

核准日期: 2006年08月02日
修改日期: 2008年04月21日
2010年10月01日
2011年06月09日
2015年12月01日
2020年12月16日
2021年06月25日
2021年07月06日
2021年11月09日
2022年01月21日
2023年01月10日



hwa 恩华

氯硝西洋片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

警告语: 严禁用于食品和饲料加工。

警告: 与阿片类药物联合应用的风险
同时使用苯二氮卓类药物和阿片类药物可能导致深度镇静, 呼吸抑制, 昏迷和死亡(见【禁忌】和【注意事项】)。

- 对于替代治疗方案不足的患者, 保留联合处方这些药物。
- 将剂量和疗程控制在最低要求。
- 密切观察患者呼吸抑制和镇静的症状和体征。

【药品名称】

通用名称: 氯硝西洋片

英文名称: Clonazepam Tablets

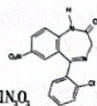
汉语拼音: Lùxiāoxiān Piàn

【成份】

本品主要成份为氯硝西洋。

其化学名称为: 1,3-二氢-7-硝基-5-(2-氯苯基)-2H-1,4-苯并二氮杂卓-2-酮

化学结构式:



分子式: $C_{15}H_{10}ClN_2O_2$

分子量: 315.72

【性状】

本品为白色或类白色片。

【适应症】

主要用于控制各型癫痫, 尤适用于失神发作、婴儿痉挛症、肌阵挛性、运动不能性发作及Lennox-Gastaut综合征。

【规格】

2mg

【用法用量】

成人常用量: 开始用每次0.5mg, 每日3次, 每3天增加0.5-1mg, 直到发作被控制或出现了不良反应为止。用量应个体化, 成人最大量每日不要超过20mg。

小儿常用量: 10岁或体重30kg以下的儿童开始每日按体重0.01-0.03mg/kg, 分2-3次服用, 以后每3日增加0.25-0.5mg, 至达到按体重每日0.1-0.2mg/kg或出现了不良反应为止。氯硝西洋的疗程应不超过3-6个月。

【不良反应】

文献报告的氯硝西洋治疗癫痫患者的不良反应。

最常见的不良反应为中枢神经系统抑制。在癫痫治疗过程中, 约50%患者发生嗜睡, 30%的患者发生共济失调。某些情况下, 这些症状会随着时间减少, 大约25%患者发生行为问题。其他按系统列出的, 包括氯硝西洋在上市后使用报告的不良反

应:

心脑血管系统: 心悸。

皮肤: 脱发, 多毛症, 皮疹, 脚部和面部浮肿。

胃肠道系统: 厌食症, 舌苔, 便秘, 腹泻, 口干, 大便失禁, 胃炎, 食欲增加, 恶心, 牙龈肿痛。

泌尿生殖系统: 排尿困难, 遗尿, 夜尿症, 尿潴留。

造血系统: 贫血, 白细胞减少, 血小板减少, 嗜酸性粒细胞增多。

肝脏: 肝肿大, 血清转氨酶和碱性磷酸酶短暂升高。

骨骼肌肉系统: 肌无力, 疼痛。

其他: 脱水, 全身恶化, 发热, 淋巴结肿大, 体重增加或减少。

神经系统: 眼球运动异常, 失语, 舞蹈症, 昏迷, 复视, 构音障碍, 轮替运动障碍, 目光呆滞, 头痛, 偏瘫, 肌张力减退, 眼球震颤, 呼吸抑制, 口齿不清, 震颤, 眩晕。

精神系统: 精神错乱, 抑郁, 健忘, 癫痫, 性欲增强, 失眠, 精神病(这种行为主要出现在精神障碍史的患者)。

还观察到反应: 易怒, 攻击, 激动, 紧张, 敌意, 焦虑, 睡眠障碍, 梦魇, 异常梦和幻觉。

呼吸系统: 胸闷, 流涕, 气短, 上呼吸道分泌物过多。

【禁忌】

1. 对苯二氮卓类药物过敏患者;
2. 有严重的肝脏疾病;
3. 急性闭角青光眼(可用于正在接受适当治疗的开角型青光眼患者);
4. 孕妇、妊娠期妇女、新生儿禁用。

