

“信東”來特平錠 25 毫克/100 毫克 Zapine Tablets 25mg/100mg

抗精神藥劑

Clozapine 會造成顆粒性白血球缺乏症。其使用應限於下列的患者：

- 對於傳統抗精神病類藥物治療無反應或無耐受性的思覺失調症患者，具有復發性自殺傾向的思覺失調症或情感性分裂症患者(見“適應症”)。
- 初始之白血球檢查結果正常（白血球數(WBC)≥3,500/mm³(3.5 x10⁹/L)，和絕對嗜中性細胞球數(ANC)≥2,000/mm³(2.0 x10⁹/L)。
- 定期接受白血球與絕對嗜中性細胞球檢查者，其檢查如下：(在治療的前十八週應每週檢查一次，之後的療程應至少每四周檢查一次。治療全程以及結束 Clozapine 治療之後的四個星期都要持續進行追蹤監控。)

開立處方之醫師應遵守必須之安全規定。於每次門診應提醒有使用 Clozapine 的患者，如果發生任何感染的現象，應立即與主治醫師聯絡。對於出現類似於感冒的症狀，如發燒、喉嚨痛及其他可能表現出嗜中性白血球減少症之感染現象，應特別注意。Clozapine 藥品的分裝都必須在符合制式規定的嚴格監督下進行。

【成分】

主成分：每錠含 Clozapine …………… 25mg/100mg

賦形劑：Lactose Monohydrate、Corn Starch、Povidone、Sodium Lauryl Sulfate、Sodium Starch Glycolate、Magnesium Stearate。

【適應症】

其他藥物治療失效的思覺失調症病患。

降低思覺失調症或情感性分裂症的復發性自殺行為。

帕金森氏症期間的精神疾病。

說明 (依文獻記載)

Clozapine 亦適用於帕金森氏症期間之精神疾病，經標準治療仍無效者。

標準治療的失敗定義為，在經過以下方式的治療後，仍然無法控制精神疾病的症狀及/或開始出現功能上無法忍受之運動功能惡化者：

- 停止服用抗副交感神經治療藥物，包括三環抗抑鬱藥物。
- 嘗試減少具有多巴胺作用之帕金森氏症治療藥物的劑量。

<說明> (依文獻記載)

對治療具有抗性之思覺失調症患者

Clozapine 適用於對治療具有抗性之思覺失調症患者，也就是對於傳統的抗精神病類藥物無反應或無法忍受之思覺失調症患者。無反應定義為，儘管已給與兩種其使用劑量與期間均足夠的抗精神病類藥物後，仍然無法獲得令人滿意之臨床上的改善。無法忍受則定義為，因為嚴重及無法治療的神經性副作用(錐體外徑副作用或遲發性運動困難)，而無法使用抗精神病類藥物以達到應有的臨床效果。

發生復發性自殺行為的風險

Clozapine 可以降低思覺失調症或情感性分裂症患者的復發性自殺行為。根據病史與最近的臨床狀況，這些病人都有再犯自殺行為的長期危險性。自殺行為指的是患者讓自身處於死亡的高危險性境地。

【用法與用量】

本藥須由醫師處方使用。

劑量應隨個人而加以調整。對每個患者均應自最低有效劑量開始使用。

Clozapine 起始治療的適用對象必須嚴格限定於 WBC ≥3,500/mm³ (3.5 x 10⁹/L)及 ANC≥2,000/mm³ (2.0 X10⁹/L)，而且數值在標準正常範圍之內的患者。

劑量的調整應視病患是否同時使用會與 Clozapine 產生藥物動力學交互作用的藥物，如 benzodiazepines，或選擇性的血清素再回收抑制劑(見“與其它藥物的交互作用以及其他形式的交互作用”)而定。

對治療具有抗性之思覺失調症患者

開始治療

第一天給與一次或兩次 12.5 毫克（1/2 顆 25 毫克之錠劑），接著第二天給與一或兩顆 25 毫克錠劑，如果耐受性良好，則每日劑量可緩緩逐漸增加，可將所給與的錠劑由 25 毫克增大為 50 毫克，以在二到三個星期內將劑量調整至每日 300 毫克。此後如果有需要，每日劑量可以每半個星期，或盡量每星期增加 50 到 100 毫克。

使用於老年患者

建議以特別低的劑量開始治療（第一天給與一次 12.5 毫克），並限制之後劑量的增加，最多只能到每日 25 毫克。

使用於兒童患者

Clozapine 對於兒童的安全性與藥效尚未被確定。

治療劑量範圍

對於大多數的患者，每日分次給與 300 到 450 毫克將可預期達到抗精神病的效果。有些患者可能以較低劑量治療即可，有些則可能需要到每日 600 毫克。每日總劑量可以不平衡分配給與，大部分的劑量分配於睡前服用。關於維持劑量，則參見下述。

