

大家安立復®錠 OTSUKA ABILIFY® (aripiprazole) Tablets

5毫克	衛署醫藥字第024046號
10毫克	衛署醫藥字第0240447號
15毫克	衛署醫藥字第0240448號
20毫克	衛署醫藥字第0240449號
30毫克	衛署醫藥字第0240450號

本藥須由醫師處方使用

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，以及自殺意圖與抗憂鬱藥物服用抗精神科藥物的失智症相關精神疾病的老年病患，有增加死亡之危險性。分析17個安樂劑期的臨床試驗(第10週)，發現這些服用典型抗精神科藥物的大部分病患在治療期間的死亡危險性是安樂劑期的1.6-4.7倍。這些10週期的短期臨床試驗，用樂劑治療病患的死亡率約為5.5%，而安樂劑則約為2.6%。雖然致死原因不同，大多數的死亡看來並非是心血管性的(如：心臟衰竭、猝死或感染性的如：肺炎)。觀察性研究顯示：服用樂劑而非典型抗精神科藥物，慢性抗精神科藥物治療可能增加死亡率。OTSUKA ABILIFY (aripiprazole)並未核准用來治療失智症相關的精神疾病。*(參見警語和注意事項5.1)。*

針對重鬱症及其相關併用所進行的短期研究顯示，和安樂劑相比，抗憂鬱劑會升高兒童、青少年及年輕成人出現自殺意念及自殺行爲(自損行為)的危險性。任何抗憂鬱劑、青少年年輕成人使用OTSUKA ABILIFY做為輔助用藥或使用任何其他抗憂鬱劑的人，都必須將此風險和臨床益處放在一起權衡考慮。短期研究並未顯示2歲以上的成人使用抗憂鬱劑時出現自殺意圖的風險會使用安樂劑升高。在65歲(含)以上的成人中，使用抗憂鬱劑的風險有較使用安樂劑者降低的現象。憂鬱症及某些其他的精神科疾病本身就會導致自殺風險升高。男病人在接受安樂劑治療的有年輕層的病患都應進行適當的監視，並密切觀察是否有臨床惡化、出現自殺意念、或行爲異常改變的現象。應告知家屬與照顧者關於觀察和臨床益處放在一起權衡保持觀察的必要性。OTSUKA ABILIFY 並未核准應用於治療兒童憂鬱症*(參見警語和注意事項5.2)。*

- 適應症**

成人和青少年(13至17歲)的精神分裂症。

成人兒童(10至17歲)的雙極性疾患之躁症發作及混合型發作，可單獨使用或做為鋁鹽或 valproate 的輔助治療。

第一型雙極性疾患維持治療之鋁鹽或 valproate 的輔助治療。

重鬱症之輔助治療。

兒童(至17歲)的自閉性疾患伴隨之急驟易怒。

- 說明：**

OTSUKA ABILIFY 用來治療成人和青少年(13至17歲)的精神分裂症。OTSUKA ABILIFY 的治療效果在成人中的四個(4-6週)的試驗和青少年(13至17歲)的一個(6週)的試驗中獲得證實。維持治療有效在成人的一個試驗中獲得證實，同時可推斷在青少年之維持治療之療效*(參見臨床研究14.1)。*

- 雙極性疾患**

躁症發作及混合型發作之急性治療

OTSUKA ABILIFY 用來治療成人和兒童(10至17歲)第一型雙極性疾患的急性躁症發作和混合型發作，可單獨使用或做為鋁鹽或valproate的輔助治療。OTSUKA ABILIFY 單一藥物治療有效在成人中的四個(3週)的試驗和兒童(10至17歲)的一個(4週)的試驗中獲得證實。OTSUKA ABILIFY 做為鋁鹽或valproate的輔助治療的效果在成人的一個(6週)輔助治療的試驗中獲得證實*(參見臨床研究14.2)。*

- 第一型雙極性疾患維持治療之輔助治療**

OTSUKA ABILIFY 做為第一型雙極性疾患維持治療之鋁鹽或 valproate 的輔助治療的輔助治療。OTSUKA ABILIFY 維持治療之效果在成人的一個(6週)輔助治療的試驗中獲得證實*(參見臨床研究14.3)。*
- 重鬱症及自閉性疾患**

