核准日期:2022年08月10日
修改日期:2022年09月05日 2025年10月01日
2022年09月08日
2023年06月19日
2024年03月11日

恩华®

奥司唑®

奥氮平片说明书

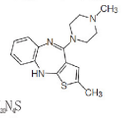
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

警示语

使用非典型抗精神病药治疗患有痴呆相关精神病性障碍的老年患者，会增加死亡的风险。对在患有痴呆相关精神病性障碍的老年患者中进行的17项安慰剂对照临床试验（平均治疗时间10周）的分析发现，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周对照临床试验中，药物治疗组的死亡率约为4.5%，安慰剂对照组约为2.6%。虽然死亡原因各异，但是大多数死于心血管病（如心衰、猝死）或感染（如肺炎）。观察性研究表明，与非典型抗精神病药物类似，使用典型抗精神病药物也会增加死亡率。在观察性研究中死亡率增加的结果可能是使用抗精神病药物的某些患者的特征还不明确。奥氮平未被批准用于治疗痴呆相关精神病性障碍（参见【注意事项】）。

【药品名称】通用名称：奥氮平片
英文名称：Olanzapine Tablets
汉语拼音：Aodanping Pian

【成份】
活性成分：奥氮平
化学名称：2-甲基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)-10H-噻吩并[2,3-b] [1,5]苯二氮杂䓬
化学结构式：



分子式：$C_{17}H_{20}N_4S$
分子量：312.44

【性状】
本品为类白色包衣片，除去包衣后显淡黄色至黄色。

【适应症】
奥氮平用于治疗精神分裂症。
对奥氮平初次治疗有效的患者，巩固治疗可以有效维持临床症状改善。
奥氮平用于治疗中、重度躁狂发作。
对奥氮平治疗有效的躁狂发作患者，奥氮平可以预防双相情感障碍的复发。

【规格】
（1）5mg （2）10mg

【用法用量】
成人
精神分裂症
奥氮平的推荐起始剂量是10mg/日，一日一次。
躁狂发作
单独治疗的推荐起始剂量是15mg，联合治疗中10mg，一日一次。
预防双相情感障碍复发
推荐起始剂量为10mg/日。对于使用奥氮平治疗躁狂发作的患者，预防复发的维持治疗剂量同前。对于新发的躁狂发作、混合发作或抑郁发作，应继续奥氮平治疗（需要时剂量适当调整），同时根据临床指征联合辅助治疗情感症状。
精神分裂症、躁狂发作和预防双相情感障碍复发的治疗剂量可以根据个体临床情况在5-20mg/日的剂量范围内进行调整。建议仅在适当的临床再评估后方可在推荐起始剂量的基础上加量，且加药间隔不少于24小时。奥氮平给药不用考虑进食因素，食物不影响吸收。停药时应考虑逐渐减量。
特殊人群
肾脏和/或肝脏功能损伤的患者
这类患者应考虑更低的起始剂量（5mg）。中度肝功能不全（肝硬化、Child-Pugh分级为A级或B级）的患者起始剂量为5mg，并应谨慎加量。
吸烟者
相对于吸烟者，非吸烟患者的起始剂量和剂量范围一般无须调整。吸烟会诱导奥氮平的代谢，推荐进行临床评价，需要时考虑增加奥氮平的剂量。
当有不止一个可能减缓代谢的因素存在时（女性、老年、非吸烟），应该考虑降低起始给药剂量。需要增加剂量时也应该保守。

【不良反应】
以下内容来自本品国外说明书信息。中国尚未批准本品用于18岁以下儿科人群。
成人
临床试验中报道的与使用奥氮平相关的最常见（发生于≥1 %的患者）的不良反应有嗜睡，体重增加，嗜酸粒细胞增多，催乳素、胆固醇、血糖和甘油三酯水平升高，糖尿，食欲增加，头晕，静坐不能，帕金森症，白细胞减少，中性粒细胞减少，运动障碍，体位性低血压，抗胆碱能作用，肝转氨酶短暂无症状性升高，皮疹，乏力，疲劳，发热，关节痛，碱性磷酸酶增高，γ-谷氨酰转肽酶增高，高尿酸，高肌酸磷酸激酶和水肿。
不良反应列表
下表列出了来自自发报告和临床试验中的不良反应和实验室检查结果。在每个频率组内，不良反应按照严重程度降低的顺序排列。所列频率术语的定义如下：十分常见（≥1/10），常见（≥1/100到<1/10），偶见（≥1/1000到<1/100），罕见（≥1/10000到<1/1000），十分罕见（<1/10000），未知（不能从现有数据进行估计）。

