治疗剂量和最短治疗时间。应定期重新评估连续治疗的必要性。

如果阿立哌唑治疗患者出现迟发性运动障碍的体征和症状，应考虑停药。这些症状可能暂时恶化甚至可以在治疗停药后出现。然而，某些患者尽管存在这一综合征，可能还是需要用阿立哌唑治疗。

11. 痴呆相关老年痴呆精神病患者的脑血管不良事件，包括脑卒中

在痴呆相关精神病的安慰剂对照临床试验中，阿立哌唑治疗老年患者（平均年龄：84岁；年龄范围：78～88岁）的脑血管不良事件（如脑卒中、短暂性缺血发作），包括死亡的发生率升高。固定剂量的试验结果显示，阿立哌唑治疗患者中，脑血管不良事件与药物之间存在具有统计学意义的剂量—反应关系。阿立哌唑不能用于痴呆相关精神病患者的治疗。

12. 高血糖和糖尿病

有报道显示，在非典型抗精神病药治疗的患者中，一些病例高血糖十分严重并伴随酮酸中毒或高渗性昏迷或死亡。阿立哌唑治疗患者几乎没有高血糖的报道，尽管很少患者曾用阿立哌唑治疗，但不清楚这些十分有限的经验是否是这种报道很少的唯一原因。评估非典型抗精神病药的使用和血糖异常之间的关系十分复杂，原因在于精神分裂症患者中糖尿病背景的

风险可能增加以及普通人群中糖尿病的发生率升高。在这些混淆因素的干扰下，非典型抗精神病药的使用和高血糖相关不良事件之间的关系更是完全无法弄清。然而，不包括阿立哌唑的流行病学研究提示，在这些研究中用非典型抗精神病药治疗的患者，治疗中出现高血糖相关不良事件的风险增加。因为在进行这些研究时阿立哌唑还未上市，所以不清楚阿立哌唑是否与这种风险增加相关。在非典型抗精神病药治疗的患者中，没有明确的高血糖相关不良事件风险评估值可以利用。

对于开始非典型抗精神病药治疗时有糖尿病明确诊断的患者，应定期监测其血糖控制恶化情况。有糖尿病危险因素（如肥胖、糖尿病家族史）的患者应在开始非典型抗精神病药治疗前和治疗期间定期接受空腹血糖测试。应监测非典型抗精神病药治疗的任何患者的高血糖症状，包括口渴、多尿、多食和乏力。在非典型抗精神病药治疗期间出现高血糖症状的患者应接受空腹血糖测试。在某些病例中，当停止非典型抗精神病药治疗时，高血糖就会自行消失；然而，某些患者尽管停用了可疑药物仍需继续降糖治疗。

13. 病理性赌博和其它冲动控制障碍

上市后报告显示患者在服用阿立哌唑时可能会发生冲动增加，尤其是赌博，以及不能控制这些冲动。来自极罕见报告还包括：性冲动增加、强迫性消费、暴饮暴食或强迫性进食以及其它冲动或强迫行为。由于患者可能不会认为这些行为异常，因此处方医师要特别询问患者或其照料者有关新出现的或增加的赌博冲动、性冲动、强迫性消费、暴饮暴食或强迫性进食以及其它冲动行为。如果患者服用阿立哌唑时出现这些冲动，应考虑降低剂量或停药。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

尚未在怀孕妇女中进行适当的并且控制良好的研究。怀孕妇女服用阿立哌唑是否会引起胎儿损害或影响生殖能力，尚不清楚。对于孕妇，只有当对胎儿的潜在利益高于潜在危险时，才可以使用。应告知患者在服用阿立哌唑时发现怀孕或打算怀孕应通知内科医生。新生儿在妊娠晚期受抗精神病药物（包括阿立哌唑）暴露会在分娩后出现包括锥体外系和/或戒断症状的风险。

