



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)。

自杀想法和自杀行为

在儿童、青少年和年轻成人中进行的短期研究中,抗抑郁药可增加自杀想法和自杀行为的风险。这些研究未表明24岁以上使用抗抑郁药的患者其自杀想法和自杀行为风险增加。在65岁及以上患者中,抗抑郁药的使用降低了自杀想法和自杀行为的风险[参见警告和注意事项]。

对于开始接受抗抑郁治疗的任何年龄患者,应针对自杀想法和自杀行为的出现和恶化给予密切监测。应告知家属和护理人员,需要密切观察患者,并与医师沟通和交流[参见警告和注意事项]。

【药品名称】

通用名称:富马酸喹硫平缓释片

英文名称:Quetiapine Fumarate Extended-release Tablets

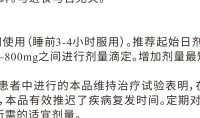
汉语拼音:Fumasuan Kuiliuping Huanshipian

【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]二苯基(b,f)(1,4)硫氮杂卓富马酸盐(2:1)

化学结构式:



分子式:(C₂₁H₂₅N₃O₅S)₂·C₄H₄O₄

分子量:883.10

辅料:羟丙甲纤维素、乳糖、枸橼酸钠、微晶纤维素、硬脂酸镁、薄膜包衣预混剂(胃溶型)。

【性状】

本品为淡黄色胶囊状双凸的薄膜衣片,除去包衣后显白色或类白色。

【适应症】

本品用于治疗精神分裂症和双相情感障碍的抑郁发作。

【规格】

300mg(按C₂₁H₂₅N₃O₅S计)

【用法用量】

药品应整片吞服,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。

治疗双相情感障碍的抑郁发作

本品每晚一次,在第4天达到治疗剂量300mg/天。推荐的加量方式为:第1天50mg,第2天100mg,第3天200mg,第4天300mg。

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。

常见 (≥0.01% - <0.1%)	呼吸系统、胸和纵膈疾病	意识混乱状态
	肾脏及泌尿系统疾病	鼻炎
	全身性疾病和给药部位各种反应	尿滞留
		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 ^a
		粒细胞缺乏症 ^a
	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
		溢乳
十分罕见(<0.01%)	胃肠系统疾病	肠梗阻
	免疫系统疾病	过敏反应 ^a
	肌肉骨骼及结缔组织疾病	横纹肌溶解
	全身性疾病和给药部位各种反应	新生儿/撤药症状 ^a
	肝胆疾病	严重肝脏反应(包括肝炎、肝坏死、肝衰竭)
	胃肠系统疾病	胃石 ^a
	皮肤及皮下组织类疾病	药物反应伴嗜酸性粒细胞增多和全身症状(DRESS)
		史蒂文-约翰逊综合征(SJS)
		中毒性表皮坏死松解症(TEN)
		急性全身性皮疹性包皮炎(AGEP)
未知		皮肤血管炎

见警告。

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。

基于体重比基线增高≥7%。主要出现在成人治疗的前几周内。

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。

与具有α1-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。

包括的过敏反应基于上市后报告。

在应用基线中性粒细胞计数≥1.5X10⁹/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<1.5X10⁹/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-<1.0X10⁹/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<1.0X10⁹/L的患者进行停药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≥1.5X10⁹/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<0.5X10⁹/L的发生率分别为0.21%和0%。

至少一次测定的空腹血糖≥7.0mmol/L或非空腹血糖≥11.1mmol/L。

仅在双相抑郁症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。

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(如失眠症、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。

至少一次测定的甘油三酯浓度≥2.258mmol/L(≥18岁的患者)或≥1.6936mmol/L(<18岁的患者)。

至少一次测定的胆固醇浓度≥6.2064mmol/L(≥18岁的患者)或≥5.1719mmol/L(<18岁的患者)。

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。

至少一次测定的血小板计数≤100 x 10⁹/L。

在任何时间时的催乳素浓度(≥18岁的患者):>20μg/L(男性);>30μg/L(女性)

