

# 清樂果膜衣錠300毫克

## Hiloca F.C. Tablets 300mg

衛署藥製字第055057號

G-11027號

- 成分**

Each Tablet Contains:Quetiapine Fumarate—345.4mg(eq. to Quetiapine 300mg)。
- 適應症**

思覺失調症、雙極性疾患之躁症發作。
- 使用劑量與用法**

Quetiapine每天服用兩次，與或不與食物併服均可。

**3.1 成人**

思覺失調症：治療前四天之每日劑量為第一天50mg，第二天100mg，第三天200mg，第四天300mg。第四天以後，劑量逐漸調整至每日300-450mg的一般有效劑量。依個別病人的臨床反應及對藥物的耐受性，每日劑量範圍通常在150-750mg間。

雙極性疾患之躁症發作：作為單一療法或作為情緒穩定劑的輔助治療。治療前四天之每日劑量為第一天100mg，第二天200mg，第三天300mg，第四天400mg。劑量可依個別病人的臨床反應及對藥物的耐受性在每日200-800mg之間加以調整，一般有效劑量在每日400-800mg的範圍之間。

**3.2 老年人**

Quetiapine如同其他的抗精神病藥物一般，老年人服用時應該特別小心，特別是在最初的服用階段。老年病人剛開始服用Quetiapine的劑量，應為每日25mg。劑量應該每日增加25-50mg，至達到有效劑量為止。但老年病人的有效劑量可能較年輕病人為低。

**3.3 孩童及青少年**

本品未核准使用於兒童及青少年。Quetiapine不適用於18歲以下的兒童及青少年。[請參閱特別警語及注意事項(5.2, 5.13)，特殊族群使用(8.4)，臨床藥理學(12.3)]
- 腎臟及肝臟功能不全**

腎臟及肝臟功能不全的病人，經口服之Quetiapine的清除率約減少25%。Quetiapine廣泛地經由肝臟進行代謝，因此已知肝功能不全的病人服用Quetiapine時，應該小心使用。

腎臟及肝臟功能不全的病人剛開始服用Quetiapine的劑量，應為每日25mg。劑量應該每日增加25-50mg，至達到有效劑量為止。

- 禁忌(依文獻記載)**

對本品任何成份會過敏的病人忌服用Quetiapine。
- 特別警語及注意事項(依文獻記載)**

**5.1 增加老年失智症病人的死亡率**

服用抗精神病藥物的老年失智症病人有較高的死亡風險。Quetiapine(Quetiapine fumarate)未核准用於治療老年失智症病人(dementiarelated psychosis)。依據隨機分派，有對照組的臨床試驗(RCT)及回溯性世代研究(retrospective cohort study)發現，抗精神病藥物，包括傳統(conventional)與非典型性(atypical)之抗精神病藥品用於治療老年失智症病人的死亡率與安慰劑組比較，其死亡之相對危險性較高。

**5.2 臨床惡化與自殺風險**

思覺失調症(MDD)病患(包括成人和兒童)，不管他們是否正在服用抗鬱劑，都可能經歷到憂鬱症狀加重和/或出現自殺意念和行為(suicidality)或不尋常的行為變化，此種風險會持續到症狀明顯緩解為止。自殺是憂鬱症及其他某些精神疾病的已知風險，這些疾病本身是自殺最嚴重的預測因子。然而，長久以來顧慮抗鬱劑可能誘發憂鬱症惡化，以及使某些病人在治療初期會扮演某種角色。抗鬱劑(SSRIs和其他)的短期安慰劑對照試驗的綜合分析顯示，這些藥物會增加罹患憂鬱症(MDD)及其他精神疾病的兒童、青少年及年輕成人(18-24歲)出現自殺意念和行為(suicidality)的風險。短期研究未在年齡超過24歲的成人顯示，抗鬱劑會使自殺的風險比安慰劑增加；而在65歲或年紀更大的成人中，使用抗鬱劑後自殺的風險比服用安慰劑者減少。

在罹患重鬱症(MDD)、強迫症(OCD)或其他精神病的兒童和青少年進行的安慰劑對照試驗的綜合分析，總共包含9種抗憂鬱劑的共24個短期試驗，超過4400名病人)：在罹患MDD或其他精神疾病的成人進行的安慰劑對照試驗的綜合分析，總共包含11種抗鬱劑的295個短期試驗(中位數為期2個月)，超過77,000名病人。在這些藥物之中，自殺風險的變化相當大，但是幾乎所有受試藥物都有在較年輕的病人中自殺風險較高的傾向。自殺絕對風險在不同的適應症中也有差別，以重鬱症(MDD)的發生率最高；然而在各年齡層與適應症之中，自殺風險的差異(藥物對安慰劑)相對於穩定，這些風險差異(在每1000名接受治療的病人自殺病例數方面的藥物-安慰劑差異)列於表1。

**表1**

年齡範圍	每1000名接受治療的病人自殺病例數方面的藥物-安慰劑差異
	比安慰劑增加
<18	多14例
18-24	多5例
	比安慰劑組減少
25-64	少1例
≥65	少6例

在兒童臨床試驗中都沒有自殺病例。在成人臨床試驗中有自殺病例，但數目不足以在藥物對自殺的影響方面達到任何結果

不知道自殺風險是否延伸到長時間的使用，亦即超過幾個月。然而，從在罹患憂鬱症的成人進行的安慰劑對照維持治療試驗得到的證據證明，使用抗鬱劑能夠延遲憂鬱症復發。

因何一種適應症接受抗鬱劑治療的病人應接受適當的監測，並且密切觀察是否有臨床症狀惡化、自殺或不尋常的行為改變，尤其是在藥物治療的最初幾個月，或在劑量增加或減少時。接受抗憂鬱劑重鬱症及其他適應症(精神或非精神方面)的成人與兒童病人，曾有出現下列症狀之報告：焦慮、暴躁、躁症發作、失眠、易怒、敵意、易衝動、靜坐不能(精神運動性坐立不安)、輕躁症，及躁狂。雖然尚未確定這些症狀的發生與鬱症惡化及/或出現自殺衝動之間的因果關聯，卻會顧慮此類症狀可能是自殺的前驅症狀。

應考慮改變治療方案，包括使憂鬱症持續惡化的病人，或發生自殺或可能是憂鬱症惡化或自殺前驅症狀的病人停止用藥，特別是當這些症狀很嚴重，突然出現，或者不是病人所呈現症狀的一部份的時候。

監測欲接受抗鬱劑治療重鬱症或其他適應症(精神或非精神方面)的病人家屬與照顧者，必須監視病人是否出現暴躁、易怒、不尋常的行為改變、上述其他症狀，以及自殺，並將這些症狀立即通報醫療照護提供者。此種監視應包括家屬與照顧者日復一日的觀察。Quetiapine的處方應考慮為符合優良病人處置的最小錠劑數量，以減少服藥過量的風險。

篩檢雙極性疾患病人：重鬱症發作可能是雙極性疾患最初的表现。一般相信(雖然未在對照性研究中確立)，單獨使用抗鬱劑治療這種發作可能會增加有雙極性疾患風險的病人發生混合躁症發作的可能性。不知道上述任何症狀是否代表這種轉變；然而開始抗鬱劑治療之前，應篩檢有抑鬱症狀的病人，決定他們是否有雙極性疾患的風險；這種篩檢應包括詳細的精神病，包括自殺、雙極性疾患與憂鬱症的家族史。
- 抗精神病藥惡性症候群(Neuroleptic malignant syndrome, NMS)**

