

潰益平持續性藥效膜衣錠 200 毫克

Quelip XR Tablets 200 mg (Quetiapine Fumarate Extended-Release Tablets)

衛部藥製字第 059212 號

◎本藥須由醫師處方使用

### 警告 [依文獻記載]

會增加老年失智症(dementia-related psychosis)病人的死亡率

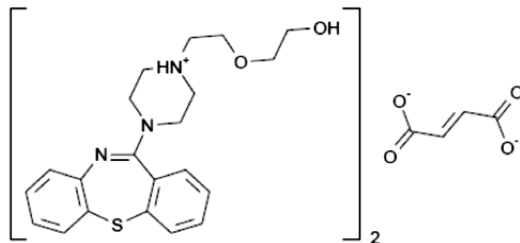
接受非典型抗精神病藥物治療的老年失智症病人，比起接受安慰劑，有較高的死亡風險。分析十七個在這些病人進行的安慰劑對照試驗(10 週)顯示，接受非典型抗精神病藥物治療的病人，死亡風險是接受安慰劑者的 1.6-1.7 倍。在一個典型的 10 週對照試驗期間，接受藥物治療的病人死亡率約 4.5%，安慰劑組則是 2.6%。雖然死亡原因是各式各樣的，但大多數死亡似乎與心血管疾病(如心衰竭、猝死)或感染(如肺炎)有關。Quetiapine XR 並未核准用於治療老年失智症病人。

### 自殺與抗鬱劑

在重鬱症(MDD)與其他精神疾病的短期研究中，兒童、青少年與年輕成人服用抗鬱劑後，自殺的意念與行為(suicidality)比服用安慰劑者增加。考慮將 Quetiapine 或其他任何抗鬱劑用於兒童、青少年與年輕成人時，必須權衡此種風險與臨床需要的得失。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。憂鬱症與其他精神疾病本身就伴有自殺的風險增加。開始接受抗鬱劑治療的病人，不拘年齡，都應受到適當的監視，並且密切觀察有無臨床症狀惡化、自殺或不尋常的行為改變。應勸告家屬與照顧者要密切觀察並與處方醫師溝通。Quetiapine XR 未被核准用於兒童病人[參閱 5. 【警語及注意事項】：臨床症狀惡化與自殺風險]。

## 1. 性狀

Quetiapine XR (quetiapine fumarate)是一種精神科用藥，化學分類屬於 dibenzothiazepine 衍生物。其化學名為 2-[2-(4-dibenzo [b,f] [1,4]thiazepin-11-yl-1-piperazinyl)ethoxy]-ethanol fumarate (2:1) (鹽)。錠劑中是以 quetiapine 的 fumarate 鹽類存在。所有的劑量和錠劑含量均以鹽基的毫克數表達，而非 fumarate 鹽。它的分子式是  $C_{42}H_{50}N_6O_4S_2 \cdot C_4H_4O_4$ ，分子量是 883.11 (fumarate 鹽)，結構式如下：



### 1.1 有效成分及含量

有效成分: Quetiapine fumarate 是白色至灰白色結晶粉末，微溶於水。

含量: 每錠 200 mg 之錠劑含有 quetiapine fumarate 230.27 mg，相當於 quetiapine 200 mg 的含量。

### 1.2 賦形劑

非活性成分: Colloidal silicon dioxide、Ethylcellulose 10FP、Ethylcellulose 100FP、Lactose、Microcrystalline cellulose、Magnesium stearate、Sodium citrate dihydrate、Purified water。Quetiapine XR 錠的膜衣含有 Opadry II 85F58789 white、Iron oxide yellow、Purified water。

### 1.3 劑型

持續性藥效膜衣錠

### 1.4 藥品外觀

Quetiapine XR 口服劑型為 200 mg (黃色)的含量之膠囊狀膜衣錠。

## 2.適應症

治療思覺失調症、雙極性疾患的鬱症發作、躁症發作或混合發作。

對於抗鬱劑單一藥物治療效果不佳的重鬱症(MDD)病人，可作為重鬱症發作的附加治療[參閱 12.【臨床試驗資料】]。開始治療之前，臨床醫師應該考慮 Quetiapine XR 的安全性[參閱 5.【警語及注意事項】]。

## 3.用法及用量

### 3.1 用法用量

Quetiapine XR 宜空腹服用或與清淡食物(約 300 大卡)併服[參閱 11.【藥物動力學特性】]。

思覺失調症

急性治療劑量

Quetiapine XR 應每天服用一次，晚上服用較佳。建議起始劑量是每天 300 mg。應依病人的臨床反應及對藥物的耐受性，將劑量調整至每天 400-800 mg 的範圍內[參閱 12.【臨床試驗資料】]。劑量增加的時間最短是一天，增加幅度最多每天 300 mg。超過每天 800 mg 劑量的安全性尚未在臨床試驗進行評估。

雙極性疾患

雙極性疾患的鬱症發作

急性治療一般劑量

Quetiapine XR 應每天晚上服用一次，到第四天達到每天 300 mg。

建議劑量時間表

天	第一天	第二天	第三天	第四天
Quetiapine XR	50 mg	100 mg	200 mg	300 mg

雙極性疾患的躁症發作/混合發作

急性單一藥物治療或輔助治療(配合鋰鹽或 divalproex)的一般劑量

Quetiapine XR 應每天服用一次，晚上服用較佳。第一天 300 mg，第二天 600 mg。從第三天開始可視個別病人的臨床反應和耐受性，在每天 400-800 mg 的劑量範圍內重新調整 Quetiapine XR 的劑量。

建議劑量時間表

天	第一天	第二天	第三天
Quetiapine XR	300 mg	600 mg	400 mg 至 800 mg

重鬱症病人之重鬱症發作的附加治療

Quetiapine XR 應於睡前服用。開始治療時每日劑量是第一天和第二天 50 mg，第三天和第四天 150 mg。在 Quetiapine XR 作為附加治療(與 amitriptyline、bupropion、citalopram、duloxetine、escitalopram、fluoxetine、paroxetine、sertraline 或 venlafaxine 併用)的短期試驗中，於每天 150 mg 和每天 300 mg 的劑量時可見到抗鬱效果；在單一藥物治療試驗中，則在每天 50 mg 的劑量時見到抗鬱效果[參閱 12【臨床試驗資料】]。使用較高的劑量時，發生不良反應的風險增加。因此臨床醫師應確定使用最低有效劑量治療，並從每天 50 mg 開始治療。是否需要將劑量從每天 150 mg 增至每天 300 mg，應視個別病人的評估結果而定。

### 3.3 特殊族群用法用量

特殊族群之劑量

Quetiapine XR 用於衰弱或有低血壓反應傾向的病人，應考慮放慢劑量調整速度或使用比較低的目標

劑量〈參閱 6.【特殊族群注意事項】，11.【藥物動性學特性】〉。需要時，應小心調整這些病人的劑量。肝功能不全的病人應該由 Quetiapine XR 每天 50 mg 開始，並視病人的臨床反應及對藥物的耐受性每天增加 50 mg 直至有效劑量。

Phenytoin 會促進 quetiapine 的排除。與 phenytoin 或其他酵素誘導劑如 carbamazepine 和 phenobarbital 併服時，quetiapine 可能需要較高的維持劑量[參閱 7.【交互作用】：其他藥物對 quetiapine 的影響]。

#### 先前停藥的病人重新開始治療

沒有資料特別提及重新開始治療的問題，然而建議當已停用 Quetiapine XR 超過一週的病人重新開始治療時，應遵循起始劑量時間表。當停用 Quetiapine XR 未滿一週的病人重新開始治療時，可能不需要逐漸調整劑量，可以直接重新開始使用維持劑量。

#### 從 Quetiapine 錠轉換成 Quetiapine XR 錠

正在接受 Quetiapine (速效劑型)的病人可以轉換成每日總劑量相同的 Quetiapine XR，每天服用一次。可能需要個別調整劑量。

#### 老人

與其他非典型抗精神病藥物及抗憂鬱藥物相同，Quetiapine 用於老年人應特別注意，尤其是在起始劑量使用期間。Quetiapine 劑量調整之速率應放慢，且每天治療劑量應低於年輕族群。受性做調整，與年輕族群相比老年人的平均血中清除率減少 30-50%。對思覺失調症或雙極性疾患的老年人起始劑量應為 50 mg/天，此劑量可以每天增加 50 mg 的方式加到有效劑量。可視病人的臨床反應與耐受性而定。針對老年重鬱症病人重鬱症發作之劑量調整，開始治療時每日劑量是第一至三天每天 50 mg，第四天開始增加為每天 100 mg，到第八天開始為每天 150 mg。\*臨床醫師應使用最低有效劑量治療，並從每天 50 mg 開始治療。是否需要將劑量增加到每天 300 mg 應視個別病人的評估結果而定，但此劑量之給予應不早於 Day 22。

超過 65 歲病人在雙極性病人抑鬱發作期間之療效及安全性尚未確立。

#### 從抗精神病藥物轉換

沒有經有系統地收集的資料特別提及讓思覺失調症病人從其他抗精神病藥物轉換為 Quetiapine XR，或關於與其他抗精神病藥物併用的問題。雖然某些思覺失調症病人也許可以立即停止先前的抗精神病藥物治療，但是逐漸停止可能對其他病人最適合。所有的案例都應盡量縮短重疊投予抗精神病藥物的期間。讓思覺失調症病人從長效抗精神病藥物(depot antipsychotics)轉換為 Quetiapine XR 時，如果醫療上適合，開始用 Quetiapine XR 治療取代下一次預定的注射。應定期重新評估是否需要繼續使用原先的錐體外徑不良反應藥物。

### **4. 禁忌 [依文獻記載]**

無

### **5. 警語及注意事項 [依文獻記載]**

#### **5.1 警語/注意事項**

##### 增加老年失智症病人的死亡率

接受非典型抗精神病藥物治療的老年失智症病人，比起接受安慰劑，有較高的死亡風險。Quetiapine XR (quetiapine fumarate)未核准用於治療老年失智症病人(參閱加框警告)。

依據隨機分派，有對照組的臨床試驗(Randomized controlled trial, CRT)臨床試驗及回溯性世代研究(Retrospective cohort study)發現，抗精神病藥品，包括傳統(Conventional)與非典型(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。

由於 Quetiapine XR 適用於治療思覺失調症、雙極性疾患和重鬱症病人之重鬱症發作的附加治療，在安全性方面，應考慮到個別病人的診斷和使用劑量。

尚未評估作為附加療法對於重鬱症病人的長期療效和安全性，但在成年病人評估過作為單一藥物治療的長期療效和安全性[見 12.【臨床試驗資料】]。

### 臨床症狀惡化與自殺風險

患有重鬱症(MDD)的成人與兒童，不管他們是否正在服用抗鬱劑，都可能有憂鬱症狀加重及/或出現自殺的意念與行為(suicidality)或不尋常的行為變化，這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，這些疾病本身就是自殺最強的預測因子；然而長期以來顧慮抗鬱劑可能在誘導憂鬱惡化，以及使某些病人在治療初期自殺方面扮演某種角色。抗鬱劑(SSRIs 與其他)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重鬱症(MDD)及其他精神疾病的兒童、青少年及年輕成人(18-24 歲)出現自殺意念與行為(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 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 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)相對較為穩定。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成任何結果。

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。

因任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。

接受抗鬱劑治療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。雖然尚未確立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。應勸告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 錠的處方量應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現。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。

### 高血糖症與糖尿病



曾經有接受非典型抗精神病藥物(包括 quetiapine)治療的病人發生高血糖症(有些是極端的案例，且伴有酮酸血症或高滲透壓性昏迷或死亡)的報告(參閱 8.【副作用/不良反應】)。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係益形複雜。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增加。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、貪食及虛弱。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。

所有接受非典型抗精神病藥品之病人，應密切留意高血糖症狀(如：多食、劇渴、多尿或無力)，若出現高血糖症狀時，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，用藥前應監測血糖，用藥中也應定期監測血糖。對於出現明顯需要緊急治療高血糖之病人，應考慮停藥，有些病人停藥後仍須使用抗糖尿病藥品治療。

在臨床研究觀察到，某些病人的體重、血糖和血脂等代謝參數有一項或多項惡化的現象。這些參數的變化應予以臨床上的適當處置。

#### 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予抗精神病藥物(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 後有罕見之 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、肌血球素尿(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)和未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)症狀治療與醫療監測，(3)治療其他嚴重合併症。NMS 還沒有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導致再發的可能性。因為曾經有 NMS 再發的報告，故應小心監測病人。

#### 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，有些病人會昏厥，特別是在最初的劑量調整期間，可能反映其  $\alpha_1$  腎上腺素性拮抗劑性質。昏厥的比率，接受 Quetiapine XR 治療的病人是 0.3% (5/1866)，接受安慰劑的病人是 0.2% (2/928)。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)。姿勢性低血壓、頭昏眼花及昏厥可能造成跌倒。

有心臟血管疾病(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、循環血量減少及接受降血壓藥治療)的病人服用 quetiapine 時要特別小心。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。

