“鴻 汶”安 利 錠 10 毫克

APA-BILY TABLETS 10mg

(Aripiprazole)

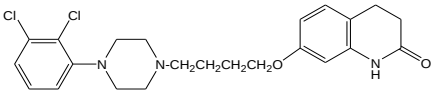
衛部藥製字第 058055 號(GMP G-12069)

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。

服用非典型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，有增加死亡的危險性。分析 17 個安慰劑對照的臨床試驗（治療期 10 週），發現這些病患在治療期間的死亡危險性是安慰劑組的 1.6~1.7 倍。超過 10 週療程的對照臨床試驗，用藥物治療病患的死亡率約為 4.5%，而安慰劑組約為 2.6%。雖然致死原因不同，大多數的死因看起來似乎是心血管性的（如：心衰竭、猝死）或感染性的（如：肺炎）。Aripiprazole 並未被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*】。

【性狀】依文獻記載

Aripiprazole 是一作用於精神方面的藥物，可以口服藥錠、口溶錠或肌肉注射的方式使用。Aripiprazole 是 7-[4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butoxy]-3,4-dihydrocarbostyril；其實驗式為 $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$，分子量為 448.38；化學結構式：



【臨床藥理學】依文獻記載

作用機制

Aripiprazole 的作用機制如同其他對思覺失調症有效的藥物一般，仍然未知。然而，有一假設指出，Aripiprazole 可能是經由對多巴胺 D_2 和血清素 $5\text{-}HT_{1A}$ 接受體的部分作用，以及對血清素 $5\text{-}HT_{2A}$ 接受體的拮抗作用而產生療效。針對 D_2、$5\text{-}HT_{1A}$ 和 $5\text{-}HT_{2A}$ 接受體之外的接受體產生的作用，也許可以解釋 Aripiprazole 臨床上的其他藥效；例如：Aripiprazole 對腎上腺素性 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。

藥效學

Aripiprazole 對於多巴胺 D_2、D_3，血清素 $5\text{-}HT_{1A}$，$5\text{-}HT_{2A}$，Aripiprazole 表現出高親合力（Ki 值分別為 0.34，0.8，1.7，和 3.4nM）；對於多巴胺 D_4，血清素 $5\text{-}HT_{2C}$，$5\text{-}HT_7$，α_1-腎上腺素性接受體，組織胺 H_1 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 98nM）。Aripiprazole 對於膽鹼素毒蕈素性接受體沒有很好的親合力(IC_{50}＞1000nM)。Aripiprazole 的功能是作為多巴胺 D_2 和血清素 $5\text{-}HT_{1A}$ 接受體的部分作用劑；也是血清素 $5\text{-}HT_{2A}$ 接受體的拮抗劑。

藥物動力學

Aripiprazole 的活性大概主要來自於它的原始藥物 Aripiprazole，較少部分來自於其主要代謝物 dehydro- aripiprazole。Dehydro- aripiprazole 具有類似原始藥物的 D_2 接受體親合力，並且曝露量在血漿中佔原始藥物達 40%。Aripiprazole 和 dehydro- aripiprazole 之平均藥物排泄半衰期分別約為 75 小時和 94 小時。服藥 14 天內，上述兩種成分將達到藥物穩定狀態濃度。由單一投藥藥物動力學可以預測出 aripiprazole 累積量。在穩定狀態，aripiprazole 的藥物動力學是與劑量成比例的。Aripiprazole 的排泄，主要經由涉及兩種 P450 異功酶(CYP2D6 和 CYP3A4)的肝臟代謝代用。

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

口服投予

吸收

錠劑：Aripiprazole 容易吸收，3-5 小時內可以達到血漿中藥物濃度高峰；其錠劑配方的絕對生物可用率為 87%。WHOLIFY 可以與食物同時服用，也可以單獨服用。合併服用一顆 15mg 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(404L 或 4.9L/kg)，顯示廣泛的血管外分布量。在達到具療效濃度時，aripiprazole 和其主要代謝物，與血清蛋白的結合率超過 99%，其中主要是跟白蛋白結合。在健康志願者人體試驗中，每日投予 0.5-30mg 不等劑量之 aripiprazole 連續 14 天，受試者身上表現出，依服用劑量不同，D_2 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 催化 N-去烷化作用。在全身循環中，aripiprazole 是主要的藥物型態(相較於 dehydro- aripiprazole)。在穩定狀態，活性代謝物－dehydro- aripiprazole－約占 aripiprazole 血漿中 AUC 的 40%。

大約 8%的高加索人種，缺乏代謝 CYP2D6 受質的能力，這些人被視為不良代謝者；相對地，其餘人就被稱作廣泛代謝者。相對於廣泛代謝者，不良代謝者血液中 aripiprazole 濃度會增加(高出)約 80%，而活性代謝物的濃度會減少 30%。因此總括而言，不良代謝者血液中有效藥物曝露量比廣泛代謝者高了 60%。對廣泛代謝者投予 WHOLIFY 合併已知的 CYP2D6 抑制劑，如 quinidine，會造成 aripiprazole 血漿曝露量上升 112%，並且需要劑量調整(參閱 注意事項：藥物間交互作用)。Aripiprazole 的平均藥物排泄半衰期，在廣泛代謝者和不良代謝者身上，分別為約 75 小時和 146 小時。Aripiprazole 不會抑制或誘導 CYP2D6 途徑。

服用碳-14 標定的 aripiprazole 後，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%。

【非臨床毒理學】依文獻記載

致癌性、致突變性、生育力損害

致癌性

終身致癌性研究利用 ICR 鼠、Sprague-Dawley(SD)和 F344 大鼠進行。連續兩年在實驗動物的食物中，投以下述劑量之 aripiprazole：ICR 鼠－每日每公斤 1、3、10、30 毫克；F344 大鼠－每日每公斤 1、3、10 毫克；SD 大鼠－每日每公斤 10、20、40、60 毫克（根據 mg/m^2，分別為最大建議人用劑量[MRHD]的 0.2~5 倍、0.3~3 倍和 3~19 倍）。Aripiprazole 在雄鼠或雄性大鼠身上沒有誘發腫瘤。在雌鼠方面，每日每公斤服用 aripiprazole 3~30 毫克（根據 AUC，0.1~0.9 倍的 MRHD；根據 mg/m^2，0.5~5 倍的 MRHD）的實驗個體，腦下腺瘤、乳腺癌、腺棘皮癌的發生率都上升。在雌性大鼠身上，服用飲食內含 aripiprazole 劑量每日每公斤 10 毫克（根據 AUC，0.1 倍的 MRHD；根據 mg/m^2，3 倍的 MRHD）者，乳腺纖維腺瘤的發生率增加了；aripiprazole 口服劑量每日每公斤 60 毫克（根據 AUC，14 倍的 MRHD；根據 mg/m^2，19 倍的 MRHD）者，腺皮質癌、合併腺皮質腺瘤／癌的發生率增加。

齧齒動物之腦垂腺和乳腺的增生性變化，也發生在長期服用其他抗精神病藥物的狀況下，並且被認為是經由泌乳激素造成的。在此 aripiprazole 致癌性研究中，並未測量血清中泌乳激素。然而，在一為期 13 週，探討飲食中藥物劑量與乳腺腫瘤和腦垂腺腫瘤關係的研究中，觀察到雌性大鼠的血清中泌乳激素含量上升。在兩個為期 4 週和 13 週，探討飲食中藥物劑量與乳腺腫瘤關係的研究中，則雌性大鼠的血清中泌乳激素含量沒有上升。在齧齒動物身上的經由泌乳激素造成腫瘤的發現，與人類罹病可能性之關係，仍為未知。

突變性

下列實驗曾測試 aripiprazole 的致突變可能性：試管內細菌反轉突變分析，試管內細菌 DNA 修復分析，試管內前向基因突變分析－利用鼠淋巴瘤細胞，利用中國倉鼠肺細胞(CHL cells)進行的染色體偏差分析，利用小白鼠的活體微核分析，以及利用大鼠進行的未預期去氧核糖核酸合成分析。在利用中國倉鼠肺細胞（CHL cells，無論經過代謝激活與否）進行的試管內染色體偏差分析中，aripiprazole 和一種代謝產物(2,3-DCPP)呈現出對染色體的破壞性。而代謝物 2,3-DCPP 造成試管內中國倉鼠肺細胞（CHL cells，未經過代謝激活）分析的許多染色體變異。在利用小白鼠的活體微核分析中得到正面反應，然而，這個反應似乎屬於一個跟人體無關的機制。

生育力受損

給雌性大鼠投與 aripiprazole 口服劑量每日每公斤 2，6，和 20 毫克（根據 mg/m^2，分別為 0.6、2、和 6 倍的 MRHD），自交配前兩週起，至懷孕第七日。服用後無論各種劑量都有動情週期不規則與黃體增加的現象，但是並未發現生育力受損。服用每公斤 6 和 20 毫克者的受精卵著床失敗率上升，而服用每公斤 20 毫克者還有胎兒體重減輕的現象。

給雄性大鼠投與 aripiprazole 口服劑量每日每公斤 20、40、和 60 毫克（根據 mg/m^2，分別為 6、13、和 19 倍的 MRHD），自交配前 9 週起，直到交配。服用每公斤 60 毫克者精蟲生成受到干擾，而服用每公斤 40 和 60 毫克者還有攝護腺萎縮的現象，但是並未發現生育力受損。

