核准日期:2010年08月04日
修改日期:2020年10月14日
2021年07月06日
2025年04月18日
2025年07月10日
2026年02月13日
2026年06月26日

恩华®

维必朗®

氯氮平口崩片说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用。

警示语

1.粒细胞缺乏症

因氯氮平具有引发粒细胞缺乏症的高风险性，而粒细胞缺乏症是一种严重威胁生命安全的不良反应，可导致严重的感染和死亡。因此，氯氮平仅适用于对至少2种不同抗精神病药足量足疗程治疗无效的难治性精神分裂症患者的治疗。

使用氯氮平治疗的患者，必须在开始治疗前进行白细胞计数（WBC）和中性粒细胞绝对值（ANC）的基线检查，并在治疗期间定期进行复查，用药后的首个6个月内，每周复查一次；若正常，之后6个月可降至每2周复查一次，若复查结果仍正常，之后的复查频率可降至每4周一次；停药后的至少4周内，每周复查一次。用药期间，建议患者立即报告符合严重中性粒细胞减少或感染（例如发热、虚弱、嗜睡或咽喉痛）的症状。氯氮平应在具备相应处方资质的医师或在专科医师指导下使用。（详见【注意事项】下警告）。

2. 癫痫发作

氯氮平可致癫痫发作，风险与剂量有关，剂量越高越易发生。使用本品应从小剂量开始服用，逐渐增加剂量，并分次使用。有癫痫发作史或其他易感因素（如中枢神经系统疾病、使用其他诱发癫痫的药物、酗酒）的患者应慎用氯氮平。应告知患者避免从事那些因意识突然丧失而对自身或他人带来危险的活动。

3. 体位性低血压、心动过缓、晕厥和其他心血管和呼吸系统的不良反应

氯氮平可导致伴有或不伴有晕厥的体位性低血压和心动过缓，极少数患者出现重度虚脱并伴有呼吸和/或心脏骤停。体位性低血压多在从初始剂量快速增加剂量的过程中发生。心血管或脑血管疾病或易发生低血压病症（如脱水、使用抗高血压药物）的患者应谨慎使用氯氮平。

服用氯氮平期间出现短暂间隔（如2天或2天以上）的患者再次服药时，应以12.5mg作为起始剂量，一天1次或2次。

已有患者在开始服用苯二氮䓬类或其他抗精神病病药期间出现虚脱、呼吸骤停和心脏骤停的报告，所以，正在服用苯二氮䓬类或其他抗精神病药的患者开始给予氯氮平时，应特别慎重（详见【注意事项】下警告）。

4.心肌炎、心肌病和二尖瓣功能不全

上市后的安全数据分析表明，氯氮平具有增加致死性心肌炎和心肌病发生的危险性，尤其是（但不仅限于）在服药的第1个月。心肌病的症状通常晚于氯氮平相关心肌炎，并且通常在治疗8周后发生。在用氯氮平治疗期间的任何时期都可能发生心肌炎和心肌病。如出现胸痛、心动过速、心悸、呼吸困难、发热、流感样症状、低血压或心电图改变，应考虑心肌炎或心肌病的可能性。已有服用氯氮平导致二尖瓣功能不全的病例报告，这些病例的二维超声心动图中有轻度或中度二尖瓣反流。

一旦怀疑患者发生心肌炎或心肌病，应立即停止服用氯氮平并转专科就诊，氯氮平相关心肌炎或心肌病患者不应再次接受氯氮平治疗。（详见【注意事项】下警告）。

5.痴呆相关性精神病老年患者的死亡率增加

使用氯氮平等非典型抗精神病病药治疗患有痴呆相关性精神病的老年患者时，死亡的风险会增加。氯氮平未被批准用于治疗痴呆相关的精神病患者（详见【注意事项】下警告）。

【药品名称】

通用名称：氯氮平口崩片

英文名称：Clozapine Orally Disintegrating Tablets

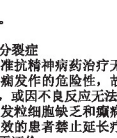
汉语拼音：LüDanPing Koubengpian

【成份】

本品活性成份为氯氮平。

化学名称：8-氯-11-（4-甲基-1-哌嗪基）-5*H*-二苯并[*b*, *e*][1, 4]二氮杂䓬。

化学结构式：



分子式：$C_{18}H_{19}ClN_4$

分子量：326. 84

辅料：甘露醇，微晶纤维素胶态二氧化硅共处理物，交联聚维酮，阿斯巴甜，薄荷味粉末香精，胶态二氧化硅，硬脂酸镁。

【性状】

本品为淡黄色片。

【适应症】

用于难治性精神分裂症

氯氮平适用于标准抗精神病病药治疗无效的难治性精神分裂症。因氯氮平具有诱发粒细胞缺乏症和癫痫发作的危险性，故仅限用于服用标准抗精神病病药治疗一定疗程后，因疗效不明显，或因不良反应无法耐受的患者（详见警告）。

因氯氮平具有诱发粒细胞缺乏和癫痫发作的危险性，且在整个治疗期间都可发生，所以，对治疗无效的患者禁止延长疗程。另外，对有临床疗效的患者是否需要继续治疗应定期进行再评价。

