

核准日期:2024年11月15日
修改日期:2025年06月09日
修改日期:2025年08月11日
修改日期:2026年07月25日



富马酸喹硫平缓释片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警示语

增加痴呆相关精神病老年患者的死亡率

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

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]。

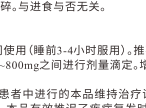
对于开始接受抗抑郁治疗的任何年龄患者,应对自杀想法和自杀行为的表现和恶化给予密切监测。应告知家属和护理人员,需要密切观察患者,并与医师沟通和交流[参见警告和注意事项]。

【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:(C₂₁H₂₃N₃O₂S)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】

200mg(按C₂₁H₂₃N₃O₂S计)

【用法用量】

药片应整片吞服,不能掰开、咀嚼或碾碎。与进食与否无关。

成人:

治疗精神分裂症

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

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

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,每日总剂量相同。可能需要根据患者的个体情况调整剂量。

停药后重新开始治疗:

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

老年患者:

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

儿童和青少年:

本品在中国未被批准用于治疗18岁以下的患者。

肾功能损伤:

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

肝功能损伤

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

【不良反应】

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

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

频率	系统器官分类	事件
十分常见(≥10%)	胃肠系统疾病	口干
	全身性疾病和给药部位各种反应	戒断(停药)症状 ^a
	各类检查	血清甘油三酯升高 ^a
		总胆固醇升高(主要是LDL胆固醇) ^{a,b}
		HDL胆固醇下降 ^{a,c}
		体重增加 ^d
	各类神经系统疾病	血红蛋白降低 ^e
		头晕 ^{a,c,d}
		嗜睡 ^a
		锥体外系症状 ^a
常见(≥1%~<10%)	血液及淋巴系统疾病	白细胞减少症 ^{a,c}
	心脏器官疾病	心动过速 ^a
		心悸 ^a
	眼器官疾病	视物模糊
		便秘
	胃肠系统疾病	消化不良
		呕吐 ^a
	全身性疾病和给药部位各种反应	轻度无力
		外周水肿
		易激惹
		发热
偶见(≥0.1%~<1%)	各类检查	血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高 ^a
	各类神经系统疾病	γ-谷氨酰转移酶(γ-GT)升高 ^a
		中性粒细胞计数减少 ^{a,c}
		嗜酸性粒细胞增加 ^a
		血糖升高至高血糖水平 ^{a,b}
	各类检查	血清催乳素升高 ^a
		总四碘甲状腺原氨酸(T ₄)下降 ^a
		游离T ₄ 下降 ^a
		总三碘甲状腺原氨酸(T ₃)下降 ^a
		促甲状腺激素(TSH)升高 ^a
罕见(≥0.01%~<0.1%)	各类神经系统疾病	构音障碍
	代谢和营养类疾病	食欲增加
	呼吸系统、胸和纵膈疾病	呼吸困难 ^a
	血管与淋巴系统疾病	直立性低血压 ^{a,c,d}
	精神类疾病	睡眠异常和噩梦 ^a
		心动过缓 ^a
	心脏器官疾病	吞咽困难 ^a
		过敏 ^a
	胃肠系统疾病	血清天门冬氨酸氨基转移酶(AST)升高 ^a
		血小板计数下降 ^a
未知(≥0.01%~<0.1%)	各类检查	游离T ₄ 下降 ^a
	各类神经系统疾病	癫痫发作 ^a
		不安腿综合征
		迟发性运动障碍 ^a
		晕厥 ^{a,c}
	呼吸系统、胸和纵膈疾病	意识混乱状态
		鼻炎
		尿潴留
		抗精神病药恶性综合征 ^a
	全身性疾病和给药部位各种反应	体温过低
		血肌酸磷酸激酶升高 ^a
十分罕见(<0.01%)	各类检查	粒细胞缺乏症 ^a
	精神类疾病	梦游及其它相关事件
		阴茎异常勃起
	生殖系统和乳腺疾病	溢乳
		肠梗阻
	胃肠系统疾病	过敏反应 ^a
		横纹肌溶解
	肌肉骨骼及结缔组织疾病	新生儿撤药症状 ^a
		严重肝脏反应(包括肝炎、肝坏死、肝衰竭)
	全身性疾病和给药部位各种反应	胃石 ^a
未知	肝胆疾病	药物反应伴嗜酸粒细胞增多和全身症状(DRESS)
	胃肠系统疾病	史蒂文-约翰逊综合征(SJS)
		中毒性表皮坏死松解症(TEN)
	皮肤及皮下组织类疾病	急性全身发疹性脓疱性皮损(AGEP)
		皮肤血管炎
	皮肤及皮下组织类疾病	急性全身发疹性脓疱性皮损(AGEP)
		皮肤血管炎
	皮肤及皮下组织类疾病	急性全身发疹性脓疱性皮损(AGEP)
		皮肤血管炎
	皮肤及皮下组织类疾病	急性全身发疹性脓疱性皮损(AGEP)