最大劑量

為達到最佳治療效果，一些患者可能需要較大劑量，對於這類患者可允許每日劑量謹慎地追加（也就是每次追加量不超過 100 毫克）到每天 900 毫克。必須牢記在心的是，副作用的增加（尤其是癱瘓）可能會在超過每日 450 毫克的劑量時發生。

維持劑量

在達到最佳治療效果之後，很多患者即能以較低的劑量有效地維持。因此建議小心地逐漸減少劑量。治療至少應持續六個月。如果每日劑量不超過 200 毫克，則可以每日一次給藥，而給藥時間可能在晚上會較適當。

治療結束

計畫結束 Clozapine 的治療時，建議在一到兩個星期間逐漸降低劑量。如果有必要突然停藥（例如因為白血球減少），應謹慎地觀察病患是否有精神病症狀，以及與膽鹼類藥物反彈相關的症狀，如大量出汗、頭痛、噁心、嘔吐、腹瀉。

再次開始治療

對於與最後一次給與 Clozapine 間距超過兩天的患者，應該再次由每日一到兩次 12.5 毫克（25 毫克錠劑半顆）開始。如果對於這個劑量的耐受良好，則可以比初始治療中所建議的方式更快速地調到治療劑量。然而對於任何曾經在使用初始劑量時發生呼吸或心跳停止（見“特別警告與使用注意事項”），但之後仍成功地將劑量調整至治療劑量的患者，於重新調整劑量時，需要極度地小心謹慎。

由先前之抗精神病類藥物療法轉換至 Clozapine

通常建議 Clozapine 不應與其他抗精神病類藥物併用。當正在接受口服抗精神病類藥物治療的患者要開始進行 Clozapine 的治療時，建議降低原本其它抗精神病類藥物的劑量，或逐漸減少劑量至停用。根據臨床情況而定，在開始使用 Clozapine 治療之前，開立處方的醫師必須決定是否終止其它抗精神病類藥物的使用。

降低思覺失調症或情感性分裂症患者發生自殺行為的風險

前面“用法與用量”所敘述之用藥方式與劑量的建議(對治療具有抗性之思覺失調症患者，使用 Clozapine 之用法與用量)，在治療具有復發性自殺行為傾向的思覺失調症或情感性分裂症患者的時候，也都要遵循。

建議 Clozapine 的一個療程最少要有兩年的時間，以維持自殺行為發生風險的降低。經過兩年的治療之後，建議重新評估病患發生自殺行為的風險。之後，根據治療期間對病人發生自殺行為風險所進行的評估，做出是否繼續 Clozapine 定期治療的決定。

當標準治療失敗時，發生於帕金森氏症期間的精神疾病

起始的劑量不能超過 12.5 毫克/日(一半的 25 毫克)，且於夜間服用。之後的劑量增加必須以 12.5 毫克逐量增加，一週最多只能增加二次劑量，直到最大劑量為 50 毫克，在第二個星期結束之前，都不可以達到這個最大劑量。每日總劑量最好是於夜間服用的單一劑量。

平均有效劑量通常介於 25 和 37.5 毫克/日之間。如果以 50 毫克治療至少一個星期後，仍無法提供令人滿意的治療反應，則劑量可以謹慎地增加 12.5 毫克/週。只有在特殊情況才可超過 50 毫克/日的劑量，絕對不可以超過每日 100 毫克的最大劑量。如果發生直立時的低血壓、過度的鎮靜效果或意識混亂，應限制或延遲劑量的增加。在治療的第一個星期應監測血壓。

當精神疾病症狀完全解除至少 2 星期後，可以依據患者的運動狀態而增加治療帕金森氏症的藥物。如果這種方法導致精神疾病症狀再度出現，Clozapine 的劑量可以從 12.5 毫克/週增加至最大劑量 100 毫克/日，分一次或二次服用(參見上述資訊)。

當治療結束，劑量應以每次 12.5 毫克的劑量逐漸減少，且降低時藥量的時間至少一個星期(最好是二個星期)。

如果發生如“特別警告與使用注意事項”中所描述的嗜中性白血球減少或顆粒性白血球缺乏，則應立即中斷治療。在這種情況下，小心地監控患者的精神疾病是必要的，因為他們的疾狀可能會很快地復發。

