

80mm

憂散 凍晶注射劑10毫克

Ubixa 10MG POWDER FOR SOLUTION FOR INJECTION

衛部藥製字第060489號
本藥限由醫師使用

【定性 & 定量組成】

本品每小瓶含有olanzapine 10 毫克。
配製之後每毫升溶液含5毫克之olanzapine。

賦形劑，見製劑特性。

【製劑】

凍晶注射劑：

黃色凍晶粉末

【臨床特性】

【適應症】

成人思覺失調症及成人雙極性I型躁症之激動症狀。

【用法、用量】

● 成人：

限肌肉注射。不可靜脈注射或皮下注射。Olanzapine凍晶注射劑僅供短時間使用，最多連續三天。Olanzapine每日最大劑量(包括其他所有劑型的Olanzapine)為20毫克。
Olanzapine凍晶注射劑的建議起始劑量為10毫克，以單次肌肉注射給予。可給予較低劑量(5毫克或7.5毫克)，依病人的臨床狀況來調整，包括考量其他已經接受的持續性或急性的治療(見警語和注意事項)。在第一次注射2小時後，根據病人臨床狀況，給予第二次注射5-10毫克。24小時內不能注射超過3次，且不應超過olanzapine每日最大劑量20毫克(包括其他所有劑型)。Olanzapine凍晶注射劑之配製見使用處理說明欄。
以口服olanzapine(5-20毫克/天)進行持續治療的進一步資料，請見Olanzapine口服劑型之仿單。

● 特殊族群：

老年人：

老年病人(大於60歲)的建議起始劑量為2.5-5毫克。根據病人的臨床狀況(見警語和注意事項欄)，可在第一次注射2小時後，給予第二劑2.5-5毫克。24小時內不能注射超過3次，且不應超過olanzapine每日最大劑量20毫克(包括其他所有劑型)。

腎和/或肝功能受損：

此類病人應考慮給予較低起始劑量(5毫克)。對於中度肝功能不全的病人(肝硬化、Child-Pugh A或B類肝失)，起始劑量應為5毫克，欲增加劑量時須謹慎。

吸菸病人：

劑量與劑量範圍不須因吸菸與否而調整。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)，應考慮是否降低劑量。若需額外注射時，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：

目前沒有Olanzapine用於兒童病人的經驗。由於缺少安全性及療效性的資料，Olanzapine凍晶注射劑不建議使用於兒童及青少年。

【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人。

【警語和注意事項】(依文獻記載)

肌肉注射olanzapine，對於非由思覺失調症或躁症引起的激動不安和行為混亂，治療效果尚未確立。

● 不穩定的醫療狀態：

病人身體狀況不穩定時，例如急性心肌梗塞、不穩定心絞痛、嚴重低血壓和/或心跳過慢、病竇症候群，或病人心臟手術後，不應肌肉注射olanzapine。如果由病人病史，無法確定是否曾發生上述狀況，則應考慮肌肉注射olanzapine治療及採用其他替代療法之風險與效益來決定用藥。

● 與benzodiazepines及其他藥物併用時：

病人接受其他藥物時，包括其他抗精神病藥物(口服劑型及/或肌肉注射劑)及benzodiazepines，其血液動力學相似於肌肉注射olanzapine，必須特別注意(見與其他藥物的交互作用及其他形式的交互作用欄)。目前關於肌肉注射olanzapine病人使用benzodiazepines及/或其他的抗精神病藥物後，其低血壓，心跳過慢，呼吸抑制及死亡的報告(<0.01%)非常罕見(見副作用欄)。不建議同時給予肌肉注射olanzapine和注射benzodiazepine(見與其他藥物的交互作用及其他形式的交互作用欄和不相容性欄)。如考慮給予病人注射benzodiazepine，應於肌肉注射olanzapine至少1小時後給藥。若病人已注射benzodiazepine，則應小心評估臨床狀況後，才能給予肌肉注射olanzapine，且應嚴密監測病人是否有過度鎮靜和心臟呼吸功能低下。

