

<span> <b><span>NOVARTIS</span></b></span>	
<span></span>	
<b>可致律錠</b>	<b>25 毫克</b>
<b>CLOZARIL</b> ® Tablets	<b>100 毫克</b>
	<b>25 mg</b>
	<b>100 mg</b>
<b>抗精神病製劑</b>	<b>本藥須由醫師處方使用</b>

<div><div><span><span></span></span></div><div><span>Clozari</span></div></div>
<span></span> <div>Clozari<sup>®</sup>會造成顆粒性白血球缺乏症，其使用應限於下列的患者： <ul style="list-style-type: none"><li>對於傳統抗精神病類藥物治療無反應或無耐受性的精神分裂症患者。具有復發性自殺傾向的精神分裂症或情感性分裂症患者（見“適應症”）。</li> <li>初始之白血球檢查結果正常（白血球數（WBC）≥3500/mm<sup>3</sup>（≥3.5×10<sup>9</sup>/L），和絕對嗜中性細胞球數（ANC）≥2000/mm<sup>3</sup>（≥2.0×10<sup>9</sup>/L）。</li> <li>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Clozari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”)。</li></ul> 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Clozari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(見“警語與注意事項”)。 Clozari藥品的分裝都必須在符合制式規定的嚴格監督下進行(見“警語與注意事項”)。</div>

## 組成

25毫克錠劑：每錠含有25毫克clozapine。

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

Clozari錠劑：鎂硬脂酸鹽；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精神分裂症病患。

降低精神分裂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**

Clozari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，包括三環抗抑郁藥物。

- 嘗試減少具有多巴胺作用之帕金森氏症治療藥物的劑量。

**對治療具有抗性之精神分裂症患者**

Clozari適用於對治療具有抗性之精神分裂症患者，也就是對於傳統的抗精神病類藥物無反應或無法忍受之精神分裂症患者。

無反應定義為，儘管已給予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的臨床上的改善。

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**

Clozari可以降低精神分裂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。對每個患者均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。

Clozari起始治療的適用對象必須嚴格限定於WBC≥3500/mm<sup>3</sup> (3.5×10<sup>9</sup>/L)及ANC≥2000/mm<sup>3</sup> (2.0×10<sup>9</sup>/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“交互作用”）而定。

### 給藥方法

### 由先前之抗精神病類藥物療法轉換至Clozari

通常建議Clozari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患者要開始進行Clozari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Clozari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。

**對治療具有抗性之精神分裂症患者**

### 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**

對於大多數的患者，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Clozari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（見“警語與注意事項”）。

### 再次開始治療

對於與最後一次給與Clozari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“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患者，於重新調整劑量時，需要極度地小心謹慎。

**降低精神分裂症或情感性分裂症患者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（對治療具有抗性之精神分裂症患者，使用Clozari之用量與用法），在治療具有復發性自殺行為傾向的精神分裂症或情感性分裂症患者的時候，也都要遵循。

建議Clozari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為風險所進行的評估，做出是否繼續Clozari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。每日總劑量最好是在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，Clozari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，小心地監控患者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患者（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患者，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患使用Clozari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患方面的試驗。Clozari對於兒童及青少年的安全性與藥效尚未被確定。

### 60歲以上患者

建議60歲以上患者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。

<b>禁忌症</b> <ul style="list-style-type: none"><li>已知對clozapine或Clozari的其他成分過敏者</li> <li>無法定期接受血液檢查者</li> <li>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）</li> <li>骨髓功能受損</li> <li>未控制之癱瘓</li> <li>酗酒者以及其他毒癮精神病、藥物中毒、昏迷等狀況</li> <li>任何原因造成之循環性虛脫和/或中樞神經抑制</li> <li>嚴重的腎臟、或心臟疾患（例如：心肌梗塞）</li> <li>伴隨噁心、厭食、黃疸之活動性肝疾病，進行性肝疾病，肝衰竭</li> <li>癱瘓性腸阻塞</li></ul>
<b>警語與注意事項</b> <b>特別預防措施</b> <b>顆粒性白血球缺乏症</b> 由於Clozari與顆粒性白血球缺乏症的關連性，下列為必要之預防措施： <ul style="list-style-type: none"><li>已知具有相當潛在性骨髓抑制效果的藥物，不可與Clozari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，而且由無法在必要的時候，快速排出體外，例如顆粒性白血球缺乏症發生時。</li> <li>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，才可能予此治療。在開始使用Clozari之前，應先由血液學家仔細地評估這些患者。</li> <li>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Clozari的治療。</li></ul>

