衛署藥製字第 056680，057321 號

若寧® 口溶錠 5，10 毫克

Olan®Orally Disintegrating Tablets 5，10 mg

綱號：E166，C120

定性和定量組成：每顆口溶錠 5，10 毫克含 5，10 毫克 olanzapine。

製劑：口溶錠劑。口溶錠為一黃色圓形、冷凍乾燥能快速分散的製劑，可置於口中或者將它分散在水或合適的飲料中服用。

臨床特性（依文獻記載）

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。如病人經初期藥物治療已獲療效時，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 治療躁症有效的病人，olanzapine 可用於預防雙極性疾患之復發(見藥動性質欄)。

用法用量（依文獻記載）本藥須由醫師處方使用。

*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。(見藥效性質部分)。

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，每日劑量可依病患的臨床狀況調整，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 歲以下病患的臨床研究。

特殊族群

*老年病患：*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 歲以上的老年病患應考慮使用此劑量（見警語和注意事項欄）。

*腎和／或肝功能不全：*此類病患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患(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。

*吸菸病患：*相較於吸菸病患，不需要調整非吸菸病患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患時(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，此類病患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患高（見警語和注意事項、副作用、藥效性質及藥動性質欄）。

禁忌（依文獻記載）Olanzapine 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。

Olanzapine 禁用於已知患有狹角性青光眼的病患。

本品含阿斯巴甜(Aspartame)賦形劑，苯酮尿症患者(Phenylketonurics)不宜使用。

警語和注意事項（依文獻記載）

本品為一種非典型抗精神病藥品，使用非典型抗精神病藥物會出現高血糖及增加罹患葡萄醣耐受性不良或糖尿病風險。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患，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。

於抗精神病治療期間，病患臨床情況的改善須數天至數週。於此期間須嚴密觀察病患的情形。

失智症相關之精神病及行為混亂：依據隨機分派，有對照組的臨床試驗(Randomized controlled trial，RCT)及回潮性世代研究(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。

Olanzapine 不建議用於失智症相關之精神病及／或行為混亂患者之治療，因為死亡率與腦血管病變危險性增高。在一以患有失智相關精神病及／或行為混亂的老人(平均 78 歲)所做之安慰劑對照臨床研究中(為期 6~12 週)，服用 olanzapine 之患者死亡率為服用安慰劑患者的二倍(3.5%相較於 1.5%)。較高死亡率與 olanzapine 劑量(平均每日 4.4 毫克)或治療期長短無關。可能造成這類患者的死亡率增高的危險因子包括：年齡大於 65 歲、語言障礙、鎮靜、營養不良和脫水、肺部狀況(如肺炎、伴隨或沒有吸入性原因)或與 bezodiazepines 併用；然而，相較於服用安慰劑的患者，服用 olanzapine 患者之死亡發生率較高則與這些危險因子無關。在同一臨床研究中，曾有腦血管方面的不良反應，(CVAE 如中風、暫時性腦缺血)包括一些致死案例的報告。服用 olanzapine 患者之 CVAE 發生率為服用安慰劑患者的三倍(1.3%相較於 0.4%)。所有服用 olanzapine 與服用安慰劑曾發生 CVAE 的患者都帶有既有的危險因子。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研究中確立。

帕金森氏症：不建議使用 olanzapine 來治療帕金森氏症病患因服用 dopamine 作用劑所引起的精神疾病。於臨床研究中，帕金森氏症狀惡化與產生幻覺報告很常見且發生次數也比安慰劑組多(見副作用)，相較於安慰劑、olanzapine 對此類精神病治療並沒有比較有效。這些臨床試驗中，病患最初要求是能在最低有效劑量的抗帕金森氏症藥物(dopamine 作用劑)下維持穩定，且整個研究過程中始終保持使用相同抗帕金森氏症藥物與劑量。係基於試驗醫師的判斷，olanzapine 開始用 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：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報告不常見，包含少數死亡案例(請見副作用）。有些例子中，病患先前的體重增加，也可能是引起這些症候的原因。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 olanzapine，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，應定期監測血糖控制是否惡化。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 之病患其脂肪有不良的改變(請見副作用）。脂肪之改變在臨床上必須要有適當地管控，特別是血脂異常的病患以及有血脂異常危險因子的病患。服用任何抗精神病藥物的病人，包括 olanzapine，應該要依據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反應的發生率低。然而，olanzapine 用於有其他併存疾病的病患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患時，必須謹慎。

肝功能：常見有暫時、無症狀的肝轉胺酶－ALT、AST 濃度上升的現象，尤其在治療初期。下列病患服用 olanzapine 時應小心謹慎並安排追蹤：ALT 和／或 AST 上升的病患、肝損害徵兆和症狀的病患、既有肝功能有限的病患、及病患正在服用具肝毒性的藥品。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：下列病患服用 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患、正在接受會造成嗜中性白血球減少症的治療的病患、曾因藥物引起骨髓抑制/毒性的病患、因其他併存疾病、放射治療、或化療而導致骨髓抑制的的病患、及嗜伊紅血球過多症或骨髓增殖症的病患。Olanzapine 與 Valproate 併用時，曾有嗜中性白血球減少症的報告(見副作用欄)。