動物毒理學及（或）藥理學

在利用白化大鼠進行的為期 26 週之慢性毒性研究和為期 2 年之致癌性研究裡，分別投與 aripiprazole 每公斤 60 毫克和每公斤 40~60 毫克的劑量，結果顯示 aripiprazole 造成視網膜退化。

投藥劑量每公斤 40 和 60 毫克，根據 mg/m^2，為 13 倍和 19 倍的最大建議人用劑量(MRHD)；根據 AUC，是 7 至 14 倍的 MRHD。評估白化小鼠和猴子的視網膜，並

未顯現視網膜退化情形。進一步評估該機制的其他研究尚未進行。此發現與人類罹病可能性之關係猶為未知。

【臨床研究】（依文獻記載）

<u>思覺失調症</u>

成人

針對急性復發的思覺失調症住院病患（符合 DSM-III/IV 診斷準則），進行五個短期（4 週和 6 週）的安慰劑對照試驗，以評估 Aripiprazole 治療思覺失調症之效果。這五個試驗中，其中四個試驗顯示 aripiprazole 的效果有別於安慰劑；但在另一試驗中（也是規模最小的一個），兩者作用沒有差別。這些研究中，其中三個包含具療效對照組（一個使用 risperidone，另兩個使用 haloperidol），但這三個研究皆非設計來比較 Aripiprazole 與其他精神病治療藥物的療效。

在 APA-BILY(aripiprazole)表現出治療效果的四個試驗裡，使用了四個主要測量標準來評估精神科徵候和症狀。正性與負性症狀評量表(PANSS)是一般精神病理學用的多項目評量表，用來評估思覺失調症用藥療效。PANSS 裡的正性症狀評量表是個小型的評量表，可評估思覺失調症的七種正性症狀（妄想、思考紊亂、幻覺行為、亢奮、誇大言行、多疑／被害、敵意）。PANSS 裡的負性症狀評量表也是個小評量表，可評估思覺失調症的七種負性症狀（情感遲滯、情感退縮、會談關係不佳、被動冷漠的社交退縮、抽象思考困難、言談缺乏自發與流暢性、刻板思考）。臨床整體印象評估表(CGI)反映出一個有經驗的觀察者－即熟知思覺失調症一切臨床表現之觀察者，對病患總體狀況之評估。

在一為期四週（受試人數 414 人），使用兩種固定劑量 aripiprazole（15 或 30 毫克／日）與安慰劑相比較的試驗中，服用兩種不同劑量 aripiprazole，這兩組的 PANSS 總得分、PANSS 正性次評量表得分、臨床整體印象嚴重度得分遠高於服用安慰劑的組別。此外，每日服用 aripiprazole 15 毫克，這組的負性次評量表得分高於安慰劑組。

在一為期四週（受試人數 404 人），服用 aripiprazole 兩種固定劑量（20 或 30 毫克／日）與安慰劑相比較的試驗中，服用兩種不同劑量 aripiprazole，這兩組的 PANSS 總得分、PANSS 正性次評量表得分、負性次向評量表得分、臨床整體印象嚴重度得分都高於服用安慰劑的組別。

在一為期六週（受試人數 420 人），服用三種固定劑量 aripiprazole（10、15 或 20 毫克／日）與安慰劑相比較的試驗中，服用三種不同劑量 aripiprazole，這三組的 PANSS 總得分、PANSS 正性次評量表得分、負性次評量表得分都高於服用安慰劑的組別。

一個針對三種固定劑量之 Aripiprazole（2、5 或 10 毫克／日）與安慰劑進行比較的 6 週試驗（受試人數 367 人）顯示，10 毫克劑量的 Aripiprazole 在 PANSS 總分（這項研究的主要結果評估標準）方面的表現要優於安慰劑。2 毫克及 5 毫克的劑量在主要結果評估標準方面的表現並未優於安慰劑。

第五個研究是一為期四週（受試人數 103 人），服用 aripiprazole（5~30 毫克／日）與安慰劑相比較的試驗，Aripiprazole 組僅在本研究之主要療效指標－依據 CGI-嚴重度設計之回應分析，相對於安慰劑，表現出有意義的差異。

因此，在前述的幾個研究中，有兩個可以顯示每日服用 aripiprazole 10 毫克、15 毫克、20 毫克、30 毫克的個別劑量療效。這些試驗並沒有證據顯示上述劑量中，高劑量組比低劑量組有利。

在一個針對人口次族群做的調查中，並未清楚顯示不同年齡、性別、種族之間有不同藥物反應。

在一較長期試驗裡，囊括了 310 位符合 DSM-IV 診斷準則之思覺失調症的住院或門診病患－已經服用其他抗精神病藥物三個月或以上之病情穩定者。這些病患停用先前的抗精神病藥物後，依隨機分配，改為服用 Aripiprazole 15 毫克或是安慰劑，持續 26 週，並接受觀察是否精神病復發。雙盲試驗期間，復發定義如下：CGI-進步得分大於等於 5（惡化極少）；在敵意、不合作等項目上，正性與負性症狀量表(PANSS)得分大於等於 5（中度嚴重），或 PANSS 總分大於等於 20%。服用 Aripiprazole 15 毫克的病患，在後續進行試驗的 26 週裡，較服用安慰劑者經歷了顯著較長的時間才再度發病。

兒童

在一個針對符合 DSM-IV 思覺失調症診斷準則且基礎值 PANSS 分數≧70 之門診病患所進行的 6 週安慰劑對照試驗中，評估 APA-BILY(aripiprazole)對兒童病患（13 至 17 歲）之思覺失調症的治療效果。在這個針對兩種固定劑量之 Aripiprazole（10 毫克／日或 30 毫克／日）與安慰劑進行比較的試驗(n=302)中，Aripiprazole 的起始劑量為每日 2 毫克，一組是在 5 天內調整至目標劑量每日 10 毫克，而另一組則是在 11 天內調整至目標劑量每日 30 毫克。在 PANSS 總分方面（這個研究的主要結果評估指標），兩種劑量之 Aripiprazole 的表現都要優於安慰劑。每日 30 毫克的劑量的療效並未呈現出比每日 10 毫克之劑量更有效。雖然目前尚未透過有系統的方法評估過維持治療在兒童病患中的療效表現，但仍可由成人的數據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出維持治療的效果。

【成分】
Each tablet contains：
Aripiprazole……..……10mg

【賦形劑】
Each tablet contains：
Ferric oxide red、Avicel PH101 (Microcrystalline Cellulose PH101)、Lactose monohydrate、Corn starch、Hydroxypropyl Cellulose L(HPC-L)、Purified Water、Magnesium Stearate

【適應症】
成人和青少年（13 至 17 歲）的思覺失調症。

【用法用量】依文獻記載
本藥須由醫師處方使用
<u>思覺失調症</u>
<u>急性治療的一般劑量</u>
成人
Aripiprazole 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 aripiprazole 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）。

青少年
Aripiprazole 的建議目標劑量為 10 毫克/日。在 aripiprazole 的研究中曾針對 13 至 17 歲的兒童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劑量為 2 毫克，並於兩天後調整為 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/日的劑量並未呈現出較 10 毫克/日之劑量更佳的療效。使用 aripiprazole 時並不須考慮飲食因素（參見臨床研究）。

<u>維持治療</u>
成人
接受 aripiprazole 治療的病患應該持續使用此藥多久？這個問題目前仍無人能回答。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患者，安排他們先停用先前的藥物後，每日服用 aripiprazole 15 毫克；觀察他們接下來 26 週期間的疾病復發狀況，結果顯示這種維持治療的好處（參見臨床研究）。病患應定期評估是否需要維持治療。

青少年
目前尚未評估過使用 Aripiprazole 做為兒童思覺失調症患者之維持治療用藥的療效。雖然目前並無足夠的證據可解答使用 Aripiprazole 治療之青少年病患應持續治療多久的問題，但仍可由成人的數據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出維持治療的效果。因此，通常都是建議有療效反應的患者在出現急性療效反應之後繼續接受治療，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。

<u>由其他抗精神病藥物換用 Aripiprazole</u>
關於先前使用其他抗精神病藥物治療的思覺失調症病患轉換至服用 Aripiprazole 或併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明確地說明。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期，應該盡量減至最小。

<u>劑量調整</u>
成人一般並不須依年齡、性別、種族、或腎功能或肝功能受損的狀態來調整劑量【*參見特殊族群之使用*】。
<u>合併使用 aripiprazole 與具強效 CYP3A4 抑制作用之藥物的患者的劑量調整：</u>
當必須同時使用 aripiprazole 與強效的 CYP3A4 抑制劑（如 ketoconazole 或 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 的劑量應加回正常用量【*參見藥物交互作用*】。

<u>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：</u>
將可能具 CYP2D6 抑制作用的藥物（如 quinidine、fluoxetine 或 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 的劑量應加回正常用量【*參見藥物交互作用*】。

<u>使用可能具 CYP3A4 誘導作用之藥物患者的劑量調整：</u>
將可能具 CYP3A4 誘導作用的藥物（如 carbamazepine）加入 aripiprazole 的療程時，aripiprazole 的劑量要加倍。額外的劑量增加應視臨床評估的結果而定。一旦合併治療中的 CYP3A4 誘導劑停用之後，即應將 aripiprazole 的劑量降為 10 毫克至 15 毫克【*參見藥物交互作用*】。

【禁忌症】依文獻記載
已知對 aripiprazole 過敏者。反應範圍包含搔癢／蕁麻疹至過敏性反應【參見不良反應】。

【警語和注意事項】依文獻記載

用於患有失智症相關精神疾病的老年病患

死亡率增加

服用非典型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，有增加死亡的危險性。APA-BILY(aripiprazole)並未被核准用來治療失智症相關的精神疾病【參見粗框警語】。