OTSUKA ABILIFY 做為抗憂鬱劑的輔助治療用。用於成人重鬱症的重鬱性治療。使用 OTSUKA ABILIFY 做為重鬱症之輔助治療療用的療效已在兩個(6週)成人急性性疾患對自閉的抗憂鬱劑治療中未產生過嚴重副作用的試驗中獲得證實*(參見臨床研究14.3)。*

- 13. 重鬱症及自閉性疾患**

OTSUKA ABILIFY 做為抗憂鬱劑的輔助治療用。用於成人重鬱症的重鬱性治療。使用 OTSUKA ABILIFY 做為重鬱症之輔助治療療用的療效已在兩個(6週)成人急性性疾患對自閉的抗憂鬱劑治療中未產生過嚴重副作用的試驗中獲得證實*(參見臨床研究14.3)。*

- 15. 治療兒童的精神分裂症、雙極性疾患及自閉性疾患伴隨之急驟易怒的特別考量**

發生在兒童和青少年中通常都是嚴重的精神疾患，其多變的症狀不一定總是與成人病患的躁症和青少年一般。建議只有在全面的診斷評估及按個考慮藥物治療後才能將安樂劑的風險性之後，再考慮給予安樂劑。安樂劑治療兒童、雙極性疾患及自閉性疾患及伴隨之急驟易怒之兒童病患的藥物治療，應只是整體治療計畫(包括心理、教育和社會介入)的一部分。

- 用法用量**
- 1. 精神分裂症**
- 成人**
- OTSUKA ABILIFY 的建議起始劑量目標量應為每日10至15毫克，一日一次，不須考慮飲食因素。 經系統性評估後安樂劑 OTSUKA ABILIFY 每日在10-30毫克範圍內是有療效的。然而，高於每日10-15毫克的劑量，並沒有顯示出有較佳的藥效。藥效達到穩定狀態需要2週，如在藥末週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科藥物三個月或更久之病情穩定之精神科分裂症病的試驗中獲得證實。安樂劑使用有先前的藥物治療，隨臨床分型每日服用 OTSUKA ABILIFY 15毫克或安樂劑，繼續治療下來的病情恢復狀況*(參見臨床研究14.1)。*
- 病應定期評估評估是否要繼續維持治療。

- 青少年**
- OTSUKA ABILIFY 的建議目標劑量為10毫克/日，在Aripiprazole 的研究中針對13至17歲的青少年精神科分裂症患者使用每日10毫克至30毫克的劑量，這些病患所使用之錠劑的劑量隨日劑量增加，並於2次後調整為5毫克，再於於另2次之後調整至10毫克的目標劑量。後期應以每次增加5毫克方式提高劑量，30毫克/日的劑量並未見出超過10毫克/日的劑量更有效的療效。使用OTSUKA ABILIFY 時應注意副作用*(參見臨床研究14.1)。*
- 維持治療-目前尚未有使用OTSUKA ABILIFY 做為青少年精神科分裂症之維持治療用藥的數據。藥目前並無足夠證據可解答使用OTSUKA ABILIFY 治療之青少年精神科分裂症療多久的問題，但仍可由成人的人數以及成人病患與兒童病患中之aripiprazole藥物動力學參數的比較推斷維持治療的效。因此，通常都是建議有效反應的病患在出現急性發作後評估，繼續繼續維持治療，但應採用維持完全緩解效果所必須的最低劑量。患者應定期接受重新評估，藉以確認維持治療的必要性。

- 由其他抗精神科藥物轉換服用 OTSUKA ABILIFY**
- 在由其他抗精神科藥物轉換服用 OTSUKA ABILIFY 時，應特別注意副作用。OTSUKA ABILIFY 做為鋁鹽或 valproate 的輔助治療的建議劑量與單一藥物治療相同。如果要用藥時，應逐漸的方式，可能是逐漸的，在所有案例中，盡量避免不同精神科藥物的時期，應該逐漸減少至安樂劑。
- 2. 重鬱症之輔助治療**
- 成人及兒童病患之維持治療的輔助治療與急性性治療時穩定病患的劑量相同。**患者應定期接受重新評估，以確認維持治療的必要性*(參見臨床研究14.2)。*
- 應目前尚未有臨床試驗或上市後經驗顯示使用Haripiprazole做為兒童患者之維持治療用藥安全性，亦無足夠的證據可解答使用aripiprazole治療兒童病患維持治療多久的問題。因此，建議在患者有明顯反應之後才能繼續給予治療，但應採用維持完全緩解效果所必須的最低劑量。