#### 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。

### 白血球減少、嗜中性白血球減少與顆粒性白血球缺乏

在臨床試驗與上市後的經驗中，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 fumarate)治療在時間上相關的報告；也有顆粒性白血球缺乏(包括致死性病例)的報告。

在 quetiapine 與短期安慰劑對照的單一治療臨床試驗中，曾有報告顯示非感染性的嚴重嗜中性白血球低下症( $<0.5 \times 10^9/L$ )，但並不常見。曾有報告顯示，顆粒性白血球缺乏症(伴有感染的嚴重嗜中性白血球低下症)出現在於臨床試驗中使用 quetiapine 的病人中(罕見)及上市後報告中(包含致死性病例)。大多數嚴重嗜中性白血球低下症的案例發生在開始使用 quetiapine 之後的兩個月，但與劑量沒有明顯的關係。

白血球減少/嗜中性白血球減少可能的危險因子包括原先已有低白血球計數(WBC)與藥物引發白血球減少/嗜中性白血球減少的病史。原先已有低白血球計數與藥物引發白血球減少/嗜中性白血球減少的病史的病人，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，即應考慮停止治療。

曾有案例顯示有些病人在無預先存在危險因素的情況下，出現顆粒性白血球缺乏症。當病人出現感染(特別是缺乏明顯的易感染因素或出現無法解釋的發燒時)，應留意是否有嗜中性白血球減少症的情形，並在臨床上作出適當的處理。

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 $<1000/mm^3$ )應停用 Quetiapine XR，並追蹤白血球計數直到復原(參閱 8. 【副作用/不良反應】：上市後的經驗)。

### 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人時須注意：尿滯留、臨床顯著之前列腺肥大、腸阻塞或相關情形、眼壓增加或狹角性青光眼[請參閱 7. 【交互作用】、8. 【不良反應】、9. 【過量】、10.2 【藥效藥理特性】]。

### 遲發性運動失調 (Tardive dyskinesia)

接受抗精神病藥物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。雖然這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或停止治療後出現，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。但因抗精神病治療本身可能會壓抑(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的病人，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，應尋找能產生滿意的臨床反應的最低劑量與最短治療期。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，應該考慮停藥；然而有些病人即使有此種症候群，可能仍然需要 quetiapine 治療。

### 白內障

在長期狗研究中觀察到 quetiapine 治療與白內障的發生有關(參閱 10.3 【臨床前安全性資料】：動物毒理學)。在長期 quetiapine 治療期間，也觀察到成人、小孩及青少年水晶體的變化，但與使用 quetiapine 治療的因果關係尚未確立。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。

### 癲癇發作

在 Quetiapine XR 臨床試驗期間，有 0.05% (1/1866) 接受 Quetiapine XR 治療的病人，0.3% (3/928) 接受安慰劑的病人癲癇發作。在 Quetiapine 臨床試驗期間，有 0.05% (20/3490) 接受 Quetiapine 治療的病人，0.2% (2/954) 接受安慰劑的病人癲癇發作。如同其他的抗精神病藥物一般，有癲癇病史或者可能降低癲癇發作閾值之疾病(如阿茲海默氏症)的病人，使用 quetiapine fumarate 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。

### 甲狀腺功能不足

成人：臨床試驗證明總 T4 及游離 T4 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%，於開始 quetiapine 治療的最初二至六週，總 T4 及游離 T4 下降的程度達到最大，長期治療期間總 T4 及游離 T4 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 Quetiapine XR 用於各種適應症的臨床試驗中，有 1.8% (24/1336) 服用 Quetiapine XR 的病人與 0.6% (3/530) 服用安慰劑的病人發生游離甲狀腺素下降；1.6% (21/1346) 服用 Quetiapine XR 的病人與 3.4% (18/534) 服用安慰劑的病人甲促素(TSH)升高，但沒有病人併發有臨床意義的游離甲狀腺素下降與 TSH 升高。在單一療法研究中，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。

在所有 quetiapine 試驗中，甲狀腺激素和 TSH 發生可能在臨床上重要的變化的發生率是：游離 T4 下降，2.0% (357/17513)；總 T4 下降，4.0% (75/1861)；游離 T3 下降，0.4% (53/13766)；總 T3 下降 2.0% (26/1312)；TSH 增加，4.9% (956/19412)。在 8 名檢測過甲狀腺素結合球蛋白 TBG 的病人中，TBG 的濃度不變。

表 2：顯示這些變化在短期安慰劑對照臨床試驗中的發生率。

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%	0.6%	0.7%	0.1%	0.5%	0.0%	0.2%	0.0%	3.2%	2.7%
(37/1097)	(4/651)	(52/7218)	(4/3668)	(2/369)	(0/113)	(11/5673)	(1/2679)	(240/7587)	(105/3912)

\*根據在基線之後的任何時間，從正常基準值到可能在臨床上重要的數值變化。總 T4、游離 T4、總 T3、和游離 T3 的變化被定義為在任何時間  $< 0.8 \times \text{LLN}(\text{pmol/L})$ ，TSH 的變化被定義為在任何時間  $> 5 \text{ mIU/L}$ 。

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

一般而言，甲狀腺激素濃度的變化不具臨床意義。

兒童和青少年：Quetiapine XR 不適用於兒童以及 18 歲以下的青少年。在針對患有思覺失調症(為期 6 週)或雙極性疾患的躁症發作(為期 3 週)的兒童和青少年進行的急性安慰劑對照試驗中，在任何時候甲狀腺功能數值變化可能有臨床意義的發生率，就 TSH 升高而言，在接受 Quetiapine 治療的病人是 2.9% (8/280)，接受安慰劑治療的病人是 0.7% (1/138)；就總甲狀腺素下降而言，在接受 Quetiapine 治療的病人是 2.8% (8/289)，接受安慰劑治療的病人是 0% (0/145)。在接受 Quetiapine 治療且 TSH 濃度升高的病人中，有一人在治療結束時，同時有低游離 T4 濃度。

### 高脂血症

使用 quetiapine 後曾觀察到血脂出現不好的變化。建議對使用 quetiapine 的病人施行臨床監測，包括評估血脂的基準值，並且定期追蹤。

成人：

表 3 顯示在 Quetiapine XR 的臨床試驗中，膽固醇和三酸甘油酯相較於基準值有改變的病人百分比(按適應症區分)

表 3：總膽固醇、三酸甘油酯、LDL 膽固醇及 HDL 膽固醇相較於基準值之變化有臨床意義的成人病人百分比

實驗室分析項目	適應症	治療組	N	病人 n (%)
總膽固醇 ≥ 240 mg/dL	思覺失調症 <sup>a</sup>	Quetiapine XR	718	67 (9%)
		安慰劑	232	21 (9%)
	雙極性疾患之鬱症發作 <sup>b</sup>	Quetiapine XR	85	6 (7%)
		安慰劑	106	3 (3%)
	雙極性疾患之躁症發作 <sup>c</sup>	Quetiapine XR	128	9 (7%)
		安慰劑	134	5 (4%)
	重鬱症(輔助治療) <sup>d</sup>	Quetiapine XR	420	67 (16%)
		安慰劑	213	15 (7%)
三酸甘油酯 ≥ 200 mg/dL	思覺失調症 <sup>a</sup>	Quetiapine XR	659	118 (18%)
		安慰劑	214	11 (5%)
	雙極性疾患之鬱症發作 <sup>b</sup>	Quetiapine XR	84	7 (8%)
		安慰劑	93	7 (8%)
	雙極性疾患之躁症發作 <sup>c</sup>	Quetiapine XR	102	15 (15%)
		安慰劑	125	8 (6%)
	重鬱症(輔助治療) <sup>d</sup>	Quetiapine XR	458	75 (16%)
		安慰劑	223	18 (8%)
LDL 膽固醇 ≥ 160 mg/dL	思覺失調症 <sup>a</sup>	Quetiapine XR	691	47 (7%)
		安慰劑	227	17 (8%)
	雙極性疾患之鬱症發作 <sup>b</sup>	Quetiapine XR	86	3 (4%)
		安慰劑	104	2 (2%)
	雙極性疾患之躁症發作 <sup>c</sup>	Quetiapine XR	125	5 (4%)
		安慰劑	135	2 (2%)
	重鬱症(輔助治療) <sup>d</sup>	Quetiapine XR	457	51 (11%)
		安慰劑	219	21 (10%)
HDL 膽固醇 ≤ 40 mg/dL	思覺失調症 <sup>a</sup>	Quetiapine XR	600	87 (15%)
		安慰劑	195	23 (12%)
	雙極性疾患之鬱症發作 <sup>b</sup>	Quetiapine XR	78	7 (9%)
		安慰劑	83	6 (7%)
	雙極性疾患之躁症發作 <sup>c</sup>	Quetiapine XR	100	19 (19%)
		安慰劑	115	15 (13%)
	重鬱症(輔助治療) <sup>d</sup>	Quetiapine XR	470	34 (7%)
		安慰劑	230	19 (8%)

a：為期 6 週 b：為期 8 週 c：為期 3 週 d：為期 6 週

在 Quetiapine 用於思覺失調症的臨床試驗中，膽固醇和三酸甘油酯相較於基準值的變化有臨床意義的病人百分比各為 18%(安慰劑：7%)和 22%(安慰劑：16%)。在 Quetiapine 用於雙極性疾患之鬱症發作的臨床試驗中，四項受檢血脂參數相較於基準值的變化有臨床意義的病人百分如下：總膽固醇 9%(安慰劑：6%)；三酸甘油酯 14%(安慰劑：9%)；LDL 膽固醇 6%(安慰劑：5%)；HDL 膽固醇 14%(安慰劑：14%)。雙極性疾患之躁症發作的臨床試驗並未檢測血脂參數。



表 4 顯示在重鬱症輔助治療臨床試驗中，總膽固醇、三酸甘油酯、LDL 膽固醇及 HDL 膽固醇相較於基準值的變化有臨床意義的病人百分比(按劑量區分)。

表 4：重鬱症輔助治療臨床試驗中，總膽固醇、三酸甘油酯、LDL 膽固醇及 HDL 膽固醇相較於基準值的變化有臨床意義的病人百分比(按劑量區分)。

實驗室分析項目	治療組 <sup>a</sup>	N	病人 n (%)
膽固醇 ≥ 240 mg/dL	安慰劑	213	15 (7%)
	Quetiapine XR 150 mg	223	41 (18%)
	Quetiapine XR 300 mg	197	26 (13%)
三酸甘油酯 ≥ 200 mg/dL	安慰劑	223	18 (8%)
	Quetiapine XR 150 mg	232	36 (16%)
	Quetiapine XR 300 mg	226	39 (17%)
LDL 膽固醇 ≥ 160 mg/dL	安慰劑	219	21 (10%)
	Quetiapine XR 150 mg	242	29 (12%)
	Quetiapine XR 300 mg	215	22 (10%)
HDL 膽固醇 ≤ 40 mg/dL	安慰劑	230	19 (8%)
	Quetiapine XR 150 mg	238	14 (6%)
	Quetiapine XR 300 mg	232	20 (9%)

a：為期 6 週

兒童和青少年：

Quetiapine XR 不適用於兒童以及 18 歲以下的青少年。表 5 顯示在 Quetiapine 臨床試驗中，總膽固醇、三酸甘油酯、LDL 膽固醇及 HDL 膽固醇相較於基準值的變化有臨床意義的兒童和青少年百分比(按適應症區分)。

表 5：總膽固醇、三酸甘油酯、LDL 膽固醇及 HDL 膽固醇相較於基準值的變化有臨床意義的兒童和青少年百分比(按適應症區分)。

實驗室分析項目	適應症	治療組	N	病人 n (%)
總膽固醇 ≥ 200 mg/dL	思覺失調症 <sup>a</sup>	Quetiapine	107	13 (12%)
		安慰劑	56	1 (2%)
	雙極性疾患之躁症發作 <sup>b</sup>	Quetiapine	159	16 (10%)
		安慰劑	66	2 (3%)
三酸甘油酯 ≥ 150 mg/dL	思覺失調症 <sup>a</sup>	Quetiapine	103	17 (17%)
		安慰劑	51	4 (8%)
	雙極性疾患之躁症發作 <sup>b</sup>	Quetiapine	149	32 (22%)
		安慰劑	60	8 (13%)
LDL 膽固醇 ≥ 130 mg/dL	思覺失調症 <sup>a</sup>	Quetiapine	112	4 (4%)
		安慰劑	60	1 (2%)
	雙極性疾患之躁症發作 <sup>b</sup>	Quetiapine	169	13 (8%)
		安慰劑	74	4 (5%)
HDL 膽固醇 ≤ 40 mg/dL	思覺失調症 <sup>a</sup>	Quetiapine	104	16 (15%)
		安慰劑	54	10 (19%)
	雙極性疾患之躁症發作 <sup>b</sup>	Quetiapine	154	16 (10%)
		安慰劑	61	4 (7%)

a：13-17 歲，為期 6 週 b：10-17 歲，為期 3 週

#### 高泌乳激素血症

成人：在 Quetiapine XR 臨床試驗中，有 3.6% (158/4416) 接受 Quetiapine XR 治療的病人，與 2.6%

(51/1968)接受安慰劑治療的病人泌乳激素(prolactin)濃度升高。

兒童和青少年：

Quetiapine XR 不適用於兒童以及 18 歲以下的青少年。在針對患有雙極性疾患的躁症發作(為期 3 週)或思覺失調症(為期 6 週)的兒童和青少年進行的急性安慰劑對照試驗中，泌乳激素濃度變化可能有臨床意義(在任何時候男性 $>20 \mu\text{g/L}$ ，女性 $>26 \mu\text{g/L}$ )的發生率，就男性而言，在接受 Quetiapine 治療的病人是 13.4% (18/134)，接受安慰劑治療的病人是 4% (3/75)；就女性而言，在接受 Quetiapine 治療的病人是 8.7% (9/104)，接受安慰劑治療的病人是 0% (0/39)。

