大塚安立復®錠
OTSUKA ABILIFY®
(aripiprazole) Tablets

2 毫克　衛署藥字第027033號
5 毫克　衛署藥字第020404號
10 毫克　衛署藥字第020407號
15 毫克　衛署藥字第020408號
20 毫克　衛署藥字第020409號
30 毫克　衛署藥字第020450號
本藥須憑醫師處方使用

警語：患有失智症相關精神疾病之老年病患的死亡率會升高，以及用加劑量服藥物患者之自殺念頭與自殺行為

服用抗精神病藥物的失智症相關精神疾病的老年病患，有增加死亡的風險性。OTSUKA ABILIFY (aripiprazole)未被核准用來治療失智症相關的精神疾病。

多見於治療初期。

短期研究顯示抗憂鬱劑會升高兒童、青少年及年輕成人出現自殺念頭及自殺行為的風險。這些研究資料顯示，對25歲以上患者使用抗憂鬱劑會出現自殺念頭與自殺行為的風險會升高；在65歲(含)以上的患者中，使用抗憂鬱劑時的風險有降低的現象。

對臨床醫師而言，抗憂鬱劑治療的所有年齡層的患者，最密切觀察是否有臨床表徵惡化、出現自殺念頭與自殺行為之緊急狀況，應告知家屬與照顧者關密觀察以及與處方醫師保持聯繫。

(參見警語和注意事項(5.3))。

1 適應症

成人和青少年(13-17歲)的思覺失調症。

成人和兒童(10至17歲)的雙相性疾患之躁症發作及混合型發作，可單獨使用或做為鋰鹽或Valproate的輔助治療。

第一型雙相性疾患維持治療之鋰鹽或valproate的輔助治療。

重鬱症之輔助治療。

兒童(6至17歲)的自閉性疾患伴隨之急躁易怒。

妥瑞氏症。

2 用法用量

2.1 思覺失調症

成人

OTSUKA ABILIFY的建議起始劑量與目標劑量為每日10或15毫克，一日一次。不須考慮飲食因素。經系統性評估後顯示OTSUKA ABILIFY每日劑量在10-30毫克範圍內是有療效的。然而，高於每日10-15毫克的用藥量，並沒有顯示出有較佳的效果。藥效達到穩定狀態需要2週，故在服藥未達2週，不應該增加劑量(*參見臨床研究14.1*)。

維持治療-維持治療之療效已在一個針對已經服用其他抗精神病藥物三個月或更久之病情穩定的思覺失調症病患的試驗中獲得證實。安排他們停用先前的藥物後，隨機分配至每日服用10毫克OTSUKA ABILIFY 15毫克或是安慰劑，觀察他們復發至下次的疾病復發狀況(*參見臨床研究14.1*)。

- 病患應該定期評估是否需要繼續維持治療。

青少年

OTSUKA ABILIFY的建議目標劑量為10毫克/日。在aripiprazole的研究中發針對13至17歲的青少年思覺失調症患者使用每日10毫克與30毫克的劑量，這些病患所使用之錠劑的起始每日劑量為2毫克，並於2天後調整為5毫克，再於另外2天之後調整至10毫克的目標劑量。後續則應以每次增加5毫克的方式提高劑量，30毫克/日的劑量並未呈現比較10毫克/日之劑量更佳的療效。使用OTSUKA ABILIFY時並不須考慮飲食因素(*參見臨床研究14.1*)。患者應定期發安排新評估，以確認維持治療的必要性。

由其他抗精神病藥物換用 OTSUKA ABILIFY

關於先前使用其他抗精神病藥物的思覺失調症病患轉換至服用OTSUKA ABILIFY或按服其他抗精神病藥物的方式，目前尚未收集到有系統整理的資料來判斷地說明。對某些思覺失調症病患來說，立即停用先前使用的抗精神病藥物是可以接受，對於其他病患來說，逐漸停藥的方式，可能是最適當的。在所有案例中，重疊服用不同精神病藥物的時間，應該盡量減至最小。

2.2 雙相性疾患

躁症發作及混合型發作之急性治療

成人：OTSUKA ABILIFY單一藥物療法的建議起始劑量為15毫克/日，一日一次，而做為鋰鹽或valproate的輔助治療的建議起始劑量為10-15毫克/日，一日一次。不須考慮飲食因素。建議的目標劑量為15毫克/日，可做為單一藥物治療或做為鋰鹽或valproate的輔助治療。劑量可依臨床反應提高至30毫克/日。30毫克/日以上之劑量的安全性尚未在臨床試驗評估過(*參見臨床研究14.2*)。

兒童或青：OTSUKA ABILIFY做為10至17歲兒童單一藥物治療的建議起始劑量為2毫克/日，並於2天後調整為5毫克/日，再於另外2天之後調整至10毫克/日的目標劑量。OTSUKA ABILIFY做為鋰鹽或valproate的輔助治療的建議劑量與單一藥物治療相同。如果有需要的話，則後續應以每次增加5毫克的方式提高劑量，使用OTSUKA ABILIFY時，並不須考慮飲食因素(*參見臨床研究14.2*)。

2.3 重鬱症之輔助治療

成人

使用OTSUKA ABILIFY做為已使用抗憂鬱劑治療之患者的輔助治療用藥時，建議起始劑量為每日2毫克，並於2天後調整為5毫克，再於另外2天之後調整至10毫克的目標劑量。後續則應以每次增加5毫克的方式提高劑量。使用OTSUKA ABILIFY時，並不須考慮飲食因素(*參見臨床研究14.2*)。患者應定期發安排新評估，以確認維持治療的必要性。

2.4 自閉性疾患伴隨之急躁易怒

兒童病患(6-17歲)

兒童自閉性疾患伴隨之急躁易怒之建議劑量範圍為5毫克/日至15毫克/日。

對於體重小於50公斤的患者，起始劑量為每日2毫克，並在兩天後達到目標劑量5毫克/日，在抽動(tics)未獲理想控制的患者，可增加劑量至10毫克/日，應以每次不超過5毫克/日的方式逐步調整劑量，且間隔不可少於1週。

對於體重大於50公斤的患者，起始劑量為2毫克/日，使用2天，之後增加劑量至5毫克/日，使用5天，目標劑量為在第8天達10毫克/日，在抽動(tics)未獲理想控制的患者，可增加劑量至20毫克/日，應以每次不超過5毫克/日的方式逐步調整劑量，且間隔不可少於1週(*參見臨床研究14.5*)。

2.6 劑量調整

對已知為CYP2D6不良代謝(poor metabolizers)患者與同時使用CYP3A4抑制劑或CYP2D6抑制劑或強效CYP3A4誘導劑的患者建議調整劑量(表1)。合併治療的藥物交互作用後，OTSUKA ABILIFY的劑量應調整至正常劑量。當強效CYP3A4誘導劑停用後，應在1-2週內將OTSUKA ABILIFY的劑量調整至原來劑量。當必要時同時使用強效抑制劑與強效抑制劑CYP2D6抑制劑時(如：quinidine, fluoxetine, paroxetine)或CYP3A4抑制劑時(如：itraconazole, clarithromycin)，aripiprazole的劑量應大減為一般劑量的四分之一(25%)，再根據臨床反應逐步調整劑量。

表1：對於CYP2D6不良代謝(poor metabolizers)患者與同時併服CYP2D6抑制劑或CYP3A4抑制劑及或CYP3A4誘導劑的患者使用OTSUKA ABILIFY之劑量調整表

藥物因子	OTSUKA ABILIFY劑量調整
CYP2D6不良代謝患者	給予一般劑量的二分之一
CYP2D6不良代謝患者併服強效CYP3A4抑制劑(如：itraconazole, clarithromycin)	給予一般劑量的四分之一
強效CYP2D6抑制劑(如：quinidine, fluoxetine, paroxetine)或CYP3A4抑制劑(如：itraconazole, clarithromycin)	給予一般劑量的二分之一
強效CYP2D6抑制劑及CYP3A4抑制劑	給予一般劑量的四分之一
強效CYP3A4誘導劑(如：carbamazepine, rifampin)	一到兩週內增加一般劑量之兩倍