【注意事项】

警告

与阿片类药物联合应用的风险

联合使用苯二氮卓类药物包括氯硝西洋和阿片类药物可能导致深度镇静、呼吸抑制、昏迷和死亡。由于这些风险, 仅可对替代治疗方案不足的患者同时处方苯二氮卓类药物和阿片类药物。

观察性研究表明, 与单独使用阿片类药物相比, 同时使用阿片类镇痛药和苯二氮卓类药物会增加与药物相关的死亡风险。如果决定联合使用本品与阿片类药物, 应开具最低有效剂量和联合用药最短疗程, 并密切监测患者呼吸抑制和镇静的症状和体征。告知患者和看护人关注呼吸抑制和镇静的风险。

对认知和运动的影响

由于氯硝西洋会产生中枢神经抑制作用, 服用该药的患者不应从事需要精神警觉的工作, 如操作机械或驾驶机动车。应警告患者, 在使用本品期间, 慎用酒精和其他中枢抑制药物。

自杀行为和意念

抗癫痫类药物(AEDs), 包括氯硝西洋, 有增加患者因任何原因服用这些药物的自杀意念和行为的危险。对于服用任一种抗癫痫药物的患者应观察抑郁的出现或恶化、自杀想法或行为、情绪或行为异常变化等。

对11种不同AED的199个安慰剂对照临床试验(单药和辅助治疗)的汇总分析显示, 随机分配到其中一种AED组的患者较安慰剂组自杀的风险增加了约2倍(调整后相对风险1.8, 95%CI:1.2, 2.7)。在这些试验中, 平均治疗时间为12周, 在27863例癫痫患者中自杀意念或行为的发病率为0.43%, 而在16029例安慰剂组中为0.24%, 大约每530名患者增加1例患者有自杀意念或行为。在试验中, 癫痫药物治疗组有4例患者自杀, 而安慰剂组无患者自杀, 但是由于数量太少, 无法得出任何关于药物对自杀影响的结论。

自杀意念或行为风险增加最早出现在服用抗癫痫药物1周, 并持续整个治疗周期。由于纳入分析的大多数试验没有超过24周, 因此无法评估超过24周的自杀意念或行为的危险。

在所分析的数据中, 自杀意念或行为的危险在药物之间通常是一致的。发现具有不同作用机制且适应症范围广泛的AED均会增加自杀风险, 这表明该危险适用于抗癫痫药物的所有适应症。在所分析的临床试验中, 该危险在年龄(5-100岁)之间没有显著差异。

表1显示所有被评估的抗癫痫药物绝对和相对风险。

表1 抗癫痫药物风险汇总分析

适应症	安慰剂组事件/1000患者	药物组事件/1000患者	相对风险: 药物组事件发生率/安慰剂组事件发生率	风险差异: 附加药物事件/1000患者
癫痫	1.0	3.4	3.5	2.4
精神病	5.7	8.5	1.5	2.9
其他	1.0	1.8	1.9	0.9
总计	2.4	4.3	1.8	1.9

临床试验中癫痫的自杀意念或行为的相对风险高于精神病或其他疾病, 但是癫痫和精神疾病适应症的绝对风险相似。

在处方氯硝西洋或其他抗癫痫药物前必须权衡自杀意念或行为的危险与未经治疗疾病的危险。AEDs治疗的癫痫或其他疾病本身与发病率和死亡率相关, 并增加自杀意念和行为的危险。如果治疗期间出现了自杀意念和行为, 处方医师应考虑症状的出现是否与所治疗的疾病有关。

应该告知患者、护理人员和家庭, 抗癫痫药物会增加自杀意念和行为的危险, 应该警惕抑郁出现或加重的迹象或特征、情绪行为的异常改变、自杀意念行为或自杀想法的出现。如果出现应立即告知医生。

戒断症状

苯二氮卓类药物停药之后会出现巴比妥类药物戒断症状。

一般注意事项

癫痫发作恶化

如果氯硝西洋用于患有几种不同类型癫痫的患者, 可能会增加全身性强直阵挛发作(癫痫大发作)的风险, 这时需要适当增加抗癫痫药物种类或增加剂量, 同时使用丙戊酸和氯硝西洋可能产生失神发作。

