

50 mm

可致律錠

100 毫克 衛署藥輸字第 018542 號

CLOZARIL® Tablets 100 mg

抗精神病劑製劑

本藥須由醫師處方使用

Clozaril®會造成顆粒性白血球缺乏症,其使用應限於下列的病人：

- 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病人。具有復發性自殺傾向的思覺失調症或情感性分裂症病人 (見“適應症”)。
- 初始之白血球檢查結果正常(白血球數(WBC)≥ 3500/mm³ (≥3.5×10⁴/L), 和絕對嗜中性細胞球數(ANC)≥2000/mm³ (≥2.0×10⁴/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週檢查一次。治療全程以及結束 Clozaril 治療之後的四個星期都要持續進行追蹤監控 (見“警語與注意事項”)。

開立處方之醫師應遵守必需之安全規定。於每次門診應提醒有使用 Clozaril 病人,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 (見“警語與注意事項”)。

組成

100 毫克錠劑;每錠含有 100 毫克clozapine。

劑型

錠劑,此錠劑能平均分成兩半。

主成分

Clozapine

賦形劑

Clozaril 錠劑: 羧硬脂酸鹽;無水膠態二氧化矽;聚維酮;滑石;玉米澱粉;單水合乳糖。

適應症

其他藥物治療失效的思覺失調症病人。

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>

帕金森氏症期間的精神疾病

Clozaril 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。

對治療具有抗性之思覺失調症病人

Clozaril 適用於對治療具有抗性之思覺失調症病人,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病人。

無反應定義為,儘管已給予兩種具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的臨床改善。無法忍受則定義為,因為嚴重且無法治療的神經性副作用(體外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

Clozaril 可以降低思覺失調症或情感性分裂症病人的復發性自殺行為。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。自殺行為指的是病人讓自己處於死亡的高危險境地。

用法用量

用藥資訊

劑量應隨個人而加以調整。對每個病人都應自最低有效劑量開始使用。為儘可能減少低血壓、癱瘓和鎮靜作用的風險,應謹慎調整劑量,並分次給藥。

Clozaril 起始治療的適用對象必須嚴格限定於 WBC≥3500/mm³ (3.5×10⁴/L)及 ANC≥2000/mm³ (2.0×10⁴/L),而且數值在標準正常範圍之內的病人。

劑量的調整應視病人是否在同時使用會與 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“交互作用”)而定。

給藥方法

口服給予

由先前之抗精神病類藥物療法轉換至 Clozaril

通常建議Clozaril 不應與其它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病人要開始進行 Clozaril 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Clozaril 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。

對治療具有抗性之思覺失調症病人

開始治療

第一天給予一次或兩次 12.5 毫克 (1/2 顆 25 毫克之錠劑),接著第二天給予一次或兩顆 25 毫克錠劑,如果耐受性良好,則每日劑量可緩慢逐漸增加,可將所給予的錠劑由 25 毫克增加為 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。

治療劑量範圍

對於大多數的病人,每日分次給予 300 到 450 毫克將可預期達到抗精神病的效果。有些病人可能以較低劑量治療即可,有些則可能需要到每日 600 毫克。每日總劑量不可以平均分配給予,大部分的量分配於睡前服用。

最大劑量

為達到最佳治療效果,一些病人可能需要較大劑量。對於這類病人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,很多病人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Clozaril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),應謹慎地觀察病人是否有精神病症狀,以及與鴉片類藥物反彈相關的症狀 (見“警語與注意事項”)。

再次開始治療

對於與最後一次給與Clozaril間距超過兩天的病人,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“警語與注意事項”),但之後仍成功地將劑量調整至治療劑量的病人,於重新調整劑量時,需要極度地小心謹慎。

降低思覺失調症或情感性分裂症病人發生自殺行為的風險

前面“用法用量”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病人,使用Clozaril之用量與用法),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病人的時候,也都要遵循。

建議Clozaril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,建議重新評估病人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 Clozaril 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

開始治療

起始的劑量不能超過 12.5 毫克/日(25 毫克錠劑半顆),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。

治療劑量範圍

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。

最大劑量

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。

維持劑量

當精神疾病症狀完全解除至少 2 個星期後,可以依據病人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,Clozaril 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)。

治療結束

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“警語與注意事項”中所描述的嗜中性白血球減少或粒性白血球缺乏,則應立即中斷治療。在這種情況下,小心地監控病人的精神疾病是必要的,因為他們的症狀可能會很快地復發。