曾有報告指出，一種可能致命的症候群與投與抗精神病藥物(包括Quetiapine)有關，這種症候群叫做抗精神病藥惡性症候群(NMS)。使用Quetiapine曾有罕見之NMS病例報告。NMS的臨床表現包括體溫過高、肌肉僵硬、精神狀態改變、自律神經不穩定的現象(脈搏過快或血壓不規則、心搏過速、出汗及心律不整)、附加的徵兆包括肌酸磷酸激酶(creatine phosphokinase)上升、肌肌球蛋白尿(橫紋肌溶解)與急性腎衰竭。

有這種症候群的病人的診斷性評估很複雜。作診斷時，須排除嚴重疾病(如肺炎、全身性感染等)和末治療或治療不當的錐體外徑徵象與症狀(EPS)的病例。在鑑別診斷時，其他重要的考慮包括中樞抗膽鹼毒性、中暑、藥物熱、原發性中樞神經系統(CNS)疾病。NMS的處置包括：(1)立即停用抗精神病藥物及其他非必要的合併治療藥物，(2)加強症狀治療與醫療監測，(3)治療其他嚴重合併症。NMS還沒有不公認的特定藥物治療方式。病人自NMS復原後，如需抗精神病藥物治療，應小心考慮重新使用原先藥物治療的可能性。因為曾經有NMS復發的報告，故應小心監測病人。

**5.4 高血糖症與糖尿病**

本品Quetiapine為一種非典型抗精神病藥品，使用非典型抗精神病藥物(包括Quetiapine)會出現高血糖及增加罹患葡萄糖耐受力不良或糖尿病風險。少數嚴重之案例有可能出現酮酸血症和高血糖高滲透壓非酮體性症候群等急症導致昏迷甚至死亡。所有接受非典型抗精神病藥物之病人，應密切留意高血糖症狀，包括多食、劇渴、多尿或無力，用藥期間若出現高血糖症狀，應立刻測量血糖值。有糖尿病或糖尿病危險因子(如：肥胖、有糖尿病家族病史等)之病人，用藥前應檢驗空腹血糖，用藥期間也應定期監測空腹血糖。有些病人停用非典型抗精神病藥物後，高血糖症會消退；然而有些病人仍需使用抗糖尿病藥品治療。

碳水化合物代謝平衡可能會受到改變而造成葡萄糖恆定狀況受損，因此可能會讓糖尿病前期徵兆顯現，或是造成既有的糖尿病病情惡化。因為思覺失調症病人發生糖尿病的背景風險可能增加，而且糖尿病在一般人的發生率逐漸增高，使得評估使用非典型抗精神病藥物與血糖異常之間的關利益形複雜。鑑於這些混淆的因素，還不完全明瞭使用非典型抗精神病藥物與高血糖症相關不良反應之間的關係。然而，流行病學研究顯示，病人在接受非典型抗精神病藥物治療期間發生高血糖症相關不良反應的風險尚大。接受非典型抗精神病藥物治療的病人發生高血糖症相關不良反應明確的風險估計值尚未可得。

已確定診斷有糖尿病的病人，開始使用非典型抗精神病藥物後，應定期監測其血糖控制有無惡化。有糖尿病危險因子(例如肥胖，糖尿病家族史)的病人，在開始接受非典型抗精神病藥物治療之初及治療期間，均應定期檢驗空腹血糖。

任何一個接受非典型抗精神病藥物治療的病人都該監測高血糖症狀，包括劇渴、多尿、食慾及虛弱。於接受非典型抗精神病藥物治療期間出現高血糖症狀的病人，應檢驗空腹血糖。有些案例於停用非典型抗精神病藥物後，高血糖症會消退；然而有些病人即使停用嫌疑藥物，仍需繼續接受抗糖尿病治療。

曾在臨床試驗觀察到一些病人的體重、血糖和血脂等代謝因素不只有一項惡化。應在臨床狀況適合時控制這些參數的變化。

**表2 空腹血糖—在短期(≤12週)安慰劑對照試驗空腹血糖升高≥126mg/dL的病人比例\***

實驗室分析	從基線的類別變化(至少一次)	治療組	N	病人n(%)
空腹血糖	正常至高(<100mg/dL至≥126mg/dL)	Quetiapine	2907	71(2.4%)
		安慰劑	1346	19(1.4%)
	邊際值至高(>100mg/dL且<126mg/dL至≥126mg/dL)	Quetiapine	572	67(11.7%)
		安慰劑	279	33(11.8%)

\*包括Quetiapine和Quetiapine XR的資料在一項為期24週的臨床試驗(活性藥物對照，115名病人服用Quetiapine治療)，以口服葡萄糖耐受力試驗評估所有病人血糖狀態，第24週授予葡萄糖後血糖濃度200mg/dL的發生率為1.7%。空腹血糖濃度≥126mg/dL的發生率為2.6%。Quetiapine組空腹血糖從基線的平均變化為3.2mg/dL，平均飯後2小時血糖從基線的變化為-1.8mg/dL。

**5.5 高血脂症**

使用Quetiapine時曾觀察到不良的血脂變化，使用Quetiapine的病人，建議進行臨床監測，包括測量血脂的基準值，並且定期追蹤檢查。

曾在臨床試驗觀察到一些病人的體重、血糖和血脂等代謝因素不只有一項惡化。應在臨床狀況適合時處理這些參數的變化。

**表3：適應症分別顯示在Quetiapine的臨床試驗中，總膽固醇，三酸甘油酯，LDL-膽固醇和HDL-膽固醇從基準值轉變的百分比**

實驗室分析	適應症	治療	N	病人n(%)
總膽固醇≥240mg/dL	思覺失調症a	Quetiapine	137	24(18%)
		安慰劑	92	6(7%)
三酸甘油酯≥200mg/dL	思覺失調症a	Quetiapine	120	26(22%)
		安慰劑	70	11(16%)

a：為期6週

**5.6 體重增加**

曾在臨床試驗中觀察到體重的增加。使用Quetiapine的病人應定期監測體重。

曾在臨床試驗觀察到一些病人的體重、血糖和血脂等代謝因素不只有一項惡化。應在臨床狀況適合時控制這些參數的變化。

Quetiapine的臨床試驗曾有下列體重增加的報告。

生命徵象	適應症	治療組	N	病人n(%)
體重增加≥7%體重	思覺失調症a	Quetiapine	391	89(23%)
		安慰劑	206	11(6%)
	雙極性疾患之躁症(單一療法)b	Quetiapine	209	44(21%)
		安慰劑	198	13(7%)
雙極性疾患之躁症(輔助治療)c	Quetiapine	196	25(13%)	
	安慰劑	203	8(4%)	

a：最多6週

b：最多12週

c：最多3週

**5.7 遲發性運動失調(Tardive Dyskinesia)**

接受抗精神病藥物(包括Quetiapine)的病人可能發生一種可能不可逆的不自主運動失調症候群。雖然此種症候群的盛行率似乎在老年人當中是最高的，特別是老年婦女，但在抗精神病治療之初，無法依賴盛行率估計值來預測在哪些病人可能發生此種症候群。不同抗精神病藥物引起遲發性運動失調的可能性是否不同仍未知。

發生遲發性運動失調的風險與成為不可逆的可能性，被認為會隨著治療期與病人接受抗精神病藥物的累積總劑量增加而增加。然而，此種症候群仍可能在使用低劑量治療相當短的時間後出現，不過更為少見。

目前針對遲發性運動失調病例沒有確定的療法；然而，如果停用抗精神病藥物，此種症候群可能會部分或完全緩解。但因抗精神病藥本身可能會壓抑(或部分壓抑)這種症候群的徵兆與症狀，所以可能會掩蓋潛在的過程。症狀壓抑對此種症候群的長期發展有何影響仍未知。