Clozari藥品的分裝都必須在符合制式規定的嚴格監督下進行。
**白血球（WBC）與絕對嗜中性白血球（ANC）監測**
在開始Clozari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/mm<sup>3</sup>（≥ 3.5×10<sup>9</sup>/L)與絕對嗜中性白血球計數正常(ANC ≥ 2000/mm<sup>3</sup>（≥ 2.0×10<sup>9</sup>/L)的患者才能使用此藥。在開始Clozari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Clozari治療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：於每次門診時應提醒患者，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。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Clozari治療的前十八個星期中，白血球計數降到3500/mm<sup>3</sup>到3000/mm<sup>3</sup>之間，和/或絕對嗜中性白血球計數降到2000/mm<sup>3</sup>到1500/mm<sup>3</sup>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/mm<sup>3</sup>到2500/mm<sup>3</sup>之間，和/或絕對嗜中性白血球計數降到1500/mm<sup>3</sup>到1000/mm<sup>3</sup>之間，就必須接受每星期至少兩次的血液學評估。

此外，在Clozari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3000mm<sup>3</sup>，或是在三個星期中累積下降的量大於等於3000mm<sup>3</sup>。

在前十八個星期中，如果白血球計數低於3000/mm<sup>3</sup>或絕對嗜中性白血球計數低於1500/mm<sup>3</sup>時，以及在十八個星期後如果白血球計數低於2500/mm<sup>3</sup>或絕對嗜中性白血球計數低於1000/mm<sup>3</sup>時，就必須立刻強制停止Clozari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Clozari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Clozari已經停止使用，而白血球仍進一步降到2000/mm<sup>3</sup>以下，和/或ANC降到1000/mm<sup>3</sup>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，並給予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1000/mm<sup>3</sup>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Clozari的患者，不可以再度接受Clozari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，即應停止給予Clozari。

<b>表一 Clozari前18週治療期間的血液檢查</b>			
	<b>血球細胞數</b>	<b>必須採取的動作</b>	
	WBC/mm <sup>3</sup> (L)	ANC/mm <sup>3</sup> (L)	
	≥ 3500 (≥ 3.5×10 <sup>9</sup> )	≥ 2000 (≥ 2.0×10 <sup>9</sup> )	繼續 Clozari 的治療
	3000-3500 (3.0×10 <sup>9</sup> -3.5×10 <sup>9</sup> )	1500-2000 (1.5×10 <sup>9</sup> -2.0×10 <sup>9</sup> )	繼續 Clozari 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 <sup>9</sup> )	< 1500 (< 1.5×10 <sup>9</sup> )	立即停止 Clozari 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。

<b>表二 Clozari治療18週之後的血液檢查</b>			
	<b>血球細胞數</b>	<b>必須採取的動作</b>	
	WBC/mm <sup>3</sup> (L)	ANC/mm <sup>3</sup> (L)	
	≥ 3000 (≥ 3.0×10 <sup>9</sup> )	≥ 1500 (≥ 1.5×10 <sup>9</sup> )	繼續 Clozari 的治療
	2500-3000 (2.5×10 <sup>9</sup> -3.0×10 <sup>9</sup> )	1000-1500 (1.0×10 <sup>9</sup> -1.5×10 <sup>9</sup> )	繼續 Clozari 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 <sup>9</sup> )	< 1000 (< 1.0×10 <sup>9</sup> )	立即停止 Clozari 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Clozari的治療的病患，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Clozari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(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/mm<sup>3</sup>時建議停用Clozari，並且只有在嗜伊紅性白血球數降低到低於1000/mm<sup>3</sup>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/mm<sup>3</sup>以下，則建議停止Clozari的治療。