特殊族群

心血管疾病

對於患有心血管疾病病人者 (註:嚴重心血管疾病為禁忌症),其初始劑量應在第一天時給予一次 12.5 毫克,且劑量應該緩慢的小量地增加。

腎功能損害

對於有輕度至中度腎功能損害病人,其初始劑量應在第一天時給予一次 12.5 毫克,且劑量應該緩慢的小量地增加。

肝功能損害

對於有肝功能損害的病人使用Clozaril 時應特別小心,並應定期安排肝功能的監測檢查(見“警語與注意事項”)。

兒童

目前尚未進行兒童病人方面的試驗。Clozaril 對於兒童及青少年的安全性與藥效尚未被確定。

60 歲以上病人

建議 60 歲以上病人以特別低的劑量開始治療 (第一天給予一次 12.5 毫克),並限制之後劑量的增加最多只能到每日25 毫克。

禁忌症

- 已知對 clozapine 或 Clozaril 的其他成分過敏者
- 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
- 未控制之癩病
- 酗酒者以及其他毒癮精神藥、藥物中毒、昏迷等狀況
- 任何原因造成之循環性血脫和/或中樞神經抑制
- 嚴重的腎臟、或心臟疾患 (例如:心臟衰竭)
- 伴隨噁心、嘔食、黃疸之活動性肝疾病;流行性肝疾病,肝炎燭
- 痲痺性腸阻塞

警語與注意事項

特別預防措施

顆粒性白血球缺乏症

由於 Clozaril 與絕對嗜中性白血球 (ANC)監測

在開始 Clozaril 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(WBC ≥ 3500/mm³ (≥ 3.5 × 10⁴/L))與絕對嗜中性白血球計數正常(ANC ≥ 2000/mm³ (≥2.0 × 10⁴/L))的病人才能使用此藥。在開始 Clozaril 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 Clozaril 治療之後的四週內再做一次。

開立處方之醫師應遵守必需之安全規定。於每次門診應提醒病人,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。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時

如果在以 Clozaril 治療的前十八個星期中,白血球計數降到 3500/mm³ 到 3000/mm³ 之間,和/或絕對嗜中性白血球計數降到 2000/mm³ 到 1500/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 3000/mm³ 到 2500/mm³ 之間,和/或絕對嗜嗜中性白血球計數降到 1500/mm³ 到 1000/mm³ 之間,就必須接受每星期至少兩次的血液學評估。

此外,在 Clozaril 的治療期間,與基準值相比,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 3000/mm³,或是在三個星期中累積下降的量大於等於3000/mm³。

在前十八個星期中,如果白血球計數低於 3000/mm³ 或絕對嗜中性白血球計數低於 1500/mm³ 時,以及在十八個星期後如果白血球計數低於 2500/mm³ 或絕對嗜嗜中性白血球計數低於 1000/mm³ 時,就必須立刻強制停止 Clozaril 的治療。如果病人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 Clozaril 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 Clozaril 已經停止使用,而白血球仍進一步降到 2000/mm³ 以下,和/或 ANC 降到 1000/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理。如果可能的話,病人應轉介到特殊的血液治療單位,以進行保護性的隔離,並給予 GM-CSF

(granulocyte-macrophage colony stimulating factor) 或 G-CSF (granulocyte colony stimulating factor),建議嗜嗜中性顆粒白血球恢復到 1000/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 Clozaril 的病人,不可以再度接受 Clozaril 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。然而在那一次血球計數時,即應停止給予 Clozaril。

表一 Clozaril 前 18 週治療期間的血液檢查

血球細胞數		必須採取的動作
WBC/mm ³ (/L)	ANC/mm ³ (/L)	
≥3500 (≥3.5×10 ⁴)	≥2000 (≥2.0×10 ⁴)	繼續 Clozaril 的治療
3000-3500 (3.0×10 ⁴ -3.5×10 ⁴)	1500-2000 (1.5×10 ⁴ -2.0×10 ⁴)	繼續 Clozaril 的治療,每週抽血檢查兩次,直到血球數穩定或增加為止。
<3000 (<3.0×10 ⁴)	<1500 (<1.5×10 ⁴)	立即停止 Clozaril 的治療,每天抽血檢查,直到血液檢查異常情況解決為止,更要控是否發生感染,不要再使用該藥。

表二 Clozaril 治療 18 週之後的血液檢查

血球細胞數		必須採取的動作
WBC/mm ³ (/L)	ANC/mm ³ (/L)	
≥3000 (≥3.0×10 ⁴)	≥1500 (≥1.5×10 ⁴)	繼續 Clozaril 的治療
2500-3000 (2.5×10 ⁴ -3.0×10 ⁴)	1000-1500 (1.0×10 ⁴ -1.5×10 ⁴)	繼續 Clozaril 的治療,每週抽血檢查兩次,直到血球數穩定或增加為止。
<2500 (<2.5×10 ⁴)	<1000 (<1.0×10 ⁴)	立即停止 Clozaril 的治療,每天抽血檢查,直到血液檢查異常情況解決為止,更要控是否發生感染,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 Clozaril 的治療的病人,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嗜中性白血球計數檢驗。如果沒有血液學異常情形發生,定期監測不超過四個星期者可以再度開始。如果Clozaril 的治療中斷超過四個星期,在下次治療的十八週內即必須每週加以監測 (見“用法用量”)。

其他注意事項

嗜伊紅性白血球增多症

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 3000/mm³ 時建議停用 Clozaril,並且只有在嗜伊紅性白血球數降到低於 1000/mm³ 時,才可再度開始療程。