阿立哌唑对人类阵痛和分娩的影响尚不清楚。

阿立哌唑可分泌到哺乳期大鼠的乳汁中。阿立哌唑及其代谢物是否分泌到人乳汁中，尚不清楚。建议服用阿立哌唑的妇女停止哺乳。

【儿童用药】

在一项有202名年龄为13～17岁的儿科患者参与的为期6周的安慰剂对照临床试验中已经确定了阿立哌唑在精神分裂症儿科患者中的安全性和有效性。虽然还没有系统地评价阿立哌唑在儿科患者的维持治疗中的有效性，但是可以通过比较阿立哌唑在成人患者和儿科患者中的药代动力学参数，将成人患者的数据外推继而确定阿立哌唑在儿科患者的维持治疗中的有效性。

【老年用药】

在上市前临床试验中接受阿立哌唑治疗的7,951例患者中，991例（12%）年龄≥65岁，789例（10%）年龄≥75岁。991例患者中的大多数（88%）被诊断为阿尔茨海默性痴呆。

阿立哌唑治疗精神分裂症和双相障碍躁狂发作的安慰剂对照试验中未录入足够的年龄在65岁或65岁以上的病例，以至不能确定老年患者对治疗的反应是否不同于年轻受试者。年龄对单剂量15mg阿立哌唑的药代动力学没有影响。与年轻成人（18～64岁）受试者比较，老年受试者（≥65岁）的阿立哌唑清除率降低20%，但在精神分裂症患者的人口药代动力学分析中没有显示年龄的影响。

对老年阿尔茨海默病相关精神病患者的研究提示，与年轻精神分裂症患者比较，这类人群也许具有不同的耐受性。阿立哌唑在阿尔茨海默病相关精神病患者中的安全性和有效性尚未确立。如果医生选择使用阿立哌唑治疗这类患者，应慎重。

【药物相互作用】

鉴于本品主要作用于中枢神经系统，在与其它作用于中枢神经系统的药物和乙醇合用时应慎重。因其拮抗α_1-肾上腺素能受体，故阿立哌唑有可能增强某些抗高血压药的作用。

其它药物影响阿立哌唑的可能性

阿立哌唑不是CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19或CYP2E1酶的底物。也不进行直接的葡萄糖醛酸化。这说明阿立哌唑与这些酶的抑制剂或诱导剂、或其它因素（如吸烟）之间不可能发生相互作用。

CYP3A4和CYP2D6参与阿立哌唑的代谢。CYP3A4诱导剂（如卡马西平）可以引起阿立哌唑的清除率升高和血药浓度降低。CYP3A4抑制剂（如酮康唑）或CYP2D6抑制剂（如奎尼丁、氟西汀、帕罗西汀）可以抑制阿立哌唑消除，使血药浓度升高。

*酮康唑：*同时服用酮康唑（200mg/天，连续14天）和15mg单剂量阿立哌唑，阿立哌唑及其活性代谢物的AUC分别增加63%和77%。没有对更高剂量（400mg/天）的酮康唑进行研究。当同时服用酮康唑和阿立哌唑时，应将阿立哌唑的剂量降至常用剂量的一半。预期其它CYP3A4强抑制剂（伊曲康唑等）有相似的作用，也需相应降低剂量；没有对CYP3A4的弱抑制剂（红霉素、柚子汁等）进行研究。当停用联合治疗中的CYP3A4抑制剂时，应增加阿立哌唑的剂量。

*奎尼丁：*同时服用10mg单剂量阿立哌唑和强力CYP2D6抑制剂—奎尼丁（166mg/天，连续13天），阿立哌唑的AUC增加112%，而其活性代谢物—脱氢阿立哌唑的AUC降低35%。当同时服用奎尼丁和阿立哌唑时，应将阿立哌唑的剂量降至常用剂量的一半。预期其它CYP2D6强抑制剂（如弗西汀或帕罗西汀）有相似的作用，因此，也需相应降低剂量。当停用联合治疗中的CYP2D6抑制剂时，应增加阿立哌唑的剂量。

*卡马西平：*同时服用卡马西平（200mg，每日2次，一种CYP3A4强诱导剂）和阿立哌唑（30mg，每日1次），导致阿立哌唑及其活性代谢物—脱氢阿立哌唑的C_{max}和AUC都分别降低约70%。当卡马西平与阿立哌唑同时使用时，阿立哌唑的剂量应加倍。追加剂量应建立在