【规格】25mg

【用法用量】

口服，取出药片，立即放入口中。不需用水，药物便迅速崩解随唾液咽下。

初始治疗：建议从12.5mg开始，一天1次或2次。应以每天增加25～50mg剂量的方法继续给药治疗，如果患者耐受性好，可在第2周末将剂量增加至常用治疗剂量200～400mg/日，分三次给药。此后，每周增加剂量的次数不超过1次或2次，每次增加的剂量不超过100mg，最高剂量可达600mg/日。为了将低血压、癫痫和镇静的危险性降至最低，谨慎递增剂量并分次给药是必要的。

维持治疗：虽然尚无氯氮平对精神分裂症维持治疗的试验，但根据其他同类抗精神病病药维持治疗的数据，建议治疗有效的患者继续服用本品，并以最小剂量维持治疗。由于氯氮平的严重不良反应，患者须定期检查，以进一步确定治疗方案。维持量为一日100～200mg。

停止治疗：停止治疗时建议在1～2周内逐步减小剂量。但如患者的身体状况需立即停药（如白细胞减少），应对患者进行密切观察以防精神分裂症状复发和胆碱作用反跳所致症状如头痛、恶心、呕吐和腹泻的发生。

用药中断后重新用药治疗：对短期中断治疗（2天或2天以上）的患者再次服用本品时，建议从12.5mg剂量开始，一天1次或一天2次。如果患者对该剂量耐受性好，则可较快增加至治疗剂量。对于在初始治疗剂量即有呼吸或心脏骤停但也能调整到治疗剂量的患者，即使停药24小时，对于再次服药后调整到治疗剂量的过程应特别谨慎。

再次服药治疗应有一定的附加预防措施。氯氮平引发不良反应的机制尚不明确，但可预见的是，再次服药治疗的患者，其不良反应的发生率和严重性都可能增加，如免疫介导的应答反应。所以，再次服药治疗期间应特别慎重。因WBC低于2000/mm^{3}或ANC低于1000/mm^{3}而停药的患者，应禁止再次服用本品。

【不良反应】

常见不良反应：中枢神经系统反应，如嗜睡、镇静、头晕、眩晕、头痛和震颤等；心血管反应，如心动过速、低血压和晕厥等；自主神经系统反应，如过度活动、流涎、出汗、口干和视觉障碍等；胃肠反应，如便秘和恶心等；其他反应，如发热等。随着继续治疗或减小剂量，嗜睡、镇静、流涎（尤其在睡觉时流涎）的主诉可能会减少。

氯氮平临床试验中发现或上市后监测发现的不良反应/事件：

中枢神经系统

嗜睡、镇静、头晕、眩晕、头痛、震颤、晕厥、睡眠障碍、梦魇、坐立不安、运动功能减退、运动障碍、激动不安、癫痫（抽搐）、僵直、静坐不能、意识障碍、疲劳、失眠、运动机能亢进、虚弱、嗜睡、共济失调、口齿不清、抑郁、焦虑、少语、精神错乱、抽搐、动作不协调、妄想、幻觉、不自主运动、口吃、构音障碍、遗忘/记忆丧失、表演样动作、性欲增加或减退、偏执、颤抖、帕金森症、易怒、谵妄、精神分裂症加剧、肌阵挛、过度中毒、感觉异常、轻度猝倒、癫痫持续状态。

心血管系统

心动过速、低血压、体位性低血压、高血压、胸痛、心绞痛、心电图异常、水肿、心悸、血栓性静脉炎、深静脉血栓形成、紫绀、室性早搏、QT间期延长、尖端扭转型室性心动过速、房颤、室颤、心动过缓、晕厥、周围组织水肿、心肌炎、心肌病。

消化系统

便秘、腹部不适、胃灼热、恶心、呕吐、腹泻、肝功能异常、厌食、腹胀、胃肠炎、直肠出血、胃运动神经障碍、粪便异常、呕血、胃溃疡、口苦、嗳气、急性胰腺炎、咽下困难、粪便嵌塞、麻痹性肠梗阻、唾液腺肿胀、结肠炎、胆汁郁积、肝炎、黄疸。

泌尿生殖系统

尿异常、尿失禁、射精异常、尿急、尿频、尿潴留、痛经、阳痿、阴道痉挛、急性肾间质肾炎、阴茎异常勃起。

自主神经系统

流涎、多汗、口干、视觉障碍、麻木、烦闷、潮热、咽干、瞳孔散大。

皮肤

皮疹、瘙痒、苍白、湿疹、红斑、青肿、皮炎、淤斑、荨麻疹。过敏反应：光敏性皮炎、血管炎、多形性红斑、Stevens-Johnson综合征。

肌肉骨骼系统

肌无力、疼痛（背部、颈部、腿）、肌痉挛、肌肉痛、颤搐、关节痛、肌无力综合征、横纹肌溶解。

呼吸系统

咽喉不适、呼吸困难、呼吸急促、鼻充血、鼻出血、咳嗽、肺炎样症状、鼻溢、换气过度、喘鸣、支气管炎、喉炎、喷嚏、误吸、胸腔积液。

血液/淋巴系统

白细胞数减少、中性粒细胞减少、粒细胞缺乏症、嗜酸性粒细胞增加、贫血、白细胞增多、血红蛋白升高、血细胞比容升高、血沉增加、肺栓塞、脓毒症、血小板增加症、血小板减少症。