疗效丧失

在一些研究中, 多达30%最初有效的患者显示出疗效丧失, 通常在3个月内出现。在某些情况下, 调整剂量可能会恢复疗效。

长期治疗期间实验室检查

长期使用氯硝西洋治疗时, 建议定期进行血细胞计数和肝功能检查。

精神异常反应

当使用苯二氮卓类药物时会出现异常反应, 如激动、易怒、攻击、焦虑、易怒、梦魇、幻觉和精神病(见【不良反应】)。如果出现这种情况, 应逐渐停止使用该药物。儿童和老年人更容易发生异常反应。

突然停药风险

氯硝西洋突然停用, 特别是长期、高剂量治疗的患者, 突然停药可能会诱发癫痫持续状态。因此, 当停用氯硝西洋时, 必须缓慢停药, 同时替换成另一种抗惊厥药。

滥用、误用和成瘾

使用苯二氮卓类药物(包括本品)会使服用者面临滥用、误用和成瘾的风险, 这可能导致用药过量或死亡。滥用和误用苯二氮卓类(但不总是)包括使用大于最大推荐剂量的剂量, 以及同时使用其他药物、酒精和/或非药物, 这与严重不良后果(包括呼吸抑制, 用药过量或死亡)的发生频率增加相关。

在本品处方之前和整个治疗过程中, 请评估每位患者的滥用、误用和成瘾的风险(例如, 使用标准化的筛查工具)。使用氯硝西洋, 尤其是在高风险的患者中, 有必要就风险和正确使用氯硝西洋进行咨询, 同时监测滥用、误用和成瘾的体征和症状。规定最低有效剂量; 避免或尽量减少同时使用中枢神经系统抑制剂和其他与滥用、误用和成瘾有关的物质(如阿片类镇痛药)。

痛剂、兴奋剂)；并建议患者正确处置未使用的药物。如果怀疑有药物使用障碍，对患者进行评估，并根据情况进行早期治疗(或转诊)。

身体和精神依赖

氯硝西泮立即停药会出现与巴比妥类药物和酒精相似的戒断症状(如惊厥、精神病、幻觉、行为障碍、情绪变化、震颤、腹部和肌肉痉挛)。更严重的戒断症状通常出现在长期服用过量氯硝西泮的患者中。连续服用几个月治疗剂量的苯二氮卓类药物，突然中止治疗一般会出现较温和的戒断症状(如烦躁和失眠)，因此，长期治疗之后应避免突然停药，而是逐渐减少剂量。有依赖倾向的人(如吸毒或酗酒者)服用氯硝西泮或其他精神类药物应仔细监测，因为这些患者有成瘾和依赖倾向。

肾功能损害患者

氯硝西泮的代谢物主要通过肾脏排泄来避免积累，肾功能损害患者使用时应谨慎。

多涎

氯硝西泮可能会增加唾液分泌。对于处理分泌物困难的患者给药前应考虑。

呼吸抑制

氯硝西泮可能会引起呼吸抑制，呼吸功能受损(如慢性阻塞性肺疾病、睡眠呼吸暂停)的患者服用氯硝西泮时应谨慎。

心律失常

氯硝西泮可导致心律失常，心律失常患者应谨慎使用本品。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

目前还没有对孕妇服用氯硝西泮进行充分的对照研究。现有的关于致畸风险的人类数据尚不确定。目前没有足够的证据来评估怀孕期间苯二氮卓类药物暴露对神经发育的影响。在分娩前或分娩过程中服用苯二氮卓类药物会导致体温过低、肌张力减退、呼吸抑制和进食困难。此外，怀孕后期服用苯二氮卓类药物的母亲所生的婴儿在出生后会产生依赖，并随后出现戒断症状。

哺乳

氯硝西泮对母乳喂养婴儿和产奶量的影响尚不清楚。应考虑母乳喂养的发育和健康益处、母亲对氯硝西泮的临床需求，以及氯硝西泮对母乳喂养婴儿或母体状况的任何潜在不利影响。

【儿童用药】

由于氯硝西泮对身体和精神发育产生的不良影响要经过多年才能显现，儿童，尤其幼儿，长期应用有可能对神经发育有影响。因此，在治疗癫痫性疾病的儿科患者中，考虑长期服用氯硝西泮治疗的利与弊是非常重要的，慎重使用。在新生儿可产生持续性中枢神经系统抑制，禁止使用。