临床评估基础之上。当停用联合治疗中的卡马西平时，阿立哌唑的剂量应降低。

阿立哌唑影响其它药物的可能性

阿立哌唑与由细胞色素P450酶代谢的药物之间不可能发生重要的药代动力学相互作用。在体内研究中，每日10～30mg剂量的阿立哌唑对CYP2D6底物（右美沙芬）、CYP2C9底物（华法林）、CYP2C19底物（奥美拉唑、华法林）和CYP3A4底物（右美沙芬）的代谢没有显著影响。另外，体外研究显示，阿立哌唑和脱氢阿立哌唑不影响CYP1A2参与的代谢。

*乙醇：*在健康志愿者中将阿立哌唑与乙醇合并服用，对照组将安慰剂与乙醇合并服用，两组受试者在大体运动技能或刺激反应方面没有显著差异。与大多数精神兴奋药物一样，应建议患者在服用阿立哌唑时避免饮酒。

阿立哌唑与下列药物之间没有临床上重要的相互作用

*法莫替丁：*同时服用阿立哌唑（单剂量15mg）和单剂量H_2受体拮抗剂法莫替丁40mg（强抑酸制剂）可降低阿立哌唑的溶解性，并因此减少阿立哌唑的吸收，阿立哌唑和脱氢阿立哌唑的C_{max}分别降低37%和21%，吸收（AUC）分别减少13%和15%。当与法莫替丁联合用药时，不需要调整阿立哌唑的剂量。

*丙戊酸盐：*当同时服用丙戊酸盐（500～1500mg/天）和阿立哌唑（30mg/天）时，稳态下阿立哌唑的C_{max}和AUC降低25%。当与丙戊酸盐联合用药时，不需要调整阿立哌唑的剂量。

*锂盐：*因为锂不与血浆蛋白结合，不被代谢，几乎完全以原药形式排泄到尿液中，所以阿立哌唑与锂盐之间不太可能发生药代动力学相互作用。连续21天同时服用治疗量的锂盐（1200～1800mg/天）和阿立哌唑（30mg/天），未导致阿立哌唑或它的活性代谢物—脱氢阿立哌唑的药代动力学发生具有临床意义的改变（C_{max}和AUC的增加小于20%）。当与锂盐联合用药时，不需要调整阿立哌唑的剂量。

*右美沙芬：*连续14天服用阿立哌唑，10～30mg/天，不影响右美沙芬O-脱烷基生成其主要代谢物右啡烷，已知此代谢途径依赖于CYP2D6活性。阿立哌唑对右美沙芬经N-脱甲基生成代谢物3-甲氧基吗啡烷也没有影响，已知此代谢途径依赖于CYP3A4活性。当与阿立哌唑联合用药时，不需要调整右美沙芬的剂量。

*华法林：*连续14天服用阿立哌唑，10mg/天，对R和S型华法林的药代动力学或国际标准化比率的药效学终点没有影响，表明阿立哌唑对CYP2C9和CYP2C19代谢以及高蛋白结合力的华法林的结合少有影响。当与阿立哌唑联合用药时，不需要调整华法林的剂量。

*奥美拉唑：*连续14天服用阿立哌唑，15mg/天，对健康志愿者服用单剂量20mg奥美拉唑（CYP2C19底物）的药代动力学没有影响。当与阿立哌唑联合用药时，不需要调整奥美拉唑的剂量。

【药物过量】

使用MedDRA术语对不良事件分类。

临床经验

目前，在全球范围内共报道了76例故意或意外阿立哌唑过量，包括单独使用阿立哌唑过量和与其它药物合并用药时过量，没有死亡病例。44例已知结果的病例中，33例恢复并且没有后遗症，1例恢复但有后遗症（瞳孔散大和感觉异常）。已知阿立哌唑最大急性摄入量为1,080mg（每日推荐最大剂量的36倍），该患者完全恢复。76例中包括10例故意或意外阿立哌唑过量的儿童病例（年龄12岁或以下），阿立哌唑最大摄入量为195mg，没有死亡病例。报道的潜在性严重症状包括嗜睡和短暂性意识丧失。