使用OTSUKA ABILIFY作為重鬱症輔助治療時，OTSUKA ABILIFY劑量如用法用量(2.3)所示，不需調整劑量。

3 劑型與劑量規格

OTSUKA ABILIFY® (aripiprazole)錠劑請見表2。

表2：OTSUKA ABILIFY® (aripiprazole) 錠劑

錠劑劑量	錠劑／顏色／形狀	錠劑記號（刻印）
2 毫克	綠色，長方橢圓形	"A-006"及"2"
5 毫克	藍色，長方橢圓形	"A-007"及"5"
10 毫克	粉紅色，長方橢圓形	"A-008"及"10"
15 毫克	黃色，圓形	"A-009"及"15"
20 毫克	白色，圓形	"A-010"及"20"
30 毫克	粉紅色，圓形	"A-011"及"30"

4 禁忌症

目OTSUKA ABILIFY曾過敏者為本品之禁忌症。反應範圍包含搔癢/等麻疹至過敏性反應(*參見不良反應(6.2)*)。

5 警語和注意事項

5.1 用於患有失智症相關精神疾病的老年病患的死亡率會升高

死亡率升高

服用抗精神病藥物的失智症相關精神疾病的老年病患比服用安慰劑者，有增加死亡的風險性。OTSUKA ABILIFY (aripiprazole)未被核准用來治療失智症相關的精神疾病(*參見黑盒警語*)。

伴有阿茲海默症之精神疾病老年病患的安全性相關報告

在三個針對伴有阿茲海默症之精神疾病老年病患(n=938：平均年齡：82.4歲；年齡範圍：56-99歲)所進行的10週安慰劑對照試驗中，不良反應通報發生率2.3%且OTSUKA ABILIFY組之發生率至少為安慰劑組之兩倍的不良事件包括發熱(安慰劑2%，OTSUKA ABILIFY組5%)、嗜睡(包括鎮靜)(安慰劑1%，OTSUKA ABILIFY組5%)、失禁(主要為尿失禁)(安慰劑1%，OTSUKA ABILIFY組5%)、過度流涎(安慰劑0%，OTSUKA ABILIFY組4%)，以及頭暈目眩(安慰劑1%，OTSUKA ABILIFY組4%)。

使用OTSUKA ABILIFY治療伴有失智症之精神疾病患者的安全性與療效目前尚未確立，處方醫師如果選擇使用OTSUKA ABILIFY治療這類患者，要評估是否出現合適的臨床考慮，以確定與其他現有的治療方法相比，一個可能效益的平衡是否出現有利於這類病患。當使用OTSUKA ABILIFY治療這類病患時，應密切監視這類病患出現自殺傾向的徵兆，並且應採取適當的預防措施。

伴有阿茲海默症之精神疾病老年病患的安全性相關報告

在三個針對伴有阿茲海默症之精神疾病老年病患(n=938；平均年齡：82.4歲；年齡範圍：56-99歲)所進行的10週安慰劑對照試驗中，不良反應通報發生率2.3%且OTSUKA ABILIFY組之發生率至少為安慰劑組之兩倍的不良事件包括發熱(安慰劑2%，OTSUKA ABILIFY組5%)、嗜睡(包括鎮靜)(安慰劑1%，OTSUKA ABILIFY組5%)、失禁(主要為尿失禁)(安慰劑1%，OTSUKA ABILIFY組4%)，以及頭暈目眩(安慰劑1%，OTSUKA ABILIFY組4%)。

使用OTSUKA ABILIFY治療伴有失智症之精神疾病患者的安全性與療效目前尚未確立，處方醫師如果選擇使用OTSUKA ABILIFY治療這類患者，要評估是否出現合適的臨床考慮，以確定與其他現有的治療方法相比，一個可能效益的平衡是否出現有利於這類病患。當使用OTSUKA ABILIFY治療這類病患時，應密切監視這類病患出現自殺傾向的徵兆，並且應採取適當的預防措施。

5.2 腦血管不良事件，包括中風

在失智症相關精神疾病的安慰劑對照的臨床試驗中(兩個臨床試驗採彈性劑量，一個臨床試驗採固定劑量)，服用aripiprazole的病患平均年齡：84歲；範圍：78-88歲)，有關血管不良事件(例如：中風、暫時性缺血發作)包括死亡，發生率增加的情形。在固定劑量的試驗裡，服用aripiprazole病患的腦血管不良事件發生率與安慰劑組相當。注意：Aripiprazole未被核准用來治療失智症相關的精神疾病(*參見黑盒警語*)。

5.3 兒童、青少年與年輕成人之自殺念頭與自殺行為

重鬱症患者(包括成人與兒童)，不論他們是否使用抗憂鬱藥物治療，都可能會經歷憂鬱症惡化(或出現自殺之念頭與行為)自殺意圖或行為其原因應歸咎於為其原因應歸咎於尚未能夠穩定病情與緩和為止。自殺乃是憂鬱症及某些精神疾患的已知風險之一，而且這些疾病本身就是最有力的自殺預測指標。不過，長久以來一直都有一個觀念，亦即在初期治療期間，抗憂鬱劑可能會誘發某些患者發生憂鬱症惡化的現象及出現自殺意圖，針對初期安慰劑對照抗憂鬱劑進行的臨床試驗所收集到的資料顯示，對25歲以下成人患者使用抗憂鬱劑試驗所進行的綜合分析顯示，這些藥物會增加患有重鬱症及其它精神疾患之兒童、青少年及年輕成人(18-24歲)出現自殺之念頭與行為(自殺意圖)的風險。短期研究並未顯示25歲以上的成人使用抗憂鬱劑時出現自殺意圖的風險會較使用安慰劑者有高；在65歲(含)以上的成人中，使用抗憂鬱劑時的風險有較使用安慰劑時降低的現象。

以針對患有重鬱症、強迫症或其它精神疾患之兒童與青少年所進行之安慰劑對照試驗為目標的綜合分析共涵蓋24個短期試驗，9種抗憂鬱藥物，以及超過4400名以上的患者。以針對患有重鬱症或其它精神疾患之成人所進行之安慰劑對照試驗為目標的綜合分析，共涵蓋295項短期試驗(平均試驗期間為2個月)，11種抗憂鬱藥物，以及超過77000名以上的患者。顯然各種藥物在出現自殺意圖的風險方面有著明顯的差異，但在幾乎所有的研究藥物中，較年輕之患者的風險有升高的傾向。不同適應症中的風險評估顯示出風險的絕對風險差異，並以重鬱症患者的發生率最高。不過，各年齡層及各種適應症中的風險差異(藥物對安慰劑相比較)都呈現相對穩定的狀態。這些風險差異(藥物對安慰劑差異，每1000名治療患者中的自殺意圖病例數)如表3所示。

表3：

年齡範圍(歲)	藥物-安慰劑差異：每1000名治療患者中的自殺意圖病例數
	比安慰劑增加
<18	多出14例
18-24	多出5例
	比安慰劑減少
25-64	減少1例
≥65	減少6例

在所有的兒童試驗中皆未發生自殺事件。在成人試驗中雖有自殺病例，但病例數並不足以做出任何關於藥物對自殺之影響方面的結論。

目前並不確知出現自殺意圖的風險是否會延伸至較長期的使用(如：數週或數月)，不過，在針對憂鬱症成人患者所進行的安慰劑對照的維持治療試驗中有明確的證據顯示，使用抗憂鬱劑可延緩憂鬱症復發的時間。

對所有使用抗憂鬱劑治療任何適應症的患者應進行適當的監視，並密切觀察是否有臨床表現惡化、出現自殺念頭、以及任何異常改變的現象，特別是在最初幾個月的藥物治療期間，或是改變劑量的時數，不論是增加劑量或減低劑量。

在使用抗憂鬱劑治療憂鬱症及其它適應症(包括精神疾病與非精神疾病)的成人與兒童患者中，曾有發生下列症狀的報告：焦慮、激動、恐慌發作、失眠、易怒、敵意、攻擊行為、躁動行為、靜坐不能(精神運動性煩躁不安)、輕狂躁、以及狂躁。雖然出現此類症狀與憂鬱症惡化及(或)出現自殺衝動間的因果關係尚未確立，但是，還有此類症狀可能是出現自殺意圖之前兆的顯症。