十分常见	常见	偶见	罕见	未知
血液和淋巴系统疾病				
	嗜酸粒细胞增多 白细胞减少症[10] 中性粒细胞减少症[10]		血小板减少症[11]	
免疫系统疾病				
		过敏反应[11]		
代谢和营养障碍				
体重增加[1]	胆固醇水平升高[2,3] 血糖水平升高[4] 甘油三酯水平升高[2,5] 糖尿 食欲增加	出现糖尿病或糖尿病恶化偶伴酮症酸中毒或昏迷，其中包括一些致死病例[11]	低体温症[12]	
神经系统疾病				
嗜睡	头晕 静坐不能[6] 帕金森综合症[6] 运动障碍[6]	癫痫，在大多数情况下报告有癫痫发作史或有癫痫发作的风险因素[11] 肌张力障碍（包括眼球转动）[11] 迟发性运动障碍[11] 健忘[8] 构音障碍 口吃[11] 不宁腿综合征	神经阻滞剂恶性综合征[12] 停药反应[7,12]	
心脏疾病				
		心动过缓 QT，间期延长	室性心动过速/室颤、猝死[11]	
血管疾病				
体位性低血压[10]		血栓栓塞（包括肺栓塞和深静脉血栓）		
呼吸，胸部和纵隔疾病				
		鼻炎[9]		
胃肠道疾病				
		轻度的一过性抗胆碱能作用，包括便秘和口干	腹胀[9]	胰腺炎[11]
肝胆疾病				
	肝转氨酶（ALT，AST）短暂、无症状升高，尤其是在治疗早期		肝炎（包括肝细胞型、胆汁淤积型或混合性肝损伤）[11]	
皮肤和皮下组织疾病				
	皮疹	光敏性反应 脱发		伴嗜酸性粒细胞增多和系统性症状的药物反应（DRESS）
肌肉骨骼和结缔组织疾病				
	关节痛[9]		横纹肌溶解症[11]	
肾脏和泌尿系统疾病				
		尿失禁，尿潴留，排尿障碍[11]		
妊娠，产后和围产期疾病				
				新生儿停药综合征
生殖系统和乳腺疾病				
	男性勃起功能障碍 男性和女性性欲降低	闭经 胸罩变大 女性溢乳 男性乳房女性化/乳房增大	异常勃起[12]	
全身疾病和给药部位疾病				
	无力 疲劳 水肿 发热[10]			
实验室检查				
血浆催乳素水平升高[8]	碱性磷酸酶升高[10] 肌酸磷酸激酶升高[11] γ-谷氨酰转肽酶升高[10] 尿酸升高[10]	总胆红素增加		

[1]在所有基线体重指数（BMI）类别中均观察到体重临床上显著性增加。短期治疗后（中位持续时间为47天），体重增加≥7%的基线体重十分常见（22.2%），≥15%的为常见（4.2%），≥25%的为偶见（0.8%）。患者长期暴露后（至少48周）体重增加≥7%，≥15%，和≥25%的基线体重十分常见（分别为64.4%，31.7%和12.3%）。
[2]在基线时没有血脂调节异常证据的患者中，空腹血脂值（总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和甘油三酯）平均升高值更大。
[3]对空腹总胆固醇水平从基线时正常（<5.17mmol/1）到升高（≥6.2mmol/1）进行了观察。空腹总胆固醇水平从基线的临界值（≥5.17-<6.2 mmol/1）变为升高（≥6.2 mmol/1）十分常见。
[4]对空腹血糖水平从基线时正常（<5.56mmol/1）到升高（≥7mmol/1）进行了观察。在空腹血糖从基线临界值（≥5.56-<7 mmol/1）变为升高（≥7 mmol/1）十分常见。
[5]对空腹甘油三酯水平从基线时正常（<1.69mmol/1）到升高（≥2.26mmol/1）进行了观察。空腹甘油三酯从基线临界值（≥1.69mmol/1-<2.26mmol/1）变为升高（≥2.26 mmol/1）十分常见。
[6]临床试验中，奥氮平治疗组患者中帕金森综合症和肌张力障碍的发病率数值较高，但与安慰剂组之间并没有统计学显著性差异。奥氮平治疗患者出现帕金森综合症、静坐不能和肌张力障碍的发病率与氟哌啶醇的滴定剂量组相比较低。在没有患者个体的急性和迟发性锥体外系运动障碍史的详细信息的情况下，目前无法得出奥氮平较少引起迟发性运动障碍和/或其它迟发性锥体外系综合症的结论。
[7]已有报告称当奥氮平突然停药时会出现如出汗，失眠，震颤，焦虑，恶心和呕吐等急性症状。
[8]在长达12周的临床试验中，奥氮平治疗的患者中有约30%的血浆催乳素浓度超过正常范围上限值，而他们的基线催乳素值正常。这些患者中大多数的升高较轻微，保持低于正常范围上限值的两倍。
[9]从奥氮平综合数据库中的临床试验确定的不良事件。
[10]通过奥氮平综合数据库中临床试验的调量值评估的。
[11]从自发上市后报告中确定的不良事件，其发生率利用奥氮平综合数据库确定。
[12]从自发上市后报告中确定的不良事件，其发生率利用奥氮平综合数据库在95%置信区间的上限估计。

长期暴露（至少48周）
出现体重增加，血糖，总/低密度/高密度脂蛋白胆固醇或甘油三酯不良反应和临床显著性改变的患者比例随时间增加。在完成9-12个月治疗的成人患者中，平均血糖增加速率在大约6个月后减缓。
特殊人群的附加信息
在痴呆老年患者的临床试验中，与安慰剂组相比，奥氮平治疗组死亡和脑血管病不良反应的发生率较高（见【注意事项】）。在这组患者中，与使用奥氮平相关的不良反应中，步态异常和跌倒十分常见。常见肺炎，体温升高，嗜睡，红斑，视幻觉和尿失禁。
在患有药物（多巴胺激动剂）引起的与帕金森病相关的精神病患者的临床试验中，帕金森病症状恶化和幻觉的报告十分常见，比安慰剂组的更频繁。
一项在双相躁狂患者中进行的临床试验中，丙戊酸钠与奥氮平联合治疗出现中性粒细胞减少的发生率为4.1%;一个潜在促进因素可能是高水平的血浆丙戊酸。奥氮平与锂或丙戊酸盐共同服用导致震颤，口干，食欲增加和体重增加的发生率增加（≥10%）。言语障碍的报告也常见。在奥氮平与锂或双丙戊酸钠联合治疗期间，急性治疗期（长达6周）17.4%的患者的体重比基线体重增加≥7%。双相情感障碍患者中预防复发的长期奥氮平治疗（长达12月）与39.9%的患者比基线体重增加了≥7%有关。
儿科患者
虽然没有设计临床研究以对青少年和成年人进行比较，但青少年试验的数据与成年人试验的数据相当。
下表总结了报告的青少年患者（年龄13-17岁）比成年患者发生频率高的不良反应或仅在青少年患者的短期临床试验中发生的不良反应。与暴露量相当的成人相比，青少年人群中临床上显著性体重增加（≥7%）发生得更频繁。长期暴露（至少24周）的青少年患者的体重增加程度和出现临床上显著性增重的比例均比短期暴露的青少年患者高。
在每个频率组内，不良反应都按照严重性降低的顺序排列。所列频率术语的定义如下：十分常见（≥1/10），常见（≥1/100至<1/10）。

