**【药品名称】**

通用名称：奥氮平片

商品名称：欧兰宁

英文名称：Olanzapine Tablets

汉语拼音：Aodanping Pian

**【成份】**

本品主要成份为奥氮平。

化学名称：2-甲基-4-（4-甲基-1-哌嗪基）-10H-噻酚并[2,3-b][1,5]苯二氮杂䓬。

化学结构式：



分子式：C17H20N4S

分子量：312.43

**【性状】**

本品为薄膜衣片，除去薄膜衣后显淡黄色。

**【适应症】**

适用于精神分裂症和其它有严重阳性症状（例如：妄想、幻觉、思维障碍、敌意和猜疑）和/或阴性症状（例如：情感淡漠、情感和社会活动退缩、言语贫乏）的精神病的急性期和维持治疗。奥氮平亦可缓解精神分裂症及相关疾病常见的继发性情感症状，对于取得初步疗效、需要继续治疗的患者，奥氮平可有效维持其临床症状的缓解。

**【规格】**

5mg;10mg

**【用法用量】**

奥氮平的推荐起始剂量为每日10毫克（2片），服药与是否进食无关，因其吸收不受进食影响。奥氮平的剂量范围在每日5毫克（1片）至20毫克（4片）。每日剂量须根据临床状况而定，超过每日10毫克（2片）的常规剂量用药，应先进行适当的临床评估。

在临床状况许可的情况下，老年患者起始剂量为每日5毫克（1片），严重肾功能损害或中度肝功能损害患者，起始剂量亦为每日5毫克（1片），患者如有多种可减慢奥氮平代谢的因素（女生、老年、非吸烟者），起始剂量亦应降低，奥氮平尚未有在18岁以下人群中研究的数据。

**【不良反应】**

对2500名患者服用奥氮平的原始数据库，治疗条件和疗程差异显著，包括开放和双盲研究、住院和门诊治疗以及短程和长期用药。临床试验中与奥氮平使用有关的唯一不良反应是嗜睡和体重增加，34%服用奥氮平的患者血浆催乳素浓度有一过性的轻度升高（末点数不超过正常值上限，与安慰剂无统计差异）。相关临床表现（例如：男性乳房增大、泌乳及乳房增大）罕见，绝大多数患者的激素水平无需停药即可回复至正常范围。临床试验中偶见不良反应（1~10%），包括头晕、静坐不能、食欲增强、外周水肿、直立性低血压、口干及便秘。偶见肝脏氨基转移酶ALT/SGPT和AST/SGOT无症状的一过性升高。



\*根据测量值评估

**【禁忌】**

禁用于已知对该药中任意一种成份过敏的患者。

**【注意事项】**

1.神经阻滞剂恶性综合症(NMS)：临床试验中未见有奥氮平所致的NMS报道。但NMS是一种潜在的致命综合症，在其它抗精神病药使用中已有报道，NMS的临床表现有高热、肌强直、精神状态改变及自主神经紊乱（脉搏和血压不规则、心动过速、大汗淋漓及心律不齐），其它体征可有肌酸磷酸激酶升高、肌血红蛋白尿、（横纹肌溶解）及急性肾功能衰竭。患者如出现NMS的临床表现，或仅有高热而无NMS的临床表现，均应停用所有抗精神病药，包括奥氮平。

2.迟发性运动障碍：与氟哌啶醇比较研究6周以上，奥氮平所致急性运动障碍发生率较低，具有统计显著性。但长期作用抗精神病药迟发性运动障碍风险增加，如果患者出现迟发性运动障碍的体征或症状，应减药或停药，上述症状可在停药时恶化，甚至在停药后出现。

3.肝功能指标：偶见出现肝脏氨基转移酶ALT、AST不伴症状的一过性升高，多见于用药初期，有ALT和/或AST升高、肝脏损害体征和症状、用药前已有与肝功能储备受到有关疾病以及使用具有潜在肝脏毒性药物的患者，应加以观察。治疗中如出现ALT和/或AST升高，应考虑随访和减药。