對憂鬱症不斷惡化的患者，或突然出現自殺意圖或發生可能為憂鬱症惡化或出現自殺意圖之前兆的症狀的患者，特別是如果這些症狀嚴重、發生得很突然、或並非患者原來的表現症狀時，應考慮改變治療的方式，包括可能要停止此藥物的治療。

應嚴密使用抗憂鬱劑治療重鬱症或其它適應症(包括精神疾病與非精神疾病)之患者的家屬與照顧者，務必監視患者是否出現激躁、易怒、行為異常改變、以及前述的其它症狀，還有是否出現自殺的意圖，並務必立即將此類症狀與意圖通知醫師。這種監視應包括由家屬與照顧者每天進行觀察。為協助監視患者的症狀，應給病患提供一個適當的記錄表，以便能夠定期記錄其主觀與客觀的資訊，以便在治療期間能夠做出較為正確的醫療決定。

臨檢患者是否罹患雙相性疾患：重鬱症發作很可能是雙相性疾患的初期表徵。一般認為(雖然尚未在對照試驗中獲得確定)，對有罹患雙相性疾患之風險的患者，單獨使用抗憂鬱劑治療這種發作可能會許高突然發生混合型發作躁症發作的可能性。目前並不確知上述任何症狀是否為這種轉變的徵兆，無論如何，在開始使用抗憂鬱劑治療出現憂鬱症狀的患者之前，皆應先進行適當的篩檢，藉以確認他們是否有罹患雙相性疾患，此篩檢應包含詳盡的精神病史，包括百親、雙相性疾患及憂鬱症的家族史。

應注意的是，OTSUKA ABILIFY並未被核准用於治療兒童憂鬱症患者。

5.4 抗精神病藥物惡性症候群(NMS)

投與抗精神病藥物，包括aripiprazole，與一種可能致命的複合徵候一稱為「抗精神病藥物惡性症候群(NMS)」有關。在aripiprazole的全球性臨床試驗中，在服用aripiprazole期間罕有發生疑似抗精神病藥物惡性症候群。抗精神病藥物惡性症候群的臨床表現為發高燒、肌肉僵硬、精神狀況改變、以及自主神經系統不穩定的現象(動脈血壓不穩定、心跳過快、發汗、和心臟節律異常)。其他症狀可能包括肝血清中肌酸磷激酶含量上升、肌球蛋白尿(橫紋肌溶解)、與急性腎衰竭。

為罹患此症狀的病患診斷整理抗精神病藥物，要做出診斷，重要的是，要先排除臨床表現類似情況的病患，例如：敗血症、全身性感染等)及未治療或治療不當之鋰鹽外經症候群(EPS)之病例。其他鑑別診斷的重要考量，包括有中樞抗鷹鹽性毒性、熱中暑、藥物熱和原發性中樞神經系統病變。

抗精神病藥物惡性症候群之處置應包含：

①立即停用抗精神病藥物以及對現階段治療非必須藥物；②施以症狀治療並監控病情；③如有伴隨發生的嚴重問題，並有特定之治療方式者，則應進行治療，針對無伴發症的抗精神病藥物惡性症候群，學界還未有一致認同的特定藥物治療方式。

如果病患在自抗精神病藥物惡性症候群康復後，需要抗精神病藥物治療，應當慎重考慮用藥可能之症候群復發的可能性，如果病患有指出抗精神病藥物惡性症候群的復發案例，所以應小心地監控病患情況。

5.5 遲發性運動障礙

服用抗精神病藥物的病患，可能發生的一種症候群遲發性運動障礙，導致一些潛在性地不可逆的、不自主的、運動有障礙的徵狀。雖然此症狀盛行率在老年人之間最高，特別是年長女性；但是，在抗精神病治療初始期，也發現病患容易發生此症狀的時期，想尚算簡單行事估計值來預測此症狀群之發生；是不可能的。各種抗精神病藥物引發遲發性運動障礙的可能性仍然未知。

發生遲發性運動障礙的風險，與該症候群發生的機率為不可逆之可能性，據信會隨著治療時間，和病患服藥後，體內抗精神藥物之總累積量增加而增加。然而，此症狀群也可能發生在短時間，低劑量用藥的病患身上。雖然這種症狀很少見。

如果停用抗精神病藥物，雖然遲發性運動障礙可以部份或完全緩解，但對於確定為遲發性運動障礙的病患，目前沒有已知的治療方式。然而，抗精神病藥物治療本身可能會抑制或部分抑制此症狀群的徵狀，因此，可能遮蔽了潛在的病程。症狀抑制對於這症狀群長期病程的影響仍為未知。

顧及上述考量，OTSUKA ABILIFY的使用，應該儘可能以減少遲發性運動障礙的發生為原則，長期的抗精神病治療應該專用於下述情況抗病病患：(1)抗精神病藥物對該病患有慢性、已穩定的病情來說，沒有證據顯示出有效的治療效果，但廣泛性數少的合適藥物可供選擇；(2)對該病患來說，在其同意下治療效果，在與資料醫師討論過的治療效果之最小潛在的治療效果之最小潛在的治療效果，和遲發性運動障礙的發生機率，以及其他可能的不良反應的情況下，傾向選擇此藥物。

兒童與青少年

在9週治療期間，對兒童與青少年患者進行之安慰劑對照治療試驗中，服用aripiprazole的病患中，遲發性運動障礙的發生率為0.5%(2/391)，安慰劑為0.3%(1/298)。

成人

在一個包含13個安慰劑對照單一治療試驗，主要合併思覺失調症與雙相性疾患患者，暴露天數(中位數)為21-25天，平均體重變化在OTSUKA ABILIFY組是+0.3公斤(N=1673)，安慰劑組是-0.1公斤(N=1004)。在24週時，從基線值的平均體重變化在OTSUKA ABILIFY組是+1.5公斤(N=73)，安慰劑組是-0.2公斤(N=46)。

在此類實驗當中，OTSUKA ABILIFY治療之成人患者其平均空腹血糖變化(+0.7 mg/dL，暴露天數(中位數)：42天；N=841)和以安慰劑治療之成人患者平均空腹血糖變化(+0.8 mg/dL，暴露天數(中位數)：42天；N=246)並無顯著差異。表5顯示重鬱症成人患者於安慰劑對照輔助治療中空腹血糖之變化。

表5：以重鬱症成人患者進行之安慰劑對照輔助治療試驗中空腹血糖之變化

	從基線值起的類別變化(至少發生一次)	治療組別	n/N	%
空腹血糖	正常值到高血糖			
	(<100 mg/dL 至 ≥126 mg/dL)	OTSUKA ABILIFY	2/201	1.0
		Placebo	2/204	1.0
	臨界值到高血糖	OTSUKA ABILIFY	4/34	11.8
	(≥100 mg/dL and <126 mg/dL 至 ≥126 mg/dL)	Placebo	3/37	8.1

兒童與青少年

在一個包含2個安慰劑對照之思覺失調症青少年患者(13-17歲)及雙相性疾患患者(10-17歲)的分析中，以OTSUKA ABILIFY治療之患者其平均空腹血糖變化(+4.8 mg/dL；暴露天數(中位數)：43天；N=259)和以安慰劑治療之患者平均空腹血糖變化(+1.7 mg/dL；暴露天數(中位數)：42天；N=123)並無顯著差異。

在一個包含2個安慰劑對照試驗的分析中，納入自閉性疾患伴隨之急躁易怒的兒童及青少年患者(6-17歲)，暴露天數(中位數)為56天，以OTSUKA ABILIFY治療之患者其平均空腹血糖變化(-0.2 mg/dL；N=83)和以安慰劑治療之患者平均空腹血糖變化(-0.6 mg/dL；N=33)並無顯著差異。

分析兩個安慰劑對照的受福氏症兒童與青少年(6-18歲)試驗，暴露天數(中位數)為57天，以OTSUKA ABILIFY治療之患者平均空腹血糖變化(0.79 mg/dL；N=90)和以安慰劑治療之患者平均空腹血糖變化(-1.66 mg/dL；N=58)並無顯著差異。

表6為以OTSUKA ABILIFY治療之安慰劑治療照有思覺失調症青少年患者和雙相性疾患兒童患者(暴露天數(中位數)為42-43天)，患有自閉性疾患伴隨之急躁易怒的兒童及青少年(6-17歲)(暴露天數(中位數)為56天)，以及患有福氏症兒童患者(6-18歲(暴露天數為57天)其空腹血糖變化的病患比例。

