

核准日期：2007年02月20日

修改日期: 2008年03月03日

2008年03月10日

2011年12月2日

2013年01月17日

2016年11月07日

2016年12月21日

2017年06月23日

## 富马酸喹硫平片说明书

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使用抗精神病药治疗时，有死亡率增加的风险。在此类患者完成的 17 个安慰剂对照试验(众数疗程约为 10 周)中，非典型抗精神病药物导致死亡的风险是安慰剂的 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)。观察性研究提示：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。这些观察性研究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(富马酸喹硫平片)未被批准用于治疗痴呆相关的精神病。

### 【药品名称】

通用名称：富马酸喹硫平片

汉语拼音：Fumasuan Kuiliuping Pian

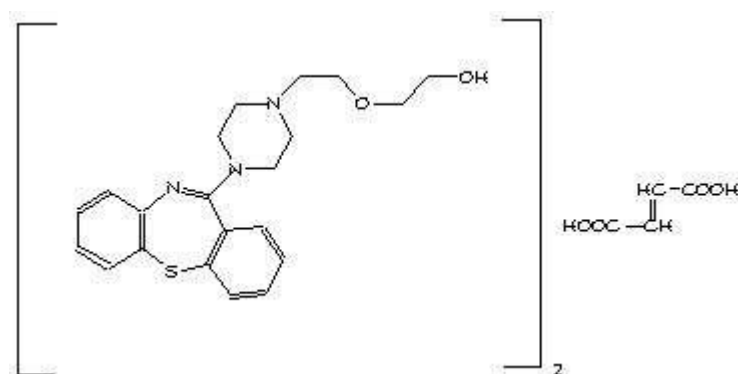
商品名：思瑞康/SEROQUEL

英文名： Quetiapine Fumarate 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)硫氮杂草富马酸盐(2:1)



化学结构式：

分子式：  $(C_{21}H_{25}N_3O_2S)_2 \cdot C_4H_4O_4$

分子量： 883.08

## 【性状】

25mg，0.1克，0.2克为双凸圆形薄膜衣片，25mg为粉红色，0.1克为黄色，0.2克为白色；0.3克为胶囊形白色薄膜衣片；除去薄膜衣后均显白色。

## 【适应症】

本品用于治疗精神分裂症和治疗双相情感障碍的躁狂发作。

### 【规格】

(1)25mg (2)0.1克 (3)0.2克 (4)0.3克 (按 $C_{21}H_{25}N_3O_2S$ 计)

### 【用法用量】

口服。一日2次，饭前或饭后服用。

成人：

#### 1. 用于治疗精神分裂症

治疗初期的日总剂量为：第一日50mg，第二日100mg，第三日200mg，第四日300mg。

从第四日以后，将剂量逐渐增加到有效剂量范围，一般为每日300-450mg。可根据患者的临床反应和耐受性将剂量调整为每日150-750mg。

#### 2. 用于治疗双相情感障碍的躁狂发作

当用作单一治疗或情绪稳定剂的辅助治疗时，治疗初期的日总剂量为第一日100mg，第二日200mg，第三日300mg，第四日400mg。到第六日可进一步将剂量调至每日800mg，但每日剂量增加幅度不得超过200mg。

可根据患者的临床反应和耐受性将剂量调整为每日200-800mg，常用有效剂量范围为每日400-800mg。

老年患者：

与其它抗精神病药物一样，本品慎用于老年患者，尤其在开始用药时。老年患者的起始剂量应为每日25mg。随后每日以25-50mg的幅度增至有效剂量，但有效剂量可能较一般年轻患者低。

肾脏和肝脏损害患者：

口服喹硫平后的清除率在肾脏和肝脏损害的患者中下降约25%。喹硫平在肝脏中代谢广泛，因此应慎用于肝脏损害的患者。

对肾脏或肝脏损害的患者，本品的起始剂量应为每日25mg。随后每日以25-50mg的幅度增至有效剂量。

或遵医嘱。

## 【不良反应】

喹硫平治疗中最常见药物不良反应(ADR)( $\geq 10\%$ )包括嗜睡、头晕、头痛、口干、戒断(中止治疗)症状、血清甘油三酯水平升高、总胆固醇水平升高(主要是 LDL 胆固醇)、HDL 胆固醇水平下降、体重增加、血红蛋白减少和锥体外系症状。

下表(表 1)列出喹硫平治疗时 ADR 的发生率，该表是根据国际医药科学组织理事会(CIOMS III 工作组，1995)推荐的格式制作。

表 1 喹硫平治疗相关 ADR

按照以下规则对不良事件的发生率进行分类：十分常见( $\geq 1/10$ )、常见( $\geq 1/100$  ,  $< 1/10$ )、不常见( $\geq 1/1000$  ,  $< 1/100$ )、罕见( $\geq 1/10,000$  ,  $< 1/1000$ )/极罕见( $< 1/10,000$ )、尚不确定(根据目前可用的数据无法对事件的发生频率进行评估)。

全身分类	十分常见	常见	不常见	罕见	十分罕见	未知
血液与淋巴系统疾病	血红蛋白减少 <sup>22</sup>	白细胞减少症 <sup>1, 28</sup> 、中性粒细胞计数减少、嗜酸性粒细胞增加 <sup>27</sup>	中性粒细胞减少 <sup>1</sup> 、血小板减少症、贫血、血小板计数减少 <sup>13</sup>	粒细胞缺乏症 <sup>26</sup>		
免疫系统疾病			超敏反应(包括过敏皮肤反应)		过敏反应 <sup>5</sup>	
内分泌紊乱		高催乳素血症 <sup>15</sup> 、总 T <sub>4</sub> 水平下降 <sup>24</sup> 、游离 T <sub>4</sub> 水平下降 <sup>24</sup> 、总 T <sub>3</sub> 水平下降 <sup>24</sup> 、TSH 水平升高 <sup>24</sup>	游离 T <sub>3</sub> 水平下降 <sup>24</sup> ，甲状腺功能减退 <sup>21</sup>		抗利尿激素分泌失调	