代谢和营养失调

体重增加、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、高血糖、酮症酸中毒、高渗性昏迷或死亡、高尿酸血症、低血钠、体重减轻。

锥体外系症状：

锥体外系症状，表现为急性肌张力障碍，出现强迫性张口、伸舌、斜颈、呼吸运动障碍及吞咽困难；肌张力增高、面容呆板、动作迟缓、肌肉震颤、流涎等帕金森综合征样症状；静坐不能；迟发性运动障碍，如吸吮、酵舌、咀嚼等。

肌张力异常的症状，表现为肌肉群收缩异常延长，在药物治疗的头几天可能发生在那些易受影响的患者身上。肌张力异常症状包括：颈部肌肉痉挛，有时表现为渐进性咽喉发紧、吞咽困难、呼吸困难、和/或舌头伸出。一旦在服用低剂量典型抗精神病药时发生上述症状，那么高剂量下更频繁发生上述症状及症状更严重的可能性更大。在年纪较轻的男性人群中观察到其发生急性肌张力异常的风险升高。氯氮平肌张力异常的发生率极低。（详见【注意事项】下警告）

其他反应：

发热、寒战、低体温症、不适、食欲增加、耳疾、眼睑病、眼充血、眼球震颤、闭角型青光眼、磷酸肌酸激酶升高、神经阻滞剂恶性综合征、停药后精神病复发、胆碱能反跳。

【禁忌】

严重心、肝、肾疾患、谵妄、骨髓抑制、低血压、青光眼患者禁用；

对氯氮平或氯氮平其他组份过敏的患者禁用；

骨髓增生障碍的患者禁用；

未得到有效控制的癫痫患者禁用；

麻痹性肠梗阻患者禁用；

曾因氯氮平导致粒细胞缺乏症或严重粒细胞减少的患者禁用；

与典型抗精神病药类似，对有严重中枢神经系统抑制或处于各种原因所致昏迷状态的患者禁用。

禁与其他能引起粒细胞缺乏症或有骨髓抑制作用的药物合用。

【注意事项】

【注意事项】项下增加警告的内容，须包括：

警告

1.粒细胞缺乏症：

因氯氮平具有引发粒细胞缺乏症的高风险性，而粒细胞缺乏症是一种严重威胁生命安全的不良反应，可导致严重的感染和死亡。在治疗的前18周内，中性粒细胞减少风险最大，然后下降。氯氮平引起中性粒细胞减少的机制尚不清楚，且不是剂量依赖性的。因此，氯氮平仅适用于经至少2种不同的抗精神病药足量足疗程治疗后，因疗效不明显，或因不良反应无法耐受的难治性精神分裂症。

氯氮平应在具备相应处方资质的医师或在专科医师指导下使用。用药后的首个6个月内应坚持每1周检查白细胞计数及分类，以后定期检查。（使用氯氮平治疗的患者，在治疗前应进行白细胞计数和中性粒细胞绝对值的基线检查，并在用药后的首个6个月内每周检查白细胞计数和中性粒细胞绝对值。如果用药后的首个6个月内白细胞计数和中性粒细胞绝对值结果均符合规定（WBC≥3500/mm^3，ANC≥2000/mm^3），在后续6个月的治疗中可每2周检查1次白细胞计数和中性粒细胞绝对值。如果这6个月内白细胞计数和中性粒细胞绝对值结果均符合规定（WBC≥3500/mm^3，ANC≥2000/mm^3），此后可每4周检查1次）。

如果停止氯氮平治疗（不论何种原因），应在停药后的至少4周内，每周检查白细胞计数和中性粒细胞绝对值，直至达到WBC≥3500/mm^{3}和ANC≥2000/mm^3。应确保在给患者发放下一次药物之前，对白细胞计数和中性粒细胞绝对值进行监测。在氯氮平治疗期间，患者如出现嗜睡、虚弱、发热、咽痛或其他感染症状，应立即向医生报告。

2.癫痫发作：

在上市前进行的1,743例受试者的临床试验研究中，61例受试者癫痫发作至少1次（发生率约为3.5%）。基于该项试验，服用氯氮平1年的癫痫累积发生率大约为5%。其发生率与剂量相关，剂量越大发生率越高。癫痫发作史或其他易感因素（如中枢神经系统疾病、使用其他诱发癫痫的药物、酗酒）的患者应慎用氯氮平。因氯氮平具有严重的、致癫痫发作的危险性，应告知患者避免从事那些因意识突然丧失而对自身或他人带来危险的活动（如操作复杂的机器，驾驶汽车，游泳，登山等）。