血小板減少症

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 Clozaril 的治療。

心血管疾病

對於患有心血管疾病病人者 (註:嚴重心血管疾病為禁忌症),其初始劑量應在第一天時給予一次 12.5 毫克,且劑量應該緩慢的小量地增加(見“用法用量”)。

直立性低血壓

伴隨或不伴隨昏厥情況發生之直立性低血壓,可能會在 Clozaril 的治療期間發生。很少(約每三千個接受 Clozaril 的治療的病人會有一位)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始期,與快速升高劑量有關。在極少的情況下甚至發生在第一個劑量給予之後。因此,接受 Clozaril 治療病人需要密切的醫療監測。

心肌炎與心絞

很少數病人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 Clozaril。上市後通報報告可能致死的的心肌炎案例。治療晚期,相同的徵兆及症狀可能非常罕見,但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,除非能清楚地顯示對病人的效益勝過其它的風險,否則應立刻停藥。

在進行 Clozaril 治療時,被診斷患有心肌病變的病人,可能會發生二尖瓣閉鎖不全。在 Clozaril 治療相關的心肌病變案例中,曾發生二尖瓣閉鎖不全,二尖瓣閉鎖不全在二維心臟超音波(2DEcho)可見輕度或中度二尖瓣返流 (見“藥物不良反應”)。

在治療的第一個星期中,必須監控帕金森氏病人的站立和仰臥血壓。心肌梗塞

上市後通報曾有可能致死的心肌梗塞案例。由於這些案例大多有既存的嚴重心臟疾病和其他可能的病因,故難以評估因果關係。

QT 間隔延長

如同其他的抗精神病藥品,對於已知有心血管疾病或 QT 延長家族病史的病人應特別謹慎。如同其他的抗精神病藥品,當 Clozaril 與已知會延長 QT 間隔的藥物併用時應特別謹慎。

低血壓不良事件

在某些接受非典型抗精神病藥品的失智症族群中,曾觀察到腦血管不良事件的風險增加。風險增加的機轉目前仍不明。無法在其他抗精神病藥品或其他病人族群中排除腦血管不良事件風險增加的可能。Clozaril 在具有中風風險因子的病人中應謹慎使用。

血柱性栓塞症的風險

Clozaril 可能造成鎮靜作用以及體重增加,因而增加血柱性栓塞症的危險性。無法活動的病人應避免使用。

新陳代謝改變

包括 Clozaril 在內的多許多非典型抗精神病藥品會造成新陳代謝變化,可能增加心血管和腦血管疾病的風險。這些代謝上的變化可能包含高血糖、血脂異常和體重增加。雖然非典型抗精神病藥品可能會產生某些代謝上的變化,但每種類型的藥物都有其特殊的風險概況。

高血糖

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昏迷群(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人,應密切留意高血糖症狀(如:多食、口渴、多尿或無力),若出現高血糖症狀時,應立刻測量血糖值 (見“醫療狀況”)。如果體重中性白血球減少或減少有關,應對發病的病人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。如有高血糖的情況,就必須考慮是否有發生抗精神病藥物性昏迷(NMS)類。若確診為 NMS,應立即停用 Clozaril 並安排適當的醫療措施。

血脂異常

病人接受包括 Clozaril 在內的非典型抗精神病藥品治療後,曾在脂質出現不良變化。建議對使用 Clozapine 的病人進行臨床監測,包括基準值評估和定期的脂質追蹤評估。

體重增加

使用非典型抗精神病藥品 (包括 Clozaril) 可能造成體重增加,建議臨床監測體重。

癱瘓

Clozaril 可能使癱瘓風險降低。對於曾有癱瘓病史的病人,其初始劑量應在第一天時給予一次 12.5 毫克,且劑量應該緩慢的小量地增加 (見“用法用量”)。

抗膽鹼作用

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,Clozaril會伴隨產生不同程度之腸蠕動功能受損,從便秘到腸阻塞、糞便堅壓以及麻痹性腸阻塞、巨結腸症(megacolon)、腸胃脹氣(intestinal infarction/ischaemia)(見“藥物不良反應”)。在極少數之情況下這些狀況可能導致死亡,特別需要留意正在併用已知會導致便秘的藥物之病人(尤其是那些抗膽鹼類藥物,像是某些抗精神病藥物,抗憂鬱藥物和抗帕金森治療等),具有結腸病病史或某些腹部手術後的腸黏黏,因為這些可能會加劇此種情況。對於便秘之認知並積極治療是很重要的。

發燒

接受 Clozaril 的治療中病人,可能會經歷短暫的體溫上升超過攝氏 38 °C。尤其是治療的前三個星期最為發生之高峯期。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。應對發病的病人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性昏迷(NMS)類。若確診為 NMS,應立即停用 Clozaril 並安排適當的醫療措施。

抗精神病藥物惡性症候 (Neuroleptic Malignant Syndrome; NMS) 抗精神病類藥物包含 Clozaril,可能會引起與抗精神病藥物惡性症候 (Neuroleptic Malignant Syndrome; NMS)相關的潛在致命性症候。NMS 的臨床表現包括高熱、肌肉僵硬、精神狀態改變和自主神經不穩定(不規則脈搏或血壓、心跳過速、出汗、心律不整)。相關檢查結果可以包括肌酸磷酸激酶(CPK)升高、肌紅蛋白尿、橫紋肌溶解症和急性腎功能衰竭。