见下文正文。

可能引起跌倒。

在任何时间时的HDL胆固醇:<1.0344mmol/L(男性);<501.292mmol/L(女性)。

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≤13 g/dL(男性);≤12g/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≤13g/dL(男性);≤12g/dL(女性),而安慰剂组为6.2%患者。

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。

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 x LLN(pmol/L),TSH改变定义为>5mIU/L。

根据老年患者(≥65岁)呕吐增加率。

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,嗜酸性粒细胞计数变化定义为任意时间≥1x10⁹/L。

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≤3x10⁹/L。

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。

基于所有喹硫平的安慰剂对照试验过程中患者严重中性粒细胞缺乏症(<0.5x10⁹/L)和感染的发生频率。

见孕妇和哺乳期用药。

仅在药物过量中见到,详见药物过量

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

^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3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α1-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≥1.5X10⁹/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<1.5X10⁹/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的死亡率为1.4%。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的死亡率为0.5%~1.0X10⁹/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<1.0X10⁹/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≥1.5X10⁹/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<0.5X10⁹/L的发生率分别为0.21%和0%。

^h 至少一次测定的空腹血糖≥7.0mmol/L或非空腹血糖≥11.1mmol/L。

ⁱ 仅在双相抑郁症临床试验中应用喹硫平对比安慰剂治疗时的吞咽困难发生率升高。

^j 在两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(如失眠症、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≥2.258mmol/L(≥18岁的患者)或≥1.6936mmol/L(<18岁的患者)。

^l 至少一次测定的胆固醇浓度≥6.2064mmol/L(≥18岁的患者)或≥5.1719mmol/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≤100×10⁹/L。

^o 在任何时间测定的催乳素浓度(≥18岁的患者):>20μg/L(男性);>30μg/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:<1.0344mmol/L(男性);<501.292mmol/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≤13g/dL(男性),≤12g/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≤13g/dL(男性),≤12g/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、直立性低血压和/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×LLN(pmol/L),TSH改变定义为>5mIU/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,嗜酸性粒细胞计数变化定义为任意时间≥1×10⁹/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≤3×10⁹/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中发生心动过速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(<0.5×10⁹/L)和感染的发生频率。

^{aa} 见孕妇和哺乳期用药。

^{ab} 仅在药物过量中见到,详见药物过量

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%。抑郁症患者对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%。老年抑郁症患者对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,喹硫平和安慰剂之间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变化发生率分别为12.1%,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。甲状腺结合球蛋白(TBG)经过检测的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,用于双相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,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,治疗双相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。

【注意事项】

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很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到的相同。

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岁以下较年轻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(<0.5×10⁹/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能解释的原因,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,并进行适当临床处理。

中性粒细胞计数直至1.0X10⁹/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1.5X10⁹/L(参见不良反应)。

一般注意事项

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有发生体重、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α1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是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。在双相抑郁症、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

1. 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，尤其是患有QT间期延长风险的患者，比如老年人，先天性QT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，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大量降低。如果同时使用肝酶诱导剂，则应根据临床反应需要考虑使用较高剂量喹硫平。

在与强CYP3A4抑制剂(细胞色素3A4氧化酶，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。

22. 跌倒

非典型抗精神病药物(包括本品)，可能会引起嗜睡、体位性低血压、运动和感觉不稳定性(可能会导致跌倒，进而导致骨折和其他损伤)。对于患者伴随的疾病、症状、或服用的药物可能会令上述作用恶化，在开始进行抗精神病药物治疗时以及长期接受抗精神病药物治疗后应定期完成跌倒风险评估。

23. 抗胆碱能(抗毒蕈碱)作用

Norquetiapine，喹硫平活性代谢产物，对多个毒蕈碱受体亚型有中度到强度的亲和力。这将增加本品在治疗剂量使用时、与其他具有抗胆碱能作用的药物合用时、或过量服用时的抗胆碱能相关的不良反应。当本品与抗胆碱能(抗毒蕈碱)类药物同时服用时应特别注意。[见【药物过量】和【药理毒理】]。