3.体位性低血压、心动过缓、晕厥和其他心血管和呼吸系统的不良反应：

氯氮平可导致伴有或不伴有晕厥的体位性低血压和心动过缓，极少数患者出现重度虚脱并伴有呼吸和/或心脏骤停。体位性低血压多在从初始剂量快速增加剂量的过程中发生。心血管或脑血管疾病或易发生低血压病症（如脱水、使用抗高血压药物）的患者谨慎使用氯氮平。

氯氮平治疗中会出现伴有或不伴有晕厥的体位性低血压，并可对某些患者产生持续性危害。在少数情况下（发生率大约为1/3,000）可发生严重虚脱，伴有呼吸和/或心脏骤停。体位性低血压多发生在从起始剂量快速加大剂量的过程中，也可在服用首剂量时发生。据报道，1例患者服用12.5mg的起始剂量即出现了虚脱和呼吸骤停。对服用氯氮平有短期间隔（如2天或2天以上）的患者，再次服药时建议从12.5mg开始，一天1次或2次。

服用苯二氮䓬类药物进行初始治疗的患者，有时可出现虚脱、呼吸骤停、心脏骤停；服用其他抗精神病药或服用氯氮平时，也可出现类似情况。虽然氯氮平与苯二氮䓬类药物或其他抗精神病药是否存在相互作用还不清楚，但当患者服用苯二氮䓬类药物或其他抗精神病药时应慎用氯氮平。

服用氯氮平后，大约25%的患者可出现持续性心动过速，脉搏平均增加10～15次/分。持续性心动过速并不仅仅是低血压的反射性反应，它在各种体位时都可检测到。心动过速和低血压都可给心动能不全者带来严重风险。

与其他抗精神病药相似，氯氮平可引起少数患者心电图复极化异常，包括S-T段抑制、变平或T波倒置，停药后可恢复。这种变化的临床意义尚不明确。但氯氮平临床试验表明，有患者可出现心血管事件，包括缺血性变化、心肌梗死、心律失常和猝死。另外，上市后的临床观察中还报告有充血性心力衰竭、心包炎、心包积液。由于原有的心脏疾病和其他可能存在的致病因素，使这些疾病的直接致病因素很难确定。在使用或未使用抗精神病病药治疗的精神分裂症患者中，很少有猝死的报道，其与抗精神病病药使用之间的关系也不明确。

对有心血管疾病和/或肺部疾病的患者要慎用氯氮平，推荐逐渐滴定剂量并严密观察。

服用氯氮平的患者应定期检查心电图。

4.心肌炎、心肌病和二尖瓣功能不全：

上市后的安全数据分析表明，氯氮平具有增加致死性心肌炎和心肌病发生的危险性，尤其是（但不仅限于）在服药的第1个月。心肌病的症状通常晚于氯氮平相关心肌炎，并且通常在治疗8周后发生。在用氯氮平治疗期间的任何时期都可能发生心肌炎和心肌病。

服用氯氮平后，患者如出现不明原因的疲劳、呼吸困难、呼吸急促、发热、胸痛、心悸或其他心力衰竭的症状，或心电图ST-T波异常或心律不齐，可怀疑患有心肌炎的可能性。但尚不明确嗜酸性粒细胞增多是否意味着心肌炎的发生。应用氯氮平后心动过速也是心肌炎发生的一种表现。因此，在氯氮平治疗的第1个月，心动过速的监测与心肌炎其他症状的监测一样重要。一旦怀疑患者发生心肌炎，应立即停止服用氯氮平并至专科就诊，氯氮平相关心肌炎或心肌病患者不应再次接受氯氮平治疗。

一旦发现有心肌病的症状和体征，尤其是劳力性呼吸困难、疲劳、端坐呼吸、阵发性夜间呼吸困难和周围组织水肿，则应立即通知临床医师，并做进一步的检查。对确诊的心肌病患者，应停止服用氯氮平，除非其疗效远大于其危险性。

已有服用氯氮平导致二尖瓣功能不全的病例报告，这些病例的二维超声心动图中有轻度或中度二尖瓣反流。服用氯氮平的患者应定期检查心电图。

5.神经阻滞剂恶性综合征（NMS）：

神经阻滞剂恶性综合征是一种复杂的、可致生命危险的疾病，可由抗精神病药所致。临床表现为：高热、肌肉强直、精神状态改变和自主神经失调（脉率不齐或血压不稳、心动过速、发汗、心律失常）。

神经抑制剂恶性综合征的诊断很复杂，要与严重的内科疾病(如肺炎、系统性感染等)和未治疗或未经充分治疗的锥体外系反应（EPS）的症状和体征区分开来，另外，也要与中枢抗副交感神经作用的毒性反应、热休克、药源发热和原发性中枢神经系统疾病区分开来。