代谢和营养障碍
十分常见：体重增加[13]，甘油三酯水平升高[14]，食欲增加。
常见：胆固醇水平升高[15]
神经系统疾病
十分常见：镇静（包括：嗜睡，昏睡，困倦）。
胃肠道疾病
常见：口干
肝胆疾病
十分常见：肝转氨酶升高（ALT/AST）。
实验室检查
十分常见：总胆红素降低，GGT升高，血浆催乳素水平升高[16]。

[13]短期治疗（中位持续时间为22天）后，体重增加≥7%基线体重（kg）的十分常见（40.6%），≥15%基线体重的常见（7.1%），≥25%的常见（2.5%）。长期暴露（至少24周）后，89.4%的体重增加≥7%，55.3%增加≥15%，29.1%增加≥25%的基线体重。
[14]观察到基线时空腹甘油三酯水平正常（<1.016mmol/1）后升高（≥1.467 mmol/1）的病例，和空腹甘油三酯从基线的临界值（≥1.016mmol/1-<1.467mmol/1）变到升高（≥1.467 mmol/1）的改变。
[15]观察到从基线空腹总胆固醇水平正常（<4.39mmol/1）到升高（≥5.17mmol/1）的常见。空腹总胆固醇从基线临界水平（≥4.39-<5.17 mmol/1）变到升高（≥5.17 mmol/1）的十分常见。
[16]47.4%的青少年患者报告血浆催乳素水平升高。

