

吞咽困难
据报道，噍疏平治疗中出现吞咽困难(见【不良反应】)。患有吸入性肺炎风险的患者应慎用噍疏平。

便秘和肠梗阻
便秘是一种肠梗阻危险因素。据报道，噍疏平治疗中出现便秘和肠梗阻(见【不良反应】)。不良反应，这包括患有肠梗阻高风险患者中的致死性报告，包括接受多种联合用药治疗导致肠蠕动性下降和/或未报告便秘症状的患者。患有肠梗阻的患者需要接受紧急治疗和密切监测。

静脉血栓栓塞(VTE)

抗精神病药物治疗有出现静脉血栓栓塞(VTE)病例报道。抗精神病药物治疗患者常存在获得性VTE危险因素，因此，在接受噍疏平治疗前以及治疗期间应确定所有可能的VTE危险因素，并采取预防措施。

癫痫

临床试验和上市后接受治疗期间已报告有癫痫发作。上市后报告中，已确定部分病例的风险因素。大多数患者带有已知与癫痫有关的危险因素，如甘油三酯升高(见【注意事项】)、胆结石和饮酒。

其他信息

在急性中度至重度躁狂发作中，噍疏平与双丙戊酸钠或锂合用的数据有限；但是，联合治疗显示不耐受良好(见【不良反应】和【药理毒理】)。数据信息显示在治疗第3周出现相加作用。

乳糖

本品含有乳糖。患有少见的遗传性半乳糖不耐受症、完全乳糖酶缺乏或葡萄糖-半乳糖吸收不良症的患者不应服用本品。

对驾驶和操作机器的影响

鉴于噍疏平主要作用于中枢神经系统，噍疏平会干扰需要精神警觉性的活动。因此，建议患者要驾驶或操作机械，直至了解患者对该作用的易感性。

误用和滥用

已报道有滥用和滥用的案例。在给予酗酒史和药物滥用史的患者开处方本品时需注意。

【孕妇及哺乳期妇女用药】
妊娠

妊娠期的前三个月
已发表的一定数量暴露妊娠数据(即300~1000个妊娠结果)(包括各个病例报告和一部分观察性研究)显示，治疗并未增加畸形风险。但是，基于所有现有的数据，无法得出确定性结论。动物研究显示本品治疗导致生殖毒性(参见【药理毒理】)，因此，仅在论证获益大于潜在风险时，才可在妊娠期使用噍疏平。

妊娠期的后三个月

新生儿在妊娠期的后三个月暴露抗精神病药物(包括噍疏平)存在不良反应风险，包括体外发育迟缓和/或戒断症状，但是严重度和出生后发作时间可能不同。据报道，上述症状包括激动、张力亢进、肌无力、震颤、嗜睡、呼吸性窘迫或进食障碍。因此，新生儿需小心监护。

哺乳

基于有关噍疏平排泄至乳汁的已发表报告中非常有限的信息，在治疗剂量下噍疏平排泄存在不一致性。由于缺乏可靠数据，应考虑母乳喂养对婴儿带来的益处和本品治疗对母亲带来的益处后，再决定是停止母乳喂养还是中止治疗。

生育力

尚未评估噍疏平对生育力的作用。在大鼠中观察到与催乳素水平升高有关的作用，但这些人药与人体无直接关系(见【药理毒理】临床前数据)。

【重用药】

本品用于儿童和青少年的安全性和有效性尚未进行评价。

【老年用药】

详见【用法用量】。

【药物相互作用】

由于噍疏平会对主要中枢神经系统产生作用，噍疏平与其它作用于中枢神经系统的药品和酒精合用时应小心。

噍疏平用于治疗其他抗胆碱能(重镇)作用药物的患者(参见【注意事项】)。噍疏平用于治疗接受其他抗胆碱能(P450CYP3A4酶介导，一项健康志愿者相互作用研究显示，噍疏平(剂量为25mg)与替鲁唑(CYP3A4抑制剂)联合用药时，噍疏平的C_{ss}值增加5至8倍。因此，噍疏平禁与CYP3A4抑制剂合用。另外，也不推荐在服用噍疏平治疗时改用西柚汁。