神经抑制剂恶性综合征的处理包括：（1）立即停止服用抗精神病药和其他非必需药物的治疗；（2）加强对症治疗和临床监测；（3）对其他严重并发症进行特殊

处理。对不严重的神经阻滞剂恶性综合征是否要进行特殊处理，目前还没有达成普遍共识。

神经抑制剂恶性综合征恢复后，如患者仍需抗精神病药治疗，选择药物应谨慎，并应严密监测，以防复发。

据报道，单独应用氯氮平或与锂盐及其他中枢神经系统活性的药物合用时也可导致神经阻滞剂恶性综合征。

6.迟发性运动障碍

应用抗精神病药物治疗可导致迟发性运动障碍。一种不可逆、不自主的运动障碍综合征。老年人，尤其是老年女性易患，但不能由此明确的制订出对高危人群的用药方案。

很多方面都表明，氯氮平引起的迟发性运动障碍的机制与其他抗精神病药不同，临床前研究表明氯氮平具有较弱的多巴胺受体阻断作用，临床研究表明它引起某些急性锥体外系症状（如肌张力障碍）的发生率低。由于一些患者曾服用过其他抗精神病药，而再服用氯氮平后出现了迟发性运动障碍，所以病因很难确定。目前，尚未有单独使用氯氮平而引起迟发性运动障碍的报道，但并不能证明氯氮平不会引起迟发性运动障碍。

迟发性运动障碍的危险性和发生率随疗程和累积剂量的增加而增加，而且是不可逆的。但少数病例在使用小剂量、短疗程治疗时，也可发生迟发性运动障碍。目前，尚无确切的方法来治疗迟发性运动障碍，但停药后，症状可部分或全部得到缓解。抗精神病药治疗本身就可抑制（或部分抑制）迟发性运动障碍的症状，从而掩盖了其病程。在迟发性运动障碍的长期病程症状抑制的作用机制尚不明确。

基于上述考虑，在处方给予氯氮平时，必须使迟发性运动障碍的发生率降低到最小。与其他抗精神病药一样，对氯氮平具有良好疗效的患者，可选择氯氮平作为长期维持治疗药物。对于此类患者，要尽可能使用最短的疗程和最低的剂量进行治疗。如需继续治疗则应定期检查，并重新确定治疗方案。

服用氯氮平的患者，如出现迟发性运动障碍的症状和体征，可考虑中断治疗。但是，尽管出现了迟发性运动障碍的症状，某些患者可能仍需要氯氮平治疗。

7.高血糖、高血脂、体重增加等代谢变化：

非典型抗精神病药物，包括氯氮平，已经确定与可能增加心血管和脑血管风险的代谢变化有关。这些代谢变化包括高血糖症、血脂异常和体重增加。虽然非典型抗精神病药可能会产生一些代谢变化，但该类中的每种药物都有其特定的风险特征。

高血糖和糖尿病

已有应用非典型抗精神病药包括氯氮平治疗的患者发生高血糖症的报道，其中某些患者最终发生酮症酸中毒、高渗性昏迷或死亡。由于精神分裂症患者福患糖尿病的风险增加和普通人群糖尿病的发病率提高，使非典型抗精神病药的服用与血糖异常之间的关系难以评价，因此，服用非典型抗精神病药和高血糖引起的其他不良反应之间的关系也尚不明确。但流行病学研究表明，非典型抗精神病药可使高血糖引起的不良反应的发生率和急救处理的风险增加。非典型抗精神病药引起高血糖精确的风险率评估尚不明确。

确诊断为糖尿病的患者，应用非典型抗精神病药治疗时，要定期检测，以防血糖的进一步升高。具有糖尿病易感因素(如肥胖，糖尿病家族史)的患者，在开始治疗和治疗过程中，必须进行空腹血糖检测。应用非典型抗精神病药治疗的患者应对高血糖的症状进行检查，如烦渴、多尿、多食和虚弱。一旦发现有这些症状，患者必须进行空腹血糖检测。有些患者在停用非典型抗精神病药治疗后，高血糖症状消失，但是，有些病例在停药后还需进行糖尿病治疗。

使用抗精神病药（包括氯氮平）时可使体重增加。在用氯氮平治疗期间应监测体重。

血脂异常

在使用非典型抗精神病药治疗的患者中观察到血脂异常变化。在对精神分裂症成人受试者进行的10项研究的汇总数据分析中，发现氯氮平治疗与血清总胆固醇增加有关，建议临床监测，包括使用氯氮平患者的血脂基础水平和定期随访血脂评估。

8.跌倒：

氯氮平可能导致嗜睡、体位性低血压、运动和感觉不稳定，这可能导致跌倒，从而导致骨折或其他损伤。对于自身疾病、状况或用药可能加剧上述影响的患者，特别是老年患者，在开始抗精神病药治疗时进行风险评估，并在患者使用抗精神病药物治疗中反复进行评估。

9.痴呆相关性精神病老年患者的死亡率升高：

使用非典型抗精神病药治疗痴呆相关性精神病的老年患者时，死亡的风险会增加。对大多在使用非典型抗精神病药治疗的患者中进行的17项安慰剂对照临床试验（平均众数治疗时间为10周）的分析显示，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周对照试验中，药物治疗组的死亡率为4.5%，安慰剂对照组为2.6%。虽然死亡原因各异，但大多数死于心血管病（如心衰、猝死）或感染（如肺炎）。观察性研究提示，与非典型抗精神病药相似，典型抗精神病药也可能会增高死亡率。在观察性研究中，见到的增加死亡的机会有多少是抗精神病药的原因而非病人躯体疾患所致，目前尚不清楚。氯氮平未被批准用于治疗痴呆相关性精神病患者（见【警示语】）。