【警語】

- 本品 Clozapine 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治療之病人在治療期間應監測血糖，有糖尿病或糖尿病危險因子之病人在用藥前即應監測血糖，停藥後有些病人仍須使用抗糖尿病藥品治療。對於接受該類藥品治療的患者如果出現高血糖症狀，如多食、劇渴、多尿或無力時，應該考慮發生病情惡化之可能性。對於出現明顯需要緊急治療高血糖的病患，應考慮停止使用本藥品。
- 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。
- 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)的死亡率與安慰劑組比較，其死亡之相對危險性較高。

【禁忌症】(依文獻記載)

- 已知對 Clozapine 或配方中其他成分過敏者。
- 無法定期接受血液檢查者。
- 曾有毒性或特異性的顆粒性白血球減少 / 顆粒性白血球缺乏症病史者（除了因之前的化學治療引起之顆粒性白血球減少 / 顆粒性白血球缺乏症）。

- 骨髓功能受損。
- 未控制之癲癇。
- 酗酒者以及其他毒癮精神病、藥物中毒、昏迷等狀況。
- 任何原因造成之循環性虛脫和 / 或中樞神經抑制。
- 嚴重的腎臟或心臟疾患（例如：心肌炎）。
- 伴隨噁心、厭食、黃疸之活動性肝疾病；進行性肝疾病，肝衰竭。
- 麻痺性腸阻塞。

【特別警告與使用注意事項】(依文獻記載)

特別預防措施

由於 Clozapine 與顆粒性白血球缺乏症的關連性，下列為必要之預防措施：

已知具有相當潛在性骨髓抑制效果的藥物，不可與 Clozapine 併用。此外，應避免與長效型抗精神病藥物合併使用，因為這些藥可能具有潛在性的骨髓抑制效果，而且無法在必要的時候，快速排出體外，例如顆粒性白血球缺乏症發生時。

具有原發性骨髓異常病史的患者，只有在益處大於危險性時，才可施與此治療。在開始使用 Clozapine 之前，應先由血液學家仔細地評估這些患者。

因良性的種族性嗜中性白血球減少症而造成白血球數目低下的患者，應予以特別考量，並在取得血液學家的同意後，開始進行 Clozapine 的治療。

白血球（WBC）與絕對嗜中性白血球（ANC）監測

在開始 Clozapine 的治療前的十天內，必須進行白血球計數與血球分類計數的檢驗，以確保只有白血球與絕對嗜中性白血球計數正常（WBC ≥ 3,500 / mm³和 ANC ≥ 2,000 / mm³）的患者才能使用此藥。在開始 Clozapine 的治療後十八個星期內，白血球以及絕對嗜中性白血球計數，必須每個星期檢測一次。此後在整個療程中，至少每四週檢查一次。在完全停止 Clozapine 治療後的四周內再做一次。於每次門診時應提醒患者，如果有開始發生任何的感染、發燒、喉嚨痛或類似於感冒的症狀時，應立即與主治醫師聯繫。如果有任何感染的徵兆或症狀發生，應立即進行血球分類計數檢驗。

白血球和 / 或絕對嗜中性白血球低下時

如果在以 Clozapine 治療的前十八個星期中，白血球計數降到 3,500/mm³到 3,000/mm³之間，和/或絕對嗜中性白血球計數降到 2,000/mm³到 1,500/mm³之間，就必須接受每星期至少兩次的血液學評估。

在十八個星期之後，如果白血球計數降到 3,000/mm³到 2,500/mm³之間，和 / 或絕對嗜中性白血球計數降到 1,500/mm³到 1,000/mm³之間，就必須接受每星期至少兩次的血液學評估。

此外，在 Clozapine 的治療期間，與基準值相較，白血球有相當的程度下降時，就必須重複進行白血球與血球分類計數檢驗所謂相當程度的下降定義為白血球一次下降大於等於 3,000/mm³，或是在三個星期中累積下降的量大於等於 3,000/mm³。

在前十八個星期中，如果白血球計數低於 3,000/mm³或絕對嗜中性白血球計數低於 1,500/mm³時，以及在十八個星期後，如果白血球計數低於 2,500/mm³或絕對嗜中性白血球計數低於 1000/mm³時，就必須立刻強制停止 Clozapine 的治療。如果患者有類似感冒或是其他類似感染的症狀，就必須加以仔細觀察並每日檢查白血球總數及分類計數。在 Clozapine 停止給藥後，仍需要血液學的評估，直到有血液檢查值好轉為止。