4.癫痫：与其它抗精神病药类似，奥氮平慎用于有癫痫史或有癫痫相关疾病的患者。

5.血液学指标：与其它精神病药类似，奥氮平慎用于有下列情况的患者：

·任何原因所致的白细胞和/或中性粒细胞降低；

·药物所致骨髓抑制/毒性反应史；

·伴发疾病，放疗或化疗所致的骨髓抑制；

·嗜酸性粒细胞过多性疾病或骨髓及外骨髓增殖性疾病。

临床试验发现，许多有氯氮平所致粒细胞减少症或粒细胞缺乏症病史的患者使用奥氮平后未见复发。

6.抗胆碱能活性：临床试验表明，抗胆碱能作用发生率较低，但患者有合并症时服用奥氮平的资料有限，建议在合并前列腺增生、麻痹性肠梗阻，窄角性青光眼或相关疾病时慎用。

7.多巴胺能拮抗作用：奥氮平在体外有多巴胺拮抗作用。从理论上说，奥氮平和其它抗精神病药一样，能拮抗左旋多巴和多巴胺激动剂的作用。

8.中枢神经系统活性：奥氮平的原初作用部分就是中枢神经系统，但在与其它中枢神经系统物包括在酒精合并使用时应加以注意。

9. 奥氮平可引起嗜睡，患者在操作危险性机器包括机动车时应慎用。

**【孕妇及哺乳期妇女用药】**

尚未有充分而对照良好的设计来研究妊娠妇女使用的情况，服用奥氮平期间，如果怀孕或打算怀孕，应告知医生，由于该药在临床中使用的经验有限，对胎儿有潜在风险，妊娠期间用药应权衡利弊。因尚不明确奥氮平是否可在哺乳妇女乳汁中分泌，建议服用奥氮平期间避免哺乳婴儿。

**【儿童用药】**

尚未有在18岁以下患者中研究的数据。

**【老年用药】**

请见[用法用量]

**【药物相互作用】**

奥氮平的代谢受P450细胞色素异体抑制或诱导剂的影响，特别是CYP1A2的活性。吸烟或合并卡马西平可增加奥氮平的清除率，吸烟和卡马西平疗法能诱导CYP1A2的活性。已知CYP1Y2活性的强效抑制剂可降低奥氮平的清除率。奥氮平并非CYP1A2活性的强效抑制剂。茶碱主要由CYP1A2代谢，其药代动力学不受奥氮平影响。

在临床试验中，下列药物与单剂量奥氮平合并给药，未见代谢抑制现象；丙咪嗪或其代谢产物去甲丙

咪嗪（CYP2D6,CYP3A,CYP1A2）、华法令(CYP2C19)、茶碱（CYP1A2）或安定（CYP3A4, CYP2C19)，

奥氮平与锂盐或双环哌丙醇合并用药时亦未见交互作用。

奥氮平稳态浓度对乙醇的药代动力学没有影响。但服用奥氮平的同时服用乙醇可出现附加的药理学作用，如镇静作用加强。

单剂量的含铝及含镁抗酸剂或西咪替丁对奥氮平的口服生物利用度没有影响，合并活性炭可降低奥氮平的口服生物利用度50%或60%。

奥氮平的吸收不受进食影响。

人类肝脏微粒体体外试验表明，奥氮平较少影响细胞色素P450异体CYP1A2、CYP2C9、CYP2D6和CYP3A。

**【药物过量】**

奥氮平用药过量方面的资料有限，临床试验中，67例患者有意或无意用药过量，最大服量为300mg，症状仅有倦睡和言语不清，住院观察病例包括那位用药300mg的患者无化验或心电图异常改变，用药过量后生命指征通常在正常范围内。

动物实验表明，早期症状事实上是该药已知药理作用的强化，症状包括嗜睡、视物模糊、呼吸抑制、低血压，亦可有锥体外系反应。

奥氮平无特殊解毒剂，因此中毒时应予支持疗法，处理时还应注意，中毒涉及的药物往往不止一种。

用药过量的处理：急性用药过量者，应建立并维持呼吸通路，保证充足供氧和通气，给予活性炭，可减少奥氮平的生物利用度50%至60%，亦可洗胃（如患者意识不清，应先插管）。

应妥善处理低血压和循环衰竭，如静脉补液和/或予拟交感药如去甲肾上腺素，不可使用肾上腺或其它激动β受体的拟交感药，β受体激动可加重低血压，因为奥氮平已阻断了α受体，应予心血管系统监护，患者意识恢复前应予密切观察。