10.嗜酸粒细胞增多症

氯氮平相关的嗜酸性粒细胞增多通常发生在治疗的第1个月。在一些患者中，它与心肌炎、胰腺炎、肝炎、结肠炎和肾炎有关。这些器官受累可能与嗜酸性粒细胞增多和全身症状综合征的药物反应（也称为药物诱导的超敏反应综合征（DIHS））相一致。如果在氯氮平治疗期间出现嗜酸性粒细胞增多，应及时评估全身反应的症状和体征，如皮疹或其他过敏症状、心肌炎或其他与嗜酸性粒细胞增多相关的器官特异性疾病。如果怀疑与氯氮平相关的全身性疾病，应立即停用氯氮平。

如果确定嗜酸性粒细胞增多为与氯氮平无关的原因引起（例如哮喘、变态反应、寄生虫感染和特定肿瘤），应治疗引起嗜酸性粒细胞增多的疾病，并继续使用氯氮平。在没有器官受累的情况下，继续监测。如果在没有全身性疾病的情况下嗜酸性粒细胞计数持续数周增加，应基于整体临床评估，并与内科医师或血液科医生协商处理。

11.QT间期延长：

氯氮平治疗可导致QT间期延长、尖端扭转型室速和其他威胁生命的室性心律失常、心脏骤停和猝死的病例报告。在使用氯氮平时，应考虑是否存在QT间期延长和严重心血管反应的其他危险因素。增加这些风险的病症包括：QT间期延长史、长QT间期综合征、长QT间期综合征家族史或心源性猝死、显著的心律失常、近期心肌梗死、失代偿的心力衰竭、用其他可导致QT间期延长的药物治疗、用抑制氯氮平新陈代谢的药物治疗以及电解质异常。

在使用氯氮平治疗之前，应进行仔细的体格检查、详细询问病史和伴随用药史。检查心电图和血电解质。用药期间定期检查心电图。

如果QTc间期超过500毫秒，应停止使用氯氮平，并与内科医师或心脏科医师协商处理。如果患者出现符合尖端扭转型室性心动过速的症状或其他心律失常的症状（例如晕厥、晕眩或心悸），请进行心脏评估并停止使用氯氮平。

使用延长QT间期或抑制氯氮平代谢的药物应谨慎。低钾血症和低镁血症增加了QT间期延长的风险。低钾血症可能因使用利尿剂治疗、腹泻和其他原因导致。治疗有明显电解质紊乱风险的患者时要特别小心，特别是低钾血症。使用氯氮平之前和使用时应定期监测电解质

12.突然停药后精神病复发和胆碱能反跳：

如果必须突然停用氯氮平（例如，由于严重的粒细胞缺乏症或其他医疗状况），应仔细监测精神病症状的复发情况和胆碱能反跳状况，如大量出汗、头痛、恶心、呕吐和腹泻。

13.脑血管不良反应：

在对照试验中，老年痴呆相关精神病患者接受一些非典型抗精神病药物治疗后，脑血管不良反应（如中风、短暂性脑缺血发作）的危险性增加（见**警示语**）。这种风险增加的机制尚不清楚。对于氯氮平或其他抗精神病药物，或其他患者群体中，均不能排除该风险增加。在有脑血管不良反应危险因素的患者中应慎用氯氮平。

一般注意事项：

氯氮平具有明显的致粒细胞缺乏症和癫痫发作的危险性，而且在治疗的全过程中均具有高风险性，所以，对于用氯氮平治疗效果不显著的患者，禁止延长疗程。而对于氯氮平有较好疗效且仍需继续服药的患者，则应定期检查和评价。对于曾因其他药物引起粒细胞缺乏症的患者，要慎用。

发热：

在应用氯氮平治疗期间，患者可出现短暂的发热，温度升至38℃，在治疗的最初3周内发生率最高。这种发热具有自限性，可采取中断治疗的措施。有时可伴有白细胞计数增多或减少。对于发热的患者应密切监测，以防感染或粒细胞缺乏症的发生。另外，高热也应考虑神经阻滞剂恶性综合征的可能性。曾有不少服氯平合用锂盐或其他具有中枢神经系统活性的药物导致神经阻滞剂恶性综合征而引起发热的报道。用药期间出现不明原因发热，应暂停用药。

肺栓塞：

服用氯氮平的患者如有深静脉血栓形成、急性呼吸困难、胸痛或其他呼吸症状和体征，应考虑发生肺栓塞的可能性。在氯氮平治疗中可观察到深静脉血栓形成。肺栓塞由氯氮平引起或由患者的特异体质引起尚不明确，但深静脉血栓的形成或呼吸症状的出现，则提示有肺栓塞的发生。