在患者中实施多剂量给药试验，评估在卡马西平(一种已知的肝酶诱导剂)给药前和给药期间给予噍疏平，以及噍疏平与卡马西平联合用药时的药率增加导致噍疏平全身暴露量减少(通过AUC评估)，暴露量平均减少13%；在部分患者中观察到较大作用。因此，在出现该相互作用时，可能出现血药浓度较低，导致影响噍疏平治疗疗效。噍疏平与苯妥英(另一种酶活性诱导剂)合用时，导致噍疏平清除率大幅提高，约达450%。对于接受肝酶诱导剂的患者，只有医生认为噍疏平治疗获益大于停用肝酶诱导剂时，才可以开始接受噍疏平治疗。重要的是，应逐步停用诱导剂，并且在需要的情况下，可采用非诱导剂替代(见双乙酰物)(见【注意事项】)。

与抗抑郁药丙米嗪(一种已知的CYP2D6抑制剂)或氟西汀(一种已知的CYP3A4和CYP2D6抑制剂)联合用药时，噍疏平的药代动力学未发生显著变化，与抗精神病药物利培酮或氯氮平联合用药时，噍疏平的药代动力学未发生显著变化。噍疏平与疏利达联合用引起噍疏平清除率增加约70%。

与西来普汀合用不会影响噍疏平的药代动力学。

在急性躁狂症患者中实施的，一项6周、随机、比较锂和富马酸噍疏平缓释片与安慰剂和富马酸噍疏平缓释片的研究显示，与安慰剂添加相比，在锂添加组观察到能体对外系相关事件(尤其是震颤)、嗜睡和体重增加的发生率较高(见【药理毒理】)。

噍疏平与丙戊酸钠合用不导致二者药代动力学发生具有临床意义的改变。在接受丙戊酸钠、噍疏平或两种药物联合治疗的儿童和青少年中实施的一项回顾性研究显示，与单药治疗组相比，联合治疗组白细胞减少症和中性粒细胞减少的发生率较高。

尚未实施与常用心血管药物合用的正式相互作用研究。

噍疏平治疗导致甲状腺激素类水平呈剂量相关性下降，TSH变化发生率为噍疏平组3.2%，安慰剂组2.7%。在这些试验中，出现的反向的、具有潜在临床意义的T3或T4和TSH变化现象较罕见。观测到的甲状腺激素类水平变化与临床症状性甲状腺功能减退无关。

总T4和游离T4的下降在继续治疗的第6周最显著，长期治疗过程中没有进一步下降。大约有2/3病例，停止噍疏平治疗对总T4和游离型T4产生反作用，与治疗周期无关。

白内服/晶体混浊

评价精神分裂症或分裂情感障碍患者接受本品(200-800mg/天)与利培酮(2-8mg/天)治疗致白内障潜在性的临床试验显示，在至少暴露21个月患者中，本品(组4%)晶状体混浊级别增加的患者比例低于利培酮组(10%)。

儿童人群

在一项3周安慰剂对照研究中，评估本品治疗躁狂症的疗效和安全性(n=284例患者，美国，年龄10-17岁)，约45%患者人群被诊断患有ADHD。另外，还实施一项6周安慰剂对照的精神分裂症治疗研究(n=222例患者，年龄13-17岁)，两项研究中，均观察到本品缺乏反应的患者。“本品”治疗起始剂量50mg/天，第2天增至100mg/天；后续剂量按100mg/天每日两次或三次递增确定至靶剂量(躁狂症患者400-600mg/天；精神分裂症患者400-800mg/天)。

躁狂症治疗研究显示，“本品”400mg/天治疗组MARS总评分相对基线的LS平均变化差异(活性药物组减安慰剂组)为-5.21，“本品”600mg/天治疗组为-6.56，本品400mg/天治疗组应答率(MARS改善≥50%)达44%，600mg/天治疗组达56%，安慰剂组为37%。

精神分裂症治疗研究显示，“本品”400mg/天治疗组PANS总评分相对基线的LS平均变化差异(活性药物组减安慰剂组)为-8.16，“本品”800mg/天治疗组为-9.29。在达到反应的患者比例方面，根据PANS总评分相对基线下降30%的标准，噍疏平低剂量组(400mg/天)和高剂量组(800mg/天)均不优越于安慰剂组。高剂量组躁狂症和精神分裂症的反应率均较低。