**【药理毒理】**

1.药理作用：

奥氮平与其它治疗精神分裂症的药物一样，作用机制尚不清楚。然而，奥氮平治疗精神分裂症的使用可能是通过对多巴胺和5-羟色胺2（5-HT2）的拮抗作用。奥氮平与Ⅰ型双相精神障碍有关的治疗急性躁狂发作的作用机制尚不清楚。

除了对多巴胺和5-HT2的拮抗作用外，奥氮平对其他类似受体的亲和力可以解释其某些其他的治疗作用和副作用。奥氮平的抗胆碱能的作用可能是由其拮抗毒覃碱M1-5受体的作用引起的。奥氮平的嗜睡作用可能是由其抗组胺H1受体的作用引起。奥氮平的直立性低血压的作用可能是其抗肾上腺素能α1受体的作用引起的。

2.毒理研究：

（1）重复给药：用奥氮平进行的动物研究表明，主要的血液学改变包括个别狗在给药剂量为10mg/kg（以体表面积计，相当于人最大推荐日剂量的17倍）时，出现可逆性外周血细胞减少，小鼠淋巴细胞、中性白细胞和大鼠淋巴细胞剂量相关性减少。狗给药剂量为10 mg/kg，在给药1~10月期间，出现可逆性白细胞减少和/或可逆性溶血性贫血。小鼠连续给药3个月，剂量为10mg/kg（以体表面积计，相当于人最大推荐日剂量的2倍），淋巴细胞和中性白细胞数量呈剂量相关性的减少。大鼠连续给药3个月，剂量为22.5 mg/kg（以体表面积计，相当于人最大推荐日剂量的11倍），或16 mg/kg（以体表面积计，相当于人最大推荐日剂量的8倍）给药6或12个月，出现淋巴细胞的减少和体重增长的减少。在所进行的动物试验中，未发现骨髓细胞毒性。骨髓出现幼稚细胞或细胞过多，提示循环中血细胞的减少可能是外周因素的原因（非髓性的）。

（2）遗传毒性：Ames回复突变试验、小鼠体内微核试验、中国仓鼠卵巢细胞染色体畸变试验、大鼠肝细胞程序外DNA合成试验、小鼠淋巴细胞正向突变试验或体内中国仓鼠骨髓姐妹染色单体交换试验均未发现奥氮平的致突变作用。

（3）生殖毒性：在大鼠生育力和生殖行为研究中，在给予22.4 mg/kg/天（以体表面积计，相当于人最大推荐日剂量的11倍）的剂量时，雄性动物交配能力（不是生育力）受损；在3mg/kg/天（以体表面积计，相当于人最大推荐日剂量的1.5倍）的剂量下，雌性动物生育力降低。中断奥氮平的治疗，雄性动物的交配能力可恢复。在剂量为5mg/kg/天（以体表面积计，相当于人最大推荐日剂量的2.5倍）时，雌性大鼠性交前周期延长，交配指数减少。在给予1.1 mg/kg/天（以体表面积计，相当于人最大推荐日剂量的0.6倍）剂量时，大鼠间情期延长和动情期延迟，因此奥氮平可能使排卵延迟。在生殖毒性研究中，大鼠剂量达18mg/kg/天，家兔剂量达30mg/kg/天（以体表面积计，分别相当于人最大推荐日剂量的9和30倍）时，未观察到致畸作用。在大鼠致畸试验研究中，剂量为18mg/kg/天时观察到胎儿早期吸收和死亡胎儿数的增加；剂量为10mg/kg/天（以体表面积计，相当于人最大推荐日剂量的5倍）时，妊娠期延长。在家兔致畸研究中，母体毒性剂量为30mg/kg/天时发生胎儿毒性（如吸收胎的增加和胎儿体重的降低）。

幼年大鼠研究发现，本品可经过胎盘转运。

尚未在怀孕妇女中进行充分的和严格的临床试验。在临床研究中有7位妊娠者用奥氮平，包括2例正常生产，1例因心血管缺氧而致新生儿死亡，3例治疗性流产和1例自发性流产。由于动物生殖毒性研究的结果并不能完全代表人的反应，所以只有当对胎儿的利益远大于危害时，才能在怀孕期使用该药物。