全 身 分 类	十分常见	常见	不常见	罕见	十分罕见	未知
代谢疾病和 营养不良	血清甘油三酯水平升高 <sup>10,30</sup>  总胆固醇升高(主要为LDL胆固醇) <sup>11,30</sup>  HDL、胆固醇水平下降 <sup>17,30</sup> 、体重增加 <sup>8,30</sup>	食欲增加、血糖升高至高血糖水平 <sup>6,30</sup>	低钠血症 <sup>19</sup> ， 糖尿病 <sup>1,5</sup> ， 既往患有的糖尿病恶化	代谢综合征 <sup>29</sup>		
精神疾病		做梦异常和梦魇、自杀想法和自杀行为 <sup>20</sup>		梦游和相关反应，如梦话和睡眠导致的饮食失调		
神经系统疾病	头晕 <sup>4,16</sup> 、嗜睡 <sup>2,16</sup> 、头痛、锥体外系症状 <sup>1,21</sup>	构音障碍	癫痫发作 <sup>1</sup> 、 不宁腿综合征、迟发性运动障碍 <sup>1</sup> 、 晕厥 <sup>4,16</sup>			
心脏病		心动过速 <sup>4</sup> ， 心悸 <sup>23</sup>	QT 延长 <sup>1,12</sup> ， <sup>18</sup> 心动过缓 <sup>32</sup>			
眼病		视物模糊				
血管病		直立性低血压 <sup>4,16</sup>		静脉血栓栓塞 <sup>1</sup>		

全身分类	十分常见	常见	不常见	罕见	十分罕见	未知
呼吸、胸廓和纵隔疾病		呼吸困难 <sup>23</sup>	鼻炎			
胃肠道疾病	口干	便秘、消化不良、呕吐 <sup>25</sup>	吞咽困难 <sup>7</sup>	胰腺炎，肠梗阻		
肝胆疾病		血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 升高 <sup>3</sup> 、 $\gamma$ -GT 水平升高 <sup>3</sup>	天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)升高 <sup>3</sup>	黄疸 <sup>5</sup> ，肝炎		
皮肤和皮下组织疾病					血管性水肿 <sup>5</sup> 、Stevens-Johns 综合征 <sup>5</sup>	中毒性表皮坏死松解症、多形性红斑
肌肉骨骼和结缔组织疾病					横纹肌溶解	
肾脏和泌尿系统疾病			尿潴留			
妊娠、产褥期和围产期疾病						新生儿药物戒断综合征 <sup>31</sup>
生殖系统和乳腺疾病			性功能障碍	阴茎异常勃起、乳漏、乳房肿胀、月经失调		

全身体分类	十分常见	常见	不常见	罕见	十分罕见	未知
全身性疾病 和用药部位 不适	戒断(中止)症状 <sup>1,9</sup>	轻度乏力、 外周水肿、 易激惹、发 热		神经阻滞剂恶 性综合征 <sup>1</sup> ,体温 过低		
检查				血肌酸磷酸激 酶升高 <sup>14</sup>		

1. 见【注意事项】。
2. 在喹硫平治疗的前2周通常会发生嗜睡，但继续治疗后会缓解。
3. 在接受喹硫平治疗的部分患者中观测到血清转氨酶(ALT、AST)或  $\gamma$ -GT 水平呈无症状性升高(在任何时间比正常值升高 $>3\times$ ULN)，上述升高在喹硫平持续治疗中通常具有可逆性。
4. 与其它抗精神病药物的  $\alpha_1$  肾上腺素受体阻断作用一样，喹硫平通常可引起直立性低血压、相关头晕、心动过速以及部分患者出现晕厥，尤其是起始滴定剂量期间。(见【注意事项】)。
5. 仅采用上市后数据计算 ADR 的发生率。
6. 至少有一次空腹血糖水平 $\geq 126\text{mg/dL}$  ( $\geq 7.0\text{mmol/L}$ )或非空腹血糖 $\geq 200\text{mg/dL}$  ( $\geq 11.1\text{mmol/L}$ )。
7. 仅在喹硫平与安慰剂治疗的双相抑郁症临床试验观测到吞咽困难发生率增加。
8. 与基线相比体重增加 $>7\%$ ，主要出现于成人治疗的前几周。
9. 在急性安慰剂对照、单药治疗临床试验中，最常见的戒断症状如下所述(评价为中断症状)：失眠、恶心、头痛、腹泻、呕吐、头晕和易激惹。中止治疗后1周，上述反应的发生率显著下降。
10. 至少发生一次甘油三酯 $\geq 200\text{mg/dL}$  ( $\geq 2.258\text{mmol/L}$ )( $\geq 18$  岁患者)或 $\geq 150\text{mg/dL}$  ( $\geq 1.694\text{mmol/L}$ )( $<18$  岁患者)。
11. 至少发生一次胆固醇 $\geq 240\text{mg/dL}$  ( $\geq 6.2064\text{mmol/L}$ )( $\geq 18$  岁)或 $\geq 200\text{mg/dL}$  ( $\geq 5.172\text{mmol/L}$ )( $<18$  岁)。通常观察到 LDL 胆固醇 $\geq 30\text{mg/dL}$  ( $\geq 0.769\text{mmol/L}$ )。出现上述增加的患者之间平均变化值为 $41.7\text{mg/dL}$  ( $\geq 1.07\text{mmol/L}$ )。
12. 请见以下内容。
13. 至少发生一次血小板计数 $\leq 100\times 10^9/\text{L}$ 。
14. 基于临床试验不良事件报告，血肌酸磷酸激酶升高与神经阻滞剂恶性综合征无关。
15. 催乳素水平(患者 $>18$  岁)：在任何时间， $>20\mu\text{g/L}$  ( $>869.56\text{pmol/L}$ ) 男性； $>30\mu\text{g/L}$  ( $>1304.34\text{pmol/L}$ ) 女性。
16. 可能导致摔倒。
17. HDL 胆固醇：在任何时间， $<40\text{mg/dL}$  ( $1.025\text{mmol/L}$ )男性； $<50\text{mg/dL}$  ( $1.282\text{mmol/L}$ )女性。
18. QTc 值从 $<450\text{msec}$  变化至 $\geq 450\text{msec}$ 、且 $\geq 30\text{msec}$  的患者发生率增加。在喹硫平安慰剂对照试验中，喹硫平与安慰剂组之间出现具有临床意义变化值的患者中平均变化和比例相似。
19. 至少发生一次从 $>132\text{mmol/L}$  变化至 $\leq 132\text{mmol/L}$ 。
20. 喹硫平治疗期间或中止治疗后不久，报告有部分病例出现自杀观念和自杀行为(见【注意事项】和【药理毒理】)。
21. 见【药理毒理】。



