

核准日期：2007 年 01 月 11 日

修改日期：(1) 5mg: 2007 年 01 月 24 日

2007 年 04 月 11 日

2014 年 01 月 06 日

2015 年 12 月 01 日

2018 年 05 月 14 日

2020 年 12 月 18 日

2024 年 01 月 16 日

(2) 10mg: 2014 年 01 月 06 日

2015 年 12 月 01 日

2018 年 05 月 14 日

2020 年 12 月 18 日

2024 年 01 月 16 日

奥氮平片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警告

患有痴呆相关精神病的老年患者死亡率增加:与安慰剂相比,使用不典型抗精神病药时,患有痴呆相关精神病的老年患者有死亡率增加的风险。对在患有痴呆相关精神病的老年患者中进行的 17 项安慰剂对照临床研究(平均众数治疗时间为 10 周)的分析发现,药物治疗组患者死亡的危险性为安慰剂对照组的 1.6~1.7 倍。在一项典型的 10 周对照临床研究中,药物治疗组的死亡率为 4.5%,安慰剂对照组为 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)。奥氮平未被批准用于治疗痴呆相关的精神病(见【注意事项】)。

【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

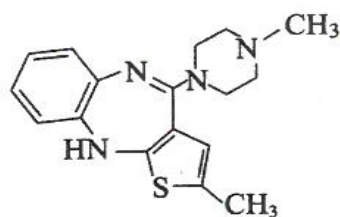
汉语拼音:Aodanping Pian

【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-噻吩并[2,3-b][1,5]苯二氮杂卓。

化学结构式：



分子式：C₁₇H₂₀N₄S

分子量：312.43

【性 状】

本品为白色或类白色圆形双凸薄膜包衣片。

【适 应 症】

奥氮平用于治疗精神分裂症。

初始治疗有效的患者，奥氮平在维持治疗期间能够保持其临床效果。

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，奥氮平可用于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

奥氮平的建议起始剂量为 10mg/天。每日一次。

躁狂发作

单独用药时起始剂量为每日 15mg，合并治疗时每日 10mg。

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，预防复发的持续治疗剂量同前。对于新发躁狂、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），同时根据临床情况合并辅助药物治疗情感症状。

在精神分裂症、躁狂发作和双相情感障碍的预防治疗过程中，可根据个体临床状况不同，在 5-20mg/日的范围内相应调整每日剂量。建议仅在适当的临床再评估后方可使用超过推荐起始剂量的药物，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。停用奥氮平时应逐渐减少剂量。

特殊人群

肾脏和/或肝脏功能损害的患者

对这类患者应考虑使用较低的起始剂量（5mg）。中度肝功能不全（肝硬变、Child-Pugh 分级为 A 或 B 级）的患者初始剂量应为 5mg，并应慎重加量。

吸烟者

相对于吸烟者，非吸烟患者的初始剂量和剂量范围一般无须调整。吸烟会加快奥氮平的代谢，推荐进行临床评价，需要时考虑增加奥氮平的剂量。

当有不止一个减缓代谢的因素（女性、年老、非吸烟）出现时，应考虑降低起始剂量。需要增加剂量时也应该保守。

【不良反应】

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）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，肝转氨酶短暂的无症状升高，皮疹，乏力，疲劳，发热，关节痛，碱性磷酸酶增高，高 γ-谷氨，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研究观察结果。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 恶化偶尔与酮症酸中 毒或昏迷有关，其中 包括一些致死病例 ¹¹	低体温症 ¹²	
神经系统疾病				