表6：以受度良者青少年患者進行之安慰劑對照治療試驗中空腹血糖之變化

	從基線值起的類別變化 (至少發生一次)	適應症	治療組別	n/N	%
空腹血糖值	正常值到高血糖 (<100 mg/dL 至 ≥126 mg/dL)	思覺失調症與雙相性疾患	OTSUKA ABILIFY	2/236	0.8
			Placebo	2/110	1.8
		自閉性疾患伴隨之急躁易怒	OTSUKA ABILIFY	0/73	0
			Placebo	0/33	0
		妥瑞氏症	OTSUKA ABILIFY	3/88	3.4
			Placebo	1/58	1.7
空腹血糖值	臨界值到高血糖 (≥100 mg/dL and <126 mg/dL 至 ≥126 mg/dL)	思覺失調症與雙相性疾患	OTSUKA ABILIFY	1/22	4.5
			Placebo	0/12	0
		自閉性疾患伴隨之急躁易怒	OTSUKA ABILIFY	0/9	0
			Placebo	0/1	0
		妥瑞氏症	OTSUKA ABILIFY	0/11	0
			Placebo	0/4	0

在青少年思覺失調症與兒童雙相性疾患試驗裡，OTSUKA ABILIFY治療之患者合併分析中，在12週時以OTSUKA ABILIFY治療之患者其平均空腹血糖變化(+2.4 mg/dL(n=81)和以安慰劑治療之患者平均空腹血糖變化(+0.1 mg/dL(n=15)並無顯著差異。

血脂異常

接受非典型抗精神病藥物治療的病患已觀察到血脂異常。

以OTSUKA ABILIFY或安慰劑治療的病患，觀察空腹/非空腹總膽固醇、空腹三酸甘油脂、空腹低密度脂蛋白(LDL)、空腹高密度脂蛋白(HDL)的這些資料顯示臨床意義之改變的病患人數比例，在兩組間是無顯著差異。這些分析暴露期間至少12週或24週，但受限於病人數過少，不能確定。

成人

表7顯示主要來自合併思覺失調症及雙相性疾患之安慰劑對照單一治療試驗之成人患者血脂變化之比例，包括總膽固醇合併了膽試驗：暴露天數(中位數)321-25天)、空腹三酸甘油脂合併空腹試驗：暴露天數(中位數)：42天；N=123)空腹低密度脂蛋白膽固醇(合併空腹試驗：暴露天數(中位數)39-45天，但空腹低密度脂蛋白膽固醇是被直正常之安慰劑組其暴露天數(中位數)為24天除外)，以及高密度脂蛋白膽固醇(合併9個試驗：暴露天數(中位數)40-42天)。

表7：以成人患者進行之安慰劑對照單一治療試驗血脂參數之變化

	治療組別	n/N	%
總膽固醇	OTSUKA ABILIFY	34/1357	2.5
正常到臨高 (<200 mg/dL 至 ≥240 mg/dL)	Placebo	27/973	2.8
空腹三酸甘油脂	OTSUKA ABILIFY	40/539	7.4
正常到臨高 (<150 mg/dL 至 ≥200 mg/dL)	Placebo	30/431	7.0
高密度脂蛋白膽固醇	OTSUKA ABILIFY	2/332	0.6
正常到臨高 (<100 mg/dL 至 ≥160 mg/dL)	Placebo	0/237	0
高密度脂蛋白膽固醇	OTSUKA ABILIFY	121/1066	11.4
正常到臨低 (≥40 mg/dL 至 <40mg/dL)	Placebo	99/794	12.5

在成人患者單一治療試驗中，在第12週及第24週時，血脂變化(從正常值變成高血脂)的病患人數比例在治療組和安慰劑組中無顯著差異：在第12週時，總膽固醇(空腹/非空腹)為1/71(1.4%) vs.3/74(4.1%)；空腹三酸甘油脂為8/62(12.9% vs.5/37(13.5%)；空腹低密度脂蛋白膽固醇為3/40(7.5% vs.1/25(4.0%)；而在第24週時，總膽固醇(空腹/非空腹)為1/42 (2.4%) vs.3/37(8.1%)；空腹三酸甘油脂為5/34(14.7% vs.5/20(25%)；空腹低密度脂蛋白膽固醇為0/22(0%) vs.1/18(5.6%)。

表8顯示來自兩個安慰劑對照之輔助治療試驗中的重鬱症成人患者其血脂參數變化的比例(包括總膽固醇/空腹/非空腹)、空腹三酸甘油脂、空腹低密度脂蛋白膽固醇及高密度脂蛋白膽固醇：暴露天數(中位數)為42天)。

表8：以重鬱症成人患者進行之安慰劑對照輔助治療試驗中血脂參數之變化

	治療組別	n/N	%
總膽固醇	OTSUKA ABILIFY	3/139	2.2
正常到臨高 (<200 mg/dL 至 ≥240 mg/dL)	Placebo	7/135	5.2
空腹三酸甘油脂	OTSUKA ABILIFY	14/145	9.7
正常到臨高 (<150 mg/dL 至 ≥200 mg/dL)	Placebo	6/147	4.1
空腹低密度脂蛋白膽固醇	OTSUKA ABILIFY	0/73	0
正常到臨高 (<100 mg/dL 至 ≥160 mg/dL)	Placebo	0/73	0
高密度脂蛋白膽固醇	OTSUKA ABILIFY	17/318	5.3
正常到臨低 (≥40 mg/dL 至 <40mg/dL)	Placebo	10/286	3.5

兒童與青少年

表9顯示思覺失調症之青少年患者(13-17歲)及雙相性疾患兒童患者(10-17歲)血脂變化的比例，總膽固醇和高密度脂蛋白膽固醇在合併兩個安慰劑對照試驗，暴露天數(中位數)為42-43天)；空腹三酸甘油脂合併兩個安慰劑對照試驗，暴露天數(中位數)為42-44天。

表9：以思覺失調症和雙相性疾患兒童與青少年患者進行之安慰劑對照單一治療試驗中血脂參數之變化

	治療組別	n/N	%
總膽固醇	OTSUKA ABILIFY	3/220	1.4
正常到臨高 (<170 mg/dL 至 ≥200 mg/dL)	Placebo	0/116	0
空腹三酸甘油脂	OTSUKA ABILIFY	7/187	3.7
正常到臨高 (<150 mg/dL 至 ≥200 mg/dL)	Placebo	4/85	4.7
高密度脂蛋白膽固醇	OTSUKA ABILIFY	27/236	11.4
正常到臨低 (≥40 mg/dL 至 <40mg/dL)	Placebo	22/109	20.2

在思量失調症青少年患者及雙極性疾患兒童患者單一治療試驗中，在第12週及第24週時，血脂變化(從正常值變成高血脂)的患者人數比例在治療組和安慰劑組中無顯著差異：在第12週時，總膽固醇(空腹/非空腹)為0/57(0%) vs. 0/15(0%)；空腹三酸甘油脂為2/72(2.8% vs. 1/14(7.1%)；而在第24週時，總膽固醇(空腹/非空腹)為3/36 (0%) vs. 0/12(0%)；空腹三酸甘油脂為1/47(2.1%) vs. 1/10(10%)。

表10顯示來自兩個安慰劑對照試驗中自閉性疾患伴隨之急躁易怒的兒童患者(6-17歲)其空腹/非空腹總膽固醇及空腹三酸甘油脂暴露天數(中位數56天)及高密度脂蛋白膽固醇(暴露天數(中位數)55-56天)之變化。

表10：以自閉症兒童患者進行之安慰劑對照試驗中血脂參數之變化

	治療組別	n/N	%
總膽固醇	OTSUKA ABILIFY	1/95	1.1
正常到臨高 (<170 mg/dL 至 ≥200 mg/dL)	Placebo	0/34	0
空腹三酸甘油脂	OTSUKA ABILIFY	0/75	0
正常到臨高 (<150 mg/dL 至 ≥200 mg/dL)	Placebo	0/30	0
高密度脂蛋白膽固醇	OTSUKA ABILIFY	9/107	8.4
正常到臨低 (≥40 mg/dL 至 <40mg/dL)	Placebo	5/49	10.2

