思克明® 膜衣錠5毫克

Okpine® F.C. Tablets 5mg

【主成分】
Each F.C. Tablet contains:
Olanzapine.....5 mg
【賦形劑】
Lactose Monohydrate、Hydroxypropyl Cellulose、Microcrystalline Cellulose、Crospovidone、Magnesium Stearate、Hydroxypropyl Methylcellulose、Polyethylene Glycol、Titanium Dioxide、Polysorbate 80。
【臨床特性】
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適用於思覺失調症治療。如病人經初期藥物已獲療效時，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【本藥須由醫師處方使用】
--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；合併治療之始劑量為每天10毫克。(見藥效性質欄)
--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。進食不影響吸收。以逐漸遞減劑量方式，停用olanzapine。
--老年病患：一般情況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/或肝功能不全的病患：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。
--女性相比於男性病患：相當於男性病患，不需要調整女性病患的起始劑量與劑量範圍。
--不吸菸病患相比於吸菸病患：相較於吸菸病患，不需要調整不吸菸病患的起始劑量與劑量範圍。
--當多於一項會降低代謝速率的因子出現於同一病患(女性、老年、不吸菸)，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)。
--目前沒有olanzapine用於18歲以下病人的臨床研究。
【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】
*於臨床試驗中體重增加為常見報告。應注意飲食及規則運動以控制體重。
*高血糖且/或糖尿病之產生或惡化的自發性報告是罕見的，該高血糖或糖尿病案例偶爾伴隨酮酸症或昏迷，包括一些致死案例(請見副作用)。
*有些例子中，病人先前的體重增加，也可能是引起的原因。尤其糖尿病病人以及有糖尿病危險因子且被建議要規律監測血糖的病人，應給予適當臨床監測。
*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(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人以及有血脂異常危險因子的病人。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(**<0.01%**)。應以逐漸遞減劑量方式停用**olanzapine**。
*併發疾病：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**用於有其他併發症病患的臨床使用經驗有限，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。
*不建議使用**olanzapine**治療帕金森氏症病人因**dopamine**作用劑引起的精神疾病。於臨床研究中，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(見副作用)，相較於安慰劑，**olanzapine**對此類精神病治療並不有效。這些臨床試驗中，病人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型。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。
***Olanzapine**未核准用於失智症相關之精神病及/或行為混亂患者之治療，不建議用於這類特殊的患者上，因為死亡率與腦血管病變危險性增高。在一合安慰劑組以患有失智相關精神疾病及/或行為混亂的老人(平均**78**歲)所做之臨床研究中(時間**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**4.4**毫克每日)或治療長短無關。危險因子如年齡大於**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**併用容易使這類患者的死亡率增高。然而，**olanzapine**治療之患者死亡發生率較服用安慰劑的患者高則與這些危險因子無關。
*在同一臨床研究中，腦血管方面的不良反應(**CVAE**如中風、暫時性腦缺血)包括死亡案例曾報導過。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**的患者都帶有先前存在的危險因子。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。
*於抗精神病治療期間，病人臨床情況的改善須數天至數週。於此期間須嚴密觀察病人的情形。
*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。使用於有**ALT**和/或**AST**上升的病人、有肝損害徵兆和症狀的病人、先前已存在肝功能不良的病人、及病人正在以對肝臟可能有毒性的藥品治療時，應謹慎。在治療期間，有**ALT**和/或**AST**上升現象時，應安排繼續觀察和考慮降低劑量。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。
*與其他抗精神病藥物一般，當**olanzapine**用在任何理由造成低白血球和/或嗜中性白血球數目的病人、曾因藥物引起嗜中性白血球減少症、骨髓抑制/毒性的病人、因其他併發疾病、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患時，應謹慎。**Olanzapine** 與**valproate**併用，曾有嗜中性白血球減少症的報告(見副作用欄)。與鋰鹽及**valproate**併用的臨床報告有限(見藥效性質欄)。已有**olanzapine**與**carbamazepine**併用的藥動性質研究，但尚未有相關臨床報告。(見與其他藥物的交互作用及其他形式的交互作用欄)。