关于阿立哌唑过量（单独用药或联合用药），报道的常见（至少全部过量病例的5%）不良事件包括呕吐、嗜睡和震颤、血压上升、心跳过速。在1名或多名阿立哌唑过量（单独用药或联合用药）患者中观察到的其它临床重要体征和症状包括酸中毒、攻击行为、天冬氨酸氨基转移酶升高、心房颤动、心动过缓、昏迷、意识模糊状态、抽搐、血肌酸磷酸激酶升高、神志清醒程度低下、高血压、低钾血症、低血压、昏睡、意识丧失、QRS复合波群持续时间延长、QT间期延长、吸入性肺炎、癫痫持续状态和心动过速。

过量处理

目前没有特异性办法可以解救阿立哌唑过量。一旦发生过量，应检查心电图；如果出现QTc间期延长，应进行严密心脏监测。同时，应采用支持疗法，保持呼吸道通畅、吸氧和通风，对症治疗。应持续密切监测，直到患者康复。

*活性炭：*如果发生阿立哌唑过量，早期使用活性炭可能在某种程度上有助于防止阿立哌唑的吸收。单剂量口服15mg阿立哌唑后1小时，服用50g活性炭可使阿立哌唑的平均AUC和C_{max}分别降低50%和41%。

*血液透析：*尽管没有关于血液透析处理阿立哌唑过量的任何信息，但因阿立哌唑的血浆蛋白结合率高，所以血液透析可能对过量处理没有明显效果。

【临床试验】

成人

在4个短期（4～6周）安慰剂对照临床试验中，以主要符合DSM-III/IV标准的急性复发型精神分裂症住院患者为治疗对象，评价了阿立哌唑治疗精神分裂症的有效性。其中3个活性对照试验显示阿立哌唑与安慰剂有显著差异，活性对照药物是利培酮和氟哌啶醇。但在研究设计中没有考虑阿立哌唑和活性对照药物的比较。

在3个阿立哌唑阳性对照试验中，采用四个主要测量方法评价精神病体征和症状。阳性和阴性症状量表（PANSS）是普通精神病理学中用于评价药物对精神分裂症疗效的一个多项目评价表。PANSS的阳性症状量表是评估7个精神分裂症阳性症状（妄想、概念紊乱、幻觉行为、兴奋、夸大、猜疑/被害和敌对性）的症状量表亚集，PANSS的阴性症状量表是评估7个精神分裂症阴性症状（感情迟钝、情绪退缩、情感交流障碍、被动情感淡漠回避社交、抽象思维困难、交谈缺乏自发性和流畅性、刻板思维）的症状量表亚集。临床综合印象（CGI）评估反映一个非常熟悉精神分裂症表现的、熟练的观察者对患者总体临床状态的印象。

在两项研究中分别确立了阿立哌唑15mg、20mg和30mg日剂量的有效性，在一项研究中确立了阿立哌唑10mg剂量的有效性。在任何研究中都没有证据表明高剂量组优于最低剂量组。

人群亚组分析未显示任何年龄、性别或种族因素差异。

在一项入组310例符合精神分裂症DSM-IV标准的住院患者或门诊患者的长期试验中，患者使用其它抗精神病药物治疗症状稳定3个月或以上，停止这些患者正在使用的抗精神病药，将他们随机分组接受阿立哌唑15mg或安慰剂，在长达26周时间内观察复发情况。双盲治疗期间复发的定义是CGI改善评分≥5（最低程度加重），PANSS敌意或不合作评分≥5（中重度），或者PANSS总评分增加≥20%。与安慰剂比较，阿立哌唑15mg在26周内使复发时间显著延长。

儿科患者

在一项为期6周的以符合精神分裂症的DSM-IV标准且具有基线PANSS评分≥70的门诊患者为对象的安慰剂对照临床试验中评价了阿立哌唑在儿科患者（13～17岁）中治疗精神分裂症的疗效。在比较两个固定剂量的阿立哌唑（10或30 mg/天）与安慰剂的这项试验（n=302）中，在10mg/天剂量组，阿立哌唑从2mg/天的起始剂量经5天调整至目标剂量，在30mg/天治疗组，阿立哌唑从2mg/天的起始剂量经11天调整至目标剂量。在PANSS总评分（表7）（本项试验的主要结局指标）方面，两个剂量的阿立哌唑均优于安慰剂。30mg/天的剂量没有显示出比10mg/天的剂量更有效。