像其他拮抗多巴胺  $D_2$  受體的藥物一樣，Quetiapine XR 使某些病人的泌乳激素濃度升高，這種升高的現象可能在慢性給藥過程中持續。高泌乳激素血症，不論病因為何，都可以抑制下視丘 GnRH，從而降低腦下垂體促性腺激素的分泌。隨之可能會損害女性和男性病人的性類固醇生合成，藉此抑制生殖功能。接受提高泌乳激素濃度的化合物的病人發生溢乳、閉經、男性女乳症、陽痿的報告。長期併有高泌乳激素血症與性腺功能低下症時，可能會導致女性和男性的骨質密度下降。

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量的因素。如同增加泌乳激素釋放的化合物所常見的，在對小鼠和大鼠進行的致癌性研究觀察到乳腺和胰臟胰島細胞瘤(乳房腺癌，腦下垂體和胰臟腺瘤)。至今無論是臨床試驗，還是流行病學研究，都沒有顯示出在長期給予此類藥物與人體發生腫瘤之間的關聯性，但現有的證據非常有限，難以成為定論[參閱 10.3 【臨床前安全性資料】]。

### 胺基轉移酵素升高

曾經有病人發生短暫的血清胺基轉移酵素(主要是 ALT)無症狀可逆性升高的報告。在多個安慰劑對照試驗中，胺基轉移酵素升高超過 3 倍正常參考範圍上限的病人比例，Quetiapine XR 介於 1%與 2%之間，安慰劑為 2%。在多個 3-6 週安慰劑對照成人思覺失調症試驗中，胺基轉移酵素升高超過 3 倍正常參考範圍上限的病人比例，Quetiapine 約 6% (29/483)，安慰劑約 1% (3/194)。這些肝臟酵素升高通常發生在藥物治療的最初三週，持續用 quetiapine 治療後會迅速回到研究之前的水平。

### 認知與運動損傷的可能性

嗜眠是接受 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 天內。在思覺失調症試驗中，分別有 24.7% (235/951)接受 Quetiapine XR 治療的病人與 10.3% (33/319) 接受安慰劑的病人報告嗜眠。在雙極性疾患之鬱症臨床試驗中，分別有 51.8% (71/137)接受 Quetiapine XR 治療的病人，與 12.9% (18/140) 接受安慰劑的病人報告嗜眠。在雙極性疾患之躁症臨床試驗中，分別有 50.3% (76/151)接受 Quetiapine XR 治療的病人，與 11.9% (19/160)接受安慰劑的病人報告嗜眠。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。嗜眠可能使病人跌倒。

在重鬱症的輔助治療短期試驗中，分別有 40% (252/627)接受 Quetiapine XR 治療的病人，與 9% (27/309) 接受安慰劑的病人報告嗜眠。嗜睡在這些試驗中與劑量相關(150 mg 組和 300 mg 組分別是 37% (117/315)和 43% (135/312))。

### 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。縱然與使用 quetiapine 的因果關係尚未確立，但因其他具  $\alpha$ -腎上腺素激導性阻斷效果的藥物曾經有引起異常勃起的報告，所以 quetiapine 可能也有這種能力。嚴重的勃起異常可能需要手術介入。

### 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。處方 Quetiapine XR 給可能發生核心體溫升高的情況(例如激烈運動、暴露於高熱的環境、同時接受具有抗膽鹼激導活性的藥物、或脫水)的病人應小心。

### 吞嚥困難

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 XR 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。

### 自殺

思覺失調症和雙極性疾患和憂鬱症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 XR 錠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。

在三項對思覺失調症病人進行的六週臨床試驗中(N=951)，以哥倫比亞自殺行為分析測量，接受 Quetiapine XR 治療的病人在治療期間出現自殺意念或企圖自殺的發生率是 0.6% (n=6)，安慰劑組是 0.9% (n=3)。

在一項對雙極性疾患之鬱症病人進行的八週臨床試驗中(Quetiapine XR 組 N=137，安慰劑組 N=140)，在治療期間出現自殺意念或企圖自殺的發生率，接受 Quetiapine XR 治療的病人是 0.7% (n=1)，安慰劑組是 1.4% (n=2)。

在一項對雙極性疾患之躁症病人進行的三週臨床試驗中(N=311，Quetiapine XR 組 151 人，安慰劑組 160 人)，在治療期間出現自殺意念或企圖自殺的發生率，接受 Quetiapine XR 治療的病人是 1.3% (n=2)，自殺相關事件的發生率是安慰劑組是 3.8% (n=6)。

在兩項六週重鬱症附加治療臨床試驗(N= 936，Quetiapine XR 組 627 人，安慰劑組 309 人)，在治療期間出現自殺意念或企圖自殺的發生率在接受 Quetiapine XR 治療的病人是 0.5% (n=3)，安慰劑組是 0.6% (n=2)。在雙極性疾患之重鬱症發作病人的短期安慰劑對照臨床試驗中，觀察到接受 quetiapine 治療的年輕成年病人(年齡未滿 25 歲)與接受安慰劑治療的病人相比，發生自殺相關事件的風險增加(3.0%比 0%)。重鬱症病人的臨床試驗在年輕成年病人(年齡未滿 25 歲)中觀察到的自殺相關事件的發生率，在接受 quetiapine 治療者是 2.1% (3/144)，接受安慰劑治療者是 1.3% (1/75)。

### 用於有合併症的病人

Quetiapine XR 用於同時有某些全身性疾病者的臨床經驗有限[參閱 11. 【藥物動力學特性】]。

Quetiapine XR 未曾在最近發生心肌梗塞或不穩定型心臟病病史的病人使用過或做過評估。上市前的臨床試驗排除了這些診斷的病人。因為 Quetiapine XR 有引起姿勢性低血壓的風險，故應慎用於心臟病人[參閱 5. 【警語及注意事項】：姿勢性低血壓]。

### QT 間期延長

在臨床試驗中，quetiapine 未伴隨持續的絕對 QT 間期延長。然而，quetiapine 對 QT 間期的影響並未經由完整 QT 試驗進行系統性評估。在上市後的經驗裡，有服用 quetiapine 過量的病人[參閱 9. 【過量】]，有合併症的病人，以及服用已知會造成電解質不平衡或延長 QT 間期的藥物的病人[參閱 7. 【交互作用】]發生 QT 間期延長的報告。對於有心血管疾病或 QT 間期延長家族史的病人，處方 quetiapine 應謹慎。此外，開立 quetiapine 處方與已知會造成電解質不平衡或延長 QT 間期的藥物併用，或與抗神經藥物併用時也該謹慎，尤其是用在 QT 間期延長風險增加的病人，即老年人、患有先天性長 QT 症候群、充血性心衰竭、心臟肥大、低鉀血症、或低鎂血症的病人。

### 戒斷

突然停用抗精神病藥物(包括 quetiapine fumarate)之後，曾有發生急性戒斷症狀之報告，包括噁心、嘔吐及失眠等。在一個包含停藥階段以評估戒斷症狀的 Quetiapine XR 單一療法短期安慰劑對照。臨床試驗中，病人在突然停藥後出現一種或多種停藥症狀的總和發生率，在 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、頭痛、腹瀉、嘔吐、頭暈和易怒)在任何一個治療組的發生率都不超過 5.3%，並且通常在停藥 1 週後消失。因此建議應逐漸停藥。

### 嚴重皮膚不良反應

曾有報告顯示在 quetiapine 暴露下出現嚴重皮膚不良反應(severe cutaneous adverse drug reactions, SCARs)，包括 Stevens-Johnson syndrome 症候群(SJS)、毒性表皮溶解症 (Toxic Epidermal Necrolysis, TEN)、急性廣泛性發疹性膿皰症 (Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, AGEP)、多形性紅斑



(erythema multiforme, EM)、伴隨嗜伊紅性白血球增加與全身症狀之藥物反應 (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS)等可能致命之藥物不良反應。嚴重皮膚不良反應常常伴隨一或多種以下症狀:可能會癢或和膿皰有關的廣泛性皮膚疹、剝落性皮膚炎、發燒、淋巴結腫大和嗜伊紅性白血球或嗜中性白血球增加。DRESS 的症狀也包括一或多種全身性併發症如:肝炎、腎炎、肺炎、心肌炎和心包炎。如果出現嚴重皮膚不良反應應停用 quetiapine。

### 便秘與腸阻塞

便秘為腸阻塞的一個風險因子。曾有報告顯示使用 quetiapine 後出現便秘及腸阻塞的情形 [參閱 8.【副作用/不良反應】]。其中曾有致死的案例發生在有腸阻塞高風險的病人，包括接受了降低腸蠕動的複合性藥物治療，且/或可能沒有回報便秘症狀的病人。

### 誤用與濫用

曾有報告顯示誤用及濫用的案例。當處方 quetiapine 於有飲酒或濫用藥物歷史的病人時須注意。

### 用於兒童及青少年(10-17歲)

Quetiapine XR 不適用於兒童以及 18 歲以下的青少年。Quetiapine 的臨床試驗曾顯示除了在成人者發現的安全性資訊外(參閱 8.【副作用/不良反應】)，某些特定的不良反應在兒童和青少年的發生率較成人高(包括食慾增加、泌乳激素增加及錐體外徑症狀)。此外，尚有一項先前未從成人臨床試驗發現的不良反應(血壓增加)。在兒童和青少年也觀察的到甲狀腺功能檢驗結果的改變。在使用 Quetiapine 治療思覺失調症和雙極性疾患躁症的安慰劑對照兒童和青少年臨床試驗中，quetiapine 組發生錐體外症狀的發生率高於安慰劑組。

兒童及青少年病人在 26 週治療後，包括生長、心智成熟、行為發展的長期安全性資料，仍無法得到。

### 代謝異常

本品為一種非典型抗精神病藥品，使用非典型抗精神病藥物會出現高血糖及增加罹患葡萄糖耐受性不良或糖尿病風險。少數嚴重之案例有可能出現酮酸血症(ketoacidosis)和高血糖高滲透壓非酮體性症候群(Hyperglycemic Hyperosmolar Nonketotic Coma)等急症導致昏迷甚至死亡。

### 碳水化合物代謝平衡

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狀顯現，或是造成既有的糖尿病病情惡化。

## **5.2 藥物濫用與依賴性 [依文獻記載]**

### 管制物質

Quetiapine XR 不是管制物質。

### 濫用

Quetiapine XR 未曾在動物或人體就其濫用、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覓藥行為的傾向，然而這些觀察不是系統性的，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誤用、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誤用或濫用 Quetiapine XR 的徵兆(例如產生耐藥性、增加劑量、覓藥行為)。

## **6.特殊族群注意事項 [依文獻記載]**

### **6.1 懷孕 [依文獻記載]**

懷孕用藥分級為 C 級：

目前對於 Quetiapine XR 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，沒有重大畸形與懷孕期間暴露於 quetiapine 有關。在追蹤一些於孕期使用 quetiapine 的病人後，有出現新生兒

戒斷症候群的案例。在動物試驗發生過胚胎-胎兒毒性。只有在治療效益大於潛在危險時方可在懷孕期間使用 Quetiapine XR。

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，這些上市後的資料並不能可靠的估計頻率或沒有不良結果。

當懷孕的大鼠與兔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  $\text{mg}/\text{m}^2$  計算，每天 800 mg)，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/跗彎曲(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。

#### 非致畸胎作用

在懷孕期最後三個月暴露於抗精神病藥物(包括 Quetiapine XR)，新生兒出生後有發生錐體外徑症狀和/或戒斷症狀的風險。報告指出，這些新生兒有躁動、張力過強、肌張力過低、震顫、嗜眠、呼吸窘迫和進食障礙等現象。這些併發症的嚴重程度不同，儘管在某些情況下，症狀為自限性，但在其他情況下，新生兒需要加護病房的支持和長時間住院。

只有在治療效益大於對胎兒造成的潛在危險時，方可在懷孕期間使用 Quetiapine XR。

#### 陣痛與分娩 [依文獻記載]

Quetiapine XR 對人類陣痛與分娩的影響不明。

### 6.2 哺乳 [依文獻記載]

Quetiapine XR 會分泌到人類乳汁中。將 Quetiapine XR 投予授乳婦時應小心。在出版的病例報告中，quetiapine 在乳汁中的濃度從可檢測程度到 170  $\mu\text{g}/\text{L}$ 。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 0.01 mg/kg (母親劑量高達每天 400 mg)至 0.1 mg/kg (母親劑量高達每天 400 mg)。

