

核准日期：2013 年 10 月 24 日

修改日期：2014 年 01 月 23 日

富马酸喹硫平缓释片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

警示语

增加痴呆相关精神病老年患者的死亡率：

患有痴呆相关精神病的老年患者使用抗精神病药治疗会导致死亡风险增加（参见警告部分）。本品尚未被批准用于患有痴呆相关精神病的老年患者（参见警告部分）。

【药品名称】

通用名称：富马酸喹硫平缓释片

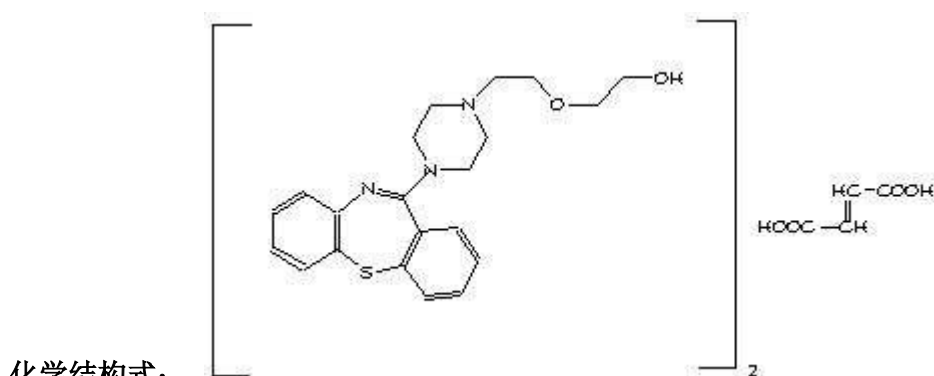
汉语拼音：Fumasuan Kuiliuping Huanshipian

英文名：Quetiapine Fumarate extended-release tablets

【成份】

主要组成成份：富马酸喹硫平。

化学名称：11-[4-[2-(2-羟乙氧基)乙基-1-哌嗪基]]二苯并(b,f)(1,4)硫氮杂卓富马酸盐（2:1）



分子式：(C₂₁H₂₅N₃O₂S)₂·C₄H₄O₄

分子量：883.08

【性状】

50mg（粉红色），0.2g（黄色），0.3g（浅黄色）

本品为胶囊状双凸的薄膜衣片，除去包衣后显白色。

【适应症】

本品用于治疗精神分裂症。

【规格】

(1) 50mg (2) 0.2g (3) 0.3g (按喹硫平计)

【用法用量】

药片应整片吞服，不能掰开、咀嚼或碾碎。与进食与否无关。

成人：**治疗精神分裂症**

剂量选择——本品一日一次，推荐夜间使用（睡前 3-4 小时服用）。推荐起始日剂量为 300mg。可根据患者个体的疗效和耐受性在日剂量 400mg~800mg 之间进行剂量滴定。增加剂量最短时间间隔 1 天，每日剂量增加幅度不得超过 300mg。

维持治疗——一项在精神分裂症成人患者中进行的本品维持治疗试验表明，在稳定使用本品剂量范围 400mg~800mg/日治疗 16 周的患者中，本品有效推迟了疾病复发时间。定期对患者进行重新评估，以确定是否需要维持治疗，以及维持治疗所需的适宜剂量。

从富马酸喹硫平片改用本品：

目前使用富马酸喹硫平片治疗的患者可改用本品，每日一次，每日总剂量相同。可能需要根据患者的个体情况调整剂量。

停药后重新开始治疗：

尽管目前尚没有数据具体说明关于重新开始治疗的问题，对于本品停用 1 周以上且欲重新开始治疗的患者，建议遵循初始给药方案。如果本品停用时间不超过 1 周，可不必从初始剂量开始逐渐增加剂量，而是重新开始维持剂量。

老年患者：

与其他抗精神病药物一样，本品慎用于老年患者，尤其在开始用药时。老年患者的滴定速度和每日治疗剂量应低于年轻患者。与年轻患者相比，老年患者的喹硫平平均血浆清除率降低了 30%~50%。老年患者的起始剂量应为 50mg/日。根据个体疗效和耐受性，可以将剂量逐日增加 50mg，直至有效剂量。

儿童和青少年：

本品在中国未被批准用于治疗 18 岁以下的患者。

肾功能损伤：

肾功能损伤患者无需调整用药剂量。本品在有肾功能损伤的患者中应用的临床经验有限。

肝功能损伤

喹硫平在肝脏中广泛代谢。肝功能损伤的患者的血药浓度可能会升高，可能需要对剂量进行调整。已知有肝功能损伤的患者的起始剂量应为 50mg/日。根据个体疗效和耐受性，可以将剂量逐日增加 50mg，直至有效剂量。

【不良反应】

喹硫平最常见（≥10%）药物不良反应（ADRs）为嗜睡、头晕、口干、戒断（停药）症状、血清甘油三酯升高、总胆固醇（主要是低密度脂蛋白胆固醇（LDL）升高）升高、高密度脂蛋白胆固醇（HDL）降低、体重增加、血红蛋白降低和锥体外系症状。

下表列出本品治疗时不良反应（ADRs）的发生率，该表根据国际医药科学组织委员会（CIOMSIII 工作组；1995年）推荐格式制作。

频率	系统器官分类	事件
十分常见（≥10%）	胃肠道系统疾病	口干
	全身性疾病和给药部位各种反应	戒断(停药)症状 ^{a,j}

频率	系统器官分类	事件
常见 (≥1% - <10 %)	各类检查	血清甘油三酯升高 ^{a, k} 总胆固醇升高 (主要是LDL胆固醇) ^{a, l} HDL胆固醇下降 ^{a, r} 体重增加 ^c 血红蛋白降低 ^s
	各类神经系统疾病	头晕 ^{a, e, q} 嗜睡 ^{b, q} 锥体外系症状 ^{a, p}
	血液及淋巴系统疾病	白细胞减少症 ^{a, x}
	心脏器官疾病	心动过速 ^{a, e} 心悸 ^t
	眼器官疾病	视物模糊
	胃肠系统疾病	便秘 消化不良 呕吐 ^v
	全身性疾病和给药部位各种反应	轻度无力 外周水肿 易激惹 发热
	各类检查	血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 升高 ^d γ-谷氨酰转移酶 (γ-GT) 升高 ^d 中性粒细胞计数减少 ^{a, g} 嗜酸性粒细胞增加 ^w 血糖升高至高血糖水平 ^{a, h} 血清催乳素升高 ^o 总四碘甲状腺原氨酸 (T ₄) 下降 ^u 游离T ₄ 下降 ^u 总三碘甲状腺原氨酸 (T ₃) 下降 ^u 促甲状腺激素 (TSH) 升高 ^u
	各类神经系统疾病	构音障碍
	代谢和营养类疾病	食欲增加
	呼吸系统、胸和纵膈疾病	呼吸困难 ^t