依據隨機分派，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。

腦血管不良事件包括中風

在失智症相關的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）有腦血管不良事件（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與劑量反應有統計上顯著的相關性。注意：Aripiprazole 未被核准用來治療失智症相關的精神疾病【參見警語】。

併有阿茲海默症之精神疾病老年病患的安全性相關經驗

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 週安慰劑對照研究中，在治療期間出現的通報發生率≧3%且 aripiprazole 組之發生率至少為安慰劑組之兩倍的不良事件包括昏睡〔安慰劑組 2%，aripiprazole 組 5%〕、嗜睡（包括鎮靜）〔安慰劑組 3%，aripiprazole 組 8%〕、失禁（主要為尿失禁）〔安慰劑組 1%，aripiprazole 組 5%〕、過度流涎〔安慰劑組 0%，aripiprazole 組 4%〕、以及頭暈目眩〔安慰劑組 1%，aripiprazole 組 4%〕。

使用 aripiprazole 治療併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 aripiprazole 治療這類患者，應保持警覺，特別要注意是否出現吞嚥困難或過度嗜睡的現象，因為這些現象很容易導致意外傷害或哽嗆【亦請參見警語】。

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癥候一稱為「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（脈搏或血壓不規則、心跳過快、發汗、和心臟節律異常）。其他症狀可能包括有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做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重症（如：肺炎、全身性感染等等）及未治療或治療不當之錐體外徑症候群(EPS)之病例。其他鑑別診斷時的重要考量，包括有中樞抗膽鹼性毒性，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，即應進行治療。針對無併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，應當慎重考慮用藥引起之症候群復發的可能性。由於曾有報告指出抗精神病藥物惡性症候群的復發案例，所以應該小心地監控病患病況。

遲發性運動困難

服用抗精神病藥物的病患，可能發生的一種症候群（遲發性運動困難），導致一些潛在性地不可逆的，不自主的，運動有障礙的動作。雖然此症狀的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，也就是病患容易發生此症狀的時期，想倚靠盛行率估計值來預測此症候群之發生，是不可能的。各種抗精神病藥物引發遲發性運動困難的可能性仍然未知。

發生遲發性運動困難的風險，與該症候群變為不可逆之可能性，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，此症候群也可能發生在短時間、低劑量用藥的病患身上－雖然這種狀況很少。

如果停用抗精神病藥物，雖然遲發性運動困難可以部份或完全緩解，但對於確定為遲發性運動困難的病患，目前沒有已知的治療方式。然而，抗精神病藥物治療本身可能會抑制（或部分抑制）此症候群的症狀和癥候，而且，可能遮蔽了潛在的病程。症狀抑制對此症候群長期病程的影響仍為未知。

顧及上述考量，Aripiprazole 的使用，應該僅可能以減少遲發性運動困難的發生為前提。長期的抗精神病治療應該專用於下述慢性疾病病患：(1)抗精神病藥物對該病患有療效；(2)對該病患來說，沒有具同等治療效果，但傷害性較小的合適藥物可供選擇。

關於需要長期治療的病患，應該找出可達到讓人滿意的治療效果之最小劑量和最短治療時程。繼續治療的需求應當被定期評估。

如果服用 Aripiprazole 的病患身上出現遲發性運動困難的症狀和癥候，應考慮停藥。然而，某些病患，即使在發生此病症的情形下，仍需要繼續服用 Aripiprazole。

血糖過高症和糖尿病

接受非典型抗精神病藥物治療的病患曾有這樣的報告，血糖過高症在一些案例與酮酸酸中毒或高滲透壓昏迷或死亡非常有關。接受 Aripiprazole 治療的病患幾乎沒有血糖過高症的報告【參見不良反應】。

雖然接受 Aripiprazole 治療的病患不多，不知道有限的經驗是否是缺乏這樣報告的惟一理由。評估非典型抗精神病藥物之使用與血糖異常的相關性是非常複雜的，可能恩覺失調症病患同時罹患糖尿病的背景危險性增加和一般人口的糖尿病發生率增加。顧及這些混亂因素，非典型抗精神病藥物之使用與血糖過高症相關的不良事件未被完全瞭解。然而，不包括 Aripiprazole 在內的流行病學研究提示：接受非典型抗精神病藥物治療的病患會造成血糖過高症有關的不良事件有增加的危險性。由於 Aripiprazole 在這些研究進行時尚未上市，不知道 Aripiprazole 是否與此增加的危險性有關。對於接受非典型抗精神病藥物治療的病患發生血糖過高症有關的不良事件的危險性，尚未能精確估算。

已被診斷有糖尿病的病患開始服用非典型抗精神病藥物時，應該定期監測血糖控制的惡化。病患具有糖尿病潛在危險因子（例如：肥胖、糖尿病家族史），在開始服用非典型抗精神病藥物時，應該做空腹血糖的檢測；在治療期間應該定期監測血糖的變化。服用非典型抗精神病藥物的病患，應該監測血糖過高症的症狀，包括劇渴、多尿、貪食和虛弱等。接受非典型抗精神病藥物治療期間，若發現有血糖過高症的症狀，即應進行空腹血糖的測試。有些案例，一旦病患停用非典型抗精神病藥物，血糖過高症立即解決；而有些病患雖然已停用懷疑的藥物，仍需要繼續抗糖尿病藥物的治療。

Aripiprazole 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)和高血糖高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。

所有接受非典型抗精神病藥品之病患，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）之病患，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。

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。

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。在短期安慰劑對照試驗中，使用口服 Aripiprazole 治療之成人患者（n=2467）中的直立性低血壓相關事件發生率(aripiprazole 組發生率，安慰劑組發生率)分別為直立性低血壓（1%，0.3%）、姿勢性暈眩（0.5%，0.3%）、以及暈厥（0.5%，0.4%）；在使用口服 Aripiprazole 治療的 6 至 17 歲的兒童患者(n=611)中分別為直立性低血壓(0.5%，0%)、姿勢性暈眩（0.3%，0%）、以及暈厥（0.2%，0%）。

Aripiprazole 組中的血壓出現明顯直立性變化（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）的發生率和安慰劑組相比較並無任何有意義的差異（aripiprazole 組發生率，安慰劑組發生率）：在使用口服 aripiprazole 治療的成人患者中為（4%，2%），在使用口服 aripiprazole 治療的 6 至 17 歲的兒童患者中為（0.2%，1%）。

Aripiprazole 應該特別注意使用於患有已知下述疾病之病患：心血管疾病（心肌梗塞、缺血性心臟病、心臟衰竭或傳導異常之病史），腦血管疾病，或是會使病患產生低血壓的情形（脫水、血容積減少，以及服用降血壓藥的治療）。

癲癇發作／痙攣

在短期、安慰劑對照的試驗中，癲癇／痙攣的發生率，在口服 aripiprazole 成人病患有 0.1%(3/2467)，在兒童病患（6 至 17 歲）有 0.2%(1/611)。

如同其他抗精神病藥物，使用 aripiprazole 時要注意有癲癇病史的病患或是可能降低癲癇發作閾值的狀況（例如：阿茲海默氏失智症）。65 歲或以上族群，可能比較容易發生癲癇閾值降低的情形。

認知及運動能力受損的可能性

和其它的抗精神病藥物一樣，Aripiprazole 也可能會損害判斷、思考或運動的能力。例如，在短期的安慰劑對照試驗中，出現嗜睡（包括鎮靜）現象的通報率如下（aripiprazole 組發生率，安慰劑組發生率）：在使用口服 Aripiprazole 治療的成人患者(n=2467)中為（11%，6%），在 6 至 17 歲的兒童患者(n=611)中為（24%，6%）。在短期的安慰劑對照試驗中，因出現嗜睡（包括鎮靜）現象而導致停藥的病患比率，在使用口服 Aripiprazole 治療的成人患者中為 0.3%(8/2467)，在兒童患者（6 至 17 歲）中為 3%(15/611)。

雖然這些事件的發生率和安慰劑組相比較的相對升高程度並不大，仍應告誡患者不要操作危險機械（包括汽車），直到他們相當確定使用 Aripiprazole 治療不會對他們造成不良影響為止。

體溫調節

抗精神病藥物被認為具有破壞身體自身降低核心體溫的能力。如果要處方 aripiprazole 給可能處於各種會導致核心體溫升高之情況(諸如劇烈運動、曝露在極熱的環境、同時服用抗膽鹼性的藥物，或是容易脫水）的病患，應給予適當照護【參見不良反應】。

自殺

精神異常疾病、雙極性疾患及重鬱症裡，原本就可能包含自殺意圖，高危險群病患應該要同時接受嚴密的監督和藥物治療。處方最小劑量的 Aripiprazole，並且給病患適切的處置，以減少服藥過量的風險【參見不良反應】。

在兩個為期 6 週、安慰劑對照，以 aripiprazole 用於重鬱症之輔助治療臨床試驗證實，使用 aripiprazole 自殺念頭及自殺意圖的發生率為 0%(0/371)，安慰劑組則為 0.5%(2/366)。

吞嚥困難
食道蠕動不良和哽嗆，已知與抗精神病藥物（包括 Aripiprazole）之使用有關。吸入性肺炎是年長病患之間常見的病因和死因，特別是患有重度阿茲海默氏失智症的病患。在可能發生吸入性肺炎的病患身上，aripiprazole 與其他抗精神病藥物應該謹慎使用【參見警語和注意事項及不良反應】。