3. 致癌性：

小鼠和大鼠口服致癌研究表明，在两个78周的研究中，小鼠分别口服奥氮平剂量为3，10，30/20 mg/kg/天（以体表面积计，相当于人最大推荐日剂量的0.8~5倍）和0.25，2，8 mg/kg/天（以体表面积计，相当于人最大推荐日剂量的0.06~2倍）。雄性大鼠口服奥氮平，剂量为0.25，1，2.5，4 mg/kg/天（以体表面积计，相当于人最大推荐日剂量的0.13~2倍），雌性大鼠剂量为0.25，1，4，8 mg/kg/天（以体表面积计，相当于人最大推荐日剂量的0.13~4倍），时间为2年的致癌性研究。在小鼠的一项研究中，雌鼠在给予8 mg/kg/天的剂量下，肝脏血管瘤和血管肉瘤的发生率明显增加。在另一个研究中，雌鼠在10，30/20mg/kg/天剂量时未见肝脏血管瘤和血管肉瘤的发生率增加，但在30/20mg/kg/天组，雌性动物早期死亡发生率高。雌性小鼠≥2mg/kg/天，雌性大鼠≥4mg/kg/天时，乳腺瘤和腺癌发生率明显增加。研究表明，精神抑制类药可升高啮齿类动物催乳素的水平。在奥氮平致癌研究中，未测定血清催乳素的水平，但在亚慢性毒性研究中，用与致癌研究相同的剂量，奥氮平可使大鼠血清催乳素的水平升高4倍。啮齿类动物长期服用精神抑制类药后乳腺癌发生率增加，此认为可能与催乳素的调节有关。啮齿类动物催乳素引起内分泌肿瘤的发生与人类的相关性尚不清楚。

**【药代动力学】**

奥氮平口服吸收良好，5至8小时达到血浆峰值浓度。吸收不受进食影响。在研究剂量为1到20毫克的临床研究中，奥氮平的血浆浓度呈线性，且与剂量成比例。奥氮平通过结合和氧化反应在肝脏代谢。主要循环代谢产物是10-N-葡萄糖苷酸，从理论上说，此代谢物不会通过血脑屏障。细胞色素P450异体CYP1A2和CYP2D5参与N-去甲基和2-羟甲基代谢产物的形成。在动物研究中，这两种代谢产物的体内药理学活性均显著小于奥氮平。主要的药理学活性来自于奥氮平本身。

健康个体口服该药后，最终清除的平均半衰期为33小时（5%至95%为21至54小时），血浆平均清除率为26L/小时（5%至95%为12至17 L/小时）。奥氮平的药代动力学参数随吸烟状况、性别和年龄而变化。总结如下表：



吸烟状况、性别以及年龄虽然能影响奥氮平的清除率和半衰期，但这些因素单独发生影响的幅度与个体间的整体变异相比并不大。

肾功能严重损害者与肾功能正常者相比，奥氮平的平均半衰期或血浆清除率之间无显著差异，约75%放射标记的奥氮平主要以代谢产物的形式从尿中排出。

肝功能轻微受损的吸烟者与无肝功能受损的非吸烟者相比，其清除率下降。

在7至1000微克/毫升浓度范围内，奥氮平的血浆蛋白结合率为93%。奥氮平主要与白蛋白和α1-酸性糖蛋白结合。

研究白种人、日本人、华人发现，奥氮平的药代动力学参数在这三种人群中无差异，细胞色素P450异体CYP2D6状态不影响奥氮平的代谢。

**【贮藏】**

遮光，密封，在阴凉处（不超过20℃）保存。

**【包装】**

5mg铝塑包装，7片/板×1板/盒，14片/板×1板/盒，14片/板×2板/盒。

10mg铝塑包装，7片/板×1板/盒。

**【有效期】**

24个月。

【执行标准】

WS-827(X-667)-2001

**【批准文号】**

国药准字H20052688

**【生产企业】**

企业名称：江苏豪森药业股份有限公司

生产地址：江苏省连云港经济技术开发区

邮政编码：222047

客户服务电话：8008285227  8008285117（免费，仅限座机拨打）

0518-82343315

网    址：http://www.hansoh.cn