- 2.2 重鬱症之輔助治療**
- 兒童患者：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，之後調整至10毫克/日目標劑量。OTSUKA ABILIFY 做為鋁鹽或 valproate 的輔助治療的建議劑量與單一藥物治療相同。如果要用藥時，應逐漸以每次增加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)。*
- 維持治療-目前尚未有使用OTSUKA ABILIFY 做為青少年精神科分裂症之維持治療用藥的數據。由於目前並無足夠的證據可解答使用OTSUKA ABILIFY 治療之患者應維持治療多久的問題，因此患者應定期接受重新評估，藉以確認維持治療的必要性。

- 2.4 自閉性疾患伴隨之急驟易怒**
- 兒童病患**
- Aripiprazole 以5毫克/日至15毫克/日之劑量治療至17歲兒童之自閉性疾患伴隨之急驟易怒的療效已經獲得證實。OTSUKA ABILIFY 的劑量應依照成人劑量方式及反應來調整。
- OTSUKA ABILIFY 的起始劑量為每日劑量2毫克。如果適當，每日增加劑量至5毫克，接著再增加至10毫克/日或15毫克/日，應以每次不超過5毫克/日的方式逐漸調整劑量，且間隔不可少於1週*(參見臨床研究14.4)。*

- 維持治療-目前尚未有使用過使用OTSUKA ABILIFY 做為自閉性疾患伴隨之急驟易怒的維持治療用藥的療效。由於目前並無足夠的證據可解答使用OTSUKA ABILIFY 治療之患者應維持治療多久的問題，因此患者應定期接受重新評估，藉以確認維持治療的必要性。
- 2.5 劑量調整**
- 成人一般並不須依年齡、性別、種族、或腎功能或肝功能來調整劑量*(參見特殊族群之使用8.4-8.10)。*

- 合併使用Aripiprazole與具強效CYP3A4抑制劑之藥物的患者的劑量調整：**
- 當必須同時使用Haripiprazole與強效的CYP3A4抑制劑(如ketoconazole,clarithromycin)時，aripiprazole的劑量應減為一般劑量的一半。合併治療中的CYP3A4抑制劑停用之後，aripiprazole的劑量應加回正常常用量(參見藥物交互作用7.1)。
- 合併使用Aripiprazole與可能具CYP2D6抑制作用之藥物的患者的劑量調整：**
- 將可能具CYP2D6抑制作用的藥物(如quinidine、fluoxetine,paroxetine)和aripiprazole同時使用時，aripiprazole的劑量應至少減為正常劑量的一半。合併治療中的CYP2D6抑制劑停用之後，aripiprazole的劑量應加回正常常用量(參見藥物交互作用7.1)。
- 合併使用Aripiprazole與具強效的CYP3A4抑制劑(如ketoconazole,clarithromycin)及強效的CYP2D6抑制劑(如quinidine、fluoxetine,paroxetine)時，aripiprazole的劑量應減為一般劑量的四分之一(—25%)。合併治療中的CYP3A4和/或CYP2D6抑制劑停用之後，aripiprazole的劑量應加回正常常用量(參見藥物交互作用7.1)。**
- 合併使用Aripiprazole與具強效的CYP3A4抑制劑和CYP2D6抑制作用之藥物的患者的劑量調整：**
- 當必須同時使用aripiprazole與具強效的CYP3A4抑制劑(如ketoconazole,clarithromycin)及強效的CYP2D6抑制劑(如quinidine、fluoxetine,paroxetine)時，aripiprazole的劑量應減為一般劑量的四分之一(—25%)。合併治療中的CYP3A4和/或CYP2D6抑制劑停用之後，aripiprazole的劑量應加回正常常用量(參見藥物交互作用7.1)。
- 合併使用Aripiprazole與具強效的CYP3A4抑制劑和CYP2D6抑制作用之藥物的患者的劑量調整：**
- 當必須同時使用aripiprazole與具強效的CYP3A4抑制劑(如ketoconazole,clarithromycin)及強效的CYP2D6抑制劑(如quinidine、fluoxetine,paroxetine)時，aripiprazole的劑量應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。合併使用aripiprazole及具強效的CYP3A4抑制劑和CYP2D6抑制劑的患者時，aripiprazole的劑量應減為一般劑量的四分之一(—25%)*(參見臨床研究12.3)。*
- 使用Aripiprazole於CYP2D6不良代謝者(poor metabolizer, PM)的患者劑量建議：**
- 使用Haripiprazole於CYP2D6不良代謝的患者時，aripiprazole的劑量應先減為一般劑量的一半，再根據臨床反應逐步調整劑量。合併使用aripiprazole及具強效的CYP3A4抑制劑和CYP2D6不良代謝劑的患者時，aripiprazole的劑量應減為一般劑量的四分之一(—25%)*(參見臨床研究12.3)。*
- 使用可能具CYP3A4誘導作用之藥物的患者的劑量調整：**
- 將可能具CYP3A4誘導作用的藥物(如carbamazepine)加入 aripiprazole 的療程時，aripiprazole 的劑量應增加。額外的劑量應根據臨床評估的結果而定。一旦合併使用CYP3A4誘導劑之後，即將將aripiprazole的劑量降低至10毫克至15毫克(參見藥物交互作用7.1)。