【老年用药】

由于氯硝西泮的临床研究没有包括足够数量的65岁及以上的受试者，所以不能充分说明老年受试者和年轻受试者对该药反应不同。其他临床报道经验也还没有确定老年患者之间的差异。一般情况下，考虑到肝、肾、心功能下降的频率增高、并发症的频率增高或使用其他药物治疗，老年患者的剂量选择应该谨慎，通常从低剂量开始。

由于氯硝西泮通过肝脏代谢，肝脏疾病可能会阻碍氯硝西泮的清除。氯硝西泮的代谢物由肾脏排泄避免过度积累，在肾损害的患者服用该药时应谨慎。由于老年患者更可能肝肾功能衰退，在剂量选择时应注意，剂量选择时评估肝肾功能是非常重要的。

镇静药物可能会引发老年人思维混乱和过度镇静，老年患者一般从最低剂量开始服用并密切观察。

【药物相互作用】

苯二氮卓类药物与阿片类药物联合使用的影响

苯二氮卓类药物和阿片类药物联合使用增加了呼吸抑制的风险，因为两种药物作用于中枢神经系统中控制呼吸的不同受体。苯二氮卓类药物作用于GABA_A受体，阿片类药物作用于 μ 受体。当苯二氮卓类药物和阿片类药物联合使用时，苯二氮卓类药物能显著增加阿片类药物引起的呼吸抑制可能性。限制苯二氮卓类药物和阿片类药物同时使用的剂量和时间，并密切监测患者的呼吸抑制和镇静情况。

氯硝西泮对其他药物动力学影响

氯硝西泮没有改变卡马西平或苯巴比妥的药代动力学。氯硝西泮有可能影响苯妥英钠的浓度。当氯硝西泮与苯妥英钠联合用药时，建议监测苯妥英钠的浓度。氯硝西泮对其他药物代谢的影响尚未见报道。

其他药物对氯硝西泮药动力学影响

文献研究表明，雷尼替丁作为一种降低胃酸的药不会显著改变氯硝西泮的药代动力学。

研究表明，健康志愿者口服2mg氯硝西泮口腔崩解片或与丙胺太林(对G₁靶点有多重作用的抗胆碱药)同服，同服时氯硝西泮的AUC和C_{max}与单独服用相比，分别减少10%和20%。

选择性5-羟色胺再摄取抑制剂舍曲林(弱CYP3A4诱导剂)和氟西汀(CYP2D6抑制剂)以及抗癫痫药物非尔氨酯(CYP2C19抑制剂和CYP3A4诱导剂)不影响氯硝西泮的药代动力学。细胞色素P450诱导剂，如苯妥英钠、卡马西平、拉莫三嗪和苯巴比妥诱导氯硝西泮代谢，导致血浆氯硝西泮水平下降约38%。虽然基于细胞色素P-450 3A家族参与氯硝西泮代谢的临床研究尚未开展，但酶系统的抑制剂，尤其是口服抗真菌药物(如氟康唑)，在接受氯硝西泮的患者中应谨慎使用，因为它们可能影响氯硝西泮的代谢，导致浓度升高和作用增强。

药效学相互作用

乙醇、麻醉剂、巴比妥类药物、非巴比妥类催眠药、抗焦虑药物、抗精神病药物如吩噻嗪类、硫杂嗪类和丁酰苯类、单胺氧化酶抑制剂和三环类抗抑郁药以及其他抗癫痫药物可能会增强苯二氮卓类药物对中枢神经的抑制作用。