本品用于目前已诊断或具有病史的尿潴留、临床上严重的前列腺肥大、或便秘、或眼内压升高的患者时应特别注意。

【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肯定(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率(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，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。与抗抑郁药丙咪唑(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(Cmax)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。但假如与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，早有喹硫平单独过量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。

在上市后经验中，富马酸喹硫平缓释片过量使用可能导致胃石形成，建议进行适当的诊断成像，以进一步指导患者管理。胃石呈胶状粘糊物，因此常规洗胃可能对清除胃石无效，已成功实施内镜下药物性胃石清除。

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、镇静，心动过速、低血压和抗胆碱能毒性(包括昏迷和谵妄)。

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。

【临床药理】

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-脱烷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。喹硫平的药代动力学无性别差别。

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(Tmax)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Cmax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Cmax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300mg(n=13)、600mg(n=13)及800mg(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(Css,max)和稳态药-时曲线下面积(AUCss)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-脱烷基喹硫平的几何均值终末半衰期分别为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10-30ml/min/1.73m²,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/1.73m²,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的相关物质的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-脱烷基喹硫平主要通过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倍时才能观察到。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50mg和300mg片的Cmax和AUC值分别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。

【临床试验】

1 临床疗效

精神分裂症

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400mg/天、600mg/天和800mg/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。600mg和800mg剂量的效应值大于400mg剂量的效应值。

6周阳性对照试验中，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400mg-800mg剂量的患者中，患者换用等效剂量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%，平均预防率为66.9mg。

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%，及血管性事件发生率：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%，或临床疗效总评量表(CGI)改善评分≥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。

双相情感障碍的抑郁发作

一项包括双相型、双相II型患者和患有以及未患有快速循环双相情感障碍的患者临床试验显示，本品剂量为300mg/天可有效治疗双相抑郁症患者，本品在降低MADRS总得分方面优于安慰剂。本品在第8天(第1周)的抑郁抑作用显著，并维持至试验结束(第8周)。

在中国患者中也进行了一项同样的试验用以评价本品治疗双相型和双相II型抑郁患者的疗效和安全性的研究。符合DSM-IV-TR中双相I型和双相II型抑郁的患者被随机分配到实验组(300mg/天)和安慰剂组，整个研究持续8周，初始4天是剂量滴定期。主要研究终点是自基线至研究结束的MADRS总分变化。296例患者被平均分配至两个治疗组，在所有随机化的患者中I型和II型患者的比例为1:1。试验药物组的自基线至研究结束的MADRS总分改善显著大于安慰剂组(18.48vs.15.27;治疗差异为3.22，p=0.004)。研究中出现任何AE的患者比例在喹硫平XR组(65.3%)的比例要高于安慰剂组(49.0%)。5个最常见的AEs为嗜睡(24.5%vs.7.5%)、头晕(19.7%vs.10.9%)、口干(14.3%vs.4.8%)、便秘(11.6% vs. 2.7%)和疲乏(8.8%vs.1.4%)。本品的不良反应与既往研究相似。研究表明，喹硫平XR每天一次夜间服用治疗中国双相I型和双相II型抑郁的患者优于安慰剂组，且总体安全可耐受。

两项包括双相型、双相II型患者和患有以及未患有快速循环双相情感障碍的患者临床试验显示，富马酸喹硫平缓释片剂量为300和600mg/天可有效治疗双相抑郁症患者，但是与短期治疗采用的600mg剂量相比，无额外的获益。

两项研究中，富马酸喹硫平缓释片在降低MADRS总得分方面优于安慰剂。富马酸喹硫平缓释片在第8天(第1周)的抗抑郁作用显著，并维持至试验结束(第8周)。上床睡觉时服用富马酸喹硫平缓释片300或600mg治疗可降低双相抑郁患者的抑郁症状和焦虑症状。不论富马酸喹硫平缓释片哪种剂量治疗引发的躁狂发作均比安慰剂组更少。对于300mg给药组，与安慰剂组相比，观察到减少自杀想法的统计学显著改善(根据MADRS 10项和整体生活质量的测定结果)以及相关功能区域的满意状况(根据Q-LES-Q(SF)的测定结果)。

