

東健膜衣錠 300毫克
EPINE F.C. Tablets 300mg

衛署藥製字第057231號
GMP G - 11594

【成份】

東健膜衣錠 300毫克含Quetiapine fumarate 345.39mg相當於Quetiapine 300mg

【類別】本藥須由醫師處方使用

【適應症】思覺失調症, 雙極性疾患之躁症發作

【使用劑量與用法】

東健膜衣錠每天服用兩次, 與或不與食物併服均可。

成人

思覺失調症: 治療前四天之每日劑量為第一天 50mg, 第二天 100mg, 第三天 200mg, 第四天 300mg。

第四天以後, 劑量應逐漸調整至每日300~450mg的一般有效劑量。依個別病人的臨床反應及對藥物的耐受性, 每日劑量範圍通常在 150~750mg間。

雙極性疾患之躁症發作: 作為單一療法或作為情緒穩定劑的輔助治療。治療前四天之每日劑量為第一天 100mg, 第二天 200mg, 第三天 300mg, 第四天 400mg。

劑量可依個別病人的臨床反應及對藥物的耐受性在每日200~800mg之間加以調整, 一般有效劑量在每日400~800mg的範圍之間。

老年人

東健膜衣錠如同其他的抗精神病藥物一般, 老年人服用時應該特別小心, 特別是在最初的服用階段。老年病人剛開始服用東健膜衣錠的劑量, 應為每日25mg。劑量應該每日增加 25~50 mg, 至達到有效劑量為止。但老年病人的有效劑量可能較年輕病人為低。

孩童及青少年

孩童及青少年服用東健膜衣錠的安全性及有效性尚未被評估。

腎臟及肝臟功能不全

腎臟及肝臟功能不全的病人, 經口服之Quetiapine的廓清率約減少 25%。Quetiapine廣泛地經有肝臟進行代謝, 因此已知肝功能不全的病人服用 Quetiapine時, 應該小心使用。

腎臟及肝臟功能不全的病人剛開始服用 Quetiapine的劑量, 應為每日25mg。劑量應每日增加 25~50mg, 至達到有效劑量為止。

【禁忌】

對本品任何成份會過敏的病人忌服用 東健膜衣錠。

【特別警語及注意事項】(依文獻記載)

1.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。

2.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的病患, 應考慮停藥, 有些病患停藥後仍須使用抗糖尿病藥品治療。

3.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。

4.依據隨機分派, 有對照組的臨床試驗 (Randomized controlled trial, RCT) 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患 (dementia-related psychosis) 的死亡率與安慰劑組比較, 其死亡之相對危險性較高。

一、心臟血管疾病

患有心臟血管疾病、腦血管疾病或具有血壓過低傾向的病人, 服用 Quetiapine時, 應該小心。

Quetiapine可能引發姿勢性低血壓, 特別是在最初的劑量調整期。這種現象老年病人比年輕病人常見。

在臨床試驗中 Quetiapine並未引起 QTc期間持續延長。但如同其他抗精神病藥物, 當Quetiapine與其他會延長QTc期間的藥物併用時, 應該小心, 尤其是用於老年病人。

二、癲癇

由對照的臨床試驗顯示, 服用 Quetiapine 或安慰劑的病人, 其癲癇發作之發生率並無差異, 但如同其他的抗精神病藥物, 有癲癇病史的病人在使用Quetiapine治療時, 應該小心。

三、遲發性的運動失調 (Tardive dyskinesia)

如同其他抗精神病藥物, 長時間接受 Quetiapine的治療後, 有可能導致遲發性運動失調, 如果有遲發性運動失調症狀出現, 應該考慮減少劑量或中止服用 Quetiapine。

四、抗精神病藥惡性症候群 (Neuroleptic malignant syndrome)

抗精神病藥物治療, 包括 Quetiapine(請參閱"不良反應")可能引起抗精神病藥惡性症候群, 其臨床表現包括體溫過高、精神狀態改變、肌肉僵硬、自主神經不安定及creatin phosphokinase上升。如遇上述情形, 應立即停止服用 Quetiapine, 並予以適當的醫治。

五、急性戒斷反應

突然停用高劑量抗精神病藥物之後, 曾有極少數急性戒斷症狀包括噁心、嘔吐及失眠等報告。精神病的症狀也可能復發, 曾有出現不自主運動障礙 (例如靜坐不能、肌緊張度不足、運動困難) 的報告。因此建議應逐漸停藥。