频率	系统器官分类	事件
偶见 (≥0.1% - <1%)	血管与淋巴系统疾病	直立性低血压 ^{a, e, q}
	精神类疾病	睡眠异常和噩梦
	心脏器官疾病	心动过缓 ^y
	胃肠系统疾病	吞咽困难 ^{a, i}
	免疫系统疾病	过敏
	各类检查	血清天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 升高 ^d
		血小板计数下降 ⁿ
		游离T ₃ 下降 ^u
	各类神经系统疾病	癫痫发作 ^a
		不安腿综合征
罕见 (≥0.01% - <0.1%)		迟发性运动障碍 ^a
		晕厥 ^{a, e, q}
	呼吸系统、胸和纵膈疾病	鼻炎
	肾脏及泌尿系统疾病	尿潴留
	全身性疾病和给药部位各种反应	抗精神病药恶性综合征 ^a
		体温过低
	各类检查	血肌酸磷酸激酶升高 ^m
		粒细胞缺乏症 ^z
	精神类疾病	梦游及其它相关事件
	生殖系统和乳腺疾病	阴茎异常勃起
十分罕见 (<0.01%)		溢乳
	胃肠系统疾病	肠梗阻
	免疫系统疾病	过敏反应 ^f
未知	全身性疾病和给药部位各种反应	新生儿撤药症状 ^{aa}

^a 见警告。

^b 嗜睡，通常出现在治疗的前 2 周内，且通常在继续给予喹硫平的条件下逐渐减轻。

^c 基于体重比基线增高≥7%。主要出现在成人治疗的前几周内。

^d 给予喹硫平的一些患者出现无症状的血清转氨酶 (ALT, AST) 或 γ-GT 浓度升高 (在任何时候从正常升高到正常上限三倍以上 (含))。在继续进行喹硫平治疗时，上述升高通常可逆转。

^e 与具有 α 1-肾上腺素能阻断活性的其它抗精神病药物一样，喹硫平可能引起直立位低血压，相关的头晕、心动过速以及一些患者出现的晕厥，尤其是在最初的剂量滴定期。

^f 包括的过敏反应基于上市后报告。

^g 在应用基线中性粒细胞计数≥1.5×10⁹/L 的患者进行的所有短期、安慰剂对照的单一治疗试验中，应用喹硫平治疗的患者与应用安慰剂治疗的患者至少出现一次中性粒细胞计数<1.5×10⁹/L 的发生率分别为 1.9%和 1.3%。应用喹硫平治疗的患者与应用安慰剂治疗的患者中性粒细胞计数≥0.5 - <1.0×10⁹/L 的发生率分别为 0.2%和 0.2%。在对治疗突发性中性粒

细胞计数 $<1.0 \times 10^9/L$ 的患者进行停药的试验方案修正案前开展的临床试验中，对于基线中性粒细胞计数 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 的患者，应用喹硫平和安慰剂治疗时，至少出现一次中性粒细胞计数 $<0.5 \times 10^9/L$ 的发生率分别为 0.21% 和 0%。

- h 至少一次测定的空腹血糖 $\geq 7.0 \text{ mmol/L}$ 或非空腹血糖 $\geq 11.1 \text{ mmol/L}$ 。
- i 仅在双相抑郁临床试验中发现应用喹硫平对比安慰剂治疗时的吞咽困难发生率升高。
- j 在一项评价停药症状的急性安慰剂对照的单一治疗临床试验中，喹硫平和安慰剂治疗组突然停药后总计的停药症状发生率分别为 12.1% 和 6.7%。在所有治疗组中，总计的单个不良事件（如失眠、恶心、头痛、腹泻、呕吐、头晕和易激惹）的发生率并不超过 5.3 %，且通常在停药 1 周后消退。
- k 至少一次测定的甘油三酯浓度 $\geq 2.258 \text{ mmol/L}$ (≥ 18 岁的患者) 或 $\geq 1.6936 \text{ mmol/L}$ (<18 岁的患者)。
- l 至少一次测定的胆固醇浓度 $\geq 6.2064 \text{ mmol/L}$ (≥ 18 岁的患者) 或 $\geq 5.1719 \text{ mmol/L}$ (<18 岁的患者)。
- m 根据临床试验中的不良事件报告，血肌酸磷酸激酶升高与抗精神病药恶性综合征无关。
- n 至少一次测定的血小板计数 $\leq 100 \times 10^9/L$ 。
- o 在任何时间的催乳素浓度 (≥ 18 岁的患者)： $>20 \text{ } \mu\text{g/L}$ (男性)； $>30 \text{ } \mu\text{g/L}$ (女性)
- p 见下文正文。
- q 可能引起跌倒。
- r 在任何时间的 HDL 胆固醇： $<1.0344 \text{ mmol/L}$ (男性)； $<50 \text{ } 1.292 \text{ mmol/L}$ (女性)。
- s 所有试验显示（包括开放性延长试验），喹硫平组 11% 患者至少有一次血红蛋白降至 $\leq 13 \text{ g/dL}$ (男性)， $\leq 12 \text{ g/dL}$ (女性)。短期安慰剂对照试验中，喹硫平组 8.3% 患者至少有一次血红蛋白降至 $\leq 13 \text{ g/dL}$ (男性)， $\leq 12 \text{ g/dL}$ (女性)，而安慰剂组为 6.2% 患者。
- t 上述报告通常出现在心动过速、头晕、直立位低血压和/或潜在的心脏/呼吸疾病的条件下。
- u 根据所有试验中任何时间从基线正常值改变至基线后具有潜在临床意义的值。总 T4、游离 T4、总 T3 和游离 T3 任意时间的改变定义为 $<0.8 \times \text{LLN}$ (pmol/L)，TSH 改变定义为 $>5 \text{ mIU/L}$ 。
- v 根据老年患者 (≥ 65 岁) 呕吐增加率。
- w 根据所有试验中任何时间从基线正常值改变至基线后具有潜在临床意义的值，嗜酸粒细胞计数变化定义为任意时间 $\geq 1 \times 10^9/L$ 。
- x 根据所有试验中任何时间从基线正常值转换改变至基线后具有潜在临床意义的值，白细胞计数变化定义为 任意时间 $\leq 3 \times 10^9/L$ 。
- y 可能发生在起始治疗或接近起始治疗时间，与低血压和/或晕厥有关。发生的频率基于所有喹硫平临床试验过程中心动过缓和相关的不良反应报道。
- z 基于所有喹硫平的临床试验过程中患者严重中性粒细胞缺乏症($<0.5 \times 10^9/L$)和感染的发生频率。
- aa 见孕妇和哺乳期用药。