两项富马酸喹硫平缓释片治疗双相抑郁症成人患者临床试验中，已经确定其维持抗抑郁疗效的作用。这些试验包括一项为期8周安慰剂对照急性期试验，继之为一项安慰剂对照持续期试验(至少26周但可持续至52周)。急性期治疗结束时，要求患者的病情稳定，从而可以随机化至持续期试验。在这两项试验中，富马酸喹硫平缓释片在延长任意情绪事件的时间方面优于安慰剂(抑郁、混合或躁狂)。根据汇总的试验结果，风险降低49%。与安慰剂相比，300mg剂量富马酸喹硫平缓释片在情绪事件方面风险降低41%，600mg剂量风险降低55%。

用于预防双相情感障碍维持治疗时复发

在一项纳入符合DSM-IV标准型双相情感障碍1226名患者的安慰剂对照试验中，已确定富马酸喹硫平缓释片单药治疗预防复发性疗效。本试验包括最近情绪出现躁狂、混合、或抑郁、伴有或伴有精神病性特征偶发作的患者。在开放性试验期间，要求患者用富马酸喹硫平缓释片300mg/天治疗至少546mg/天)继续治疗或接受安慰剂治疗长达104周。富马酸喹硫平缓释片在延长任何情绪事件(躁狂、混合型、或抑郁)复发时间(即主要终点)方面优于安慰剂。情绪、躁狂、和抑郁事件的风险降低分别为74%、73%和75%。

在两项纳入符合DSM-IV标准I型双相情感障碍1326名患者的安慰剂对照试验中，已确定富马酸喹硫平缓释片联合治疗预防复发性疗效。这些试验包括最近情绪出现躁狂、混合、或抑郁、伴有或伴有精神病性特征偶发作的患者。在开放性试验期间，要求患者用富马酸喹硫平缓释片联合情绪稳定剂(锂或丙戊酸盐)治疗至少稳定12周，才能进行随机化。在随机化试验期间，患者可接受富马酸喹硫平缓释片(400至800mg/天；平均剂量507mg/天)和情绪稳定剂继续治疗或接受安慰剂联合情绪稳定剂治疗长达104周。富马酸喹硫平缓释片在延长任何情绪事件(躁狂、混合型、或抑郁)复发时间(即主要终点)方面优于安慰剂。情绪、躁狂、和抑郁事件的风险降低分别为70%、67%、和74%。

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个年龄阶段人群的喹硫平对照临床试验中，喹硫平治疗组(76/9327)和安慰剂组(37/4845)出现自杀相关事件的发生率均为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生率：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】

药理作用

富马酸喹硫平是一种非典型抗精神病药物。富马酸喹硫平作用机制尚不明确，可能是通过拮抗多巴胺D2受体和5-羟色胺2型(5-HT2)受体来发挥抗精神分裂症作用和双相情感障碍的稳定作用。

对具有相似亲和力的其它受体的拮抗作用可解释富马酸喹硫平的一些其他作用，如对组胺H1受体的拮抗作用可导致嗜睡，对肾上腺素 α 1受体的拮抗作用可导致直立性低血压。富马酸喹硫平是脑中多种神经递质受体的拮抗剂：5-羟色胺5-HT1A、5-HT2受体(IC50分别为717nM、148nM)，多巴胺D1、D2受体(IC50分别为1268nM、329nM)，组胺H1受体(IC50为30nM)，肾上腺素 α 1、 α 2受体(IC50分别为94nM、271nM)。富马酸喹硫平对胆碱能M受体和苯二氮卓类受体无亲和力(IC50>5000nM)。