嗜睡	眩晕 静坐不能 ⁶ 帕金森症状学 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	神经阻滞剂恶性综合征 ¹² 停药反应 ^{7,12}	
		肌张力障碍（包括眼球转动） ¹¹ 迟发型运动障碍 ¹¹ 健忘 ⁹ 构音障碍		
心脏疾病				
		心动过缓 QTc 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				
		鼻衄 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）的瞬态，无症状升高，尤其是在治疗早期		肝炎（包括肝，胆汁淤积性或混合性肝损伤） ¹¹	
皮肤和皮下组织疾病				
	皮疹	光敏性反应 脱发		
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，尿犹豫 ¹¹		
妊娠，产后和围产期疾病				
				停药综合症新生儿
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 胸部变大 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			
调查				
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%的常见（4.2%），≥25%的为偶见（0.8%）。患者长期暴露后（至少48个周）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没有证据表明空腹血脂值（总胆固醇，低密度脂蛋白胆固醇和甘油三酯）在基线血脂异常的患者中平均增加的更大。

³对基线时空腹从正常（<5.17 mmol/l）到高（≥ 6.2 mmol/l）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/l）到高（≥ 6.2 mmol/l）十分常见。

⁴对基线时空腹水平正常（<5.56 mmol/l）后升高（≥7 mmol/l）进行了观察。在空腹血糖从基线边界值（≥ 5.56 - <7 mmol/l）变为升高（≥ 7 mmol/l）十分常见。

⁵观察到基线时空腹水平正常（<1.69 mmol/l）后又升高（≥ 2.26 mmol/l）。空腹甘油三酯从基线的边界值（≥ 1.69 mmol/l - <2.26 mmol/l）变为升高（≥ 2.26 mmol/l）十分常见。

⁶临床试验中，奥氮平治疗组患者中帕金森综合征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征，静坐不能和肌张力障碍的发病率与氟哌啶醇的滴定剂量相比较低。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征的结论。

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测量值评估的。

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 个周）

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

在老年痴呆患者的临床试验中，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】）。这组患者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。

在患有药物引起的（多巴胺激动剂）与帕金森病相关的精神病患者的临床试验中，帕金森病症状和幻觉恶化的报告十分常见，比安慰剂组的更频繁。

一项在双相情感障碍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%）。言语障碍的报告也很常见。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%。躁郁症患者中预防复发的长期奥氮平治疗（长达 12 个月）与 39.9%的患者比基线体重增加了≥7%有关。

儿科人群

奥氮平不适用于儿童和 18 岁以下青少年患者的治疗。虽然没有设计临床研究以对青少年和成年人进行比较，将青少年试验的数据与成年人试验的数据进行了比较。

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现的不良反应。与相当暴露量的成人相比，青少年人群中临床上显著性体重增加（ $\geq 7\%$ ）发生的更频繁。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排列。所列频率术语的定义如下：十分常见（ $\geq 1/10$ ），常见（ $\geq 1/100 < 1/10$ ）。

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：高胆固醇水平升高 ¹⁵
神经系统疾病 十分常见：镇静（包括：嗜睡，昏睡）。
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）。
调查 很常见：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 $\geq 7\%$ 基线体重（kg）的很常见（40.6%）， $\geq 15\%$ 基线体重的常见（7.1%）， $\geq 25\%$ 的常见（2.5%）。长期暴露（至少24周）后，89.4%的体重增加 $\geq 7\%$ ，55.3%增加 $\geq 15\%$ ，29.1%增加 $\geq 25\%$ 的基线体重。

¹⁴观察到基线时空腹水平正常（ $< 1.016 \text{ mmol/l}$ ）后升高（ $\geq 1.467 \text{ mmol/l}$ ）的病例，和空腹甘油三酯从基线的边界值（ $\geq 1.016 \text{ mmol/l} - < 1.467 \text{ mmol/l}$ ）到升高（ $\geq 1.467 \text{ mmol/l}$ ）的改变。

¹⁵观察到从基线空腹总胆固醇水平正常（ $< 4.39 \text{ mmol/l}$ ）到升高（ $\geq 5.17 \text{ mmol/l}$ ）常见。空腹总胆固醇从基线边界水平（ $\geq 4.39 - < 5.17 \text{ mmol/l}$ ）变到升高（ $\geq 5.17 \text{ mmol/l}$ ）很常见。