診斷評估病人的惡性症候是複雜的。重要考量,可能存在其他嚴重的醫療狀況(例如,嚴重嗜中性白血球減少症、感染、中毒、原發性中樞神經系統病變、中央抗膽鹼能藥物、體外症狀和藥物類)。

NMS 的處理應包括 (1) 立即停止抗精神病藥物和其他非必要的藥物併用治療、(2)強化對症治療和醫學監測、(3)治療合併發生的醫學症狀。尚無對於 NMS 特定藥物治療的一般協定。

如果病人在 NMS 症狀恢復後,需要抗精神病藥物治療,應該仔細考慮重新開始藥物治療。NMS 可能再次發生。如果重新開始使用抗精神病藥物治療,應密切監測病人狀態。

NMS 曾經發生在 Clozaril 單一藥物治療時,與在合併使用 CNS 活性藥物治療時,包括锂鹽。

跌倒

Clozaril 可能引起癱瘓、嗜睡、姿勢性低血壓、運動和感覺失調,而導致跌倒,病人可能因此骨折或造成其他損傷。對於可能會有創這些效應的疾病、狀況或藥物,病人應考慮跌倒的風險評估後,再開始使用抗精神病藥物治療,以及回復抗精神病藥物的長期治療。

特殊族群

肝臟損害

先前患有穩定的肝疾病病人者可以接受 Clozaril 的治療,但是需要定期的肝功能檢驗。在 Clozaril 的治療期間,對於出現可能導致肝功能障礙症狀如噁心、嘔吐和/或厭食時,必須立刻進行功能測試。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 Clozaril 的臨床。只有在肝功能檢驗均回歸正常值時,才可再次開始使用(見“用法用量”,再次開始治療)。在這些情況下,再度開始 Clozaril 治療之後,必須要密切監測肝功能。

腎功能損害

對於輕度至中度腎功能損害病人,建議其初始劑量為一天 12.5 毫克 (25 毫克錠劑半顆) (見“用法用量”)。

60 歲以上病人

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

Clozaril 的臨床研究 60 歲以上病人數不足,因此無法確定他們的反應是否與年輕人具有。

Clozaril 的治療可能伴隨姿勢性低血壓,以及服用 Clozaril 的病人,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,60 歲以上病人,特別是那些心血管功能有異者,可能更容易發生這些反應。

60 歲以上病人也可能特別容易出現 Clozaril 的抗膽鹼效果,例如尿液滯留和便秘。

60 歲以上失智症病人

依據隨機分派,有對照的臨床試驗(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 60 歲以上失智症病人(dementia-related psychosis)的死亡率與安慰劑組比較,其死亡率之相對危險性較高。

在60歲以上之失智相關精神疾病病人者,未有 Clozapine 相關療效及安全性之研究。觀察性研究顯示在60歲以上伴有失智相關精神疾病之病人使用抗精神病藥物治療為一年增加死亡風險之危險因子。在已發表的文獻中,增加死亡之危險因子傾向與病人族群相關,但非全數皆包括使用抗精神病藥物(如 鎮靜藥物) 存心臟疾病(如 心律不整)或肺部疾病(如 肺炎或吸入性肺炎)。在60歲以上伴隨失智症病人,應謹慎使用 Clozaril。

反彈/停藥反應

若因突發狀況而必須停用 Clozaril (如因白血球減少),應審慎觀察病人的精神疾病症狀是否復發,以及與鴉片類藥物反彈相關的症狀,例如多汗、頭痛、噁心、嘔吐和瀉瀉。

對於開車和操作機器之影響

表三 因治療而造成的不良反應發生頻率，從自發性與臨床試驗的報告估計而來

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	糖尿病病情惡化，葡萄糖耐受性功能缺損，新發生之糖尿病
很罕見	高滲透性昏迷，酮酸中毒症，嚴重高血糖，高膽固醇，高三酸甘油酯
精神疾病	
常見	發音困難
不常見	口吃
罕見	激動，坐立不安
神經系統疾病	
很常見	昏昏欲睡/鎮靜作用，量眩
常見	癱瘓/抽搐/肌羣抽搐，錐體外徑症狀，靜生困難，顫抖，身體僵硬，頭痛
不常見	抗精神病藥劑副作用性疲勞
罕見	困惑，癱安
很罕見	遲發性不自主運動症，強迫症
眼部疾病	
常見	視覺模糊
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，心肌梗死，心包膜炎
血管異常	
很罕見	心肌梗變
常見	昏厥，姿勢性低血壓，高血壓
罕見	血栓性栓塞症
呼吸異常	
罕見	吸入食物，可能致命的肺炎和下呼吸道感染
很罕見	呼吸壓胸/停頓
腸胃道疾病	
很常見	便秘，噁液過多
常見	噁心，嘔吐，口乾
罕見	吞嚥困難
很罕見	腸道阻塞/腸阻塞症/糞便壓塞，腮腺腫大
肝膽疾病	
常見	肝臟酵素升高
罕見	膽囊炎，肝炎，膽汁滯留性黃膽
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
腎臟與泌尿系統疾病	
常見	尿液滯留，尿失禁
很罕見	間質性腎炎
生殖系統疾病	
很罕見	陰莖持續勃起症
一般疾病	
常見	良性體溫過高，排汗障礙/體溫控制，疲勞
很罕見	不明原因猝死
研究報告	
罕見	CPK值增加