- 3 劑型與劑量規格**
- OTSUKA ABILIFY® (aripiprazole)錠劑請見表1。
- | 錠劑規格 | 錠劑、顏色/形狀 | 錠劑識別(刻印) |
|------|----------|--------------|
| 5毫克 | 藍色、略橢圓形 | "A-007"及"5" |
| 10毫克 | 粉紅色、略橢圓形 | "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**
- 已知對 OTSUKA ABILIFY 過敏者。反應範圍包括搔癢/麻疹疹至過敏性反應*(參見不良反應6.3)。*
- 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**
- 死亡之增加**
- 服用抗精神科藥物的失智症相關精神疾病的老年病患比服用安樂劑者，有增加死亡之危險性。OTSUKA ABILIFY (aripiprazole) 並未核准用來治療失智症相關的精神疾病*(參見風險因素)。*

- 依隨機機分組分析，有對照組的臨床試驗(Randomized controlled trial, RCT)及回溯性世代研究(Retrospective/cohort study)發現，抗精神科藥物，包括傳統性(Conventional)和非典型性(Atypical)之抗精神科藥物用於治療老年失智症患者(dementia-related psychosis)的死亡率與安樂劑相比較，其死亡之相對危險性較高。**
- 顯著不良事件包括1項**
- 在對照組的精神疾病的安樂劑對照的臨床試驗中(兩個臨床試驗採擇性劑量，一個臨床試驗採用標準劑量)，服用Aripiprazole的藥物組(平均劑量：84毫克；範圍：78-88)除有顯著不良事件(例如：中、暫時性缺血)發作)外死亡。發生率增加的情形。在固定劑量的試驗裡，服用Aripiprazole組的藥物量不良事件發生率與劑量沒有統計上顯著的相關性。注意：服用Aripiprazole並未核准用來治療失智症相關的精神疾病*(參見相關警語)。*

- 併有阿茲海默症之精神疾病老年病患的安全性相關警語**
- 在三個針對併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週安樂劑治療之分析中，在治療期間內出現的總發生率是3%且aripiprazole組之發生率至少為安樂劑組之兩倍的不良事件包括嗜睡(安樂劑組2%、aripiprazole組5%)、嗜睡(包括嗜睡)(安樂劑組2%、aripiprazole組8%)，失眠(安樂劑組1%、aripiprazole組1%)、安樂劑組1%、aripiprazole組5%)、過度流涎(安樂劑組0%、aripiprazole組4%)，以及躁狂自損(安樂劑組1%、aripiprazole組4%)。
- 使用OTSUKA ABILIFY治療併有失智症之精神病患者的安全性和療效目前尚未確立。應方應密切觀察使用OTSUKA ABILIFY治療患者，應持續觀察，特別要注意是否出現嗜睡或過度流涎的現象。因為這些現象很容易導致患者應持續觀察*(參見參見警語)。*