### 心血管疾病

對於患有心血管疾病患者（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”)。

伴隨或不伴隨昏厥情況發生之直立性低血壓，可能會在Clozari的治療期間發生。很少（約每三千個接受Clozari的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始期，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予後。因此，接受Clozari治療患者需要密切的醫療監測。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Clozari。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，除非很清楚地顯示對病人的效益勝過其它風險，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。

### 腎功能損害

對於輕度至中度腎功能損害患者，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歲以上患者**
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），並限制往後劑量的增加只能到每日25毫克。Clozari的臨床研究60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。

### 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延長家族病史的病患應特別謹慎。

如同其他的抗精神病藥品，當Clozari與已知會延長QT間隔的藥物併用時應特別謹慎。

### 腦血管不良事件

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患族群中排除腦血管不良事件風險增加的可能。Clozari在具有中風風險因子的病患中應謹慎使用。

### 血栓性栓塞症的風險

Clozari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。
**新陳代謝改變**
包括Clozari在內的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，但每種類別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物，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。

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。

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。

## 血脂異常

病患接受包括Clozari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的病患進行臨床監測，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Clozari) 可能造成體重增加，建議臨床監測體重。

### 癱瘓

Clozari可能使癱瘓閾值降低，對於曾有癱瘓病史的患者，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，Clozari會伴隨產生不同程度的腸蠕動功能受損，從便秘到腸阻塞、糞便緊壓以及痙攣性腸阻塞（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。

### 發燒

接受Clozari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惡性症候（NMS）類。若確診為NMS，應立即停用Clozari並安排適當的醫療措施。

### 特殊族群

### 肝功能損害

先前患有穩定的肝疾病患者可以接受Clozari的治療，但是需要定期的肝功能檢驗。在Clozari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Clozari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“用法用量”，再次開始治療）。在這些情況下，再度開始Clozari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患者，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歲以上患者

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），並限制往後劑量的增加只能到每日25毫克。Clozari的臨床研究60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。

Clozari的治療可能伴隨姿勢性低血壓，以及服用Clozari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。60歲以上患者，特別是那些心血管功能有異者，可能更容易發生這些反應。60歲以上患者也可能特別容易出現Clozari的抗膽鹼效果，例如尿液滯留和便秘。

### 60歲以上失智症患者

建議隨機分派，有對照組的臨床試驗(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。

### 反彈/停藥反應

若因突發狀況而必須停用Clozari（如因白血球減少），應審慎觀察病患的精神病症狀是否復發，以及與膽鹼類藥物反彈相關的症狀，例如多汗、頭痛、噁心、嘔吐和腹瀉。

## 對於開車和操作機器的影響

由於Clozari會產生鎮靜和降低癱瘓發作閾值的作用，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。

### 藥物不良反應

### 安全性資料摘要

根據其藥理學特性，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“警語與注意事項”）。

Clozapine最常見的嚴重不良反應為顆粒性白血球減少症、癱瘓、心血管問題與發燒。最常見的副作用為昏昏欲睡/鎮靜作用、暈眩、心跳過快、便秘和唾液過多。

臨床試驗的數據顯示，接受clozapine治療後因不良事件而停藥（僅包括可合理歸因於clozapine的案例）的病患比例差距很大（從7.1到15.6%）。可能導致停藥的常見事件包括白血球減少、困倦、暈眩（不包括眩暈/vertigo) 和精神疾病。

表三藥物不良反應依MedDRA的系統器官分類列出。於每個系統器官類別，依下面的原則將不良反應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），包括個別報告在內。每個頻率分組的不良反應，依嚴重度遞減來列出。