表7 儿科患者的精神分裂症研究

治疗组	主要疗效指标：PANSS		
	平均基线评分（SD）	较基线变化的LS平均值（SE）	减去安慰剂后的差值[a]（95%CI）
阿立哌唑（10 mg/天）*	93.6（15.7）	-26.7（1.91）	-5.5（-10.7, -0.21）
阿立哌唑（30 mg/天）*	94.0（16.1）	-28.6（1.92）	-7.4（-12.7, -2.13）
安慰剂	94.6（15.6）	-21.2（1.93）	--

SD：标准偏差；SE：标准误差；LS Mean：最小二乘平均值；CI置信区间

[a] 较基线变化的最小二乘平均值差异（药物减去安慰剂）

*在统计学上剂量组显著优于安慰剂组。

【药理毒理】

药理作用

阿立哌唑与D_2、D_3、5-HT_{1A}、5-HT_{2A}受体具有高亲和力，与D_4、5-HT_{2C}、5-HT_7、α_1、H_1受体以及5-HT再摄取位点具有中度亲和力。阿立哌唑是D_2受体和5-HT_{1A}受体的部分激动剂，也是5-HT_{2A}受体的拮抗剂。

与其它具有抗精神分裂症的药物一样，阿立哌唑的作用机制尚不清楚。但目前认为是通过D_2和5-HT_{1A}受体的部分激动作用及5-HT_{2A}受体的拮抗作用的介导而产生。与其它受体的作

用可能产生阿立哌唑某些其它临床效应，如对α_1受体的拮抗作用可阐释其体位性低血压现象。

毒理研究

遗传毒性

在CHL细胞体外染色体畸变试验中，在有或无代谢活化时阿立哌唑及其代谢物（2,3-DCPP）致染色体断裂，代谢物2,3-DCPP在无代谢活化时使数目畸变增加。小鼠体内微核试验结果为阳性，但该结果被认为是与人体无关的机制产生的。阿立哌唑在体外细菌回复突变试验、细菌DNA修复试验、小鼠淋巴瘤细胞试验、大鼠程序外DNA合成试验中结果为阴性。

生殖毒性

雌性大鼠交配前2周至妊娠第7天经口给予阿立哌唑2、6、20mg/kg/天[以mg/m^{2}计，分别相当于人最大推荐剂量（MRHD）的0.6、2、6倍]，所有剂量组均观察到动情周期紊乱及黄体增加，但未见对生育力的损害；6、20mg/kg剂量组着床前丢失增加，20mg/kg组胎仔体重降低。雄性大鼠交配前第9周至整个交配期经口给予阿立哌唑20、40、60mg/kg/天（以mg/m^{2}计，分别相当于MRHD的6、13、19倍），60mg/kg剂量时发现精子生成障碍，40和60mg/kg剂量时观察到前列腺萎缩，但未见对生育力的损害。

动物试验中阿立哌唑显示有发育毒性，包括在大鼠和家兔中可能具有致畸作用。

妊娠大鼠在器官形成期经口给予阿立哌唑3、10、30mg/kg/天（以mg/m^{2}计，分别相当于MRHD的1、3、10倍），30mg/kg剂量组妊娠期轻度延长、胎仔发育轻微延迟（胎仔体重降低）、睾丸未降发生率增加，10和30mg/kg剂量组骨骼骨化延迟；对胚胎-胎仔或幼仔存活未见影响；10和30mg/kg剂量组娩出的子代体重降低，30mg/kg剂量组肝膈侧结节及膈疝发生率增加（其它剂量组未进行检查）；10和30mg/kg剂量组子代阴道开口延迟，30mg/kg剂量组子代生殖功能受损（生育率、黄体数、着床和活胎数降低，着床后丢失增加，可能是对雌性子代的影响所致）；30mg/kg剂量组可见母体毒性，但没有证据显示阿立哌唑对发育的影响继发于母体毒性。妊娠大鼠在器官形成期静脉注射阿立哌唑3、9、27mg/kg/天，高剂量时观察到胎仔体重减轻和骨骼骨化延迟，并出现了母体毒性。