用於患有合併症的患者
對於併有全身性疾病的病患，目前使用 Aripiprazole 的臨床經驗仍然有限【參見特殊族群之使用】。
Aripiprazole 使用在最近有心肌梗塞病史或不穩定心臟病的病患身上，尚未受到廣泛使用及評估。患有上述疾病的病患，都被排除在上市前的藥物臨床試驗之外【參見警語和注意事項】。

【不良反應】依文獻記載
整體不良反應概況
下列依此仿單之其他節作近一步的討論。
・用於患有失智症相關精神疾病的老年病患【參見粗框警語及警語和注意事項】
・憂鬱症臨床表現惡化與自殺風險【參見粗框警語及警語和注意事項】
・抗精神病藥物惡性症候群(NMS)【參見警語和注意事項】
・遲發性運動困難【參見警語和注意事項】
・血糖過高症和糖尿病【參見警語和注意事項】
・直立性低血壓【參見警語和注意事項】
・白血球減少、嗜中性白血球減少、粒性白血球缺乏症【參見警語和注意事項】
・癲癇發作／痙攣【參見警語和注意事項】
・認知及運動能力受損的可能性【參見警語和注意事項】
・體溫調節【參見警語和注意事項】
・自殺【參見警語和注意事項】
・吞嚥困難【參見警語和注意事項】
・用於患有合併症的患者【參見警語和注意事項】

成人病患臨床試驗中，最常見(≧10%)的不良反應有噁心、嘔吐、便秘、頭痛、暈眩、靜坐不能、焦慮、失眠及焦躁不安。

兒童病患臨床試驗中，最常見(≧10%)的不良反應有嗜睡、頭痛、嘔吐、錐體外徑症狀、疲倦、食慾增加、失眠、噁心、鼻咽炎及體重增加。

Aripiprazole 的安全性已在 13543 位的思覺失調症、雙極性疾患、重鬱症，及阿茲海默症類型失智症病人參與多劑量給藥治療的臨床試驗中加以評估：這些病患對於口服 aripiprazole 的曝露量為 7619 病人-年[patient-year]。總計有 3390 位病患接受口服 aripiprazole 至少 180 日，有 1933 位病患口服 aripiprazole 至少一年。

Aripiprazole 的安全性已在 920 位的思覺失調症、雙極性疾患或自閉性疾患病患(6 至 17 歲)參與多劑量給藥治療的臨床試驗中加以評估:這些病患對於口服 aripiprazole 的曝露量為 517 病人-年。總計有 465 位兒童病患接受口服 aripiprazole 至少 180 日，有 117 位兒童病患口服 aripiprazole 至少一年。

使用 aripiprazole 治療（單一藥物治療及抗憂鬱劑或情緒穩定劑之輔助治療）的狀況和時間，包括（類別有重疊）雙盲、比較和非比較開放標籤研究、住院病患和門診病患之研究、固定劑量和彈性劑量研究，以及短期和長期的曝露研究。
用藥期間的不良事件資料收集自接受檢查（例如：理學檢查、生命跡象、體重、實驗室分析、和心電圖）後的結果。觀察人員會用他們自己的方式記下不良經驗。表格和製表都依照 MedDRA 字典命名學，初步用來分類臨床研究者記錄的不良事件，記錄成種類較少、標準化的類別，以達到能估計受試個體發生不良事件比例之目的。

統計出的不良事件發生頻率顯示出受試者至少發生過一次需要緊急治療的不良事件（如表所列）的比例。在基準線評估後，當接受治療期間首度發生或是惡化的事件，可被視為需要緊急治療的不良事件。不必使用觀察員因果評估，亦即本評估結果皆已符合所訂的標準（姑且不論觀察員之評估）。

在這個章節提及的不良反應是依據不良事件的現有資訊，經過完整的評估，認為這些不良事件是與 Aripiprazole 的使用有關（藥物不良反應）。與 Aripiprazole 的因果關係通常不能由個別的案例建立。

開處方者應注意的是，表格裡的數據不能用來預測副作用的發生；因為病患的特性和其他條件可能與上述臨床試驗裡的狀況不同。同樣地，前述的數據也不能和其他使用不同藥物、不同治療方式和不同臨床研究者的臨床試驗做比較。然而，這些數據仍然能提供開處方醫師一些估計不良事件發生率之根據，無論是藥物或非藥物因素造成的不良事件。

臨床研究經驗

思覺失調症之成人病患
在 5 個安慰劑對照試驗裡（4 個為期 4 週，1 個為期 6 週），口服 aripiprazole 的使用劑量範圍為每日 2-30 毫克，得到下列發現：

與導致停藥相關的不良反應
綜觀來說，因不良反應而導致停藥的發生率，在 aripiprazole 組(7%)與安慰劑組(9%)間僅有極小的差異。導致必須停藥的不良反應的種類，在 aripiprazole 治療組或是安慰劑治療組都很相似。

常見不良反應
在使用 aripiprazole 治療的思覺失調症病患中，唯一常見的不良反應（發生率為 5%〔含〕以上，且在 aripiprazole 組的發生率至少為安慰劑組的兩倍以上）是靜坐不能(akathisia)(aripiprazole 組為 8%；安慰劑組為 4%)。

成人病患中較不常見的不良反應
表 1 列舉出在急性治療期間（思覺失調症長達 6 週；雙極性躁症長達 3 週）所發生的不良反應的綜合發生率（取到最接近的整數百分比），但僅包括使用 aripiprazole（每日劑量≧2 毫克）治療之病患中發生率為 2%（含）以上，且該不良反應之發生率在 aripiprazole 組高於安慰劑組者。

表 1： 在短期、安慰劑對照試驗裡，以口服 Aripiprazole 治療的成人病患中所發生之不良反應（依文獻記載）

器官系統分類 常用詞	通報不良反應的病患比例 [a] Aripiprazole （1843 人）	 安慰劑 （1166 人）
眼部疾患		
視覺模糊	3	1
胃腸疾患		
噁心	15	11
便秘	11	7
嘔吐	11	6
消化不良	9	7
口乾	5	4
牙痛	4	3
腹部不適	3	2
胃部不適	3	2
全身性反應與投藥部位反應		
疲勞	6	4
疼痛	3	2
肌肉骨骼及結締組織疾患		
肌肉骨骼僵硬	4	3
四肢疼痛	4	2
肌痛	2	1
肌肉痙攣	2	1
神經系統疾患		
頭痛	27	23
暈眩	10	7
靜坐不能	10	4
鎮靜	7	4
錐體外徑症狀	5	3
顫抖	5	3
嗜睡	5	3
精神疾患		
激動症狀	19	17

失眠	18	13
焦慮	17	13
焦躁不安	5	3
呼吸系統、胸部及橫隔疾患		
咽喉痛	3	2
咳嗽	3	2

[a]表示至少有 2%口服 aripiprazole 之病患通報的不良反應，但不包括發生率等於或低於安慰劑組的不良反應。

一個針對人口次族群的試驗並未顯示不同年齡、性別、和種族之間不良反應發生率有顯著差異。

思覺失調症之兒童（13 至 17 歲）病患
在一個為期 6 週、安慰劑對照試驗裡，口服 aripiprazole 的劑量為每日 2 至 30 毫克，得到下列發現：

與導致停藥相關的不良反應
在治療兒童病患（13 至 17 歲）時，aripiprazole 組及安慰劑組因不良反應而導致停藥的發生率分別為 5%及 2%。

得到下列發現：
與導致停藥相關的不良反應
在治療兒童病患（10 至 17 歲）時，aripiprazole 組及安慰劑組因不良反應而導致停藥的發生率分別為 5%及 2%。

常見不良反應
在服用 aripiprazole 治療雙極性疾患躁症發作之兒童（10 至 17 歲）病患時，所發現的常見不良反應（發生率為 5%〔含〕以上，且在 aripiprazole 組的發生率至少為安慰劑組的兩倍以上）為錐體外徑症狀、嗜睡及顫抖。

思覺失調症兒童病患（10 至 17 歲）中較不常見的不良反應
表 2 列舉了急性治療期間（思覺失調症最長治療 6 週，雙極性疾患躁症最長治療 4 週，所發生之不良反應的綜合發生率（取到最接近的整數百分比），但僅包括在使用 aripiprazole（劑量≧2 毫克／日）治療之兒童病患中的發生率為 1%（含）以上，且在使用 aripiprazole 治療之患者中的發生率要高於使用安慰劑治療之患者的發生率。

表 2： 在短期、安慰劑對照試驗裡，口服 Aripiprazole 治療兒童病患（10 至 17 歲）所發生之較不常見的不良反應（依文獻記載）

	通報發生不良反應[a]的病患比例	
器官系統分類 常用詞	Aripiprazole (n=399)	安慰劑 (n=197)
眼部疾患		
視覺模糊	3	0
胃腸疾患		
噁心	10	5
唾液分泌過多	4	1
腹瀉	3	0
胃部不適	2	1
口乾	2	1
全身性反應與投藥部位反應		
疲勞	7	2
發燒	3	1
感染與寄生蟲侵染		
鼻咽炎	4	3
調查研究		
體重增加	3	1
代謝與營養疾患		
食慾增加	4	2
肌肉骨骼及結締組織疾患		
關節痛	2	0
神經系統疾患		
嗜睡	20	5
錐體外徑症狀	19	4
頭痛	16	13
靜坐不能	9	4
暈眩	5	2
顫抖	5	2
肌張力異常	2	0
運動困難	1	0
鎮靜	1	0
皮膚及皮下組織疾患		
皮疹	2	1
血管疾患		
直立性低血壓	1	0