- 5.2 憂鬱症病的臨床表現惡化與自殺風險**
- 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(或出現自殺之惡化)行為(自損意圖)做為病情惡化的跡象。而且，憂鬱症可能會一直持續到病情緩解為止。自殺行為與憂鬱症及某些精神疾病有關。而且這些患者可能比一般患者有更高的自殺傾向。不過，長久以來一直有一個顧慮，亦即在初期治療期間，抗憂鬱劑可能會使某些患者產生憂鬱症惡化的現象及出現自殺意圖。針對對非典型抗抑郁性抗憂鬱劑(包括选择性血清素回收調節器(SERI)及其乙藥物治療所進行的綜合分析顯示，這些藥物增加有嚴重度及/或升高自殺意念之兒童、青少年及成人(18-44歲)出現自殺意念的風險(有乙嚴重度及/或升高自殺意念)的風險。以上這些兒童及成人使用抗憂鬱劑時出現自殺意圖的風險會使用安樂劑者降低。在65歲(含)以上的成人中，使用抗憂鬱劑的風險有較使用安樂劑者降低的現象。

- 以針對患有重鬱症、躁症或其它精神疾患之兒童與青少年所進行之安樂劑對照試驗為目標的綜合分析共包括24個短期臨床試驗(抗憂鬱藥物、以及超過400名以上的患者)，對於患有重鬱症或其它精神疾患之成人，所進行之安樂劑對照試驗以目標的綜合分析，共包括298個短期試驗(中位試驗期為2個月)，11個抗憂鬱藥物，以及超過7,400名以上的患者。雖然各種藥物在出現有惡化的風險方面有著明顯的差異，但在幾乎所有的研究案例中，較年輕患者的風險有升高的跡象。不同治療組的出現有惡化的總絕對風險沒有差異，並且重鬱症患者中的發生率增高。在各年齡層中，安樂劑治療中的總發生率(藥物交互作用)與對照組相比較的數據，這些風險差異(藥物交互作用)差異，每1000名治療患者中的自損意圖病例如表1所示。

- | 表2： | 年齡層(歲) | 藥物-安樂劑差異 | 每1000名患者中自損意圖病例數 |
|-----|--------|----------|------------------|
| | <18 | 比安樂劑多 | 多出4例 |
| | 18-24 | 比安樂劑少 | 減少4例 |
| | 25-64 | 比安樂劑少 | 減少1例 |
| | ≥65 | 減少6例 | |

- 在所有的臨床試驗中曾發生自殺事件。在成人臨床試驗中有自殺病例，但病例數不足以做出任何關於藥物對自殺之影響方面的結論。
- 目前並未確知出現自殺意圖的風險是否會延伸至較早期的治療(亦即短期治療)。不過，在針對憂鬱症成人患者所進行的安樂劑對照的短期治療試驗中有明顯的證據顯示，使用抗憂鬱劑可能使憂鬱症惡化。

- 所有使用抗憂鬱劑治療任何過惡度的病患都應進行適當的監視，並嚴密觀察是否有臨床表惡化、出現自殺意圖、以及行爲異常改變的現象，特別是在最初幾個月內的藥物治療期間，或成在治療期間中。不論其治療的劑量。**
- 在使用抗憂鬱劑治療重鬱症及其它適應症(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、衝動行為、靜坐不能(精神運動性阻滯不能)、狂躁、以及狂躁。雖然出現此症狀與憂鬱症惡化或(或)出現自殺意圖動因的因素關係尚未確立，但是，還有此類症狀可能是出現自殺意圖的危險信號。

- 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很嚴重，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，可能只要停止此種藥物治療。
- 應密切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)之患者之家屬和照顧者。務必密切觀察患者是否出現躁動、易怒、行爲異常改變、以及前述的其它症狀，還有是否出現行爲惡化的跡象。務必密切觀察患者與他人關係惡化人員跡象。這些風險包括由家屬與與性伴侶發生衝突、為降低劑量藥效的風險。OTSUKA ABILIFY 的服用方式應能達到良好患者控制療效的最低劑量。**

- 險患者是否患雙極性疾患：**重鬱症發作很可能是雙極性疾患的早期表現。一般認為雖然老年在對重鬱症進行治療時，對有罹患雙極性疾患之風險的患者，單獨使用抗憂鬱劑這種治療方式可能會加重雙極性疾患混合型發作的可能性。目前並未顯示出任何何種狀況是否與此有關。為此，無論如何，在短期使用抗憂鬱劑治療有雙極性疾患的患者中，患者應進行適當的監視，藉以確認患者是否有罹患雙極性疾患的跡象。此種檢查包含詳盡的精神病史，包括自殺、雙極性疾患及憂鬱症的病史。