22. 所有试验中(包括开放性延长试验), 11%喹硫平治疗患者发生一次血红蛋白下降至 $\leq 13\text{g/dL}$  ( $8.07\text{mmol/L}$ )(男性)或 $\leq 12\text{g/dL}$ ( $7.45\text{mmol/L}$ )(女性)。对于上述患者, 在所有时间点时, 血红蛋白平均最大降低值为 $-1.50\text{g/d}$ 。
23. 上述报告常出现在心动过速、头晕、直立性低血压和/或潜在的心脏/呼吸系统疾病患者中。
24. 基于所有试验的基线后任何时间点, 与正常基线值相比具有潜在临床意义的变化值。在任何时间点, 总 T4、游离 T4、总 T3 和游离 T3 的变化定义为 $<0.8 \times \text{LLN}(\text{pmol/L})$ 和 TSH 变化值定义为 $> 5\text{mIU/L}$ 。
25. 根据老年患者( $\geq 65$ 岁)中呕吐增加率。
26. 基于治疗期间任何时间点中性粒细胞从基线 $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ 变化至 $<0.5 \times 10^9/\text{L}$ 和基于所有喹硫平临床试验中患有重度中性粒细胞减少( $<0.5 \times 10^9/\text{L}$ )和感染的患者(见【注意事项】)。
27. 基于所有试验的基线后任何时间点, 与正常基线值相比具有潜在临床意义的变化值。嗜酸性粒细胞变化定义为在任何时间点 $>1 \times 10^9$ 个细胞/L。
28. 基于所有试验的基线后任何时间点, 与正常基线值相比具有潜在临床意义的变化值。WBC 变化定义为在任何时间点 $\leq 3 \times 10^9$ 个细胞/L。
29. 基于所有喹硫平临床试验中的代谢综合征不良事件的报告。
30. 在临床研究中观察到, 部分患者中出现体重、血糖和血脂等一项以上代谢因素恶化现象(见【注意事项】)。
31. 见【孕妇及哺乳期妇女用药】。
32. 发生在开始治疗时或接近治疗时, 与低血压和/或晕厥有关。发生率基于所有喹硫平临床试验中的心动过缓不良事件和相关事件报告。

抗精神病药治疗中, 已报告 QT 间期延长、室性心律失常、原因不明的猝死、心脏骤停和尖端扭转型室性心动过速病例, 被认为是类效应。

## 儿童人群

上述成人患者的 ADR 应与儿童和青少年相同。儿童和青少年患者(10-17岁)中频率高于成人人群的 ADR 或成人患者尚未发现的 ADR 见下面的总结表格。

**表 2 儿童和青少年中喹硫平治疗相关 ADR 的发生率高于成人或在成人人群中未发现的 ADR**

不良事件的频率按如下次序排列: 十分常见( $>1/10$ )、常见 ( $>1/100$  且 $<1/10$ )、不常见( $>1/1000$  且 $<1/100$ )、罕见( $>1/10,000$  且 $<1/1000$ )和十分罕见( $<1/10,000$ )。

SOC	十分常见	常见
内分泌紊乱	催乳素升高	
代谢疾病和营养不良	食欲增加	
神经系统疾病	锥体外系症状 <sup>3, 4</sup>	晕厥

血管病	血压升高 <sup>2</sup>	
呼吸、胸廓和纵隔疾病		鼻炎
胃肠道疾病	呕吐	
全身性疾病和用药部位不适		烦躁 <sup>3</sup>

1. 催乳素水平(<18岁患者)：男性>20μg/L(>869.56pmol/L)；女性任何时间 >26μg/L(>1130.428pmol/L)。催乳素水平升高>100 ug/L 的患者不足 1%。
2. 根据 2 项儿童和青少年安慰剂对照急性(3~6 周)试验中超过阈值(国立卫生研究所标准)的具有临床意义的变化或收缩压升高>20mmHg 或舒张压升高>10mmHg。
3. 注：发生频率与成人一致，但是，与成人相比，儿童和青少年中的该事件具有不同的临床意义。
4. 请见【药理毒理】。

#### 疑似不良反应报告

药品上市批准后向国家药品不良反应监测系统报告疑似不良反应十分重要，这将有助于继续监测药品的风险/获益性。

#### **【禁忌】**

对活性物质或任何辅料过敏者。

禁忌与细胞色素P450 3A4抑制剂合用，如HIV蛋白酶抑制剂、唑类抗真菌剂、红霉素、克拉霉素和奈法唑酮。(见【药物相互作用】)

#### **【注意事项】**

##### **儿童人群**

不推荐 18 岁以下儿童和青少年使用“喹硫平”，尚无支持在该年龄组使用的数据。喹硫平临床试验显示，除成人安全性特征外(见【不良反应】)，儿童和青少年发生的某些不良事件的频率高于成人(食欲增加、血清催乳素升高、呕吐、鼻炎和晕厥)或这些事件在儿童和青少年中具有不同临床意义(锥体外系症状和烦躁)，并且其中一件未在既往成人研究中出现过(血压升高)。儿童和青少年甲状腺功能试验也发现变化。

并且，尚无超过 26 周的喹硫平治疗对成长和成熟发育的长期安全性影响的研究。治疗对认知和行为发育的长期安全性影响尚不清楚。

儿童和青少年患者安慰剂对照临床试验显示，在接受精神分裂症和双相躁狂治疗的患者中，与安慰剂相比，喹硫平与锥体外系症状(EPS)发病率升高有关(见【不良反应】)。

### **患有痴呆相关精神病的老年人**

本品尚未批准治疗痴呆相关精神病的患者。

在随机的安慰剂对照的非典型抗精神病药物治疗痴呆患者临床试验中，脑血管不良事件的风险大约升高3倍。该风险升高的机制尚未明确。对于其它抗精神病药物或其它患者也不能排除该风险升高。本品用于有卒中风险因素的患者时应谨慎。

据一项非典型抗精神病药物荟萃分析报道，与安慰剂组相比，患痴呆相关精神病的老年患者的死亡风险增加。但是，2项10周安慰剂对照喹硫平研究在相同患者人群(n=710)中实施；平均年龄：83岁(56~99岁)，喹硫平治疗组与安慰剂组患者中死亡率分别为5.5%和3.2%。上述试验中的患者死于多种原因，与该人群预期的死因相一致。上述数据未显示老年痴呆患者的死亡与“本品”治疗之间存在因果关系。

