



雙復明 膜衣錠 10 毫克

Olzapine F.C. Tab. 10mg

衛署藥製字 第 057213 號

須由醫師處方使用

版本日期 2022-08-11

1 性狀

1.1 有效成分及含量

OLZAPINE 10毫克錠劑含10毫克olanzapine。

1.2 賦形劑

Polyplasdone XL、Lactose、Avicel PH102、HPC-L、Mg Stearate、Opadry II White。

1.3 劑型

OLZAPINE 10毫克錠劑為膜衣錠。

1.4 藥品外觀

OLZAPINE 10毫克錠劑為圓形白色。

2 適應症

思覺失調症及其他明顯有正性及/或負性之精神病，雙極性疾患之躁期發作，預防雙極性疾患之復發。
說明：

Olanzapine 適用於思覺失調症的治療。如病患經初期藥物治療已獲療效時，在其繼續治療期間，olanzapine 能有效維持病情的改善。Olanzapine 適用於雙極性疾患，躁期的治療。

對於使用 olanzapine 治療躁症有效的病患，olanzapine 可用於預防雙極性疾患之復發(11.藥物動力學特性)。

3 用法及用量

3.1 用法用量

成人：思覺失調症：Olanzapine的建議起始劑量為每天一次，每次10毫克。

雙極性疾患之躁期發作：單一治療之起始劑量為每天一次，每次15毫克；合併治療之起始劑量為每天10毫克。(11.藥物動力學特性)

預防雙極性疾患之復發：建議起始劑量為每天10毫克。已使用olanzapine治療躁症的病人，持續以原劑量來預防復發。若是出現新躁症、混合症狀或憂鬱症狀，olanzapine應持續使用(依需要給予最佳劑量)。臨床上有情緒症狀可佐以輔助治療。

治療思覺失調症、躁症及預防雙極性疾患之復發時，每日劑量可依病人的臨床狀況調整，劑量範圍為每天5-20毫克。惟有經適當的臨床評估後，才可建議將劑量調整至常用治療劑量以上，且給藥間隔不得小於24小時。進食不影響olanzapine的吸收。應以逐漸遞減劑量方式停用olanzapine。

目前沒有olanzapine用於18歲以下病人的臨床研究。

3.3 特殊族群用法用量

老年人：一般情況下不會使用較低的起始劑量(5毫克/天)，但如視臨床因素需要時，65歲以上的老

年病人應考慮使用此劑量(見警語和注意事項欄)。

腎和/或肝功能不全：此類病人應考慮給予較低的起始劑量(5毫克)。對於肝功能中度不全的病人(肝硬化、Child-Pugh A或B類肝炎)，其起始劑量應為5毫克，欲增加劑量時須謹慎。

吸菸病人：相較於吸菸病人，不需要調整非吸菸病人的起始劑量與劑量範圍。Olanzapine的代謝可能被吸菸誘導。建議做臨床監測，並且考慮視需要增加olanzapine的劑量(見與其他藥物的交互作用及其他形式的交互作用欄)。

當多於一項會降低代謝速率的因子出現於同一病人時(女性、老年、非吸菸)，應考慮是否降低起始劑量。若需調高劑量時，此類病人的劑量調幅應較保守。

(見與其他藥物的交互作用及其他形式的交互作用欄和藥動性質欄)。

孩童族群：

因為缺乏安全性和療效性的資料，不建議孩童和十八歲以下的青少年服用olanzapine。在一些短期的試驗中，青少年體重增加，脂肪及泌乳素改變的幅度較成年病人高(見警語和注意事項、副作用、藥效性質及藥動性質欄)。

4 禁忌

依文獻紀載

禁用於已知對此藥品的任何成分(有效成分或賦形劑)過敏者。禁用於已知患有狹角性青光眼的病人。

5 警語及注意事項

依文獻紀載

5.1 警語/注意事項

於抗精神病藥物治療期間，病人臨床情況的改善可能須數天至週。於此期間須嚴密觀察病人的情形。

失智症相關之精神病及/或行為混亂

依據隨機分派，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老年失智症病人(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。

Olanzapine不建議用於失智症相關之精神病及/或行為混亂病人之治療，因為死亡率與腦血管病變危險性增高。在一以患有失智症相關之精神病及/或行為混亂的老人(平均年齡78歲)所做之安慰劑對照臨床試驗中(為期6-12週)，服用olanzapine之病人死亡率為服用安慰劑病人的二倍(3.5%相較於1.5%)。較高死亡率與olanzapine劑量(平均每日劑量4.4毫克)或治療期長短無關。可能造成這類病人的死亡率增高的危險因子包括：年齡大於65歲、吞嚥困難、鎮靜、營養不良和脫水、肺部狀況(如肺炎、伴隨或非伴隨吸入性原因)或與benzodiazepines併用；然而，相較於服用安慰劑的病人，服用olanzapine病人之死亡發生率較高則與這些危險因子無關。

在同一份臨床試驗中，曾有腦血管方面的不良事件(CVAE，例如中風、暫時性腦缺血)，包括一些致死案例的報告。服用olanzapine病人之CVAE發生率為服用安慰劑病人的三倍(1.3%相較於0.4%)。所有服用olanzapine與服用安慰劑曾發生CVAE的病人都具有既有的危險因子。年齡大於75歲以及血管性/混合性失智症被認為是olanzapine治療時發生CVAE的危險因子。Olanzapine的療效並未在這些臨床試驗中確立。