鑑於這些考慮，處方Quetiapine時應儘量減少遲發性運動失調的發生。

長期抗精神病治療通常應該保留給慢性病人，這些人(1)已知對抗精神病藥物有反應，而且(2)對其同樣有效但傷害比較小的替代治療不可得或不適當。對於確實需要長期治療的病人，應尋求能產生滿意的臨床反應的化合物的病人曾有溢乳、閉經、男性乳房女性化、陽痿的報告。服用Quetiapine的病人若出現遲發性運動失調的徵兆與症狀，應定期重新評估繼續治療的需求。

服用Quetiapine的病人若出現遲發性運動失調的徵兆與症狀，有些病人會昏厥；然而有些病人即使有此種症候群，可能仍然需要Quetiapine治療。

**5.8 姿勢性低血壓**

Quetiapine可能引發姿勢性低血壓，伴有頭暈、心搏過速，有些人會昏厥，特別是在最初的劑量調整期間，可能反映其α1腎上腺素性拮抗劑性質。昏厥的比率，接受Quetiapine治療的病人是1%(28/3265)。接受安慰劑的病人是0.2%(2/954)，接受活性對照藥物的病人約0.4%(2/527)。姿勢性低血壓，頭暈和昏厥可能導致跌倒。

有心血管疾病(心肌梗塞或缺血性心臟病的病史、心衰竭或傳導異常、腦血管疾病或有血壓過低傾向(脫水、或有血壓過低傾向和接受降血壓藥物治療)的病人，服用Quetiapine時要特別小心(見不良反應(6.2))。將起始劑量限制在25mg每天兩次，可將姿勢性低血壓和昏厥的風險減至最小(請參閱 使用劑量與用法(3))。若在劑量調整期間發生低血壓，可以改回劑量調整時間表先前的劑量。

**5.9 睡眠呼吸中止症**

曾有報告顯示使用Quetiapine時出現睡眠呼吸中止症。在伴隨使用中樞神經系統抑制劑的病人，曾有睡眠呼吸中止症或有睡眠呼吸中止症風險的病人(如：過重/肥胖或男性)在使用Quetiapine時須注意。

**5.10 白血球減少、嗜中性白血球減少與顆粒性白血球缺乏**

在臨床試驗和上市後的經驗中，曾有白血球減少/嗜中性白血球減少事件與非典型抗精神病藥(包括Quetiapine)治療在時間上相關的報告；也有顆粒性白血球缺乏(包括死病例)的報告。白血球減少/嗜中性白血球減少可能的危險因子有既往已有白血球計數(WBC)與藥物引發白血球減少/嗜中性白血球減少的事件。原先已有低白血球計數與藥物引發白血球減少/嗜中性白血球減少事件的病人，在治療最初幾個月應時常監測全血球計數(CBC)；一旦出現白血球數降低的徵象，而沒有其他原因時，即應停止Quetiapine治療。

嗜中性白血球減少 的病人應小心監測有無發燒或其他感染的症狀或徵象，若出現這類症狀或徵象，應立即加以治療。有嚴重嗜中性白血球減少症的病人(絕對嗜中性白血球計數<1000/mm3)應停用Quetiapine，並追蹤白血球計數直到復原[請參閱不良反應(6.2)]。

**5.11 抗膽鹼(毒蕈鹼)作用**

NorQuetiapine為Quetiapine的一種活性代謝物，其對於一些毒蕈鹼的亞型受體具有中高度到高度的親和力。所以在使用建議劑量之Quetiapine時，或與其他具抗膽鹼作用的藥物併用時，及在藥物過量時，會有抗膽鹼作用相關的不良反應發生。在病人使用其他有抗膽鹼(毒蕈鹼)作用之藥物時，須謹慎使用Quetiapine。當Quetiapine使用於目前診斷有或曾有以下病史之病患時須注意：尿潴留、臨床顯著之不良反應(如：腸阻塞或相關情形、眼壓增加或狹角性青光眼[請參閱藥物交互作用(7)、不良反應(6)、過量服藥(10)、作用機制(11.1)]。

**5.12 白內障**

在長期的研究中觀察到白內障的發生與Quetiapine治療有關[請參閱非臨床毒理學，動物毒理學(13.2)]。在成人、兒童和青少年長期使用Quetiapine治療期間，也觀察到病人水晶體的變化，但與使用Quetiapine的關係尚未確定。雖然如此，目前還不能排除水晶體變化的可能性。因此建議在治療之初及每隔6個月，要以能偵測白內障形成的適當方法，例如裂隙燈檢查或其他適當的靈敏方法來檢查水晶體。

**5.13 QT期間延長**

在臨床試驗中，Quetiapine並未引起QT期間持續延長。然而，對QT期間的影響並未在徹底的QT研究進行有系統的評估。但在上市後使用經驗中，有服藥過量[請參閱過量服藥(10.1)]、有合併症、和服用已知會引起電解質失調或QT期間延長的藥物[請參閱藥物交互作用(7)]的病人發生QT期間延長的案例報告。

Quetiapine應避免與其他會延長QTc的藥物併用，包括1A類抗心律不整藥(例如quinidine, procainamide)或III類抗心律不整藥(例如amiodaron, sotalol)，抗精神病藥物(例如 ziprasidone, chlorpromazine, thioridazine)，抗生素(例如gatifloxacin, moxifloxacin)，或其他會延長QTc期間的藥物類別(例如pentamidine, levomethadyl acetate, methadone)。Quetiapine也應避免用於可能會增加發生尖端扭轉(torsade de pointes)和/或猝死風險的情況，包括(1)有心律不整的病史，如心搏徐緩；(2)低鈣血症或低血鎂症；(3)同時使用其他會延長QTc期間的藥物；(4)有先天性QT期間延長。

Quetiapine用於QT期間延長風險增加的病人應小心(例如心血管疾病、QT期間延長的家族病史、老年人、充血性心衰竭和心臟肥大)。

**5.14 癲癇發作**

在臨床試驗期間，有0.5%(20/3490)接受Quetiapine治療的病人，0.2%(2/954)安慰劑的病人，0.7%(4/527)接受活性對照藥物的病人癲癇發作。如同其他的抗精神病藥物一般，有癲癇發作病史或者可能降低癲癇發作閾值的疾病(如阿茲海默氏症)的病人，使用Quetiapine治療應小心。可能降低癲癇發作閾值的疾病在65歲以上的人當中比較盛行。

**5.15 甲狀腺機能減退**

成人：Quetiapine的臨床試驗證明甲狀腺荷爾蒙濃度出現與劑量相關的下降。總T4及游離T4在比較高的治療劑量時約降低20%，下降的程度在開始Quetiapine治療的最初六週達到最大，長期治療期間不會再繼續下降。幾乎在所有的個案中，無論接受Quetiapine治療的時間有多久，停止Quetiapine治療以後，總T4及游離T4都能完全恢復正常。在一車-藥法研究上，大約0.7%(26/3489)服用Quetiapine的病人確實有TSH增加的經驗，有些TSH增加的病人需要補充甲狀腺素。在躁症輔助治療研究中，Quetiapine被加進連理酮或divalproex，有12%(24/196)服用Quetiapine的病人與7%(15/203)服用安慰劑的病人TSH升高。在接受Quetiapine治療TSH升高的病人中，有3人同時有低游離T4。

在所有Quetiapine試驗中，可能有臨床意義的甲狀腺荷爾蒙和TSH變化的發生率分別為\*：游離T4降低：2.0%(357/17513)；總T4降低：4.0%(75/1861)；游離T3降低：0.4%(53/13766)；總T3降低：2.0%(26/1312)；TSH升高：4.9%(956/19412)。在檢測過TBG濃度的8名病人中，TBG濃度不變。