如果 Clozapine 已經停止使用，而白血球仍進一步降到 2,000/mm³以下，和 / 或 ANC 降到 1,000/mm³以下時，就必須由有經驗的血液學家來負責引導整個情況的處置。如果可能的話，患者應轉介到特殊的血液治療單位，以進行保護性的隔離，並給與 GM-CSF（Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor）或 G-CSF（Granulocyte Colony Stimulating Factor）。建議當嗜中性顆粒白血球恢復到 1,000/mm³以上時，可停止 G-CSF（Granulocyte Colony Stimulating Factor）的治療。

由於白血球缺乏而導致停止使用 Clozapine 的患者，不可以再度接受 Clozapine 的治療。

建議藉由連續兩日進行兩次血球計數，來加以確認血液學檢查值。然而在第一次血球計數時，即應停止給與 Clozapine。

血球細胞數		必須採取的動作
WBC/mm ³ (/L)	ANC/mm ³ (/L)	
≥3,500(>3.5 x 10 ⁹)	≥2,000(>2.0 x 10 ⁹)	繼續 Clozapine 的治療
3,000-3,500 (3.0 x 10 ⁹ -3.5 x 10 ⁹)	1,500-2,000 (1.5 x 10 ⁹ -2.0 x 10 ⁹)	繼續 Clozapine 的治療，每週抽血檢查兩次，直到血球數穩定或增加為止。
<3,000(<3.0 x 10 ⁹)	<1,500(<1.5 x 10 ⁹)	立即停止 Clozapine 的治療，每天抽血檢查，直到血液檢查異常情況解決為止，要監控是否發生感染。不要再使用該藥。

血球細胞數		必須採取的動作
WBC/mm ³ (/L)	ANC/mm ³ (/L)	
≥3,000(>3.0 x 10 ⁹)	≥1,500(>1.5 x 10 ⁹)	繼續 Clozapine 的治療
2,500-3,000 (2.5 x 10 ⁹ -3.0 x 10 ⁹)	1,000-1,500 (1.0 x 10 ⁹ -1.5 x 10 ⁹)	繼續 Clozapine 的治療，每週抽血檢查兩次，直到血球數穩定或增加為止。
<2,500(<2.5 x 10 ⁹)	<1,000(<1.0 x 10 ⁹)	立即停止 Clozapine 的治療，每天抽血檢查，直到血液檢查異常情況解決為止，要監控是否發生感染。不要再使用該藥。

因非血液學因素而中斷治療時

接受超過十八個星期 Clozapine 治療的病患，曾中斷治療超過三天，但不超過四個星期者，應該接受額外六週的每週白血球以及絕對嗜中性白血球計數檢驗。如果沒有血液學異常情形發生，定時監測不超過四個星期者可以再度開始。如果 Clozapine 的治療中斷超過四個星期，在下一次治療的十八週內即必須每週加以監測。

其他注意事項

當發生嗜伊紅性白血球增多症時，如果嗜伊紅性白血球的數量超過 3,000/mm³時建議停用 Clozapine，並且只有在嗜伊紅性白血球數降低低於 1,000/mm³時，才可再度開始療程。

當發生血小板減少情況時，如血小板數量降至 50,000/mm³以下，則建議停止 Clozapine 的治療。伴隨或不伴隨昏厥情況發生之直立性低血壓，可能會在 Clozapine 的治療期間發生。很少數（約每三千個接受 Clozapine 治療的患者會有一位）病人會有心跳和/或呼吸停止的狀況發生。這樣的情況較常發生在劑量調整初期，與快速地升高劑量有關。在極少的情況下甚至發生在第一個劑量給與後。因此，接受 Clozapine 治療患者需要密切的醫療監測。很少數病人可能會在治療的第一個月發生於休息時持續的心跳過速，並伴隨心律不整、呼吸急促或心臟衰竭的症狀與徵候(第一個月之後發生上述的情況的機會更為減少)。當發生這些症狀與徵候時，就必須緊急診斷評估心肌炎的可能性，尤其是在劑量調整期間。如果心肌炎的診斷是確定的，就必須停止使用 Clozapine。治療晚期，相同的徵兆及症狀可能非常罕見，但也可能與心肌病變有關聯。應該做進一步的檢查評估，同時假如該項診斷被確定，除非很清楚地顯示對病人的效益勝過其他的風險，否則需要立即停藥。在治療的第一個星期中，必須監控帕金森氏症患者的站立和仰臥血壓。