妊娠兔在器官形成期经口给予阿立哌唑10、30、100mg/kg/天（以AUC计分别相当于MRHD的2、3、11倍；以mg/m^{2}计分别相当于MRHD的6、19、65倍），100mg/kg剂量组母体摄食量降低、流产率增加、胎仔死亡率增加，30和100mg/kg剂量组胎仔体重降低、骨骼异常（胸骨节融合）发生率增加。妊娠家兔在器官形成期静脉注射阿立哌唑3、10、30mg/kg/天，最高剂量时产生了显著的母体毒性，胎仔体重降低，胎仔异常增加（主要是骨骼），以及胎仔骨骼骨化延迟增加，对胎仔的无影响剂量为10mg/kg/天（以AUC计相当于MRHD的5倍，以mg/m^{2}计相当于MRHD的6倍）。

大鼠于围产期（从妊娠第17天至产后第21天）经口给予阿立哌唑3、10、30mg/kg/天（以mg/m^{2}计，分别相当于MRHD的1、3、10倍），30mg/kg剂量组观察到轻度的母体毒性和妊娠期轻度延长，死产增多，幼仔体重降低（持续到成年）和存活率下降。大鼠于妊娠第6天至

产后第20天静脉注射阿立哌唑3、8、20mg/kg/天，8和20mg/kg/天剂量组死产率增加，8和20mg/kg/天剂量组出生后早期胎仔体重和存活率降低，这些反应出现于无母体毒性时，未见对子代出生后行为和生殖功能的影响。

致癌性

在ICR小鼠、SD大鼠和F344大鼠上进行了终生致癌性试验。掺食法给予阿立哌唑2年，ICR小鼠给药剂量为1、3、10、30mg/kg/天，F344大鼠给药剂量为1、3、10mg/kg/天，SD大鼠给药剂量为10、20、40、60mg。另外，SD大鼠经口给予阿立哌唑2年，剂量为10、20、40、60mg/kg/天（按mg/m^{2}计，相当于MRHD的3至19倍）。在雄性小鼠和大鼠中，未见肿瘤生成。在雌性小鼠中，3~30mg/kg剂量组（以AUC计为MRHD的0.1～0.9倍；以mg/m^{2}计为MRHD的0.5～5倍）垂体腺瘤、乳腺癌和腺棘皮瘤的发生率增加。在雌性大鼠中，掺食法剂量为10mg/kg/天（以AUC为MRHD的0.1倍，以mg/m^{2}计为MRHD的3倍）时，乳腺纤维腺瘤的发生率增加；在经口给予剂量为60mg/kg/天（以AUC为MRHD的14倍，以mg/m^{2}计为MRHD的19倍）时，肾上腺皮质癌及合并肾上腺皮质腺瘤/癌的发生率增加。

长期给予其它抗精神分裂症药物后，发现啮齿类动物的垂体和乳腺的增生性改变，并认为是催乳素介导的。在阿立哌唑致癌性试验中，没有测定血清催乳素水平。但是，掺食法重复给药13周试验中，在与乳腺和垂体肿瘤相关的给药剂量时观察到雌性小鼠血清催乳素水平升高。掺食法重复给药4周和13周试验中，在与乳腺和垂体肿瘤相关的给药剂量时，雌性大鼠血清催乳素水平未见升高。催乳素介导的啮齿类动物内分泌肿瘤与人体风险的相关性尚不清楚。

幼龄动物毒性

幼龄大鼠从离乳（21日龄）开始至发育成熟（80日龄）经口给予阿立哌唑10、20、40mg/kg/天，阿立哌唑引起了死亡、中枢神经系统症状、记忆和学习能力受损、性成熟延迟。40mg/kg/天组的雌雄大鼠中观察到死亡、活动减少、后肢外张、弓背、共济失调、震颤及其它中枢神经系统症状，此外，在雄性大鼠中还观察到性成熟延迟。在所有剂量组观察到剂量依赖性的记忆和学习能力受损、自发活动增加以及垂体（萎缩）、肾上腺（肾上腺皮质肥大）、乳腺（增生和分泌物增加）和雌性生殖器官（阴道粘膜粘液化、子宫内膜萎缩、卵巢黄体数减少）的组织病理学变化。雌性生殖器官的病变被认为继发于血清催乳素水平升高。无法确定未见明显不良影响剂量（NOAEL），并且，在考察的最低剂量10mg/kg/天时，相对于青少年采用儿童最大推荐剂量（15mg/天）时阿立哌唑或其主要活性代谢物的全身暴露量（AUC_{0-24}）没有安全范围。2个月恢复期后，所有药物相关效应均可逆转，并且在幼龄大鼠中所观察到的大部分药物反应在先前开展的成年大鼠试验中也可观察到。