毒理研究

遗传毒性

喹硫平进行了 Ames 试验、体外哺乳动物细胞(CHO细胞)基因突变试验、体外人淋巴细胞染色体畸变试验、大鼠体内骨髓微核试验[最高剂量为500mg/kg，按mg/m²计算，相当于人最大推荐剂量(MRHD)800mg/天的6倍]，证据权重分析认为在试验中喹硫平未显示致突变或致染色体断裂作用。

生殖毒性

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

妊娠大鼠和兔子器官发生期给予喹硫平，剂量分别为25、50、200mg/kg和25、50、100mg/kg(按mg/m²计算，高剂量均相当于MRHD的2.4倍)时未见致畸作用，但是出现胚胎-胎仔死亡、胎头鼠和免剂量分别约相当于MRHD的0.6倍和2.4倍时时有见致畸，免剂量相当于MRHD的2.4倍时胎仔腕骨/胫骨弯曲(经较软组织异常)发生率增加。此外，大鼠和免胎仔体重减轻。大鼠在剂量相当于MRHD的2.4倍和兔在剂量相当于MRHD的0.6~2.4倍(所有剂量组)时出现母体毒性(表现为体重降低和/或死亡)。

在围产期毒性试验中，大鼠经口给予喹硫平1、10、20mg/kg(按mg/m²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150mg/kg(相当于MRHD的1.8倍)时，胎仔和幼鼠死亡率增加，幼鼠平均体重降低。

致癌性

C57BL小鼠和Wistar大鼠分别连续2年经口给予喹硫平20、75、250、750 mg/kg(按食法)和25、75、250mg/kg(灌胃给药)(按mg/m²计算，分别相当于MRHD的0.1、0.5、1.5、4.5倍和0.3、0.9、3倍)。雄性小鼠在250和750mg/kg剂量时以及雌性大鼠在250mg/kg剂量时，甲状腺滤泡性腺瘤发生率明显升高。雌性大鼠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试验和大鼠1年毒性试验中观察到与该机制相一致的TSH、甲状腺素和甲状腺素的改变，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类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。大鼠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中位数，分别最高可高达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，并认为是催乳素介导。这种大鼠中由催乳素介导的乳腺肿瘤发生率升高与人类风险之间的相关性尚不清楚。

其他

在4周或更长时间的大鼠毒性试验和小鼠2年致癌性试验中，喹硫平引起剂量相关性的甲状腺色素沉着增加，大鼠剂量为10~250mg/kg，小鼠剂量为75~750mg/kg，按mg/m²计算，这些剂量分别相当于MRHD的0.1~3倍和0.1~4.5倍。在大鼠中的色素沉着可逆。该色素沉着尚未定性，但发现其与喹硫平共同存在于甲状腺滤泡上皮细胞中，这一发现的功能性影响及人类风险的相关性尚不清楚。

在给予喹硫平6个月或12个月(而非1个月)的大鼠中，在剂量为100mg/kg(按mg/m²计算相当于MRHD的4倍)时，在晶状体外皮质的后缘连接处出现局灶性三角形白内障，该结果可能是由于喹硫平抑制胆固醇合成的生物合成。在犬和猴重复给药毒性试验中，喹硫平引起血清胆红素水平升高，但在犬个体上血浆胆固醇水平并未与药物相关的白内障；然而，在一项猴1年试验中，在剂量为225mg/kg(按mg/m²计算相当于MRHD的5.5倍)时，7只雌性猴中的2只检测到晶状体前表面出现条纹状外观。

【贮藏】

30℃以下密封保存。

【包装】

聚聚乙烯固体药用硬片和药用铝箔。10片/板，每盒2板。

【有效期】

12个月

【执行标准】

YBH32682025

【批准文号】

国药准字H20258270

【上市许可持有人】

企业名称：北大医药股份有限公司

注册地址：重庆市北碚区水土镇方正大道21号

【生产企业】

企业名称：北大医药股份有限公司

生产地址：重庆市北碚区水土镇方正大道21号附2号

邮政编码：4000714

电话：4008310121

网址：www.pku-hc.com