锥体外系症状

在成人患者中实施的以下临床试验（单药治疗和联合治疗）包括富马酸喹硫平片和本品的治疗。

精神分裂症和双相躁狂治疗的短期安慰剂对照临床试验显示，锥体外系症状累计的发生率与安慰剂相似（精神分裂症：喹硫平治疗组 7.8%，安慰剂组 8.0%；双相躁狂：喹硫平治疗组 11.2%，安慰剂组 11.4%）。双相抑郁的安慰剂对照短期临床试验显示，喹硫平组锥体

外系障碍的累计发生率为 8.9%，安慰剂组 3.8%，但是单个不良事件发生率（如静坐不能、锥体外系疾病、震颤、运动障碍、肌张力障碍、坐立不安、不自主肌肉收缩，精神运动功能活动过度，肌肉强直）普遍较低，所有治疗组均未超过 4%。抑郁症患者的安慰剂对照短期单药治疗临床试验显示，本品治疗组锥体外系障碍累计发生率 5.4%，安慰剂组 3.2%。老年抑郁症患者的安慰剂对照短期单药治疗临床试验显示，本品治疗组锥体外系症状累计发生率 9.0%，安慰剂组 2.3%。广泛性焦虑障碍的安慰剂对照短期单药治疗临床试验显示，本品治疗组锥体外系症状累计发生率 4.9%，安慰剂组 3.2%。广泛性焦虑障碍老年患者的安慰剂对照短期单药治疗临床试验显示，本品治疗组锥体外系症状累计发生率 5.4%，安慰剂组 2.2%。

精神分裂症、双相情感障碍、抑郁症和广泛性焦虑障碍的长期试验中，喹硫平和安慰剂治疗引发的锥体外系症状的累积暴露校正发生率相似。

甲状腺激素水平

喹硫平治疗与甲状腺激素水平降低呈剂量相关。短期安慰剂对照临床试验中，甲状腺激素水平具有潜在临床意义改变的发生率为：总 T4：喹硫平治疗组 3.4 %，安慰剂组 0.6 %；游离 T4：喹硫平治疗组 0.7%，安慰剂组 0.1%；总 T3：喹硫平治疗组 0.54 %，安慰剂组 0.0%；和游离 T3：喹硫平治疗组 0.2%，安慰剂组 0.0%。TSH 变化发生率为喹硫平组 3.2 %，安慰剂组 2.7 %。安慰剂对照短期单药治疗试验显示，具有潜在显著临床意义改变的 T3 和 TSH 在喹硫平和安慰剂组的发生率均为 0.0 %，对于 T4 和 TSH 的变化喹硫平组为 0.1%，安慰剂组为 0.0 %。上述甲状腺激素水平变化基本上与临床上症状性甲状腺功能减退无关。总 T4 和游离 T4 的下降在喹硫平治疗的前 6 周最显著，长期治疗过程中没有进一步下降。在几乎所有病例中，停止喹硫平治疗与总 T4 和游离 T4 的逆转有关，不受治疗时间的影响。经过甲状腺结合球蛋白（TBG）检测的 8 例患者中，TBG 水平无变化。

喹硫平制剂上市后应用有发生黄疸的报告。

在其他不同适应症临床研究中所观察到的不良反应：

在一项固定剂量的以安慰剂为对照组的用于双向情感障碍躁狂发作辅助治疗的临床研究中所观察到的不良反应：在治疗用药 150mg 组中观察到（样本量=315）7%恶心、3%上呼吸道感染、2%流感、2%眩晕、2%抑郁；在治疗用药 300mg 组中观察到（样本量=312）8%恶心、2%上呼吸道感染、2%眩晕、1%抑郁、1%流感。

在一项为期 3 周的以安慰剂为对照组的治疗双相情感障碍的临床研究中观察到的不良反应：治疗用药组观察到（样本量=151）3%背痛。

在一项为期 8 周的以安慰剂为对照组的治疗双向抑郁的临床研究中观察到的不良反应：治疗用药组观察到（样本量=137）2%焦虑。

【禁忌】

对本品中任何成份过敏的患者。

【警告】

1. 增加痴呆相关精神病老年患者的死亡率：

患有痴呆相关精神病的老年患者使用抗精神病药治疗时，死亡的风险增加。在此类患者完成的 17 个安慰剂对照试验（众数治疗时间为 10 周）中，大部分患者使用非典型抗精神病药，药物治疗组患者死亡的风险为安慰剂对照组的 1.6~1.7 倍。在一项典型的 10 周对照临床试验中，药物治疗组的死亡率为 4.5%，安慰剂对照组为 2.6%。虽然死亡原因各异，但是大多数死于心血管病（如心衰、猝死）或感染（如肺炎）。观察性试验提示：与非典型抗精神病药物相似，传统抗精神病药物也可能增加死亡率。这些观察性试验中死亡率的增加在多大程度上是由抗精神病药所致还是患者的某些特征所致目前尚不清楚。本品（富马酸喹硫平缓释片）未被批准用于治疗痴呆相关的精神病（参见警示语部分）。

