

肌肉結構組織和骨骼疾病			
	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 ⁸	鹼性磷酸酶上升 ¹⁰ 、肌酸磷酸激酶濃度高、高丙銕氨酸轉移酶 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酯)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) 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 劑量治療的病患，olanzapine 治療的病患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)。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瑟劑組多。
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(≥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，臨床上演著的體重增加(≥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 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)
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
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
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%。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: diazepines, oxazepines 與 thiazepines, 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-HT2A/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 公克)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 治療有效的精神分裂病患，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。

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 148 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對照資料或長期安全性的資料(請見警語和注意事項及副作用)。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。

藥動性質(依文獻記載)
Olanzapine 口服錠與 olanzapine 膜衣錠具生體相等性，有相似的吸收速率與吸收程度。Olanzapine 口服錠可為 olanzapine 膜衣錠替代藥品。

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。

分布

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。*生物體化*
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 公絲/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 公絲)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。

輕微肝功能不全的吸煙受試者，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)，類似於不吸煙的健康受試者(48.8 小時及 14.1 公升/小時)。

吸煙

不吸煙病患相較於吸煙受試者(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，非吸煙者低於吸煙者。然而，年齡、性別、或吸煙狀況影響 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 公絲/公斤和大白鼠 175 公絲/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 公絲/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，單一口服劑量最高可至 100 公絲/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，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 公絲/公斤/天(全部 olanzapine 暴露量[AUC]大於人類給予 12 公絲劑量的 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。鎮靜作用會影響小鼠的交配能力。劑量在 1.1 公絲/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 公絲/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:Crosopvidone, Lactose Monohydrate, Colloidal Silicon Dioxide, Hydroxypropyl Cellulose, Mint Powder, TALC, Magnesium Stearate.

儲存時特殊注意事項：以原包裝儲存於 25℃ 以下。

包裝：4-1000 錠鋁箔盒裝。本藥須由醫師處方使用。

製造廠：Pharmathen S.A.
廠 址：6, Dervenakion str., 15351 Pallini Attikis, Greece
藥商：星寶國際股份有限公司
地址：台北市松山區南京東路五段188號9樓之12