停藥：當 olanzapine 突然中斷使用，罕有急性症狀如出汗、失眠、顫抖、焦慮、噁心、或嘔吐的報告出現(≧1/10,000 到＜1/1,000)。應以逐漸遞減劑量方式停用 Olanzapine。

QT 期間：在臨床試驗中，olanzapine 治療之患者出現具意義的 QTc 期間延長(病患治療前 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 間隔延長的藥物併用時，尤其是用於老年人、先天性 QT 期間長、充血性心衰竭、心臟肥大、低血鉀症或低血鎂症之病患，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。然而思覺失調症病患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、如靜止不動的患者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和酒精併用時應謹慎。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 作用劑的作用。

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患，必須謹慎使用 olanzapine。接受 olanzapine 治療的病患，出現癲癇的現象不常見，這些病例中多數病患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增加，因此如病患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，老年病患並不常出現姿勢性低血壓。與其他抗精神病藥物相同的是，建議 65 歲以上的病患在服藥期間，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。

孩童族群：Olanzapine 不適用於孩童和十八歲以下青少年。在十三到十七歲病患的研究中，有一些不良反應產生，包括體重增加、代謝參數改變及泌乳素上升。 (請見副作用和藥效性質欄）。

與其他藥物的交互作用及其他形式的交互作用（依文獻記載）

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(見用法用量欄）。

*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 C_{max}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 作用劑的作用。

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)；臨床試驗也證實，olanzapine 不會抑制三環抗鬱劑(主要經由 CYP2D6 代謝途徑)、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患，應小心謹慎。同時有帕金森氏症和失智症的病患，*不建議併用* olanzapine 和抗帕金森氏症的藥物（請見警語和注意事項）。

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

生殖，懷孕和授乳期的使用：(依文獻記載)

*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。應建議病患在服用 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，於出生後會有風險產生不同嚴重度及持續時間長度的副作用，包括錐體外及／或藥品戒斷症候群。目前曾有激動、張力過強、張力過低無力、顫抖、思睡、呼吸困難，或進食異常的報告。所以，應小心監測新生兒。

*授乳：*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%。

建議病患於 olanzapine 服藥期間，不要授母乳給嬰兒。

生殖力：對生殖力的影響仍未知(請見臨床前安全性資料欄)

對駕駛和操作儀器能力的影響：(依文獻記載)

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，故病患服用 olanzapine 時，操作機械，包括駕駛車輛，應格外謹慎。

副作用：(依文獻記載)

安全性資料摘要

*成人：*在臨床試驗中，與服用olanzapine相關之最常見的副作用(在≧1/100的病患中觀察到)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)、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)、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)、出疹、肌張力不足、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(≧1/10)、常見(≧1/100 到＜1/10)、不常見(≧1/1,000 到＜1/100)、罕見(≧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				
	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(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]、帕金森氏症候群[6]、運動困難[6]	癲癇案例多為有癲癇病史或具危險因子者[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、不寧腿症候群(Restless Legs syndrome)	抗精神病藥物惡性症候群(見警語和注意事項)[12]、中斷症狀[7,12]	
心臟疾病				
		心跳過慢、QTc 期間延長(見警 語和注意事項)	心室心搏過速/纖維顫動和猝死(見警語和注意事項)[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）（參閱警語和注意事項）		
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祕和口乾	腹脹[9]	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)		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(DEPRESS)
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[11]		
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				
	男性勃起障礙及兩性的性慾降低	無月經症、女性乳房增大、女性漏乳症、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[5]	鹼性磷酸酶上升[10]、肌酸磷酸激酶濃度高[11]、高丙麩氨酸轉移酶[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≧7%是很常見的(22.2%)，與原體重相比體重增加≧15%則是常見的(4.2%)，與原體重相比體重增加≧25%是不常見的(0.8%)；在長期(至少 48 週)用藥後，病患體重較治療前增加≧7%，≧15%及≧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脂）在原本沒有血脂異常跡象的病患身上更顯著。

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

[4]有觀察到從治療前空腹正常值(＜5.56mmol/l)增加到高血糖(≧7mmol/l)。空腹血糖從治療前邊緣範圍（≧5.56 至＜7mmol/l)增加到高血糖(27mmol/l)是很常見的。

[5]有觀察到從治療前空腹正常值(＜1.69mmol/l)增加到高三酸甘油脂(≧2.26mmol/l)。空腹三酸甘油脂從治療前邊緣範圍（≧1.69 至＜2.26mmol/l)增加到高三酸甘油脂(≧2.26mmol/l)是很常見的。

[6]臨床試驗中，接受 olanzapine 治療的病患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 劑量治療的病患，olanzapine 治療的病患有帕金森氏症候群、靜坐不能、肌張力不全的發生率較低。由於缺乏個別病患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%泌乳素值正常的病患以 olanzapine 治療後，血漿泌乳素濃度超過正常值上限。大部分的病患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。