● 接受肌肉注射olanzapine的病人，應嚴密觀察低血壓狀況，包括姿勢性低血壓、徐緩性心律不整和/或換氣不足，尤其在注射後4小時。因臨床之需要得延長嚴密觀察時間。亦應記錄血壓、脈搏、呼吸速率和意識程度，若有明顯變化，應依需要給予適當治療。病人注射後，若發生眩暈或昏昏欲睡，應持續躺臥休息，直到檢查顯示沒有低血壓的狀況，包括姿勢性低血壓、徐緩性心律不整和/或換氣不足。

● 肌肉注射olanzapine，對酒精或藥物中毒(使用處方藥或非非法藥物)病人的安全性和療效，尚未建立(見與其他藥物的交互作用及其他形式的交互作用欄)。

● 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，其死亡率相對危險性較高。

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)所做的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病人之死亡率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(見副作用欄)。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。基於試驗醫師的判断，olanzapine的起始劑量為2.5毫克/天爾後再調整到最高15毫克/天。

● 抗精神病藥物急性症候群(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，或不明原因的高烧但無其他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/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(見副作用欄)。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(見副作用欄)。脂肪之改變在臨床上也須要有適當地管控，特別是血脂異常的病人以及有血脂異常危險因子的病人。服用任何抗精神病藥物的病人，包括olanzapine，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，但口服劑型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，因此此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。下列病人使用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、及病人正在使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
下列病人使用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、及嗜伊紅白血球過多症或骨髓增生症的病人。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)(見副作用欄)。

● 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(≥1/10,000到<1/1,000)。應以逐漸遞減劑量方式停用olanzapine。

● QT間期

在口服劑型的臨床試驗中，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(≥1/1000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的病人產生心性因性猝死的事件。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。

【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。

尚未對酒精或藥物中毒病人，進行肌肉注射olanzapine的研究。(見警語和注意事項欄)

病人同時使用會造成低血壓、心跳過慢、呼吸或中樞神經系統抑制的藥物，需謹慎。(見警語和注意事項欄)。

- 肌肉注射可能發生的交互作用：單次肌肉注射olanzapine 5毫克的研究中，1小時後再給予lorazepam 2毫克(經由glucuronidation代謝)，發現兩個藥物的藥動學沒有改變，但觀察引起嗜睡的情形，則較各別藥物使用時明顯。不建議併用肌肉注射olanzapine和靜脈注射benzodiazapine(見警語和注意事項欄與不相容性欄)。
- 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 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與锂鹽或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。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(請見警語和注意事項欄)。
- 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(請見警語和注意事項欄)。

【生殖，懷孕與授乳期的使用】(依文獻記載)

● 懷孕：

使用olanzapine於孕婦的情形，在臨床上有未足夠及適當控制組的研究報告。應建議病人在使用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、肌张力過強、肌张力過低(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。

● 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%。

建議病人於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，故病人服用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：

臨床試驗中olanzapine肌肉注射常見的不良反應(≥1/100到<1/10)為嗜睡。目前上市後報告中關於肌肉注射olanzapine與呼吸抑制，低血壓或心跳過慢及死亡相關性之案例非常罕見。大部分為病人合併使用benzodiazepines及/或其他的抗精神病藥物或是使用olanzapine超過每日最大劑量(見警語和注意事項欄與與其他藥物的交互作用及其他形式的交互作用欄)。

下表副作用乃根據olanzapine凍晶注射劑不良反應發生之報告與臨床試驗之研究報告

心臟疾病 常見(≥1/100到<1/10)：心跳過慢伴隨或非伴隨低血壓或暈厥、心跳過速 不常見(≥1/1,000到<1/100)：竇性間歇
血管疾病 常見(≥1/100到<1/10)：姿勢性低血壓、低血壓
呼吸疾病 不常見(≥1/1,000到<1/100)：換氣不足
一般疾病及注射部位 常見(≥1/100到<1/10)：注射部位不適