【禁忌】
奥氮平禁用于已知对该产品的任何成份过敏的患者。奥氮平禁用于已知有窄角性青光眼危险的患者。

【注意事项】
以下内容来自本品国外说明书信息。中国尚未批准本品用于18岁以下儿科人群。
使用抗精神病药物治疗过程中，患者临床症状的改善可能需要几天甚至几个星期，在此期间应密切监护患者。
痴呆相关精神病性和/或行为障碍
痴呆相关精神病性和/或行为紊乱的患者，不推荐使用奥氮平治疗，因为有增加死亡和脑血管事件的风险。在一项安慰剂对照的临床试验中（6-12周），受试者为患有痴呆相关精神病性和/或行为紊乱的老年人（平均年龄78岁）。和安慰剂比较，用奥氮平治疗的患者死亡率增加了2倍（分别为3.5%，1.5%）。但升高的死亡发生率与奥氮平的剂量（平均日剂量为4.4mg）或治疗的持续时间无相关性。导致死亡率升高的风险因素包括：年龄大于65岁，吞咽困难，镇静状态，营养不良和脱水，肺部疾病（如吸入或非吸入性肺炎），或同时服用苯二氮䓬类药物。然而，排除这些风险因素，使用奥氮平治疗的患者的死亡率依然高于使用安慰剂的患者。
在同一临床试验中，有报道脑血管不良事件（CVAE，即中风，短暂性脑缺血发作），其中包括死亡病例。用奥氮平治疗的患者出现脑血管不良事件的发生率为安慰剂的3倍（分别是1.3%，0.4%）。所有出现脑血管不良事件的用奥氮平和安慰剂治疗的患者均有已经存在的风险因素。与奥氮平治疗有关的CVAE的风险因素包括年龄大于75岁和血管/混合型痴呆。奥氮平的有效性在这些试验中没有得到证实。
帕金森症
不推荐使用奥氮平治疗帕金森症及与多巴胺激动剂相关的精神病。在临床试验中，有报道这类患者服用奥氮平后帕金森症状恶化，或幻觉比安慰剂更为常见和频繁，而奥氮平对于这些患者的精神病性症状的疗效与安慰剂相当。在这些试验中，要求患者在开始时使用最低有效剂量的抗帕金森药物（多巴胺激动剂）保持稳定状态，并且在整个试验过程中保持使用的抗帕金森药物种类和剂量的一致。奥氮平起始剂量为2.5mg/日，并根据研究者的判断最高调整到15mg/日。
神经阻滞剂恶性综合征(NMS)
NMS是一种与抗精神病药物有关的潜在致死性疾病。用奥氮平治疗的患者罕有NMS的报道。NMS的临床表现包括高热、肌肉强直、精神状态改变和植物神经系统功能不稳定现象（不规则脉搏或血压、心动过速、发汗和心律失常）。其它体征可能包括肌酐磷酸激酶升高、肌红蛋白尿（横纹肌溶解症）和急性肾衰竭。若患者出现NMS的临床表现，或者存在没有其他的NMS临床表现但无法解释的高热时，需要终止所有抗精神病药物，包括奥氮平。
高血糖和糖尿病
高血糖和/或糖尿病发展或恶化偶伴随酮症酸中毒或昏迷，包括有些死亡的病例，偶见这方面的报告。某些病例报道有既往的体重增加，这可能是一种促发因素，建议根据抗精神药物使用指南进行适当的临床监测，如测量患者在基线、接受奥氮平治疗12周和之后每年的血糖值。对使用任何抗精神病药物（包括奥氮平片）的患者，应观察其高血糖的体征和症状（如口渴、多尿、贪食和乏力），对糖尿病和存在糖尿病危险因素的患者应定期监测血糖以免恶化，应对体重进行定期监测（如基线、接受奥氮平治疗4周、8周、12周和之后的每个季度）。
脂质改变
在安慰剂对照的临床试验中观察到接受奥氮平治疗的患者出现脂质的异常改变。对脂质的改变，尤其是血脂异常和存在血脂紊乱危险因素的患者，应在临床上进行适当的监测，对使用任何抗精神药物（包括奥氮平片）的患者，应根据抗精神病药物使用指南进行脂质的定期监测（如基线、接受奥氮平治疗12周和之后每五年）。
抗胆碱能活性
离体实验证明奥氮平具有抗胆碱能活性，但临床试验中发生的与抗胆碱作用相关的事件很少。然而，奥氮平治疗有合并疾病的患者的临床经验有限，建议奥氮平慎用于前列腺肥大或麻痹性肠梗阻以及相关病症的患者。
肝功能
患者服药期间常会出现短暂的无症状性的肝脏氨基转移酶（ALT/AST）升高，尤其是治疗早期。因此ALT和/或AST升高的患者、有肝功能损害症状或体征的患者、已表现出局限性肝脏功能减退的患者以及已使用潜在肝毒性药物治疗的患者应慎用奥氮平。已诊断有肝炎（包括肝细胞型、胆汁郁积型或混合性肝损伤）的情况下，应该停止奥氮平治疗。
中性粒细胞减少症
奥氮平慎用于由任何原因引起的白细胞和/或中性粒细胞计数减低的患者、正在服用能引起中性粒细胞减少症药物的患者、有药物所致的骨髓抑制/毒性作用病史的患者、由合并疾病、放疗或化疗导致骨髓抑制的患者以及嗜酸细胞增多症或骨髓增生症的患者。奥氮平与丙戊酸钠合用时常见中性粒细胞减少症。
停药反应
突然停用奥氮平时，罕见下列急性症状，如出汗、失眠、震颤、焦虑、恶心或呕吐等（≥0.01%且<0.1%）。
Qt间期
临床试验中，偶见（0.1%-1%）接受奥氮平治疗的患者出现有临床意义的QTc间期延长（基线QTcF<500毫秒的患者，基线后任一点的QTcF≥500毫秒），和安慰剂相比，出现的心脏相关事件没有统计学差异。但奥氮平与其他已知可以延长QTc间期的药物合用时要谨慎，尤其是在老年、先天性长QT综合征、充血性心脏衰竭、心肌肥厚、低钾血症或低镁血症的患者。
静脉栓塞
偶见（≥0.1%且<1%）对使用奥氮平治疗与出现静脉栓塞之间时序联系的报道，两者之间的联系尚未确认。然而，由于精神分裂症患者往往伴有后天静脉栓塞的风险，因此所有可能与静脉栓塞相关的风险因素（如对患者实施固定术）均应予以考虑，并采取预防措施。
一般中枢神经系统作用
考虑到奥氮平对中枢神经系统的基本作用，与其他中枢活性药物合用时或用于饮酒患者时应慎重。由于离体奥氮平表现出多巴胺拮抗作用，故可能拮抗直接或间接的多巴胺激动剂的作用。
惊厥
奥氮平慎用于有惊厥发作史和有惊厥阈值降低因素的患者。目前偶见奥氮平引起惊厥的报道，这些病例绝大多数报告有惊厥史和惊厥危险因素。
迟发性运动障碍
在为期一年或更短的对照研究中，奥氮平与发生率较低的治疗相关运动障碍显著相关。然而，长期用药会增加发生迟发性运动障碍的风险。因此，如果使用奥氮平治疗的患者出现迟发性运动障碍体征或症状，应当考虑降低

剂量或停药。停止治疗后这些症状可能会出现一过性恶化或加重。

体位性低血压

奥氮平治疗老年患者的临床试验中，偶有体位性低血压的报道。用奥氮平治疗65岁以上的患者时建议定期监测患者的血压。

心源性猝死

奥氮平上市后报告中报道了患者因使用奥氮平引起的心源性猝死事件。在一项回顾性观察研究中，接受奥氮平治疗的患者出现心源性猝死的风险约为未服用抗精神病药物患者的两倍。该研究的一项合并研究结果显示，奥氮平与其他非典型抗精神病药物引起该事件的风险相当。

儿科患者

在年龄为13-17岁患者中的临床试验显示有多种不良反应：包括体重增加，代谢改变和催乳素增加。

乳糖

奥氮平片含有乳糖。患有罕见的遗传性半乳糖不耐症、拉普乳糖酶缺乏症和葡萄糖-半乳糖吸收不良的患者禁止服用此药。

对驾驶和操作机器能力的影响

没有进行奥氮平对驾驶和操作机器能力的研究。由于奥氮平可以导致嗜睡和头晕，患者在操作机器，包括机动车辆时应谨慎。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

对妊娠期妇女还没有足够的对照试验研究。已经怀孕或在奥氮平治疗期间准备怀孕的患者，要通知医生。由于经验有限，只有当可能的获益大于对胎儿的潜在危险时方能使用本药。

在怀孕期的后3个月使用抗精神病药物(包括奥氮平)的母亲，新生儿有出现不同程度及持续时间的不良反应（包括锥体外系症状和/或停药反应）的风险，已有激越、肌张力增高、肌张力减退、震颤、嗜睡、呼吸窘迫和喂食障碍的报告。因此，新生儿应密切监护。

