

抗精神病製劑

可洛拉平 錠 100 毫克 (可洛慮平)

Mezapin Tablets 100mg (Clozapine)

衛署藥製字第 042886 號 (GMP G-6619)

成份：

每錠含：Clozapine 100mg

賦形劑：Lactose H₂O、Corn Starch、PVP K-30、PEG 6000、Purified Water、Aerosil 200(Hi-Sil 200)、Primojel(Explotab)、Magnesium Stearate

特性：

本品為一種非典型抗精神病藥品。在動物實驗中，它不誘發強直性昏厥或／並抑制由衍嗎啡或安非他命引起的鉛板樣僵硬行為。它對 Dopamine 接受器中 D₁、D₂、D₃ 及 D₅ 的阻斷能力很弱，但對 D₄ 之阻斷能力很強，但有潛在的去正腎上腺素性、抗副交感神經性、抗組織胺性、並有抑制覺醒作用的效果。另外它還有 Serotonin 特性。

臨床上，本品能產生快速且明顯的鎮靜作用，並且能有明顯的抗精神病效果，特別是對於那些對其他抗精神病藥物治療失效的思覺失調病人，本品更能顯現出其藥性。在這些病患中，本品已經證明能有效地減輕不論是正性或負性的思覺失調症候群，且臨床上證明有三分之一的病人，在前 6 週治療過程中有百分之六十能得到減輕病情的效果且可持續至 12 個月。本品之所以珍貴的另一個原因乃是因為它幾乎不產生錐體外反應，像是：急性肌肉緊張異常或是巴金森症候群。同樣地，目前亦無使用本品後產生遲發性自主運動的報告發表。另外本品 (Clozapine) 可能導致有極少之升高或不會使泌乳素濃度增高，因此也就沒有像男性女乳、停經、乳溢或陽萎的現象產生。

然而使用本品卻有無粒性白血球症或粒性白血球缺乏症的缺點，其發生率分別為百分之三及百分之零點七。由於這個原因，所以本品只能用於其他藥物治療失效或者能定期血液檢查者。(參見「特別注意事項」及「副作用」)

藥物動力學：依文獻記載

口服 Clozapine 能有百分之九十至九十五被吸收的效果，並且不受食物的影響。本品中的活性成份之一，極易由 Clozapine 中代謝出來，於是產生百分之五十到百分之六十的生物效應。在穩定的狀況下，若一天服用兩次，則血中濃度平均於第 2.1 小時達到最高 (0.4 小時~4.2 小時)，其體積分佈率為 1.6 公升／公斤。

Clozapine 百分之九十五與血漿蛋白結合。Clozapine 的排泄是兩段式的，其平均半衰期是十二小時 (6~26 小時)。在服用 75mg 後，其平均半衰期為 7.9 小時；當持續 7 天且每天服用 75mg 其穩定狀態亦增加至 14.2 小時。以每天服用 2 次當使用劑量由 37.5 至 75 及 150mg 時由血漿濃度與時間比值圖表可得有直線劑量正比之增加，特別在最高與最低血漿濃度可發現。Clozapine 在排泄之前幾乎完全被代謝掉了。主要代謝產物之一的去甲基代謝物，是一個活化物質。它的藥理作用與 Clozapine 相似，但效力比 Clozapine 要弱且持續的時間要短。在尿液及糞便只能找到少量沒有改變的藥。約有百分之五十由尿液中排出，百分之三十由糞便中排出。

適應症：

其他藥物治療失效的思覺失調病患。

劑量：

本藥須由醫師處方使用。

劑量應因人而異，而對每一位病人應使用最低劑量而有效的藥，以下的劑量為口服之使用量：

最初量：第一天服用 12.5~25 mg；接著第 2 天可以用 25~50mg。若可以承受則劑量可每天增加 25~50mg，於 7~14 天之內達到每天 300 mg 之劑量。之後，視病情需要，可在 4 天或 1 週後以 50 至 100mg 的每天劑量再增加。若使用年紀較大者，請參見「特別注意事項」。

治療劑量的範圍：大多數病患，以分次給藥的方式，若每天投以 300~450 mg，則可預期達到抗精神病之效果。有部分病人需要用 600 mg 分次給藥可以不均等的方式投予，而在睡前給予較大的劑量。

最大劑量：基於達到最大劑量之治療效果，有少部份的人可能需要更高劑量，像這樣的人應慢慢地調整劑量 (每次量不應大於 100mg) 以達每天 900mg 之最大劑量。當劑量超過每天 450mg 時，應小心發生不良反應之可能性了。