在双相抑郁儿童和青少年患者(10~17岁)中实施的第三项富马酸噍疏平缓释片短期安慰剂对照单药治疗试验中，未证明具有疗效。

该年组尚无法维持治疗疗效或预防复发的研究数据。

临床安全性

上述噍疏平短期儿童用药研究显示，精神分裂症试验中活性药物治疗与安慰剂组EPS的发生率为12.9%vs 5.3%，双相躁狂症试验中分别为3.6%vs 1.1%，双相抑郁症试验中分别为1.1%vs 0%。精神分裂症和双相躁狂症试验显示，活性药物治疗组与安慰剂组体重增加相对基线体重5.7%的比率分别为17%vs 2.5%，双相抑郁症试验中分别为13.7%vs 6.8%。精神分裂症试验中活性药物治疗与安慰剂组自杀相关事件的发生率分别为1.4%vs 1.3%，双相躁狂症试验中分别为1.0%vs 0%，双相抑郁症试验中分别为1.1%vs 0%，双相抑郁症试验中延长治疗后随访期间，两例患者发生两例自杀相关事件；其中一例患者在发生事件时正接受噍疏平治疗。

长期安全性

在一项延长的26周开放性急性性试验中(n=380例患者)，使用本品的剂量范围为400-800mg/天，其提供“更多安全性数据。据报道，儿童和青少年患者血压升高，以及食欲增加、锥体外系症状和血清催乳素升高的发生频率高于成人患者(见【注意事项】)。有关体重增加，在长期的正常生长值进行校正后，采用相对基线体重指数(BMI)增加至少5个标准偏差作为临床显著变化的测量标准；在噍疏平组至少治疗26周的患者中，有18.3%患者达到这一标准。

【药理毒理】

药理作用

富马酸噍疏平是一种非典型抗精神病药，富马酸噍疏平作用机制尚不明确，可能是通过拮抗多巴胺D₂受体和α₁-肾上腺素2型(5-HT₂)受体来发挥抗精神分裂症作用和对抗情感障碍的情绪稳定作用。

对具有相似亲和力的其他受体的拮抗作用可解释富马酸噍疏平的一些其他作用，如对组胺H₁受体的拮抗作用可导致嗜睡，对肾上腺素α₁受体的拮抗作用可导致直立性低血压。

富马酸噍疏平是脑中多种神经递质受体的拮抗剂：5-羟色胺5-HT_{1A}、5-HT_{2A}受体(IC₅₀分别为717nM、148nM)，多巴胺D₂受体(IC₅₀分别为1268nM、329nM)，组胺H₁受体(C₅₀为30nM)，肾上腺素α₁、α₂受体(C₅₀分别为94nM、271nM)，富马酸噍疏平对胆碱能M受体和苯二氮卓类受体无亲和力(C₅₀≥5000nM)。

毒理研究

遗传毒性

噍疏平进行了 Ames 试验，体外哺乳动物细胞(CHO细胞)基因突变试验、体外人淋巴细胞染色体畸变试验。大鼠体内骨髓微核试验(最高剂量为600mg/kg，按mg/m²计算，相当于人最大推荐剂量MRHD1800mg/天的6倍)，证据权重分析认为在试验中噍疏平未显示致突变或致染色体断裂作用。

生殖毒性

雄性大鼠经口给予噍疏平50、150mg/kg(按mg/m²计算，分别约相当于MRHD 800mg/天的0.6倍和1.8倍)，可使雄鼠交配能力和生育力降低(交配间隔延长、成功受孕所需的交配次数增加)。高剂量组给药2周后仍然可观察到上述影响，雄鼠未见影响剂量为25mg/kg。雌性大鼠经口给予噍疏平50mg/kg(按mg/m²计算，约相当于MRHD的0.6倍)可使雌鼠交配能力和生育力降低(使交配次数减少和可引起妊娠的交配次数降低，并使交配间隔延长)。雌鼠在剂量为10和150mg/kg时不规则动周期增加，雌鼠未见影响剂量为1mg/kg(按mg/m²计算，约相当于MRHD的0.01倍)。

妊娠大鼠和免于器官发生期经口给予噍疏平，剂量分别为25、50、200mg/kg和25、50、100mg/kg(按mg/m²计算，高剂量组约相当于MRHD的2.4倍)未见致畸作用，但是出现胚胎胎仔毒性，包括大量和免剂量分别约相当于MRHD的0.6倍和2.4倍的胎仔骨化延迟，免剂量组此外，大鼠和免胎仔体重减轻。大鼠在剂量相当于MRHD的2.4倍和免在剂量约相当于MRHD的0.6-2.4倍(所有剂量组)时出现母体毒性(表现为体重降低和/或死亡)。