- 應注意的是，OTSUKA ABILIFY 並未核准應用於治療兒童憂鬱症患者。
- 5.3 抗精神藥物過度性反應(NMS)**
- 投與抗精神藥物，包括Aripiprazole，與一種可能致命的綜合候群—稱為「抗精神藥物過度性反應候群(NMS)。有關，aripiprazole的全球性臨床試驗中，在服用Aripiprazole期間曾有發生疑似抗精神藥物毒性性症候群。抗精神藥物毒性性症候群的臨床表現為發熱、肌肉僵硬、精神狀態改變，以及自主神經系統不穩定的現象(血腫或血壓不規則、心跳過速、發汗、和心臟衰竭等)。其他症狀可能包括有血清中肌酸磷酸含量上升、肌球蛋白尿(橫紋肌溶解)、與性性腎衰竭。

- 為患此症狀的病患應診斷性評估相當複雜。要做出診斷，重要的是，要先排除臨床表現屬於內科原因(如：肺炎、全身性感染等)及/或治療或治療不當之體外性候群(EPS)的病例。其他應診斷時的重要考量，包括有中樞肌緊張性的熱中暑、藥物中毒和原发性中樞神經系統病變。

- 抗精神藥物毒性性症候群的處理應包含：
1)立即停用抗精神藥物以及對短期治療非必須藥物；
2)施以症狀治療並監控病情；
3)如有確定的危險期間，並有特定之治療方式者，則應進行治療。針對無併發症的抗精神藥物毒性性症候群，學界還未有一致認同的特定藥物治療方式。

- 如病患患有自抗精神藥物毒性性症候群復發後，需要抗精神藥物治療，應慎重考慮藥物引起之重鬱症復發的可能性。由於有報告指出抗精神藥物毒性性症候群的發覺案例，所以應該小心地監視病患情況。
- 5.4 逆發性運動困難**
- 抗精神藥物病症的病，可能發生的一種候群(逆發性運動困難)，亦即一些潛在性地不可逆的、不自主的、運動有障礙的現象。雖然此症狀的流行率在老年人之間較高，特別是年

長女性；但是，在抗精神治療初期間，也就是病患容易發生此症狀的時期，想倚靠流行率估計來預測此症候群之發生，是不可能的。各種抗精神藥物服用發達逆運動困難的可能性仍不明確。

發生逆發性運動困難的風險，與症狀惡化變為不可逆之可能性，雖會隨治療期間、和病患服藥後，暫停抗精神藥物之總累積量增加而增加。然而，此症候群也可能發生在長時間、低劑量用藥的病患身上—雖症狀輕微情況下。

如果停用抗精神藥物，逆發逆發性運動困難可能以部分或完全緩解，但對確定為逆發性運動困難的病患，目前沒有已知的治療方式。然而，抗精神藥物治療本身可能會增加(或部分初期)此症候群的症狀惡化，而可能造成「潛伏的病程」。症狀對症狀已被群長期療效的影響仍為未知。

顯及上述考量，OTSUKA ABILIFY9使用，該藥物可能以減少逆發性運動困難的發生為前提。長期的抗精神藥物治療應專用於低下慢性化患者(1)：抗精神藥物對該病患有效；(2)該病患沒有發生逆發性運動困難，但儘管較輕之逆發性運動困難可併發。關於長期長期治療的風險，應該找出可達預期人滿意的治療效果之最小劑量與最短治療時間。如果服用OTSUKA ABILIFY病患身上出現逆發性運動困難的症狀和候群，應考慮停藥，然而，某些病，則可在發生此病症的情況下，仍需要繼續服用OTSUKA ABILIFY。

- 5.5 新陳代謝變化**
- 非典型抗精神藥物已知對新陳代謝的變化有，這些變化包括血糖過高、糖尿病、血脂異常及體重增加。非典型抗精神藥物會造成上述方面的影響，而每個藥物有其獨特的風險和劑量。

血糖過高/糖尿病

接受非典型抗精神藥物治療的病患曾有著這樣的報告：血糖過高在這些案例與藥物劑量或高速度達時甚至死亡非常有關，已有報告指出Aripiprazole治療的病患中有血糖過高的報告*(參見不良反應6.2及6.3)。*