### **自杀/自杀念头或临床恶化**

双相情感障碍中的抑郁与自杀念头，自我伤害和自杀(自杀相关事件)的风险升高有关，该风险会持续至病情减轻为止。因为治疗开始的数周或更长的时间内病情可能不会出现改善，应密切监测患者直至病情改善。通常的临床经验表明在恢复早期，自杀风险可能升高。

另外，医生应该考虑到，突然停止喹硫平治疗后，因治疗疾病固有的风险因素，存在潜在的自杀相关事件风险。

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，上述疾病可能存在重性抑郁发作的并发症。因此，在采用本品治疗其它精神疾病时应该与治疗重性抑郁发作患者时采取相同的注意措施。

在治疗前，存在自杀相关事件病史或目前具有显著自杀观念的患者中的自杀想法或自杀企图的风险较高，因此在整个治疗期间应仔细观察。在精神疾病成人患者中实施的抗抑郁药安慰剂对照临床试验的荟萃分析显示，与安慰剂相比，25岁以下患者中抗抑郁药物治疗中自杀行为的风险增加。

药物治疗中(尤其是早期治疗和变更剂量后)应密切监督患者，尤其是处于高风险的患者。提醒患者(患者护理人员)对需要监测任何临床恶化、自杀行为或自杀想法、不同寻常行为变化的情形保持警觉，如果出现这些症状，应立即就医。

在双相情感障碍的重性抑郁发作患者的短期安慰剂对照临床试验中，喹硫平治疗组与安慰剂组相比(分别为3.0%和0%)，在25岁以下的青年成人患者中观察到自杀相关的事件风险升高。

### **代谢风险**

如果观察到代谢特征恶化风险，包括临床研究中观察到的体重、血糖(见高血糖症章节)和血脂，应在初始治疗时评估患者代谢参数，并在整个治疗过程中定期监控上述参数变化。应采取适当医学措施控制上述参数的恶化(见【不良反应】)。

### **锥体外系症状：**

成人患者参加的喹硫平安慰剂对照临床试验显示，在接受双相抑郁治疗的患者中，与安慰剂相比，喹硫平与锥体外系症状(EPS)发病率升高有关(见【不良反应】)。

使用喹硫平时出现静坐不能，表现为主观不愉快或令人不安的躁动和需要频繁移动，同时还伴随无法坐立或站立。上述事件有可能发生在治疗前几周。出现上述症状的患者中，增加剂量可能会产生有害作用。

### **迟发性运动障碍：**

如果出现迟发性运动障碍的体征和症状，应考虑降低喹硫平剂量或中止治疗。迟发性运动障碍症状在中止治疗后可能加重或者甚至发作(见【不良反应】)。

### **嗜睡和头晕：**

喹硫平治疗会出现嗜睡以及相关症状，如镇静。双相抑郁患者临床试验显示，症状通常在治疗前3天发作，主要是轻度至中度。对于出现重度嗜睡的患者，从发生嗜睡开始的至少2周内需要对其加强监控，或直到症状改善，必要时，可以考虑中止治疗。

### **直立性低血压：**

喹硫平治疗与直立性低血压以及相关的头晕有关(见【不良反应】)，其中，像嗜睡等通常在剂量滴定初期发作。这可能会增加意外受伤(摔倒)的发生，尤其是老年患者。因此，应告知患者注意此类风险，直到患者适应药物的潜在作用。

已知患有心血管疾病、脑血管疾病或诱发低血压的其他疾病的患者应慎用喹硫平。如果发生直立性低血压，应考虑降低剂量或更加缓慢的增加滴定剂量，尤其是在患有潜在心血管疾病的患者中。

### **睡眠呼吸暂停综合征**

使用喹硫平的患者中已有睡眠呼吸暂停综合征的报道。合并使用中枢神经系统抑制剂的患者，以及有睡眠呼吸暂停史或发生睡眠呼吸暂停风险的患者，例如超重/肥胖或男性，应慎用喹硫平。

### **癫痫发作：**

在对照临床试验中，接受喹硫平或安慰剂治疗的患者之间癫痫发作的发生率无差异。尚未获得有关癫痫发作病史患者中癫痫发作的发生率信息。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】)。

### **神经阻滞剂恶性综合征：**

抗精神病药物(包括喹硫平)治疗会伴发神经阻滞剂恶性综合征(见【不良反应】)。临床表现包括发热、精神状态改变、肌僵硬、自主不稳定性 and 肌酸磷酸激酶升高。在该类事件中，应中止喹硫平治疗，并给予适当医学治疗。

### **重度中性粒细胞减少和粒细胞缺乏症：**

喹硫平临床试验中，已报告有重度中性粒细胞减少症(中性粒细胞计数 $<0.5 \times 10^9/L$ )出现。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若干个月内，并且无明显的剂量反应关系。在上市后用药经验中，部分病例具有致死性。导致中性白细胞减少的可能风险因素包括原先存在的血液白细胞计数(WBC)偏低和曾有药物诱导性中性白细胞减少的病史。但是，部分事件发生在既往不存在风险因素的患者中。中性粒细胞计数 $<1.0 \times 10^9/L$ 的患者应中止喹硫平治疗。应观测患者的感染体征和症状以及中性粒细胞计数(直至超过 $1.5 \times 10^9/L$ )(见【药理毒理】)。

出现感染或发热的患者报告中性粒细胞减少，尤其是不存在明显诱发因素时，应采取适当临床治疗措施。

在本品治疗期间的任何时间点，建议患者应立即报告与粒细胞缺乏症或感染一致的体征/症状表现(如发热、虚弱、嗜睡或咽喉痛)。在该类患者中可迅速检测到 WBC 计数和绝对中性粒细胞计数，尤其是在无诱发因素的情况下。

### **抗胆碱能(毒蕈碱)作用**

Nor-quetiapine，是喹硫平的活性代谢物，对几种毒蕈碱亚型有中度至重度的亲和力。当喹硫平符合推荐使用剂量，并且与过量的有抗胆碱能作用的其他药物合用时，会产生抗胆碱能的副作用。喹硫平与具有抗胆碱能作用的药物合用时需谨慎。在既往或目前诊断为尿潴留、临床明显的前列腺肥大、肠梗阻或相关情况、眼内压增高或狭角型青光眼时慎用。(参见【药物相互作用】，【不良反应】，【药理毒理】，和【药物过量】)。