[a]在使用口服 aripiprazole 治療之兒童病患中的通報率至少為 1%的不良反應，但不包括發生率等於或低於安慰劑組的不良反應。
*依性別調整

妥瑞氏症之兒童病患（6 至 18 歲）
在一個為期 8 週和另一個為期 10 週的安慰劑對照試驗裡，aripiprazole 的口服劑量為每日 2 到 20 毫克，得到下列發現：

與導致停藥相關的不良反應
兒童病患（6~18 歲）中因副作用而停用藥物的比率，在 aripiprazole 治療組與安慰劑組分別為 7%和 1%。

常見不良反應
在服用 aripiprazole 治療妥瑞氏症之兒童病患時，所發現的常見不良反應（發生率為 5%[含]以上，且在 aripiprazole 組的發生率至少為安慰劑組的兩倍以上）如表 3 所列。

表 3： 在短期、安慰劑對照試驗裡，口服 aripiprazole 治療妥瑞氏症之兒童病患（6 至 18 歲）所發生之常見不良反應（依文獻記載）

	通報發生不良反應的病患比例	
常用詞	Aripiprazole (n=121)	安慰劑 (n=72)
鎮靜	13	6
嗜睡	13	1
噁心	11	4
頭痛	10	3
鼻咽炎	9	0
疲倦	8	0
食慾增加	7	1

與劑量相關的不良反應

思覺失調症
研究人員曾依據源自四個針對數種不同固定劑量（2 毫克／日、5 毫克／日、10 毫克／日、15 毫克／日、20 毫克／日、以及 30 毫克／日）之口服 aripiprazole 與安慰劑進行比較之思覺失調症成人病患試驗的數據，評估在治療期間出現之不良事件的發生率的劑量反應關係。這項依研究分層的分析顯示，唯一可能具有劑量反應關係的不良反應為嗜睡〔包括鎮靜〕，並且只有在 30 毫克組中最為明顯；（發生率分別為安慰劑組，7.1%；10 毫克組，8.5%；15 毫克組，8.7%；20 毫克組，7.5%；30 毫克組，12.6%）。

在針對思覺失調症兒童病患（13 至 17 歲）所進行的研究中，有三種常見的不良反應可能具有劑量反應關係：錐體外徑症狀（發生率分別為安慰劑組，5.0%；10 毫克組，13.0%；30 毫克組，21.6%）；嗜睡（發生率分別為安慰劑組，6.0%；10 毫克組，11.0%；30 毫克組，21.6%）；以及顫抖（發生率分別為安慰劑組，2.0%；10

毫克組，2.0%；30 毫克組，11.8%)。

妥瑞氏症
在妥瑞氏症兒童病患（7~17 歲）的試驗中，無與劑量相關之常見不良反應。

錐體外徑症狀

思覺失調症
思覺失調症成人病患所進行的短期安慰劑對照的試驗，通報發生錐體外徑症狀(EPS)相關事件（不包括靜坐不能相關事件），aripiprazole 治療組的發生率為 13%，安慰劑組為 12%；靜坐不能相關事件，aripiprazole 治療組的發生率為 8%，安慰劑組為 4%。思覺失調症兒童（13 至 17 歲）病患進行的短期安慰劑對照的試驗，通報發生 EPS 相關事件（不包括靜坐不能相關事件），aripiprazole 治療組的發生率為 25%，安慰劑組為 7%；靜坐不能相關事件，aripiprazole 治療組的發生率為 9%，安慰劑組為 6%。

這些試驗中乃是以 Simpson Angus Rating Scales（評估 EPS）、Barnes Akathisia Scale（評估靜坐不能）、以及 Assessments of Involuntary Movement Scales（評估運動障礙）進行評估而收集到客觀的資料。在成人思覺失調症試驗中，除了 Barnes Akathisia Scale 的評估結果（aripiprazole 組，0.08；安慰劑組，-0.05）之外，其它客觀收集到的數據並未顯示 aripiprazole 與安慰劑間存有任何差異。在兒童（13 至 17 歲）思覺失調症試驗中，除了 Simpson Angus Rating Scale 的評估結果（aripiprazole 組，0.24；安慰劑組，-0.29）之外，其它客觀收集到的數據並未顯示 aripiprazole 與安慰劑間存有任何差異。

同樣地，在一個思覺失調症成人病患所進行的長期（26 週），安慰劑對照的試驗中，利用 Simpson Angus Rating Scale(for EPS)、Barnes Akathisia Scale(for Akathisia)及 Assessments of Involuntary Movement Scales(for Dyskinesias)進行評估而客觀收集到的數據並未顯示 aripiprazole 與安慰劑間存有任何差異。

妥瑞氏症
在妥瑞氏症兒童病患（6~18 歲）之短期安慰劑對照試驗中，通報發生 EPS 相關事件（不包括靜坐不能相關事件），在 aripiprazole 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，aripiprazole 治療組的發生率為 4%，安慰劑治療組為 6%。

在妥瑞氏症兒童（6 至 18 歲）病患的短期試驗中，Simpson Angus Rating Scale、Barnes Akathisia Scale 及 Assessments of Involuntary Movement Scales 中的變化方面，顯示 aripiprazole 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
類別作用：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，有時會進展成喉嚨緊縮、吞嚥困難、呼吸困難及（或）舌頭外吐。雖然這些症狀在低劑量下就會發生，但若使用強效及較高劑量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，發生急性肌張力異常的風險有升高的現象。

實驗室檢驗異常
一個在成人病患為期 3 週至 6 週之安慰劑對照的試驗或兒童病患（6 至 17 歲）為期 4 週至 8 週之安慰劑對照的試驗所進行的組間比較研究顯示，在常規血清化學、血液學或尿液分析參數出現可能具臨床意義之變化的病患比例方面，aripiprazole 組與安慰劑組間並無任何具醫療重要性的差異。同樣地，在因血清化學、血液學或尿液分析的結果出現變化而停止治療的病患比例方面，aripiprazole 組與安慰劑組間也沒有任何差異。

一個在使用 aripiprazole 做為重鬱症之輔助治療用藥為期 6 週的試驗顯示，在泌乳激素、空腹血糖、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)或總膽固醇檢測值相對於基礎值的中位變化方面，接受 aripiprazole 輔助治療的患者與接受安慰劑輔助治療的患者間並無任何具臨床重要性的差異。在接受 aripiprazole 輔助治療的患者中，三酸甘油脂相對於基礎值的中位百分比變化為 5%，在接受安慰劑輔助治療的患者中則為 0%。

在針對思覺失調症病患所進行的一個長期（26 週）的安慰劑對照試驗顯示，在泌乳激素、空腹血糖、三酸甘油脂、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)或總膽固醇檢測值相對於基礎值的平均變化方面，aripiprazole 組與安慰劑組間並無任何具醫療重要性的差異。在雙極性疾患的長期試驗中也可觀察到類似的結果。

體重增加
在針對思覺失調症成人病患所進行的為期 4 週至 6 週的試驗中，aripiprazole 組與安慰劑組的患者在平均體重增加程度方面有些微的差異（分別為+0.7 公斤與-0.05 公斤），在達到體重增加≧7%之標準的病患比例方面也有差異（aripiprazole 組為 8%，安慰劑組則為 3%）。在一個針對思覺失調症兒童病患（13 至 17 歲）所進行的為期 6 週試驗中，aripiprazole 組與安慰劑組的患者在平均體重增加程度方面有些微的差異（分別為+0.13 公斤與-0.83 公斤），在達到體重增加≧7%之標準的病患比例方面也有差異（aripiprazole 組為 5%，安慰劑組則為 1%）。

表 3 所示為一個長期（26 週）安慰劑對照的 aripiprazole 在成人思覺失調症病患之研究中的體重變化結果，包括相對於基礎值的平均變化，以及達到體重較基礎值增加≧7%之標準的病患比例，並依照基礎值的 BMI 分類。雖然 aripiprazole 組的平均體重並未增加，但體重增加≧7%的患者似乎較多。

表 3： 依照基礎值之 BMI 分類的體重變化結果：安慰劑對照的思覺失調症研究，安全性樣本

	BMI＜23		BMI 23-27		BMI＞27	
	安慰劑 (n=54)	Aripiprazole (n=59)	安慰劑 (n=18)	Aripiprazole (n=39)	安慰劑 (n=49)	Aripiprazole (n=53)
相對於基礎值的平均變化(公斤)	-0.5	-0.5	-0.6	-1.3	-1.5	-2.1
體重增加≧7%的病患比例	3.7%	6.8%	4.2%	5.1%	4.1%	5.7%

表 4 所示為一個長期（52 週）aripiprazole 在成人思覺失調症病患之研究中的體重變化結果，包括相對於基礎值的平均變化，以及達到體重較基礎值增加≧7%之標準的病患比例，並依照基礎值的 BMI 分類。

表 4： 依照基礎值之 BMI 分類的體重變化結果：活性藥物對照的思覺失調症研究，安全性樣本

	BMI＜23 (n=314)	BMI 23-27 (n=265)	BMI＞27 (n=260)
相對於基礎值的平均變化（公斤）	2.6	1.4	-1.2
體重增加≧7%的病患比例	30%	19%	8%

心電圖(ECG)變化
在針對思覺失調症、雙極性疾患躁症或重鬱症患者所進行之安慰劑對照試驗的綜合分析中，組間比較的研究結果顯示，在出現可能具臨床意義之 ECG 參數變化的病患比例方面，口服 aripiprazole 組與安慰劑組間並無任何明顯差異。Aripiprazole 組的心跳速率中位升高幅度為每分鐘 2 下，安慰劑組則未出現心跳速率升高的現象。