【药物过量】

症状

氯硝西泮过量服用的症状与其他中枢神经抑制剂产生的症状相似，包括嗜睡、神志不清、昏迷和反应迟钝。

过量服用治疗

监测呼吸、脉搏和血压，一般支持性措施和立即洗胃。给予静脉输液并维持气道通畅。低血压可以通过服用左旋去甲肾上腺素或间羟胺来治疗。已知透析没有作用。

氟马西尼不应用于使用苯二氮卓类药物治疗的癫痫患者。对苯二氮卓类药物的拮抗作用可能会引发患者癫痫发作。

氟马西尼是一种特殊的苯二氮卓类受体拮抗剂，它能全部或部分逆转苯二氮卓类药物的镇静效果，而且当已知或怀疑苯二氮卓类药物过量时应使用该药。在使用氟马西尼之前，应采取必要措施保证气道、通气和静脉通道的通畅。氟马西尼是一个辅助药物，而不是用于合理处理苯二氮卓类药物过量的替代品。在使用氟马西尼治疗的一段时间内，应监测患者的镇静、呼吸抑制和其他苯二氮卓类药物残留效应。处方氟马西尼的医师应该注意氟马西尼治疗过程中的癫痫风险，尤其是长期使用苯二氮卓类药物和循环中过量抗抑郁药患者。在使用氟马西尼之前，应该阅读其完整的说明书，包括禁忌症、警告信息和注意事项。

严重的后遗症很少，除非同时服用其他药物或酒精。

【药理毒理】

药理作用

氯硝西泮抗癫痫的确切机制尚不清楚，但被认为与增强中枢神经系统主要的抑制性神经递质 γ -氨基丁酸(GABA)活性有关。

毒理研究

遗传毒性

目前现有的数据尚不足以确定氯硝西泮的遗传毒性潜力。

生殖毒性

在一项两代生育力试验中，大鼠经口给予氯硝西泮10、100mg/kg/天(以mg/m²计，低剂量约相当于人最大推荐剂量20mg/天的5倍)，妊娠数量 and 存活子代数均减少。

在兔子器官发生期间经口给予氯硝西泮0.2、1、5或10mg/kg/天(以mg/m²计，最低剂量低于人最大推荐剂量20mg/天的三项试验中，在所有剂量下均观察到类似的畸形(腭裂、眼睑开放、胸骨融合和肢体缺陷)，这些畸形发生率且无剂量相关性。剂量为5mg/kg/天或更高剂量时母体体重增量减少，在一项试验中剂量为10mg/kg/天时胎仔体重降低。

在小鼠和大鼠中，在器官发生期间经口给予氯硝西泮剂量分别达15、40mg/kg/天(以mg/m²计，相当于人最大推荐剂量20mg/天的4倍和20倍)，母体或胚胎/胎仔均未出现不良影响。

其他苯二氮卓类药物的资料表明，动物在出生前暴露于苯二氮卓类药物，可能会出现不良的发育影响(对神经行为和免疫功能的长期影响)。

致癌性

氯硝西泮尚未进行致癌性试验。

【药代动力学】

氯硝西泮口服吸收迅速、完全，绝对生物利用度约为90%。口服氯硝西泮后1-4小时内达到最大血药浓度，血浆蛋白结合率约为85%。氯硝西泮被广泛代谢，只有不到2%的原型药物随尿排出。生物转化主要是将7-硝基还原为4-氨基衍生物，该衍生物可被乙酰化、羟基化和葡萄糖醛酸化。包括CYP3A在内的细胞色素P-450酶主要参与了氯硝西泮的氧化和还原。其消除半衰期通常为30-40小时。氯硝西泮的药代动力学在剂量范围内与剂量无关。没有证据表明氯硝西泮在人体内诱导自身代谢或其他药物的代谢。

人口亚群和疾病状态下的药代动力学：尚未进行性别和年龄对氯硝西泮药代动力学影响的对照研究，肝肾疾病对氯硝西泮药代动力学的影响也未进行。因为氯硝西泮经过肝脏代谢，肝脏疾病可能会阻碍氯硝西泮清除。因此，对于患有肝肾疾病的患者服用氯硝西泮时应谨慎。儿童的清除率为0.42±0.32ml/min/kg(年龄2-18岁)和0.88±0.4ml/min/kg(年龄7-12岁)，这些值随体重的增加而减少。儿童的生酮饮食不影响氯硝西泮的浓度。

【贮藏】

遮光，密封保存。

【包装】

口服固体药用高密度聚乙烯瓶，20片/瓶；100片/瓶。

【有效期】

36个月

【执行标准】

YB06332021

【批准文号】

国药准字H10930004

【药品上市许可持有人】

企业名称：江苏恩华药业股份有限公司

注册地址：徐州经济技术开发区杨山路18号

【生产企业】

企业名称：江苏恩华药业股份有限公司

生产地址：徐州经济技术开发区杨山路18号

邮政编码：221004

电话号码：4009002262

传真号码：0516-87767118

网 址：http://www.nhsu-group.com