### **相互作用**

也请见【药物相互作用】。

喹硫平与强效肝酶诱导剂，如卡马西平或苯妥英合用会大幅降低喹硫平血浆浓度，影响喹硫平的治疗疗效。对于接受肝酶诱导剂的患者，只有医生认为喹硫平治疗获益性高于停用肝酶诱导剂时，才可以开始接受喹硫平治疗。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(如丙戊酸钠)。

## **体重**

接受喹硫平治疗患者有体重增加报告，因此，应采取监测措施，并依照使用抗精神病药物指导原则进行适当的临床干预(见【不良反应】和【药理毒理】)。

## **高血糖症**

高血糖症和/或糖尿病进展或恶化并伴有酮症酸中毒或昏迷的病例罕有报告，包括一些致死病例(见【不良反应】)。据报道，一些病例的体重事先出现增加，这可能是诱发因素。建议依照使用抗精神病药物指导原则采取适当的临床监测。接受抗精神病药物(包括喹硫平)治疗的患者，应观测高血糖症的体征和症状(如多饮，多食，多尿和虚弱)，并且有糖尿病或存在糖尿病风险因素的患者应定期监测血糖控制恶化情况。定期监测体重。

## **血脂**

喹硫平临床试验曾观测到甘油三酯、LDL 和总胆固醇升高以及 HDL 胆固醇下降(见【不良反应】)。血脂变化应采取适当的临床干预。

## **QT 延长**

在临床试验中，如果按照推荐剂量用药，喹硫平与绝对 QT 间期的持续增加无关。上市后临床使用显示，喹硫平治疗剂量(见【不良反应】)和用药过量(见【药物过量】)情况下均有 QT 间期延长报告。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，尤其是老年患者，有先天性长 QT 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【药物相互作用】)。

## **心肌病和心肌炎**

临床试验和上市后经验中已报告有心肌病和心肌炎发生，但是，尚未确定与喹硫平的因果关系。在患有疑似心肌病或心肌炎的患者中应再次评估喹硫平治疗。

## **戒断症状**

据报道，在突然停用喹硫平后有出现急性戒断症状，如失眠、恶心、头痛、腹泻、呕吐、头晕和易激惹。建议至少一周或两周逐步停药。(请见【不良反应】)

## **吞咽困难**

据报道，喹硫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喹硫平。

## **便秘和肠梗阻**

便秘是一种肠梗阻风险因素。据报道，喹硫平治疗中出现过便秘和肠梗阻(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 风险因素，因此，在接受喹硫平治疗前以及治疗期间应确定所有可能的 VTE 风险因素，并采取预防措施。

## **胰腺炎**

临床试验中和上市后接受治疗期间已报告有胰腺炎发生。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胰腺炎有关的风险因素，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，喹硫平与双丙戊酸钠或锂合用的数据有限；但是，联合治疗显示耐受良好(见【不良反应】和【药理毒理】)。数据显示在治疗第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、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**

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

## **误用和滥用**

已报道有误用和滥用的案例。在给有酗酒史和药物滥用史的患者开处本品时需注意。

## 【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)和部分观察性研究结果显示,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,才可在妊娠期间使用喹硫平。

#### 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(包括喹硫平)存在不良反应风险,包括锥体外系症状和/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

基于有关喹硫平排泄至乳汁的已发表报告中非常有限的的数据,在治疗剂量下喹硫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

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

## 【儿童用药】

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】



由于喹硫平会对主要中枢神经系统产生作用，喹硫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。

喹硫平慎用于接受其他抗胆碱能（毒蕈碱）作用药物的患者（参见【注意事项】）。

喹硫平代谢主要由细胞色素P450(CYP)3A4酶介导。一项健康志愿者相互作用研究显示，喹硫平(剂量为25mg)与酮康唑(CYP3A4抑制剂)联合用药治疗时，喹硫平的AUC值增加5至8倍。因此，喹硫平禁忌与CYP3A4抑制剂合用。另外，也不推荐在服用喹硫平治疗时饮用西柚汁。

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)给药前和治疗期间给予喹硫平、以及喹硫平与卡马西平联合用药时的药代动力学，结果发现喹硫平的清除率显著增加。喹硫平单药治疗期间，清除率增加导致喹硫平全身暴露量减少(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，可能出现血浆浓度较低，导致影响喹硫平治疗疗效。喹硫平与苯妥英(另一种微粒体酶诱导剂)合用时，导致喹硫平清除率大幅提高，约达450%。对于接受肝酶诱导剂的患者，只有医生认为喹硫平治疗获益性高于停用肝酶诱导剂时，才可以开始接受喹硫平治疗。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(如丙戊酸钠)(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，喹硫平的药代动力学未发生显著变化。

与抗精神病药利培酮或氟哌啶醇联合用药时，喹硫平的药代动力学未发生显著变化。喹硫平与硫利达嗪合用引起喹硫平清除率增加约70%。

与西咪替丁合用不会影响喹硫平的药代动力学。

与喹硫平联合用药时，锂的药代动力学未发生变化。

在急性躁狂症患者中实施的一项6周、随机、比较锂和富马酸喹硫平缓释片与安慰剂和富马酸喹硫平缓释片的研究显示，与安慰剂添加组相比，在锂添加组观测到锥体外系相关事件(尤其是震颤)、嗜睡和体重增加的发生率较高(见【药理毒理】)。

喹硫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。在接受丙戊酸盐、喹硫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。

喹硫平与容易引起电解质紊乱或QTc间期增加的药物合用时应谨慎。

据报道，接受喹硫平治疗的患者中，美沙酮与三环类抗抑郁药酶免疫检测结果曾出现假阳性。建议采取适当的色谱技术确认可疑的免疫筛查结果。

## 【药物过量】

### 症状

一般情况下，活性物质过量所报告的症状和体征是该活性药物的已知药理学作用的增强，即困倦和镇静，心动过速，低血压和抗胆碱能作用。

药物过量导致QT间期延长、癫痫发作、癫痫持续状态、横纹肌溶解、呼吸抑制、尿潴留、意识模糊、谵妄和/或振摇、昏迷和死亡。既往患有重度心血管疾病患者可能增加用药过量作用的风险。(见【注意事项】直立性低血压)。