### 6.4 小兒 [依文獻記載]

Quetiapine XR 不適用於兒童以及 18 歲以下的青少年。[參閱 5.【警語及注意事項】、8.【副作用/不良反應】及 11.【藥物動力學特性】]。

一般而言，於 Quetiapine 臨床試驗期間，在兒童和青少年觀察到的不良反應類似於成人，只有少數例外。收縮壓和舒張壓升高發生在兒童和青少年，未發生在成人。姿勢性低血壓在成人較常見(4-7%)，兒童和青少年較少見 (<1%)。

### 6.5 老年人 [依文獻記載]

Quetiapine XR 的臨床試驗裡有 68 名病人年齡在 65 歲以上。一般而言，老年人與年輕成人相比，Quetiapine XR 的耐受性並無差別。雖然如此，因為老年人有藥動學廓清率可能減少，對 Quetiapine XR 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，減慢劑量調整速度，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% [參閱 3.【用法及用量】：特殊族群用法用量與 11.【藥物動力學特性】]。

### 6.6 肝功能不全 [依文獻記載]

因為 quetiapine 廣泛經由肝臟進行代謝，所以預期它在肝功能不全病人的血漿濃度會比較高 [參閱 3. 【用法及用量】：特殊族群用法用量與 11. 【藥物動力學特性】]。

## 6.7 腎功能不全 [依文獻記載]

Quetiapine XR 用於腎功能不全病人的臨床經驗有限[參閱 11. 【藥物動力學特性】]。

## 7. 交互作用 [依文獻記載]

Quetiapine XR 與其他藥物併用的風險尚未經系統性研究的廣泛評估。由於 Quetiapine XR 作用於中樞神經系統，因此與其他對中樞神經系統產生作用的藥物併用時應小心。Quetiapine 在一項對有選擇精神障礙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 期間應限制飲用含酒精飲料。

Quetiapine XR 可能引起低血壓，因此可能會增進某些降血壓劑的效果。

Quetiapine XR 可能拮抗 levodopa 與 dopamine 作用劑的效果。

當 quetiapine 與已知會造成電解質不平衡或會延長 QT 間期的藥物併用時應謹慎 [參閱 5. 【警語及注意事項】]。

有報導指出，以酵素免疫分析法檢測已服用 quetiapine 的病人尿中的 methadone 和三環抗鬱劑，結果呈偽陽性。如果懷疑是偽陽性結果，建議用適當的色譜技術來確認。

當病人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 5. 【警語及注意事項】]。

## 其他藥物對 Quetiapine 的影響 [依文獻記載]

### Phenytoin

Quetiapine (250 mg 每天三次)與 phenytoin (100 mg 每天三次)同時給藥，會使 quetiapine 的廓清率增加 5 倍。因此 Quetiapine XR 若與 phenytoin 或與其他肝臟酵素誘導劑(例如 carbamazepine、barbiturates、rifampicin、糖皮質類固醇等)併服，可能需要增加 Quetiapine XR 的劑量，以維持對病人精神病症狀的控制。若停用 phenytoin 而改用非酵素誘導劑(例如 valproate)應小心[參閱 3. 【用法及用量】]。

### Divalproex

Quetiapine (150 mg 每天二次)與 divalproex (500 mg 每天二次)同時給藥，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 (200 mg 每天二次)會使 quetiapine (300 mg 每天二次)的口服廓清率增加 65%。

### Cimetidine

投予多次 cimetidine 的每日劑量(400 mg 每天三次共 4 天)會使 quetiapine (150 mg 每天三次)的平均口服廓清率降低 20%。與 cimetidine 併服時，quetiapine 的劑量無須改變。

### P450 3A 抑制劑

與細胞色素 P450 3A 強效抑制劑 ketoconazole (200 mg 每天一次共 4 天)併服會使 quetiapine 的口服廓清率降低 84%，以致 quetiapine 最高血漿濃度增加 335%。因此當 Quetiapine XR 與 ketoconazole 或其他 CYP3A4 抑制劑(例如 itraconazole、fluconazole、erythromycin、蛋白酶抑制劑)併服時應小心(減低 Quetiapine XR 的劑量)。

### Fluoxetine、Imipramine、Haloperidol 與 Risperidone

與 fluoxetine (60 mg 每天一次)、imipramine (75 mg 每天二次)、haloperidol (7.5 mg 每天二次)或 risperidone (3 mg 每天二次)與 quetiapine (300 mg 每天二次)併服時，不會改變 quetiapine 的穩定狀態藥動學。

## Quetiapine 對其他藥物的影響 [依文獻記載]

### Lorazepam

在 quetiapine 250 mg 每天三次的劑量下，lorazepam (2 mg 單一劑量)的平均口服廓清率減少 20%。

### Divalproex

Divalproex (500 mg 每天二次)與 quetiapine (150 mg 每天二次)併服時，穩定狀態總體與游離 valproic



acid 的平均最高濃度與吸收程度降低 10-12%。Quetiapine (150 mg 每天二次) 會使總 valproic acid (投予 divalproex 500 mg 每天二次) 的平均口服廓清率增加 11%。這些變化並不顯著。

#### 鋰鹽

Quetiapine (250 mg 每天三次)與鋰鹽併服，對鋰鹽的穩定狀態藥動學參數沒有任何影響。

#### Antipyrine

有選擇精神障礙的受試者服用多次高達 750 mg/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相關影響。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. 副作用/不良反應 [依文獻記載]

### 8.1 臨床重要副作用/不良反應 [依文獻記載]

#### 臨床研究經驗

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 XR 的臨床試驗資料庫，包含 3400 名在安慰劑對照試驗接受 Quetiapine XR 治療的思覺失調症、雙極性疾患與重鬱症的病人。此種經驗相當於將近 1020.1 病人年。不良反應係藉由收集不良反應、理學檢查、生命徵象、體重、實驗室分析與心電圖(ECG)的結果加以評估。

暴露期間的不良反應係藉由一般詢問取得，並由試驗主持人用他們自己選擇的用辭紀錄。因此如果不將類似的反應歸納成數目較小的標準化事件分類，便不可能提供有意義的經歷不良反應者比例的估計值。在下表中，標準 MedDRA 用辭被用以分類通報的不良反應。

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。在基線評估後，若某事件在接受治療期間首度發生或惡化，則將其視為治療期間發生的事件。

短期安慰劑對照實驗中與造成治療中止有關的不良反應：

#### 思覺失調症：

在思覺失調症對照試驗的匯集中，Quetiapine XR 與安慰劑在與造成治療中止有關之不良反應的發生率與種類方面沒有差別(發生率 Quetiapine XR 是 6.4%(61/951)，安慰劑是 7.5%(24/319))。在 Quetiapine XR 用於思覺失調症的試驗中，沒有一種造成治療中止的不良反應的發生率 $\geq 2\%$ 。

#### 雙極性疾患：

躁症：在一項針對雙極性疾患之躁症病人的臨床試驗中，有 4.6%(7/151)服用 Quetiapine XR 的病人與 8.1%(13/160)服用安慰劑的病人因不良反應停止治療。在這個 Quetiapine XR 用於雙極性疾患之躁症的試驗中，沒有一種造成治療中止的不良反應的發生率 $\geq 2\%$ 。

鬱症：在一項針對雙極性疾患之鬱症病人的臨床試驗中，有 14%(19/137)服用 Quetiapine XR 的病人與 4%(5/140)服用安慰劑的病人因不良反應停止治療。在這個 Quetiapine XR 用於雙極性疾患之鬱症的試驗中，造成治療中止的不良反應惟有嗜眠\*的發生率 $\geq 2\%$ 。

#### 重鬱症，輔助治療：

在一項針對重鬱症病人的輔助治療臨床試驗中，有 12.1%(76/627)服用 Quetiapine XR 的病人與 1.9%(6/309)服用安慰劑的病人因不良反應停止治療。在這個 Quetiapine XR 用於重鬱症的臨床試驗中，造成治療中止的不良反應惟有嗜眠\*的發生率 $\geq 2\%$ 。

不良反應“嗜眠”包括“嗜眠”和“鎮靜”等兩種不良事件。

短期安慰劑對照試驗中常見的不良反應：

在思覺失調症的短期安慰劑對照研究中，使用 Quetiapine XR 最常見(發生率為 5%或更高)而且發生率至少是安慰劑 2 倍的不良反應是嗜眠(25%)、口乾(12%)、頭暈(10%)與消化不良(5%)。

短期安慰劑對照試驗中，有 1%以上接受 Quetiapine XR 治療的病人發生之不良反應。

表 6 列舉在思覺失調症急性治療期間(最多 6 週)接受 Quetiapine XR 治療的病人(劑量範圍 300 至 800 mg/天)出現之不良反應的發生率(四捨五入最接近的百分比表示)，這些不良事件在接受 Quetiapine XR 治療者中的發生率大於在接受安慰劑治療者中的發生率。

**表 6：治療思覺失調症的 6 週安慰劑對照試驗中，於治療期間出現之不良反應的發生率<sup>1</sup>**

身體系統/採用名辭	安慰劑 (n=319)	Quetiapine XR (n=951)
<b>心臟方面的異常</b>		
心搏過速	1%	3%
<b>眼睛視力方面的異常</b>		
視覺模糊	1%	2%
<b>胃腸消化系統的異常</b>		
口乾	1%	12%
便秘	5%	6%
消化不良	2%	5%
牙痛	0%	2%
<b>全身性的障礙和投藥部位狀況</b>		
倦怠	2%	3%
易怒	0%	1%
發熱	0%	1%
<b>檢驗</b>		
心跳速率增加	1%	4%
<b>代謝和營養方面的異常</b>		
食慾增加	0%	2%
<b>肌肉骨骼和結締組織方面的異常</b>		
肌肉痙攣	1%	2%
<b>神經系統的異常</b>		
嗜眠 <sup>2</sup>	10%	25%
頭暈	4%	10%
震顫	1%	2%
靜坐不能	1%	2%
錐體外徑症狀 <sup>3</sup>	5%	8%
<b>精神方面異常</b>		
焦慮	1%	2%
思覺失調症	1%	2%
焦躁不安	1%	2%
<b>血管的異常</b>		
姿勢性低血壓	5%	7%
低血壓	1%	3%

1. Quetiapine XR 組的發生率 $\geq 1\%$ ，並且等於或小於安慰劑組的反應未列於此表，但列舉如下：頭痛、失眠、噁心、嘔吐、腹瀉、胃部不適、體重增加、舒張血壓下降、收縮壓下降、關節痛、背痛、四肢疼痛、錐體外徑障礙、情緒激動、精神性疾患、睡眠障礙、鼻塞、高血壓。
2. 嗜眠結合名為嗜眠與鎮靜的不良事件。
3. Quetiapine XR 和安慰劑組通報的錐體外徑症狀包括：靜坐不能、齒輪狀僵直、流涎、異動症(dyskinesia)、肌緊張不足、錐體外徑障礙、張力過強、運動障礙、肌肉僵硬、眼球旋轉、帕金森氏症、帕金森氏步態、精神運動過度活躍、遲發性運動失調(tardive dyskinesia)、焦躁不安和震顫。

在一項針對雙極性疾患之躁症 3 週安慰劑對照試驗中，使用 Quetiapine XR 最常見(發生率為 5%或更高)而且發生率至少是安慰劑 2 倍的不良反應是嗜眠(50%)、口乾(34%)、頭暈(10%)、便秘(10%)、體重增加(7%)、構音困難(5%)與鼻塞(5%)。

表 7 列舉在雙極性疾患之躁症的急性治療期間(最多 3 週)，≥1%接受 Quetiapine XR 治療的病人(劑量範圍 400 至 800 mg/天)出現之不良反應的發生率(以最接近的百分比表示)，這些不良事件在接受 Quetiapine XR 治療者中的發生率大於在接受安慰劑治療者中的發生率。

表 7：治療雙極性疾患之躁症的 3 週安慰劑對照試驗中，於治療期間出現之不良反應的發生率<sup>1</sup>

身體系統/採用名辭	安慰劑 (n=160)	Quetiapine XR (n=151)
<b>心臟方面的異常</b>		
心搏過速	1%	2%
<b>眼睛視力方面的異常</b>		
視覺模糊	1%	2%
<b>胃腸消化系統的異常</b>		
口乾	7%	34%
便秘	3%	10%
消化不良	4%	7%
牙痛	1%	3%
<b>全身性的障礙和投藥部位狀況</b>		
倦怠	4%	7%
遲緩	1%	2%
疼痛	0%	1%
<b>檢驗</b>		
體重增加	1%	7%
心跳速率增加	0%	3%
<b>損傷、中毒和因醫療處置造成的併發症</b>		
挫傷	0%	1%
<b>代謝和營養方面的異常</b>		
食慾增加	2%	4%
<b>神經系統的異常</b>		
錐體外徑症狀 <sup>3</sup>	4%	7%
嗜眠 <sup>2</sup>	12%	50%
頭暈	4%	10%
構音困難	0%	5%
昏睡	1%	2%
姿勢性頭暈	0%	1%
<b>肌肉骨骼和結締組織方面的異常</b>		
背痛	2%	3%
關節痛	0%	1%
<b>精神方面異常</b>		
不正常的作夢	0%	3%
第一型雙極性疾患	0%	1%
<b>呼吸道、胸部和縱膈發生異常</b>		
鼻塞	1%	5%
喉嚨乾澀	0%	1%
<b>血管的異常</b>		