<b>血液與淋巴系統異常</b>	
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
<b>代謝與營養異常</b>	
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
<b>精神疾病</b>	
常見	發音困難
不常見	口吃
罕見	激動，坐立不安
<b>神經系統疾病</b>	
很常見	昏昏欲睡/鎮靜作用，量眩
常見	癱瘓/抽搐/肌躍型抽搐，錐體外徑症狀，靜坐困難，顫抖，身體僵硬，頭痛
不常見	抗精神病藥劑惡性症候群
罕見	困倦，嗜安
很罕見	遲發性不自主運動症，強迫症
<b>眼部疾病</b>	
常見	視覺模糊
<b>心臟疾病</b>	
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	心肌梗塞
<b>血管系統異常</b>	
常見	昏厥，姿勢性低血壓，高血壓
罕見	血栓性栓塞症
<b>呼吸異常</b>	
罕見	吸入食物，可能致命的肺炎和下呼吸道感染
很罕見	呼吸壓抑/停頓
<b>腸胃道疾病</b>	
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	腸道阻塞/腸胃阻塞/糞便壓緊，腮腺腫大
<b>肝膽疾病</b>	
常見	肝臟酵素升高
罕見	胰臟炎，肝炎，膽汁滯留性黃膽
很罕見	猛暴性肝組織壞死
<b>皮膚與皮下組織疾病</b>	
很罕見	皮膚反應

<b>腎臟與泌尿系統疾病</b>	
常見	尿液滯留，尿失禁
很罕見	間質性腎炎
<b>生殖系統疾病</b>	
很罕見	陰莖持續勃起症
<b>一般疾病</b>	
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
<b>研究報告</b>	
罕見	CPK 值增加

**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Clozariil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，因此歸類為頻率未知。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。

<b>免疫系統疾病</b>	
血管性水腫、白血球破碎性血管炎(Leukocytoclastic vasculitis)	
<b>內分泌異常</b>	
假性嗜銘細胞瘤	
<b>神經系統疾病</b>	
腦鹼症候群、腦電圖異常	
<b>心臟疾病</b>	
可能致命的心肌梗塞、胸痛/心絞痛	
<b>呼吸異常</b>	
鼻塞	
<b>腸胃道疾病</b>	
腹瀉、腹部不適/心灼熱/消化不良、結腸炎	
<b>肝膽疾病</b>	
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	
<b>皮膚與皮下組織疾病</b>	
色素沉着症	
<b>肌骨韌與結締組織疾病</b>	
肌肉無力、肌肉痙攣、肌肉疼痛、全身性紅斑性狼瘡	
<b>腎臟與泌尿系統疾病</b>	
腎衰竭、夜尿症	

曾觀察到很罕見的可能與Torsades De Pointes相關之心室性心搏過速、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。

## 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Clozariil併用(見「警語與注意事項」)。如同其他的抗精神病藥品，當Clozariil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患者，開始接受Clozariil的治療時建議應加以特別注意，因為這些患者可能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。與鋰鹽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。癲癇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癲癇發作。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。**預期有藥效學交互作用，使用時應列入考量**
Clozariil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 結合的三環抗鬱劑、苯硫酰胺、或1c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，紅氫素 (3A4)和fluvoxamine (1A2)。
- 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素回收抑制劑 (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。

**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同功酵素作用的物質併用，可能增加血漿中clozapine的濃度。

- 有效的CYP3A抑制劑，例如azole antimycotics，蛋白酶抑制劑，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。

**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Clozariil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Clozariil，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，Clozariil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Clozariil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/或停業症狀的風險。這些新生兒曾出現激動、張力抗進、張力減退、顫抖、困倦、呼吸窘迫和飲食障礙等情況。這些併發症的嚴重程度各不相同；在一些案例中症狀可自行緩解，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風險時，才應於懷孕期間使用抗精神病藥品(包括Clozariil)。

**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Clozariil治療的母親不應該授乳。

## 過量

當發生急性故意或意外的Clozariil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2000毫克時。曾有報告顯示，患者在使用的超過10000毫克後仍復原。然而在某些大部分之前未使用Clozariil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、嗜安、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**

Clozariil沒有特定的解毒劑。

在服下Clozariil的六小時內洗胃和/或給予活性炭(假設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。

### 臨床藥理學

**藥劑療效類別：**抗精神病藥物 (ATC code N05A H02)

**作用機轉**

Clozariil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或非他命誘導的常同行為。它只有微弱的多巴胺受體D<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>及D<sub>4</sub>的阻斷效果，但對多巴胺受體D<sub>4</sub>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，皆顯示有強大的親和力或效果。它也有抗血清升壓素的特質。