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 Aripiprazole 與安慰劑在思覺失調症患者所發生的不良反應，除了顫抖反應的發生率較高之外〔Aripiprazole 組為 8%(12/153)，安慰劑組為 2%(3/153)〕，其它見於報告的不良反應大都和短期、安慰劑對照試驗所報告的不良反應一致。在這個研究中，發生顫抖反應的病例，程度都不很嚴重（8/12 為輕度，4/12 為中度），發生時間在治療早期（9/12 發生於前 49 天），且持續時間不長（7/12 不超過 10 天）。顫抖反應極少導致停用 Aripiprazole (＜1%)。此外，在一個長期（52 週）的有效對照研究中，Aripiprazole 組的顫抖反應發生率為 5%(40/859)。

在 aripiprazole 的上市前評估期間所觀察到的不良反應

下列 MedDRA 專門用語所反映的不良反應已定義在不良反應(6.1)中，這些不良反應報告來自 13,543 位病患的資料庫中，使用多劑量(≧2 毫克／日)之口服 aripiprazole 治療的患者在一個試驗的任何階段中所通報的不良反應。除了較常發生的事件之外，所有被評定為可能之藥物不良反應的事件都已包含在內。此外，具醫療／臨床意義的不良反應也包含在內，特別是可能對處方醫師有幫助或具有藥理學合理性的不良反應。但已列於不良反應之其它部份的事件，或在警語和注意事項或過量中已經提到的事件都排除在外。雖然這些反應的通報都是發生在使用 aripiprazole 治療期間，但並不一定是 aripiprazole 所致。

依據 MedDRA 器官系統將這些事件進一步分類，並依發生率遞減來排序，發生率的定義如下：發生率至少為 1 例／100 位病患的不良事件（在此僅列出未列於安慰劑對照試驗之表列結果中的事件）；發生率為 1 例／100 位病患至 1 例／1000 位病患的不良事件；以及發生率少於 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：
≧1 例／1000 位病患但＜1 例／100 位病患－白血球減少症、嗜中性白血球減少症、血小板減少症

心臟疾患：
≧1 例／1000 位病患但＜1 例／100 位病患－心跳過慢、心悸、心肺衰竭、心肌梗塞、心跳呼吸停止、房室傳導阻滯、期外收縮、實性心跳過速、心房纖維顫動、心絞痛、心肌缺血；
＜1 例／1000 位病患－心房撲動、上室性心跳過速、室性心跳過速

眼睛疾患：
≧1 例／1000 位病患但＜1 例／100 位病患－畏光、複視、眼瞼水腫、光幻視

胃腸道疾患：
≧1 例／1000 位病患但＜1 例／100 位病患－胃食道逆流相關疾病、舌頭腫脹、食道炎；
＜1 例／1000 位病患－胰臟炎

全身性反應與投藥部位反應：
≧1 例／100 位病患－無力、周邊水腫、易怒、胸痛；
≧1 例／1000 位病患但＜1 例／100 位病患－臉部水腫、口渴、血管水腫；
＜1 例／1000 位病患－體溫過低

肝膽疾患：
＜1 例／1000 位病患－肝炎、黃疸

免疫系統疾患：
≧1 例／1000 位病患但＜1 例／100 位病患－過敏

外傷、中毒及手術併發症：
≧1 例／100 位病患－跌倒；≧1 例／1000 位病患但＜1 例／100 位病患－自殘行為；
＜1 例／1000 位病患－中暑

檢查：
≧1 例／100 位病患－體重減輕、肌酸磷酸激酶升高；
≧1 例／1000 位病患但＜1 例／100 位病患－肝臟酵素升高、血糖升高、血中泌乳激素升高、血中尿素升高、心電圖 QT 間期延長、血中肌酸酐升高、血中膽紅素升高；
＜1 例／1000 位病患－血中乳酸脫氫酶升高、醣化血紅素升高、γ 麩胺酸轉移酶升高

代謝與營養疾患：
≧1 例／1000 位病患但＜1 例／100 位病患－高膽固醇血症、厭食、糖尿病（包括血中胰島素升高、碳水化合物耐量降低、非胰島素依賴性糖尿病、葡萄糖耐量降低、糖尿、葡萄糖尿、出現葡萄糖尿現象）、高血糖、低血鉀、低血鈉、低血糖、劇渴；
＜1 例／1000 位病患－糖尿病酮酸中毒

肌肉骨骼及結締組織疾患；
≧1 例／1000 位病患但＜1 例／100 位病患－肌肉僵硬、肌肉虛弱、肌肉緊繃、移動能力降低；＜1 例／1000 位病患－橫紋肌溶解

神經系統疾患：
≧1 例／100 位病患－動作協調異常；≧1 例／1000 位病患但＜1 例／100 位病患－語言障礙、帕金森氏症、記憶力減弱、齒輪狀僵硬、腦血管意外、運動機能減退、遲發性運動困難、肌張力低下、肌肉陣攣、肌張力亢進、運動不能、動作遲緩；＜1 例／1000 位病患－癲癇大發作、舞蹈指痙症

精神疾患：
≧1 例／100 位病患－自殺意念；≧1 例／1000 位病患但＜1 例／100 位病患－攻擊行為、性慾降低、自殺意圖、敵意、性慾升高、發怒、性高潮缺失、譫妄、蓄意自殘、完成自殺、顏面肌肉抽搐、殺人意念；＜1 例／100 位病患－緊張症、夢遊

腎臟與泌尿系統疾患：
≧1 例／1000 位病患但＜1 例／100 位病患－尿滯留、多尿、夜尿

生殖系統及乳房疾患：
≧1 例／1000 位病患但＜1 例／100 位病患－月經不規則、勃起功能障礙、閉經、乳房疼痛；＜1 例／1000 位病患－男性女乳症、陰莖異常勃起

呼吸道、胸部及縱膈疾患：
≧1 例／100 位病患－鼻塞、呼吸困難、吸入性肺炎

皮膚及皮下組織疾患：
≧1 例／100 位病患－皮疹（包括紅斑性、剝落性、泛發性、斑狀、斑丘狀、丘狀皮疹；痤瘡型、過敏性、接觸性、剝落性、脂漏性皮膚炎、神經性皮膚炎、以及藥疹）、多汗；≧1 例／1000 位病患但＜1 例／100 位病患－搔癢、光敏感反應、禿髮、蕁麻疹

血管疾患
≧1 例／100 位病患－高血壓；≧1 例／1000 位病患但＜1 例／100 位病患－低血壓

兒童病患－口服投藥
在涵蓋 920 位 6 至 17 歲之兒童病患的綜合資料庫中，所觀察到的不良事件大部份也見於成人病患。在兒童病患中所觀察到的額外不良反應如下所列。

胃腸道疾患：
≧1 例／1000 位病患但＜1 例／100 位病患－舌頭乾燥、舌頭痙攣

檢查：
≧1 例／100 位病患－血中胰島素升高

神經系統疾患：
≧1 例／1000 位病患但＜1 例／100 位病患－夢囈

皮膚及皮下組織疾患：
≧1 例／1000 位病患但＜1 例／100 位病患－多毛症

<u>上市後的使用經驗</u>
在 Aripiprazole 的核准後使用期間曾發現下列不良反應。由於這些都是由不特定數量的對象主動通報的反應，因此並不一定能確立其與使用藥物間的因果關係：罕見的過敏反應（過敏性反應、血管水腫、喉部痙攣、蕁麻疹、或口咽部痙攣），以及血糖波動。

【藥物交互作用】依文獻記載
由於 aripiprazole 主要是作用於 CNS，因此，將 Aripiprazole 與其它中樞作用藥物或酒精合併使用時應謹慎。
由於 aripiprazole 具有 α 腎上腺素拮抗作用，因此可能會增強某些抗高血壓藥物的藥效。

<u>其它藥物對 Aripiprazole 造成影響的可能性</u>
Aripiprazole 不是下列酵素的受質：CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 或 CYP2E1。Aripiprazole 不直接經過醛醣酸化作用。這就是說，aripiprazole 不太可能跟這些酵素的抑制劑或誘導劑，或其他因素（如抽煙），產生交互作用。

CYP3A4 和 CYP2D6 負責 aripiprazole 代謝。會誘導 CYP3A4 的藥劑（如 carbamazepine），會造成 aripiprazole 廓清率上升和血中濃度下降。CYP3A4 抑制劑（如 ketoconazole）或 CYP2D6 抑制劑（如 quinidine、fluoxetine、paroxetine），可以抑制 aripiprazole 的排泄，並造成血中濃度上升。

Ketoconazole 與其它的 CYP3A4 抑制劑

將 ketoconazole（200 毫克／日，連續 14 天）與單一劑量 15 毫克的 aripiprazole 合併使用會使 aripiprazole 和其活性代謝物的 AUC 分別升高 63%與 77%。目前尚未研究過更高劑量（400 毫克／日）之 ketoconazole 的影響。將 ketoconazole 與 aripiprazole 同時使用時，aripiprazole 的劑量應減為正常劑量的一半。其它的強效 CYP3A4 抑制劑(itraconazole)應該也會產生類似的影響，因此也必須採取類似的劑量降低措施；目前尚未研究過較弱效之抑制劑（erythromycin、葡萄柚汁）的影響。合併治療中的 CYP3A4 抑制劑停用之後，aripiprazole 的劑量應加回正常用量。