六、交互作用

請參閱"與其他藥物之交互作用及其他形式之交互作用"。Quetiapine與肝臟酵素誘導劑(例如 carbamazepine)併服，可能大大降低 Quetiapine 之全身暴露量。若 Quetiapine 要與肝臟酵素誘導劑併服時，則視其臨床反應，可能需要考慮使用較高的劑量。

與強效的CYP3A4抑制劑(例如 azole類抗黴菌藥和巨環類抗生素)併服期間，Quetiapine的血漿濃度可能會顯著高於在臨床試驗中所觀察到病人的血漿濃度(請參閱"藥物動力學")。因此併服期間應使用較低劑量之 Quetiapine。對年老與虛弱的病人，均應給予特別之考量。所有病人，均需依個人狀況，考量其危險與效益比。

【與其他藥物之交互作用及其他形式之交互作用】(依文獻記載)

由於 Quetiapine是作用在中樞神經系統，當 Quetiapine與其他會對中樞神經系統產生作用的藥物或酒精一起服用時，應該小心。

Quetiapine與鋰鹽併服，不會影響鋰鹽之藥物動力學性質。

Quetiapine fumarate與 valproate semisodium(亦稱為 divalproex sodium[USAN])併用時，valproic acid 和 Quetiapine 的藥物動力學之變化並無臨床意義。Valproate semisodium 是一種穩定的配位化合物，由 sodium valproate 及 valproic acid 以一比一的莫耳比例組成。

與抗精神病藥物 risperidone 或 haloperidol 併用時，Quetiapine 的藥物動力學性質並無明顯的改變。但 Quetiapine 與 thioridazine 併服，則會造成 Quetiapine 的廓清率增加。

Quetiapine 不會誘導涉及 antipyrine 代謝之肝臟酵素系統。然而，在一項多劑量臨床試驗中評估 Quetiapine 在 carbamazepine (一種已知的肝臟酵素誘導劑) 治療前和治療期間給予時的藥物動力學性質，其結果顯示 Quetiapine 併服 carbamazepine 會顯著地增加 Quetiapine 的廓清率。廓清率增加會使 Quetiapine 之全身暴露量(由AUC測量)，比單獨授予 Quetiapine 時，平均降低達 13%；然而有些病人所呈現之影響較大。由於此交互作用使得 Quetiapine 的血漿濃度會較低；故當病人服用時，需視其個別臨床反應來考慮是否使用較高劑量之 Quetiapine。值得注意的是 Quetiapine 所建議的每日最高劑量，治療思覺失調症是每日 750mg，治療雙極性疾患之躁症發作是每日800mg，唯有在考慮病人之風險及效益後，才可持續使用最高劑量治療。

Quetiapine 與另一個微粒體酵素誘導劑 (phenytoin) 併服時，也會引起 Quetiapine 的廓清率增加。故 Quetiapine 若與 phenytoin 或與其他肝臟酵素誘導劑 (例如 barbiturates、rifampicin) 併服時，Quetiapine 的劑量可能需要增加以維持對病人精神病症狀的控制。若停用 phenytoin、carbamazepine 或其他微粒體酵素誘導劑，而改用非酵素誘導劑時 (例如 sodium valproate)，則 Quetiapine 劑量可能須要減少。Quetiapine 經細胞色素P450代謝，其中最主要的酵素為CYP3A4。與 cimetidine 此種已知的 P450 酵素抑制劑併用時，Quetiapine 的藥物動力學不會改變。與抗鬱藥 imipramine (一種已知的CYP2D6抑制劑) 或 fluoxetine (一種已知的 CYP3A4 及 CYP2D6 抑制劑) 併服時，Quetiapine 的藥物動力學性質沒有顯著的改變。但是當 Quetiapine 與較強的CYP3A4抑制劑(例如 azole類抗黴菌藥和巨環類抗生素)併服時，則應特別小心。(請參閱"特別警語及注意事項"及"藥物動力學")

【懷孕與授乳】(依文獻記載)

有關人類懷孕期間服用 Quetiapine 的安全性及藥效，仍未確立(有關動物的生殖毒理學資料，請參閱"臨床試驗前之安全性資料"中"生殖研究"部份)。因此，只有在經評估認為治療效益大於潛在危險時，才能在懷孕期間使用 Quetiapine。

Quetiapine 分泌到人類乳汁的程度尚未知，婦女在服用 Quetiapine 期間，最好避免以母乳哺乳。

【對開車及操作機器能力的影響】(依文獻記載)

由於 Quetiapine 可能造成嗜睡，因此病人操作具危險性的機器，包括駕駛汽車在內，應特別小心。

【不良反應】(依文獻記載)