### 药物过量治疗

目前，尚无专门用于本品的解毒药。遇到严重体征的患者，应考虑是由于使用多种药物治疗的可能性，建议采取重症监护治疗措施，包括建立维持良好的气道通畅，保证足够的供氧和呼吸，同时监测和维持心血管系统功能。

基于发表的参考文献，对谵妄和易激惹及明确的抗胆碱能症状患者，可采用毒扁豆碱1-2mg治疗抗胆碱能综合征(持续监测ECG)。不建议将上述疗法作为标准治疗，因为毒扁豆碱对心脏传导产生潜在负面作用。如果未发生ECG变化，可以使用毒扁豆碱。出现心律不齐和任何程度的心脏传导阻滞或QRS波增宽时，不得使用毒扁豆碱。

尚未研究如何预防用药过量的吸收，但是，对于严重中毒患者，可采取洗胃治疗，且应尽可能在服药后1小时内进行。可考虑给予活性炭治疗。

发生喹硫平药物过量时，对难治性低血压应给予适当治疗，如静脉输液和/或使用拟交感神经药物。应避免使用肾上腺素和多巴胺，因在喹硫平可诱导 $\alpha$ 阻断作用， $\beta$ 激活会导致低血压进一步恶化。

应持续进行密切医学监督和监测，直到患者得到恢复。

## 【临床试验】

### 临床疗效

### 精神分裂症

在精神分裂症患者参加的三项安慰剂对照临床试验中，采用不同剂量的喹硫平，本品和安慰剂治疗组之间 EPS 的发生率或抗胆碱能药联合使用率不存在差异。评价喹硫平固定剂量的安慰剂对照试验显示，在 75~750mg/天剂量范围内，EPS 或联合抗胆碱能药的使用率未增加。在盲态临床试验中，尚未验证本品在预防精神分裂症复发方面的长期疗效。在精神分裂症患者中实施的开放性试验显示，喹硫平持续治疗可有效维持临床症状改善，即患者出现初始治疗反应，表明存在一些长期疗效。

## 双相情感障碍

在四项评价本品剂量高达 800mg/天治疗中度至重度躁狂发作的安慰剂对照临床试验、以及各两项单药治疗和与锂或双丙戊酸钠的联合治疗研究显示，本品和安慰剂治疗组之间 EPS 的发生率或抗胆碱能药物的联合使用率无差异。

两项单药治疗试验显示，本品在 3 周和 12 周的中度至重度躁狂发作治疗中，减少躁狂症状方面优于安慰剂。尚无长期研究数据证明本品对预防随后的躁狂或抑郁发作的疗效。喹硫平与双丙戊酸钠或锂制剂 3 周和 6 周联合治疗急性中度至重度躁狂发作的数据有限；但是，联合治疗耐受良好。数据显示在治疗第 3 周出现增效作用。另一项研究显示，第 6 周未发现增效作用。

本品在应答者中的最后一周平均中位剂量约为 600mg/天，约 85% 应答者的剂量范围为 400~800mg/天。

四项在双相 I 型或 II 型情感障碍的中度至重度抑郁症发作患者中实施的为期 8 周临床试验显示，本品 300mg 和 600mg 治疗患者的相关结果测量指标优于安慰剂治疗：MADRS 的平均改善情况，应答反应定义为 MADRS 总评分相对基线出现至少 50% 改善。接受本品 300mg 剂量与接受 600mg 剂量的患者之间疗效无差异。

在上述两项研究的连续治疗期，与安慰剂治疗相比，对本品 300 或 600mg 产生应答反应的患者在接受长期治疗可有效治疗抑郁症症状，但是对躁狂症状无效。

在两项预防复发的研究中，评价“本品”与情绪稳定剂联合治疗躁狂、抑郁或混合情绪发作患者，结果显示在任何情绪事件(躁狂、混合型或抑郁)复发时间延长方面，“本品”联合治疗组优于情绪稳定剂单药治疗组。“本品”与锂或丙戊酸盐合用，每日给药两次，每日总剂量 400mg 至 800mg。

在急性躁狂症患者中实施的 6 周、随机、比较锂和富马酸喹硫平缓释片对比安慰剂和富马酸喹硫平缓释片的研究显示，锂添加治疗组与安慰剂添加治疗组之间 YMRS 平均改善率的差异为 2.8 点，% 应答者(定义为 YMRS 相对基线改善至少 50%)的差异为 11%(锂添加治疗组为 79%，安慰剂添加治疗组为 68%)。

一项 I 型躁郁症患者长期研究(治疗 2 年)评价躁狂、抑郁或混合情绪发作患者预防复发治疗显示，喹硫平优于安慰剂，所有情绪事件(躁狂、混合型或抑郁)的复发时间均延长。喹硫平组发生

情绪事件的患者数量为 91 例(22.5%)，安慰剂组为 208(51.5%)，锂治疗组为 95(26.1%)。对喹硫平治疗具有反应的患者中，与继续接受喹硫平治疗患者相比，转换为锂治疗患者的情绪事件复发时间未出现明显延长。

临床试验证明，本品每日两次给药可有效治疗精神分裂症和躁狂症，尽管喹硫平的药代动力学半衰期约为 7 小时。正电子发射断层扫描(PET)研究中的数据进一步支持上述结果，鉴定结果显示喹硫平与 5HT<sub>2</sub> 和 D<sub>2</sub>-受体的作用维持时间达 12 小时。尚未评价剂量大于 800mg/天的安全性和疗效。

### **临床安全性**

在精神分裂症和双相躁狂患者中实施的短期、安慰剂对照临床试验显示，锥体外系症状的恶化率与安慰剂组相似(精神分裂症：喹硫平组 7.8%，安慰剂组 8.0%；双相躁狂：喹硫平组 11.2%和安慰剂组 11.4%)。MDD 和双相抑郁症患者安慰剂对照短期临床试验显示，喹硫平治疗组患者发生锥体外系症状比率高于安慰剂组。双相抑郁症患者的安慰剂对照短期试验显示，喹硫平组锥体外系症状汇总发生率 8.9%，安慰剂组 3.8%。在由重度抑郁症患者参加的安慰剂对照的短期单药治疗临床试验中，显示富马酸喹硫平缓释片治疗组的锥体外系症状总发生率为 5.4%，安慰剂组为 3.2%。在由重性抑郁障碍老年患者参加的安慰剂对照的短期单药治疗临床试验中，显示富马酸喹硫平缓释片治疗组的锥体外系症状总发生率为 9.0%，安慰剂组为 2.3%。在两种双相抑郁症和 MDD 期间，所有治疗组中单个不良事件(如静坐不能、锥体外系疾病、震颤、运动障碍、肌张力障碍、燥动、不自主肌肉收缩、精神运动亢进和肌肉僵硬)的发生率不超过 4%。