姿勢性低血壓	0%	3%
--------	----	----

1. Quetiapine XR 組的發生率 $\geq 1\%$ 、並且等於或小於安慰劑組的反應未列於此表、但列舉如下：頭痛、周邊水腫、腹瀉、噁心、嘔吐、食慾下降、肌肉痙攣、肌肉與骨骼僵硬、肌肉疼痛、震顫、靜坐不能、失眠、情緒激動、惡夢、焦躁不安、勃起功能障礙、咽喉疼痛、咳嗽、低血壓。
2. 嗜眠結合名為嗜眠與鎮靜的不良事件。
3. Quetiapine XR 和安慰劑組通報的錐體外徑症狀包括：靜坐不能、齒輪狀僵直、肌緊張不足、錐體外徑障礙、焦躁不安和震顫。

在一項針對雙極性疾患之鬱症 8 週安慰劑對照試驗中，使用 Quetiapine XR 最常見(發生率為 5% 或更高)而且發生率至少是安慰劑 2 倍的不良反應是嗜眠(52%)、口乾(37%)、食慾增加(12%)、體重增加(7%)、消化不良(7%)與倦怠(6%)。

表 8 列舉在雙極性疾患之鬱症的急性治療期間(最多 8 週)， $\geq 1\%$ 接受 Quetiapine XR 300 mg/天治療的病人出現之不良反應的發生率(以最接近的百分比表示)，這些不良事件在接受 Quetiapine XR 治療者中的發生率大於在接受安慰劑治療者中的發生率。

表 8：治療雙極性疾患之鬱症的 8 週安慰劑對照試驗中，於治療期間出現之不良反應的發生率<sup>1</sup>

身體系統/採用名辭	安慰劑 (n=140)	Quetiapine XR (n=137)
<b>耳朵和內耳方面的異常</b>		
耳痛	1%	2%
<b>胃腸消化系統的異常</b>		
口乾	7%	37%
便秘	6%	8%
消化不良	1%	7%
牙痛	0%	3%
腹脹	0%	1%
<b>全身性的障礙和投藥部位狀況</b>		
倦怠	2%	6%
易怒	3%	4%
<b>免疫系統的異常</b>		
季節性過敏	1%	2%
<b>感染和寄生蟲感染</b>		
病毒性腸胃炎	1%	4%
尿路感染	0%	2%
鼻竇炎	1%	2%
<b>檢驗</b>		
體重增加	1%	7%
心跳速率增加	0%	2%
<b>代謝和營養方面的異常</b>		
食慾增加	6%	12%
食慾減退	1%	2%
<b>肌肉骨骼和結締組織方面的異常</b>		
關節痛	1%	4%
背痛	1%	3%
肌肉痙攣	1%	3%
肌肉疼痛	1%	2%
頸部疼痛	0%	2%

<b>神經系統的異常</b>		
嗜眠 <sup>2</sup>	13%	52%
錐體外徑症狀 <sup>3</sup>	1%	4%
頭暈	11%	13%
感覺異常	2%	3%
注意力障礙	1%	2%
構音困難	0%	2%
靜坐不能	0%	2%
睡眠過度	0%	2%
心智損傷	0%	2%
偏頭痛	1%	2%
不寧腿症候群 (Restless legs syndrome)	1%	2%
額竇性頭痛	1%	2%
<b>精神方面異常</b>		
不正常的作夢	0%	3%
焦慮	1%	2%
譫妄	0%	2%
定向力障礙	0%	2%
性慾減退	1%	2%
<b>腎臟和泌尿系統的異常</b>		
頻尿	1%	2%
<b>呼吸道、胸部和縱膈發生異常</b>		
鼻竇充血	1%	2%
<b>皮膚和皮下組織產生異常</b>		
多汗	1%	2%
<b>血管的異常</b>		
姿勢性低血壓	1%	2%

1. Quetiapine XR 組的發生率 $\geq 1\%$ 、並且等於或小於安慰劑組的反應未列於此表、但列舉如下：頭痛、失眠、噁心、腹瀉、嘔吐、鼻咽炎、上呼吸道感染、流行性感冒、四肢疼痛、咳嗽和鼻塞。
2. 嗜眠結合名為嗜眠與鎮靜的不良事件。
3. Quetiapine XR 和安慰劑組通報的錐體外徑症狀包括：靜坐不能、肌緊張不足、錐體外徑障礙、張力過強和震顫。

在對重鬱症的固定劑量輔助治療的 6 週安慰劑對照臨床試驗中，使用 Quetiapine XR 最常見(發生率為 5%或更高)而且發生率至少是安慰劑 2 倍的不良反應是嗜眠(150 mg：37%；300 mg：43%)、口乾(150 mg：27%；300 mg：40%)、倦怠(150 mg：14%；300 mg：11%)、便秘(僅 300 mg：11%)、與體重增加(僅 300 mg：5%)。

表 9 列舉在重鬱症的短期輔助治療期間(最多 6 週)， $\geq 1\%$ 接受 Quetiapine XR (150 mg/天或 300 mg/天)治療的病人出現之不良反應的發生率(四捨五入最接近的百分比表示)，這些不良事件在接受 Quetiapine XR 治療者中的發生率大於在接受安慰劑治療者中的發生率。

表 9：以固定劑量治療重鬱症的安慰劑對照輔助治療臨床試驗中，於治療期間出現之不良反應的發生率<sup>1</sup>

身體系統/採用名辭	安慰劑 (n=309)	Quetiapine XR 150 mg (n=315)	Quetiapine XR 300 mg (n=312)
<b>耳朵和內耳方面的異常</b>			

眩暈	1%	2%	2%
<b>眼睛視力方面的異常</b>			
視覺模糊	1%	2%	1%
<b>胃腸消化系統的異常</b>			
口乾	8%	27%	40%
便秘	4%	6%	11%
噁心	7%	7%	8%
消化不良	2%	2%	3%
腹脹	0%	0%	1%
嘔吐	1%	3%	1%
<b>全身性的障礙和投藥部位狀況</b>			
倦怠	4%	14%	11%
易怒	3%	4%	2%
寒顫	0%	1%	1%
<b>感染和寄生蟲感染</b>			
上呼吸道感染	2%	3%	2%
流行性感冒	0%	2%	1%
<b>損傷、中毒和因醫療處置造成的併發症</b>			
跌倒	1%	2%	0%
<b>檢驗</b>			
體重增加	0%	3%	5%
<b>代謝和營養方面的異常</b>			
食慾增加	3%	3%	5%
<b>肌肉骨骼和結締組織方面的異常</b>			
背痛	1%	3%	3%
肌肉痙攣	1%	2%	1%
<b>神經系統的異常</b>			
嗜眠 <sup>2</sup>	9%	37%	43%
頭暈	7%	11%	12%
錐體外徑症狀 <sup>3</sup>	4%	4%	6%
睡眠過度	0%	1%	2%
構音困難	0%	1%	1%
味覺異常	0%	1%	1%
昏睡	1%	2%	1%
靜坐不能	1%	2%	2%
<b>精神方面異常</b>			
不正常的作夢	1%	2%	2%
焦慮	1%	2%	2%
焦躁不安	1%	1%	2%
性慾減退	0%	0%	1%
抑鬱	1%	2%	1%

1. Quetiapine XR 組的發生率 $\geq 1\%$ 、並且等於或小於安慰劑組的反應未列於此表、但列舉如下：頭痛、失眠、噁心、注意力障礙、構音困難、感覺異常、震顫、腹瀉、腹痛、惡夢、鼻咽炎、鼻竇炎、食慾減退、肌肉疼痛、關節痛、四肢疼痛、多汗、盜汗和鼻塞。

2. 嗜眠結合名為嗜眠與鎮靜的不良事件。

3. Quetiapine XR 和安慰劑組通報的錐體外徑症狀包括：靜坐不能、齒輪狀僵直、流涎、異動症(dyskinesia)、錐體外徑障礙、張力過強、運動機能減退、精神運動過度活躍、焦躁不安和震顫。



## 長期安慰劑對照試驗中，有 5% 以上接受 Quetiapine XR 治療的病人發生之不良反應

一項較長期的安慰劑對照試驗中，在開放性治療期服用至少 4 個月 Quetiapine XR 之後臨床狀況穩定的思覺失調症病人隨機接受安慰劑治療(n=103)或繼續服用他們當時的 Quetiapine XR (N=94)長達 12 個月，觀察疾病是否復發，通報的不良反應通常與短期安慰劑試驗類似。只有失眠(8.5%)及頭痛(7.4%)是有 5% 以上病人通報的不良反應。

發生率<5%且被視為與藥物有關的不良反應(發生率比安慰劑高，並且與此類藥的藥理學一致)，發生頻率依序遞減：

心跳速率增加、低血壓、體重增加、震顫、靜坐不能、食慾增加、視覺模糊、姿勢性頭暈、發熱、構音困難、肌張力不全、流涎、昏厥、遲發性運動失調、吞嚥困難、白血球減少症和皮疹。

在 quetiapine 臨床試驗中發生過，但在仿單中未列出的不良反應：

惡夢、過敏性反應(anaphylactic reaction)、周邊水腫、鼻炎、嗜伊紅血球增多、過敏、 $\gamma$ -GT 升高、血清肌酸磷酸激酶升高(與抗精神病藥惡性症候群(NMS)無關)。根據上市後的報告加註發音不良(dysarthria)、臉部水腫(face edema)。

### 錐體外徑症狀(EPS)

#### 肌張力不全

##### 類別反應

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。肌張力不全的症狀包括：頸部肌肉抽筋，有時進展到喉嚨緊、吞嚥困難、呼吸困難及/或伸舌頭。雖然這些症狀可能在低劑量時出現，但在使用高效價和較高劑量的第一代抗精神病藥物時更常發生，並且藥品的嚴重度更大。在男性與較年輕的年齡層觀察到急性肌張力不全的風險升高。

用四種方法衡量 EPS：(1) Simpson-Angus 總分(相較於基線的平均變化)，評估巴金森氏症和靜坐不能，(2) Barnes 靜坐困難評估表(BARS)整體評估分數，(3)主動抱怨 EPS (靜坐不能、運動不能、齒輪狀僵直、錐體外徑症候群、張力過強、運動機能減退、頸部僵硬和震顫)的發生率，以及(4)使用抗膽鹼激導性藥物治療發生的 EPS。

成人：在 quetiapine 的安慰劑對照臨床試驗中，使用劑量高達每天 800 mg，任何可能與 EPS 有關的不良反應發生率，在 quetiapine 組是 8% 至 11%，安慰劑組是 4% 至 11%。

在治療思覺失調症的三臂安慰劑對照臨床試驗中，Quetiapine XR 的使用劑量介於 300 mg 與 800 mg 之間，任何可能與 EPS 有關的不良事件的發生率 Quetiapine XR 組是 8%，Quetiapine 組是 8% (沒有劑量相關的證據)，安慰劑組是 5%。在這些研究中，個別 EPS 不良反應(如靜坐不能、錐體外徑障礙、震顫、運動困難、肌張力不全、焦躁不安、與肌肉僵硬)的發生率通常很低，任何一組皆未超過 3%。

治療結束時，各組 SAS 總分與 BARS 整體評分相較於基線的平均變化類似。合併使用抗膽鹼激導性藥物的情況不常見，而且各組類似。錐體外徑症狀的發生率與 Quetiapine 用於思覺失調症病人見到的概況一致。

表 10：在治療思覺失調症的安慰劑對照臨床試驗中，與錐體外徑症狀有關的不良反應

採用名辭	安慰劑 (N=319)		Quetiapine XR 300 mg/ 天 (N=91)		Quetiapine XR 400 mg/ 天 (N=227)		Quetiapine XR 600 mg/ 天 (N=310)		Quetiapine XR 800 mg/ 天(N=323)		所有劑量 (N=951)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
肌緊張不足事件 <sup>a</sup>	0	0.0	3	3.3	0	0.0	4	1.3	1	0.3	8	0.8
帕金森氏症 <sup>b</sup>	4	1.3	1	1.1	3	1.3	11	3.6	7	2.2	22	2.3

靜坐不能 <sup>c</sup>	4	1.3	0	0.0	3	1.3	7	2.3	7	2.2	17	1.8
運動困難型事件 <sup>d</sup>	2	0.6	2	2.2	1	0.4	1	0.3	1	0.3	5	0.5
其他錐體外徑事件 <sup>e</sup>	7	2.2	3	3.3	4	1.8	7	2.3	12	3.7	26	2.7