對於曾有癲癇病史的患者或患有腎或心血管疾病者（註：嚴重腎或心血管疾病為禁忌症），其初始劑量應在第一天時給與一次 12.5 毫克，且劑量應該緩慢的小量地增加。先前患有穩定的肝疾病患者可以接受 Clozapine 的治療，但是需要定期的肝功能檢驗。在 Clozapine 的治療期間，對於出現可能為肝功能障礙症狀如噁心、嘔吐和 / 或厭食時，必須立即進行肝功能測試。如果肝功能數值的升高有臨床上的相關性，或如果有黃疸症狀的發生，就必須中斷 Clozapine 的治療。只有在肝功能檢驗均回歸正常值時，才可再開始使用（見“用法與用量”之再次開始治療）。在這些情況下，再度開始 Clozapine 治療之後，必須要密切監測肝功能。

Clozapine 會激發抗膽鹼作用，而引起全身性副作用。發生前列腺腫大和狹角青光眼時，就必須加以小心謹慎地監測。可能因為其抗膽鹼作用的特質，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（見“副作用”），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。

接受 Clozapine 的治療中患者，可能會經歷短暫的體溫上升超過攝氏 38℃。

尤其是治療的前三個星期為發生之高峰期。這種發燒的情況一般是良性的，偶爾可能與白血球的增加或減少有關，應對發燒的患者加以小心謹慎地評估，以便將潛在性感染或顆粒性白血球缺乏症發生的可能性排除。如有高燒的情況，就必須考慮是否有發生抗精神病藥物毒性症候（NMS）類。

Clozapine 的治療期間，曾出現極少數之前沒有高血糖病史的患者，被報告發生嚴重的高血糖症。而這種高血糖症有時會導致酮酸中毒。當與使用 Clozapine 的因果關係尚未明確建立時，在停掉 Clozapine 後，大部分患者的血糖值均回歸正常值。而某些個案在再度開始治療後，又再次發生高血糖情況。Clozapine 對於糖尿病患者血糖代謝的影響尚未加以研究。先前沒有高血糖病史的病人當中，曾有發生高血糖、酮酸中毒、高滲透壓性昏迷的報告。對於接受 Clozapine 治療的患者如果出現高血糖症狀，如吃多、喝多、尿多或無力時，應該考慮發生病情惡化之可能性。對於出現明顯需要緊急治療高血糖症的病患，應考慮停止使用 Clozapine。

代謝平衡可能會受到改變而造成葡萄糖恆定狀況輕微受損，因而可能會讓糖尿病的前期徵狀顯現，或是造成既有的糖尿病病情惡化。

Clozapine 可能造成鎮靜作用以及體重增加，因而增加血栓性栓塞症的危險性。無法活動的患者應避免使用。

老年人的使用

建議以特別低的劑量開始治療（第一天給與 12.5 毫克，一天一次），並限制住後劑量的增加只能到每日 25 毫克。

Clozapine 的臨床研究六十五歲以上患者數不足，因此無法確定他們的反應是否與年輕人有異。

Clozapine 的治療可能伴隨姿勢性低血壓，以及服用 Clozapine 的患者，有少數的報告指出心跳過速的發生，這種情況可能是持續不斷的。年老患者，特別是那些心血管功能有異者，可能更容易發生這些反應。

年老患者也可能特別容易出現 Clozapine 的抗膽鹼效果，例如尿液滯留和便秘。

【交互作用】(依文獻記載)

藥物效力學相關之交互作用

已知具有相當潛在性骨髓抑制效果的藥物，不可與 Clozapine 併用（見“特別警告與使用注意事項”）。

Clozapine 可能增強酒精、單胺氧化（MAO）抑制劑以及中樞神經抑制劑，如麻醉劑(Narcotics)、抗組織胺以及 Benzodiazepines

對中樞的作用。

當有使用（或最近曾使用）Benzodiazepines 或任何其他抗精神病藥物的患者，開始接受 Clozapine 的治療時建議應加以特別注意，因為這些患者可能會有較高的循環系統崩潰的危險性，在少數時候，這些情況可能會導致心跳和 / 或呼吸停止。

因為有加成作用的可能性，在和具有抗膽鹼、低血壓或呼吸抑制等作用的藥物併用時，必須特別注意。

與锂鹽或其他中樞神經興奮劑併用時，可能會增加抗精神病劑惡性症候（NMS）出現的危險性。

由於其抗甲型腎上腺素的特質，Clozapine 可能會降低血壓－增加正腎上腺素或其他主要甲型腎上腺素物質的效果，並逆轉腎上腺素增高血壓的效果。

痙攣發作的可能性相當低，但有一些系列個案報告，包括在非癲癇的患者出現痙攣發作。

也有罕見的個案報告顯示與 Valproic acid 併用時出現譫妄。這些效果可能來自於藥效學的交互作用，這些機轉尚未被確認。

藥物動力學相關交互作用

Clozapine 是許多 CYP450 同功酵素的受質，特別是 1A2 與 3A4。由作用在個別的同功酵素所造成的代謝交互作用危險性，因此會被降至最低。儘管如此，當病患同時接受其他藥物治療，不論是這些酵素的抑制劑或誘導劑，仍須加以注意。