¹⁶47.4%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】

在治疗精神病的过程中，患者临床状况的好转可能需要几天甚至几个星期。在此期间应密切监护患者。

痴呆相关的精神病和/或行为障碍

痴呆有关的精神病和/或行为紊乱的患者，不推荐使用奥氮平治疗，因为有增加死亡率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），受试者为患有痴呆的精神病和/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的死亡

率有 2 倍的增加（分别为 3.5%，1.5%）。但死亡发生率与奥氮平的剂量（平均日剂量为 4.4mg）或治疗的周期无正相关性。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），或同时服用苯二氮草。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服用安慰剂的患者。

在同一临床研究中，有报道脑血管不良事件（CVAE，即中风，瞬时的缺血发作），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。

帕金森病

不推荐使用奥氮平治疗帕金森病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（参见不良反应），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，要求患者使用最低起始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的疾病。用奥氮平治疗的患者罕有 NMS 的报道。NMS 的临床特征是高热、肌强直、意识改变和植物神经系统功能不稳定（脉搏和血压不规则、心动过速、大汗以及心脏节律紊乱）。附加症状还包括肌酸磷酸激酶升高、肌红蛋白尿（横纹肌溶解）以及急性肾衰。如果患者的症状和体征提示 NMS，或表现为不能解释的高热而不伴有 NMS 的其他临床特征，那么所有的抗精神病药物，包括奥氮平均应停用。

高血糖和糖尿病

高血糖和/或糖尿病发展或恶化偶尔与酮症酸中毒或昏迷相关，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（包括礼来的奥氮平）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（参见【不良反应】）。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（包括礼来的奥氮平）的患者，应根据抗精神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低。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、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。

停止治疗

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（ $\geq 0.01\%$ 且 $< 0.1\%$ ）。

QT 间期

临床试验中，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）并不常见（0.1%-1%），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，尤其是在老年患者、先天性长 QT 综合征患者、充血性心脏衰竭患者、心肌肥厚、低钾血症或低镁血症的患者。

静脉栓塞

对奥氮平治疗与出现静脉栓塞之间的瞬时联系报道很少（ $\geq 0.1\%$ 且 $< 1\%$ ），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）均应给予考虑，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。目前奥氮平引起惊厥的报道很少，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，奥氮平治疗中发生的迟发性运动障碍较少，且有统计学显著性。但长期用药会增加迟发性运动障碍的风险。因此，若用奥氮平治疗的患者出现迟发性运动障碍的症状和体征，应考虑减少用药量或停药。停止治疗后这些症状可能会出现一过性恶化甚或加重。

体位性低血压

奥氮平治疗老年患者的临床实验中，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。

心脏性猝死

在奥氮平上市后报告中报道了患者因使用奥氮平引起的心脏性猝死事件。在一项回顾性观察研究中，接受奥氮平治疗的患者出现心脏性猝死的风险约为未服用抗精神病药物患者的两倍。在该研究中，奥氮平与一项合并分析中的非典型抗精神病药物的风险相当。

儿科患者

奥氮平不用治疗儿童或青少年。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

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

由于奥氮平可能导致瞌睡，患者在操作危险性机械包括机动车时应格外小心。

【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时间的不良反应（包括体外系症状及停药反应）的风险，已有激动、肌张力高、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。稳态时平均婴儿暴露（mg/kg）估计为母体奥氮平浓度（mg/kg）的 1.8%。如果患者服用奥氮平，建议不要哺乳。

生育能力

对生育能力的影响尚不清楚。

【儿童用药】

因为缺乏安全性和有效性的数据，奥氮平不推荐用于儿童和未满 18 岁的青少年患者。一项青少年患者的短期研究曾经报道奥氮平能引起相对于成人更大数量的体重增加、脂质和催乳素改变。