維持劑量：在達到最大劑量之療效之後，許多患者即可以較低之劑量有效地達到維持的效果。應小心地慢慢減量，治療時間必須在 6 個月以上。若能調整到每天劑量不超過 200mg 時，則每天傍晚服用一次的方式服藥即可。

最終治療：若考慮停止服用本品時，應在 1~2 星期內慢慢減少其劑量。如果須要很快地停止服藥 (例如：由於白血球數目減少)，則應小心地觀

察該病患之精神症狀的出現。

再開始治療：病人在服用最後一個劑量差距達 2 天時，治療必須由第一天一次或兩次 12.5 mg 再開始若這劑量之耐受度尚可，則調整劑量之速度比原先標準可快一些，若病人在使用最初劑量時有呼吸及心跳停止之病史(參見特別注意事項)而在治療劑量下又沒有問題，再調整必須極端小心。以上口服本品之劑量，同樣地也可適用於非腸道給藥的方式。針劑只能使用於肌肉注射。

由傳統抗精神病藥物更換為本品：在一般情況下並不建議與傳統抗精神病藥物合併使用。若病人已經使用口服抗精神病藥物，如今需要使用本品治療，建議至少用一週以上的時間把傳統抗精神病藥物的劑量向下慢慢減量，直到抗精神病藥物完全停止使用後 24 小時，才可以開始使用本品治療。

警語：

1. 本品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力不良或糖尿病風險。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。
2. 所有接受非典型抗精神病藥品之病人，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)之病人，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。
3. 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。
4. 依據隨機分派，有對照組的臨床試驗(Randomized controlled trial, RCT) 臨床試驗及回溯性世代研究(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)的死亡率與安慰組比較，其死亡之相對危險性較高。

禁忌：

病人之前有對本品過敏者。

病人有過藥物引起顆粒性白血球減少或無顆粒性白血球之病史者，或病人有骨髓增生異常者皆不應使用本品治療。

無法控制癲癇者。

酒精性或毒性精神病患，藥物中毒者、昏迷者。

嚴重肝臟或腎臟疾患者。

注意：依文獻記載

本品會造成顆粒性白血球缺乏症，本品應只限於思覺失調的病患，它適用於下列幾種病患：

1. 對於使用傳統導致類精神病藥物治療沒有反應或不能忍受者。
2. 白血球數目及分類正常者。(白血球數 > 3500/mm³)
3. 可定期檢查白血球數目者。(前十八星期每週一次，之後並於治療期間至少每個月檢查一次。)

開立處方之醫師應完全遵照安全原則使用之，病人在使用本品之後若一旦發現有任何感染跡象時，應立即告知醫師，特別是對於像感冒或一些懷疑是感染的現象，如：發燒、喉嚨痛等。

特別注意事項：依文獻記載

因為本品與無粒性白血球病症之發生有關係，因此下列事項應特別注意：本品應避免和一些容易造成無顆粒性白血病的藥物一起服用。

假若藥物基本上有可能抑制骨髓功能時都避免與本品併用。再者亦避免與長效型之抗精神病藥物，因為若停止使用這些藥物，可能會有抑制造血細胞，導致下列狀況，例如：顆粒性白血球過少症。

在開始使用本品治療之前，應先抽血檢查血中白血球數目及其分類，以確定該病患是為一含正常白血球之病患。而在使用本品治療之後，應每週檢查其白血球，並連續檢查十八週之後，並須至少每個月抽血檢查白血球一次，直到停止服藥。另外，一旦發現有任何感染跡象時，病患應隨時隨地通告醫師。

當有感染現象發生或白血球數目少於 3500/mm³ 時，或者有大量減少，雖然可能還在 3500/mm³ 以上，但白血球之分類必須要檢驗大量減少之定義為單次白血球數目減少 3000/mm³ 或更多；而累積減少之定義為在 3 週內累積減少 3000/mm³ 或更多。如果結果顯示白血球值少於 3500/mm³，且／或中性顆粒白血球絕對值在 1500~2000/mm³ 時，應每星期至少抽血檢查白血球及顆粒球兩次。如果白血球降至 3000/mm³ 以下且／或中性顆粒性白血球絕對值小於 1500/mm³ 時，應立即停止服用本產品，並且應密切注意該病患。此外，若病人有任何類似感冒或發炎的症狀時，更應特別注意其白血球數目及其分類。

若停止服用本產品之後白血球仍低於 2000/mm³ 且／或中性顆粒性白血球低於 1000/mm³ 時，該病患應立即送到特別醫學中心給有經驗的血液科醫師處理，可能的話，血液科醫師用 GM-CSF 或 G-CSF 來治療。

若中性顆粒白血球數目有回升在 1000/mm³ 以上時則可以停止菌叢刺激因子治療。病人使用本品後有白血球缺乏(白血球數目少於 3000/mm³)