哺乳

在一项健康妇女的哺乳研究中，奥氮平通过乳汁排泄。稳态时平均婴儿药物暴露量（mg/kg）估计是母体奥氮平剂量（mg/kg）的1.8%。如果患者服用奥氮平，应该建议她们不要哺乳婴儿。

生育能力

对生育能力的影响尚不清楚。

【儿童用药】

本品在中国18岁以下儿童及青少年患者中用药的安全有效性尚未确立。

【老年用药】

通常不会使用较低的起始剂量(5mg/日)，但对65岁及以上的老年人，若有临床指征，应考虑使用较低的起始剂量。

【药物相互作用】

仅在成人中进行了相互作用的研究。

影响奥氮平的潜在相互作用

因为奥氮平通过CYP1A2进行代谢，那些能特异性诱导或抑制这种同工酶的物质可能影响奥氮平的药代动力学。

CYP1A2的诱导作用

奥氮平的代谢可被吸烟和卡马西平诱导，导致奥氮平血药浓度降低。仅观察到奥氮平清除率有轻到中度增加。对临床结局的影响相对有限，但仍推荐进行临床监测，必要时可以考虑增加奥氮平的剂量。

CYP1A2的抑制作用

氟伏沙明是一种特异性CYP1A2抑制剂，可以显著抑制奥氮平的代谢。给予氟伏沙明后奥氮平Cmax在女性非吸烟者中平均增加54%，在男性吸烟者中平均增加77%。AUC分别平均增加52%和108%。因此对于正在使用氟伏沙明或其它CYP1A2抑制剂(例如：环丙沙星)的患者，应考虑降低奥氮平的起始剂量。而对开始使用CYP1A2抑制剂的患者，奥氮平的用量也应适当减少。

降低的生物利用度

活性碳可降低口服奥氮平生物利用度的50%-60%，因此应在奥氮平用药前或用药后至少2小时使用。

尚未发现氟西汀（一种CYP2D6抑制剂）、单次剂量的抗酸剂（铝、镁）或西咪替丁对奥氮平的药代动力学有显著影响。

奥氮平对其他药物的潜在影响

奥氮平可直接和间接拮抗多巴胺受体激动剂。

在体外，奥氮平不会抑制主要的CYP450同工酶（如：1A2，2D6，2C9，2C19，3A4）。一项体内研究没有发现奥氮平抑制三环类抗抑郁药（代表大部分的CYP2D6路径）、华法林（CYP2C9）、胆茶碱（CYP1A2）或安定（CYP3A4和2C19），如该研究所证实，没有预期的特殊相互作用。

当与锂盐或二环己丙醇联合用药时，奥氮平未显示出药物间相互作用。

丙戊酸盐血浆水平的治疗监测显示，当采用奥氮平联合治疗后，丙戊酸盐的剂量无需进行调整。

一般中枢神经系统活动

当患者饮用酒精或接受能引起中枢神经系统抑制的药物时，应当谨慎。

对帕金森和痴呆患者，不推荐奥氮平与抗帕金森药物的合用。

Qtc间期

奥氮平与已知能增加QTc间期的药物合用时，应当谨慎。

【药物过量】

体征和症状

奥氮平过量时，以下症状十分常见（发生率>10%），包括心动过速、激越/攻击性、构音障碍、锥体外系症状以及觉醒水平的降低(由镇静直至昏迷)。

奥氮平过量的其他重要表现还包括谵妄、惊厥、昏迷、恶性综合征、呼吸抑制、呼吸急促、高血压或低血压、心律不齐(过量时发生率小于2%)和心肺骤停。迄今报告的奥氮平最低致死剂量为450mg，但也有报告口服大约2g奥氮平急性用药过量后仍存活的情况。

用药过量处理

目前，奥氮平没有特异性解毒药。不建议催吐。可采用常规的药物过量处理方法（如洗胃，服用活性碳）。当给予活性碳制剂后，奥氮平的口服生物利用度会降低50-60%。

同时，应根据临床表现对重要器官功能进行监测和治疗，包括处理低血压，循环衰竭和维持呼吸功能。禁止使用肾上腺素、多巴胺或其他具有β-激动作用的拟交感制剂，因为β受体激动剂会加重低血压症状。需要监测心血管功能以观察可能出现的心律失常。应对患者进行密切连续地监测直至恢复正常。

【临床试验】

精神分裂症

成人

在符合DSM-III-R诊断标准的精神分裂症住院病人中进行的两项短期（为期6周）的对照临床试验确定了口服奥氮平治疗精神分裂症的疗效。其中一项研究设计了氟哌啶醇单药治疗组作为阳性对照，但该试验并未对这两种药物在具有临床意义的整个剂量范围进行比较。

这些研究采用了一些工具来评价精神病性症状，其中《简明精神病评定量表》（BPRS）是一个由多个条目构成的常用精神科评定量表，通常用于评价药物治疗精神分裂症的疗效。BPRS的精神病性症状（言行紊乱、幻觉、多疑、思维怪异）被认为是评价精神分裂症患者精神病性阳性症状的非常有用的工具。第二个经典的评价量表，即《临床总体印象量表》（CGI），由对精神分裂症表现非常熟悉的评定者对患者总体临床印象的评定。此外，还采纳了两项最新开发的量表：其中包括由30个条目组成的《阳性和阴性症状量表》（PANSS），量表包括BPRS的18个条目，以及《阴性症状评定量表》（SANS）。下述临床试验重点总结了以下指标：PANSS总分和/或 BPRS总分；BPRS精神病性症状簇；PANSS阴性症状分量表或SANS；CGI严重度。试验结果如下：