Quinidine 與其它的 CYP2D6 抑制劑
將單一劑量 10 毫克的 aripiprazole 與 quinidine（一種強效的 CYP2D6 抑制劑；166 毫克／日，連續 13 天）合併使用會使 aripiprazole 的 AUC 升高 112%，但其活性代謝物(dehydro-aripiprazole)的 AUC 則會減少 35%。將 quinidine 與 aripiprazole 同時使用時，aripiprazole 的劑量應減為正常劑量的一半。其它重要的 CYP2D6 抑制劑，如 fluoxetine 或 paroxetine，應該也會產生類似的影響，所以也應採取類似的劑量降低措施。合併治療中的 CYP2D6 抑制劑停用之後，aripiprazole 的劑量應加回正常用量。對重鬱症患者使用 Aripiprazole 做為輔助用藥時，根據用法用量中的指示，並不須調整 Aripiprazole 的劑量。

Carbamazepine 與其它的 CYP3A4 誘導劑

將 carbamazepine(一種強效的 CYP3A4 誘導劑;每日兩次 200 毫克)與 aripiprazole(30 毫克／日)合併使用會使 aripiprazole 和其活性代謝物(dehydro-aripiprazole)的 Cmax 與 AUC 都降低約 70%。合併 carbamazepine 於 aripiprazole 的治療時，aripiprazole 的劑量應加倍，額外的劑量增加應根據臨床評估。一旦合併治療中的 carbamazepine 停用之後，aripiprazole 的劑量應降回正常用量。

<u>Aripiprazole 對其它藥物造成影響的可能性</u>
Aripiprazole 跟經由細胞色素 P450 酵素代謝的藥物，不太可能產生臨床上重要的藥動學交互作用。在 invivo 研究中，每日服用 aripiprazole 10 到 30 毫克，對於 CYP2D6(dextromethorphan)、CYP2C9(warfarin)、CYP2C19(omeprazole，warfarin)、CYP3A4(dextromethorphan)受質的代謝沒有顯著影響。此外，在體外，aripiprazole 和 dehydro-aripiprazole 並未展現會改變經 CYP1A2 之代謝作用的可能性。

Aripiprazole 對鋰鹽及 valproate 之藥動學沒有影響。

酒精

對健康受試者的整體運動能力表現或對刺激的反應方面，在 aripiprazole 併用乙醇組與安慰劑併用乙醇組的結果並無任何明顯差異。和大部份治療精神病藥物一樣，應建議患者在使用 Aripiprazole 期間避免喝酒。

與 Aripiprazole 不會發生任何具臨床重要性之交互作用的藥物

Famotidine

單一劑量的 aripiprazole 15 毫克與強效胃酸阻斷劑單一劑量的 H2 拮抗劑 famotidine 40 毫克合併使用，會減少 aripiprazole 的溶解度，因此，其吸收率，即 aripiprazole 及 dehydro-aripiprazole 的 Cmax 各別被減少了 37%和 21%；吸收程度方面，aripiprazole 及 dehydro-aripiprazole 的 AUC 也各別減少了 13%和 15%。當 aripiprazole 併服 Famotidine 時，不需劑量調整。

Valproate

當 valproate（500-1500 毫克／日）和 aripiprazole（30 毫克／日）合併使用，在穩定狀態下，aripiprazole 的 Cmax 與 AUC 降低 25%。當 valproate 併服 aripiprazole 時，不需劑量調整。

當 aripiprazole（30 毫克／日）和 valproate（1000 毫克／日）合併使用，在穩定狀態下，valproate 的 Cmax 與 AUC 皆無臨床上有意義的改變。當 valproate 併服 aripiprazole 時，不需劑量調整。

鋰鹽

Aripiprazole 與鋰鹽不太可能會發生藥物動力學交互作用，因為鋰鹽並不會和血漿蛋白結合，也不會被代謝，且幾乎完全以原型排入尿液。同時投與治療劑量的鋰鹽（1200-1800 毫克／日）與 aripiprazole（30 毫克／日）連續 21 日，並不會使 aripiprazole 或其活性代謝物(dehydro-aripiprazole)的藥物動力學表現發生具臨床意義的改變（Cmax 與 AUC 的升高程度不到 20%）。和鋰鹽同時投與時，並不須調整 aripiprazole 的劑量。

將 aripiprazole（30 毫克／日）與鋰鹽（900 毫克／日）同時投與，並不會使鋰鹽的藥物動力學表現發生具臨床意義的改變。和 aripiprazole 同時服用時，並不須調整鋰鹽的劑量。

Lamotrigine

對第一型雙極性疾患患者合併投與每日 10-30 毫克的口服劑量的 aripiprazole 連續 14 日，結果並未對 100-400 毫克／日之 lamotrigine（UDP-glucuronosyltransferase 1A4 的作用受質）的穩定狀態藥物動力學表現造成任何影響。在 lamotrigine 的療程中加入 aripiprazole 時，並不須調整 lamotrigine 的劑量。

Dextromethorphan

每日服用 aripiprazole 10-30 毫克連續 14 日，不影響 dextromethorphan 經由 O-去烷化作用形成之主要代謝物 dextrorphan，所仰賴之 CYP2D6 活性。Aripiprazole 也不影響 dextromethorphan 經由 N-去甲基作用形成主要代謝物 3-methyoxymorphan，所靠之 CYP3A4 活性。當合併服用 aripiprazole 時，並不須調整 dextromethorphan 的劑量。

Warfarin

每日服用 aripiprazole 10 毫克連續 14 日，不會影響 R-或 S-warfarin 的藥動學，或國際標準常化比值的藥效學終點；意即 aripiprazole 在 CYP2C9 和 CYP2C19 的代謝上，或是在 warfarin 的高蛋白結合率上，缺乏臨床上具相關的影響。當合併服用 aripiprazole 時，並不須調整 warfarin 的劑量。

Omeprazole

在健康受試者身上，每日投與 aripiprazole 10 毫克連續 15 日，對單一劑量的 omeprazole 20 毫克（CYP2C19 受質）之藥動學沒有影響。當併服 aripiprazole 時，並不須調整 omeprazole 的劑量。

Escitalopram

對健康受試者合併投與每日 10 毫克的口服劑量的 aripiprazole 連續 14 日，結果並未對 10 毫克／日之 escitalopram（CYP2C19 與 CYP3A4 的作用受質）的穩定狀態藥物動力學表現造成任何影響。在 escitalopram 的療程中加入 aripiprazole 時，並不須調整 escitalopram 的劑量。

Venlafaxine

對健康受試者合併投與每日 10-20 毫克的口服劑量的 aripiprazole 連續 14 日，結果並未對投予 75 毫克／日之 venlafaxine XR（CYP2D6 的作用受質）後的 venlafaxine 與 O-desmethylvenlafaxine 的穩定狀態藥物動力學表現造成任何影響。在 venlafaxine 的療程中加入 aripiprazole 時，並不須調整 venlafaxine 的劑量。

Fluoxetine、Paroxetine 與 Sertraline

一個針對重鬱症患者所進行的族群藥物動力學分析顯示，投藥至達到穩定狀態後的 fluoxetine（20 毫克／日或 40 毫克／日）、paroxetine CR（37.5 毫克／日或 50 毫克／日）或 sertraline（100 毫克／日或 150 毫克／日）的血中濃度並不會出現明顯的變化。這些抗憂鬱藥物與 aripiprazole 同時投與時，fluoxetine 與 norfluoxetine 的穩定狀態血中濃度會分別升高約 18%與 36%，paroxetine 的濃度會降低約 27%，而 sertraline 與 desmethylsertraline 的穩定狀態血中濃度則無明顯變化。Aripiprazole 的投與劑量為 2-15 毫克／日（與 fluoxetine 或 paroxetine 併用時）或 2-20 毫克／日（與 sertraline 併用時）。

【特殊族群之使用】依文獻記載

一般而言，並不須依患者的年齡、性別、種族、抽菸狀態、肝功能或腎功能來調整 Aripiprazole 的劑量【參見用法用量】。

懷孕

妊娠安全分類 C 級：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（根據 mg/m^2，分別為 1、3、和 10 倍的 MRHD）。每公斤服用 30 毫克的大鼠，懷孕期稍微延長。這項藥物治療造成胎兒發育些微的延遲，證據諸如：胎兒體重減少（在每公斤 30 毫克組），睪丸未下降（在每公斤 30 毫克組），以及全身骨骼鈣化之延遲（在每公斤 10 和 30 毫克兩組）。實驗中並未發現任何影響胚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，肝橫膈結節和橫膈疝氣的發生率增加（服用其他劑量的各組並未檢查這些項目）。（曝露在劑量為每公斤 30 毫克下的胎兒發生橫膈疝氣的機率很低。）出生後，在每公斤 10 和 30 毫克兩組有陰道開口延遲的現象，在每公斤 30 毫克組還有繁殖表現不健全的狀況（可能都因為藥物對於雌性後代的影響，生育力、黃體、受精卵著床、存活的胎兒都減少，著床失敗率上升）。在每公斤 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鈣化延遲的現象，此劑量也會造成某種程度的母體毒性。

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 10、30 和 100 毫克（根據 AUC，2 倍、3 倍和 11 倍的 MRHD；根據 mg/m^2，6 倍、19 倍和 65 倍的 MRHD）。每公斤服用 100 毫克的組別，母體食量減少，流產數增加。這項藥物治療造成胎兒死亡率上升（在每公斤 100mg 組），胎兒體重減少（在每公斤 30 和 100 毫克組），骨骼異常發生率增加（在每公斤 30 和 100 毫克組，發生胸骨部分黏連），和一些較輕微的骨骼變異（在每公斤 100 毫克組）。