Quetiapine 最常發生的藥物不良反應為嗜睡、頭暈、口乾、輕微無力、便秘、心搏過速、姿勢性低血壓及消化不良。如同其他抗精神病藥物，Quetiapine 曾引起昏厥、抗精神病藥惡性症候群、白血球減少、嗜中性白血球減少及周邊水腫。

下表乃依照國際醫學組織委員會(CIOMS III工作小組；1995)建議的格式列出與 Quetiapine 治療有關的不良反應發生率。

頻率	系統器官分類	事件
極常見 (≥10%)	神經系統	頭暈 ^{1,6}
		嗜睡 ²
常見 (≥1%-<10%)	血液及淋巴系統	白血球減少 ³
	心臟	心搏過速 ^{1,6}
		口乾
		便秘
	胃腸	消化不良
		輕微無力
		周邊水腫
	全身及投與部位	體重增加 ⁴
	檢查	血清胺基轉移酵素 (ALT, AST) ⁵ 升高
	神經系統	昏厥 ^{1,6}
不常見 (≥0.1%-<1%)	呼吸、胸腔及縱隔	鼻炎
	血管	姿勢性低血壓 ^{1,6}
	血液及淋巴系統	嗜伊紅血球增加
		過敏
	免疫系統	

罕見 (0.01%~<0.1%)	檢查	γ -GT升高 ⁵ 非空腹血清三酸甘酯 升高 總膽固醇升高
	神經系統障礙	癲癇發作 ¹
	全身障礙及 投與部位狀況	抗精神病藥惡性症候群 ¹
	生殖系統及乳房	陰莖異常勃起
極罕見 (<0.01%)	血液及淋巴系統	嗜中性白血球減少 ³

1. 請參閱"特別警語及注意事項"。

2. 可能會發生嗜睡，通常在開始治療的最初二週，一般繼續使用 Quetiapine會消失。

3. 在 Quetiapine 之對照臨床試驗中，並沒有持續、嚴重的嗜中性白血球減少或顆粒白血球缺乏症之報告。上市後之使用經驗，白血球減少及/或嗜中性白血球減少會在停止 Quetiapine治療後回復。發生白血球減少 / 或嗜中性白血球減少之可能危險因子包括：之前白血球數目偏低、曾有藥物引起白血球減少及/或嗜中性白血球減少的病史。

4. 大多發生在治療的前幾週。

5. 有些服用 Quetiapine的病人發生血清胺基轉移酵素 (ALT, AST)或 γ -GT 無症狀升高的現象。這種升高在持續接受 Quetiapine治療後，通常會回復。

6. 如同其他具有 α 1腎上腺素阻斷作用的抗精神病藥物， Quetiapine可能誘發姿勢性低血壓，併有頭暈、心悸過速、有些病人還會發生昏厥。這些現象尤其可能發生在最初的劑量調整期。

接受 Quetiapine 治療會使甲狀腺荷爾蒙值略為下降，特別是總T₄及游離T₄，下降程度與劑量有關，在開始 Quetiapine治療的最初二至四週，總T₄及游離T₄的下降程度達到最大，長期治療時總T₄及游離T₄不會再繼續下降。在幾乎所有個案中，無論接受 Quetiapine 治療的時間有多久，停止 Quetiapine 治療後，總T₄及游離T₄都能完全恢復正常。只有在使用較高的劑量時，才會看到總T₃及逆轉T₃略為下降。TBG的濃度不變，一般不會有TSH相互增加的現象，無證據顯示 Quetiapine會引起具臨床意義的甲狀腺機能亢進。

在 Quetiapine治療期間，曾有極少數發生高血糖症及糖尿病惡化的案例報告。

如同其他抗精神病藥物， Quetiapine也可能引起體重增加，主要是在治療的前幾個星期。

如同其他的抗精神病藥物， Quetiapine可能造成QTc間期延長，但在臨床試驗中顯示，Quetiapine並未引起QTc間期持續延長 (請參閱"特別警語及注意事項")。

曾經有急性戒斷反應之報告 (請參閱"特別警語及注意事項")。

【過量服藥】(依文獻記載)

在臨床試驗中， Quetiapine服用過量的經驗有限，曾有服用 Quetiapine最多達 20g的個案，但沒有死亡報告，且病人都完全康復，沒有任何後遺症。於上市後之使用經驗，曾有極罕見單獨服用 Quetiapine過量致死或昏迷的報告。