表5顯示在短期安慰劑對照臨床試驗中，這些變化的發生率。

表5：在短期安慰劑對照的臨床試驗中，可能有臨床意義的甲狀腺荷爾蒙和TSH變化的發生率**									
總T4		游離T4		總T3		游離T3		TSH	
Quetiapine	安慰劑	Quetiapine	安慰劑	Quetiapine	安慰劑	Quetiapine	安慰劑	Quetiapine	安慰劑
3.4% (97/1097)	0.6% (4/61)	0.7% (5/718)	0.1% (0/138)	0.5% (43/968)	0.0% (0/113)	0.2% (11/593)	0.0% (0/27)	3.2% (240/7587)	2.7% (103/9912)
*根據在基線後的任何時間，從正常基準值轉變到可能有臨床重要性的變化。總T4、游離T4、總T3及游離T3的變化被定義為在任何時間<0.8xLLN(pmol/L)，而TSH的變化則為在任何時間>5mIU/L。									
**包括Quetiapine及QuetiapineXR的資料。									

在短期安慰劑對照單一療法試驗中，可能有臨床意義之T3和TSH相互變化的發生率在Quetiapine組(1/4800)和安慰劑組(0/2190)都是0.0%，T4和TSH變化的發生率在Quetiapine組是0.1%(7/6154)，安慰劑組是0.0%(1/3007)。

一般而言，這些甲狀腺荷爾蒙濃度的變化沒有臨床意義。

**5.16 高泌乳激素血症**

成人：

在Quetiapine的臨床試驗中，泌乳激素濃度變化至有臨床意義之數值的發生率在Quetiapine治療組是3.6%(158/4416)，安慰劑組2.6%(51/1968)。如同其他拮抗多巴胺D2受體的藥物，Quetiapine會使一些病人的泌乳激素濃度升高，長期用藥期間可能會持續上升高。不管病因為何，高泌乳激素血症可能會抑制腦下垂體GnRH，導致垂體促性腺激素分泌減少。這轉而可能會經由損害男性和女性病人性腺酮合成或，進而抑制生殖功能。接受會提高泌乳激素濃度的化合物的病人曾有溢乳、閉經、男性乳房女性化、陽痿的報告。在女性和男性受試者，當持久的泌乳激素血症伴有性腺功能低下症時，可能會導致骨密度降低。

組織培養實驗表明大約三分之一的人類乳癌在體外是依賴泌乳激素的，如果打算對先前檢測出乳癌的病人處方這些藥物，這是個有潛在重要性需特別考慮的因素。如同使用會增加泌乳激素釋放化合物所常見的，在小鼠和大鼠致癌性研究觀察到乳腺及腺島細胞的腫瘤(乳腺癌、垂體和胰腺腺癌)。臨床研究與流行病學研究都沒有顯示出人類長期服用此類藥物和腫瘤發生的之間的關聯，但現有證據有限，難以得到定論[請參閱致毒性，致突變性，生殖力損害(13.1)]。

**5.17 轉胺酶升高**

曾經有病人發生短暫的血清轉胺酶(主要是ALT)無症狀可逆性升高的報告。在成人思覺失調症試驗，在匯集了3週與6週安慰劑對照試驗中，轉胺酶升高超過3倍正常參考值範圍上限的病人比例，Quetiapine組約6%(29/483)，安慰劑組約1%(3/194)。這些肝臟參考值升高通常發生在臨床試驗的最初3週，繼續用Quetiapine治療後會迅速回到研究之前的水平。

**5.18 認知與運動損傷的可能性**

嗜睡是接受Quetiapine治療的病人常見的不良事件，尤其是在最初劑量調整期的3-5天。在思覺失調症試驗中，Quetiapine組嗜睡的發生率是18%(89/510)，安慰劑組是11%(22/206)。在使用Quetiapine作為單一療法的急性雙極性疾患之躁症試驗中，Quetiapine組嗜睡的發生率是16%(34/209)，安慰劑組是4%。在使用Quetiapine作為輔助療法的急性雙極性疾患之躁症試驗中，Quetiapine組嗜睡的發生率是34%(66/196)，安慰劑組是9%(19/203)。因為Quetiapine可能會損害判斷、思考或運動技巧，應警告病人在合理地確定Quetiapine治療對他們沒有不良的影響之前，應小心從事需要精神警覺性的活動，例如駕駛(包括開車)或操作危險的機器。嗜睡可能導致跌倒。

**5.19 陰莖異常勃起**

上市前有一例接受Quetiapine的病人發生陰莖異常勃起的報告。雖然與使用Quetiapine的因果關係尚未建立，但因其他具有α腎上腺素激導性阻斷效果的藥物曾有引起陰莖異常勃起的報告，所以Quetiapine可能也有這種能力。嚴重的陰莖異常勃起可能需要手術介入。

**5.20 體溫調節**

身體降低核心體溫的能力瓦解曾歸咎於抗精神病藥物，但Quetiapine無此報告。處方Quetiapine給可能發生核心體溫升高的情況(例如劇烈運動、暴露於高熱的環境、同時接受有抗膽鹼活化性的藥物、或脫水的病人)應小心。

**5.21 吞嚥困難**

曾有報告顯示使用抗精神病藥物曾經伴有食道蠕動異常與吸入。吸入性肺炎是老年病人常見的致病與致死原因，特別是罹患晚期阿茲海默氏症的人。Quetiapine與其他抗精神病藥物用於有吸入性肺炎風險的病人應小心。

**5.22 自殺**

思覺失調症和雙極性疾患本來就有企圖自殺的可能，因此應該密切監視高危險病人。Quetiapine應處方能達到良好治療效果的最小量，以減低服藥過量的風險。

**5.23 用於有合併症的病人**

Quetiapine用於同時有某些全身性疾病者的臨床經驗有限[請參閱藥物動力學(12.3)]。Quetiapine未曾在最近發生心肌梗塞或不穩定型心臟病的病人中做過評估或使用到可評估的程度。上市前的臨床研究排除了有這些診斷的病人。因為Quetiapine有引起姿勢性低血壓的風險，故應慎用於心臟病人[請參閱警語及注意事項(5.8)]。

**5.24 戒斷**

突然停用抗精神病藥物(包括Quetiapine)之後，有急性戒斷症狀之報告，包括失眠、噁心、及嘔吐等。在Quetiapine XR的短期安慰劑對照單一療法臨床試驗中(其中有一評估停藥症狀的停藥期)，突然停藥後出現一個或多个停藥症狀的病人整合發生率，Quetiapine XR組是12.1%(241/1993)，安慰劑組是6.7%(71/1065)。個別不良事件(即失眠、噁心、頭暈、腹瀉、嘔吐、頭暈、易怒)在任何治療組的發生率都不超過5.3%，而且通常在停藥一週後消失。建議逐漸停藥。

**6. 不良反應(依文獻記載)**

**6.1 臨床試驗經驗**

臨床研究是在差異很大的條件下進行的，因此在一種藥的臨床研究觀察到的不良反應比率不能與另一種藥的臨床試驗的不良反應比率直接比較，而且可能不會反映實際的比率。以下資料來自Quetiapine的臨床試驗資料庫，包含4300多名病人。這個資料庫包含405名接受Quetiapine治療急性雙極性疾患之躁症的病人(單一療法和輔助治療)，646名接受Quetiapine作為第一型雙極性疾患維持治療的輔助治療的病人，及約2600名接受一次或多于Quetiapine劑量治療思覺失調症的病人和/或正常受試者及698名接受Quetiapine治療其他疾病的病人。

在這約4300名受試者中，約有4000人(思覺失調症2300人，急性雙極性疾患之躁症405人及其他疾病的病人)參加了多劑量有效性試驗，他們的經驗相當於2400病人-年。Quetiapine治療的條件和持續時間差異很大，其中包括(類別可重疊)研究的開放標示期與雙盲期，住院病人和門診病人，固定劑量和劑量調整研究，短期和長期暴露。不良反應是藉由收集不良事件、理學檢查、生命徵象、體重、實驗室分析、心電圖及眼科檢查的結果加以評估。不良反應頻率代表治療期間出現至少一次不良事件類型的病人比例。