及絕對中性顆粒性白血球少於 $1500/\text{mm}^3$ 則不應再繼續使用本品來治療。)

其他注意事項：依文獻記載

使用本品來治療時可能有直立性低血壓或暈厥之現象。極少數(3000位使用本品者中有1位病人)病人有累倒且伴隨心跳或呼吸停止。通常都是由於過快調整劑量，亦少有在開始劑量就發生，因此，所有使用本品治療的病人都必須特別看護。

剛開始使用本品時可能有昏昏欲睡的現象。由於本品有鎮靜的效果，它可能會使駕車或開飛機的能力受損。

若病人有癲癇的病史或有心臟病血管方面、腎臟方面、肝臟方面等疾病時，應降低最初劑量為 12.5mg，且任何增加劑量皆應緩慢。病人有肝功能不全時，必須定期檢查其肝功能。

若有攝護腺增大、隅角狹窄型青光眼及腸絞痛發生時，應特別小心注意。在使用本品治療的病人在前3週會有體溫高於 38°C ，發燒通常開始。一般來說是白血球的數目增加或減少。病人的發燒原因可能是感染或是白血球缺乏症，因此必須小心評估。高溫的出現，有可能是惡性精神病症狀(NMS)。

此藥會伴隨產生不同程度的腸蠕動功能受損，從便秘到腸阻塞、糞便緊壓以及麻痺性腸阻塞，在極少數之情況下這些狀況可能導致死亡，另此藥曾有引起缺血性腸症(ischemic bowel disease)並致死之病例報告，宜注意使用劑量。

用於小孩：在小孩的安全性及效能並未有建立起來。

用於老人：建議在開始時使用低劑量(第一天用 12.5mg)與及嚴格限制每天只可增加 25mg。

用於孕婦：由動物之生殖實驗報告顯示本品並不會導致不孕及對胎兒造成傷害，但對於孕婦之用藥安全並沒有建立，所以當孕婦使用時必須其療效利益大於潛在危險時才可考慮使用。

用於哺乳婦女：根據動物實驗研究，本品會由母乳中分泌出來，因此母親服用本品者應避免哺乳。

相互作用：依文獻記載

有導致抑制骨髓功能的藥物應避免與本品合併使用。([參見特別注意事項]) 本品會增強酒精，單胺基氧化酶阻斷劑及一些中樞神經抑制劑如麻醉劑、抗組織胺、benzodiazepines 在中樞神經的作用。

病人在服用本品前曾經有使用過 benzodiazepine 類或其他抗精神藥物接著使用本品便必須謹慎注意，病人有可能增加循環系統之衰竭，極少數的病人可能有心跳或呼吸停止。

可能因為有相乘的作用，特別是藥物有抗膽鹼激性，低血壓、抑制呼吸的作用等與本品合併使用，必須小心處理。

由於本品會與血中蛋白有高度之結合，當病人服用本品時亦同時服用其它高血中蛋白的藥物時(例如：Warfarin)會導致本品在血中之濃度增加，可能有嚴重之副作用。相反地，其它高蛋白結合之藥物會把已結合蛋白的本品取代。

由於本品與細胞色素 P450 2D6 結合，其中部份代謝過程需要使用同樣的酵素，混合其它藥物使用可能會對同樣的酵素產生親和力，結果減少或增加本品或其它藥物在血液中之濃度：

—當高劑量本品與 Cimetidine 混合使用時會使本品在血中濃度增加，而出現相反的作用。

—停止 Carbamazepine 與本品混合使用，會使本品血中濃度增加。

—與 Phenytoin 混合使用時，會降低本品在血中濃度。

—其它類似抗憂鬱藥物，phenothiazines 及 Ic 型的抗心律不整劑都會與細胞色素 P450 2D6 有結合，但目前並沒有臨床證據顯示本品與這些藥物有交互作用。

基於理論層面，這些藥物可能會使本品在血中濃度增加，因此比較恰當的方式是當混合這些藥品使用時，必須減低本品的劑量，曾經有一位病人混合本品與 Flvoxamine 使用，結果引致增加 10 倍本品的血中濃度。混合鋰鹽與其它中樞神經活性劑會增加引起惡性精神病症狀(NMS)之危險。

由於有正腎上腺素之作用，本品會降低血壓並增加正腎上腺素之作用，或其它強 α -腎上腺激性阻斷藥物會顛倒腎上腺素升高血壓之作用。

不良反應：

血液系統

使用本品治療時導致白血球過少症及白血球缺乏症是最危險的副作用。雖然停藥之後，顆粒性白血球缺乏的現象可以慢慢恢復，但顆粒性白血球缺乏症的確可由敗血症而引起致命，大部份有此副作用的現象多發生在剛開始服用本品之後的前十八週(接近約百分之八十五)。因為若馬上停止服藥，必需防止致命性無顆粒性白血病的發生，因此定期檢查白血球是不容忽略的。(參見「特別注意事項」)。另一方面，有些服用本品的病人也會造成無法解釋的白血球增生現象。