一般而言，所報導的徵兆與症狀都是該藥物已知藥理作用的擴大，即嗜睡、鎮靜、心悸過速及血壓過低。

Quetiapine沒有特定的解藥。如果有嚴重藥物中毒出現，應該考慮有多種藥物涉入的可能，且應採取加護處置，包括維持呼吸道暢通，確保適宜的和氧作用 (oxygenation)及呼吸，對心臟血管系統做適當的監視及支持。

密切的醫療監視必須持續進行，直至病人痊癒為止。

【藥理性質】(依文獻記載)

藥物治療分組：抗精神病藥物

治療分類：N05A H

1.藥物藥效學 (依文獻記載)

作用機制：

Quetiapine是一種非典型的抗精神病藥物，能與多種神經介質受體 (receptor) 作用。在大腦中與 serotonin (5HT₂)受體的親和力，較之對 dopamine D₁及D₂受體的親和力高。Quetiapine也對histaminergic及 α 1-adrenergic受體具有高親和力，對 α 2-adrenergic 受體親和力則較低，但是對 cholinergic muscarinic或 benzodiazepine受體則無明顯的親和力。在抗精神病藥物活性測驗，例如制約逃避 (conditioned avoidance)，結果顯示 Quetiapine具有活性。

藥物藥效學作用：

在預測錐體外徑副作用(EPS)傾向可能性之動物實驗研究顯示，Quetiapine在有效的 dopamine D₂受體阻斷劑量下，只造成輕微的強直現象；Quetiapine 會選擇性的降低涉及運動功能之mesolimbic A10 dopaminergic神經元對 A9 腦黑質神經元的放電；Quetiapine在對抗精神病藥物敏感的猴子身上，也只造成極少的肌緊張不足 (dystonic)現象。

臨床療效：

根據三個與安慰劑對照之臨床試驗顯示(其中一項臨床試驗使用 Quetiapine每日劑量75~750mg)， Quetiapine與安慰劑在EPS的發生率或併用抗膽鹼藥物上，並無差異。

四項對照臨床試驗評估劑量最高達 800mg的 Quetiapine治療雙極性疾患的療效，其中兩項臨

床試驗是使用 Quetiapine單一療法，另兩項研究將 Quetiapine當作 lithium或 valproate semisodium的輔助療法。結果顯示 Quetiapine與安慰劑在EPS的發生率或併用抗膽鹼藥物上，並無差異。Quetiapine不會引起泌乳激素 (prolactin)持續增加，在一項給與多數固定劑量的臨床試驗顯示，在試驗完成時，在建議劑量範圍內之 Quetiapine與安慰劑之間，泌乳激素濃度並無差異。臨床試驗顯示，Quetiapine在治療思覺失調症的正性症狀及負性症狀上皆具功效。在一項與 chlorpromazine比較及兩項與 haloperidol 比較的臨床試驗中，Quetiapine 皆顯示具有相似的短期功效。臨床試驗顯示，Quetiapine 作為單一療法或作為輔助療法，在治療雙性躁症病患的躁症症狀上皆具功效。對 Quetiapine 有療效反應者，平均最後一週 Quetiapine 的中位數劑量約為 600 mg，大約 85%每日劑量在 400~800mg的範圍之內。

2.藥物動力學

口服 Quetiapine吸收良好，並廣泛被代謝，主要代謝物於人體沒有顯著藥理作用。Quetiapine的生體可用率，未明顯受到食物影響。Quetiapine 的排除半衰期約為 7 小時。約有83%的 Quetiapine與血漿蛋白質結合。臨床試驗顯示，Quetiapine每日服用兩次，可達到藥效，這可由正子斷層造影影術(PET)之資料顯示，Quetiapine與 5HT₂及D₂受體結合時間可維持至 12小時，得到進一步的支持。Quetiapine具線性藥物動力學性質，男女之間並無差異。老年人的 Quetiapine 平均廓清率，較之十八至六十五歲的成年人，約低 30~50%。

嚴重腎功能不全病人(creatinine廓清率低於 30ml/min/1.73m²)及肝功能不全病人(穩定酒精性肝硬化)，其 Quetiapine之平均血漿廓清率約減低 25%，但其個別廓清率的值仍在一般病人的範圍內。

Quetiapine在人體內被廣泛的代謝，在給與以放射性同位素標記的 Quetiapine後，低於5%母體化合物由尿或糞中排出，約有 73%的輻射強度從尿中排出，21%的輻射強度從糞便排出。