評估非典型抗精神藥物之使用與血糖異常的相關性是非常複雜的，可能精神分裂症病同時罹患糖尿病的背景危險性增加而一般人口的糖尿病發生率增加。顯及上述考量，非典型抗精神藥物之使用與血糖過高的不良事件並未被充分觀察。然而，流行病學研究提示：接受非典型抗精神藥物治療的病患會造成血糖過高的不良事件有增加的可能性。關於OTSKA ABILIFY在這些研究行時尚未上市，不知道OTSUKA ABILIFY是否對此增加的危險性有關。對於接受非典型抗精神藥物治療的病患發生血糖過高伴隨的不良事件的危險性，尚未能確切估算。

已被斷有臨床病患的病患開始服用非典型抗精神藥物時，應該定期監測血糖控制的部份。病患若有糖尿病應在治療時(例如：肥胖、糖尿病家族史)，在開始服用非典型抗精神藥物時，應該接受空腹血糖的檢測；在治療期間應定期監測血糖的變化。服用非典型抗精神藥物病患的病患，應該監測血糖過高的症狀，包括飢餓、多尿、食慾不振等。接受非典型抗精神藥物治療期間，若發現有血糖過高的跡象，即應進行相應的藥物試驗。有些案例，且目前尚未有非典型抗精神藥物，血糖過高立即解決。而有些患者雖然已停用服用的藥物，仍需要繼續觀察糖尿病的發展。

在包含13個安樂劑對照成人單一治療試驗的分析中，併入入有患自發性精神分裂症之患者或雙極性疾患之患者。以Aripiprazole治療之成人患者其平均空腹血糖變化(+4 mg/dL，暴露次數(中位數)：25天；N=1057)和以安樂劑治療之成人患者平均空腹血糖變化(+2.5 mg/dL；暴露次數(中位數)：22天；N=799)並無顯著差異。表3顯示aripiprazole組（暴露次數(中位數)25天）與安樂劑組（暴露次數(中位數)22天）空腹血糖變化值(absolute)之病患。發生治療後空腹血糖過高的比例。

從基線值起的絕對變化值(至少發生一次)	治療組	n/N	%	
正常值到高血糖	Aripiprazole	31/822	3.8	
(≥100 mg/dL, to ≥226 mg/dL)	Placebo	22/605	3.6	
空腹血糖	臨界值到高血糖	Aripiprazole	31/176	17.6
(≥100 mg/dL and ≥126 mg/dL)	Placebo	13/142	9.2	

從基線值起的絕對變化值(至少發生一次)	治療組	n/N	%	
正常值到高血糖	Aripiprazole	31/822	3.8	
(≥100 mg/dL, to ≥226 mg/dL)	Placebo	22/605	3.6	
空腹血糖	臨界值到高血糖	Aripiprazole	31/176	17.6
(≥100 mg/dL and ≥126 mg/dL)	Placebo	13/142	9.2	

在24週時以Aripiprazole治療之成人患者其平均空腹血糖變化(+2.2 mg/dL(n=42))和以安樂劑治療之成人患者平均空腹血糖變化(+9.6 mg/dL(n=38))並無顯著差異。

在短期安樂劑對照試驗中，以Aripiprazole治療之成人患者其平均空腹血糖變化(+0.7 mg/dL；暴露次數(中位數)：42天；N=244)和以安樂劑治療之成人患者平均空腹血糖變化(+0.8 mg/dL；暴露次數(中位數)：42天；N=244)並無顯著差異。表4顯示重鬱症成人患者於安樂劑對照輔助治療中空腹血糖之變化。

從基線值起的絕對變化值(至少發生一次)	治療組	n/N	%	
正常值到高血糖	Aripiprazole	2/201	1.0	
(≥100 mg/dL, to ≥226 mg/dL)	Placebo	2/204	1.0	
空腹血糖	臨界值到高血糖	Aripiprazole	4/34	11.8
(≥100 mg/dL and ≥126 mg/dL)	Placebo	3/37	8.1	

兒童與青少年

在一項包含13個安樂劑對照之精神科分裂症青少年患者(13-17歲)及雙極性疾患兒童患者(10-17歲)試驗的分析中，以Aripiprazole治療之青少年患者其平均空腹血糖變化(+4.8 mg/dL，暴露次數(中位數)：43天；N=259)和以安樂劑治療之患者平均空腹血糖變化(+1.7 mg/dL；暴露次數(中位數)：42天；N=123)並無顯著差異。