下列為投予口服與肌肉注射延長釋放的olanzapine後所觀察到的副作用報告，也有可能會在投予Olanzapine凍晶注射劑之後觀察到。

● 成人：

在臨床試驗中，與服用olanzapine相關之最常見的不良反應(在≥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、高丙酮酸轉移酶(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，包含少數死亡案例(見警語與注意事項) ¹¹	低體溫 ¹²	
神經系統異常				
嗜睡	眩暈 靜坐不能 ⁶ 運動困難 ⁹	癲癇案例(多為有癲癇病史或危險因子者) ¹³ 肌张力不全(包括眼球旋轉) 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	抗精神病藥物急性症候群(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	

L575-01 Leaflet for Ubixa 10mg Powder for Solution Injection		Pharmacode: 1306	Edge Code	Colour
				
L	240 mm			
W	400 mm			

UBI Pharma Approved by: _____

Date: _____



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炎) 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 ⁹		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 兩性的性欲降低	無月經症 女性乳房增大 女性溢乳症 男性乳房症	陰莖持續勃起症 ¹²
一般疾病與授予部位			
	無力 疲勞 水腫 發燒 ¹⁰		
研究報告			
血漿泌乳素濃度上升 ⁹	鹼性磷酸酶上升 ¹⁰ 肌酸磷酸激酶濃度高 ¹¹ 高丙酮氨酸轉移酶 ¹⁰ 高尿酸 ¹⁰	總膽紅素上升	

- 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%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，病人體重較治療前增加≥7%，≥15%及≥25%是很常見的(分別為64.4%，31.7%及12.3%)。
- 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。
- 有觀察到從治療前空腹正常值(<5.17 mmol/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<6.2 mmol/l)增加到高總膽固醇(≥6.2 mmol/l)是很常見的。
- 有觀察到從治療前空腹正常值(<5.56 mmol/l)增加到高血糖(≥7 mmol/l)。空腹血糖從治療前邊緣範圍(≥5.56至<7 mmol/l)增加到高血糖(≥7 mmol/l)是很常見的。
- 有觀察到從治療前空腹正常值(<1.69 mmol/l)增加到高三酸甘油酯(≥2.26 mmol/l)。空腹三酸甘油酯從治療前邊緣範圍(≥1.69至<2.26 mmol/l)增加到高三酸甘油酯(≥2.26 mmol/l)是很常見的。
- 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瑟劑的數字較高，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。
- 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。
- 在為期12周的臨床試驗中，約有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。
- 由olanzapine整合性資料庫中的臨床試驗所發現的不良事件。
- 由olanzapine整合性資料庫中的臨床試驗所測得的數值進行評估。
- 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。
- 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脂的升高)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，相較於安瑟劑組，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瑟劑組多。
 - 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與鋁鹽或valproate併用，常見的副作用(≥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與鋁鹽或divalproex併用，相較於治療前的體重，有17.4%的病人體重增加≥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%的病人體重增加≥7%。
- 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：
 - 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、疑似抗精神病藥物急性症候群、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。
 - 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。

【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-HT₃、5HT₆；dopamine D₁、D₂、D₃、D₄、D₅；cholinergic muscarinic 受體M₁-M₅；α₁ 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神經細胞的興奮，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迴避反應(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。

- 臨床療效：
 - 在2個安瑟劑對照的試驗，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 positivity 與負面症狀的思覺失調症病人，結果顯示olanzapine不只使正面症狀達到具統計意義的改善，亦使負面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的比較性研究中，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)。
 - 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，優於安瑟劑及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併用鋁鹽或valproate治療至少2週，對於躁症症狀之緩解，優於鋁鹽或valproate單獨治療6週。
 - 在一為期12個月預防復發的試驗中，躁症病人使用olanzapine治療獲改善後再隨機給予olanzapine或安瑟劑。統計上顯示，在預防雙極性疾患復發之主要治療目標上，olanzapine顯著優於安瑟劑。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瑟劑。在另一個為期12個月預防復發的試驗，躁症病人接受olanzapine合併鋁鹽治療獲改善後再隨機單獨給予olanzapine或鋁鹽。在預防雙極性疾患復發之主要治療目標上，統計上顯示olanzapine不劣於鋁鹽(olanzapine 30.0%，鋁鹽38.3%；p=0.055)。
 - 在一個為期18個月的合併治療的試驗中，躁症或混合性雙極性疾患病人使用olanzapine加上情緒穩定劑(鋁鹽或valproate)穩定治療；長期以olanzapine合併鋁鹽或valproate治療，在延遲雙極性疾患之復發上(依特性之症狀診斷條件來定義)，統計上並未顯著優於單獨給予鋁鹽或valproate。