In vitro實驗證實，負責代謝 Quetiapine的細胞色素P450酵素中，CYP3A4是最主要酵素。在一項於健康受試者之臨床試驗，評估 Quetiapine在 ketoconazole治療前和治療期間多劑量給予藥物動力學研究顯示：併用 ketoconazole會增加 Quetiapine的平均 C_{max}及AUC各達 235 %及 522%，口服 Quetiapine之平均廓清率降低 84%。平均半衰期由 2.6小時增加到 6.8小時，不過平均 t_{max}則沒有改變。

Quetiapine及其數種代謝物對人類細胞色素 P450 1A2、2C9、2C19、2D6及 3A4具輕微抑制作用，但只有在一般有效劑量(300~450mg/day)的 10~50倍以上濃度時才會發生。根據這些 in vitro實驗之結果，Quetiapine與其他藥物併服時，不太可能會對其他經細胞色素P450代謝藥物產生明顯的臨床藥物抑制作用。

【臨床試驗前之安全性資料】(依文獻記載)

1.急性毒性研究

Quetiapine的急性毒性甚低。在小鼠及大鼠實驗，口服 Quetiapine (500mg/kg)或腹腔內給藥 (100mg/kg)後，結果產生有效抗精神病藥物之典型症狀，包括運動活性減退、脫垂 (ptosis)、糾正反射作用的喪失、口角四周出現唾液及抽搐。

2.多次劑量毒性研究

在大鼠、狗及猴子之多次劑量研究中，Quetiapine產生一般抗精神病藥物所預期之中樞神經作用(例如劑量較低時所產生的鎮靜作用，劑量較高時所產生的顫抖、抽搐或神經衰弱)。因 Quetiapine或其代謝物之 dopamine D₂受體拮抗作用所引發的高泌乳激素血症，因不同動物而呈現差異，但在大鼠表現最顯著，在十二個月的研究中，觀察到的相關作用包括乳房肥大、腦下腺增重、子宮重量減輕及雌鼠快速成長。

在小鼠、大鼠及猴子觀察到與肝臟酵素誘導作用一致之肝臟可逆性型態及功能的影響。

在大鼠及猴子，出現甲狀腺濾泡肥大及伴隨的血中甲狀腺荷爾蒙值改變。

身體多種組織的色素沉著，特別是甲狀腺，並未有任何形態及功能上的影響。

在狗身上發生暫時性心跳加速，血壓則無改變。

狗每天服用 Quetiapine劑量為 100mg/kg，六個月後出現後三角白內障；這是因水晶體的膽固醇生成合成被抑制所致。

獼猴及鼠類每天使用劑量達到225mg/kg也沒有出現白內障的現象。臨床試驗中也沒有發現任何與藥物有關的角膜渾濁。

在任何的毒性研究中，並無嗜中性白血球減少或顆粒性白血球缺乏症的證據出現。

3.致癌性研究

在大鼠的研究中 (每天劑量 0、20、75及 250mg/kg)雌鼠在服用上述各種劑量時，由於長期高泌乳激素血症，發生乳腺癌的機率上升。

在雄鼠 (每天劑量為 250mg/kg)及小鼠 (每天劑量為 250及 750mg/kg)，甲狀腺濾泡良性腺瘤發生率有所增加，與已知在齧齒類動物的肝臟甲狀腺素的廓清率增加機轉具一致性。

4.生殖研究

大鼠出現與泌乳激素增加有關的影響 (雄性的生育能力降低、假性懷孕、停慾期變長、交媾前期間增加及懷孕機率的降低)，由於物種的不同，對於生殖荷爾蒙控制有異，因此這種影響與人類沒有直接的關係。

Quetiapine沒有致畸作用。

5.遺傳突變研究

Quetiapine的基因毒性研究顯示，Quetiapine並不是一種突變原或誘裂劑 (clastogen)。

【儲存時特別注意事項】儲存條件 30℃ 以下。

【保存期限】請參閱外包裝標示之有效期限。

【包裝】2~1000錠塑膠瓶及鋁箔盒裝。

【賦形劑清單】Calcium phosphate Dibasic、Povidone、Microcrystalline Cellulose、Sodium Starch Glycolate、Lactose、Magnesium Stearate、Purified Water、Hydroxypropyl Methylcellulose、Hydroxypropyl cellulose、Titanium Dioxide、Polyethylene Glycol 6000、Talc、Isopropyl Alcohol

委託者：東竹有限公司

地 址：台北市承德路一段44號7樓

製造廠：明德製藥股份有限公司

地 址：桃園市楊梅區民富路二段360號