曾觀察到很罕見的可能與 Torsades De Pointes 相關之心室性心悸過速、心跳停止和 QT 延長事件，但與藥物使用間並無確切的因果關係。

自發性通報及文獻個案中的藥物不良反應 (發生頻率未知)

以下藥物不良反應係來自 Clozaril 上市後經驗 (依據自發性通報病例與文獻個案)。由於這些自願性通報不良反應的族群大小未定，進而無法確實估計發生頻率，因此頻類為頻率未知。各項藥物不良反應係依 MedDRA 系統器官分類逐項列出。於每個系統器官類別的不良反應，依嚴重度遞減來列出。

表四 自發性通報及文獻個案中的藥物不良反應 (發生頻率未知)

感染及寄生蟲感染
敗血症
免疫系統疾病
藥物疹合併嗜伊紅血症及全身性症狀(DRESS)、血管性水腫，白血球破壞性血管炎 (Leukocytoclastic vasculitis)
內分泌異常
假性嗜絡細胞瘤
代謝和營養方面的問題
肥胖
神經系統疾病
膈鹼症候群，膈電圖異常，側弓反張(pleurothotonus)，不寧腿症候群(Restless legs syndrome)
心臟疾病
心肌梗塞 [*] ，心炎 [*] ，胸痛/心絞痛，心悸，心房纖維顫動，與Clozapine相關心肌病變有關的二尖瓣閉鎖不全
血管異常
低血壓
呼吸、胸部及縱膈異常
胸腔積液、睡眠呼吸中止症、鼻塞
腸胃道疾病
巨結腸症、腸梗塞/缺血 [*] 、腸壞死 [*] 、腸潰瘍、腸穿孔 [*] 、腹瀉、腹部不適/心灼熱/消化不良、結腸炎
肝膽疾病
脂肪肝、肝壞死、肝毒性、肝纖維化、肝硬化、肝臟疾病(包括可能危及生命的肝臟問題)，例如肝臟損傷(肝細胞性、膽汁滯留性或混合性)和可能致命或需要肝臟移植的肝衰竭
皮膚與皮下組織疾病
色素沉着症
肌骨痛與結締組織疾病
橫紋肌溶解症、肌肉無力、肌肉痙攣、肌肉疼痛、全身性紅斑性狼瘡
腎臟與泌尿系統疾病
腎衰竭、夜尿症
生殖系統和乳房發生異常
逆行性射精
一般障礙及給藥部位的狀況
多發性肌炎
損傷、毒性和併發症
跌倒可能由Clozaril引起的癱瘓、癱瘓、姿態性低血壓、運動和感覺失調

^{*}這些不良反應有時是致命的

交互作用

藥物效力學相關之交互作用

預期有藥效學交互作用，故不建議併用

已知具有相當潛在性骨髓抑制效果的藥物，不可與 Clozaril 併用(見"警語與注意事項")。

如同其他的抗精神病藥品，當 Clozaril 與已知會延長 QT 間隔或造成電解質失衡的藥物併用時應特別謹慎。

因觀察到藥效學交互作用，使用時應列入考量

當有使用(或最近曾使用)benzodiazepines 或任何其他抗精神病藥物的病人，開始接受 Clozaril 的治療時建議應加以特別注意，因為這些病人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。

與經緯或其他中樞神經興奮劑併用時，可能會增加抗精神病藥物惡性症候(NMS)出現的危險性。

痙攣發作的可能性相當低，但有一些系列個案報告，包括在非癲癇的病人出現痙攣發作。也有早見的個案報告顯示與 valproic acid 併用時出現痙攣。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。

預期有藥效學交互作用，使用時應列入考量

Clozaril 可能增強酒精、單胺氧化酶(MAO) 抑制劑以及中樞神經抑制劑，如麻醉藥 (narcotics)、抗組織胺以及benzodiazepines 對中樞的作用。

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物質併用時，必須特別注意。

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。

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。由於存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，當病人同時接受其他物質治療，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 結合的三環抗抑郁劑、苯硫酰胺、或 lc 型抗心律不整藥物，有臨床上的相關交互作用。

因觀察到藥動學交互作用，使用時應列入考量

與已知會誘導 cytochrome P450 酵素的物質併用，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 有交互作用的物質，例如 carbamazepine、phenytoin 和 rifampicin。

與已知具有抑制 cytochrome P450 同功酵素作用的物質併用，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物質，以及有報告指出具有交互作用的，例如包括 cimetidine、紅黴素 (3A4)、flvoxamine (1A2)、perazine (1A2)、ciprofloxacin (1A2)和口服避孕藥(1A2, 3A4, 2C19)。