至今尚未觀察到與 P450 2D6 結合的三環抗鬱劑、苯硫醯胺或 Ic 型抗心律不整藥物，有臨床上的相關交互作用。

與已知會誘導 Cytochrome P450 酵素的藥物併用，可能會降低血漿中 Clozapine 的含量。

- 已知會誘導 3A4 作用，且有報告指出會與 Clozapine 有交互作用的藥物，例如 Carbamazepine、Phenytoin 和 Rifampicin。
- 已知之 1A2 的誘導物，例如 Omeprazole 和 Nicotine。在突然中止尼古丁濫用的個案，血漿中 Clozapine 的濃度會增加而導致副作用的增加。
- 與已知具有抑制 Cytochrome P450 同功酵素作用的藥物併用，可能增加血漿中 Clozapine 的濃度。
- 已知具有抑制 Clozapine 代謝中主要酵素活性的藥物，以及有報告指出具有交互作用的，例如包括 Cimetidine，紅黴素（3A4）和 Fluvoxamine（1A2）。
- 有效的 CYP3A 抑制劑，例如 Azole Antimycotics，蛋白 抑制劑，可能也會潛在地增加 Clozapine 血漿濃度；然而迄今仍沒有報告指出有交互作用。
- Clozapine 的血漿濃度會因為咖啡因（1A2）的攝取而增加，而在五天不攝取咖啡因之後，會大約降低 50%。
- 同時使用選擇性血清升壓素抑制劑（SSRIs）如 Paroxetine（1A2）、Sertraline、Fluoxetine 和 Citalopram 的患者，也曾報告過 Clozapine 的血清濃度增加的例子。

【懷孕與授乳】（依文獻記載）

懷孕

對動物的生殖實驗中，沒有證據顯示 Clozapine 對生殖力或胎兒有害。然而，Clozapine 對懷孕婦女使用的安全性尚未建立。因此，只有在預期益處遠遠超過潛在危險時，才可將 Clozapine 使用於懷孕婦女身上。

FDA Pregnancy Category(懷孕用藥級數) : B。

授乳

動物實驗顯示，Clozapine 會分泌至乳汁中，因此接受 Clozapine 治療的母親不應該授乳。

有懷孕可能性的婦女

有些接受 Clozapine 以外的其他抗精神病藥劑治療的婦女病人，可能會造成無月經。從其它抗精神病藥劑轉換到 Clozapine，可能就可以使月經恢復正常。因此，有懷孕可能性的婦女必須採取適當的避孕措施。

【對於開車和操作機器的影響】（依文獻記載）

由於 Clozapine 會產生鎮靜和降低癲癇發作閾值的作用，因此患者應避免進行一些活動，例如開車、操作機器，尤其是在治療一開始的幾個星期中。

【副作用】（依文獻記載）

根據其藥理特性，除了顆粒性白血球減少症(Agranulocytosis)以外，Clozapine 的大部分副作用都是可預期的(見"特別警告與使用注意事項")。

表三、因治療而造成的急性副作用發生頻率，從自發性與臨床試驗的報告估計而來。

依下面的原則將副作用的發生頻率依序排列：很常見(≥ 1/10)，常見(≥ 1/100，< 1/10)，不常見(≥ 1/1,000，< 1/100)，罕見(≥ 1/10,000，< 1/1,000)，很罕見(< 1/10,000)。包括個別的報告在內。

血液與淋巴系統異常	
常見	白血球減少/WBC 減少/嗜中性白血球過多，嗜伊紅性白血球過多，白血球過多症
不常見	顆粒性白血球缺乏
罕見	貧血
很罕見	血小板減少，血小板增生
代謝與營養異常	
常見	體重增加
罕見	葡萄糖耐受性功能缺損，糖尿病病情惡化
很罕見	酮酸中毒症，高滲透性昏迷，嚴重高血糖，高膽固醇，高三酸甘油脂
精神疾病	
罕見	坐立不安，激動
神經系統疾病	
很常見	昏昏欲睡/鎮靜作用，暈眩
常見	視覺模糊，頭痛，顫抖，身體僵硬，靜坐困難，錐體外徑症狀，癲癇/抽搐/肌躍型抽搐
罕見	困惑， 瞻妄
很罕見	遲發性不自主運動症
心臟疾病	
很常見	心跳過快
常見	心電圖異常
罕見	循環系統虛脫，心律不整，心肌炎，心包膜炎
很罕見	心肌病變
血管系統異常	
常見	高血壓，姿勢性低血壓，昏厥
罕見	血栓性栓塞症
呼吸異常	
罕見	吸入食物
很罕見	呼吸壓抑/停頓
腸胃道疾病	
很常見	便秘，唾液過多
常見	噁心，嘔吐，口乾
罕見	吞嚥困難
很罕見	耳下腺腫大，腸道阻塞/腸阻塞症/糞便壓緊
肝膽疾病	
常見	肝臟酵素升高
罕見	肝炎，膽汁滯留性黃疸，胰臟炎
很罕見	猛暴性肝組織壞死
皮膚與皮下組織疾病	
很罕見	皮膚反應
生殖系統疾病	
很罕見	陰莖持續勃起症
一般疾病	
常見	疲勞，良性體溫過高，排汗障礙/體溫控制
不常見	抗精神病藥劑惡性症候群
很罕見	不明原因猝死
研究報告	
罕見	CPK 值增加