*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致死的症候群。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)。其它徵兆可能包括肌酸酐磷酸激酶活性增高、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**。
*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，有極少數出現癲癇現象，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試驗中，**olanzapine**治療時的急性運動困難發生率於統計上明顯降低。然而，在長期使用時，遲發性運動困難症的危險性增加，因此如病人有遲發性運動困難症的徵兆或症狀時，則應考慮減少劑量或停藥。停藥後，這些症狀可能短暫性減退或甚至提高。
*由於**olanzapine**主要作用於中樞神經系統，故與其他中樞神經藥物和酒精併用時應謹慎。於體外試驗中，**olanzapine**顯示有**dopamine**拮抗作用，因此在理論上，**olanzapine**可能直接或間接拮抗**dopamine**作用劑的作用。
*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。
*在臨床試驗中，**olanzapine**治療之患者出現具意義的**QTc**期間延長(病人一直表現**Fridericia QT**校正〔**QTcF**〕≧**500**毫秒情形、其基準值為**QTcF**＜**500**毫秒)並不常見(**0.1-1%**)，相較於安慰劑組發生心臟方面不良事件並無顯著差異。但與其他抗精神病藥物相同的是，當**olanzapine**與其它已知會造成**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。
*目前**olanzapine**與發生靜脈栓塞相關性之報告非常罕見(**<0.01%**)。**Olanzapine**治療與靜脈栓塞發生之關聯性尚未確立。然而思覺失調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、如靜止不動的患者應予確認及給予適當預防措施。
*乳糖：本品含有乳糖。不適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。
*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人，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。
*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。
◎與其他藥物的交互作用及其他形式的交互作用
病人同時服用中樞神經系統抑制藥物，需謹慎。
◎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**carbamazepine**治療皆可誘導**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(見用法用欄)。
◎抑制**CYP1A2**活性
Fluvoxamine為**CYP1A2**選擇性抑制，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**olanzapineAUC**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**olanzapine50%**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(CYP1D6**抑制劑)、單次計量制酸劑(鋁、鎂)或**cimetidine**，不會影響**olanzapine**的藥動性質。
◎**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(主要為**CYP2D6**)、**warfarin(CYP2C9)**、**theophylline(CYP1A2)**、或**diazepam(CYP3A4/CYP2C19)**的代謝。**Olanzapine**與鋰鹽或**biperiden**併用，顯示無交互作用。**Olanzapine**與**valproate**併用，經臨床監測**valproate**血中濃度顯示，不需調整**valproate**的劑量。
◎懷孕和授乳期使用
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，若發現懷孕或計畫懷孕，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，才可以懷孕期間用藥。
上市後不良反應報告中，孕婦於懷孕第三期服用**olanzapine**所產之嬰兒，罕見顫抖、張力過強，無力與思睡的副作用。在一個授乳的研究中，健康女性可自乳汁中排泄**olanzapine**。於穩定期，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。
◎對駕駛和操作儀器能力上的影響
關於駕駛和操作儀器能力上的影響並無研究。因**olanzapine**可能引起嗜睡及眩暈，故病人服用**olanzapine**時，對操縱危險機械的工作，包括駕駛車輛，應格外謹慎。
【副作用】【依文獻記載】
在臨床試驗中，服用**olanzapine**後，很常見的副作用(**>10%**)為嗜睡和體重增加。以失智老人所作的臨床研究中，相較於服用安慰劑，**olanzapine**治療之患者死亡和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(**>10%**)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(**1-10%**)。於臨床研究中，病人患有帕金森氏症有關藥物(**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。在研究雙極性疾病患的臨床試驗中，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**高血漿濃度。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(**1-10%**)。在為期**6**週急性治療的臨床試驗中，**olanzapine**與鋰鹽或**divalproex**併用，有**17.4%**的病人發生基本體重增加**7%**以上的報告。長期(為期**12**個月)治療以**olanzapine**預防雙極性疾患之復發，**39.9%**的病人其基本體重增加**7%**以上。