**成人短期安慰劑對照試驗的不良反應發生率**

短期安慰劑對照試驗中與治療中止有關的不良反應：

思覺失調症：總體而言，在匯集的對照試驗中，因不良反應停止治療的發生率差別不大(Quetiapine組4%，安慰劑組3%)。然而，因嗜睡停止治療(Quetiapine組0.8%，安慰劑0%)和因低血壓停止治療(Quetiapine組0.4%，安慰劑0%)被認為與藥物有關[請參閱特別警語及注意事項(5.8,5.15,18)]。

**雙極性疾患：**

躁症：總體而言，因不良反應停止治療的發生率在單一療法是Quetiapine組5.7%，安慰劑組5.1%；在輔助治療是Quetiapine組3.6%，安慰劑組5.9%。

短期安慰劑對照試驗常見的不良反應：

在思覺失調症(最多6週)和雙極性疾患之躁症(最多12週)的急性治療試驗中，Quetiapine單一療法最常見(發生率為5%或更高)，並且在Quetiapine組的發生率至少是安慰劑組兩倍的不良反應為嗜睡(18%)、頭暈(11%)、口乾(9%)、便秘(8%)、ALT升高(5%)、體重增加(5%)、和消化不良(5%)。

在短期安慰劑對照試驗Quetiapine治療組的病人中，發生率為1%或更高的不良反應：處方醫師應注意，表格中的數字不能用來預測在平常醫療作業過程中的不良反應發生率，因為病人的

600mg、750mg/天)和安慰劑的覺失調症研究得到的自發性通報的不良反應資料，探討不良反應的劑量相關性。邏輯迴歸分析顯示，以下不良反應有正向劑量反應(p<0.05)：消化不良、腹痛、體重增加。

在Quetiapine的臨床試驗發生過，但在仿單其他部分未列出的不良反應：Quetiapine也有下列不良反應之報告：作惡夢、頭暈和血清肌酸磷酸激酶升高(與NMS無關)，溢乳和心悸(可能發生在治療之初，並且伴有低血壓和/或昏厥)，血小板減少，夢遊症(以及其他相關事件)，伽瑪羧胺醯轉移酶(γ-GT)升高，體溫過低以及陰莖異常勃起。

**錐體外徑症狀**

肌張力不全症

類別成：易感的病人在治療最初幾天可能出現肌張力不全、肌肉群長時間異常收縮的症狀。肌張力不全症的症狀包括：頸部肌肉痙攣，有時進展到噁嚔發聲、吞嚥困難、呼吸困難、和/或伸舌頭。雖然這些症狀可能在低劑量時出現，但在使用高效能和高劑量的第一代抗精神病藥物時，這些症狀更常出現而且更嚴重。在男性和年輕的群體觀察到急性肌張力不全症風險升高。

成人：從一項比較5種Quetiapine固定劑量(75mg，150mg，300mg，600mg和750mg/天)和安慰劑的6週思覺失調症臨床研究得到的資料顯示就Quetiapine治療與EPS之相關性而言，於治療期間未明顯出現錐體外徑症狀的資料，這些症狀亦沒有劑量相關性。在此使用三種方法衡量EPS：(1)Simpson-Angus總分(從基線的平均值變化)評估帕金森氏症和靜坐不能，(2)病志主訴EPS的發生率(靜坐不能、運動功能、齒輪狀僵直、錐體外徑症狀候群、肌張力過強、運動功能減退、頸部僵硬和震顫)，和(3)需使用抗膽鹼導性藥物治療的EPS。

**表8**：在一個三週，安慰劑對照固定劑量第三期思覺失調症試驗中(為期6週)，可能與EPS有關的不良反應

採用名稱	安慰劑(N=51)	Quetiapine 75mg/天(N=53)	Quetiapine 150mg/天(N=48)	Quetiapine 300mg/天(N=52)	Quetiapine 600mg/天(N=51)	Quetiapine 750mg/天(N=54)						
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
肌張力不全事件	4	7.8	2	3.8	2	4.2	0	0.0	2	3.9	3	5.6
帕金森氏症	4	7.8	2	3.8	0	0.0	1	1.9	1	2.0	1	1.9
靜坐不能	4	7.8	1	1.9	1	2.1	0	0.0	0	0.0	1	1.9
異動症事件	0	0.0	2	3.8	0	0.0	0	0.0	1	2.0	0	0.0
其他錐體外徑事件	4	7.8	2	3.8	0	0.0	3	5.8	3	5.9	1	1.9

安慰劑組和5個固定劑量組(75，150，300，600，750mg/天)以Simpson-Angus 分衡量的帕金森氏症發生率分別為：-0.6，-1.0，-1.2，-1.6，-1.8，-1.8。安慰劑組和5個固定劑量組使用另外六個治療EPS的比率為：14%，11%，10%，8%，12%和11%。

在另外六個使用Quetiapine可變劑量的安慰劑對照臨床試驗中(3個急性躁症發作試驗和3 個思覺失調症試驗)，以Simpson-Angus總分、病志主訴、和使用抗膽鹼導性藥物治療發生的EPS 進行評估，Quetiapine治療組和安慰劑組的EPS 發生率無顯著差異。

**上市前評估Quetiapine觀察到的其他不良反應**

以下是COSTART採用名稱清單，反映出治療期間出現的不良反應，如同在不良反應的引言部分中所定義的，在約合2200名治療思覺失調症病人的上市前資料庫中，於臨床試驗的任一階段由使用Quetiapine≥75mg/天之多劑量治療的病人通報的不良反應。所有通報的不良反應都包含在內，但已於表格內或仿單其他部分列出，不太可能是藥物造成的，不良反應用辭太一般以致不能提供資訊的不良反應除外。重要的是要強調，雖然所通報的反應發生在使用Quetiapine治療期間，但不一定是它引起的。

將反應進一步按身體系統分類，並依頻率遞減的次序列出，定義如下：常見的不良反應是指至少1/100病人發生的反應(只列出那些未在安慰劑對照試驗的列表結果列出者)；不常見的不良反应是指發生在1/100至1/1000病人的反應；少見的不良反應是指發生在不到1/1000病人的反應。

**神經系統**：**不常見**：異常的夢、運動困難、思維異常、遲發性運動失調、眩暈、不由自主運動、精神紊亂、健忘、精神病、幻覺、運動功能亢進、性慾增加\*、尿滯留、共济失調、偏執反應、步態異常、肌陣攣、妄想、躁狂症、神情呆滯、運動失調、人格解體、昏迷、癲癇、僵直反應、偏癱；**少見**：失語症、口舌肌張力異常症候群(buccoglossal syndrome)、舞蹈指癱病、譫妄、情緒不穩、欣快感、性慾減退\*、神經痛、口吃、硬膜下血腫。全身：**常見**：流涎症候群；**不常見**：頸部疼痛、骨盆腔疼痛\*、企圖自殺、不適、光過敏反應、寒顫、面部水腫、念珠菌病；**少見**：腹部腫大。

**消化系統**：**常見**：飲食；**不常見**：增加唾液分泌、食慾增加、伽瑪羧胺醯轉移酶(γ-GT)升高、牙齦炎、吞嚥困難、脹氣、腸胃炎、胃炎、痔瘡、口腔炎、口渴、蛀牙、大便失禁、胃食管逆流、牙齦出血、口腔潰瘍、直腸出血、舌水腫；**少見**：舌炎、吐血、腸胃塞、黑便、胰臟炎。

**心血管系統**：**不常見**：血管擴張、QT期間延長、偏頭痛、心悸倒置、腦缺血、心律不整、T波異常、束支傳導阻滯、心臟意外、延長時間性靜脈炎、T波倒置；**少見**：心絞痛、心房顫動、第一度房室傳導阻滯、充血性心臟衰竭、ST升高、血栓性靜脈炎、T波雙平、ST異常、QRS持續時間增加。