幼龄犬（2个月龄）经口给予阿立哌唑3、10、30mg/kg/天连续6个月，观察到震颤、活动减少、共济失调、斜卧和后肢活动受限等中枢神经系统症状。与对照组相比，所有给药组雌性犬的平均体重和体重增重降低，最高达18%。无法确定NOAEL，并且在试验的最低剂量

3mg/kg/天时，相对于青少年采用儿童最大推荐剂量（15mg/天）时阿立哌唑或其主要活性代谢物的全身暴露量（AUC_{0-24}）没有安全范围。2个月恢复期后，所有药物相关效应均可逆转。

其他毒性

在白化大鼠剂量达60mg/kg/天的26周重复给药毒性试验和剂量为40、60mg/kg/天（以mg/m^2计分别相当于MRHD的13倍和19倍，以AUC计分别相当于MRHD的7至14倍）的2年致癌性试验中，阿立哌唑引起白化大鼠视网膜变性。对白化小鼠和猴未引起视网膜变性。尚未开展其他进一步评价其作用机制的研究。该结果与人体风险的相关性尚不清楚。

药物滥用与依赖性

在人体上尚未进行阿立哌唑滥用、耐受或躯体依赖的系统性研究。在猴躯体依赖试验中，突然停药后观察到了戒断症状。临床试验中未见出现药物渴求行为的倾向，但这些研究不系统，不可能在此有限经验的基础上预测一种中枢神经系统活性药物一旦上市将被误用、转用和/或滥用。因此，应仔细评估病人的药物滥用史，并密切观察这种病人有无误用或滥用（如，产生耐药性、用药量增加、药物渴求行为）征兆。

【药代动力学】

一、据国外文献报道：

根据推测，阿立哌唑的活性主要源于母体药物—阿立哌唑，较小程度上是来自它的主要代谢物—脱氢阿立哌唑，后者显示了与母体药物相似的对D_2受体的亲和力，血浆含量是母体药物暴露量的40%。阿立哌唑和脱氢阿立哌唑的平均消除半衰期分别约为75小时和94小时。给药14天内两种活性成分达到稳态浓度。阿立哌唑的蓄积可以从其单剂量药代动力学得到预测。稳态时，阿立哌唑的药代动力学与剂量成正比。阿立哌唑主要通过肝脏代谢消除，两个参与代谢的P450酶是CYP2D6和CYP3A4。

吸收

阿立哌唑片口服后吸收良好，血浆浓度在3～5小时内达到峰值，片剂的绝对口服生物利用度是87%。阿立哌唑可以单独服用或与食物一起服用。与标准高脂肪膳食一起服用阿立哌唑15mg片，没有显著影响阿立哌唑及其活性代谢物—脱氢阿立哌唑的C_{max}和AUC，但使阿立哌唑和脱氢阿立哌唑的T_{max}分别推迟了3小时和12小时。

分布

静脉给药后，阿立哌唑的稳态分布容积很高（404 L或4.9 L/kg），表明在体内分布广泛。在治疗浓度时，99%以上的阿立哌唑及其主要代谢物与血清蛋白结合，主要是血清白蛋白。健康男性志愿者连续14天服用阿立哌唑0.5～30mg/天，剂量依赖性的D_2受体结合说明阿立哌唑可以通过血脑屏障。

代谢和消除

阿立哌唑主要通过三种生物转化途径代谢：脱氢化、羟基化和N-脱烷基化。根据体外试验的结果，CYP3A4和CYP2D6参与脱氢化和羟基化，CYP3A4参与N-脱烷基化。阿立哌唑在