安慰剂对照的固定剂量(50mg/d 至 800mg/d)短期研究显示(3 至 8 周)，喹硫平治疗组患者平均体重增加范围达 0.8kg(50mg 日剂量)至 1.4kg(600mg 日剂量)(800mg 日剂量组增加较低)，安慰剂组患者为 0.2kg。喹硫平治疗组患者体重增加≥7%的患者比例范围为 5.3%(50mg 日剂量)至 15.5%(400mg 日剂量)(600 和 800mg 日剂量组增加较低)，安慰剂组患者 3.7%。

在急性躁狂症成人患者中实施的 6 周、比较锂和富马酸喹硫平缓释片对比安慰剂和富马酸喹硫平缓释片的研究中，结果显示富马酸喹硫平缓释片与锂联合治疗产生更多的不良事件(富马酸喹硫平缓释片与安慰剂联合治疗组相比，分别为 63%vs48%)。安全性结果显示，锂添加治疗组锥体外系症状发生率较高，为 16.8%患者，而安慰剂添加治疗组为 6.6%，报告的主要事件为震颤，锂添加治疗组和安慰剂添加治疗组分别有 15.6%和 4.9%患者报告。与富马酸喹硫平缓释片和安慰剂添加治疗组相比(5.5%)，富马酸喹硫平缓释片和锂添加治疗组嗜睡的发生率较高(12.7%)。另外，治疗期结束时，与安慰剂添加治疗组相比(4.7%)，锂添加治疗组出现体重增加的患者百分比较高(8.0%)。

在预防复发的长期试验中，包括一个开放治疗期(4 至 36 周)，在此期间患者接受喹硫平治疗，继之以随机停药期，期间患者随机分配至喹硫平组或安慰剂组。随机接受喹硫平治疗患者中，开放治疗期的平均体重增加为 2.56kg，截至随机治疗期第 48 周，与开放治疗期基线值相比，平均体重

增加为 3.22kg。随机接受安慰剂治疗患者中，开放治疗期的平均体重增加为 2.39kg，截至随机治疗期第 48 周，与开放治疗期基线值相比，平均体重增加为 0.89kg。

痴呆相关的精神病老年患者的安慰剂对照研究中，脑血管不良事件每 100 患者年发病率显示，喹硫平治疗组低于安慰剂组。

在由基线中性粒细胞计数 $\geq 1.5 \times 10^9/L$  患者参加的全部安慰剂对照短期单药治疗试验中，结果显示发生至少一次中性粒细胞计数 $< 1.5 \times 10^9/L$  变化的发生率为，喹硫平组患者 1.9%，安慰剂治疗组患者 1.5%。发生 $> 0.5 - < 1.0 \times 10^9/L$  变化的发生率在喹硫平组与安慰剂组患者之间相同(0.2%)。在由基线中性粒细胞计数 $\geq 1.5 \times 10^9/L$  患者参加的全部临床试验(安慰剂对照、开放性、阳性对照)中，结果均显示喹硫平治疗组患者至少发生一次中性粒细胞计数 $< 1.5 \times 10^9/L$  变化的发生率为 2.9%，发生 $< 0.5 \times 10^9/L$  变化的发生率为 0.21%。

喹硫平治疗导致甲状腺激素类水平呈剂量相关性下降，TSH 变化发生率为喹硫平组 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。大约有 2/3 病例，停止喹硫平治疗对总 T4 和游离型 T4 产生反转作用，与治疗周期无关。

#### 白内障/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

#### 临床疗效

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% 患者人群被诊断还患有 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，均剔除对“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/天每日两次或三次增幅滴定至靶剂量(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 YMRS 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(YMRS 改善 $\geq 50\%$ )达 64%，600mg/天治疗组达 58%，安慰剂组为 37%。

精神分裂症治疗研究显示，“本品”400mg/天治疗组 PANSS 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 PANSS 总评分相对基线下降 30%的标准，喹硫平低剂量组(400mg/天)和高剂量组(800mg/天)均不优于安慰剂组。高剂量组躁狂症和精神分裂症的应答率均较低。

在双相抑郁症儿童和青少年患者(10~17岁)中实施的第三项富马酸喹硫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。

该年组尚无维持治疗疗效或预防复发的研究数据。

### 临床安全性

上述喹硫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≥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喹硫平治疗。

### 长期安全性

在一项延长的 26 周开放性急性试验中(n=380 例患者)，使用“本品”的剂量范围为 400-800mg/天，其提供了更多安全性数据。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】和【不良反应】)。有关体重增加，在对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 0.5 个标准偏差作为临床显著变化的测量标准；在喹硫平组至少治疗 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**

喹硫平是一种新型非典型抗精神病药。喹硫平作用机理尚不明确，可能是通过拮抗中枢D2受体和5-HT<sub>2A</sub>受体来发挥其抗精神分裂症作用和双相情感障碍的情绪稳定作用。其活性代谢物去甲喹硫平，具有相似的对D2受体的作用，但对5-HT<sub>2A</sub>受体的作用更强。

对其他受体具有相似或更高的受体亲和力可解释喹硫平和去甲喹硫平的其他作用，如对组胺H<sub>1</sub>受体的拮抗作用可导致嗜睡，对肾上腺素α<sub>1b</sub>受体的拮抗作用可导致直立性低血压，对胆碱能M<sub>1</sub>受体的拮抗作用可导致抗胆碱能作用。

## 毒理研究

**遗传毒性** 进行了Ames试验、体外哺乳动物细胞基因突变试验（CHO细胞）、人淋巴细胞体外染色体畸变试验、大鼠体内微核试验（最高剂量为500mg/kg，按mg/m<sup>2</sup>计算，相当于人最大推荐剂量的6倍），证据权重分析认为试验中喹硫平未显示致基因突变或致染色体断裂作用。