表11顯示來自兩個安慰劑對照試驗中妥福氏症之兒童與成人患者(6-18歲)其空腹/非空腹總膽固醇及空腹三酸甘油脂(暴露天數(中位數)57天)及高密度脂蛋白膽固醇(暴露天數(中位數)57天)之變化。

表11：以妥福氏症兒童患者進行之安慰劑對照試驗中血脂參數之變化

	治療組別	n/N	%
總膽固醇	OTSUKA ABILIFY	1/85	1.2
正常到臨高 (<170 mg/dL 至 ≥200 mg/dL)	Placebo	0/46	0
空腹三酸甘油脂	OTSUKA ABILIFY	5/94	5.3
正常到臨高 (<150 mg/dL 至 ≥200 mg/dL)	Placebo	2/55	3.6
高密度脂蛋白膽固醇	OTSUKA ABILIFY	4/108	3.7
正常到臨低 (≥40 mg/dL 至 <40 mg/dL)	Placebo	2/67	3.0

體重增加

使用非典型抗精神病藥物會造成體重增加，建議使用此類藥物要監控體重。

成人

分析包含13個安慰劑對照單一治療試驗，主要合併思量失調症與雙相性疾患患者，暴露天數(中位數)為21-25天，平均體重變化在OTSUKA ABILIFY組是+0.3公斤(N=1673)，安慰劑組是-0.1公斤(N=1004)。在24週時，從基線值的平均體重變化在OTSUKA ABILIFY組是+1.5公斤(N=73)，安慰劑組是-0.2公斤(N=46)。

在此類實驗當中，OTSUKA ABILIFY治療之成人患者其平均空腹血糖變化(+0.7 mg/dL，暴露天數(中位數)：42天；N=841)和以安慰劑治療之成人患者平均空腹血糖變化(+0.8 mg/dL，暴露天數(中位數)：42天；N=246)並無顯著差異。表5顯示重鬱症成人患者於安慰劑對照輔助治療中空腹血糖之變化。

表5：以重鬱症成人患者進行之安慰劑對照輔助治療試驗中空腹血糖之變化

	從基線值起的類別變化(至少發生一次)	治療組別	n/N	%
空腹血糖	正常值到高血糖			
	(<100 mg/dL 至 ≥126 mg/dL)	OTSUKA ABILIFY	2/201	1.0
		Placebo	2/204	1.0
	臨界值到高血糖	OTSUKA ABILIFY	4/34	11.8
	(≥100 mg/dL and <126 mg/dL 至 ≥126 mg/dL)	Placebo	3/37	8.1

兒童與青少年

在一個包含2個安慰劑對照之思覺失調症青少年患者(13-17歲)及雙相性疾患患者(10-17歲)的分析中，以OTSUKA ABILIFY治療之患者其平均空腹血糖變化(+4.8 mg/dL；暴露天數(中位數)：43天；N=259)和以安慰劑治療之患者平均空腹血糖變化(+1.7 mg/dL；暴露天數(中位數)：42天；N=123)並無顯著差異。

在一個包含2個安慰劑對照試驗的分析中，納入自閉性疾患伴隨之急躁易怒的兒童及青少年患者(6-17歲)，暴露天數(中位數)為56天，以OTSUKA ABILIFY治療之患者其平均空腹血糖變化(-0.2 mg/dL；N=83)和以安慰劑治療之患者平均空腹血糖變化(-0.6 mg/dL；N=33)並無顯著差異。

分析兩個安慰劑對照的受福氏症兒童與青少年(6-18歲)試驗，暴露天數(中位數)為57天，以OTSUKA ABILIFY治療之患者平均空腹血糖變化(0.79 mg/dL；N=90)和以安慰劑治療之患者平均空腹血糖變化(-1.66 mg/dL；N=58)並無顯著差異。

表6為以OTSUKA ABILIFY治療之安慰劑治療照有思覺失調症青少年患者和雙相性疾患兒童患者(暴露天數(中位數)為42-43天)，患有自閉性疾患伴隨之急躁易怒的兒童及青少年(6-17歲)(暴露天數(中位數)為56天)，以及患有福氏症兒童患者(6-18歲(暴露天數為57天)其空腹血糖變化的病患比例。

表6：以受度良者青少年患者進行之安慰劑對照治療試驗中空腹血糖之變化

	從基線值起的類別變化 (至少發生一次)	適應症	治療組別	n/N	%
空腹血糖值	正常值到高血糖 (<100 mg/dL 至 ≥126 mg/dL)	思覺失調症與雙相性疾患	OTSUKA ABILIFY	2/236	0.8
			Placebo	2/110	1.8
		自閉性疾患伴隨之急躁易怒	OTS

不能相關(肯特)；在OTSUKA ABILIFY治療組的發生率為7%，安慰劑治療組為6%；靜坐不能相關事件。OTSUKA ABILIFY治療組的發生率為4%，安慰劑治療組為6%。

在妥瑞氏症兒童病患(6至18歲的短期試驗中，Simpson Angus Rating Scale，Barnes Akathisia Scale 及 Assessments of Involuntary Movement Scales中的變化方面，顯示OTSUKA ABILIFY治療組與安慰劑治療組之間無臨床上明顯的差異。

肌張力異常

在最初幾天的治療期間，較為敏感的患者可能會出現肌張力異常的症狀，亦即肌肉群長時間異常收縮，肌張力異常的症狀包括：頸部肌肉痙攣，有時會表現成喉嚨緊縮、吞嚥困難、呼吸困難及(或)舌頭外伸。雖然這些症狀即使在較低劑量下就會發生，但若使用劑量及/或療程期間的第一代抗精神病藥物，其發生頻率會更高，症狀也會更嚴重。在男性及較年輕的族群中，發生肌張力異常的風險有片高的現象。

臨床試驗中的其它發現

長期、雙盲、安慰劑對照試驗中的不良反應

在一個為期26週、雙盲試驗中，比較口服OTSUKA ABILIFY與安慰劑在思覺失調症患者所發生的不良反應，除了發生的發生率較高之外(OTSUKA ABILIFY治療組8%（12/153），安慰劑組2%（3/153））其它以結果顯示的不良反應大都與安慰劑對照試驗所報告的不良反應一致。在這個研究中，發生腸扭反應的病例，程度都不很嚴重(8/123為輕度，4/123為中度)，發生時間在治療開始912發生於第49天，且持續時間不長(7/12不超過10天)。腸扭反應極少導致停用OTSUKA ABILIFY（<1%）。此外，在一個長期52週的有效對照研究中，OTSUKA ABILIFY組的腸扭反應發生率為5%（40/859），在雙極性疾患的一個長期的單一藥物治療及一個長期的與為期雙盲試驗valproate的輔助治療的研究中，也觀察到類似的不良反應報告。

在OTSUKA ABILIFY的上市前評估期間所觀察到的不良反應

下面列出的不良反應不包括：1)已經列於前面表格或在在別章中其他處已提過的不良反應；2)非常罕見的不良反應，3)非常常見而無資訊值的不良反應，4)不認為具臨害臨床相關性之不良反應，或5)與安慰劑發生率相等或低於安慰劑的不良反應。

不良反應以身體系統次分類，發生率定義如下：常見(頻率≥1/100)；不常見(頻率≥1/1000至1/100)；罕見(頻率≥1/10,000至1/1000)；發生率為1例/100位病患至1例/1000位病患的不良事件；及發現(罕)，發生率少於1例/1000位病患的不良事件。

成人－口服投藥

血液與淋巴系統疾患：

罕見 －血小板減少症

心臟疾患：

少見－心跳過慢、心悸；*罕見*－心房撲動、心跳呼吸停止、房室傳導阻滯、心房纖維顫動、心收縮、心肌缺血、心肌梗塞、心臟衰竭

胃腸疾患：

少見－異尖；*罕見*－腹脹

胃腸道疾患：

少見－舌面乾燥、舌頭痙攣

全身性反應與投藥部位反應：

常見－無力；*少見*－周邊水腫、胸痛；*罕見*－臉部水腫

肝臟疾患：

罕見－肝炎、黃疸

免疫系統疾患：

罕見－過敏

外傷、中毒及手術併發症：

少見－跌倒；*罕見*－中暑

檢查：

常見－體重減輕；*少見*－肝臟酵素升高、血糖升高、血中乳酸脫氫酶升高、γ麩胺酸轉移酶升高；*罕見*－血中泌乳激素升高、血中尿素升高、血中肌酸酐升高、血中鹼性磷酸酶升高、血中膽紅素升高、血中肌酸激酶升高、醣化血色素升高