【過量】（依文獻記載）

當發生急性故意或意外的 Clozapine 使用過量時，相關結果的資訊是可取得的，迄今死亡率約為 12%。大部分的死亡與心衰竭或吸入性肺炎有關，發生在劑量超過 2,000 毫克時。曾有報告顯示，患者在使用超過 10,000 毫克後仍復原。然而在某些大部分之前未使用 Clozapine 的成人個案中，使用低到 400 毫克的劑量，即會導致致命性的昏迷，且有一個個案死亡。兒童服用 50 到 200 毫克，會導致強烈的鎮靜作用或非致命性的昏迷。

症狀與徵候

困倦、嗜睡、無反射、昏迷、混亂、幻覺、躁動、瞻妄、錐體外徑症狀、過度反射、抽搐、唾液分泌過多、瞳孔放大、視線模糊、不耐熱；低血壓、虛脫、心搏過速、心律不整、吸入性肺炎、呼吸困難、呼吸抑制或衰竭。

治療

在服下 Clozapine 的六小時內洗胃和 / 或給與活性炭（腹膜透析與血液透析未必有效）。在持續監測心肺功能以及電解質與酸鹼平衡下，進行症狀治療。由於有“反轉性腎上腺素”效果產生的可能性，應避免使用腎上腺素來治療低血壓。

因為有延遲反應出現的可能性，因此密切的醫療監測需至少持續五天。

【藥理學特性】（依文獻記載）

藥效學特性

藥劑療效類別：抗精神病藥物（ATC Code NO5A H02）
Clozapine 與傳統的抗精神病藥物不同。

在藥理學實驗中，這個化合物不會引起強直性昏厥，或抑制 Apomorphin 的或安非他命誘導的常同行為。它只有微弱的多巴胺受體 D₁、D₂、D₃ 及 D₅ 的阻斷效果，但對多巴胺受體 D₄ 及抗甲型腎上腺素、抗膽鹼、抗組織胺和激醒反應抑制等作用，皆顯

示有強大之親和力或效果。它同時也有抗血清升壓素的特質。

臨床上 Clozapine 可產生快速且顯著的鎮靜作用，且對其他藥物有抗性的思覺失調症患者，也有抗精神病的治療效果。在這樣的情況下，Clozapine 經很多短期與長期的臨床試驗證實，在緩解思覺失調症正性和負性症狀上均有效。在一個以 319 個對藥物治療具有抗性的思覺失調症患者雙盲的臨床試驗裡面，臨床上觀察到 Clozapine 治療組有 30%的患者，在前六週的治療中會獲得改善。在兩個開放性的臨床試驗中，治療病人 12 個月之後發現，有 37%的患者在前六週的治療中獲得臨床症狀的改善。十二個月之後，更有另外的 39~44%患者獲得改善。改善的定義為：根據簡易精神病學評量分數(Brief Psychiatric Rating Scale Score)，相較於基準線獲得至少 20%的降低幅度。此外，也發現對於某些方面的認知功能受損也能改善。

流行病學研究顯示，相較於沒有接受 Clozapine 治療的思覺失調症或情感性分裂症患者，使用 Clozapine 的患者其自殺企圖降低了大約七倍，而自殺致死率則降低四到六倍。在一個以 980 個病人為對象的多中心隨機臨床試驗中，與 Olanzapine 相較之下，在二年内 Clozapine 減少自殺行為的風險 26%(測量方式為自殺傾向及住院避免自殺者)。即使接受 Olanzapine 治療的病人併用較多的抗抑鬱藥物及抗焦慮劑，Clozapine 仍然能達到其相當的療效。