患有痴呆相关精神病老年患者的脑血管不良事件（包括卒中）：

在患有痴呆的老年受试者中使用利培酮、阿立哌唑和奥氮平进行的安慰剂对照试验中，脑血管不良事件（脑血管意外和短暂性脑缺血发作）包括死亡率高于安慰剂治疗受试者。本品未被批准用于痴呆相关性精神病患者的治疗。

2. 自杀行为/自杀念头或临床恶化：

抑郁会增加自杀念头、自伤和自杀（自杀有关事件）出现的风险。该风险可持续存在，直至出现显著缓解。由于治疗的前几周或更长时间有可能不会出现任何改善，因此，应对患者进行密切监测，直至出现此类改善。一般临床经验认为自杀风险在恢复的早期阶段也可能会增加。

其他适用于喹硫平治疗的精神病也与自杀相关事件风险增加有关。另外，这些可能为抑郁症的共病。因此，抑郁症患者治疗中需要观察的注意事项与其他精神疾病患者治疗中观察的相同。

有自杀相关事件病史、或治疗开始前表现有严重自杀想法的患者的自杀念头或自杀企图风险更大，其治疗期间应接受密切监测。对约 4400 名儿童和青少年以及 77000 名成人精神疾病患者进行的抗抑郁药安慰剂对照临床试验中的一项美国食品药品监督管理局（FDA）荟萃分析结果显示，与安慰剂组相比，抗抑郁药物组中儿童、青少年和 25 岁以下成人患者的自杀行为风险有所增加。该荟萃分析并不包括涉及喹硫平的试验。

3. 白细胞减少症、中性粒细胞减少和粒细胞缺乏症：

使用喹硫平进行的短期安慰剂对照单药治疗临床试验中，报告的不常见事件为无感染的重度中性粒细胞减少症（ $<0.5 \times 10^9/L$ ）。在临床试验及上市后报告中均有接受喹硫平治疗的患者出现粒细胞缺乏症（严重中性粒细胞减少伴感染）的报道，其中包含了致死性病例。大多数重度中性粒细胞减少症病例出现在喹硫平开始治疗的前 2 个月内，并且无明显的剂量反应关系。白细胞减少症/中性粒细胞减少症可能的危险因素包括，已有白细胞计数（WBC）较低和既往有药源性白细胞减少症/中性粒细胞减少症病史。

曾有粒细胞缺乏症的患者并无事先存在的危险因素。已有白细胞计数较低或药源性白细胞减少症/中性粒细胞减少症病史的患者应在治疗开始后前几个月内经常检查全血细胞计数（CBC），一旦发现白细胞减少且无其它可解释的原因，应停用本品。

患者出现感染，特别是在没有明显的诱发因素情况下，或不明原因的发热患者应当考虑粒细胞缺乏症，并应进行适当临床处理。

中性粒细胞计数小于 $1.0 \times 10^9/L$ 时，应停止使用喹硫平。应观察这些患者感染的体征和症状，并跟进中性粒细胞的计数直至达到 $1.5 \times 10^9/L$ （参见不良反应）。

【注意事项】

1. 代谢因素

非典型抗精神病药与代谢变化有关，包括高血糖/糖尿病、血脂异常和体重增加。各种类型的药物都显示会产生一些代谢的变化，而每种药物有其特殊的风险因素。在临床试验中，观察到一些患者出现体重、血糖和血脂等一种以上代谢因素的恶化，应对这些参数的改变进行适当的临床管理。

体重增加:

临床试验中曾发现体重增加的病例。使用本品治疗的患者应定期监测体重。

临床研究中观察到部分患者发生体重、血糖或血脂代谢参数恶化，这些参数的变化应根据临床酌情处理。

血糖升高、高血糖症和糖尿病 (DM) :

在喹硫平临床试验中，观察到血糖升高、高血糖症、和偶发糖尿病的报告，虽然未能建立糖尿病与药物之间的因果关系，但建议对有发生糖尿病风险的患者给予适当的临床监测。同时应对已有糖尿病的患者给予监测，以观察可能出现的糖尿病恶化现象（参见不良反应）。

血脂:

喹硫平临床试验中观察到甘油三酯和胆固醇升高以及 HDL 胆固醇下降(参见不良反应)。建议对使用喹硫平的患者进行临床监测，包括基线检查和定期随访。

2. 胰腺炎

在临床试验和上市后经验中，曾报告过胰腺炎事件，但是，尚未确定其中的因果关系。在上市后的报告中，许多患者具有已知的与胰腺炎相关的因素，如甘油三酯升高（参见血脂部分）、胆结石和饮酒。

3. 伴发疾病:

已知患有心血管疾病、脑血管疾病或存在其他低血压易发状况的患者应慎用喹硫平。与其它具有 α_1 肾上腺素能阻断作用的抗精神病药物一样，本品可能导致直立性低血压，伴有头晕、心动过速，某些患者还会发生晕厥；这些事件多发生于开始的剂量增加期。在老年患者中直立性低血压现象较年轻患者多见。

4. 吞咽困难

喹硫平治疗有出现吞咽困难（见不良反应）和误吸的报道。食管运动功能障碍和误吸被认为与抗精神病药使用有关。吸入性肺炎是老年患者，特别是晚期阿尔茨海默型痴呆患者发病和死亡的常见原因。本品和其它抗精神病药应慎用于有吸入性肺炎危险的患者。

5. 困倦

本品治疗与困倦及相关症状（例如镇静）有关，通常是在治疗的前两周，一般持续给药后即可消除。

6. 便秘和肠梗阻

便秘是肠梗阻的一种危险因素。使用喹硫平，曾报告出现了便秘和肠梗阻（见不良反应），这包括肠梗阻高风险患者的致命性报告，其中包括那些正在同时接受多种减少肠道运动的并用药物和/或可能没有报告便秘症状的患者。