代謝與營養疾患：

罕見－厭食；*少見*－低血糖、低血鈉、低血鉀

肌肉骨骼及結締組織疾患：

少見－肌肉僵直、肌肉緊繃；*罕見*－橫紋肌溶解、移動能力降低

神經系統疾患：

少見－帕金森氏症、記憶力減損、齒輪狀僵硬、運動機能減退、肌肉痙攣、動作遲緩；*罕見*－運動不能、肌肉痙攣、協調不正常、說話障礙、癲癇大發作：*<1/10,000 位病患*-類固醇惡症

精神疾患：

少見－攻擊行為、性慾降低、躁妄；*罕見*－性慾升高、性高潮缺失、顏面肌肉抽搐、藥入意念、緊張症、夢遊

腎臟與泌尿系統疾患：

罕見－尿潛伏、夜尿

生殖系統及乳房疾患：

少見－勃起功能障礙；*罕見*－男性女乳症、月經不規則、閉經、乳房疼痛、陰莖異常勃起

呼吸道、胸腔及縱膈疾患：

少見－鼻塞、呼吸困難

皮膚及皮下組織疾患：

少見－多汗、搔癢、光敏感反應、禿髮；*罕見*－尋麻疹

血管疾患：

少見－低血壓、高血壓

兒童病患－口服投藥

在涵蓋1686位6至18歲之兒童病患的綜合資料庫中，所觀察到的不良事件大都份也見於成人病患。在兒童病患中所觀察到的額外不良反應如下所列。

眼睛疾患：

少見－眼球運動危機

胃腸道疾患：

少見－舌面乾燥、舌頭痙攣

檢查：

常見－血中胰島素升高

神經系統疾患：

少見－夢遊

腎臟與泌尿系統疾患：

罕見－遺尿

皮膚及皮下組織疾患：

少見－多毛症

6.2 上市後的使用經驗

在OTSUKA ABILIFY的核准後使用期間發現下列不良反應，由於這些都是由不特定數量的群族主動通報的反應，因此並不一定能確定其與使用藥物間的因果關係：過敏反應(例如：皮膚紅疹、血管水腫、喉部腫大、搔癢症/蕁麻疹、嗜墨性蕁麻疹)、病態性賭博、打嗝以及血糖波動。

7 藥物交互作用

7.1 在臨床上與OTSUKA ABILIFY有重要交互作用的藥物

表22：和OTSUKA ABILIFY有重要交互作用的藥物：

併用的藥名或藥品分類	臨床的理由	臨床的建議
強效的CYP3A4 抑制劑 (如imaconazole, clarithromycin)或強效的CYP2D6抑制劑(如quinidine, fluoxetine, paroxetine)	併用上述OTSUKA ABILIFY與 強 效 的 CYP3A4或CYP2D6抑制劑會使用時，應降低OTSUKA ABILIFY的劑量 *參見臨床藥理學(12.3)*。	OTSUKA ABILIFY與強效的CYP3A4或CYP2D6抑制劑合併使用時，應降低OTSUKA ABILIFY的劑量 *參見臨床藥理學(12.3)*。
強效的CYP3A4誘導劑 (如carbamazepine, rifampin)	併用上述OTSUKA ABILIFY與carbamazepine會降 低aripiprazole的藥效 *參見臨床藥理學(12.3)*。	OTSUKA ABILIFY與強效CYP3A4誘導劑併用時，考慮增加OTSUKA ABILIFY劑量 *參見用法用量(2.6)*。
抗高血壓藥物	由於aripiprazole具有α 腎上腺素拮抗作用，因此可能會降強某些抗高血壓藥的藥效。	監測血壓並依此來調整劑量 *參見警語和注意事項(5.8)*。
Benzodiazepines (如lorazepam)	併用口服aripiprazole與lorazepam的鎮靜強度大於單獨使用aripiprazole，數couple合併使用狀態的直立式低血壓亦大於lorazepam單獨使用時 *參見警語和注意事項(5.8)*。	監測鎮靜現象及血壓，依此來調整劑量。

7.2 與OTSUKA ABILIFY不會發生任何具臨床重要性之交互作用的藥物

依據口服aripiprazole的藥物動力學研究，發現fluoxetine、valproate、lithium、lorazepam併用時，不須調整OTSUKA ABILIFY的劑量。

此外，當合併使用OTSUKA ABILIFY時，不須調整CYP2D6的dextromethorphan、fluoxetine、paroxetine或venlafaxine)、CYP2C9(如omeprazole、warfarin、escitalopram)或CYP3A4(如dextromethorphan)受到的劑量。另外，當合併使用OTSUKA ABILIFY時，也不須調整valproate、lithium、lamotrigine、lorazepam或sertraline的劑量 *參見臨床藥理學(12.3)*。

8 特殊族群之使用

8.1 懷孕

妊娠安全類C級：

風險摘要：

在懷孕第三期曾暴於抗精神病藥物(包括OTSUKA ABILIFY)的新生兒有鐵鏽外牲症狀和/或禁斷症狀的風險。OTSUKA ABILIFY目前沒有適當且控制良好的孕婦人體試驗。

Aripiprazole的藥物生殖研究已在大鼠和兔子的胎兒畸型形成期間及大鼠的出生前期和後期進行。在大鼠和/或兔子的胎兒畸型形成期，口服投與及靜脈注射aripiprazole劑量高於MRHD（人類口服最大建議劑量），出現胎兒死亡、胎兒體重減輕、眼孔未下降、全身骨骼的化之延遲、骨骼異常和模糊結構，在大鼠的出生前期和後期，口服投與及靜脈注射aripiprazole劑量高於MRHD（人類口服最大建議劑量），出現懷孕期延長、死產、幼兒體重偏低及幼兒存活率降低。僅有在可能的利益大於對胎兒潛在的風險下才能在懷孕期間使用OTSUKA ABILIFY。

臨床考量

胎兒新生兒的不良反應

在幾個為期不超過一週的臨床試驗中，發現錐體外症狀(EPS)的新生兒已有鐵鏽外徑症狀和/或禁斷症狀的報告，包括激動、肌張力亢進、肌張力低下、顫抖、嗜睡、呼吸窘迫和餵食性疾患，這些症狀的嚴重度是多變的。有些新生兒不需特別的治療在幾小時內或幾天內即可恢復，其他的同可能需要延長住院時間，需監測新生兒是否有鐵鏽外徑症狀及/或禁斷症狀。

教育

動物的教育

在動物研究中，aripiprazole表現出對生長發育之毒性，包括對大鼠和兔產生可能形成畸胎之影響。

在胎兒器官形成期，給懷孕的雌性大鼠投與aripiprazole口服劑量每日每公斤3、10和30毫克(相當於以mg/m²公分別為MRHD的1、3和10倍)，每日每公斤服用30毫克的大鼠，懷孕期物體減長、在每日每公斤30毫克的高劑量治療下造成胎兒發育有微的延遲(胎兒體重減少)，第九未下陰、以及全身骨骼的化之延遲(在大鼠於每日每公斤10毫克服)。實驗中並未發現任何影響胎或幼鼠存活率的不良事件。出生的幼鼠體重較輕在每公斤10和30毫克組；而且在每公斤30毫克組，肝臟顯結節和腦顯結束的發生率增加(服用其他劑量的各組並未檢查這些項目)。出生後，在每日每公斤10和30毫克組觀察到發遲開口延遲的現象，在每日每公斤30毫克組觀察到耳殼表現不健全的狀況(可能都因為藥物對於雌性後代的影響，生育力、調整、受精卵著迷、存活的胎兒都減少，著床失敗率上升)，在每日每公斤30毫克組發現有一些母體毒性，然而，並無證據指出對生長發育的影響來自母體毒性。