· 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回收抑制劑 (SSRIs)，如 paroxetine (1A2)，sertraline, fluoxetine 和 citalopram 的病人，也曾報告過 clozapine 的血清濃度增加的例子。

預期有藥動學交互作用，使用時應列入考量

與已知會誘導 cytochrome P450 酵素的物質併用，可能會降低血漿中 clozapine 的含量。

· 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 同功酵素的物質併用，可能增加血漿中 clozapine 的濃度。

· 有效的 CYP3A 抑制劑，例如 azole antimycotics，蛋白質抑制劑，可能也會潛在地增加 Clozapine 血漿濃度；然而迄今仍未有報告指出有交互作用。

可能懷孕的婦女、懷孕、授乳及生育力

可能懷孕的婦女及避孕措施

有些接受 Clozaril 以外的其它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 Clozaril，可能就可以使月經恢復正常。因此，可能懷孕的婦女必須採取適當的避孕措施。

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，Clozaril 對懷孕婦女使用的安全性尚未建立。因此，只有在預期益處遠超過潛在危險時，才可將 Clozaril 使用於懷孕婦女身上。

非畸形影響

在懷孕第 7-9 個月時曾暴露於抗精神病藥品的新生兒，具有分娩後發生錐體外徑症狀和/或停藥症狀的風險。這些新生兒曾出現激動、張力抗、張力減退、顫抖、困倦、呼吸窘迫和體食障礙等情況。這些併發症的嚴重程度各不相同；在一個案例中和症狀可自行緩解，而在其他案例中曾有新生兒需要在加護病房中接受治療以及延長住院的情形。

僅有當藥物潛在效益超過對胎兒的潛在危險時，才應於懷孕期間使用抗精神病藥品(包括 Clozaril)。

授乳

動物實驗顯示，clozapine 會分泌至乳汁中並會對哺乳後代造成影響，因此接受 Clozaril 治療的母親不應該授乳。

過量

當發生急性故意或意外的 Clozaril 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%。大部分的患者有口服或吸入性肺炎有關，發生在劑量超過 2000 毫克時。曾有報告顯示，病人在使用的超過 10000 毫克後仍復原。然而在某些大部分之前未使用 Clozaril 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

暈倦、嗜睡、無反射、昏迷、混亂、幻覺、躁動、癱安、錐體外徑虛脫、腹瀉、抽搐、噁液分泌過多、瞳孔放大、躁動、癱安、不熱；低血壓、過度心悸過速、心律不整、吸入性肺炎、呼吸困難、呼吸抑制或衰竭。

治療

Clozaril 沒有特定的解毒劑。

在服下 Clozaril 的六小時內洗胃和/或給予活性炭 (腹瀉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」效果與有風險性，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。

臨床藥理學

藥物療效類別：抗精神病藥物 (ATC code N05A H02)

作用機轉

Clozaril 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 Apomorphine 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、抗組織胺和清醒反應抑制等作用，皆顯示有強大的親和力或效果。它也有抗血清升壓素的作用。

藥效學

臨床上 Clozaril 可產生快速且顯著的鎮靜作用，且對其它藥物有抗性的思覺失調症病人，也有抗精神病的治療效果。在這樣的情況下，

Clozaril 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良性症狀上均有效。

Clozaril 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乳房症、閉經、泌乳與陽萎的副作用產生。

因 Clozaril 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，其發生率分別別是 3% 和 0.7% (見"警語與注意事項")。

藥動學

吸收

經口服予 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%。

分布

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)，其分布體積為每公斤 1.67。Clozapine 與血清蛋白的結合率約 95%。

生物轉化/代謝

Clozapine 在排出前幾乎是由CYP1A2 及 3A4 完全代謝，某種程度上是由CYP2C19 及 2D6。主要的代謝物中只有去甲代謝物是具有活性的。其藥理作用類似於 clozapine，但是較弱且時間較短。

排除

其排出方式為雙相，平均半衰期為 12 小時 (範圍:6 到 26 小時)。在單次給予 75 公克的劑量後，平均半衰期為 7.9 小時，當每日劑量穩定給予三天後，其半衰期會增加至 14.2 個小時。

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。

線性/非線性

每天兩次給予由 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。

臨床試驗

針對治療具抗性之思覺失調症所進行之臨床試驗 (Clozapine 試驗編號 16 與 30)