（1）在一项为期6周的安慰剂对照临床试验（n=149）中，设定了两个固定的奥氮平剂量组，即1mg/日和10mg/日（每日一次），奥氮平10mg/日（而不是1mg/日）在PANSS总评分（以及从中算出的BPRS总分）、BPRS精神病症状簇、PANSS阴性症状评分和CGI严重度方面优于安慰剂。

（2）一项为期6周的安慰剂对照临床试验（n=253）中设定了三个固定剂量的奥氮平组（5±2.5mg/日、10±2.5mg/日和15±2.5mg/日），每日给药一次，奥氮平两个最高剂量组（实际平均剂量分别为12mg/日和16mg/日）在BPRS总评分、BPRS精神病性症状簇和CGI严重度方面优于安慰剂组；奥氮平最高剂量组SANS评分优于安慰剂组。高剂量组与中剂量组比较未发现明确的优势。

（3）在一项长期临床试验中，选择符合DSM-IV精神分裂症标准，采用固定剂量的奥氮平开放治疗至少8周的成年门诊患者（n=326），随机分配到继续服用当前剂量的奥氮平治疗组（剂量范围10-20mg/日）或安慰剂组。计划随访12个月，观察患者复发情况，复发定义为BPRS阳性症状增加或入院。然而，试验结果符合提前终止该试验的标准，因为安慰剂组与奥氮平组相比，复发率过高。对于复发时间这个主要指标而言，奥氮平优于安慰剂。因此，对于服用奥氮平大约8周病情稳定且随访期长达8个月的患者，在维持疗效方面奥氮平比安慰剂更加有效。

对该结果进行亚组（种族和性别）分析，未发现有效性上的任何差异。

双相情感障碍

成人

单药治疗——两项短期（3周，4周）安慰剂对照临床试验确定了口服奥氮平对急性躁狂发作或混合发作的治疗作用。受试者是符合DSM-IV诊断标准的躁狂发作或混合发作的双相I型情感障碍患者。这些受试者包含了伴有或不伴有精神病性特征，以及伴有或不伴有快速循环病程的患者。

在这些临床试验中，用于评价躁狂症状的主要工具是Young躁狂量表（Y-MRS）。该量表有11个条目，通常用于评价躁狂症状（易激惹、破坏/攻击行为、睡眠、心境高涨、滔滔不绝、活动增加、性欲增加、语言/思维障碍、思维内容、外表和自知力）的程度，范围从0（无躁狂特征）到60（最大评分）。这些临床试验的主要疗效指标是Y-MRS总分相对于基线的变化。试验结果如下：

（1）在一项为期3周安慰剂对照临床试验（n=67）中，奥氮平剂量范围为5-20 mg/日，每日一次，起始剂量10mg/日，在Y-MRS总分减分上，奥氮平优于安慰剂。在另外一项同时进行且设计相同的临床试验中，奥氮平显示出类似的疗效差异，但是可能由于样本量和研究单位的变异性，在Y-MRS总分减分上奥氮平没有表现出优于安慰剂。

（2）一项为期4周的安慰剂对照临床试验（n=115）中，奥氮平剂量范围为5-20mg/日，每日一次，起始剂量15mg/日。在Y-MRS总分减分上奥氮平优于安慰剂。

（3）在另一项临床试验中，361名病人符合DSM-IV中双相情感障碍躁狂发作或混合发作的诊断标准。且在最初大约为期2周的奥氮平平均5－20mg/日开放治疗有效。这些病人随机分组继续给予相同剂量的奥氮平（n=225）或安慰剂（n=136），观察复发情况。在双盲治疗期间，奥氮平组大约50%患者到59天时终止试验，而安慰剂组到23天时有50%患者终止试验。在开放试验期间，把Y-MRS总分降低到≤12和HAM-D21评分降低到≤8定义为有效。双盲试验期间，把Y-MRS总分或HAM-D21总分升高到≥15，或者因躁狂或抑郁发作住院，定义为复发。随机试验期间，继续接受奥氮平治疗的患者复发时间显著延长。

联合锂剂或丙戊酸钠——两项对照临床试验确定了口服奥氮平与锂剂或丙戊酸盐联合用药对急性躁狂性发作患者的治疗作用，这些患者符合双相I型情感障碍躁狂发作或混合发作的DSM-IV标准。患者伴有或不伴有精神病性症状，且伴有或不伴有快速循环病程。试验结果如下：

（1）在一项为期6周的安慰剂对照联合试验中，175名经锂剂或丙戊酸盐治疗不能充分控制躁狂性或混合性症状（Y-MRS≥16）的门诊患者，随机加用奥氮平或安慰剂，与原先使用的药物进行联合治疗。在Y-MRS总分减分上，奥氮平（剂量范围5-20 mg/日，每日一次，起始剂量10mg/日）联合锂剂或丙戊酸盐治疗（治疗范围分别是0.6mEq/L-1.2mEq/L或50μg/mL-125μg/mL）优于锂剂或丙戊酸盐单独治疗。

（2）在第二项为期6周的安慰剂对照联合试验中，169名经锂剂或丙戊酸盐治疗不能充分控制躁狂性或混合性症状（Y-MRS≥16）的门诊患者。随机加用奥氮平或安慰剂，与原先使用的药物进行联合治疗。在Y-MRS总分减分上，奥氮平（剂量范围5-20mg/日，每日一次，起始剂量10mg/日）联合锂剂或丙戊酸盐治疗（治疗范围分别是0.6mEq/L-1.2mEq/L或50μg/mL-125μg/mL）优于锂剂或丙戊酸盐单独治疗。

