

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(見警語和注意事項欄)
血管疾病			
	姿勢性低血壓		血栓栓塞(包括肺栓塞和深度靜脈血栓)
腸胃疾病			
	輕微、暫時性的抗膽鹼素作用包括便秘和口乾		胰臟炎、流涎
肝臟疾病			
	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)
皮膚及皮下組織疾病			
	出疹	光敏感反應、禿頭	
肌肉結締組織和骨骼疾病			
			橫紋肌溶解症
腎臟與泌尿系統疾病			
		尿失禁	排尿不良
生殖系統與乳房疾病			
			異常勃起
一般疾病與授予部位			
	無力、疲勞、水腫		
研究報告			
血漿泌乳素濃度上升		肌酸磷酸激酶濃度高、總膽紅素上升	鹼性磷酸酶上升

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(≥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(≥7mmol/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、噁心和嘔吐之報告。

⁸相關臨床試驗(例如：男性女乳症、漏乳症、及乳房增大)很少見，大部份病患不必停藥，血漿泌乳素濃度就會回到正常範圍。

◎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4-6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)。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、起紅疹、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與鋇鹽或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；也有發生語言障礙的報告(1-10%)。在急性治療(為期6週)的臨床試驗中，olanzapine與鋇鹽或dilyalproex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%。

◎孩童及青少年

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(≥10%)、常見(≥1%和<10%)。

代謝與營養疾病
很常見：體重增加 ⁹ 、三酸甘油酯濃度上升 ¹⁰ 、食慾增加
常見：膽固醇濃度增加 ¹¹
神經系統疾病
很常見：鎮靜(包括嗜睡 hypersomnia、無力、嗜睡 somnolence)
腸胃疾病
很常見：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)
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 ¹²

⁹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%。

¹⁰有觀察到從治療前空腹正常值(<1.016mmol/l)增加到高三酸甘油脂(≥1.467mmol/l)及空腹三酸甘油脂從治療前邊緣範圍(≥1.106至<1.467mmol/l)增加到高三酸甘油脂(≥1.467mmol/l)。

¹¹空腹總膽固醇從治療前空腹正常值(<4.39mmol/l)增加到高總膽固醇(≥5.17mmol/l)是常見的。從治療前邊緣範圍(≥4.39至<5.17mmol/l)增加到高總膽固醇(≥5.17mmol/l)是很常見的。

¹²有47.4%青少年病患之血漿泌乳素濃度升高。

【過量】【依文獻記載】

徵兆和症狀

過量的常見症狀(>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，但也有服用1500毫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

藥理分類：Olanzapine為一種抗精神病藥物，ATC code為N05A H03。

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：<100nM)：serotonin

5-HT2A/2C、5-HT3、5HT6；dopamine D1、D2、D3、D4、D5；cholinergic muscarinic受體m1-m5；α1 adrenergic；and 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還反應(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-HT2A受體結合力較dopamine D2高。在另一-SPECT顯影研究中，結果顯示對於olanzapine治療有效的思覺失調病患，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D2結合程度，但與對clozapine治療有效的病患相較，則程度相當。

在兩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(-3.0)(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hlaoperidol。Olanzapine 10 mg併用鋇鹽或valproate治療至少2週，對於躁症症狀之緩解，優於鋇鹽或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。

在另一個為期12個月預防復發的試驗，躁症病患接受olanzapine合併鋇鹽治療獲改善後再隨機單獨給予olanzapine或鋇鹽。在預防雙極性疾患復發之主要治療目標上，統計上顯示olanzapine未遜於鋇鹽(olanzapine 30.0%，鋇鹽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(鋇鹽或valproate)；長期以olanzapine合併鋇鹽或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鋇鹽或valproate。

孩童族群

青少年(13到17歲)的使用經驗僅限於思覺失調症(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

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可知。

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。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，其平均排除半衰期較長(37.7小時相較於32.4小時)，且清除率較低(21.2公升/小時相較於25.0公升/小時)。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。輕微肝功能不全的吸菸受試者，其平均排除半衰期延長(39.3小時)，且清除率降低(18.0公升/小時)。類似於不吸菸的健康受試者(48.8小時及14.1公升/小時)不吸菸病患相較於吸菸受試者(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。

當血中濃度約介於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-酸糖蛋白(α1-acid-glycoprotein)結合。

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的平均暴露率約高於成人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，這些因素可能會造成青少年之暴露量較高。

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痛。中樞神經系統抑制作用在重複給藥後會出現耐受性。較高劑量時，生長參數降低。大白鼠中，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

哺乳動物細胞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。

【儲存期】保存於25°C以下陰涼乾燥處，其儲存期限請見外盒。

【儲存時特殊注意事項】將藥錠保存於原包裝中，避光及防潮溼。

【使用和處理說明】本藥須由醫師處方使用。

【包裝】2-1000錠ALU-ALU箔箔盒裝。

衛署藥製字第056787號

G.M.P.:G－11455



南光化學製藥股份有限公司

台灣．台南市新化區中山路1001號

TEL:(06)5984121(代表) FAX:(06)5981845