肝炎：

在氯氮平上市后研究中报道了严重的危及生命的肝功能损伤，包括肝功能衰竭、肝坏死和肝炎。患有肝脏疾病的患者要慎用氯氮平。在服药前肝功正常与否的患者中都曾有过肝炎的报道。在使用氯氮平过程中，一旦发现有恶心、呕吐和/或厌食的症状，应立即检查肝功能。如果检查结果符合肝炎临床表现或有黄疸发生，则停止服药。用药期间定期检查肝功能。

抗胆碱作用的毒性：

氯氮平具有较强的抗胆碱作用，闭角型青光眼、前列腺肥大患者要慎用。氯氮平可使肠蠕动受到不同程度的损害，表现为便秘、肠梗阻、粪便嵌塞和麻痹性肠梗阻，但极少致死。便秘的治疗首先要保证足够的水分，另外要辅以其他的治疗方法，如使用通便药。对于严重的情况可与胃肠道专家进行会诊。

认知和运动功能障碍患者开始服用氯氮平时，其镇静作用可损害患者的心理和/或生理功能，尤其在治疗的前几天。因此建议逐步缓慢的升高剂量，并保证密切监护。

在并发症患者的应用：

氯氮平在伴有其他疾病的患者中应用的临床经验有限。有胃脏或心脏疾病的患者应慎用。

尿潴留患者慎用。

在进行全身麻醉患者的应用：

由于氯氮平对中枢神经系统的作用，拟进行全身麻醉的患者应慎用。对于需进行外科手术的患者，应与麻醉师核实，停止氯氮平治疗。

用药期间不宜驾驶车辆、操作机械或高空作业。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

在孕妇中尚无足够的临床研究。孕妇禁用。

哺乳期妇女使用氯氮平期间应停止哺乳。

【儿童用药】

儿童使用氯氮平的安全性和有效性尚不明确。12岁以下儿童不宜使用。

【老年用药】

氯氮平的临床研究中没有入选足够数量的65岁的老年患者，不能明确得出老年患者与年轻患者的反应是否不同。

服用氯氮平治疗可出现体位性低血压和心动过速，心动过速的发病率约为25%（详见【注意事项】下警告）。老年患者，尤其是有心血管功能障碍的患者应注意上述不良反应。

老年患者对氯氮平的抗胆碱能作用更为敏感，如尿潴留和便秘（详见【注意事项】中抗胆碱作用的毒性）。

老年患者的剂量选择非常重要，应考虑肝、肾或心脏功能的降低、并发症或其他药物的合用。其他的临床试验报告则表明，老年患者，尤其是老年女性患者，迟发性运动障碍的发病率最高（详见【注意事项】下警告）。

【药物相互作用】

1.合用其他精神治疗药物可能影响氯氮平的血药浓度，导致氯氮平血药浓度的波动，为避免发生不良反应和影响临床疗效，应对氯氮平剂量进行调整。

2.虽然氯氮平引起粒细胞缺乏症的确切机制尚不明确，但是，各种诱发因素可能与氯氮平发挥协同作用，增加骨髓抑制的风险。因此，禁止氯氮平与已知对骨髓有抑制作用的药物（如地高辛、肝素、苯妥英、华法令）合用。

3.因氯氮平具有中枢神经系统作用，应慎与其他有中枢神经系统活性的药物或酒精合用。

4.服用氯氮平患者的体位性低血压极少（发生率大约为1/3,000）伴有深度虚脱、呼吸骤停和/或心脏骤停。某些服用苯二氮䓬类药物的患者在开始服用氯氮平治疗时发生虚脱、呼吸停止、心脏骤停。服用其他抗精神病药或单独使用氯氮平时，也曾发生类似情况。氯氮平与苯二氮䓬类药物或其他抗精神病药的相互作用尚不明确，但是，服用苯二氮䓬类药物或其他抗精神病药的患者，在开始氯氮平治疗时应特别注意。

5.氯氮平可增强降压药物的降压作用和阿托品类药物的抗胆碱能作用。因氯氮平可能有逆转肾上腺素能的作用，在治疗氯氮平诱导的低血压时应避免使用肾上腺素。

6.氯氮平是多种细胞色素P450同工酶（特别是CYP1A2、CYP2D6、CYP3A4）的代谢底物，因此，对一种同工酶作用的影响导致代谢相互作用的危险性极小。然而，当氯氮平与对这些酶有诱导作用的药物（如苯妥英、妥泰、酰胺咪嗪和利福平）合用时，可使氯氮平的血药浓度降低；与对这些酶有抑制作用的药物（如西咪普丁、咖啡因、西酞普兰、环丙沙星、氟伏沙明和红霉素）合用，可增加不良反应。应特别注意。

7. 氯氮平与氟伏沙明、氟西汀、帕罗西汀、舍曲林等抗抑郁药合用可升高血浆氯氮平与去甲氯氮平水平。应特别谨慎。

8. 氯氮平与其他通过P450 CYP2D6代谢的药物合用时，需降低剂量。与通过这种酶系统同功酶代谢的其他药物如抗抑郁药、吩噻嗪类、酰胺咪嗪类和典型1C抗心律失常药(如普罗帕酮、氟卡尼和恩卡胺)或抑制这种酶的药物（如奎尼丁）合用时应谨慎。