對懷孕大鼠在胎兒器官形成期間靜脈注射aripiprazole(3、9及27毫克/公斤/日)的結果顯示，在最高劑量下會出現胎兒體重減輕及骨骼的化延遲的現象，此劑量也會造成母體毒性。

在胎兒器官形成期，給懷孕的兔子投與aripiprazole口服劑量每日每公斤0、30和100毫克(相當AUC：分別為MRHD的2倍、3倍和11倍；根據mg/m²，分別為MRHD的6倍、19倍和65倍)，在每日每公斤服用100毫克的高劑量期間，母體食減減少，流產數增加及造成胎兒死亡率上升。胎兒體重減少，在每公斤的每日每公斤30毫克組，骨骼異常在靜脈注射(胸骨部分粘連)亦是胎兒發育毒性的一種表現(AUC0-24)有相關的安全性界線(safety margin)。在2個月的恢復期後，所有藥物相關的作用是可逆的。

8.5 老年人之使用

對老年病患至少有一個長期試驗(參見*黑框警語、警語和注意事項(5.1)及臨床藥理學(12.3)*)。

13,543位患者在使用口服OTSUKA ABILIFY治療的臨床試驗中，有1073(8%)≥65歲，並有799(6%)≥75歲。由於使用口服OTSUKA ABILIFY治療思覺失調症、雙極性疾患和重度憂鬱症的安慰劑對照研究並未收錄到人數足夠的65歲(含)以上的受試者，因此無法判定其治療反應是否不同於較年輕的受試者。

OTSUKA ABILIFY並未被核准用於治療併有阿茲海默症之精神疾病患者*(參見黑框警語、警語和注意事項(5.1))*。

8.6 CYP2D6不良代謝者(Poor Metabolizers)

在已知為CYP2D6不良代謝的患者，因為會產生高濃度之aripiprazole，須作劑量的調整。大約8%的高加索人種及3-8%的非裔美國人，缺乏代謝CYP2D6受質的能力，這些人被視為不良代謝者*(參見用法用量(2.6)及臨床藥理學(12.3))*。

8.7 肝功能異常功能受損

不須依患者的肝功能(輕至重度肝障害，Child-Pugh score為5–15)或腎功能(輕至重度肝障害，腎絲球過濾率(GFR為15–90 mL/minute)狀況來調整OTSUKA ABILIFY的劑量*(參見臨床藥理學(12.3))*。

8.8 其他的特殊族群

不須依患者的性別、種族或抽菸狀態來調整OTSUKA ABILIFY的劑量*(參見臨床藥理學(12.3))*。

9 藥物濫用及依賴性

9.1 管制藥品

OTSUKA ABILIFY(aripiprazole)並非管制藥品。

9.2 濫用及依賴性

尚未在人體上針對OTSUKA ABILIFY濫用可能性、耐受性、或生理依賴性進行系統性研究。在獸子身上進行的生理依賴性研究中，突然停藥後，可觀察到禁斷症狀，雖然臨床試驗中，沒有呈現尋求藥物行為的傾向，但是這些試驗並非很有系統的，而且還根據這項有限的資料，不可能去預測一個市場銷售所期間濫用藥品市後，可能為人所濫用，用於他途，或濫用的程度。因此，有藥物濫用病史的病患應該接受仔細評估；同時也應當密切觀察這些病患有否誤用或濫用OTSUKA ABILIFY的跡象(例如，耐受性之產生、劑量增加、尋求藥物行為)。

10 用藥過量

MedDRA 專門用語已經用來分類下列不良事件。

10.1 人體經驗

在臨床試驗及上市後的經驗中，曾有故意的或意外的口服OTSUKA ABILIFY過量的案例報告，包括OTSUKA ABILIFY單獨服用和摻服其他藥物的用藥過量，並沒有報告OTSUKA ABILIFY死亡的案例。有一個病患大量吞服OTSUKA ABILIFY1260毫克(每日最大建議劑量的42倍)後完全復原。亦有報告指出12歲或更小的孩童，故意的或意外的服用OTSUKA ABILIFY劑量高達195毫克而未致死。

口服OTSUKA ABILIFY(單獨服用或併服其他藥物)用藥過量的案例中，最普遍的不良事件報告(所有用藥過量案例中至少有5%過報)包括嘔吐、噁心、嗜睡和腹瀉。在一個或多個服用OTSUKA ABILIFY(單獨服用或併服其他藥物)過量的案例中，可觀察到的其他臨床上重要的徵候和症狀，包括癲症大發作、意識模糊狀態、心房纖維顫動、心跳過慢、昏迷、說亂狀態、煙塵、血中肌酸激酶酸激酶上升、意識障礙、高血壓、低血壓、低血鉀、低血鈉、意識障礙、QRS Complex延長、QT區間延長、吸入性肺炎、呼吸停止、癡獃連續狀態和心跳過速。

10.2 用藥過量的處置

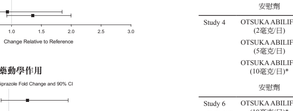
目前尚沒有治療OTSUKA ABILIFY服用過量的任何特別資訊，應該為用藥過量病患進行心電圖檢查。如果呈現QT區間延長，要立即實施心臟監測。否則，用藥過量的處理應該以支持性治療為主，保持呼吸道暢通，血氧氣合與換氣功能正常，與症狀治療，密切的醫療照護和監測應持續至病患復為止。

活性炭－投予OTSUKA ABILIFY用藥過量錠，及早服用活性炭，可能有助於防止aripiprazole吸收。在口服OTSUKA ABILIFY 15毫克一小時後，服用50公克活性炭，可以減低aripiprazole的平均AUC與C_{max}達50%。

血液透析－雖沒有關於血液透析對OTSUKA ABILIFY服用過量治療效果的資訊，但有鑒於aripiprazole與血漿蛋白的緊密結合，血液透析應該對aripiprazole服藥過量沒幫助。

11 性狀

OTSUKA ABILIFY(aripiprazole)是一作用於精神方面的藥物，可以口服藥錠、口溶錠的方式服用。Aripiprazole是7-4-[4-2,3-dichlorophenyl-1-piperazinyl]butoxy]-3,4-dihydrocarbostyril：其分子式為$C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$，分子量為448.39；化學結構式：



大每安方復錠型分有2毫克、5毫克、10毫克、15毫克、20毫克，和30毫克等劑量，賦形劑包括有：含水乳糖、結晶纖維素、玉米澱粉、澱粉基纖維素、硬脂酸鎂、色素則有氧化鐵(黃或紅)、食用藍色3號。

12 臨床藥理學

12.1 作用機制

Aripiprazole對思覺失調症或雙極性疾患藥症的作用機制仍然未知。然而，有一假設指出，aripiprazole可能是經由對多巴胺D₂和血清素5-HT₁₄接受體的部分促動作用，以及對血清素5-HT₂接受體的拮抗作用而產生療效。針對D₂、5-HT₁₄和5-HT₂接受體之外的接受體產生的作用，也許可以解釋出aripiprazole臨床上的其他療效。例如：aripiprazole對對上腺素性α 1接受體的拮抗作用，或許可以解釋使用aripiprazole後產生的直立性低血壓。

12.2 藥效學

Aripiprazole對於多巴胺D_2、D_3、血清素5-HT₁₄、5-HT₂A，aripiprazole表現出高親合力(Ki值分別為0.34、0.8、1.7和3.4 nM)；對於多巴胺D_4、血清素5-HT₁、5-HT₇、α 1-腎上腺素性接受體，組織胺H₁接受體和血清素再吸收部位則呈現中等親合力(Ki值分別為44、15、39、57、61和98 nM)。Aripiprazole對於動物非常重要性接受體有很好的親合力(Ki值為5.6-100nM)。[Aripiprazole的功能是作為多巴胺D₂和血清素5-HT₁₄接受體的部分促動作用劑：他是血清素5-HT₂₄接受體的拮抗劑。