【老年用药】

通常不必考虑使用较低的起始剂量（5mg/天），但对 65 岁以上老年人，若有临床指征，仍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，那些能特定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，可以导致奥氮平浓度降低。仅观察到奥氮平清除率轻微到中度的增加。临床的结果可能有限，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 CYP1A2 抑制剂，可以显著地抑制奥氮平的代谢。给予氟伏沙明后，不吸烟女性奥氮平的 C_{max} 平均增加 54%，而吸烟男性则平均增加 77%。两者奥氮平的 AUC 值分别平均增加 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初始剂量。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

活性炭可降低口服奥氮平生物利用度的 50%到 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

奥氮平可拮抗直接和间接的多巴胺受体激动剂的作用。

在体外，奥氮平不抑制主要的 CYP450 同工酶（如：1A2，2D6，2C9，2C19，3A4）。在一项体内研究里，没有发现奥氮平抑制三环抗抑郁药（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】

症状和体征

奥氮平过量时，最常见的症状（发生率>10%）包括心动过速、激越/攻击行为、构音障碍、各种锥体外系症状以及觉醒水平的降低（由镇静直至昏迷）。

奥氮平过量的其它重要表现还包括谵妄、痉挛、昏迷、可疑的 NMS、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%）和心肺功能抑制等。迄今报告的奥氮平最低致死剂量为 450mg，但是也有报告服用奥氮平剂量超过 2g 而仍存活的报告。

使用奥氮平过量时的处理方法

目前，还没有特异的奥氮平解毒剂。不应采用催吐方法。可采用常规的药物过量处理方法（例如洗胃，服用活性炭）。当给予活性炭制剂后，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。不要使用肾上腺素、多巴胺或其它具有 β -受体激动活性的拟交感制剂，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。

【药理毒理】

药理作用

奥氮平为精神阻断剂，是一种抗精神病药，作用于多种受体系统，进而显示出广泛的药理学活性。

在临床前研究中，奥氮平表现出与下列受体的亲和性（ $K_i < 100 \text{ nM}$ ）：五羟色胺 5-HT_{2A/2C}，5-HT₃，5-HT₆；多巴胺 D₁，D₂，D₃，D₄，D₅；胆碱能毒蕈碱样受体 M₁-M₅； α_1 受体；以及组织胺 H₁受体。动物行为学研究显示，奥氮平对五羟色胺、多巴胺和胆碱能受体的拮抗作用与其受体结合效应一致。已经在体外以及体内实验模型上证明，奥氮平与五羟色胺 5-HT₂受体亲和性比与多巴胺 D₂受体的亲和性高。电生理研究证明，奥氮平选择性地减少中脑边缘系统（A10）多巴胺能神经元的放电，而对涉及运动功能的纹状体通路（A9）影响很小。动物试验中，降低条件性回避反应与药物的抗精神病活性有关，而导致僵直的作用则与药物的运动副作用有关。奥氮平可以在低于致僵直的剂量下降低条件性回避反应。与某些其他抗精神病药不同，奥氮平可增强对“抗焦虑”试验的反应。

毒理研究

单次给药毒性

啮齿类动物单次经口给药中毒症状表现为高效价神经阻滞剂的作用特征：活动减少、昏迷、震颤、阵挛性抽搐、流涎以及体重增加和速度受阻。致死剂量中位数约为 210mg/kg（小鼠）和 175mg/kg（大鼠）。犬单次给药的最大耐受剂量为 100mg/kg。临床症状包括镇静、共济失调、震颤、心率增加、呼吸费力、瞳孔缩小以及食欲减低。猴单次经口给药剂量为 100mg/kg 时可致虚脱，更高剂量会导致半昏迷状态。

重复给药毒性

在对小鼠进行的长达 3 个月和对大鼠及犬进行的长达 1 年的研究中发现，奥氮平主要作用表现为对 CNS 的抑制作用、抗胆碱能作用以及致外周的血液学障碍。对 CNS 的抑制会逐渐产生耐受。高剂量时导致生长发育参数降低。与大鼠催乳素增高一致的可逆性变化包括卵巢和子宫的重量下降，以及阴道上皮和乳腺的形态学变化。