**呼吸系統**：**常見**：咳嗽增加、呼吸困難；**不常見**：肺炎、鼻出血、哮喘；**少見**：打嗝、過度換氣。

代謝和營養系統：**不常見**：體重減輕、鹼性磷酸酶升高、高血脂症、酒精不耐症、脫水、高血糖、肌酸酐升高、低血糖；**少見**：糖尿、痛風、手水腫、低血鉀症、水中中毒。皮膚及附件系統：**不常見**：皮膚瘙癢、痤瘡、疹疹、接觸性皮膚炎、斑丘疹、脂漏性皮膚炎、皮膚潰瘍；**少見**：剝落性皮膚炎、牛皮癬、皮膚瘙癢。泌尿生殖系統：**不常見**：痛經、陰道炎\*、尿失禁、血崩、陽痿\*、排尿困難、陰道念珠菌病\*、射精異常\*、膀胱炎、頻尿、閉經、女性泌乳\*、白帶\*、陰道出血\*、外陰陰道炎\*、聚丸\*；**少見**：男性乳房症\*、夜尿、多尿、急性腎衰竭。

**特殊感官**：**不常見**：結膜炎、視力異常、眼睛乾澀、耳鳴、味覺異常、驗臉炎、眼睛疼痛；**少見**：調節異常、耳聾、青光眼。

**肌肉骨骼系統**：**不常見**：病理性骨折、重症肌無力、抽搐、關節痛、關節炎、腿抽筋、骨骼疼痛和淋巴系統：**不常見**：白血球增多、貧血、瘀斑、嗜伊紅血球增多、低血色素性貧血、淋巴腺病、發熱；**少見**：溶血、血小板減少症。

**內分泌系統**：**不常見**：甲狀腺機能低下、糖尿病；**少見**：甲狀腺機能亢進。\*性別別調整

**6.2 生命徵象與實驗室檢驗值**

使用Quetiapine有高血糖、高血脂症、體重增加、姿勢性低血壓和甲狀腺劑爾蒙濃度變化的報告。使用Quetiapine的兒童和青少年也有血壓升高的報告(請參閱特別警語及注意事項(5.4，5.5，5.6，5.8，5.15))。

嗜中性白血球計數

在安慰劑對照單一療法臨床試驗中，共包含3368名接受Quetiapine fumarate的病人和1515名接受安慰劑的病人。嗜中性白血球計數基準值正常，而且至少有一次追蹤實驗室檢查值的病人至少出現一次嗜中性白血球計數<1.0 X 10<sup>9</sup>/L 的發生率，Quetiapine組是0.3%(10/2967)，安慰劑組是0.1%(2/1349)。最初已有低白血球計數或藥物引發白血球減少/嗜中性白血球減少之病史的病人，在治療的最初幾個月應經常監測全血球計數(CBC)，一旦出現白血球數降低的徵象，而沒有其他原因時，即應停止使用Quetiapine(請參閱特別警語及注意事項(5.10))。

血紅素降低

在短期安慰劑對照試驗中，Quetiapine組有8.3%(594/7155)的病人，安慰劑組有6.2%(219/3536)的病人至少發生一次血紅素下降至男性≤13g/dL，女性≤12g/dL。在對照和非對照臨床試驗的資料庫中，Quetiapine治療組有11%(2277/20729)的病人至少發生一次血紅素下降至男性≤13g/dL，女性≤12g/dL。

心電圖變化

成人：匯集安慰劑對照試驗的組間比較顯示，在Quetiapine組與安慰劑組之間，發生可能重要的心電圖參數變化(包括QT、QTc、PR 期間)的病人比例差異沒有統計學意義。然而，4 個治療思覺失調症的3 週至6 週安慰劑對照臨床試驗顯示，Quetiapine組合心搏過速標準的病人比例為1%(4/399)，安慰劑組為0.6%(1/156)。在急性雙極性疾患之躁症試驗(單一療法)，Quetiapine組符合心搏過速標準的病人比例為0.5%(1/192)，安慰劑組為0%(0/178)。在急性雙極性疾患之躁症試驗(輔助治療)，Quetiapine組符合心搏過速標準的病人比例為0.6%(1/166)，安慰劑組為0%(0/171)。成人輕微的心搏過速傾向或許與Quetiapine可引起姿勢性變化有關(請參閱特別警語及注意事項(5.8))。

**6.3 上市後經驗**

下列不良反應是在核准Quetiapine上市使用後確認的。因為這些反應是由大小不確定的族群主動通報的，所以未必能可靠的預測其頻率或確立與藥品暴露的因果關係。

上市後通報的不良反應，與Quetiapine治療在時間上相關者包括：過敏性反應、溢乳和心悸徐緩(可能發生在治療之初，並且伴有低血壓和/或昏厥)。

其他上市後通報的不良反應，與Quetiapine治療在時間上相關，但未必有因果關係者包括：顆粒性白血球缺乏、心肌病、低鈉血症、心肌炎、橫紋肌溶解症、抗利尿激素分泌不當症候群(SIADH)、Stevens-Johnson 症候群(SJS)、血小板減少。

上市後的臨床試驗曾有總膽固醇升高(主要是LDL 膽固醇)、夢遊症(以及其他相關事件)和體溫過低的報告。

**7. 藥物交互作用(依文獻記載)**

Quetiapine與其他藥物合併使用的風險尚未經系統性研究廣泛評估。由於Quetiapine 作用於中樞神經系統，因此與其他它對中樞神經系統產生作用的藥物併用時應小心。Quetiapine在一項對有選擇性精神疾病的受試者進行的臨床試驗中會加強酒精對認知及運動的作用，所以服用Quetiapine期間應避免飲用含酒精飲料。Quetiapine可能引起低血壓，因此可能增強某些降血壓藥的效果。Quetiapine可能拮抗levodopa和多巴胺作用劑的效果。Quetiapine應避免與已知會延長QT 間期的藥物併用；當Quetiapine與已知會導致電解質失調的藥物併用時應小心(請參閱特別警語及注意事項(5.14))。有文獻報導提示，對服用Quetiapine的病人用酵素免疫分析法檢測methadone和三環類抗抑鬱劑得到偽陽性結果，判斷這些藥物的尿液檢驗陽性結果應謹慎，應考慮應用其他分析技術確認(如色層分析)。

當病患接受其他含有抗膽鹼(毒蕈鹼)作用藥物之治療時應謹慎(請參閱特別警語及注意事項(6))

**7.1 其他藥物對Quetiapine的影響**

Phenytoin：同時服用Quetiapine(250mg每天三次)和phenytoin(100mg每天三次)，會使Quetiapine的平均口服廓清率增加5 倍。Quetiapine與phenytoin或其他肝臟酵素誘導劑(如carbamazepine、barbiturates、rifampin、糖皮質類固醇)併服時，可能需要增加Quetiapine的劑量，以維持對思覺失調症症狀的控制。若要停用phenytoin而改用非酵素誘導劑(alvalproate)應小心(請參閱使用劑量與用法(3))。

Divalproex：同時服用Quetiapine(150mg每天兩次)和divalproex(500mg每天兩次)，會使Quetiapine 的穩定狀態平均最高血漿濃度增加17%，但不會影響吸收程度，也不會影響平均口服廓清率。

Thioridazine：Thioridazine(200mg每天兩次)會使Quetiapine(300mg每天兩次的口服廓清率增加65%。

Cimetidine：投與多次cimetidine的每日劑量(400 mg每天三次共4天)，會使Quetiapine(150mg 每天三次)的平均口服廓清率降低20%，與cimetidine併用時，不需要調整Quetiapine的劑量。