帕金森氏症

不建議使用olanzapine來治療帕金森氏症病人因服用dopamine促進劑所引起的精神疾病。於臨床試驗中，帕金森氏症症狀惡化與產生幻覺的通報很常見且發生次數也比安慰劑組多(見8.副作用

)，相較於安慰劑，olanzapine對此類精神病症狀治療並沒有比較有效。這些臨床試驗中，病人最初必須是能在最低有效劑量的抗帕金森氏症藥物(dopamine促進劑)下維持穩定，且整個試驗過程中持續使用相同抗帕金森氏症藥物與劑量。基於試驗醫師的判斷，olanzapine的起始劑量為2.5毫克/天爾後再調整到最高15毫克/天。

抗精神病藥物惡性症候群 (NMS)

NMS為一種可能因服用抗精神病藥物導致有潛在性生命危險的症候群。有極少數NMS報告與olanzapine有關。NMS在臨床上的表現包括高燒、肌肉僵直、精神狀態改變、及自主神經功能不穩定(不整脈或血壓不正常、心跳過快、盜汗及心律不整)。其他徵兆可能包括肌酸酐磷酸激酶活性升高、肌球蛋白尿(橫紋肌溶解症)，及急性腎衰竭。臨床上一旦發現有NMS徵兆，或不明原因的高燒但無其他NMS的徵兆時，應立即停用所有抗精神病藥，包括olanzapine。

高血糖及糖尿病

曾有高血糖及高血糖及/或糖尿病的產生或惡化並偶爾伴隨酮酸血症或昏迷的通報(頻率為不常見)，包含少數死亡案例，(見8.副作用)。有些例子中，病人先前的體重增加，也可能是引起這些症狀的誘發因素。可依據抗精神病治療指引執行適當的臨床監測，例如使用前量測血糖的基礎值，使用12週後及每年量測血糖值。接受任何抗精神病藥品之病人，包括OLZAPINE，應密切留意高血糖症狀(如：劇渴、多尿、多食或無力)。有糖尿病或糖尿病危險因子之病人，應定期監測血糖以防止其惡化。應該要定期監測體重，例如使用前量測體重的基礎值，使用4、8、12週後及每3個月量測體重。

脂肪改變

在以安慰劑作為對照組的臨床試驗中觀察到服用Olanzapine之病人其脂肪有不良的改變(見8.副作用)。脂肪之改變在临床上必須要有適當地管控，特別是血脂異常危險因子的病人。服用任何抗精神病藥品的病人，包括OLZAPIN，應該要依據抗精神病治療指引定期監測脂肪，例如使用前量測脂肪的基礎值，使用12週後及每5年量測脂肪。

抗膽鹼素活性

雖然olanzapine在體外試驗中顯示有抗膽鹼素活性，臨床試驗的結果顯示相關不良事件的發生率低。然而，olanzapine用於有其他併存疾病的病人之臨床使用經驗有限，因此開處方於同時患有攝護腺肥大、或麻痺性腸阻塞和其他相關病情的病人時，必須謹慎。

肝功能

常見有暫時性、無症狀的肝轉胺酶-ALT、AST濃度上升的現象，尤其在治療初期。下列病人服用olanzapine時應小心謹慎並安排追蹤：ALT和/或AST上升的病人、肝損害徵兆和症狀的病人、既有肝功能有限的病人、及病人正在服用具潛在性肝毒性的藥品。一旦診斷出肝炎(包括肝細胞型，膽汁鬱積型或是混合型肝損害)，應停止olanzapine的治療。

嗜中性白血球減少症

下列病人服用olanzapine時應小心謹慎：因任何理由造成白血球和/或嗜中性白血球數目低下的病人、正在接受會造成嗜中性白血球減少症的治療的病人、曾因藥物引起骨髓抑制/毒性的病人、因其他併存疾病、放射治療、或化療而導致骨髓抑制的病人、及嗜伊紅血球過多症或骨髓增殖症的病人。Olanzapine與valproate併用時，曾有嗜中性白血球減少症的通報(發生率為常見)(見8.副作用)。

停藥

當olanzapine突然中斷使用，有罕見的急性症狀如出汗、失眠、顫抖、焦慮、噁心、或嘔吐的報告出現($\geq 1/10,000$ 到 $< 1/1,000$)。應以逐漸遞減劑量方式停用olanzapine。

QT間期

在臨床試驗中，olanzapine治療之病人出現具意義的QTc間期延長(病人治療前QTcF < 500 毫秒

· 治療後一直表現Fridericia QT校正[QTcF]≥500毫秒的情形並不常見(1/1,000到1/100)· 且相較於安慰劑組· 發生心臟方面不良事件並無顯著差異。然而· 當olanzapine與其他已知會造成QTc間期延長的藥物併用時· 尤其是用於老年人、先天性QT間期長、充血性心衰竭、心臟肥大、低血鉀症或低血鎂症之病人· 必須謹慎。

血栓性栓塞症

目前olanzapine與發生靜脈栓塞相關性之報告並不常見(≥1/1,000到<1/100)。Olanzapine治療與靜脈栓塞發生之因果關係尚未確立。然而思覺失調症病人常表現靜脈栓塞危險因子· 因此所有靜脈栓塞可能危險因子· 如靜止不動的病人應予確認及給予適當預防措施。