【药理毒理】

药理作用

奥氮平与其他治疗精神分裂症的药物一样，作用机制尚不清楚。但是，奥氮平治疗精神分裂症的作用可能是通过对多巴胺和5-羟色胺2（$5HT_2$）的拮抗作用。奥氮平治疗与I型双相情感障碍有关的急性躁狂或混合发作的机理尚不清楚。

奥氮平与以下受体有高亲和力：5-羟色胺2A（$5HT_{2A}$）、5-羟色胺2C（$5HT_{2C}$）、5-羟色胺6（$5HT_6$）受体（Ki分别为4，11，5nM），多巴胺D_1～D_4受体（Ki为11～31nM），组胺H_1受体（Ki为7nM），肾上腺素能α_1受体（Ki为19nM）。奥氮平与5-羟色胺3（$5HT_3$）受体（Ki为57nM）、毒蕈碱M_1～M_5受体（Ki分别为73、96、132、32、48nM）有中等亲和力。奥氮平与GABAA、BZD、肾上腺素能β受体亲和力弱（Ki＞10μM）。

除了对多巴胺和5-HT_2的拮抗作用外，奥氮平对其他受体的亲和力可以解释其某些其他的治疗作用和副作用。奥氮平的抗胆碱能作用可能是由其拮抗毒蕈碱M_{1-5}受体的作用引起的。奥氮平的嗜睡作用可能是由其拮抗组胺H_1受体的作用引起的。奥氮平的直立性低血压的作用可能是其拮抗肾上腺素能1受体的作用引起的。

毒理研究

一般毒理

单次给药毒性：啮齿类动物经口给药的毒性症状表现为强效神经抑制剂的特征：活动减少、昏迷、震颤、阵挛性抽搐、流涎以及体重增长减缓，半数致死量约为210mg/kg（小鼠）和175mg/kg（大鼠）。犬单次经口给药的耐受剂量可达100mg/kg，临床症状包括镇静、共济失调、震颤、心率增加、呼吸困难、瞳孔缩小以及食欲减退。猴单次经口给药剂量达100mg/kg时，可出现俯卧，更高剂量会导致猴出现半昏迷状态。

重复给药毒性：在小鼠3个月、大鼠和犬1年试验中发现，奥氮平主要影响为中枢神经系统抑制、抗胆碱能作用以及外周血液学异常。中枢神经系统抑制会逐渐产生耐受。高剂量时生长参数降低。大鼠中产生与催乳素水平增高一致的可逆性变化，包括卵巢和子宫的重量下降、阴道上皮和乳腺的形态学变化。

奥氮平的动物试验中，主要的血液学改变包括：个别犬在给药剂量为10mg/kg（以体表面积计，相当于人口服最大推荐剂量的17倍）时出现可逆性外周血细胞减少，小鼠出现淋巴组细胞、中性粒细胞剂量相关性减少，大鼠出现淋巴细胞减少。少数犬给药剂量为10mg/kg时，在给药1～10个月后出现可逆性的中性粒细胞减少和/或可逆性的溶血性贫血。小鼠剂量为10mg/kg（以体表面积计，相当于人口服最大推荐剂量的2倍），连续给药3个月，淋巴细胞和中性粒细胞数量呈剂量相关性减少。大鼠剂量为22.5mg/kg（以体表面积计，相当于人口服最大推荐剂量的11倍）连续给药3个月，或16mg/kg（以体表面积计，相当于人口服最大推荐剂量的8倍）连续给药6或12个月，出现非特异性淋巴细胞减少和体重增重的减少。在所进行的动物试验中未发现骨髓细胞毒性。骨髓细胞数正常或偏多，提示循环中血细胞的减少可能是外周因素（非髓性因素）。

遗传毒性

奥氮平Ames试验、CHO细胞染色体畸变试验、大鼠肝细胞程序外DNA合成试验、小鼠淋巴瘤细胞试验、小鼠体内微核试验、中国仓鼠体内骨髓姐妹染色单体互换试验结果均为阴性。

生殖毒性

在大鼠生育力和生殖行为试验中，雄性大鼠经口给予22.4mg/kg/天（以体表面积计，相当于人口服最大推荐剂量的11倍）时交配能力（非生育力）受损，雌性大鼠经口给予3mg/kg/天（以体表面积计，相当于人口服最大推荐剂量的1.5倍）生育力降低。雄性大鼠的交配能力在停药后可恢复。雌性大鼠在剂量为5mg/kg/天（以体表面积计，相当于人口服最大推荐剂量的2.5倍）时交配前时间延长，交配指数下降。在剂量为1.1mg/kg/天（以体表面积计，相当于人口服最大推荐剂量的0.6倍）时大鼠动情间情延长，动情期延迟，因此奥氮平可能使排卵延迟。

在致畸敏感期毒性试验中，大鼠剂量达18mg/kg/天，兔剂量达30mg/kg/天（以体表面积计，分别相当于人口服最大推荐剂量的9和30倍）时，未观察到致畸作用。大鼠试验中，剂量为18mg/kg/天时胎仔早期吸收和胎仔死亡数增加，剂量为10mg/kg/天（以体表面积计，相当于人口服最大推荐剂量的5倍）时妊娠期延长。兔试验中，在母体毒性剂量30mg/kg/天时出现胎仔毒性（如吸收胎增加和胎仔体重降低）。