藥動性質：

以健康受試者研究之藥動學試驗顯示，授予5毫克olanzapine 凍晶注射劑之最高血漿濃度(Cmax)，約為口服相等劑量之5倍；肌肉注射達Cmax之時間也較口服短(15-45分鐘相較於5-8小時)。如同口服授予，肌肉注射之最高血漿濃度及曲線下面積均與劑量成正比。以肌肉注射或口服授予相同劑量olanzapine，曲線下面積、半衰期、清除率與分佈體積的情況皆相似。口服與肌肉注射後之代謝情況也相似。

非吸菸相較於吸菸受試者(男性和女性)，肌肉注射olanzapine，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)。

以下為口服olanzapine藥動學資料：

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α₁-醣糖蛋白(α₁-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，口服olanzapine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；與無肝功能不良的受試者(n = 3)相比，具有輕度至中度肝功能不良的受試者，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%)多於無肝功能不良受試者中的吸菸者(0/3：0%)。

吸菸
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，並無何差別。

臨床前安全性資料：

急性(單一劑量)毒性
強效抗精神病藥物在靈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。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復給藥後會出現耐受性。劑量較高時，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。

【製劑特性】

【賦形劑】

乳糖(Milled lactose monohydrate)

酒石酸(Tartaric acid)

氫氯酸(hydrochloric acid)

氫氧化鈉(Sodium hydroxide)

【不相容性】(依文獻記載)

除了使用處理說明欄中提到的，Olanzapine凍晶注射劑不得與其他藥物混合。Olanzapine注射劑不得與diazepam注射劑共用注射針筒，因為二者混合會有沉澱產生。不得使用lorazepam注射劑來配製Olanzapine凍晶注射劑，因為配製所需之溶解時間會延長。Olanzapine注射劑不得與haloperidol注射劑共用注射針筒，因為pH值降低易讓olanzapine分解。

【儲存期】

配製後溶液：2小時，不可冷凍。

【儲存時之注意事項】

儲存於 25 °C 以下，儲存於原本的包裝中以避光。配製後藥品之儲存請見儲存期。

【使用處理說明】

配製Olanzapine凍晶注射劑，僅能使用注射用水，且需用標準無菌技術配製。不能使用其他溶液配製(見不相容性)。

- 取2.1毫升注射用水於無菌注射器，注入Olanzapine凍晶注射劑小瓶。
- 輕輕搖勻直到粉末完全溶解，為黃色溶液。每小瓶含olanzapine 11毫克，配製後得5毫克/毫升溶液。(1毫克可能殘存於小瓶或注射器中，因此可達標記劑量10毫克)。
- 下表為提供不同劑量olanzapine時，相對之注射容積。

劑量(毫克)	注射容積(毫升)
10	2.0
7.5	1.5
5	1.0

- 限肌肉注射。不可靜脈或皮下注射。
- 依據適當方式，丟棄注射器與未用完溶液。
- 配製後2小時內，立即使用。
- 注射藥品給藥前，須以眼睛檢視溶液是否有異物。

【包裝】

10毫克玻璃小瓶裝

100支以下盒裝

本藥須由醫師使用

憂散 凍晶注射劑10毫克 衛部藥製字第060489號

藥商：聯亞藥業股份有限公司

地址：新竹縣湖口鄉光復北路45號

製造廠：聯亞藥業股份有限公司新竹廠

廠址：新竹縣湖口鄉光復北路45號

L575-01		Pharmacode: 1306	Edge Code	Colour
Leaflet for Ubixa 10mg Powder for Solution Injection				
L	240 mm			
W	400 mm			