一般中樞神經活性

由於olanzapine主要作用於中樞神經系統· 故與其他中樞神經作用藥物及酒精併用時應謹慎。體外試驗中· olanzapine顯示有dopamine拮抗作用· 因此olanzapine可能直接或間接拮抗dopamine促進劑的作用。

癲癇

曾有癲癇發作病史或有可能降低發作閾值危險因子的病人· 必須謹慎使用olanzapine。接受olanzapine治療的病人· 出現癲癇的現象不常見· 這些病例中多數病人都有癲癇發作的病史或危險因子。

遲發性運動困難症

在為期一年或一年以下的比較性試驗中· olanzapine組發生需要緊急治療的運動困難之發生率於統計上明顯較低。然而· 在長期使用時· 遲發性運動困難症的風險會增加· 因此若病人有遲發性運動困難症的徵兆或症狀時· 則應考慮減少olanzapine劑量或停藥。停藥後· 這些症狀可能短暫性惡化或甚至復發。

姿勢性低血壓

在olanzapine的臨床試驗中· 老年病人有觀察到姿勢性低血壓(頻率為不常見)。建議65歲以上的病人在服藥期間· 應定期測量血壓。

心因性猝死

在olanzapine上市後的報告中· 有報告顯示使用olanzapine的病人產生心因性猝死的事件。在一個回溯、觀察性的世代研究中· 使用olanzapine的病人產生可能的心因性猝死的風險· 大約是沒有使用抗精神病藥物病人的兩倍· 在這個研究中· olanzapine和其他包含於綜合分析中的非典型抗精神病藥物造成的風險是相當的。

5.3 操作機械能力

對駕駛和操作儀器能力的影響：

目前並沒有對駕駛和操作儀器能力上的影響作研究。因olanzapine可能引起嗜睡及眩暈· 故病人服用olanzapine時· 操作機械· 包括駕駛車輛· 應格外謹慎。

6 特殊族群注意事項

依文獻紀載

6.1 懷孕

使用olanzapine於孕婦的情形· 在臨床上未有足夠及適當控制組的研究報告。應建議病人在服用olanzapine期間· 若發現懷孕或計劃懷孕· 應告知醫生。由於此藥用於人體的經驗有限· 因此應只在用藥的好處遠大於可能對胎兒產生的傷害時· 才可於懷孕期間用藥。

於懷孕第三期曾接觸到精神科藥品 (包括olanzapine) 的新生兒於出生後有產生不良反應的風險· 包括錐體外及/或藥品戒斷症候群· 其嚴重度及持續時間會不同。目前曾有躁動、肌張力過強、

肌張力過低(無力)、顫抖、思睡、呼吸窘迫，或餵食困難的報告。所以，應小心監測新生兒。

6.2 哺乳

在一個授乳的健康婦女研究中，olanzapine可自乳汁中排泄。於穩定狀態，嬰兒之平均暴露量(毫克/公斤)約為母親olanzapine劑量(毫克/公斤)的1.8%。

建議病人於olanzapine服藥期間，不要授母乳給嬰兒。

6.3 有生育能力的女性與男性

生殖力

對生殖力的影響仍未知(請見臨床前安全性資料欄)。

6.4 小兒

孩童族群

Olanzapine不適用於孩童和十八歲以下青少年。在十三到七歲病人的研究中有發現多項不良反應，包括體重增加、代謝參數改變及泌乳素上升(見8.副作用)。

6.8 其他族群

乳糖

雙復明膜衣錠含有乳糖。不應用於有罕見遺傳性半乳糖不耐症、Lapp乳糖酶缺乏、或葡萄糖-半乳糖吸收異常的病人身上。

7 交互作用

依文獻記載

與其他藥物的交互作用及其他形式的交互作用

僅於成年人執行藥物交互作用研究

其他藥物影響olanzapine的能力：Olanzapine經由酵素CYP1A2代謝，因此對此酵素具特別地誘導或抑制作用之物質，皆可能影響olanzapine之藥動性質。

誘導CYP1A2活性：吸菸或服用carbamazepine皆可能誘導olanzapine代謝，降低olanzapine血中濃度，但僅些微增加olanzapine清除率。雖對臨床效用影響有限，仍建議臨床監測，並於需要時增加olanzapine劑量(見3.1用法用量)。

抑制CYP1A2活性：Fluvoxamine為CYP1A2選擇性抑制劑，顯著抑制olanzapine代謝。在併用fluvoxamine之後，olanzapine Cmax在女性非吸菸者平均增加54%及在男性吸菸者平均增加77%；其olanzapine AUC分別平均增加52%和108%。使用fluvoxamine或其他CYP1A2抑制劑，如ciprofloxacin，應考慮給予較低的olanzapine起始劑量。如開始以CYP1A2抑制劑治療時，應考慮降低olanzapine劑量。

降低生體可用率：併用活性碳會降低口服olanzapine 50%至60%的生體可用率，因此活性碳應於olanzapine給藥前/後2小時投予。Fluoxetine (CYP2D6抑制劑)、單次劑量制酸劑(鋁、鎂)或cimetidine，尚未發現對olanzapine的藥動性質產生顯著的影響。