7. 癫痫发作

在对照临床试验中，喹硫平或安慰剂治疗患者出现癫痫发作的发生率没有差异。与其它抗精神病药物一样，当用于治疗有癫痫病史的患者时应予以注意（见不良反应）。

8. 迟发性运动障碍和锥体外系症状（EPS）

迟发性运动障碍是一种接受抗精神病药物（包括喹硫平）治疗患者可能出现的潜在性不可逆、不自主的运动障碍综合征。如果出现迟发性运动障碍体征或症状，应考虑减少喹硫平剂量或中止治疗。迟发性运动障碍症状可能在中止治疗后加重或者甚至出现于终止治疗后。

停药后可能导致出现迟发性运动障碍症状。在精神分裂症和双相躁狂的安慰剂对照临床试验中，在各推荐的治疗剂量范围内，其锥体外系症状与安慰剂没有差异。这点表明，与典型的抗精神病药物相比，喹硫平在精神分裂症和双相躁狂患者中诱导出现迟发性运动障碍的可能性较小。在双相抑郁、抑郁症、和广泛性焦虑障碍的短期安慰剂对照临床试验中，喹硫平治疗患者的 EPS 发生率高于安慰剂治疗患者。

9. 抗精神病药恶性综合征：

抗精神病药恶性综合征与抗精神病药物（包括喹硫平）治疗有关。临床表现包括体温过高、精神状态改变、肌肉强直、自主神经功能紊乱和肌酸磷酸激酶升高。在这种情况下，应中止喹硫平治疗和给予合适的药物治疗。

10. QT 延长

在临床试验中，喹硫平与绝对 QT 间期的持续增加无关。在上市后经验中有 QT 间期延长的病例报告，在服用过量喹硫平的患者中（见用药过量）在患有伴发疾病的患者中以及在服用已知引起电解质失衡或 QT 间期延长药物的患者中（见药物相互作用）。与其他抗精神

病药物一样，有心血管疾病或 QT 间期延长家族史的患者应慎用喹硫平治疗。同样，使用增加 QT 间期药物治疗的患者、或者合用抗精神病药的患者，尤其是有 QT 间期延长风险的患者，比如老年人，先天性 Q-T 间期延长综合征、充血性心力衰竭、心脏肥大、低钾血症或低镁血症的患者，应慎用喹硫平（见与其他药物相互作用和其他形式的相互作用）。

11. 戒断症状：

突然停用抗精神病药物（包括喹硫平）后有出现急性戒断症状的可能，如失眠、恶心和呕吐。建议至少一周或两周逐步停药（见不良反应）。

12. 相互作用：

喹硫平和肝酶诱导剂（如卡马西平）联合使用可能使得喹硫平全身暴露量明显降低。如果同时使用肝酶诱导剂，则应根据临床反应考虑使用较高剂量喹硫平。

在与强 CYP3A4 抑制剂（如唑类抗真菌药、大环内酯抗生素类和蛋白酶抑制剂）药物联合用药时，喹硫平的血浆浓度可能会显著高于临床试验患者的观测浓度，因此，应使用较低剂量的喹硫平。应特别关注老年人和体弱患者的用药情况。在所有患者中，需要根据个体情况来确定获益-风险比值。

13. 对肝脏的影响

在服用本品的某些患者曾观察到出现无症状的血清转氨酶（ALT，AST）或 γ -GT 水平增高。如果出现黄疸，应中止使用。

14. 白内障

犬类长期治疗试验表明，喹硫平可引起白内障的产生。在成人、儿童和青少年长期治疗中也发现晶状体改变，但尚未明确是否与喹硫平有因果关系。目前尚不能排除晶状体改变的可能性。因此建议治疗开始时或治疗开始后的短期以及长期治疗期间，每隔 6 个月通过裂隙灯或其它适宜的较敏感的方法检查晶状体，及早发现白内障。

15. 高催乳素血症

在临床试验中，喹硫平治疗组和安慰剂治疗组催乳素水平升高至有临床意义值的发生率分别为 3.6% (158/4416)和 2.6% (51/1968)。与其它拮抗多巴胺 D2 受体的药物相同，喹硫平可

升高某些患者的催乳素水平，而且长期治疗期间可持续。高催乳素血症不论病因如何，均可抑制下丘脑促性腺激素释放激素（GnRH），减少垂体促性腺激素分泌。而这可相应地通过损伤男性和女性患者性腺类固醇生成而抑制生殖系统功能。服用可使催乳素升高化合物的患者中有溢乳、闭经、男性乳房发育和阳痿的报告。长期高催乳素血症如果与性腺功能减退并存，可导致男性和女性患者骨密度减低。

16. 低血压

可出现头晕、心动过速和晕厥，特别是在最初剂量滴定期间。已知患有心血管疾病或脑血管疾病的患者慎用。

17. 甲状腺功能减退

喹硫平临床试验证实甲状腺激素水平呈剂量相关性减少。在治疗剂量上限附近，总 T4 和游离 T4 约减少 20%，治疗前 6 周幅度最大，并在更长期治疗期间维持该水平，无改善亦无进展。几乎所有病例中，不论治疗期的长短，停止治疗后喹硫平对总 T4 和游离 T4 的影响可以逆转（参见不良反应，甲状腺水平）。

18. 阴茎异常勃起

具有 α -肾上腺素阻滞作用的药物可诱发阴茎异常勃起，喹硫平可能也有这种作用。重度阴茎异常勃起需手术干预治疗。

19. 体温调节

抗精神病药物可扰乱机体降低核心体温的能力。本品用于可能使核心体温升高的情况（如运动过度、暴露于极端高温、合并使用具有抗胆碱能活性的药物或出现脱水）的患者时应给予适当护理。

20. 乳糖

本品含有乳糖。患有少见的遗传性半乳糖不耐受症、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。

21. 对驾驶和操作机械能力的影响

由于本品可能会导致困倦。因此对操作危险机器包括驾驶车辆的患者应予提醒。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