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）的病患百分比隨時間增加而增加；在完成 9~12 個月治療的成人病患中，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：老年失智症病患之臨床試驗發現，相當於安慰劑組，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)。這類病患使用 olanzapine 很常見的副作用為步態異常和摔倒。肺炎，體溫升高，無力，起紅斑，視覺幻覺和尿失禁為常見。於臨床研究中，帕金森氏症病患由藥物(dopamine 作用劑)引發之精神疾病，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。在研究雙極性疾患的臨床試驗中，併用 olanzapine 與 valproate，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(≧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%的病患體重增加≧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%的病患體重增加≧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數據做比較。

下表彙整列出在青少年病患中(13~17 歲)發生頻率高於成年病患的不良反應，或只有在青少年病患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(≧7%)在青少年中發生頻率高於成人病患。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(≧1/10)、常見(≧1/100 和＜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
肝臟疾病
很常見：肝轉胺酶(ALT、AST)濃度上升(見警語和注意事項)
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≧7%是很常見的(40.6%)；與原體重相比，體重增加≧15%則是常見的(7.1%)，體重增加≧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%的病患體重增加≧7%，55.3%的病患體重增加≧15%，及 29.1%的病患體重增加≧25%。

[14] 有觀察到從治療前空腹正常值(＜1.016 mmol/l)增加到高三酸甘油脂(≧1.467 mmol/l)及空腹三酸甘油脂從治療前邊緣範圍(≧1.016 至＜1.467 mmol/l)增加到高三酸甘油脂(≧1.467 mmol/l)。

[15] 空腹總膽固醇從治療前空腹正常值(＜4.39 mmol/l)增加到高總膽固醇(≧5.17 mmol/l)是常見的。從治療前邊緣範圍(≧4.39 至＜5.17 mmol/l)增加到高總膽固醇(≧5.17 mmol/l)是很常見的。

[16] 有47.4%青少年病患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。

過量 (依文獻記載)

徵兆和症狀：(依文獻記載)過量的常見症狀(＞1/10 發生率)包括心跳過快、精神激動/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妄想、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：(依文獻記載)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、給予活性碳)。併用活性碳顯示減少口服 olanzapine 的生體可用率達 50%到 60%。根據病患臨床表現，應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支持呼吸功能。不要使用 epinephrine、dopamine、或其他交感神經的乙型受體作用劑，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患復原。

藥理性質 (依文獻記載)

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。

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(Ki：＜100 nM)：serotonin 5–$HT_{2A/2C}$、5–HT_3、$5HT_6$；dopamine D_1、D_2、D_3、D_4、D_5；cholinergic muscarinic受體M_1–M_5；α_1 adrenergic；和histamine H_1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 $5HT_2$ 受體的親和力較 dopamine D_2 受體強，且在體內，其 $5HT_2$ 的活性比 D_2 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)正子放射斷層照像術試驗(PET)中，olanzapine對serotonin 5–HT_{2A}受體結合力較dopamine D_2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患，相較於對其他抗精神病藥物及對risperidone治療有效的病患，有較低的紋狀體D_2結合程度，但與對clozapine治療有效的病患相較，則程度相當。

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患，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。

在一為期12個月預防復發的試驗中，躁症病患使用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。

在另一為期12個月預防復發的試驗，躁症病患接受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未遜於鋰鹽(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患使用olanzapine加上情緒穩定劑(鋰鹽或valproate)；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)的使用經驗僅限於在思覺失調症(六週) 及第一型雙極性疾患躁症(三週)之短期療效資料，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，服用olanzapine的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資料，長期安全性的資料則很有限(請見警語和注意事項及副作用)。

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 a 1–酸醣蛋白(a 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。Cytochrome 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)。於老年病患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 歲以上老年思覺失調症者，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：腎功能不全的病患(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

一個小型試驗,研究肝功能損傷的影響: 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 : 與沒有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. 肝硬化病人中吸菸者（4/6; 67%）多於無肝功能不全病人中的吸菸者（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，相較於病患間個體差異的程度為小。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。

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、陣性痙攣、流涎及體重增加受 抑制。中位數致死劑量約為小白鼠 210 毫克/公斤和大白鼠 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。

不相容性：無

儲存特殊注意事項：以原包裝儲存於 25℃以下。

包裝：5 毫克:4～1000 錠鋁箔盒裝。**10 毫克**:2～1000 錠鋁箔盒裝。

賦形劑：Adsolider 101，Crospovidone，Aspartame，Mannitol (ODT)，Magnesium stearate，Talc

請勿按壓泡殼
Do not press

中國化學製藥股份有限公司
CHINA CHEMICAL & PHARMACEUTICAL CO., LTD.
總公司：台北市襄陽路 23 號 TEL：(02)23124200
新豐工廠：新竹縣新豐鄉坑子口 182-1 號 Ⓓ