Olanzapine影響其他藥物的能力：Olanzapine可能直接或間接拮抗dopamine促進劑的作用。體外試驗顯示，olanzapine不會抑制CYP450系統之主要酵素(包括1A2、2D6、2C9、2C19、3A4)；體內試驗也證實，olanzapine不會抑制三環抗憂鬱劑(主要經由CYP2D6途徑代謝)、warfarin (CYP2C9)、theophylline (CYP1A2)、或diazepam(CYP3A4與CYP2C19)的代謝。

Olanzapine與鋰鹽或biperiden併用，顯示無交互作用。

臨床監測valproate血中濃度顯示，當olanzapine與valproate併用時，不需調整valproate的劑量。

一般中樞神經活性：對於酒精使用者和服用會抑制中樞神經藥物的病人，應小心謹慎。同時有帕金森氏症和失智症的病人，不建議併用olanzapine和抗帕金森氏症的藥物 (見5.警語和注意事項)。

QTc間期：當olanzapine與已知會造成QTc間期延長的藥物併用時，應小心謹慎（見警語和注意事項欄）。

8 副作用/不良反應

依文獻記載

8.1 臨床重要副作用/不良反應

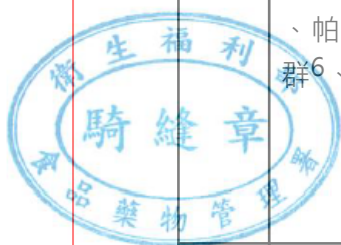
成人

在臨床試驗中，與服用olanzapine相關之最常見的不良反應(在 $\geq 1/100$ 的病人中觀察到)為嗜睡、體重增加、嗜伊紅性白血球增多、泌乳素、膽固醇、血糖及三酸甘油脂的升高(見警語和注意事項欄)、糖尿、食慾增加、眩暈、靜坐不能、帕金森氏症候群、白血球減少症、嗜中性白血球減少症(見警語和注意事項欄)、運動困難、姿勢性低血壓、抗膽鹼素作用、暫時性無症狀之肝轉胺酶升高(見警語和注意事項欄)、出疹、無力、疲勞、發燒、關節痛、鹼性磷酸酶增加、高丙麩氨酸轉移酶(high gamma glutamyltransferase)、高尿酸、高磷酸肌酸激酶及水腫。

不良反應列表

下表列出從自發性通報及臨床試驗中觀察到的不良反應及實驗室研究結果，在發生率的分組中，不良反應依照嚴重程度遞減排列。表列之發生率的定義：很常見($\geq 1/10$)、常見($\geq 1/100$ 到 $< 1/10$)、不常見($\geq 1/1,000$ 到 $< 1/100$)、罕見($\geq 1/10,000$ 到 $< 1/1,000$)、非常罕見($< 1/10,000$)、未知(無法由既有資料推估)。

很常見	常見	不常見	罕見	未知
血液與淋巴系統疾病				
	嗜伊紅性白血球增多 白血球減少症 ¹⁰ 嗜中性白血球減少症 ¹⁰		血小板減少症 ¹¹	
免疫系統疾病				
		過敏反應 ¹¹		
代謝與營養疾病				
體重增加 ¹	膽固醇濃度上升 ^{2,3} 、 血糖濃度上升 ⁴ 、 三酸甘油脂濃度上升 ^{2,5} 、糖尿、 食慾增加	糖尿病的產生或惡化並偶爾伴隨酮酸血症或昏迷，包含少數死亡案例(見警語和注意事項) ¹¹	低體溫 ¹²	
神經系統異常				
嗜睡	眩暈、靜坐不能 ⁶	癲癇案例(多為有癲癇病史或	抗精神病藥物	



	、帕金森氏症候群 ⁶ 、運動困難 ⁶	具危險因子者) ¹¹ 、肌張力不全(包括眼球旋動) ¹¹ 、遲發性運動困難 ¹¹ 、健忘 ⁹ 、構音困難、口吃 ¹¹ 、不寧腿症候群(Restless Legs Syndrome) ¹¹	惡性症候群(見警語和注意事項欄) ¹² 、停藥症候群 ^{7, 12}	
心臟疾病				
		心跳過慢、QTc期間延長(見警語和注意事項欄)	心室心搏過速/纖維顫動和猝死(見警語和注意事項欄) ¹¹	
血管疾病				
姿勢性低血壓 ¹⁰		血栓栓塞(包括肺栓塞和深部靜脈血栓)(見警語和注意事項欄)		
呼吸、胸部與縱膈膜異常				
		鼻出血 ⁹		
胃腸疾病				
	輕微，暫時性的抗膽鹼素作用包括便秘和口乾	腹脹 ⁹ 唾液分泌過多 ¹¹	胰臟炎 ¹¹	
肝膽疾病				
	暫時性，無症狀的肝轉胺酶(ALT、AST)濃度上升，尤其在治療初期(見警語和注意事項欄)		肝炎(包括肝細胞型，膽汁鬱積型或是混合型肝損害) ¹¹	
皮膚及皮下組織疾病				
	出疹	光敏感反應、禿頭		嗜酸性白血球增多及全身症狀之藥物反應(DRESS)