<sup>a</sup>有下列名辭的病人被計入此類：頸部僵硬、張力過強、肌張力不全、肌肉僵硬、眼球旋轉

<sup>b</sup>有下列名辭的病人被計入此類：齒輪狀僵直、震顫、流涎、運動功能減退

<sup>c</sup>有下列名辭的病人被計入此類：靜坐不能、精神運動激躁

<sup>d</sup>有下列名辭的病人被計入此類：遲發性運動失調、舞蹈指癱病

<sup>e</sup>有下列名辭的病人被計入此類：焦躁不安、錐體外徑障礙、運動障礙

在一項治療雙極性疾患之躁症的安慰劑對照臨床試驗中，Quetiapine XR 的使用劑量範圍是每天 400-800 mg，任何可能與 EPS 有關的不良事件發生率 Quetiapine XR 組是 6.6%，安慰劑組是 3.8%。在這項研究中，個別 EPS 不良反應(如靜坐不能、錐體外徑障礙、震顫、肌緊張不足、焦躁不安、及齒輪狀僵直)的發生率皆未超過 2.0%。

表 11：在雙極性疾患之躁症的安慰劑對照臨床試驗中，與錐體外徑症狀有關的不良反應

採用名辭*	安慰劑 (N=160)		Quetiapine XR (N=151)	
	n	%	n	%
肌張力不全事件 <sup>a</sup>	0	0.0	1	0.7
帕金森氏症 <sup>b</sup>	3	1.9	4	2.7
靜坐不能 <sup>c</sup>	1	0.6	2	1.3
其他錐體外徑事件 <sup>d</sup>	2	1.3	3	2.0

\*目前還沒有名為運動困難型事件的不良反應。

<sup>a</sup>有下列名辭的病人被計入此類：頸部僵硬、張力過強、肌緊張不足、肌肉僵硬、眼球旋轉

<sup>b</sup>有下列名辭的病人被計入此類：齒輪狀僵直、震顫、流涎、運動功能減退

<sup>c</sup>有下列名辭的病人被計入此類：靜坐不能、精神運動激躁

<sup>d</sup>有下列名辭的病人被計入此類：焦躁不安、錐體外徑障礙、運動障礙

在一項治療雙極性疾患之鬱症的安慰劑對照臨床試驗中，Quetiapine XR 的使用劑量為 300 mg，任何可能與 EPS 有關的不良事件發生率 Quetiapine XR 組是 4.4%，安慰劑組是 0.7%。在這項研究中，個別 EPS 不良反應(如靜坐不能、錐體外徑障礙、震顫、肌張力不全、張力過強)的發生率皆未超過 1.5%。

表 12：在雙極性疾患之鬱症的安慰劑對照臨床試驗中，與錐體外徑症狀有關的不良反應

採用名辭*	安慰劑 (N=140)		Quetiapine XR (N=137)	
	n	%	n	%
肌緊張不足事件 <sup>a</sup>	0	0.0	2	1.5
帕金森氏症 <sup>b</sup>	1	0.7	1	0.7
靜坐不能 <sup>c</sup>	0	0.0	2	1.5
其他錐體外徑事件 <sup>d</sup>	0	0.0	1	0.7

\*沒有發生名為異動症事件的不良反應。

<sup>a</sup>有下列名辭的病人被計入此類：頸部僵硬、張力過強、肌張力不全、肌肉僵硬、眼球旋轉

<sup>b</sup>有下列名辭的病人被計入此類：齒輪狀僵直、震顫、流涎、運動功能減退

<sup>c</sup>有下列名辭的病人被計入此類：靜坐不能、精神運動激躁

<sup>d</sup>有下列名辭的病人被計入此類：焦躁不安、錐體外徑障礙、運動障礙

在兩項使用 Quetiapine XR 150-300 mg 治療重鬱症的安慰劑對照臨床試驗中，任何可能與 EPS 有關的不良事件發生率，在 Quetiapine XR 組是 5.1%，安慰劑組是 4.2%。

表 13 顯示在重鬱症輔助治療臨床試驗中，各劑量組發生任何可能與 EPS 有關的不良事件的病人百分比。

表 13：重鬱症輔助治療臨床試驗（為期 6 週）中，各劑量組發生之任何可能與 EPS 有關的不良事件

採用名辭	安慰劑 (N=309)		Quetiapine XR 150 mg/天 (N=315)		Quetiapine XR 300 mg/天 (N=312)		所有劑量 (N=627)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
肌緊張不足事件 <sup>a</sup>	0	0.0	1	0.3	0	0.0	1	0.2
帕金森氏症 <sup>b</sup>	5	1.6	3	1.0	4	1.3	7	1.1
靜坐不能 <sup>c</sup>	3	1.0	5	1.6	8	2.6	13	2.1
運動困難型事件 <sup>d</sup>	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0.2
其他錐體外徑事件 <sup>e</sup>	5	1.6	5	1.6	7	2.2	12	1.9

<sup>a</sup>有下列名辭的病人被計入此類：頸部僵硬、張力過強、肌張力不全、肌肉僵硬、眼球旋動

<sup>b</sup>有下列名辭的病人被計入此類：齒輪狀僵直、震顫、流涎、運動功能減退

<sup>c</sup>有下列名辭的病人被計入此類：靜坐不能、精神運動激躁

<sup>d</sup>有下列名辭的病人被計入此類：遲發性運動失調、異動症、舞蹈指痙病

<sup>e</sup>有下列名辭的病人被計入此類：焦躁不安、錐體外徑障礙、運動障礙

兒童和青少年：Quetiapine XR 不適用於兒童以及 18 歲以下的青少年。在對罹患思覺失調症的青少年病人進行的短期安慰劑對照單一藥物治療試驗中（為期 6 週），Quetiapine 治療組的錐體外徑症狀總和發生率是 12.9%，安慰劑組是 5.3%，然而個別不良事件（如靜坐不能、震顫、錐體外徑障礙、運動機能減退、坐立不安、精神運動性過度活躍、肌肉僵硬、異動症）的發生率低，任何一組都沒有超過 4.1%。在對雙極性疾患之躁症發作的兒童及青少年病人進行的短期安慰劑對照單一療法試驗中（為期 3 週），Quetiapine 組的錐體外徑症狀總和發生率是 3.6%，安慰劑組是 1.1%。

下面的表 14 列出在對患有思覺失調症的青少年病人進行的短期安慰劑對照單一治療臨床試驗中（為期 6 週），發生可能與錐體外徑症狀有關的不良反應的病人百分比。

表 14：在對患有思覺失調症的青少年病人進行的短期安慰劑對照單一療法試驗中（為期 6 週），可能與錐體外徑症狀有關的不良反應

採用名辭	安慰劑 (N=75)		Quetiapine 400 mg/天 (N=73)		Quetiapine 800 mg/天 (N=74)		所有 Quetiapine (N=147)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
肌張力不全事件 <sup>a</sup>	0	0.0	2	2.7	0	0.0	2	1.4
帕金森氏症 <sup>b</sup>	2	2.7	4	5.5	4	5.4	8	5.4
靜坐不能 <sup>c</sup>	3	4.0	3	4.1	4	5.4	7	4.8
異動症事件 <sup>d</sup>	0	0.0	2	2.7	0	0.0	2	1.4
其他錐體外徑事件 <sup>e</sup>	0	0.0	2	2.7	2	2.7	4	2.7

<sup>a</sup>有下列名辭的病人被計入此類：頸部僵硬、張力過強、肌張力不全、肌肉僵硬

<sup>b</sup>有下列名辭的病人被計入此類：齒輪狀僵直、震顫

<sup>c</sup>有下列名辭的病人被計入此類：靜坐不能

<sup>d</sup>有下列名辭的病人被計入此類：遲發性運動失調、異動症、舞蹈指痙病

<sup>e</sup>有下列名辭的病人被計入此類：焦躁不安、錐體外徑障礙

下面的表 15 列出在對患有雙極性疾患之躁症的兒童和青少年病人進行的短期安慰劑對照單一療法試驗中（為期 3 週），發生可能與錐體外徑症狀有關的不良反應的病人。

表 15：在對患有雙極性疾患之躁症的兒童和青少年病人進行的短期安慰劑對照單一療法試驗中（為期六週），可能與錐體外徑症狀有關的不良反應



採用名辭*	安慰劑 (N=90)		Quetiapine 400 mg/天 (N=95)		Quetiapine 800 mg/天 (N=98)		所有 Quetiapine (N=193)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
帕金森氏症 <sup>a</sup>	1	1.1	2	2.1	1	1.0	3	1.6
靜坐不能 <sup>b</sup>	0	0.0	1	1.0	1	1.0	2	1.0
其他錐體外徑事件 <sup>c</sup>	0	0.0	1	1.1	1	1.0	2	1.0

\*沒有發生名為肌張力不全或異動症事件的不反應。

<sup>a</sup>有下列名辭的病人被計入此類：齒輪狀僵直、震顫

<sup>b</sup>有下列名辭的病人被計入此類：靜坐不能

<sup>c</sup>有下列名辭的病人被計入此類：焦躁不安、錐體外徑障礙

兒童和青少年：Quetiapine XR 不適用於兒童以及 18 歲以下的青少年。在針對患有思覺失調症(為期 6 週)或雙極性疾患的躁症發作(為期 3 週)的兒童和青少年進行的急性安慰劑對照試驗中，食慾增加的發生率，在接受 Quetiapine 治療的病人是 7.6%，接受安慰劑治療的病人是 2.4%。在一項從上述兩項試驗招收病人的 26 周開放性研究中，接受 Quetiapine 治療的病人食慾增加的發生率為 7%。

### 生命徵象與實驗室檢驗

生命徵象變化：

使用 quetiapine 曾有發生高血糖症、高脂血症、體重增加、姿勢性低血壓和甲狀腺激素濃度變化的報告。兒童與青少年使用 quetiapine 曾有血壓升高的報告[參閱 5.【警語及注意事項】：高血糖症與糖尿病、姿勢性低血壓、甲狀腺功能不足、高脂血症、用於兒童和青少年(10-17 歲)]。

### 實驗室檢驗變化

嗜中性白血球計數

在三臂 Quetiapine XR 安慰劑對照單一治療臨床試驗中，嗜中性白血球計數基線值 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 的病人至少出現一次嗜中性白血球計數 $< 1.5 \times 10^9/L$ 的發生率，接受 Quetiapine XR 治療的病人是 1.5%，接受安慰劑的病人是 0.8%。

在安慰劑對照單一藥物治療臨床試驗中，共包含 3368 名服用 quetiapine fumarate 的病人，以及 1515 名服用安慰劑的病人，嗜中性白血球計數基線值正常，而且至少有一次追蹤實驗室檢驗值的病人至少出現一次嗜中性白血球計數 $< 1.0 \times 10^9/L$ 的發生率，在接受 quetiapine 治療的病人是 0.3% (10/2967)，而接受安慰劑的病人是 0.1% (2/1349)。原先已有低白血球計數與藥物引發白血球減少/嗜中性白血球減少的病史的病人，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，而找不到其他原因時，即應考慮停止使用 Quetiapine XR [參閱 5.【警語及注意事項】：白血球減少、嗜中性白血球減少與顆粒性白血球缺乏]。

血紅素減少

在短期安慰劑對照試驗中，有 8.3% (594/7155) 接受 quetiapine 治療的病人和 6.2% (219/3536) 接受安慰劑治療的病人，至少發生過一次血紅素減少到男性 $\leq 13$  g/L，女性 $\leq 12$  g/L 的情況。在對照試驗和非對照臨床試驗的資料庫裡，有 11% (2277/20729) 接受 quetiapine 治療的病人至少發生過一次血紅素減少到男性 $\leq 13$  g/L，女性 $\leq 12$  g/L 的情況。

心電圖變化

有 2.5% 服用 Quetiapine XR 的病人與 2.3% 服用安慰劑的病人在試驗期間發生心搏過速( $> 120$  bpm)。心電圖評估顯示，Quetiapine XR 使用伴隨了心跳速率平均增加 6.3 bpm，而安慰劑則平均增加 0.4 bpm。這與 Quetiapine 使用造成的比率一致。心搏過速不良反應的發生率，Quetiapine XR 是 1.9%，安慰劑是 0.5%。心電圖評估顯示，Quetiapine 使用伴隨了心跳速率平均增加 7 bpm，而安慰劑則平均增加 1 bpm。輕微的心搏過速傾向或許與 quetiapine 能引起姿勢性變化有關 [參閱 5.【警語及注意事項】]。

## 兒童與青少年 (10-17 歲)

Quetiapine XR 不適用於兒童以及 18 歲以下的青少年。在對青少年進行的急性(6 週)思覺失調症試驗中，有 5.2%服用 Quetiapine 400 mg 的病人，8.5%服用 Quetiapine 800 mg 的病人，以及 0%服用安慰劑的病人發生可能有臨床意義的心跳速率增加(>110 bpm)。心跳速率在 Quetiapine 400 mg 組平均增加 3.8 bpm，Quetiapine 800 mg 組平均增加 11.2 bpm，而安慰劑則減少 3.3 bpm [參閱 5.【警語及注意事項】]。

在對兒童和青少年進行的急性(3 週)雙極性疾患之躁症試驗中，有 1.1%服用 Quetiapine 400 mg 的病人，2.4%服用 Quetiapine 600 mg 的病人，和 0%服用安慰劑的病人發生可能具臨床意義的心跳速率增加(>110 bpm)。心跳速率在 Quetiapine 400 mg 組平均增加 12.8 bpm，Quetiapine 600 mg 組平均增加 13.4 bpm，而安慰劑則減少 1.7 bpm [參閱 5.【警語及注意事項】]。