**藥效學**

臨床上Clozariil可產生快速且顯著的鎮靜作用，且對其它藥物有抗性的精神分裂症患者，也有抗精神病的治療效果。在這樣的情況下，Clozariil經很多短期與長期的臨床試驗證實，在緩解精神分裂症正性和負性症狀上均有效。Clozariil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Clozariil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10.7% (見“警語與注意事項”)。

**藥動學**

**吸收**

經口投予 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%。

### 分佈

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%。

**生物轉化/代謝**

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。

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至少七天後，其半衰期會增加到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

**針對治療具抗性之精神分裂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，為一項以治療具抗性之精神分裂症（精神疾病診斷與統計手冊第二版(DSM-II)準則）住院病患（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名此類病患隨機分配接受clozapine (150-900 mg)或chlorpromazine

(300-1800 mg) 28天治療，並含最多28天的選擇性延伸期（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、住院病患護理觀察評量表 (NOSI-30) 相較於基準值的平均變化。依據整個試驗的評估指標，使用clozapine者比chlorpromazine用藥者更快出現療效，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]和情感遲鈍[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。第二週前，BPRS總分上以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)和敵意/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組病患在各項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(特別是總病患結果[total patient assets])，有明確證據指出clozapine組較早出現治療效益(但並未觀察到具統計意義的差異)，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)與明顯的精神疾病(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benztropine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位對治療具抗性之精神分裂症病患，年齡介於18到60歲之間，符合DSM-III準則中難治型(refractory to treatment)精神病的定義。符合條件的病患被隨機分配到clozapine（最多每天使用900 mg）組，或是chlorpromazine 併用benztropine（每天chlorpromazine最多使用1800 mg，加上每天6 mg benztropine）組。療效評估依據BPRS評分、CGI量表和INOSIE-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」和「負性」與一般症狀的結果都顯著優於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，其針對經判定可能有自殺傾向復發風險的精神分裂症或情感性分裂症(DSM-IV)病患對clozapine和olanzapine進行比較，為期24個月。共有956名病患被隨機分配到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到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（包括對已住院的病患加強在自殺方面的監控）；或是(3)經CGI-SS-BP量表基準值證實有自殺嚴重度上出現「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7項式CGI-SS-BP量表得分變化為6或7分證實自殺嚴重度惡化，或根據出現第一類型事件的結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的病患。第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研究**

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患在動作功能上的效果。參與試驗的病患包括60位符合原發性帕金森氏症診斷標準的男性或女性病患（32位使用clozapine；28位使用安慰劑），這些病患亦符合下列有關抗帕金森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PI或P3均≥ 4）；MMS ≥ 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法接受的惡化；CGI-S ≥ 4。病患接受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患，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正性分數從第1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。第二階段期間，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)這兩個效力參數上均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害性(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具基因毒性(genotoxic)。同樣地，在活體的研究也沒有發現會造成基因毒性(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35 mg/kg，兩年之後發現，clozapine 並不具致癌性。同樣地，在兩個為期一年半的 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並不會造成大鼠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。

### 貯存時特別注意事項

貯存於30℃以下。

Clozariil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。

® = 註冊商標

<b>25毫克：</b>
<b>製造廠：</b> Novartis Pharmaceuticals UK Limited.
<b>廠 址：</b> Wimblerhurst Road, Horsham, West Sussex, RH12 5AB, England
<b>100毫克：</b>
<b>製造廠：</b> Novartis Saglik Gida ve Tarim Urunleri Sanayi Ve Ticaret A.S.
<b>廠 址：</b> Yenisehir Mahallesi, Dede pasa Caddesi No. 17 (11. Sok No.2), 34912 Kurtkoy, Istanbul, Turkey
<b>藥 商：</b> 台灣諾華股份有限公司
<b>地 址：</b> 台北市仁愛路二段99號11樓

Info: IPL 23-Jun-2014, DOH 18-Aug-2008, DOH 29-Aug-2008 TWI-200814