肌肉骨骼和結締組織疾病				
	關節痛		橫紋肌溶解症 ¹¹	
腎臟與泌尿系統疾病				
		尿失禁、尿滯留、排尿不良 ¹		
懷孕・產褥期及生產前後				
				新生兒藥品戒斷症候群(參閱懷孕一段)
生殖系統與乳房疾病				
	男性勃起障礙、兩性的性慾降低	無月經症、女性乳房增大、女性溢乳症、男性女乳症	陰莖持續勃起症 ¹²	
一般疾病與投予部位				
	無力、疲勞、水腫、發燒 ¹⁰			
研究報告				
血漿泌乳素濃度上升 ⁸	鹼性磷酸酶上升 ¹⁰ 、肌酸磷酸激酶濃度高 ¹¹ 、高丙酮酸轉氨酶 ¹⁰ 、高尿酸 ¹⁰	總膽紅素上升		

¹ 有觀察到具臨床意義的體重增加，此現象發生於所有治療前身體質量指數(BMI)分類。短期治療後(中位作用期間47天)，與原體重相比體重增加 $\geq 7\%$ 是很常見的(22.2%)，與原體重相比體重增加 $\geq 15\%$ 則是常見的(4.2%)，與原體重相比體重增加 $\geq 25\%$ 是不常見的(0.8%)；在長期(至少48週)用藥後，病人體重較治療前增加 $\geq 7\%$ ， $\geq 15\%$ 及 $\geq 25\%$ 是很常見的(分別為64.4%，31.7%及12.3%)。

² 平均空腹血脂的升高(總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇和三酸甘油酯)在原本沒有血脂異常跡象的病人身上更顯著。

³ 有觀察到從治療前空腹正常值($< 5.17\text{mmol/l}$)增加到高總膽固醇($\geq 6.2\text{mmol/l}$)。空腹總膽固醇從治療前邊緣範圍(≥ 5.17 至 $< 6.2\text{mmol/l}$)增加到高總膽固醇($\geq 6.2\text{mmol/l}$)是很常見的。

⁴ 有觀察到從治療前空腹正常值($< 5.56\text{mmol/l}$)增加到高血糖($\geq 7\text{mmol/l}$)。空腹血糖從治療前邊緣範圍(≥ 5.56 至 $< 7\text{mmol/l}$)增加到高血糖($\geq 7\text{mmol/l}$)是很常見的。

⁵ 有觀察到從治療前空腹正常值($< 1.69\text{mmol/l}$)增加到高三酸甘油酯($\geq 2.26\text{mmol/l}$)。空腹三酸甘油酯從治療前邊緣範圍(≥ 1.69 至 $< 2.26\text{mmol/l}$)增加到高三酸甘油酯($\geq 2.26\text{mmol/l}$)是很常見的。

⁶ 臨床試驗中，接受olanzapine治療的病人其帕金森氏症候群與肌張力不全的發生率相較於安慰劑的數字較高，但統計上並無明顯差異。相較於調整haloperidol劑量治療的病人，olanzapine治

療的病人有帕金森氏症候群、靜坐不能、肌張力不全的發生率較低。由於缺乏個別病人既有之急性及遲發性錐體外運動失調情況的詳細病史，目前尚無法證實olanzapine是否比較不會造成遲發性運動困難及/或其他遲發性錐體外症候群。

7 當突然中斷使用olanzapine時，有急性症狀如出汗、失眠、顫抖、焦慮、噁心和嘔吐的報告。

8 在為期12週的臨床試驗中，約30% 泌乳素值正常的病人以olanzapine治療後，血漿泌乳素濃度超過正常值上限。大部分的病人其上升的值通常為輕微的，且維持在正常值上限的2倍以下。

9 由olanzapine 整合性資料庫中的臨床試驗所發現的不良事件。

10 由olanzapine 整合性資料庫中的臨床試驗所測得的數值進行評估。

11 由自發性上市後報告所發現的不良事件，並用olanzapine 整合性資料庫取得發生頻率。

12 由自發性上市後報告所發現的不良事件，並用olanzapine 整合性資料庫於95%信賴區間的上限估算發生頻率。

8.2 臨床試驗經驗

長期治療(至少48週)

產生不良反應、臨床顯著之變化(體重增加、血糖、總/低密度脂蛋白/高密度脂蛋白膽固醇或三酸甘油酯的升高)的病人百分比隨時間增加而增加；在完成9-12個月治療的成人病人中，平均血糖增加的速度在約6個月之後趨緩。

針對特殊族群之額外資訊

老年失智症病人之臨床試驗發現，相較於安慰劑組，olanzapine治療組的死亡率及腦血管方面不良反應的發生率較高(見警語和注意事項欄)。這類病人使用olanzapine很常見的不良反應為步態異常和跌倒。肺炎，體溫升高，嗜睡，起紅斑，視覺幻覺和尿失禁為常見。

於臨床試驗中，由藥物誘發(dopamine促進劑)精神疾病之帕金森氏症病人，其帕金森氏症惡化與產生幻覺報告很常見且發生次數也比安慰劑組多。

在一項研究雙極性疾患的臨床試驗中，併用olanzapine與valproate，導致嗜中性白血球減少症的發生率為4.1%，可能造成原因為valproate的血漿濃度高。當olanzapine與鋰鹽或valproate併用，常見的副作用($\geq 1/10$)包括顫抖、口乾、食慾增加及體重增加；也有發生言語障礙的報告($1/100-1/10$)。在急性治療(為期6週)的臨床試驗中，olanzapine與鋰鹽或divalproex併用，相較於治療前的體重，有17.4%的病人體重增加 $\geq 7\%$ 。長期(為期12個月)以olanzapine預防雙極性疾患之復發，相較於治療前的體重，有39.9%的病人體重增加 $\geq 7\%$ 。