本品用于人类妊娠时的疗效和安全性尚未确定(对动物的生殖毒性资料见【药理毒理】)。因此,只有在获益大于潜在风险的情况下,本品才能用于妊娠患者。

在使用喹硫平治疗期间怀孕的一些患者,曾报告其新生儿出现戒断症状。

据发表的文献报道,喹硫平分泌至人乳汁中,但是分泌浓度不一致。因此,建议哺乳期妇女服用喹硫平期间应避免哺乳。

【儿童用药】

在中国尚无支持在 18 岁以下儿童和青少年使用本品的数据,未批准 18 岁以下儿童和青少年使用本品。

【老年用药】

详见【用法用量】。

【药物相互作用】

- 1、由于喹硫平主要具有中枢神经系统作用,在与其它作用于中枢神经系统的药物或含酒精的饮料合用时应当谨慎。
- 2、喹硫平与可导致电解质失衡或 QTc 间期延长的药物合用时,应谨慎。
- 3、与锂盐制剂合用不会影响锂的药代动力学。
- 4、当与丙戊酸半钠联合用药,丙戊酸和喹硫平的药代动力学不会发生有临床意义的改变。(丙戊酸半钠是一稳定的配位化合物,含 1:1 摩尔比的丙戊酸钠和丙戊酸)。
- 5、合用抗精神病药物利培酮或氟哌啶醇不会显著改变本品喹硫平的药代动力学。但与硫利达嗪合用时会增加喹硫平的清除率。
- 6、喹硫平不会诱导与安替比林代谢有关的肝脏酶系统。但是,在一项多剂量临床试验中,评价了患者在卡马西平(一种已知的肝酶诱导剂)治疗前或治疗期间,服用喹硫平的药代动力学。结果表明合用卡马西平显著增加喹硫平的清除率。这种增加使喹硫平的全身吸收水平(按药-时曲线下面积(AUC)计)比单独服用时降低了 13%;而在部分患者可观察到更显著的效果,即出现较低的血浆浓度,因此对于每个患者应根据临床反应考虑使用更高剂量的本品。应注意的是,富马酸喹硫平片用于治疗精神分裂症时每日最大推荐剂量为 750mg/天,用于治

疗双相情感障碍的躁狂发作时每日最大推荐剂量为 800mg/天，故仅在对个别患者认真评估了风险与获益之后方可考虑持续使用更高的剂量。

7、与另一种微粒体酶诱导剂苯妥英合用也可增加喹硫平的清除率。如果将喹硫平与苯妥英或其它肝酶诱导剂（如巴比妥类、利福平）合用，为保持抗精神病症状的效果，应增加剂量。如果停用苯妥英或卡马西平或其它肝酶诱导剂并换用一种非诱导剂（如丙戊酸钠）则本品的剂量需要减少。

8、在细胞色素酶 P450（CYP450）中，介导喹硫平代谢的主要酶类为 CYP3A4。与西咪替丁（一种已知的 P450 酶抑制剂）合用不会改变喹硫平的药代动力学。与抗抑郁药丙咪嗪（一种已知的 CYP2D6 抑制剂）或氟西汀（一种已知的 CYP3A4 和 CYP2D6 抑制剂）合用不会显著改变喹硫平的药代动力学。一项多剂量临床试验中，评估健康志愿者使用喹硫平与酮康唑联合治疗前和治疗期间的药代动力学，与酮康唑联合给药治疗使喹硫平的血浆达峰浓度（C_{max}）和 AUC 平均值分别增加 235%和 522%，相应地口服清除率平均值降低 84%。由于在临床应用中存在潜在的相似程度的相互作用，喹硫平的平均半衰期从 2.6 小时增加至 6.8 小时。如果与 CYP3A4 的强抑制剂（如唑类抗真菌药、大环内酯类抗生素或蛋白酶抑制剂）合用需谨慎（见【药代动力学】）。

9、有报道指出使用喹硫平治疗的患者美沙酮和三环类抗抑郁药尿液酶免疫测定可呈假阳性。在对这些药物的阳性尿液药物筛选结果进行解释说明时应谨慎，应采用备择分析技术（例如，色谱方法）进行核实。

10、由于本品能够诱发低血压，它可能会增强某些抗高血压药物的降压效果。

11、本品可能会拮抗左旋多巴和多巴胺激动剂的药效。

【药物过量】

临床试验中有急性药物过量达到30g仍存活的报道。大多数过量服药的患者没有不良事件或从报告的事件中完全恢复。临床试验中有喹硫平单用过量达13.6g导致患者死亡的报告。

在上市后经验中，罕有喹硫平单独过量使用导致患者死亡或昏迷的报道。

在上市后经验中，有喹硫平过量使用导致患者QT间期延长的报道。

已有严重心血管疾病的患者药物过量的作用风险升高。一般情况下，本品过量所报告的症状和体征是该药的已知药理学作用的增强，即困倦和镇静，心动过速和低血压。

处理

喹硫平无特异性解毒剂。遇到严重中毒的患者，应考虑涉及多种药物的可能性，并建议采取积极的监护措施，包括建立和维持气道通畅，保证足够的供氧和通气，同时监测和维持心血管功能。在这种情况下，有报道描述了在持续心电图监测的条件下静脉滴注毒扁豆碱（1-2mg）可逆转包括昏迷和谵妄的严重中枢神经系统反应。

如果出现喹硫平药物过量，应采用适当的措施治疗顽固性低血压，如静脉输液和/或肾上腺素受体激动药（应避免应用肾上腺素和多巴胺，因为在喹硫平诱导的 α 阻断条件下， β 刺激可能恶化低血压）。

应采取严密的医疗监护和监测，直到患者恢复。

【临床试验】

1 临床疗效

一项6周安慰剂对照试验中(纳入符合重症精神分裂症标准的患者)，和一项阳性对照富马酸喹硫平片/本品转换试验中(纳入临床并且稳定的门诊精神分裂症患者)，两项试验均证明本品治疗精神分裂症的疗效。

安慰剂对照试验的主要结局变量是阳性与阴性症状量表（PANSS）最终评估总评分相对基线的变化。本品 400 mg/天、600 mg/天和 800 mg/天剂量治疗与安慰剂相比在统计学上明显改善精神病症状。600 mg 和 800 mg 剂量的效应值大于 400 mg 剂量的效应值。

6周阳性对照转换试验中，主要结局变量是缺乏疗效的患者百分比，即因缺乏疗效而中止试验治疗，或从随机化至任一访视时间点的 PANSS 总评分增加 20%或更多的患者百分比。稳定使用富马酸喹硫平片 400 mg~800 mg 剂量的患者中，患者换用等效日剂量的本品每日一次治疗后依然保持疗效。