下表副作用乃根據不良反應發生之報告與臨床試驗之研究報告：

血液與淋巴系統疾病	常見(1-10%)：嗜伊紅性白血球增多。
代謝與營養疾病	很常見(>10%)：體重增加[1]。 常見(1-10%)：食慾增加、血糖濃度增加(見說明 2)、三酸甘油脂濃度增加[3,4]。膽固醇濃度增加[3,5]。糖尿。
神經系統疾病	很常見(>10%)：嗜睡。 常見：(1-10%)： 眩暈、靜坐不能、帕金森氏症候群、運動困難。(見說明 6)
心臟疾病	不常見(0.1-1%)： 心跳過慢伴有或沒有低血壓或暈厥，QT 期間延長(見警語和注意事項欄)。

血管疾病	**常見(1-10%)：姿勢性低血壓。**
胃腸疾病	**常見(1-10%)： 輕微，暫時性的抗膽鹼素作用包括便泌和口乾。**
肝膽疾病	**常見(1-10%)： 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)。**
皮膚及皮下組織疾病	**不常見(0.1-1%)：光敏感反應。**
一般疾病與投與部位狀況	**常見(1-10%)：肌張力不全，疲勞，水腫。**
研究報告中	**很常見(>10%)： 血漿泌乳素濃度上升，但相關臨床症狀(例如：男性女乳症、漏乳症、及乳房增大)很少見，大部分病人不必停藥，血漿泌乳素濃度就會回到正常範圍。 不常見(0.1-1%)：肌酸磷酸激酶濃度高。**

說明:

1. **有觀察到具臨床意義的體重增加，此現象發生所有的基線身體質量指數(BMI)分類。與原體重相比體重增加≧7%是很常見的，與原體重相比體重增加≧15%則是常見的。**
2. **有觀察到從基線空腹正常值(＜5.56mmol/l)增加到高血糖(≧7mmol/l)。空腹血糖從基線邊緣範圍(≧5.56-＜7mmol/l)增加到高血糖(≧7mmol/l)是很常見的。**
3. **平均空腹血脂的升高(總膽固醇、低密度脂蛋白和三酸甘油脂)在原本沒有血脂異常跡象的病人身上更顯著。**
4. **有觀察到從基線空腹正常值(＜1.69mmol/l)增加到高三酸甘油脂(≧2.26mmol/l)。空腹三酸甘油脂從基線邊緣範圍(≧1.69-＜2.26mmol/l)增加到高三酸甘油脂(≧2.26mmol/l)是很常見的。**
5. **有觀察到從基線空腹正常值(＜5.17mmol/l)增加到高總膽固醇(≧6.2mmol/l)。空腹總膽固醇從基線邊緣範圍(≧5.17-＜6.2mmol/l)增加到高總膽固醇(≧6.2mmol/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。相對於以haloperidol治療的病患，olanzapine治療的病患在帕金森氏症候群、靜坐不能、肌張力不全的發生率較低。由於缺乏個別病人用藥前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。**

下表為上市後副作用發生之報告：

血液與淋巴系統疾病	**罕見(0.01-0.1%)：白血球減少症。 非常罕見(<0.01%)： 血小板減少症，嗜中性 白血球減少症。**
免疫系統疾病	**非常罕見(<0.01%)：過敏反應(類似過敏反應，血管水腫，搔癢或蕁麻疹)**
代謝與營養疾病	**罕見(0.01-0.1%)： 少數的報告關於高血糖及/或形成或使先前已存在偶爾伴隨酮酸症或昏迷的糖尿病惡化，包括一些致死案例(見警語和注意事項) 。 非常罕見(<0.01%)： 高三酸甘油脂血症、高膽固醇血症和低體溫。**
神經系統疾病	**罕見(<0.01-0.1%)： 接受 olanzapine 治療的病患少有癲癇發生之報告。案例多為有癲癇病史或倡危險因子者。 非常罕見(<0.01%)： 曾有過抗精神病藥物惡性症候群(NMS)與olanzapine 相關的報告。(見警語和注意事項) Olanzapine 非常罕見有帕金森氏症候群、肌張力不全(包括眼球旋動)、遲發性運動困難的發生報告。 當 olanzapine 突然中斷使用，非常罕見有急性症狀如出汗、失眠、顫抖、焦慮、噁心、或嘔吐的報告出現。**
心臟疾病	**非常罕見(<0.01%)： QTc 期間延長、心室心搏過數/纖維顫動和猝死(見警語和注意事項欄) 。**
血管疾病	**非常罕見(<0.01%)： 血栓栓塞(包括肺栓塞和深部靜脈血栓)**
腸胃疾病	**非常罕見(<0.01%)：胰臟炎。**
肝膽疾病	**非常罕見(<0.01%)：肝炎(包括肝細胞型，膽汁鬱積型或是混合型肝損害)。**
肌肉結締組織和骨骼疾病	**非常罕見(<0.01%)：橫紋肌溶解症。**
皮膚及皮下組織疾病	**罕見(0.01- 0.1%)：出疹。**
腎與泌尿系統疾病	**非常罕見(<0.01%)：排尿不良。**
生殖系統及乳房疾病	**非常罕見(<0.01%)：異常勃起。**
研究報告中	**轉胺酶上升 非常罕見(<0.01%)：鹼性磷酸酶上升、總膽紅素上升。**