本品可能引致血小板減少症。

中樞神經系統

最常見的副作用是疲勞、昏睡、鎮靜作用。神志不清及頭痛亦常見。

本品會造成腦波的改變，包括穗狀波的產生及波型複雜等，同時它也會降低癲癇發作的閾值且是與劑量多寡有關及會引起肌陣攣的抽搐或一般癲癇。在這情形下必須降低劑量，若有需要，可加抗癲癇藥物治療，應避免使用 Cambamazepine 因它會抑制骨髓功能，而與其它抗癲癇藥物則可能有藥物動力學上的關連。

本品在極少數的案例中引起神志不清，坐立不安，躁動，謔妄。

錐體外症候群可能會產生，與傳統抗精神藥物比較則較溫和及頻率較低。僵直，抖動，靜坐不能都曾經報告，但惡性肌緊張不足則沒有被發現。

若單獨使用本品則沒有遲緩性運動困難的副作用被發現。

有幾個報告則指出病人服用本品後產生惡性精神病症狀(NMS)，部份是單獨用藥，部份是合併其他藥品例如：鋰鹽或其它中樞神經活性劑。

自主神經系統

服用本品後，會發生口乾，眼睛調節困難，流汗與體溫調節失調等都有報告，唾液分泌過多是一個並不希望發生的藥理作用，但相對是一個相當普通的副作用。

心臟血管系統

心跳變慢與姿勢低血壓及有或沒有暈厥的情形發生，特別是在開始的第一週會發生，不常見的有血壓升高。極少的個案，完全的循環性虛脫亦有被報告。(參見「特別注意事項」及「相互作用」)腦波的改變，個案亦有自律不整，心包炎，心肌炎(有或沒有嗜伊性紅血球)都有報告，其中亦有致死的案例。所以病人有非獨有心臟病變時若診斷為心肌炎必須要注意，若由本品所引起，則必須停藥。

呼吸系統

在個別案例，有或沒有循環衰退，呼吸降低或停止發生。(參見「特別注意事項」及「相互作用」)。罕見病人發生吸入攝取食物導致下嚥困難或結果有惡性過量。

腸胃系統

反胃，嘔吐，便秘及少有發生的腸閉塞，增加肝臟酵素，或甚少的膽汁阻塞亦有發現。

泌尿系統

尿失禁及閉尿症亦有發生；另外幾個個案是陰莖持續勃起症，亦起報告。

雜項

在剛開始的幾週可能有過高體溫之發生，還有對皮膚有作用亦有，另外有病人使用本品治療時有血糖過高症之報告。

相當少之情形會有增加 CPK 值，在延續接受治療時有些病人有體重增加之現象，當然亦有一些精神病患服用傳統精神藥物突然死亡而無法解釋之個案，而這亦存在一些非患者身上。在上述接受本品後而死亡之個案亦有報告。

過量：依文獻記載

無論是嚴重企圖或意外過量使用本品，就目前現有之記錄，其致死率有百分之十二，多數是使用 2000 毫克而致死之原因則是心臟衰竭或抽吸引起肺炎。當然亦有病人曾經服用 10000 毫克後依然可恢復的，但是有極少數的成年少在未曾使用本品前後便有強烈的昏睡或昏迷但沒有致死。

症狀：多睡、嗜眠、昏迷、無反射；神志不清、躁動、謔妄；反射過度、抽搐；唾液分泌過多、散瞳、視力模糊；不耐熱；心搏過速、血壓過低、心律不整、節律點阻斷、血管崩塌；呼吸窘迫。

治療：灌腸並服用活性碳。(腹膜透析及血液透析並不十分有效)。症狀性治療，並且隨時注意心臟之跳動，呼吸之情況，及電解質之控制和酸鹼度的平衡。密切注意藥物治療情形至少五天，因為可能有延遲反應的現象。

注意：限由醫學中心與公立精神醫療專科醫院使用。

包裝：2~1000 錠塑膠瓶裝、鋁箔盒裝。

儲存：應置於 25°C 以下避光貯存。

本藥須由醫師處方使用。

委託者：鼎泰藥品股份有限公司

地址：高雄市左營區大順一路 91 號 12 樓之 5

製造廠：強生化學製藥廠股份有限公司

廠址：新北市三重區 24151 三和路四段 77 號 2-3 樓、79 號 1-6 樓