### 8.3 上市後經驗 [依文獻記載]

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、與溢乳。

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如下：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)與血小板減少和伴隨嗜伊紅性白血球增加與全身症狀之藥物反應(DRESS)、意識混亂狀態和皮膚血管炎。

在上市後的臨床試驗中，曾有總膽固醇升高(主要是 LDL 膽固醇)、呼吸困難、心悸和夢遊(及其他相關事件)的報告。

### 9.過量 [依文獻記載]

#### 人類的經驗

在臨床試驗中，曾經有 quetiapine 急性服藥過量最多達 30 g 之後存活的報告。服藥過量的病人大多沒有發生不良事件，或者從通報的事件完全復原。曾經有在臨床試驗單獨服用 quetiapine 13.6 g 過量死亡的報告。一般而言，所報導的徵象與症狀都是該藥已知藥理作用的擴大，即嗜睡、鎮靜、心搏過速及血壓過低和抗膽鹼作用。原先有嚴重心臟血管疾病的病人，服藥過量造成影響的風險可能增高[參閱 5.【警語及注意事項】：姿勢性低血壓]。有一例估計過量服用 9600 mg 的案例伴隨低鉀血症與一級心臟傳導阻斷。在上市後使用的經驗裡，有幾例服用 quetiapine 過量後 QT 間期延長的報告。也有極少數單獨服用 quetiapine 過量致死或昏迷的病例報告。

#### 過量之處置

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)，並投予活性炭及瀉藥。服藥過量後可能出現遲鈍、癲癇發作或頭頸部肌張力不全反應，因此催吐會有吸入的危險。應該立即開始監視心臟血管系統，包括持續監測心電圖以偵測可能發生的心律不整。倘若給予抗心律不整治療，disopyramide、procainamide 及 quinidine 用於 Quetiapine XR 急性服藥過量的病人，理論上有附加 QT 延長作用的風險。同樣的，預期 bretylium 的  $\alpha$ -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。已發表的報告中描述，在持續的心電圖監控下以靜脈內給藥 physostigmine (1-2 毫克)，可逆轉嚴重的中樞神經作用，包括昏迷及精神錯亂。低血壓與循環崩潰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  $\alpha$  阻斷的背景下， $\beta$  刺激會使低血壓惡化)。出現嚴重錐體外徑症狀時，應給予抗膽鹼激導性藥物。必須持續密切的醫療監視，直至病人痊癒為止。

Quetiapine XR 過量可能導致胃結石的形成，建議採用適當的診斷成像以利後續之病人指導管理。因含大量黏稠的膠狀物質，定期洗胃對結石的清除可能無顯著效果。以內視鏡方式移除胃結石則有許多

## 10. 藥理特性 [依文獻記載]

### 10.1 作用機轉 [依文獻記載]

Quetiapine 的作用機制不明，然而認為此藥對思覺失調症的療效是由此藥對第二型多巴胺(dopamine)受體(D<sub>2</sub>)和第二型血清素(serotonin)受體(5HT<sub>2</sub>)之拮抗作用的結合所致，代謝產物 N-desalkyl quetiapine (norquetiapine)對 D<sub>2</sub>具有類似的活性，但對 5HT<sub>2A</sub>受體的活性比原型藥大。Quetiapine 對雙極性疾患之鬱症的療效部分可由高親和性與 norquetiapine 對 norepinephrine 輸送載體的強抑制作用解釋。

在 dopamine 和 serotonin 以外的受體，親和力相似或更大的拮抗作用可以解釋 quetiapine 和 norquetiapine 一些其他的作用：在組織胺(histamine)受體的拮抗作用可以解釋嗜眠，在  $\alpha_1$ 腎上腺素受體的拮抗作用可以解釋姿勢性低血壓，Quetiapine 對於去甲基腎上腺素轉運蛋白(NET)無親和力且對於血清素 5HT<sub>1A</sub> 受體具低親和力，然而 norquetiapine 對於兩者有高度親和力。Quetiapine 治療抗憂鬱之效果可能是由 norquetiapine 抑制 NET 及部分活化 5HT<sub>1A</sub> 之受體所貢獻。Quetiapine 及 norquetiapine 與組織胺受體及腎上腺素受體  $\alpha_1$  有高度的親和力；與腎上腺素受體  $\alpha_2$  則有中度親和力。

在蕁毒鹼(muscarinic) M<sub>1</sub>受體的拮抗作用可以解釋抗膽鹼激導性作用。

Quetiapine 對蕁毒鹼受體具有低或無親合力，其代謝物 norquetiapine 與一些蕁毒鹼的亞型受體具有中度到高度的親合力，可解釋其抗膽鹼(蕁毒鹼)的作用。

### 10.2 藥效藥理特性 [依文獻記載]

#### 藥效學

Quetiapine 及 norquetiapine 對多種神經介質受體具有親和力，包括多巴胺 D<sub>1</sub>與 D<sub>2</sub>受體、血清素 5HT<sub>1A</sub>與 5HT<sub>2</sub>受體、組織胺 H<sub>1</sub>受體、蕁毒鹼受體、及腎上腺激導性(adrenergic)  $\alpha_1b$  與  $\alpha_2$ 受體。Quetiapine 不同於 norquetiapine，對蕁毒鹼(muscarinic) M<sub>1</sub>受體沒有可感知的親和力，norquetiapine 對其卻有高親和力。Quetiapine 和 norquetiapine 對 benzodiazepine 受體沒有明顯的親和力。

Quetiapine 與 Norquetiapine 的受體親和力(Ki, nM)

受體	Quetiapine	Norquetiapine
多巴胺 D <sub>1</sub>	428	99.8
多巴胺 D <sub>2</sub>	626	489
血清素 5HT <sub>1A</sub>	1040	191
血清素 5HT <sub>2A</sub>	38	2.9
正腎上腺素輸送載體	>10000	34.8
組織胺 H <sub>1</sub>	4.41	1.15
腎上腺素激導性 $\alpha_1b$	14.6	46.4
腎上腺素激導性 $\alpha_2$	617	1290
蕁毒鹼	1086	38.3
Benzodiazepine	>10000	>10000

### 10.3 臨床前安全性資料 [依文獻記載]

#### 非臨床毒理學

致癌性、致突變性與生育力損害。

#### 致癌性

致癌性研究是在 C57BL 小鼠與 Wistar 大鼠進行的。Quetiapine 以 20、75、250 和 750 mg/kg 的劑量在飲食中給予小鼠，並以 25、75 和 250 mg/kg 的劑量以胃管灌食大鼠共兩年。這些劑量依 mg/m<sup>2</sup>計算，相當於人類最高劑量(800 mg/天)的 0.1、0.5、1.5 及 4.5 倍(小鼠)；或相當於人類最高劑量的 0.3、0.9



及 3.0 倍 (大鼠)。雄小鼠服用 250 及 750mg/kg 後 (依  $\text{mg}/\text{m}^2$  計算, 相當於人類最高劑量的 1.5 及 4.5 倍), 與雄大鼠服用 250 mg/kg 後 (依  $\text{mg}/\text{m}^2$  計算, 相當於人類最高劑量的 3.0 倍), 甲狀腺濾泡細胞瘤在統計上顯著增多, 雌大鼠服用 25、75 及 250mg/kg 後 (依  $\text{mg}/\text{m}^2$  計算, 相當於人類最高劑量的 0.3、0.9 及 3.0 倍), 乳腺癌在統計上顯著增多。

甲狀腺濾泡細胞腺瘤可能是因為齧齒類動物肝臟的甲狀腺素代謝與廓清率增加, 以致甲狀腺刺激素 (TSH) 長期刺激甲狀腺所造成的。在大鼠與小鼠的亞慢性毒性研究, 並在大鼠一年毒性研究觀察到與此種機制一致的 TSH、甲狀腺素與甲狀腺素廓清率變化; 然而, 這些研究的結果並不確定。甲狀腺濾泡細胞腺瘤增加與人類風險的關連不明, 不論經由哪一種機制。

抗精神病藥物已證實會長期提高齧齒類動物的泌乳激素濃度。一年毒性研究的血清測量值顯示, quetiapine 使雄大鼠與雌大鼠的中位血清泌乳激素濃度分別升高最多 32 倍與 13 倍。曾在長期使用其他抗精神病藥物的齧齒類動物發現乳房腫瘤增多, 這種情況被認為是由泌乳激素介導的。這種大鼠泌乳激素介導之乳腺腫瘤發生率增加與人類風險的關連不明 [參閱 5. 【警語及注意事項】: 高泌乳激素血症]。

### 致突變性

在六個體外細菌基因突變分析和一個用中國倉鼠卵巢細胞做的體外哺乳動物基因突變分析中測試 quetiapine 的致突變性。然而, 可能未對所有測試菌株使用濃度夠高的 quetiapine。Quetiapine 經代謝活化後, 確實在一種鼠傷寒沙門桿菌 (*Salmonella typhimurium*) 測試菌株引起可再現的突變增多。培養的人類淋巴細胞體外染色體變異測試或大鼠體內微核測試並未得到會使染色體斷裂 (clastogenic potential) 的證據。

### 生育力損害

Quetiapine 在 50 及 150 mg/kg 時 (依  $\text{mg}/\text{m}^2$  計算, 是人類最高劑量的 0.6 及 1.8 倍的劑量), 使 Sprague-Dawley 雄大鼠的交配與生育力減低。藥物相關作用包括交配間期變長與受孕成功所需交配次數增加。在 150 mg/kg 的劑量時, 即使在 2 週停止治療期之後仍可觀察到這些效應。對雄大鼠沒有損害交配與生育力效應的劑量是 25 mg/kg, 依  $\text{mg}/\text{m}^2$  計算, 是人類最高劑量的 0.3 倍。Quetiapine 在 50 mg/kg 時 (依  $\text{mg}/\text{m}^2$  計算, 是人類最高劑量的 0.6 倍的劑量), 對 Sprague-Dawley 雌大鼠的交配與生育力有不良影響。藥物相關作用包括交配與導致懷孕的交配減少, 以及交配間期變長。在 10 及 50 mg/kg 的劑量時 (依  $\text{mg}/\text{m}^2$  計算, 是人類最高劑量的 0.1 及 0.6 倍), 觀察到不規則動情週期增多。對雌大鼠的無效應劑量是 1 mg/kg, 依  $\text{mg}/\text{m}^2$  計算, 是人類最高劑量的 0.01 倍。

### 動物毒理學及/或藥理學

在幾個為期 4 週或更久的大鼠毒性研究與一個小鼠 2 年致癌性研究中, quetiapine 在甲狀腺引起與劑量相關的色素沈著。劑量為大鼠 10-250 mg/kg, 小鼠 75-750 mg/kg; 依  $\text{mg}/\text{m}^2$  計算, 這些劑量分別是人類最高建議劑量的 0.1-3.0 倍與 0.1-4.5 倍。色素沈著在大鼠是不可逆的。色素的成分無法確定, 但被發現與 quetiapine 共同留在甲狀腺濾泡表皮細胞內。功能上的影響與此種發現對人類風險的關連不明。

狗每天服用 quetiapine 100 mg/kg (依  $\text{mg}/\text{m}^2$  計算, 是人類最高建議劑量的 4 倍的劑量) 6-12 個月後, 在水晶體外皮質的後縫接點出現局部性三角白內障; 但是服用 1 個月沒有此種現象。這種現象可能是因為膽固醇的生合成被 quetiapine 抑制所致。在狗與猴子的多劑量研究中, quetiapine 使血漿膽固醇濃度產生劑量相關性降低; 但在個別的狗之中, 血漿膽固醇與白內障之間並沒有關連。血漿內有 delta 8 膽醇 (cholestanol) 與在這些動物體內抑制膽固醇生合成的晚期一致。在一項 quetiapine 治療雌狗的特殊研究觀察到水晶體外皮質的膽固醇含量減少 25%。未在別種動物身上看到藥物相關性白內障; 然而, 為期一年的猴子研究發現, 在 225 mg/kg 的劑量時 (依  $\text{mg}/\text{m}^2$  計算, 是人類最高建議劑量的 5.5 倍), 2/7 隻雌猴水晶體前表面有條紋的外觀。

## **11. 藥物動力學特性** [依文獻記載]

### 藥動學

投予多次每日總劑量(分次給藥)高達 800 mg 的 quetiapine 之後，quetiapine 與其主要活性代謝產物 norquetiapine 在血漿濃度與每日總劑量成比例。可以預期多次給藥會使藥物蓄積在體內。Norquetiapine 在穩定狀態的平均 C<sub>max</sub> 和 AUC 大約分別是 quetiapine 的 21-27%和 46-56%。Quetiapine 主要經由肝臟代謝排除。在臨床劑量範圍內，quetiapine 的平均終期半衰期約 7 小時，norquetiapine 約 9-12 小時。穩定狀態濃度預計在給藥後二天內達到。Quetiapine XR 不太可能干擾其他經細胞色素 P450 代謝藥物的代謝。