【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，和範圍從鎮靜到昏迷的意識降低。

其他醫學上過量的明顯後續現象包括妄想、痙攣、昏迷、可能的抗精神病藥物惡性症候群、呼吸抑制、氣音、高血壓或低血壓、心律不整(過量案例中的<2%)和心肺停止。有報導急性藥物過量450毫克導致死亡的案例，但是也有急性藥物過量1500毫克存活的案例。

過量的處理

目前對olanzapine尚有特殊的解毒劑。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%。根據病人臨床表現，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興奮劑，因為乙型受體的興奮可能加劇低血壓。必須監視心血管功能以偵測可能的心律不整。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，顯示對一些接受體系統有廣泛藥理作用。

在臨床前試驗中，olanzapine表現出對多種接受體具親和性(Ki：<100nM)：serotonin 5-HT2A/2C、5-HT3、5HT6；dopamine D1、D2、D3、D4、D5；cholinergic muscarinic 接受體m1-m5；α1 adrenergic；和histamine H1接受體。

Olanzapine 的動物行為試驗指出，其為5HT、dopamine及cholinergic的拮抗劑，與其接受體結合的形成一致。在體外，olanzapine對serotonin 5HT2接受體的親和力較dopamine D2接受體強，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)神經傳導途徑只有一點影響。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。

Olanzapine 在一項"抗焦慮"的試驗中，增加反應能力，與其他許多抗精神病藥品的效果不同。

在一個以健康受試者為對象的單一口服劑量(10毫克)正子放射斷層照相術試驗(PET)中，olanzapine對serotonin 5-HT2A接受體結合力較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，有較低的紋路體D2結合程度，但與對clozapine治療有效的病患相較，則程度相當。

在兩個以安慰劑為控制組的試驗中，及三個以其他抗精神病藥為控制組之試驗的兩個試驗中，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。

在一項多國參與、雙盲、比較思覺失調症、情感分裂症及其他相關疾病研究中，包括1481位伴隨有不同程度相關憂鬱症狀(Montgomery-Asberg憂鬱評量指數的基準平均得分為16.6)，對於情緒分數的前後變化，一項前瞻性次要分析結果顯示，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，優於安慰劑或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 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olanzapine顯著優於安慰劑在預防雙極性疾患之復發。Olanzapine 在統計上亦顯著優於安慰劑在預防躁症復發或預防鬱症復發。

在另一個為期12個月預防復發的試驗，躁症病人使用olanzapine合併鋰鹽治療獲改善後再隨機單獨給予olanzapine或鋰鹽。在統計上顯示olanzapine未遜於鋰鹽在預防雙極性疾患之復發(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)。長期以olanzapine合併鋰鹽或valproate治療，於特定症狀其統計上並未顯著優於單獨給予鋰鹽或valporate在延遲雙極性病患之復發。

藥物性質

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。相對於靜脈注射給予，其口服絕對生體可用率尚未得知。

Olanzapine在肝臟藉內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端排除半衰期，依據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)，且清除較低(18.9公升/小時相較27.3公升/小時)。然而olanzapine(5-20毫克)在女性受試者(共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%經代謝後自尿液排除。

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，相較於病人間個別差異的程度為小。

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 主要是與血清蛋白及α1-酸醣蛋白(α1-acid-glycoprotein)結合。

臨床前安全性資料

急性(單一劑量)毒性

在嚙鼠類觀察到具有強力神經阻滯劑化合物特性的口服毒性徵兆：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。在沒有死亡的情況下，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。在猴子的試驗中，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。與大白鼠泌乳素上升現象一致的可逆性作用，包括卵巢和子宮重量降低及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，對骨髓中的前驅細胞(progenitor)和增生細胞並沒有不良作用。

生育能力毒性

Olanzapine 沒有致畸胎的作用。鎮靜作用影響公鼠交配能力。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。在服用olanzapine的大白鼠幼鼠，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。

【儲存期】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，25°C以下貯存。

【包裝】4-1000錠Alu-Alu鋁箔盒裝、塑膠瓶裝。

衛部藥製字第060237號　　G.M.P.:G－13288

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、1001-1號
TEL:(06)5984121(代表) FAX:(06)5981845

030419-04
26200000000501