12.3 藥物動力學

OTSUKA ABILIFY（aripiprazole）的活性大概主要來自於它的原型藥物aripiprazole，較少部分來自於其主要代謝物dehydro-aripiprazole。Dehydro-aripiprazole具有類似原型藥物的D₂接受體親合力，並且曝露量在血漿中估原始藥物達40%。Aripiprazole和dehydro-aripiprazole之平均藥物排泄半衰期分別為75小時和94小時，服藥14日內，上述兩種成分將達到穩態狀態濃度。由單一投藥藥物力學可以預測出aripiprazole累積量，在穩定狀態，aripiprazole的藥物動力學是與無論成比例的。Aripiprazole的排泄，主要經由涉及兩種P450異加酶(CYP2D6和CYP3A4)的肝臟代謝作用。對於CYP2D6不良代謝的患者，aripiprazole的平均排除半衰期為146小時。

藥物動力學研究顯示OTSUKA ABILIFY DISCMELT口溶錠與OTSUKA ABILIFY錠劑具生體相等性。

口服投與

吸收

絕對：aripiprazole容易吸收，3-5小時內可以達到血漿中藥物濃度高峰，其絕對配方的絕對生物可用率為87%。OTSUKA ABILIFY可以與食物同時服用，也可以單獨服用。合併服用一種15毫克aripiprazole錠劑與標準高脂餐，對於aripiprazole或其活性代謝物dehydro-aripiprazole的C_{max}和AUC，都沒有顯著的影響。但是會造成aripiprazole和dehydro-aripiprazole的T_{max}分別延遲3小時與12小時。

分布

經由靜脈注射投藥的aripiprazole之穩定狀態分佈體積很高(404公升或4.9公升/公升)，顯示廣泛的組織分佈。在達到具穩態濃度時，aripiprazole和其主要代謝物，與血清蛋白的結合率超過99%，其中主要是與白蛋白結合。在健康志願者人體試驗中，每日服用0.5-30毫克不等劑量之aripiprazole連續14日，受試者身上表現出，依服用劑量不同，D₂接受體有不等程度被佔據的情形。這顯示aripiprazole可滲透進入腦部。

代謝和排泄

Aripiprazole的代謝主要是經由三種生物轉化途徑：去氫作用、羥化作用、和N-去烷化作用。根據體外研究，CYP3A4和CYP2D6負責對aripiprazole進行去氫化及羥化作用，而CYP3A4負責N-去烷化作用。在全劑量下，aripiprazole是主要的藥物型態存在於循環中的藥物。dehydro-aripiprazole，在穩定狀態，活性代謝物—dehydro-aripiprazole一約占aripiprazole血漿中AUC的40%。

服用單一14毫克的aripiprazole錠，可在服藥者的尿液和糞便中，分別發現約為服用量25%和55%的放射性。口服後未經代謝即排出的aripiprazole，在尿液中少於1%，糞便中則發現約佔口服藥量18%。

藥物交互作用研究

其他藥物對aripiprazole及dehydro-aripiprazole藥藥量的作用分別概述如圖1及2。根據模擬，當CYP2D6鹽定代謝者(extensive metabolizers)同時併服強效的CYP2D6抑制劑奎尼丁(quinidine)會，顯示在這種藥物程序狀態遭遇時平均C_{max}和AUC值會上升4.5倍。在口服投與後，當

圖4：內因性因子對aripiprazole的藥動學作用

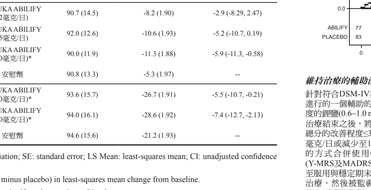


圖5：內因性因子對dehydro-aripiprazole的藥動學作用

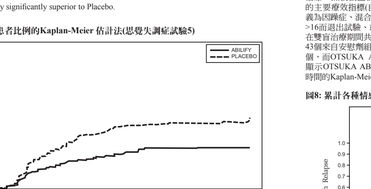


圖2：其它藥物對dehydro-aripiprazole的藥動學作用

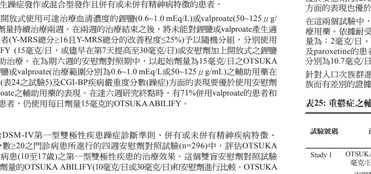
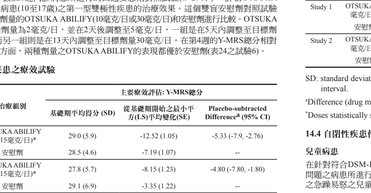


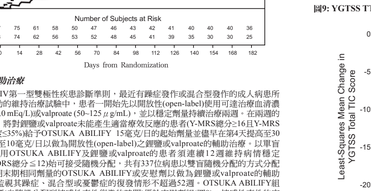
圖3：OTSUKA ABILIFY對其它藥物的藥動學作用



特殊族群的研究

Aripiprazole及dehydro-aripiprazole在個別族群的曝藥量分別概述如圖4及5。此外，針對兒童患者(10至17歲)投與OTSUKA ABILIFY（20至30毫克），經體重校正後的aripiprazole藥清率與成人相似。

圖4：內因性因子對aripiprazole的藥動學作用



雙極性疾患之療效試驗

成人

單一藥物治療

針對第一型雙極性疾患之躁症發作或混合型發作的住院病患(符合DSM-IV診斷準則)，進行四個為期三週的安慰劑對照試驗來評估 OTSUKA ABILIFY 治療急性躁症發作之效果。這些試驗的病患包括有或無精神病徵的特質與其中兩個試驗之病患也包含有或無快速週期病程。

用來評估躁症症狀的主要工具是Young Mania Rating Scale (Y-MRS)，它是一種11項臨床醫師評量表(0分為無躁症特質到60分(最高分數)，傳統上是用來評估躁症發狀學的程度。另一重要的次要評估工具包括臨床整體印象-雙極性(Clinical Global Impression-Bipolar (CGI-BP)評量表。

在四個為期三週受試者的試驗中，分別有349、248、248、480人，485人）服用OTSUKA ABILIFY每日一次15至30毫克(其中二個試驗之起始劑量為每日30毫克，另二個試驗之起始劑量為每日15毫克)或安慰劑治療。OTSUKA ABILIFY組的Y-MRS總得分(表24之試驗1–4)，臨床整體印象-雙極性疾患(CGI-BP)之躁症嚴重度得分之降低情優於服用安慰劑組。在二個起始劑量為每日15毫克之臨床試驗中未能產生適當療效反應之病患，其中大部份是被分派到較高劑量組的病患。

在四個為期三週受試者的試驗中，對後來的治療未能產生適當療效反應的定義為17項汉密爾頓憂鬱評估量表(HAMD17)的改善程度低於50%，最低HAMD17分數為14，且臨床整體印象嚴評估的結果沒有比最小改善程度好。對先前之治療未能產生適當療效反應的定義為服用高於最低有效劑量(合的抗憂鬱劑治療至少6週之後，患者所認定的改善程度低於50%。

用以評估憂鬱症狀的主要工具為Montgomery-Asberg憂鬱評估量表(MADRS)，這是一種包含10個項目的簡短評估量表，用以評估憂鬱症狀的嚴重程度。它的評估工具為Sheehan失能量表(SDS)，這是一種包含3個項目的自我評估工具，用以評估憂鬱症狀的工具。用以評估憂鬱症狀的工具還有一個為期一週的評分指為0 (無任何影響)至10分(影響極大)。

在這兩個試驗中(n=381 + n=362)，OTSUKA ABILIFY在降低平均MADRS總分方面的表現都優於安慰劑(表25之試驗1、2)。在其中一個研究中，OTSUKA ABILIFY在降低平均SDS分數方面的表現也優於安慰劑。

在這兩個試驗中，患者一開始先以開放式使用可達治療血清濃度的劑量(0.6–1.0 mEq/L)的valproate(50–125 μ g/ml)，並以穩定劑量持續治療視覺，依據耐受性與療效的表現，可以調整口服增加不超過每日250毫克的valproate劑量。在這兩個試驗中，患者一開始先以開放式使用可達治療血清濃度的劑量(0.6–1.0 mEq/L)或固定劑量(125毫克/日)的lithium，並以穩定劑量持續治療視覺，依據耐受性與療效的表現，可以調整口服增加不超過每日300毫克的lithium劑量。在這兩個試驗中，患者一開始先以開放式使用可達治療血清濃度的劑量(0.6–1.0 mEq/L)的valproate(50–125 μ g/ml)，並以穩定劑量持續治療視覺，依據耐受性與療效的表現，可以調整口服增加不超過每日250毫克的valproate