對懷孕兔子在胎兒器官形成期間靜脈注射 aripiprazole（3、10 及 30 毫克／公斤／日）的結果顯示，在會導致明顯母體毒性的最高劑量下會出現胎兒體重減輕、胎兒畸形（主要為骨骼畸形）發生率升高、以及胎兒骨骼鈣化速度減慢的現象。對胎兒無影響的劑量為 10 毫克／公斤，依照 AUC 計算，此劑量所達到的曝藥量為人類在 MRHD 劑量下所達到之曝藥量的 5 倍，依照 mg/m^2 計算則為 MRHD 的 6 倍。

另一個研究裡，自懷孕期至出生後（自懷孕期第 17 日起，至生產後第 21 日），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（根據 mg/m^2，分別為 1、3、和 10 倍的 MRHD），每公斤服用 30 毫克這組呈現些微母體毒性而且懷孕期稍微延長。每公斤服用 30 毫克組還呈現死產機率增加，幼兒體重偏低（此現象持續至成長為成體），存活率降低等現象。
自懷孕第 6 日至產後 20 日期間對大鼠靜脈注射 aripiprazole（3、8 及 20 毫克／公斤／日）的結果顯示，在 8 與 20 毫克／公斤的劑量下有死產率升高的現象，在 20 毫克／公斤的劑量下有出生後初期之幼鼠體重及存活率降低的現象。這些劑量也會造成某種程度的母體毒性。在出生後的行為及生殖力發展方面並無任何影響。

目前沒有適當且控制良好的孕婦人體試驗。處方 aripiprazole 給孕婦服用，是否會對胎兒造成傷害，或是否會影響生殖能力，目前仍然未知。在懷孕第三期曝露於抗精神病藥物的嬰兒在出生後會有錐體外徑症狀(EPS)和／或禁斷症狀的風險。已有報告指出在這些嬰兒曾出現激動、肌張力亢進、肌張力低下、顫抖、嗜睡、呼吸窘迫和餵食性疾患。這些併發症的嚴重度是多變的，在一些個案的症狀是自限的(self-limited)，而在其他的個案則需加護病房的支持和延長住院時間。

分娩與生產

Aripiprazole 對人類分娩與生產的影響尚未為人所知。

授乳母親

在大鼠授乳時，aripiprazole 會分泌到乳汁中。Aripiprazole 或其代謝物會不會分泌至人類乳汁中，目前還不清楚。故建議服用 aripiprazole 的女性不要哺餵母乳。

兒童之使用

用於患有重鬱症或出現思覺失調症或雙極性疾患躁症發作之激動症狀的兒童病患時的安全性及有效性目前尚未確立。

用於思覺失調症兒童病患的安全性及有效性已在一個針對 202 位 13 至 17 歲之兒童病患所進行的 6 週、安慰劑對照的臨床試驗中獲得確立【參見適應症、用法用量、不良反應、以及臨床研究】。雖然目前尚未透過有系統的方法評估過維持治療在兒童病患中的療效表現，但仍可由成人的數據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出維持治療的效果。

經體重差異修正過後，aripiprazole 與 dehydro-aripiprazole 在 10 至 17 歲之兒童病患中的藥物動力學表現和成人大致相同。

老年人之使用

正式的單一劑量藥物動力學研究（投予單劑 15 毫克的 aripiprazole）顯示，aripiprazole 在老年（≧65 歲）受試者中的廓清率要比較年輕的成人受試者（18 至 64 歲）

低 20%。不過，在針對思覺失調症患者所進行的族群藥物動力學分析中，並未發現任何明顯的年齡影響。此外，對老年病患投予多劑量之 aripiprazole 後的藥物動力學表現也和在年輕健康受試者中的觀察結果類似。對老年病患並不建議調整劑量【參見粗框警語及警語和注意事項】。

13,543 位患者在使用口服 aripiprazole 治療的臨床試驗中，有 1073 位(8%)≧65 歲，並有 799 位(6%)≧75 歲。在這 1073 位患者中，大部份(81%)皆經診斷確定患有阿茲海默氏型失智症。

由於使用口服 aripiprazole 治療思覺失調症、雙極性疾患躁症或重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。

針對併有阿茲海默症之精神疾病老年病患所進行的研究顯示，此族群中的耐受性狀況可能與較年輕的思覺失調症患者不同【亦請參見黑框警語及警語和注意事項】。使用 Aripiprazole 治療併有阿茲海默症之精神疾病患者的安全性與療效目前尚未確立。如果處方醫師選擇使用 Aripiprazole 治療這類患者，應保持警覺。

腎功能受損

在嚴重腎功能受損的病患（肌酸酐清除率小於 30 毫升／分鐘），投與單一劑量 aripiprazole 15 毫克，aripiprazole 和 dehydro-aripiprazole 的 Cmax 各增加 36%和 53%，但 aripiprazole AUC 卻下降 15%，dehydro-aripiprazole AUC 上升 7%。未改變的 aripiprazole 和 dehydro-aripiprazole 兩者的腎排出量，不到服用量的 1%。腎功能受損者不需要劑量調整。

肝功能受損

在一個單一劑量研究中（aripiprazole 15 毫克），患有各種不同程度肝硬化（Child-Pugh 分級 A、B、C）的受試者，與健康者相比較，輕度肝功能受損者 aripiprazole AUC 上升了 31%，中度肝功能受損者 aripiprazole AUC 上升了 8%，嚴重肝功能受損者 aripiprazole AUC 降低了 20%。這些差異都不需要劑量調整。

性別

Aripiprazole 和其活性代謝物 dehydro-aripiprazole 之 Cmax 和 AUC，女性都比男性高 30-40%，相對地，女性的 aripiprazole 口服清除率也明顯較低。這些差異，大多可由男女間體重(25%)差異來解釋。不需依性別不同做劑量調整。

種族

雖沒有特別針對不同種族服用 aripiprazole 後分布的影響而進行的藥物動力學研究，總體藥物動力學評估並未顯示出在 aripiprazole 藥動學上具有臨床上重要的種族相關差異。不需依種族不同做劑量調整。

抽菸

根據體外利用人類肝酵素進行的研究，aripiprazole 不是 CYP1A2 的受質，也不直接經過醛醣酸化作用(glucuronidation)。所以抽菸應該不會影響 aripiprazole 的藥物動力學，與上述體外(in vitro)實驗結果一致，族群藥動學評估並未顯示抽菸者和不抽菸者之間在藥動學上的重大差異。不需依據抽菸情形調整劑量。

【藥物濫用及依賴性】依文獻記載

管制藥品

APA-BILY(aripiprazole)並非管制藥品。

濫用及依賴性

尚未在人體上針對 aripiprazole 濫用可能性、耐受性、或生理依賴性進行系統性研究。在猴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，而且僅根據這項有限的資料，不可能去預測一個中樞神經作用藥物上市後，可能為人所誤用、用作他途，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 Aripiprazole 的跡象（例如，耐受性之產生，劑量增加，尋求藥物行為）。

【過量】依文獻記載

MedDRA 專門用語已經用來分類下列不良事件。

人體經驗

全球共有 76 個故意的或意外的口服 aripiprazole 過量的案例報告，包括 aripiprazole 單獨服用和併服其他藥物的用藥過量，並沒有死亡的案例。知道結果的有 44 個案例，其中 33 個案例復原而無後遺症，1 個案例復原卻有瞳孔放大和感覺異常的後遺症。有一個病患大量吞服 aripiprazole 1080 毫克（每日最大建議劑量的 36 倍）後完全復原。在這 76 個的案例中，有 10 個案例是 12 歲或更小的孩童，故意的或意外的服用 aripiprazole 劑量高達 195 毫克而未致死。

口服 aripiprazole（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%通報）包括嘔吐、嗜睡和顫抖。在一個或多個服用 aripiprazole（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，包括酸中毒、攻擊、麩草酸轉氨酶增加、心房纖維顫動、心跳過慢、昏迷、混亂狀態、痙攣、血中肌氨酸磷酸激酶上升、意識抑制、高血壓、低血鉀、低血壓、昏睡、意識喪失、QRS Complex 延長、QT 區間延長、吸入性肺炎、呼吸停止、癲癇連續狀態和心跳過速。

用藥過量的處置

目前尚沒有治療 aripiprazole 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 QTC 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，肺臟氧合與換氣功能正常，與症狀治療。密切的醫療照護和監測應持續至病患康復為止。

活性碳－發生 Aripiprazole 用藥過量時，及早服用活性碳，可能有助於防止 aripiprazole 吸收。在口服 aripiprazole 15 毫克一小時後，服用 50 公克活性碳，可以減低 aripiprazole 的平均 AUC 與 Cmax 達 50%。

血液透析－雖沒有關於血液透析對 aripiprazole 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。

【儲存條件】
貯存於 25℃ (77℉)，容許儲存溫度範圍為 15℃-30℃ (59℉-86℉)。
有效期限：標示於包裝外盒

【包裝】
2-1000 錠 P.T.P.鋁箔盒裝及塑膠瓶裝。

Code No.：G-50

委　　託　　者：鴻汶醫藥實業有限公司
地　　　　址：台中市西屯區文心路三段 238 號 12F
製　　造　　廠：強生化學製藥廠股份有限公司
廠　　　　址：新北市三重區三和路四段 77、79 號