#### 吸收

Quetiapine fumarate 約在給藥後 6 小時達到最高血漿濃度。在穩定狀態下，Quetiapine XR 每天一次的生體可用率相當於分次投予(每天二次)每日總劑量相等的 Quetiapine。高脂食物(約 800-1000 大卡)會使 Quetiapine XR 50 mg 與 300 mg 錠的 C<sub>max</sub> 增加 44-52%，AUC 增加 20-22%，這些增加有統計意義。相形之下，清淡飲食(約 300 大卡)對 quetiapine 的 C<sub>max</sub> 與 AUC 沒有顯著的影響。因此建議 Quetiapine XR 空腹服用或與清淡飲食併服[參閱 3. 【用法及用量】]。

#### 分佈

Quetiapine 廣泛分佈於體內，擬似分佈體積為 10±4 L/kg。治療濃度時約有 83%與血漿蛋白質結合。在體外試驗，quetiapine 不會影響 warfarin 或 diazepam 與人類血清白蛋白的結合，且 warfarin 和 diazepam 也不會改變 quetiapine 的蛋白質結合。

#### 代謝與排除

投予 <sup>14</sup>C-quetiapine 單一口服劑量後，小於 1%的投予劑量以原型藥物排出，表明 quetiapine 被廣泛代謝。約有 73%和 20%的劑量分別在尿和糞便中回復。在尿中排出的游離 quetiapine 及其主要活性代謝產物的分率低於 5%平均劑量。

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，以及氧化成原藥的酸性代謝產物，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 同功酶參與了 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[參閱 3 【用法及用量】：特殊族群用法用量]。

#### 性別

性別對 quetiapine 的藥動學沒有影響。

#### 種族

種族對 quetiapine 的藥動學沒有影響。

#### 吸煙

吸煙對 quetiapine 的口服廓清率沒有影響。

#### 腎功能不全

腎功能嚴重受損的病人(CL<sub>cr</sub>=10-30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>，n=8) quetiapine 的平均口服廓清率比正常人(CL<sub>cr</sub>>80 mL/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之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

肝臟受損的病人(n=8) quetiapine 的平均口服廓清率比正常人低 30%，其中 2 人的 AUC 和 C<sub>max</sub> 比通常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[參閱 3.【用法及用量】：特殊族群用法用量]。

### 藥物與藥物交互作用

體外酵素抑制資料提示 quetiapine 及其 9 種代謝產物對人類細胞色素 P450 1A2、2C9、2C19、2D6 及 3A4 介導的活體代謝作用具輕微抑制作用。

表現型細胞色素 P450 3A4 誘導劑 phenytoin 會增加 quetiapine 的口服廓清率，而表現型細胞色素 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[參閱 7.【交互作用】：其他藥物對 quetiapine 的影響與 3.【用法及用量】：特殊族群用法用量]。

非特異性酵素抑制劑 cimetidine 不會抑制 quetiapine 的口服廓清率。

Quetiapine 每天 750 mg 的劑量不會影響 antipyrine、鋰鹽或 lorazepam 單一劑量的藥動學[參閱 7.【交互作用】：Quetiapine 對其他藥物的影響]。

## 12. 臨床試驗資料 [依文獻記載]

### 臨床研究 [依文獻記載]

#### 思覺失調症

Quetiapine XR 對思覺失調症的療效在一項收納符合精神疾病診斷與統計手冊第四版(簡稱為 DSM-IV) 思覺失調症診斷標準的住院與門診思覺失調症病人(n=573)的短期六週固定劑量安慰劑對照試驗得到證實。Quetiapine XR(每天一次)的劑量第一天是 300 mg，第二天增至 400 mg 或 600 mg，或在第 3 天增至 800 mg。主要療效指標是從基線到治療結束時(第 42 天)正向與負向症狀量表(PANSS)的總分變化。在第 42 天的 PANSS 總分方面，Quetiapine XR 400 mg、600 mg、800 mg 每天一次優於安慰劑。在一項時間較長的臨床試驗中，符合精神疾病診斷與統計手冊第四版(簡稱為 DSM-IV)思覺失調症診斷標準，並且在 16 週開放性治療期經 Quetiapine XR 彈性劑量(每天 400-800 mg)治療後臨床狀況穩定的成人門診病人(n=171)，隨機接受安慰劑或繼續服用他們當時的 Quetiapine XR (每天 400-800 mg)，以觀察在此雙盲繼續(維持)治療期間是否復發。在開放期病情穩定的定義是於接受穩定劑量的 Quetiapine XR 時，CGI-S $\leq$ 4 以及 PANSS 總分在開放期從始至終都 $\leq$ 60 分(PANSS 總分增加 $\geq$ 10 分)。在雙盲期復發的定義是 PANSS 總分增加 $\geq$ 30 分、或 CGI 改善分數 $\geq$ 6 分、或因思覺失調症惡化住院、或需要其他抗精神病藥物。接受 Quetiapine XR 的病人開始復發的時間在統計上明顯晚於接受安慰劑的病人。

#### 雙極性疾患之鬱症發作

Quetiapine XR 對符合 DSM-IV 雙極性疾患診斷標準的病人急性治療雙極性疾患之鬱症發作的療效已在一項 8 週隨機、雙盲、安慰劑對照試驗(N=280 名門診病人)得到證實。這個研究收納罹患第一型或第二型雙極性疾患，以及有或無快速循環週期的病人。被隨機分至 Quetiapine XR 組的病人接受的劑量是第一天 50 mg，第二天 100 mg，第三天 200 mg，第四天以後 300 mg。

用來評量憂鬱症狀的主要評量工具是 Montgomery-Asberg 憂鬱量表(MADRS)，其為包含 10 個項目的臨床醫師評量表，總分從 0 分(無抑鬱特徵)至 60 分(最高分)。主要療效指標是從基線至第 8 週的 MADRS 分數變化。

Quetiapine XR 在第 8 週減少 MADRS 總分的效果勝過安慰劑。

Quetiapine 對雙極性疾患之鬱症發作的療效已在兩個相同的 8 週隨機、雙盲、安慰劑對照試驗(N=1045)得到證實。這些研究收納罹患第一型或第二型雙極性疾患，以及有或無快速循環週期的病人。被隨機分至 Quetiapine 的病人接受每天 300 mg 或 600 mg 的固定劑量。

在這兩項研究中，用來評量憂鬱症狀的主要評量工具是 MADRS；主要療效指標都是從基線至第 8 週的 MADRS 分數變化。在這兩項研究中，Quetiapine 在第 8 週減少 MADRS 總分的效果都勝過安慰劑。在這兩項研究中，600 mg 的劑量並未顯示出額外的效益。用享受與滿意品質問卷(Q-LES-Q，簡表)衡量整體生活品質及與各種功能有關的滿意度，300 mg 劑量組都有優於安慰劑的統計上顯著改善。

#### 雙極性疾患之躁症

Quetiapine XR 對雙極性疾患之躁症發作的療效已在一項 3 週隨機、雙盲、安慰劑對照試驗(N=316)得



到證實，該研究收納符合 DSM-IV 第一型雙極性疾患診斷標準，有躁狂或混合發作，以及有或無精神病特色的病人。病人在隨機分配時至少住院 4 天；被隨機分至 Quetiapine XR 組的病人接受的劑量是第一天 300 mg，第二天 600 mg，此後劑量可在每天 400 mg 與 800 mg 之間調整。

用來評量躁狂症狀的主要評量工具是楊氏躁症量表(YMRS)，其為包含 11 個項目的臨床醫師評量表，傳統上用於評估躁狂症狀的程度，總分從 0 分(無躁狂特徵)至 60 分(最高分)。Quetiapine XR 在第 3 週減少 YMRS 總分的效果勝過安慰劑。

Quetiapine 對雙極性疾患之急性躁症發作的療效已在三個針對符合 DSM-IV 第一型雙極性疾患診斷標準，且有躁狂發作的病人的安慰劑對照試驗得到證實，這些研究收納有或無精神病特色的病人，排除有快速循環週期及混合型發作的病人。其中有兩項是單一治療(12 週)，一項是鋰鹽或 divalproex 的輔助治療(3 週)。這些臨床試驗的關鍵結果，就單一治療而言，是第 3 週與第 12 週的 YMRS 總分，就輔助治療而言，是第 3 週的 YMRS 總分。輔助治療的定義是與鋰鹽或 divalproex 同時開始或隨後投予 Quetiapine。

## 試驗結果如下 [依文獻記載]

### 單一治療

在兩項比較 Quetiapine 和安慰劑的 12 週試驗中(n=300, n=299)，Quetiapine 在第 3 週和第 12 週減少 YMRS 總分的效果勝過安慰劑。在這些臨床試驗中，大多數病人服用的 Quetiapine 劑量介於每天 400 至 800 mg 的範圍內。

### 輔助治療

在一項 3 週安慰劑對照試驗中，170 名有急性雙極性疾患之躁症的病人(YMRS $\geq$ 20 分)隨機接受 Quetiapine 或安慰劑作為鋰鹽或 divalproex 的輔助治療。當附加於鋰鹽或 divalproex 時，Quetiapine 減少 YMRS 總分的效果勝過安慰劑。在這個試驗中，大多數病人服用的 Quetiapine 劑量介於每天 400 至 800 mg 的範圍內。

### 重鬱症之重鬱症發作

兩項短期(6 週)研究招收對至少一種抗鬱劑反應不足的病人。使用 Quetiapine XR 每天 150 mg 和每天 300 mg 作為當時使用之抗鬱劑的附加治療(amitriptyline、bupropion、citalopram、duloxetine、escitalopram、fluoxetine、paroxetine、sertraline 或 venlafaxine)，其減輕抑鬱症狀的效果(以減少 MADRS 總分衡量)勝過單用抗鬱劑治療(相較於安慰劑之最小平方平均值變化為 1.90-3.05 分)。尚未評估作為附加療法對於重鬱症病人的長期療效和安全性，但在成年病人評估過作為單一藥物治療的長期療效和安全性(見下文)。

下面的研究係以 Quetiapine XR 作為單一藥物治療，但 Quetiapine XR 只能當作附加療法使用：

四項針對重鬱症病人的短期(最多 8 週)單一藥物治療研究中有三項研究顯示，Quetiapine XR 每天 50 mg、150 mg 和 300 mg 減輕抑鬱症狀的療效優於安慰劑(以減少 Montgomery-Asberg 憂鬱量表(MADRS)總分衡量)(相較於安慰劑之最小平方平均值變化為 1.61-4.11 分)。

在單一藥物治療預防復發的研究中，接受開放性 Quetiapine XR 治療而病情穩定至少 12 週的鬱症發作病人，隨機接受 Quetiapine XR 或安慰劑每天一次治療長達 52 週。在隨機分組階段，Quetiapine XR 的平均劑量是每天 177 mg。Quetiapine XR 組鬱症復發的發生率是 14.2%，安慰劑組是 34.4%。

在一項針對患有重鬱症的非失智老年病人(66 至 89 歲)進行的短期(9 週)研究中，彈性投予 Quetiapine XR 50 mg 至 300 mg，其減輕抑鬱症狀的療效(以減少 MADRS 總分衡量)優於安慰劑(相較於安慰劑之最小平方平均值變化為-7.54 分)。在這項研究中，隨機分配至 Quetiapine XR 組的病人第 1-3 天每天服用 50 mg，第 4 天劑量可增至每天 100 mg，第 8 天增至每天 150 mg，根據臨床反應和耐受性，劑量最高可達每天 300 mg。Quetiapine XR 的平均劑量為每天 160 mg。除了錐體外徑症狀的發生率以外(參閱 8.【副作用/不良反應】和下文)，老年病人對 Quetiapine XR 每天一次的耐受性與成人(18-65 歲)相當。隨機分組的病人有 19%超過 75 歲。

在重鬱症和雙極性疾患之鬱症的短期安慰劑對照臨床試驗中，與接受安慰劑治療的病人相比，錐體外徑症狀在接受 quetiapine 治療的病人中的發生率較高。在重鬱症的短期，安慰劑對照單一療法臨床試驗中，錐體外徑症狀的總和發生率，在 Quetiapine XR 組是 5.4%，安慰劑組是 3.2%。在一項對罹患重

鬱症的老年病人進行的短期，安慰劑對照單一療法臨床試驗中，錐體外徑症狀的總和發生率，在 Quetiapine XR 組是 9.0%，安慰劑組是 2.3%。在雙極性疾患之鬱症和重鬱症二者，個別不良事件的發生率一般都低，在任何一個治療組的發生率都不超過 4%。

## 13. 包裝及儲存

### 13.1 包裝

2-1000 錠鋁箔盒裝、塑膠瓶裝。

### 13.2 效期

如外包裝所示。

### 13.3 儲存條件

於 30°C (77°F) 以下於原包裝中儲存。

## 14. 修改日期

2022 年 1 月。

製造廠：五洲製藥股份有限公司

製造廠地址：桃園市新屋區赤欄里 17 之 1 號

藥商：法德生技藥品股份有限公司

地址：新北市中和區連城路 236 號 5 樓之 1

電話：(02)2223-1552