血液学毒性

在每种研究动物中均发现血液学参数的改变，包括小鼠剂量依赖性的循环系统白细胞减少和大鼠循环系统白细胞的非特异性减少；但没有发现骨髓细胞中毒的证据。日剂量为 8 或 10mg/kg（奥氮平总暴露量[AUC]约为人日剂量 12mg 给药 AUC 的 12~15 倍），部分犬出现可逆性的粒细胞减少症、血小板减少症和贫血。出现细胞减少症的犬未见药物对骨髓造血始祖细胞和增生细胞的不良作用。

遗传毒性

细菌突变检测以及离体和活体哺乳动物检测结果显示，全部试验剂量范围内奥氮平均未见致突变性或诱分裂作用。

生殖毒性

奥氮平未见致畸作用。药物的镇静作用影响雄性大鼠的交配表现。1.1mg/kg 日剂量（约为人最大给药剂量的 3 倍）可影响动情周期，3 mg/kg（约为人最大给药剂量的 9 倍）可影响其繁殖参数。大鼠给予奥氮平后，子代中观察到胎仔发育迟缓及子代活动水平短暂性降低。

致癌性

小鼠和大鼠的研究结果显示：奥氮平未见致癌性。

【药代动力学】

吸收

奥氮平口服吸收良好，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。与静脉给药相比的口服绝对生物利用度尚未确定。

分布

在大约 7~1000ng/mL 的浓度范围之间，奥氮平的血浆蛋白结合率大约为 93%，主要与白蛋白和 α -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。循环系统中的主要代谢产物为 10-N-葡萄糖醛酸结合物，不通过血脑屏障。细胞色素酶 P450-CYP1A2 和 P450-CYP2D6 与 N-去甲基和 2-羟甲基代谢物的形成有关，而动物实验显示这两个代谢物的药理学活性均明显低于奥氮平。主要的药理学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），药物清除减缓（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其他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。

吸烟者

与非吸烟患者（消除半衰期和清除率分别为 48.8hr 和 14.1L/hr）相比，吸烟并伴有轻度肝功能损害患者的平均药物消除半衰期（39.3hr）延长，清除率（18.0L/hr）降低。

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（分别为 38.6hr 和 30.4hr），清除率降低（分别为 18.6L/hr 和 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。

在对高加索人、日本人和华人的研究中，上述三种人群之间未发现药代动力学参数的人种差异。

儿科患者人群

奥氮平的药代动力学特性在青少年（13-17 岁）和成年人中相似。临床研究结果显示中，青少年中奥氮平的平均暴露量比成年人中高约 27%。青少年与成年人的人口统计学差异包括平均体重较低以及青少年吸烟者较少。这些因素可能与观察到的青少年平均暴露量较高有关。

【贮藏】

遮光，密封，30℃以下保存。

【包装】

(1) 5mg：铝塑包装，14 片/板×1 板/盒，14 片/板×2 板/盒。

(2) 10mg：铝塑包装，7 片/板×1 板/盒，7 片/板×2 板/盒。

【有效期】

24 个月。

【执行标准】

(1) 5mg：《中国药典》2020 年版第一增补本及 YBH05472018、补充申请批件 2019B03542

(2) 10mg：《中国药典》2020 年版第一增补本及 YBH05472018、补充申请批件 2019B03543

【批准文号】

(1) 5mg：国药准字 H20052688

(2) 10mg：国药准字 H20010799

【药品上市许可持有人】

名称：江苏豪森药业集团有限公司

地址：江苏省连云港经济技术开发区

【生产企业】

名称：江苏豪森药业集团有限公司

地址：连云港经济技术开发区东晋路 5 号

邮政编码：222069

客户服务电话：4008285227 周一至周五 9:00-17:00（节假日除外）

网 址：[http: //www.hansoh.cn](http://www.hansoh.cn)

80910B03