P450 3A 抑制劑：與細胞色素P450 3A的強效抑制劑ketoconazole(200mg每天一次共4天)併服，會使Quetiapine口服廓清率降低84%，以致Quetiapine的最高血漿濃度上升335%。因此當Quetiapine與ketoconazole 或其他細胞色素P4503A 抑制劑(例如itraconazole、fluconazole、erythromycin、蛋白酶抑制劑)併服時應小心(減低Quetiapine劑量)。Fluoxetine、Imipramine、Haloperidol和Risperidone：與fluoxetine(60mg 每天一次)、imipramine(75mg每天兩次)、haloperidol(7.5mg每天兩次)、或risperidone(3mg 每天兩次)與Quetiapine(300mg每天兩次)併服時，不會改變Quetiapine的穩定狀態藥物動力學。

**7.2 Quetiapine對其他藥物的影響**

Lorazepam：在Quetiapine250mg每天服用三次的劑量下，lorazepam(2mg單次劑量)的平均口服廓清率降低20%。

Divalproex：Divalproex(500mg每天兩次)與Quetiapine(150mg每天兩次)併服，穩定狀態下的總體和游離valproic acid平均最高濃度和吸收程度分別下降10%至12%。在Quetiapine150mg每天服用兩次的劑量下，會使總體口服吸收(投與divalproex 500mg 每天兩次)的平均口服廓清率增加11%，這些變化並不顯著。

鋇鹽：Quetiapine(250mg每天三次)與鋇鹽併服，對鋇鹽的穩定狀態藥動學參數沒有任何影響。Antipyrine：有選擇性精神障礙的受試者服用多次高達750mg/天(每天三次的)Quetiapine，對antipyrine的廓清率或antipyrine代謝產物的尿回收率沒有臨床意義。這些結果表明Quetiapine不會顯著誘導負責antipyrine細胞色素P450介導性代謝的肝臟酵素。

**8. 特殊族群使用(依文獻記載)**

**8.1 懷孕**

懷孕用藥分級為C 級

目前對於Quetiapine使用於孕婦，還沒有適當且控制良好的研究。在有限的出版文獻中，沒有動物試驗與懷孕期間暴露於Quetiapine 有關。

在動物試驗發生過胚胎-胎兒毒性。只在在治療效益大於潛在危險時方可在懷孕期間使用Quetiapine。

關於在懷孕期間使用Quetiapine治療思覺失調症及其他精神疾病的出版資料有限。在一項前瞻性觀察性研究中，21名在懷孕期間暴露於Quetiapine及其他精神活性藥物的婦女生出的嬰兒沒有重大畸形。在42名由懷孕期間使用Quetiapine的婦女所生出的嬰兒中，沒有重大畸形報告(一項研究有36名婦女，6個病例報告)。由於懷孕期間暴露於本藥的人數有限，這些上市後的資料并不能可靠的估計頻率或沒有不良結果。當懷孕的婦女與兒子在器官發生期暴露於Quetiapine，在高達治療思覺失調症的人類最高建議劑量2.4倍的劑量下(MRHD，依mg/m<sup>2</sup>計算，每天800mg)，胎兒重大畸形的發生率並未增加；然而確實有胚胎/胎兒毒性的證據。胎兒骨骼骨化延遲發生在接受人類最高劑量的0.6至2.4 倍劑量的大鼠，以及接受人類最高劑量的1.2至2.4 倍劑量的兔子。在人類最高劑量的2.4 倍劑量下，兔子胎兒的腕/跗骨曲(輕微軟組織異常)發生率增加，這兩種動物均有胎兒體重減輕的現象。母體毒性(即體重增加減少及/或死亡)發生在接受人類最高劑量的2.4 倍劑量的大鼠，以及接受人類最高劑量的0.6至2.4 倍劑量(所有的劑量)的兔子。在一項大鼠周產期/產後生殖研究中，在接受人類最高劑量的0.01、0.12 及0.24 倍劑量治療的懷孕婦女並未觀察到與藥物有關的影響。然而，在一項初步周產期/產後生殖研究中，在人類最高劑量的3.0 倍的劑量下，有胎兒和仔鼠死亡增加，平均窩重減輕的現象。

非致畸作用

在妊娠第三期暴露於抗精神病藥物(包括Quetiapine)，新生兒出生後有發生錐體外徑和/或戒斷症狀的風險。曾有這些新生兒發生精神激動、肌張力過強、肌張力過低、震顫、嗜睡、呼吸窘迫和餵食障礙的報告。這些併發症的嚴重程度不一，在某些情況下，症狀有自限性；而在其他情況下，新生兒需要加護病房的支持和延長住院時間。

只有在治療效益大於潛在危險時方可在懷孕期間使用Quetiapine。

**8.2 陣痛與分娩**

Quetiapine對人類陣痛和分娩的影響不明。

**8.3 授乳婦**

Quetiapine會分泌到人類乳汁中，因此建議婦女在服用Quetiapine期間不要餵母乳。

在出版的病例報告中，Quetiapine在乳汁中的濃度從檢測不到的程度到170 μg/L。估計的嬰兒劑量是經體重校正的母親劑量的0.09%至0.43%。根據有限的母親/嬰兒配對數(N=8)，算出嬰兒每日劑量從小於0.01mg/kg(母親劑量高達每天400mg)至0.1mg/kg(母親劑量高達每天400mg)。

**8.4 兒童使用**

一般而言，臨床試驗在兒童和青少年觀察到的不良反應，與在成人中觀察到的類似，除了少數例外。收縮壓和舒張壓升高發生在兒童和青少年，成人則無。成人發生姿勢性低血壓的頻率(4-7%)較兒童和青少年(<1%)為高。本品並未被核准使用於兒童和青少年。

**8.5 老年人使用**

在Quetiapine臨床研究約3700名病人中，有7%(232)病人的年齡在65歲以上。一般而言，老年入與年輕人相比，Quetiapine的耐受性並無差別。然而，因為老年人廓清率可能降低，對Quetiapine的藥效學反應增加，或導致耐受性變差或姿勢性低血壓的因子，故應考慮使用較低的起始劑量，減輕劑量調整速度，並在起始給藥期小心監測。老年病人的Quetiapine平均血漿廓清率比年輕人減少30-50% (請參閱臨床藥理學(1)和使用劑量與用法(3))。

**9. 藥物濫用和依賴性(依文獻記載)**

**9.1 管制物質**

Quetiapine不是管制物質。

**9.2 濫用**

Quetiapine未曾在動物或人體試其濫用、耐藥性或生理依賴性做過有系統的研究。臨床試驗未顯示任何兇兇行為的傾向，然而這些觀察並非系統性的，不可能根據這種有限的經驗來預測作用於中樞神經系統的藥物上市後會被濫用、移用及/或濫用的程度。因此，應小心評估病人有無藥品濫用的歷史，並且密切觀察此類病人有無濫用Quetiapine的徵兆(例如產生耐藥性、增加劑量、兇兇行為)。

**10. 過量服藥(依文獻記載)**

**10.1 人類的經驗**

在臨床試驗中，曾有急性過量服用Quetiapine最多達30g之後存活的報告。過量服用的

病人大多沒有發生不良事件，或者從過量的事件完全復原。曾在有臨床試驗單獨服用Quetiapine13.6g過量死亡的報告。

一般而言，所報導的徵兆與症狀都是該藥物已知藥理作用的擴大，即嗜睡、鎮靜、心悸過速及肌肉過疲和抗膽鹼作用。原先有嚴重心血管疾病的病人，服藥過量造成影響的風險可能會增高(請參閱特別警語及注意事項(5.13))。有一例(估計計及過量服用9600mg)伴隨低血鉀症和第一度心臟傳導阻滯。在上市後的使用經驗中，曾有極少過服藥過量QT期間延長的案例報告。也有極罕見單獨服用Quetiapine過量致死或昏迷的報告。