第一項試驗是試驗編號 16，為一項以對治療具抗性之思覺失調症 (精神病疾病診斷與統計手冊第二版[DSM-IV]準則)住院病人 (年齡介於 18 到 65 歲，不拘性別)為對象，比較clozapine 和chlorpromazine (CPZ) 的隨機分配、雙盲、多中心、平行分組比較試驗。共有 151 名此類病人隨機分配接受 clozapine (150-900 mg) 或chlorpromazine (300-1800 mg) 28 天治療，並含最多 28 天的選擇性延遲期(75 位被分到 clozapine 組;76 位被分到chlorpromazine 組)。療效評估方式依據簡式精神症狀量表 (BPRS)、臨床整體印象評估 (CGI) 分數、住院病人護理觀察評量表 (NOSI-30) 相較於基準值的 平均值。依據整個試驗的評估指標，使用 clozapine 者比chlorpromazine 用藥者更快出現藥效，並在BPRS評分項目上有顯著改善。在第一週，clozapine 於兩個評分項目中優於CPZ，並具統計意義：動作遲滯[0.67 相較於 0.12;p<0.05]和情感受測[0.93 相較於 0.34;p<0.01]。在第二週，clozapine 組於額外兩個評分項目出現具統計意義的改善：情感退縮[1.48 相較於 0.98;p<0.01] 和不尋常思考[2.06相較於 1.45;p<0.05]。第三週，clozapine 組於BPRS 的 18 個評估項目中有 7 項表現較佳，並具統計意義。依據評估指標的結果，clozapine 在所有評估項目均出現具統計意義的改善。BPRS 評估因子和CGI 分數呈現類似的結果。第二週開始，BPRS 總分以上以clozapine組的表現較佳。具備統計顯著意義，並可在整個試驗期間維持效果。評估指標上的療效比較結果顯示，clozapine 組在下列五項因子的表現較佳，並具顯著意義：焦慮/憂鬱(0.85 相較於 0.54;p<0.05)、精神不振(1.15 相較於 0.72;p<0.001)、思考障礙(1.80 相較於 1.28;p <0.01)、疾病活化(activation)[1.34 相較於 0.89;p<0.01]和敬意/多疑(1.26 相較於 0.74;p<0.01)。根據評估指標的結果，clozapine 組在BPRS 總分[22.53 相較於 14.64;p<0.001]以及 CGI[1.95 相較於 1.33;p<0.01]的平均變化上均達到具統計意義的改善。普遍來說，除了社交能力外，clozapine 組病人在各項 NOSIE 因子的表現都比較好。根據相較於基準值的平均變化，clozapine 組於第三週(6.28 相較於 0.67;p<0.01)和第四週(6.84相較於 1.36;p<0.05) 在易怒煩方面的改善較佳，並具統計意義。從大多數的因子來看(特別是癱瘓病人結果[total patient assets])，有明確證據指出clozapine 組較早出現治療效益(但並未觀察到統計意義的差異)，此結果證實了BPRS 的數據。根據評估指標的結果，clozapine 組於下列NOSIE 因子優於 CPZ：社交意願(4.14 相較於 3.24)、個人整潔(3.19 相較於 2.26)、易怒(3.04 相較於 0.60)與明顯的精神疲勞(6.32 相較於 4.24)以及總結果 (total assets)[20.54 相較於 16.66]。

第二項試驗是試驗編號 30，為一項比較clozapine 和chlorpromazine 加上bentropine 的隨機分配、雙盲、多中心、平行分組、為期六週的比較試驗。試驗族群包含 319 位對治療具抗性之思覺失調症病人，年齡介於 18 到 60 歲之間，符合DSM- III 準則中難治型(refractory to treatment)思覺失調症的定義。符合條件的病人被隨機分配到 clozapine (最多每天使用 900 mg) 組，或是 chlorpromazine 併用 bentropine (每天chlorpromazine 最多使用 1800 mg，加上每天 6 mg bentropine) 組。療效評估依據 BPRS 評分、CGI 量表和 NOSIE-30 的結果。6 週試驗結束時，除了「誇大妄想」和「BPRS 總分」之外，clozapine 組在 BPRS 各項「正性」、「負性」與一般症狀的總分都顯著優於 chlorpromazine 組(p<0.001)。從第一週起，Clozapine 組在 CGI 量表上的變化顯著優於 chlorpromazine 組(p<0.001)。從第一或二週起，Clozapine 組在所有六個NOSIE- 30 因子和總結果優於 chlorpromazine 組(p < 0.05 至 0.001)。Clozapine 組於下列NOSIE 因子具統計意義：社交能力、社交意願、個人整潔與總結果(p<0.001)，以及易怒與動作遲緩(分別為p<0.01 和 0.05)。

評估復發性自殺傾向風險的臨床試驗 (InterSePT Trial)

自殺預防多國試驗(InterSePT)旨在評估 clozapine 對於降低復發性自殺傾向風險的效用，屬於一項前瞻性、隨機分配、開放性、多國、平行分組試驗。其針對判定可能有自殺傾向復發風險的思覺失調症或情感性分裂症(OSM-IV)病人對 clozapine 和olanzapine 進行比較，為期 24 個月。共有 956 名病人被隨機分配到clozapine (起始劑量為每天 25 mg，逐步調高到每天 200 到 900 mg) 或 olanzapine (每天 5 至 20 mg)。主要療效評估項目為距下列事件的時間：(1)顯著的自殺企圖，包括自殺致死；(2)因為有立即自殺的風險而住院(包括對已住院的病人加強在自殺方面的監控)；或經(3)經 CGI-SS- BP 量表基準值證實存在自殺嚴重度上出現「嚴重惡化」或「非常嚴重的惡化」。根據 clozapine 組和olanzapine 組在主要療效上的結果，顯示前者於整體治療效用上具統計意義(p=0.0309)。Clozapine 組在第一類事件(顯著自殺企圖或因立即自殺風險而住院[包括加強監控層級])的治療效用較佳，並具備統計意義 (p=0.0316)，危險比 (風險比) 為 0.76(95%信賴區間[CI.]：0.58, 0.98)。同樣地，clozapine 組在第二類事件(經七項CGI-SS-BP 量表得分變化為 6 或 7 分證實自殺嚴重度惡化、或根據出現第一類事件的结果證實為自殺嚴重度明顯惡化)的治療效用較佳，並具備統計意義 (p=0.0388)，危險比為 0.78(95%.C.I.：0.61, 0.99)。根據所有回診結果，olanzapine 用藥者出現第一類事件和第二類事件的機率(標準誤[SE]) 高於使用 clozapine 的病人。第一類 104 週時，證實 clozapine 治療組發生第一類事件(24%相較於 32%；95%.C.I.：2%，14%) 與第二類事件(28%相較於 37%；95%.C.I.：2%，15%) 的機率較低，此結果具顯著意義。