孩童族群

Olanzapine不適用於孩童和十八歲以下青少年。雖然尚未執行設計來比較成人和青少年的臨床試驗，青少年試驗所得的數據已和成人試驗數據做比較。

下表彙整列出在青少年病人中(13-17歲)發生頻率高於成年病人的不良反應，或只有在青少年病人之短期試驗中發現到的不良反應。於相當的暴露量下，臨床上顯著的體重增加($\geq 7\%$)在青少年中發生頻率高於成人病人。相較於短期的臨床試驗，長期的臨床試驗(至少24週)中，青少年體重增加的幅度較高，有臨床顯著體重增加的人數百分比也較高。

在發生率分組中，不良反應依照嚴重程度遞減排列。表列之發生率的定義：很常見($\geq 1/10$)、常見($\geq 1/100$ 到 $< 1/10$)。

代謝與營養疾病

很常見：體重增加¹³、三酸甘油脂濃度上升¹⁴、食慾增加

常見：膽固醇濃度增加¹⁵

神經系統疾病

很常見:鎮靜(包括嗜睡hypersomnia、無力、嗜睡somnolence)

胃腸疾病

常見:口乾

肝膽疾病

很常見:肝轉胺酶(ALT、AST) 濃度上升 (見警語和注意事項欄)

研究報告

很常見:總膽紅素減少、GGT上升、血漿泌乳素濃度上升¹⁶

¹³短期治療後(中位作用期間22天)·與原體重(kg)相比·體重增加 $\geq 7\%$ 是很常見的(40.6%)；與原體重相比·體重增加 $\geq 15\%$ 則是常見的(7.1%)·體重增加 $\geq 25\%$ 是常見的(2.5%)；在長期用藥之下(至少24週)·與原體重相比·有89.4%的病人體重增加 $\geq 7\%$ ·55.3%的病人體重增加 $\geq 15\%$ ·及29.1%的病人體重增加 $\geq 25\%$ 。

¹⁴有觀察到從治療前空腹正常值($< 1.016\text{mmol/l}$)增加到高三酸甘油酯($\geq 1.467\text{mmol/l}$)及空腹三酸甘油酯從治療前邊緣範圍(≥ 1.016 至 $< 1.467\text{mmol/l}$)增加到高三酸甘油酯($\geq 1.467\text{mmol/l}$)。

¹⁵空腹總膽固醇從治療前空腹正常值($< 4.39\text{mmol/l}$)增加到高總膽固醇($\geq 5.17\text{mmol/l}$)是常見的。從治療前邊緣範圍(≥ 4.39 至 $< 5.17\text{mmol/l}$)增加到高總膽固醇($\geq 5.17\text{mmol/l}$)是很常見的。

¹⁶有47.4%青少年病人之血漿泌乳素濃度升高。

疑似不良反應之報告

已獲核准的藥物·其疑似不良反應的通報是重要的。藉此可持續監測該藥物的效益與風險平衡。醫療照護專業人員需依照全國藥物不良反應通報系統之要求·通報任何疑似不良反應。

9 過量**依文獻紀載****徵兆和症狀**

過量的常見症狀($> 1/10$ 發生率)包括心跳過快、精神躁動/攻擊性、發音困難、各種錐體外症狀·和意識降低(程度從鎮靜到昏迷)。

其他醫學上過量的明顯後續現象包括譫妄、痙攣、昏迷、疑似抗精神病藥物惡性症候群、呼吸抑制、肺部異物吸入、高血壓或低血壓、心律不整($< 2\%$ 過量案例)和心肺停止。口服olanzapine·有450毫克急性藥物過量導致死亡的案例·但是也有口服約2 公克急性藥物過量存活的案例。

過量的處理

目前對olanzapine尚無特殊的解毒劑。不建議催吐。處理藥物過量的標準程序可能適用(即洗胃、給予活性炭)。併用活性炭顯示減少口服olanzapine的生體可用率達50%到60%。

應根據病人臨床表現·給予症狀治療和監測影響生命的器官功能·包括低血壓和呼吸衰竭的治療及呼吸功能的支持。不要使用epinephrine、dopamine、或其他具乙型受體活性的交感神經作用劑·因為乙型受體受刺激可能加劇低血壓。必須監視心血管功能以偵測可能產生的心律不整。應持續嚴密醫療監督和監測直到病人復原。

10 藥理特性**10.1 作用機轉**

藥效性質

藥物治療分類: 精神抑制劑(psycholeptics), diazepines, oxazepines, thiazepines 與oxepines,

ATC code為N05A H03。

10.2 藥效藥理特性

藥效學作用

Olanzapine為抗精神病、抗躁症及情緒穩定藥物，對一些受體系統有廣泛藥理作用。

在臨床前試驗中，olanzapine表現出對多種受體具親和性(K_i : <100 nM): serotonin 5-HT_{2A/2C}、5-HT₃、5HT₆; dopamine D₁、D₂、D₃、D₄、D₅; cholinergic muscarinic 受體 M1-M5; α_1 adrenergic; 和histamine H₁受體。Olanzapine的動物行為試驗指出，其有5HT、dopamine及cholinergic之拮抗作用，與其受體結合的作用特性一致。在體外，olanzapine對serotonin 5HT₂受體的親和力較dopamine D₂受體強，且在體內，其5HT₂的活性比D₂的活性為強。於電生理研究中，顯示olanzapine選擇性降低mesolimbic(A10) dopaminergic 神經細胞的觸發，但對有關運動功能的紋狀體(A9)神經傳導途徑幾乎沒有影響。Olanzapine在低於產生僵直反應(用以評估運動方面副作用的指標效果)的劑量時，會降低抗精神病作用的試驗指標狀態下的制約退避反應(avoidance response)。與其他許多抗精神病藥品的效果不同是，olanzapine在一項“抗焦慮”的試驗中，增加反應能力。