在一項包含6個安樂劑對照試驗的分析中，納入自閉性疾患伴隨之急驟易怒的兒童及青少年患者(6-17歲)，暴露次數(中位數)為4.5。以Aripiprazole治療之患者其平均空腹血糖變化(+0.2 mg/dL；N=83)和以安樂劑治療之患者平均空腹血糖變化(+4.6 mg/dL；N=13)並無顯著差異。表5為以Aripiprazole或安樂劑治療患有精神科分裂症青少年患者和雙極性疾患兒童患者(暴露次數(中位數)為42-43天)，以及患有自閉性疾患伴隨之急驟易怒的兒童及青少年(6-17歲)暴露次數(中位數)為36-63，其空腹血糖變化值的病患比例。

從基線值起的絕對變化值(至少發生一次)	治療組	n/N	%	
正常值到高血糖	Aripiprazole	2/201	1.0	
(≥100 mg/dL, to ≥226 mg/dL)	Placebo	2/204	1.0	
空腹血糖	臨界值到高血糖	Aripiprazole	4/34	11.8
(≥100 mg/dL and ≥126 mg/dL)	Placebo	3/37	8.1	

5.6 兒童及青少年患者進行之安樂劑對照臨床試驗中空腹血糖之變化

從基線值起的絕對變化值(至少發生一次)	適應症	治療組	n/N	%
正常值到高血糖	精神科分裂症與雙極性疾患	Aripiprazole	2/236	0.8
正常值到高血糖	兒童	Placebo	2/110	1.8
(≤100 mg. dL to ≥126 mg/dL)	自閉性疾患伴隨之急	Aripiprazole	0/73	0
空腹血糖	精神科分裂症與雙極性疾患	Aripiprazole	1/22	4.5
臨界值到高血糖	兒童	Placebo	0/12	0
(≥100 mg/dL and ≥126 mg/dL)	自閉性疾患伴隨之急	Aripiprazole	0/9	0
(≥100 mg/dL to ≥126 mg/dL)	兒童	Placebo	0/1	0

在青少年精神分裂症與兒童雙極性疾患試驗之合併分析中，在12週時以Aripiprazole治療之患者其平均空腹血糖變化(+2.4 mg/dL(n=81))和以安樂劑治療之患者平均空腹血糖變化(+0.1 mg/dL(n=5))並無顯著差異。

體重增加

接受非典型抗精神藥物治療的病患已觀察到體重增加。

以Aripiprazole或安樂劑治療的病患，觀察受非典型抗精神藥物會出現高血壓和增加葡萄糖耐受力不足或糖尿病風險。少數嚴重案例可能出現輕微糖尿病(ketoadcidosis)和高血糖耐糖耐非糖尿病性症候群(Hyperglycemic Hyperosmolar Nonketotic)等急症導致甚至死亡。

所有接受非典型抗精神藥品之病患，應密切留意體重和血糖狀況(如：多食、餓、多尿或無力)；若出現任何體症狀時，應立即測量血糖值，有尿病病糖尿病尿病危險因子(如：肥胖、有糖尿病家族史等)之患者，用藥前應監測血糖，用藥中也應定期監測血糖。對於出現需要緊急治療高血糖的病患，應考慮停止，所有病症治療後須服用抗糖尿病藥品治療。

緩化合代謝平衡可應變或改變而成為糖尿病症狀必須受察，因此可能讓糖尿病前期徵兆，或是造成既有的糖尿病病情惡化。

5.6 直立性低血壓

Aripiprazole可能會引發直立性低血壓，這也許是因為它具有α1腎上腺素接受體拮抗作用的緣故。在短期安樂劑對照試驗中，使用口服OTSUKA ABILIFY治療之成人患者(N=2467)中的直立性低血壓(最低值)發生率為0.3%。安樂劑組發生率分別為直立性低血壓(0.3%、0.3%)、安樂劑組發生率0.5%、0.3%)、以及安樂劑組發生率0.5%、0.4%)。在服用OTSUKA ABILIFY治療的17歲的兒童患者(N=611)中分別為直立性低血壓(0.5%、0.5%)、安樂劑組發生率(0.3%、0%)，以及安樂劑組發生率0.2%、0%)。

Aripiprazole的治療應以明顯出現立性變化定義為立位檢測值和臥位檢測值相比較，收縮壓降低≥20毫米汞柱，且心跳速率升高≥25的發生率安樂劑相比並無任何有臨床意義的差異。Aripiprazole組患者：安樂劑組發生率；安樂劑組發生率(0.5%、0.3