一项长期试验显示，精神分裂症病情稳定患者持续使用本品治疗 16 周，在预防复发方面本品优效于安慰剂。本品治疗 6 个月后预估的复发风险为 14.3%，安慰剂组 68.2%。平均剂量为 669 mg。

在中国进行的一项为期 6 周的多中心、双盲、双模拟、随机氯丙嗪对照研究，评价了本品治疗急性精神分裂症患者的疗效和安全性。本品单药每日给药一次治疗精神分裂症急性期患者，第 42 天研究结束时 PANSS 总分比较基线的改善不劣于氯丙嗪，并且与氯丙嗪相比，EPS 及心血管不良事件发生率较低，EPS 发生率：8.7 vs.30.2%，心脏事件发生率：13.3 vs.21.4%，血管性事件发生率：3.6 vs.9.9%。

在一项长期临床试验中，将符合 DSM-IV 精神分裂症标准，临床情况稳定，且在使用 400mg/日到 800mg/日可变量本品进行开放性治疗 16 周后病情仍保持稳定的成年门诊患者（n=171）随机分组，一组使用安慰剂治疗，一组继续按当前方案使用本品（400mg/日到 800mg/日）治疗以观察双盲维持治疗阶段患者病情复发情况。开放性试验阶段符合下列情况的患者被视为病情稳定：使用一恒定剂量的本品治疗，从开始到开放标签阶段结束，临床大体印象量表-疾病严重程度分量表（CGI-S）量表评分≤4，且的 PANSS 评分≤60（PANSS 总分升高<10 分）。双盲试验阶段出现下列情况视为病情复发：PANSS 总分升高≥30%，或临床大体印象量表-疾病改善分量表（CGI-I）评分≥6，或由于精神分裂症病情恶化而住院治疗，或需要其他任何一种抗精神病药物治疗。使用本品治疗的患者和安慰剂组比较，复发时间延长具有统计学显著性。

2 临床安全性

自杀行为/自杀念头或临床恶化

包括所有适应症和各年龄阶段人群的短期安慰剂对照临床试验中，喹硫平治疗组（76/9327）和安慰剂治疗组（37/4845）出现自杀相关事件的发病率均为 0.8%。

在这些试验中，18~24 岁精神分裂症患者出现自杀相关事件的发病率：喹硫平组 1.4%（3/212），安慰剂组 1.6%（1/62）；≥ 25 岁患者喹硫平组 0.8%（13/1663），安慰剂组 1.1%（5/463）；<18 岁患者喹硫平组 1.4%（2/147），安慰剂组 1.3%（1/75）。

【药理毒理】

药效学性质

作用机制：

喹硫平是一种非典型抗精神病药物。喹硫平及其人血浆活性代谢物去甲喹硫平作用于广泛的神经递质受体。喹硫平和去甲喹硫平与脑血清素（5HT₂）和多巴胺 D₁ 和 D₂ 受体之间

有亲和力，5HT₂受体拮抗的选择性相对高于多巴胺 D₂受体，这是喹硫平的临床抗精神病特性，以及与典型的抗精神病药物相比锥体外系副作用（EPS）少的基础。喹硫平与去甲肾上腺素转运蛋白（NET）无亲和力，与血清素 5HT_{1A}受体的亲和力低，而去甲喹硫平对两种受体均具有高亲和力。去甲喹硫平 NET 抑制作用和在 5HT_{1A}位点的部分激动作用使得喹硫平具有作为一种抗抑郁药发挥疗效的可能。喹硫平和去甲喹硫平与组胺和肾上腺素 α₁受体具有高亲和力，并且与肾上腺素 α₂受体有中度亲和力。喹硫平与毒蕈碱受体的亲和力低或无亲和力，而去甲喹硫平与多种毒蕈碱受体亚型有高亲和力。

非临床疗效

喹硫平对抗精神病药物活性测定如条件回避反射呈阳性结果。它还能阻断多巴胺拮抗剂的作用，无论是行为还是电生理学测试，并且可升高多巴胺代谢物浓度，这是 D₂受体阻断的神经化学指标。动物试验结果所预测的 EPS 发生的可能性显示：有效阻断多巴胺 D₂受体的喹硫平剂量只导致轻微的强直症；喹硫平选择性地减少中脑边缘系统 A₁₀多巴胺能神经元的放电而对与运动功能有关的黑质纹状体 A₉神经元作用较弱；对抗精神病药过敏的猴子，喹硫平只显示出轻微的导致肌张力障碍的作用。

N-脱羟基喹硫平代谢物对本品在人体的药理学作用强度尚未明确。

毒理试验

1. 急性毒性

喹硫平的急性毒性低。给小鼠和大鼠口服（500mg/kg）或腹腔注射（100mg/kg）后出现典型的抗精神病药物的效应，包括活动减少，上睑下垂，翻正反射丧失，流涎以及抽搐。

2. 重复给药毒性

给大鼠、犬和猴子重复使用喹硫平，可见预期的抗精神病药物样中枢神经系统作用（如低剂量时镇静、高剂量时震颤、抽搐或虚弱）。

由喹硫平或其代谢产物对多巴胺 D₂受体的拮抗作用所致的高催乳素血症在不同种系的动物中各不相同，但在大鼠最突出，在 12 个月的连续试验中发现了由此产生的一系列效应，包括乳腺增生，垂体重量增加，子宫重量下降和雌性发育加快。

与肝酶诱导相一致的对肝脏的可逆性形态学和功能影响见之于小鼠、大鼠和猴子。

甲状腺细胞增生和相应的血浆甲状腺激素水平的变化可见之于大鼠和猴子。

几种组织，尤其是甲状腺的色素沉着并不伴发任何形态学或功能上的影响。

在犬上曾发生一过性心率增加，但不伴随对血压的影响。

在每日 100mg/kg 给犬服用 6 个月后发现患有后三角性白内障，这与抑制了晶体胆固醇的生物合成相一致。在剂量达到每日 225mg/kg 给予猕猴或啮齿类动物均未发现白内障。在人类的临床试验监测中未发现与药物有关的角膜浑浊。