^a 见警告。
^b 嗜睡,通常出现在治疗的前2周内,且通常在继续给予喹硫平的条件下逐渐减轻。
^c 基于体重比基线增高≥7%。主要出现在成人治疗的前几周内。
^d 给予喹硫平的一些患者出现无症状的血清转氨酶(ALT、AST)或γ-GT浓度升高(在任何时候从正常升高到正常上限三倍以上(含))。在继续治疗喹硫平治疗时,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 包括过敏反应甚至上市后报告。
^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≥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发现应用喹硫平对比安慰剂治疗时的吞咽困难发生率升高。
^j 在一项评价停药症状的急性安慰剂对照的单一治疗临床试验中,喹硫平和安慰剂治疗组突然停药后总计的停药症状发生率分别为12.1%和6.7%。在所有治疗组中,总计的单个不良反应(如失眠、恶心、头痛、腹泻、呕吐、头晕和易激惹)的发生率并不超过5.3%,且通常在停药1周后消退。
^k 至少一次测定的甘油三酯浓度≥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 x 10⁹/L。
^o 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)
^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 所有试验数据(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),≤12 g/dL(女性)。短期安慰剂对照试验中,喹硫平组8.3%患者至少有一次血红蛋白降至≤13 g/dL(男性),≤12 g/dL(女性),而安慰剂组为6.2%患者。
^t 上述报告通常出现在心动过速、头晕、直立位低血压和/或潜在的心脏/呼吸疾病的条件下。
^u 根据所有试验中任何时间从基线正常值改变至基线后具有潜在临床意义的值。总T₄、游离T₄、总T₃和游离T₃任意时间的改变定义为>0.8 x 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,嗜酸粒细胞计数变化定义为任意时间≥1x10⁹/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≤3x10⁹/L。
^y 可能发生在起始治疗或接近起始治疗时间,与低血压和/或晕厥有关。发生的频率基于所有喹硫平临床试验过程中心动过缓和相关的不良反应报道。
^z 基于所有喹硫平的临床试验过程中患者严重中性粒细胞缺乏症(<0.5x10⁹/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障碍累计发生率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障碍累计发生率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障碍累计发生率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变化发生率为喹硫平3.2%,安慰剂组2.7%。安慰剂对照短期单药治疗试验显示,具有潜在显著临床意义改变率与TSH在喹硫平治疗组的发生率均为0.0%,对于T₄和T₃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,死亡的风险增加。在这类患者完成的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2.5%。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会增加。

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

有自杀相关事件病史、或治疗开始前有明显严重自杀想法的患者应密切监测自杀念头或自杀企图风险更大,其在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,抗抑郁药组中儿童、青少年和25岁以下较年轻成人患者的自杀行为风险有所增加。该荟萃分析并不包括涉及喹硫平的患者。

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,报告的少见事件为无感染的重度中性粒细胞减少症(<0.5x10⁹/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,其中包含了致死性感染。大多数重度中性粒细胞减少症病例出现在喹硫平开始治疗的前2个月内,并且无明显的剂量反应关系。白细胞减少症/中性粒细胞减少症可能的危险因素包括,已有白细胞计数(WBC)较低和既往有药源性白细胞减少症/中性粒细胞减少症病史。

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

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

中性粒细胞计数小于1.0X10⁹/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。各种类型的药物都可能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。这一点表明,与典型的抗精神病药物相比,喹硫平在精神分裂症和双相躁狂患者中诱导出现迟发性运动障碍的可能性较小。在双相抑郁症、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疗患者。