評估帕金森氏症期間之精神疾病的臨床試驗

此項隨機分配、雙盲平行分組、多中心試驗，旨在比較clozapine相較於安慰劑對治療帕金森氏症精神疾病 (對一般處置缺乏反應的藥物誘發性精神疾病) 的效用，以及 clozapine 相較於安慰劑對於帕金森氏症病人在動作功能上的效果。參與試驗的病人包括 60 位符合原發性帕金森氏症診斷標準的男性或女性病人 (32 位使用 clozapine；28 位使用安慰劑)，這些病人亦符合下列有關帕金森氏症藥物誘發性精神疾病的標準：精神疾病症狀達兩週以上，且需接受治療 (正性及負性症狀量表[PANSS]) 的 P1 或P3 項 ≥ 4)；MMSE ≥ 20；儘管已接受一般治療處置，一週內精神疾病症狀未見改善或在動作功能上出現無效性接受惡化；CGI-S ≥ 4。病人接受 4 週的clozapine 或安慰劑治療，一開始有 10 天的劑量調整期，最高可調整至 50 mg (第二階段)。所有完成第二階段的病人，於 12 週期間內可將clozapine劑量彈性調整到最高每天 150 mg (第三階段)。接下來逐漸停用 clozapine (為期一週)，並於 3 週後安排評估回診 (第四階段)。Clozapine組在第二階段結束時的 CGI-S 分數平均變化(主要療效變數) 顯著優於安慰劑組(-1.8 相較於 -0.6；p=0.001)。Clozapine 組的CGI-S 分數於第 1 週達到顯著改善，並於第二階段各時間點均維持效力。第二階段結束時，相較於安慰劑組，clozapine 組在PANSS 正性分數(次要療效變數)上的平均變化顯著較佳。PANSS 正性分數於第一週即有顯著改善，並於接下來的各時間點維持效力。所有個別項目分數減少的情況均具顯著性。第三階段結束時，接受clozapine治療者在兩個參數指標均持續改善。第三階段結束時，在 CGI-S (clozapine 為-2.5, 安慰劑為-1.8)與PANSS (clozapine 為-7.7, 安慰劑為-4.8)這兩個效力參數上都觀察到改善程度略為增加。

非臨床安全性數據

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"可能懷孕的婦女、懷孕、授乳及生育力")。

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含具基因毒性(genotoxic)。同樣地，在體外的研究也沒有發現會造成基因毒性 (小鼠骨髓體核測試 [micronucleus test])。

致毒性

在 Sprague-Dawley (CD) 大鼠的飼料中加入其最大容忍劑量，每天 35 mg/kg，兩年之後發現，clozapine 並不具致毒性。同樣地，在兩個為期一年半的 Charles River (CD) 小鼠飲食研究中，也沒有出現任何致腫瘤作用的證據。在第一個研究中，雌給雄鼠與雌給雄的高口服劑量分別為每天 64 mg/kg 與 75 mg/kg。在第二個研究中，雄鼠與雌鼠的最高口服劑量都達每天 61 mg/kg。

生殖毒性

在每天口服劑量高達 40 mg/kg 下，Clozapine 並不會造成大量或兔子胚胎毒性或畸形的形成。在公鼠交配前餵食相同劑量 70 天，對其生殖能力並無影響。

在母鼠方面，交配前口服 clozapine (每天高達 40 mg/kg) 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，若服用相同劑量，其幼鼠的存活率會降低且有活動現象。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他藥劑產品混合。

貯存時特別注意事項

貯存於30°C以下。

Clozaril 在超過包裝上的使用期限後不可再使用。

使用/處置指示

*任何殘留產品或廢棄物質都必須依照當地規定處理。

= 註而商標

版本：202201V4/ 202004-CCDS-EMC

製造廠：Madaus GmbH

廠 址：Lütticher Strasse 5, 53842 Troisdorf, Germany

二級包裝：DKSH Taiwan Ltd.

廠 址：No. 629, Sec. 2, Meishi Rd., Yangmei Dist.,

Taoyuan City 326, Taiwan

藥 商：台灣邁爾有限公司

地 址：台北市信義區信義路五號7號27樓

電話：02-6603-1688

 Mylan

708358