所有的毒性试验中均未发现有中性粒细胞下降或粒细胞缺乏症。

3. 致癌性

在大鼠试验（每日剂量 0mg/kg、20mg/kg、75mg/kg、250mg/kg）中发现，雌性大鼠各个剂量组乳腺癌的发生率有所增加，继之以长期的高催乳素血症。

在雄性大鼠（每日 250mg/kg）和小鼠（每日 250mg/kg 和 750mg/kg），甲状腺泡细胞良性腺瘤样变发病率增加。这与已知的啮齿类动物所特定的由于肝脏对甲状腺素的清除率增高结果相一致。

4. 生殖毒性

与催乳素水平增高有关的效应（雄性的生殖能力有轻微的下降及假性妊娠，发情期延长，交尾前间期延长和受孕机率下降）可见于大鼠，但这与人类并没有直接相关的意义，因为不同种系之间生殖过程的激素控制是不同的。

喹硫平无致畸作用。

5. 遗传毒性

遗传毒理试验显示，喹硫平无致突变及致断裂作用。

【药代动力学】

喹硫平口服后吸收良好，代谢完全。进食对喹硫平的生物利用度无明显影响。喹硫平的血浆蛋白结合率为 83%。活性代谢物 N-脱羟基喹硫平的稳态峰浓度为喹硫平的 35%。

喹硫平和去甲喹硫平药代动力学在批准的给药剂量范围内呈线性。喹硫平的动力学无性别差别。

本品血浆达峰浓度出现在给药后约 6 小时，即血浆浓度达峰时间（T_{max}）为 6 小时。本品给药剂量达 800mg 每日一次的情况下，药代动力学变化与剂量成正比。本品每日一次给药后血浆 C_{max} 和 AUC 与日总剂量相同的富马酸喹硫平片每日两次给药具有可比性。本品每日一次给药与日总剂量相同的富马酸喹硫平片每日两次给药相似时，喹硫平 AUC 等效，但 C_{max} 低 13%。本品每日一次给药与日总剂量相同的富马酸喹硫平片每日一次给药相比，则

本品 AUC 等效；而 Cmax 低 59%。代谢产物去甲喹硫平的 AUC 和 Cmax 分别低于富马酸喹硫平片 18%和 37%。喹硫平和去甲喹硫平的消除半衰期分别约为 7 小时和 12 小时。

在一项评估本品 300 mg (n=13)、600 mg (n=13) 及 800 mg (n=14) 在中国精神分裂症患者中的药代动力学的试验中发现，平均稳态血药浓度 ($C_{ss,max}$) 和稳态药-时曲线下面积 (AUC_{ss}) 在测定的剂量水平范围内随着剂量增加而增加，喹硫平和 N-脱烃基喹硫平的几何均数终末半衰期分别为 7 小时和 18 小时。

喹硫平在老年人中的平均清除率比年龄在 18 到 65 岁的成年人大约低 30%~50%。

严重肾损害（肌酐清除率 $10-30\text{ml/min/1.73m}^2$, n=8）的患者，喹硫平的平均血浆清除率比正常人群（肌酐清除率大于 80ml/min/1.73m^2 , n=8）可下降约 25%，但个体肾脏清除率值都在正常人群范围之内。因此在这些患者中不需要进行剂量调整。

喹硫平在肝脏中广泛代谢，服用放射性标记的喹硫平后尿或粪便中母体化合物仅占未改变的 药物相关物质的 5%以下。大约有 73%的放射性物质从尿液中排出，21%从粪便中排出。已知有肝损伤患者（稳定期酒精性肝纤维化）喹硫平平均血浆清除率下降约 25%。由于喹硫平在肝脏中广泛代谢，肝损伤的患者血浆喹硫平的浓度势必升高。可能需要对这些患者的用药剂量进行调整（详见【用法用量】）。

离体试验证实喹硫平的主要代谢酶为细胞色素 P450 酶系统的 CYP3A4。N-脱烃基喹硫平主要通过 CYP3A4 形成和消除。

体外试验显示，喹硫平及其多个代谢物（包括去甲喹硫平）是人细胞色素 P450 1A2、2C9、2C19、2D6 和 3A4 活性的弱抑制剂。体外 CYP 抑制作用仅在浓度比人体剂量范围 300 至 800mg/天高 5 至 50 倍时才能观测到。根据这些体外结果，喹硫平与其他药物合用不太可能导致具有临床意义的细胞色素 P450 介导其他药物代谢的药物抑制作用。

一项评价食物对喹硫平生物利用度影响的试验显示，高脂餐食使喹硫平 50 mg 和 300 mg 片的 Cmax 和 AUC 值分别在统计学上显著增加 44%~52%和 20%~22%。比较显示，清淡饮食对喹硫平的 Cmax 或 AUC 无显著作用。暴露量的这种增加无临床意义，因此，本品可与食物或不与食物一起服用。

【贮藏】

30℃以下密封保存。

【包装】

PVC+PCTFE 泡罩包装，2×10 片/盒。

【有效期】

36 个月

【执行标准】

50mg 规格药品标准编号 JX20080291

200mg 规格药品标准编号 JX20080292

300mg 规格药品标准编号 JX20080293

【批准文号】

50mg 进口小包装注册证号：H20130733

进口大包装注册证号：H20130885

分包装批准文号：国药准字 J20140013

200mg 进口小包装注册证号：H20130734

进口大包装注册证号：H20130886

分包装批准文号：国药准字 J20140012

300mg 进口小包装注册证号：H20130735

进口大包装注册证号：H20130887

分包装批准文号：国药准字 J20140011

【生产企业】

生产企业名称：AstraZeneca Pharmaceuticals LP

生产企业地址：587 Old Baltimore Pike, Newark, DE 19702. 美国

分包装企业：阿斯利康制药有限公司

公司地址：江苏省无锡市新区黄山路 2 号

邮政编码：214028

质量投诉电话：800 828 1755，400 828 1755

产品信息免费咨询电话：800 820 8116，400 820 8116

传真：021-38723255

网址：<http://www.astrazeneca.com.cn>

©AstraZeneca 2014. SEROQUEL XR 是 AstraZeneca 公司的注册商标。