奥氮平可通过胎盘转运进入大鼠胎仔体内。

致癌性

在小鼠和大鼠中进行了经口给药致癌性试验。在两个小鼠78周试验中，奥氮平剂量分别为3、10、30/20mg/kg/天（以体表面积计，相当于人口服最大推荐剂量的0.8～5倍）和0.25、2、8mg/kg/天（以体表面积计，相当于人口服最大推荐剂量的0.06～2倍）。大鼠试验为2年，雄性大鼠剂量为0.25、1、2.5、4mg/kg/天，雌性大鼠剂量为0.25、1、4、8mg/kg/天（以体表面积计，分别相当于人口服最大推荐剂量的0.13～2倍和0.13～4倍）。在一项小鼠试验中，雌鼠给予8mg/kg/天剂量时肝脏血管瘤和血管肉瘤的发生率明显增加。在另一项试验中，雌鼠在10、30/20mg/kg/天剂量（以体表面积计，相当于人口服最大推荐剂量的2～5倍）时未见肝脏血管瘤和血管肉瘤的发生率增加，但在30/20mg/kg/天时雄性动物早期死亡发生率高。雌性小鼠在≥2mg/kg/天，雌性大鼠在≥4mg/kg/天（以体表面积计，分别相当于人口服最大推荐剂量的0.5倍和2倍）时，乳腺腺瘤和腺癌发生率明显增加。研究表明，长期给予抗精神病类药可升高啮齿类动物的催乳素水平。在奥氮平致癌性试验中，未测定血清催乳素水平，但在亚慢性毒性试验中采用了与致癌性试验相同的剂量，奥氮平可使大鼠血清催乳素水平升高最高达4倍。啮齿类动物长期给予其他抗精神病类药后乳腺肿瘤发生率增加，认为是通过催乳素介导。啮齿类动物中催乳素介导的内分泌肿瘤与人类的相关性尚不清楚。

【药代动力学】

吸收

奥氮平口服给药后吸收良好，在5-8小时内达到血浆药物浓度峰值。药物吸收不受食物影响。口服与静脉给药相比的绝对生物利用度尚未确定。

分布

在大约7ng/mL到1000ng/mL的浓度范围内，奥氮平血浆蛋白结合率大约是93%。奥氮平主要与白蛋白和α1酸性糖蛋白结合。

生物转化

奥氮平在肝脏主要通过葡萄糖醛酸结合和氧化通路代谢。循环系统中的主要循环代谢物为10-N-葡萄糖醛酸结合物，不能透过血脑屏障。细胞色素P450 CYP1A2和P450 CYP2D6促使N-去甲基和2-羟甲基代谢物的形成。动物实验显示这两个代谢物的体内药理活性均显著低于奥氮平。主要药理活性来源于母药奥氮平。

消除

健康志愿者口服给药，年龄和性别均为奥氮平的平均终末消除半衰期的影响因素。

健康老年人（65岁及以上）受试者与健康年轻受试者相比，药物平均消除半衰期延长（分别为51.8hr和33.8hr），药物消除减缓（清除率分别为17.5L/hr和18.2L/hr）。所观察到的老年人的药代动力学变异处于年轻人群的变异范围之内。44名65岁以上的老年精神分裂症患者给予5-20mg/日奥氮平，未发现任何特殊的不良事件。

女性受试者的药物平均消除半衰期较男性受试者长（分别为36.7hr和32.3hr），药物清除减缓（清除率分别为18.9L/hr和27.3L/hr）。但安全性结果显示，奥氮平（5-20mg）在女性患者（n=467）中的安全性与男性患者（n=869）相当。

肾损伤

药物在肾功能衰竭的患者（肌酐清除率<10ml/min）和健康受试者中的平均消除半衰期分别为37.7hr和32.4hr，药物清除率分别为21.1L/hr和25.0L/hr均无显著差异。一项物料平衡研究显示，约57%放射性标记的奥氮平在尿中出现，主要为代谢产物。

肝损伤

一项在6名临床显著肝硬化患者（Child-Pugh 分级为 A级的5名患者和分级为B级的1名患者）中开展的对肝功能不全患者影响的研究显示，口服奥氮平（2.5mg-7.5mg每次）对药代动力学几乎没有影响：与非肝功能障碍患者（n=3）相比，轻度至中度肝功能障碍患者总清除率轻微升高，消除半衰期轻微变快。与非肝损伤患者（0/3;0%）相比，肝硬化患者中有更多的吸烟者（4/6，67%）。

吸烟者

非吸烟患者与吸烟患者（男性和女性）相比，平均消除半衰期延长（38.6hr比30.4hr），清除率降低(18.6L/hr比27.7L/hr)。

相比于年轻人、男性受试者和吸烟者，奥氮平在老年人、女性受试者和非吸烟者的血浆清除率降低。但是，年龄、性别或吸烟与否对 奥氮平的清除率和半衰期的影响与个体间的总体变异幅度相比较小。

在高加索、日本和中国受试者的研究中，三个群体之间奥氮平药物代谢动力学无差异。细胞色素P450亚型CYP2D6情况不影响奥氮平代谢。

儿科患者

青少年（13-17岁）：奥氮平的药代动力学特性在青少年与成人中相似。临床研究结果显示，青少年的奥氮平平均暴露量比成年人高约27%。青少年和成人的人口统计学差异包括平均体重较低和青少年吸烟者较少。这类因素可能与在青少年中观察到的平均暴露量较高有关。

【贮藏】

避光，室温，密封保存。

【包装】

双铝包装，

5mg规格：10片/板，4板/盒；10片/板，2板/盒

10mg规格：10片/板，2板/盒

【有效期】

36个月

【执行标准】

《中国药典》2025年版二部，其中【性状】、【鉴别】、【检查】项下有关物质、含量均匀度、溶出度、微生物限度、水分、【含量测定】、【贮藏】项执行YBH08362022标准

【批准文号】

5mg：国药准字H20223572

10mg:国药准字H20223573

【药品上市许可持有人】

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

【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

江苏恩华药业股份有限公司
Nhwa Pharma.Corporation