**生殖毒性** 一般生殖毒性：雄性大鼠经口给予喹硫平50、150mg/kg（按mg/m<sup>2</sup>计算，分别相当于人最大推荐剂量[MRHD]800mg/kg的大约1和3倍），可使雄鼠交配能力和生育力降低（交配间隔延长，交配次数减少），高剂量组停药后2周仍然可观察到上述影响，雄鼠未见影响的剂量为25mg/kg；雌性大鼠经口给予喹硫平50mg/kg（按mg/m<sup>2</sup>计算，相当于MRHD的大约1倍）可使雌鼠交配能力和生育力降低（使交配和怀孕率降低，并使交配间隔延长），雌鼠在剂量为10和50mg/kg时出现动情周期紊乱，雌鼠未见影响的剂量为1mg/kg。致畸敏感期毒性：大鼠和家兔分别经口给予喹硫平，未见致畸作用，但出现胚胎-胎仔毒性，包括剂量分别相当于MRHD的大约1倍和2倍时胎仔骨化延迟，剂量相当于MRHD大约2倍时家兔胎仔软组织异常发生率增加，大鼠和家兔胎仔体重减轻，大鼠在剂量相当于MRHD的2倍和家兔在剂量约相当于MRHD的大约1~2倍时出现母体毒性（体重降低和/或死亡）。围产期毒性：大鼠经口给予喹硫平（按mg/m<sup>2</sup>计算，剂量分别相当于MRHD的0.01、0.12、0.24倍），未见药物相关影响；但在围产期毒性预试验中，在剂量为MRHD的3倍时，胎仔和幼鼠死亡率增加，幼鼠平均体重降低。

**致癌性** 小鼠和大鼠分别连续2年经口给予喹硫平20、75、250、750mg/kg和25、75、250mg/kg（按mg/m<sup>2</sup>计算，分别相当于MRHD的0.1、0.5、1.5、4.5倍和0.3、1、3倍）。雄性小鼠在250和750mg/kg时以及雄性大鼠在250mg/kg时，甲状腺滤泡性腺瘤发生率明显升高。雌性大鼠在各剂量组均发现乳腺腺癌发生率明显升高。

甲状腺滤泡性腺瘤可能是由于啮齿类动物肝脏对甲状腺素的代谢和清除加强，而引起促甲状腺素（TSH）对甲状腺的长期刺激所致。在大鼠和小鼠的亚慢性毒性试验和大鼠1年毒性试验观察到与该机制相一致的TSH、甲状腺素和甲状腺素清除的改变，但是这些试验的结果不是很明确。无论通过何种机制，该甲状腺滤泡性腺瘤的发生率升高与人用风险的相关性尚不清楚。

抗精神病药可长期升高啮齿类动物的催乳素水平。1年毒性试验的血清检测显示喹硫平可提高雄性和雌性大鼠血清催乳素水平均值分别最高可达32倍和13倍。啮齿类动物长期给予其它抗精神病药后出现乳腺肿瘤发生率升高，并认为是由催乳素介导。这种大鼠上由催乳素介导的乳腺肿瘤发生率升高与人用风险之间的相关性尚不清楚。

## 【药代动力学】

### 吸收

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N-脱羟基喹硫平药代动力学在批准的给药剂量范围内呈线性。

## 分布

喹硫平的血浆蛋白结合率达 83%。

## 生物转化

给予放射性标记的喹硫平后，喹硫平经肝脏广泛代谢，母体化合物占尿液或粪便中原型药物相关-物质的小于 5%。体外研究显示，CYP3A4 是负责喹硫平代谢中的细胞色素 P450 的主要酶，N-脱羟基喹硫平主要经 CYP3A4 代谢形成和消除。

从尿液中回收到约 73%放射物，粪便中回收到 21%。

体外研究显示，喹硫平及其多个代谢物(包括 N-脱羟基喹硫平)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。基于上述体外结果，喹硫平与其它药物联合用药不太可能会对其它药物经细胞色素 P450 介导的代谢产生临床显著药物抑制作用。动物研究显示，喹硫平对细胞色素 P450 酶具有明显诱导作用。但是，一项精神病患者特定的相互作用研究显示，喹硫平给药后未发现细胞色素 P450 活性增加。

## 排泄

喹硫平和 N-脱羟基喹硫平的消除半衰期分别约为 7 小时和 12 小时，尿排泄的游离喹硫平及其人血浆活性代谢物去烷基喹硫平的平均摩尔剂量分数<5%。

## 特殊人群

### 性别

喹硫平的动力学无性别差别。

### 老年人

喹硫平在老年人中的平均清除率比 18~65 岁成人约低 30~50%。

### 肾损害

严重肾损害(肌酐清除率低于 30ml/min/1.73m<sup>2</sup>)的患者，喹硫平的平均血浆清除率可下降约 25%，但个体清除率值都在正常人群范围之内。



## 肝损害

肝损害患者中喹硫平平均血浆清除率下降约 25%(稳定型酒精性肝硬化)。喹硫平在肝脏广泛代谢，因此，肝损害患者人群预期出现血浆浓度升高。上述患者有必要进行剂量调整(见【用法用量】)。

## 儿童人群

在接受 400mg 喹硫平每日两次稳态治疗的 9 例 10-12 岁儿童和 12 例青少年患者中采集到药代动力学数据。稳态治疗下，儿童和青少年(10-17 岁)剂量标准化的母体化合物(喹硫平)的血浆浓度与成人基本相似，但是，儿童患者 C<sub>max</sub> 值位于成人患者观测到范围的较高端。与成人相比，儿童和青少年中活性代谢产物(N-脱烃基喹硫平)的 AUC 和 C<sub>max</sub> 值较高，儿童患者(10-12 岁)分别为 62%和 49%，青少年(13-17 岁)患者分别为 28%和 14%。

## **【贮藏】**

30℃以下密封保存。

## **【包装】**

铝塑包装，20片/盒。

## **【有效期】**

36个月

## **【执行标准】**

进口药品注册标准：

25mg，0.1g，0.2g：JX19990170

0.3g：JX20040104

**【进口药品注册证号】**

25mg : H20160664

0.1g : H20160667

0.2g : H20160665

0.3g : H20160666

**【生产企业】**

生产企业名称 : AstraZeneca UK Limited

生产地址 : Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, UK, 英国

中国联络处 : 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 : [www.astrazeneca.com.cn](http://www.astrazeneca.com.cn)

©AstraZeneca 2003 – 2017。 SEROQUEL 和思瑞康是 AstraZeneca 公司的商标。