在一個以健康受試者為對象的單一口服劑量(10毫克)正子放射斷層攝影術試驗(PET)中

，olanzapine對serotonin 5-HT_{2A}受體結合合力較dopamine D₂高。在另一單光子電腦斷層攝影(SPECT)研究中，結果顯示對於olanzapine治療有效的思覺失調症病人，相較於對其他抗精神病藥物及對risperidone治療有效的病人，有較低的紋狀體D₂結合程度，但與對clozapine治療有效的病人相較，則程度相當。

10.3 臨床前安全性資料

依文獻記載

急性(單一劑量)毒性

強效抗精神病藥物在齧鼠類觀察到的典型口服毒性徵兆：活動力低、昏迷顫抖陣痙攣、流涎及體重增加受抑制。致死劑量中位數於小白鼠約為210毫克/公斤，於大白鼠約為175毫克/公斤。在不致死的情況下，狗可耐受的單一口服劑量最高可至100毫克/公斤。臨床徵兆包括：鎮靜、運動失調、顫抖、心跳加速、呼吸困難、瞳孔縮小、和食慾不振。猴子試驗中，單一口服劑量最高至100毫克/公斤時，出現虛脫現象，劑量更高時出現意識不清。

多次劑量毒性

在為期至多為3個月的小白鼠試驗與在為期至多為1年的大白鼠和狗試驗中，最顯著作用為中樞神經系統抑制作用，抗膽鹼素作用以及周邊血液性疾病。中樞神經系統抑制作用在重覆給藥後會出現耐受性。較高劑量時，生長參數降低。大白鼠中，和泌乳素上升現象一樣為可逆性作用包括有卵巢和子宮重量降低，陰道上皮細胞和乳腺的形態改變。

血液學毒性

在各種動物發現對血液學參數的作用，包括在小白鼠上為與劑量相關的循環白血球降低，及在大白鼠上非特定的循環白血球降低；然而，沒有發現骨髓細胞毒性的證據。在少數以8或10毫克/公斤/天(全部olanzapine暴露量[AUC]大於人類給予12毫克劑量的12-15倍)治療的狗中，發現可逆性嗜中性白血球減少症、血小板減少症或貧血。在有血球減少症的狗中，骨髓中的前驅細胞(progenitor)和增生細胞並沒有產生不良作用。

生育能力毒性

Olanzapine沒有致畸胎的作用。鎮靜作用會影響公鼠的交配能力。劑量在1.1毫克/公斤時(人體

最高劑量的3倍)·影響雌鼠的動情週期·且劑量在3毫克/公斤時(人體最高劑量的9倍)·大白鼠的生殖能力受到影響。服用olanzapine的懷孕大白鼠·其胚胎發育延遲且活動力暫時降低。

致突變性

哺乳動物經體外及體內各種劑量範圍的標準測試·包括細菌突變試驗·得知olanzapine不會致突變或clastogenic。

致癌性

根據小白鼠及大白鼠實驗結果·olanzapine無致癌性。

11 藥物動力學特性

藥動性質

吸收

口服後olanzapine極易吸收·於5至8小時間達到血漿最高濃度·其吸收不受食物影響。相較於靜脈注射給予·其口服絕對生體可用率仍未知。

分佈

血中濃度約介於7-1000 ng/ml時·Olanzapine的血漿蛋白質結合率約為93%。Olanzapine主要是與血清白蛋白及 α 1-酸糖蛋白(α 1-acid-glycoprotein)結合。

生物轉化

Olanzapine在肝臟藉由接合作用與氧化途徑代謝。血液循環中的主要代謝物為10-N-glucuronide·不會通過血腦屏障。Cytochromes P450-CYP1A2及P450-CYP2D6·則將此藥轉變成帶有N-desmethyl基與2-hydroxymethyl基的代謝物。在動物試驗中·這兩種代謝物的體內藥理活性遠小於olanzapine原型的活性。故抗精神病的藥理作用·主要來自於olanzapine本身。

排除

口服後·olanzapine在健康受試者的平均末期排除半衰期·因年齡和性別而有所差異。健康老年受試者(65歲以上)相較於非老年受試者·其平均排除半衰期較長(51.8小時相較於33.8小時)·且清除率較低(17.5公升/小時相較於18.2公升/小時)。於老年受試者身上觀察到的藥動參數變化程度·並未超出非老年受試者的範圍。44位65歲以上思覺失調症者·給予劑量5-20毫克/天·並未出現任何明顯不良反應。

相較於男性受試者·女性受試者的平均排除半衰期較長(36.7小時相較於32.3小時)·且清除率較低(18.9公升/小時相較於27.3公升/小時)。然而olanzapine (5-20毫克)在女性受試者(467人)顯示出與男性受試者(869人)相當的安全性。