**10.2 服藥過量之處理**

發生急性過量時，須建立並維持呼吸道暢通，確保適宜的氧合作用(oxygenation)與呼吸。應考慮洗胃(如果病人不省人事，應在插管後進行)，並授予活性炭及高炭。服藥過量後可能出現遲鈍、癱瘓發作或頸頸部肌張力不全反應，因此催吐會有吸入的危險。應該立即開始監護視心臟血管系統，包括持續監測心電圖以偵測可能發生的有心律不整。倘若給予抗心迷走治療，disopyramide、procalamine及quinidine用於Quetiapine急性服藥過量的病人，理論上可增加QTc延長作用的風險。

同樣的，預期Beryllium的α-腎上腺素激導性阻斷性質可能與Quetiapine有加乘作用，導致低血壓。

Quetiapine沒有特定的解毒劑。因此應開始適當的支持療法。應考慮涉及多種藥物的可能性。低血壓和循環衰竭應以適當的方法治療，例如靜脈輸液及/或擬交感神經作用劑(不可使用epinephrine 和 dopamine，因為在Quetiapine引發α阻斷的背景下，β刺激劑會使低血壓惡化)。出現嚴重的錐體外徑症狀時，應給予抗膽鹼導性藥物。必須持續密切的醫療監視，直至病人痊癒為止。

## 11. 臨床藥理學(依文獻記載)

**11.1 作用機制**

Quetiapine的作用機制不明，正如其他在治療思覺失調症和雙極性疾患具療效的藥物一樣。但是有人認為Quetiapine對思覺失調症的療效及其在雙極性疾患之鬱症和躁症穩定情緒的性質，是透過抑制二型多巴胺受體(D<sub>2</sub>)和第二型血清素受體(5HT<sub>2</sub>)的拮抗作用相結合所致。在多巴胺和5HT<sub>2</sub>以外的受體，受體親和力類似的拮抗作用可以解釋Quetiapine一些其他的影響。

Quetiapine在組織胺H<sub>1</sub>受體的拮抗作用可以解釋使用此藥時觀察到的嗜睡。

Quetiapine在α<sub>1</sub>受體的拮抗作用可以解釋使用此藥時觀察到的姿勢性低血壓。

Quetiapine對毒蕈鹼受體具有低或無親合力，其代謝物norquetiapine與一些毒蕈鹼的亞型受體具有中程度到強度的親合力，可解釋其抗膽鹼(毒蕈鹼)作用。

**11.2 藥效學**

Quetiapine是大腦中多種神經介質受體的拮抗劑：血清素5HT<sub>1α</sub>和5HT<sub>2</sub>(IC<sub>50</sub>分別-717和148nM)，多巴胺D<sub>1</sub>和D<sub>2</sub>(IC<sub>50</sub>分別-1268和329nM)，組織胺H<sub>1</sub>(IC<sub>50</sub>=30nM)，和腎上腺素激導性α<sub>1</sub>， α<sub>2</sub>受體(IC<sub>50</sub>分別-94和271nM)。Quetiapine對benzodiazepine受體則無明顯的親和力(IC<sub>50</sub>>5000nM)。

**11.3 藥物動力學**

成人

Quetiapine fumarate的活性主要來自原型藥物。Quetiapine的多劑量藥物動力學在建議臨床劑量範圍內與劑量成正比，可以預期多次給藥會使藥物蓄積在體內。Quetiapine主要經由肝臟代謝排除。在臨床建議劑量範圍內，Quetiapine的平均終期半衰期約為6小時。穩定狀態濃度預計給在給藥後二天內達到。Quetiapine不太可能干擾其他細胞色素 P450代謝酶的代謝。

兒童與青少年

在穩定狀態下，兒童與青少年(10-17歲)其原型藥物(Quetiapine)的藥物動力學與成人相似。然而，以劑量和體重調整後，兒童與青少年的原型藥物的AUC和Cmax分別比成人低41%和39%。就活性和代謝物norquetiapine而言，兒童與青少年的AUC和Cmax分別比成人高45%和31%。以劑量和體重調整後，兒童與青少年的活性代謝物norquetiapine的藥物動力學與成人相似。(請參閱特殊族群使用(8.4))。

吸收

口服給藥後，Quetiapine fumarate迅速吸收，於1.5小時內達到最高血漿濃度。錠劑相對於溶液的體生物可用率是100%。Quetiapine的體生物可用率略受食物影響，Cmax和AUC值分別增加25%和115%。

Quetiapine在全身廣泛分佈，擬似分佈體積為10±4L/kg。治療濃度下約有83%的Quetiapine與血漿蛋白質結合。在體外試驗，Quetiapine不會影響warfarin或diazepam與人類的結合蛋白的結合；warfarin和diazepam也不會改變Quetiapine的蛋白質結合。

代謝與排除

投與14C-Quetiapine的單次口服劑量後，小於1%的投與劑量以原型藥物排出體外，表明Quetiapine被廣泛代謝，約有73%及20%的劑量分別在尿和糞便中回收。Quetiapine 被肝臟廣泛代謝，主要代謝途徑是亞磺化(sulfoxidation)成亞磺(sulfoxide)代謝產物，以及氧化成原藥的代謝產物，這兩種代謝產物都沒有藥理活性。用人的肝臟微粒體進行體外研究顯示，細胞色素P450 3A4 同時參與了Quetiapine代謝成主要的(卻無活性)亞磺代謝產物，及其活性代謝產物norQuetiapine的代謝作用。

年齡

老年病人(≥65歲，n=9)與年輕病人(n=12)相比，Quetiapine的口服廓清率降低40%，可能需要調整劑量(請參閱使用劑量與用法(3))。

性別

性別對Quetiapine的藥物動力學沒有影響。

種族

種族對Quetiapine的藥物動力學沒有影響。

吸菸

吸菸對Quetiapine的口服廓清率沒有影響。

腎功能不全

中度腎功能不全的病人(Clcr=10-30ml/min/1.73m<sup>2</sup>，n=8)，Quetiapine的平均口服廓清率約比腎功能正常者(Clcr>80ml/min/1.73m<sup>2</sup>，n=8)低25%，但是腎功能不全病人的血漿Quetiapine 濃度仍在接受相等劑量的正常人的濃度範圍內，因此這些病人無須調整劑量。

肝功能不全

肝功能不全的病人(n=8)，Quetiapine的平均口服廓清率約比正常人低30%，其中兩人的AUC和Cmax 比在健康人觀察到的高3倍。因為Quetiapine由肝臟廣泛代謝，故預期它在肝功能不全病人的血漿濃度會比較高，用於此類病人可能需要調整劑量(請參閱使用劑量與用法(2))。

藥物與藥物交互作用
體外酵素抑制劑研究表明，Quetiapine與其9種代謝產物對由細胞色素P450 1A2、2C9、2C19、2D6、3A4介導的活體代謝作用具有輕微增加作用。
強效細胞色素P450 3A4誘導劑 phenytoin會抑制Quetiapine的口服廓清率，而強效細胞色素P450 3A4抑制劑ketoconazole 則會減少Quetiapine 的口服廓清率。若與phenytoin或ketoconazole併服，必須調整Quetiapine的劑量(請參閱藥物交互作用(7.1))。
非特異性酵素抑制劑cimetidine不會抑制Quetiapine的口服廓清率。
Quetiapine每天750mg的劑量不會影響antipyrine、鋇鹽或lorazepam單次劑量的藥物動力學(請參閱藥物交互作用(7.2))。

**12. 非臨床毒理學(依文獻記載)**

**12.1 致毒性、致突變性、生育力損害**

**致毒性**

致毒性研究是在C57BL小鼠和Wistar大鼠進行的。Quetiapine以