9. 氯氮平与碳酸锂合用，有增加惊厥、神经阻滞剂恶性综合征、精神错乱与肌张力障碍的危险。

10. 氯氮平与大环内酯类抗生素合用可使血浆氯氮平浓度显著升高，并有报道诱发癫痫发作。

【药物过量】

氯氮平药物过量的症状和体征一般为：意识状态的改变，包括倦睡、谵妄、昏迷；心动过速；低血压；呼吸抑制或衰竭；流涎。吸入性肺炎和心律失常也有报道。癫痫发作很少发生。也有过量致死的报道，剂量一般在2500mg以上。当然，也有服用剂量超过4g而恢复的患者的报道。

药物过量处理：建立并维持气道通畅；保证足够的氧气和通风。对于药物过量的处理，活性炭和山梨醇的合用比催吐或灌洗更有效。心脏和重要器官及一般症状的检查要与支持性治疗同步进行。另外，应在后续的几天中继续监测，以防延迟发应。治疗低血压时应避免使用肾上腺素及其衍生物，治疗心律失常时应避免使用奎尼丁和普鲁烟酰胺。

氯氮平没有特定的解毒药。强制利尿、渗析血液灌洗和输血也无效。对过量中毒的处理，医师建议要多种药物联合使用。

【临床药理】

药代动力学

氯氮平100mg，每日二次，服药后平均2.3小时（1~6小时）达到稳态血药浓度峰值413ng/ml（132~854ng/ml）。口服氯氮平100mg，每日二次，平均稳态血药浓度的最低值为168ng/ml（45~574ng/ml）。

大约97%的氯氮平可与血浆蛋白结合。氯氮平与其他高蛋白结合率药物之间的相互作用尚不明确，但可能影响很大（见【注意事项】）。

氯氮平主要经代谢后排泄，在尿液和粪便中仅能检测到微量的原形药物。大约50%的药物从尿中排泄，30%从粪便中排泄。尿和粪便中的氯氮平代谢物为去甲基、羟化、N-氧化衍生物。药理研究表明，去甲基氯氮平的生物活性极低，而羟化衍生物和N-氧化衍生物均无生物活性。

单剂量口服氯氮平75mg的消除半衰期平均为8小时（4~12小时），口服氯氮平100mg，每日二次，氯氮平达到稳态血药浓度后的消除半衰期为12小时（4~66小时）。单剂量和多剂量氯氮平服用后的对比表明：多剂量氯氮平的消除半衰期比单剂量的明显延长，提示氯氮平的药物动力学是剂量依赖性的。口服氯氮平37.5mg、75mg和150mg，每日二次，达稳态时，氯氮平的AUC（曲线下面积）、血浆峰浓度和谷浓度均与剂量呈线性相关。

【药理毒理】

药理作用

本品系二苯二氮杂䓬类抗精神病药。对脑内5-羟色胺（5-HT_2A）受体和多巴胺（DA_1）受体的阻滞作用较强，对多巴胺（DA_2）受体也有阻滞作用，对多巴胺（DA_2）受体的阻滞作用较弱，此外还有抗胆碱（M_1），抗组胺（H_1）及抗α-肾上腺素受体作用，极少见锥体外系反应，一般不引起血中泌乳素增高。能直接抑制脑干网状结构上行激活系统，具有强大镇静-催眠作用。

毒理研究

遗传毒性

氯氮平对细菌与哺乳动物细胞的遗传毒性试验结果为阴性。

生殖毒性

生育力试验中，氯氮平对雄性与雌性大鼠生育力未见不良影响，大鼠与家兔生殖毒性试验中，在氯氮平剂量为人用剂量的2~4倍时未见对生育力的影响，未见对胎仔的损害。

致癌性

小鼠与大鼠致癌性试验中，以mg/kg体重计算，在氯氮平剂量为人常用剂量的7倍时未见肿瘤发生率增加。

【贮藏】

密封，30℃以下保存。

【包装】

口服固体药用高密度聚乙烯瓶，内加固体药用高密度聚乙烯非织造布（泰维克）袋装干燥剂，50片/瓶。

【有效期】

24个月

【执行标准】

YBH08952025

【批准文号】

国药准字H20100105

【上市许可持有人】

名　　称：江苏恩华药业股份有限公司
注册地址：徐州经济技术开发区杨山路18号
邮政编码：221004
电话号码：4009002262
传真号码：0516-87767118
网　　址：http://www.nhwa-group.com

【生产企业】

企业名称：江苏恩华药业股份有限公司
生产地址：徐州经济技术开发区杨山路18号
邮政编码：221004
电话号码：4009002262
传真号码：0516-87767118
网　　址：http://www.nhwa-group.com

212-3-08

江苏恩华药业股份有限公司
Nhwa Pharma.Corporation