腎功能不全

腎功能不全的受試者(肌酸酐清除率 <10 ml/min)相較於健康受試者·其平均排除半衰期(37.7小時相較於32.4小時)或清除率(21.2公升/小時相較於25.0公升/小時)皆沒有明顯差異。質量平衡的研究中·放射性標記的olanzapine·約有57%(主要為olanzapine代謝物)自尿中排除。

肝功能不全

一項研究肝功能損傷影響的小型試驗：6個臨床明顯為肝硬化的受試者·肝硬化評估分級(Childs Pugh Classification A (n = 5) 與 B (n = 1))·口服給予單劑量olanzapine(2.5 – 7.5 mg)·顯示對藥物動力學影響很小:與無肝功能不全的受試者 (n = 3) 相比·具有輕度至中度肝功能不全的受試者·全身清除率略微增加且排除半衰期較快。肝硬化受試者中吸菸者 (4/6; 67%) 多於無肝功能不全受試者中的吸菸者 (0/3; 0%)。

吸菸

非吸菸受試者相較於吸菸受試者(男性和女性)·其平均排除半衰期較長(38.6小時相較於30.4小時)·且清除率較低(18.6公升/小時相較於27.7公升/小時)。

Olanzapine的血漿清除率在老年受試者低於年輕受試者·女性低於男性·非吸菸者低於吸菸者。然



而，年齡、性別、或吸菸狀況影響olanzapine的清除率和半衰期的程度，比病人間個體差異的程度小。

在一項白種人、日本人和中國人的研究調查中，發現olanzapine的藥動性質在三個種族間，並無任何差別。

孩童族群

青少年(13到17歲)：olanzapine的藥物動力學在成人和青少年中是相似的。在臨床試驗中，青少年olanzapine的平均暴露量約高於成人27%。青少年和成年人統計學上的差異包括較低的平均體重及青少年抽菸的人數較少，這些因素可能造成青少年之暴露量較高。

12 臨床試驗資料

依文獻紀載

臨床療效

在2個安慰劑對照的試驗，及以三個其他抗精神病藥作為對照的2個試驗中，測試2,900位以上患有正性與負性症狀的思覺失調症病人，結果顯示olanzapine不只使正性症狀達到具統計意義的改善，亦使負性症狀達到具統計意義的改善。

在一項多國、雙盲的思覺失調症、情感分裂症及其他相關疾病之比較性研究中，包括1481位伴隨有不同程度相關憂鬱症狀(Montgomery-Asberg憂鬱評量指數在治療前平均分數為16.6)，一項前瞻性次級分析結果顯示，治療前後之情緒分數變化，olanzapine的治療效果(-6.0)優於haloperidol (-3.1)($p=0.001$)。

在治療躁症或混合性雙極性疾患的臨床試驗中，結果顯示olanzapine對於長達三週以上之躁症症狀緩解，優於安慰劑及valproate semisodium (divalproex)。在為期6週與12週的臨床試驗中，結果亦顯示olanzapine對於躁症與鬱症之症狀減輕，相當於haloperidol。Olanzapine 10mg併用鋰鹽或valproate治療至少2週，對於躁症症狀之緩解，優於鋰鹽或valproate單獨治療6週。

在一個為期12個月預防復發的試驗中，躁症病人使用olanzapine治療獲改善後再隨機給予olanzapine或安慰劑。統計上顯示，在預防雙極性疾患復發之主要治療目標上，olanzapine顯著優於安慰劑。在預防躁症復發或預防鬱症復發上，olanzapine在統計上亦顯著優於安慰劑。

在另一個為期12個月預防復發的試驗，躁症病人接受olanzapine合併鋰鹽治療獲改善後再隨機單獨給予olanzapine或鋰鹽。在預防雙極性疾患復發之主要治療目標上，統計上顯示olanzapine不劣於鋰鹽 (olanzapine 30.0%，鋰鹽38.3%; $p=0.055$)。

在一個為期18個月合併治療的試驗中，躁症或混合性雙極性疾患病人使用olanzapine加上情緒穩定劑(鋰鹽或valproate)穩定治療；長期以olanzapine合併鋰鹽或valproate治療，在延遲雙極性疾患之復發上(依特定之症狀診斷條件來定義)，統計上並未顯著優於單獨給予鋰鹽或valproate。

孩童族群

青少年(13到17歲)的療效對照資料僅限於在思覺失調症(六週)及第一型雙極性疾患躁症(三週)之短期試驗，青少年人數少於200人。Olanzapine的使用劑量是有彈性的，由2.5毫克開始治療，劑量可調高至20毫克/天的範圍。接受olanzapine治療期間，青少年體重增加明顯大於成年人。空腹總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇、三酸甘油脂及泌乳素改變的程度也大於成年人。目前尚未有維持療效的對照資料或長期安全性的資料(見警語和注意事項及副作用欄)。長期安全性的資料主要侷限於開放式(open-label)非對照試驗數據。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

4-1000 錠塑膠瓶裝及鋁箔盒裝。

111.08.11

13.2 效期

保存於適當環境下時，其儲存期限請見外盒。

13.3 儲存條件

儲存時特殊注意事項: 將藥錠保存於原包裝中，避光及防潮濕。儲存於25°C以下。

14 病人使用須知

本藥須由醫師處方使用

製造廠

皇佳化學製藥股份有限公司

高雄市鳥松區松埔路1巷1號

藥商

意欣國際有限公司

高雄市三民區懷安街119號