Clozapine 是幾乎不會產生錐體外徑的反應，例如急性肌張力不足與遲發性不自主運動。另外，類帕金森氏症副作用和靜坐困難也是很少發生的。相較於傳統抗精神病藥物，Clozapine 只產生輕微或甚至沒有催乳激素上升的反應，因此可以避免如男性女乳症、閉經、泌乳與陽萎的副作用產生。

因 Clozapine 治療而造成的潛在嚴重副作用是顆粒性白血球減少和顆粒性白血球缺乏症，其發生率分別是 3%和 0.7%(見"特別警告與使用注意事項")。

藥動學特性

經口投與 Clozapine 的吸收率是 90%到 95%，其速率與吸收度不會受食物影響。

Clozapine 容易遭受中度的首渡代謝（First-pass metabolism），造成絕對生體可用率為 50%到 60%。在穩定的狀態中每天兩次給藥，血中最高濃度會在平均 2.1 小時出現（範圍：0.4 到 4.2 小時），其分佈體積為每公斤 1.6 升。Clozapine 與血清蛋白的結合率約 95%。其排出方式為雙相，平均半衰期為 12 小時（範圍：6 到 26 小時）。在單次給與 75 毫克的劑量後，平均半衰期為 7.9 小時。當每日劑量穩定給與至少七天後，其半衰期會增加至 14.2 個小時。每天兩次給與由 37.5 毫克到 75 毫克以及 150 毫克的劑量，結果顯示在穩定的狀態下，血清濃度 / 時間曲線下方的區域（AUC）依劑量比例呈線性增加，且最高與最低的血清濃度也增加。

Clozapine 在排出前幾乎是完全代謝。主要的代謝物中只有去甲基代謝物是具活性的。其藥理作用類似於 Clozapine，但是較弱且時間較短。在尿液與糞便中，只有存在微量未改變的藥物。代謝物大約 50% 經尿液排除，而 30% 經糞便排除。

【臨床前安全性數據】（依文獻記載）

根據傳統的安全性藥理學、重複給藥毒性、基因毒性、以及致癌可能性等研究，這些臨床前的數據顯示，對人體並沒有特別的危險性(有關生殖毒性請參看"懷孕與授乳時的使用")。

急性毒性

由小鼠、大鼠與天竺鼠的急性毒性研究得知，口服時的 LD₅₀ 值為每公斤體重 190 到 681 毫克(190~681mg/kg)。狗的口服 LD₅₀ 則為每公斤體重 145 毫克(145mg/kg)；藥物過量的跡象包括肌肉顫抖、攻擊行為與嘔吐。

致突變性

在檢視基因突變、染色體異常、與致使 DNA 損壞的一些活體外致突變性試驗發現，Clozapine 與其代謝產物完全不具基因毒性(Genotoxic)。在活體的研究也沒有發現會造成染色體的斷裂(Clastogenic activity)(小鼠骨髓微核測試[Micronucleus test])。

致癌性

在 Sprague-Dawley(CD)大鼠的飼料中加入其最大容忍劑量，每天 35mg/kg，24 個月之後發現，Clozapine 並不具致癌性。同樣地，在兩個為期 78 週的 Charles River(CD)小鼠餵食研究中，也沒有出現任何致腫瘤作用的證據。在第一個研究中，餵給雄鼠與雌鼠的最高口服劑量分別為 64mg/kg 與 75mg/kg。在第二個研究中，雄鼠與雌鼠的最高口服劑量都達每天 61mg/kg。

生殖毒性

Clozapine 並不會造成大鼠或兔子胚胎毒性或畸形的形成。在公鼠交配前餵食 70 天，對其生殖能力並無影響。

在母鼠方面，交配前口服 Clozapine 對生殖力及生產前後幼鼠的發展並無任何不良的影響。於懷孕後期及哺乳期有被餵食的母鼠，若服用劑量高於每公斤體重 40 毫克，其幼鼠的存活率會降低且有過動現象。然而，這些影響將不會發生於哺乳期之後。

不相容性

因為缺乏不相容性的研究，本藥劑產品不得與其它藥劑產品混合。

【貯存】

貯存於 25℃以下處所，緊密容器。

須置於小孩接觸不到之處。

使用/處置指示：任何殘留產品或廢棄物質都必須依規定處理。

【包裝】

“信東”來特平錠 25 毫克 衛署藥製字第 048058 號 1~1,000 錠 塑膠瓶裝、鋁箔盒裝
“信東”來特平錠 100 毫克 衛署藥製字第 045414 號 2~1,000 錠 塑膠瓶裝、鋁箔盒裝



信東生技股份有限公司

桃園市桃園區介壽路 22 號