体循环中是主要的药物成分。在稳态时，其活性代谢物脱氢阿立哌唑占血浆中阿立哌唑AUC的40%左右。

约8%的白种人缺乏代谢CYP2D6底物的能力，被分类为代谢低下者（PM），其它为代谢充分者（EM）。与EM比较，PM的阿立哌唑暴露量大约增加80%，活性代谢物暴露量大约减少30%。这导致PM的阿立哌唑总活性药物成分暴露高出EM约60%。在EM中合并使用阿立哌唑和CYP2D6抑制剂，例如奎尼丁，可导致阿立哌唑血浆暴露量增加112%，因此需要进行剂量调整。阿立哌唑在EM和PM中的平均消除半衰期分别约为75小时和146小时。阿立哌唑不抑制或诱导CYP2D6代谢途径。

口服单剂量[^{14}C]标记的阿立哌唑后，在尿液和粪便中分别回收了大约25%和55%的放射活性。1%以原药经尿液排出，18%以原药经粪便排出。

特殊人群

通常不需要根据患者的年龄、性别、种族、吸烟状况、肝功能或肾功能调整阿立哌唑的剂量。儿科患者（10～17岁）给予阿立哌唑（20～30 mg）时，经体重校正的阿立哌唑清除率与成人清除率相似。阿立哌唑在特殊人群中的药代动力学如下：

肝功能低下

在一个以不同程度肝硬化（Child-Pugh分类A、B、C）的患者为对象的单剂量试验（阿立哌唑15mg）中，与健康受试者比较，轻度肝功能损害（HI）受试者阿立哌唑的AUC增加了31%，中度HI受试者增加了8%，重度HI受试者减少了20%。这些变化都不需要剂量调整。

肾功能低下

在严重肾功能低下（肌酐清除率<30mL/min）患者中，阿立哌唑（单剂量15mg）和脱氢阿立哌唑的C_{max}分别增加36%和53%，但阿立哌唑的AUC降低15%，脱氢阿立哌唑的AUC增加7%。阿立哌唑原药和脱氢阿立哌唑的肾脏排泄量小于给药量的1%。对于肾功能低下的受试者，不需要剂量调整。

老年患者

在正式单剂量（阿立哌唑15mg）药代动力学研究中，老年（≥65岁）受试者比较低年龄受试者（18～64岁）的阿立哌唑清除率低20%。但在精神分裂症患者的人口药代动力学分析中没有发现年龄差异。同样，老年患者多剂量给药后的药代动力学与青年健康受试者的相似。不建议对老年患者调整剂量。

性别

女性受试者的阿立哌唑及其活性代谢物—脱氢阿立哌唑的C_{max}和AUC比男性受试者的高30%～40%，女性受试者的阿立哌唑表观口服清除率相对降低。但这些差异在很大程度上可以解释为男女体重差异（25%）。不推荐因性别差异调整剂量。

种族

虽然没有对种族因素进行专门的药代动力学研究，但阿立哌唑人口药代动力学评价并没

有显示具有临床意义的种族差异。不需要因种族差异调整剂量。

吸烟状态

根据用人肝脏酶进行的体外试验结果，阿立哌唑不是 CYP1A2 的底物，也不参与直接的葡萄糖醛酸化。因此，吸烟不会影响阿立哌唑的药代动力学。与这些体外试验结果一致，群体药代动力学评价未显示吸烟者和非吸烟者之间存在显著的药代动力学差异。不需要因吸烟状况调整剂量。

二、据国内研究资料报道：

在健康中国人体内的单次及多次药代动力学研究结果显示，阿立哌唑在 10mg 到 30mg 的剂量范围内，$AUC_{0\text{-}t}$ 和 C_{max} 与剂量呈线性比例关系。片剂口服后吸收迅速，血药浓度在 2～5 小时内达到峰值，消除半衰期为 63~75 小时。阿立哌唑及其代谢物在受试者体内有蓄积，连续给药的情况下约需 14 天左右达到稳态血药浓度，达稳态后的血药浓度约为单次给药后血药浓度峰值的 5～6 倍。

【贮藏】密封保存。