金 普 薩　凍晶注射劑 10 公絲

ZYPREXA 10mg Powder for Solution for Injection

定性和定量組成

ZYPREXA 凍晶注射劑，每小瓶含 olanzapine 10 公絲。
配製之後每毫升溶液含 5 公絲之 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
成人精神分裂及成人雙極性第 I 型躁症之激動症狀。

用法用量

成人：限肌肉注射。不可靜脈或皮下注射。ZYPREXA 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 公絲。
Olanzapine 注射劑的建議起始劑量為 10 公絲，以單次肌肉注射給予。可給予較低劑量(5 公絲或 7.5 公絲)，依病患的臨床狀況來調整，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，根據病患臨床狀況，給予第二次注射 5-10 公絲。
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 公絲(包括其他所有劑型)。
ZYPREXA 凍晶注射劑之配製見使用處理說明欄。
以口服 olanzapine(5-20 公絲/天)進行持續治療的進一步資料，請見金普薩膜衣錠或津普速口溶錠仿單。
孩童和青少年：目前沒有 ZYPREXA 用於兒童患者的經驗。由於缺少安全性及療效性的資料，金普薩凍晶注射劑不建議使用於兒童及青少年。
老年病患：老年病患(大於 60 歲)的建議起始劑量為 2.5-5 公絲。根據病患的臨床狀況(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 公絲。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 公絲(包括其他所有劑型)。
腎和/或肝功能受損的病患：此類病患應考慮給予較低的起始劑量(5 公絲)。對於中度肝功能不全的病患(肝硬化、Child-Pugh A或B類肝炎)，起始劑量應為 5 公絲，欲增加劑量時須謹慎。
性別：劑量與劑量範圍不需因性別而調整。
吸煙病患：劑量與劑量範圍不需因吸煙與否而調整。
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、不吸煙)，應考慮是否降低劑量。若需額外注射時，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)。

禁忌

Zyprexa 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

肌肉注射 olanzapine，對於非由精神分裂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。

低血壓

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行為混亂

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，不建議用藥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公絲）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公絲/天爾後再調整到最高15公絲/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

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(包括 olanzapine)會出現高血糖及增加罹患葡萄糖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。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。
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。

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。

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：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。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。

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(<0.01%)。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(0.1-1%)，且相較於安慰劑組，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一樣，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非常罕見(<0.01%)。Olanzapine 治療與靜脈栓塞發生之因果關係尚未確立。然而精神分裂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，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。

與其他藥物的交互作用及其他形式的交互作用

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)
病人同時服用會造成低血壓、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 公絲的研究中，1 小時後再給予 lorazepam 2 公絲(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 benzodiazepine(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，因此對此酵素具選擇性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：吸煙或服用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 Cmax 在女性非吸煙者平均增加 54%及在男性吸煙者平均增加 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。
同時有帕金森氏症和失智症的患者，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)。
QT 期間：當 olanzapine 與已知會造成 QT_C 期間延長的藥物併用時，應小心謹慎(請見警語和注意事項)。

懷孕和授乳期的使用

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。
孕婦於懷孕第三期服用 olanzapine 所產之嬰兒，罕有顫抖、張力過強、無力與思睡的自發性報告。
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。

對駕駛和操作儀器能力的影響

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，操縱機械，包括駕駛車輛，應格外謹慎。

副作用

臨床試驗中 olanzapine 注射劑常見不良反應(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和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 ZYPREXA 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(1-10%):心跳過慢伴隨有或沒有低血壓或暈厥. 心跳過速. 不常見(0.1-1%):竇性間歇.
血管疾病 常見(1-10%):姿勢性低血壓. 低血壓.
呼吸疾病 不常見(0.1-1%):換氣不足.
一般疾病及注射部位 常見(1-10%):注射部位不適.

下列為投予口服 olanzapine 後所觀察到的副作用報告，也有可能會在投予 ZYPREXA 凍晶注射劑之後觀察到。
成人
在臨床試驗中，與服用 olanzapine 相關之最常見的副作用(在≧1%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)、糖尿、食欲增加、眩暈、靜坐不能、帕金森氏症候群(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、疲勞及水腫。
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(≧10%)、常見(≧1%和＜10%)、不常見(≧0.1%和＜1%)、罕見(≧0.01%和＜0.1%)、非常罕見(＜0.01%)、未知(無法由既有資料推估)。

很常見	常見	不常見	未知
血液與淋巴系統			
	嗜伊紅性白血球增多	白血球減少症 嗜中性白血球減少症	血小板減少症
免疫系統疾病			
			過敏反應
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		產生糖尿病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)、低體溫
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俱危險因子者、抗精神病藥物惡性症候群(見警語和注意事項)、肌張力不全(包括眼球旋動)、遲發性運動困難、中斷症狀[7]
心臟疾病			
		心跳過慢、QT_c 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)
血管疾病			
	姿勢性低血壓		血栓栓塞(包括肺栓塞和深部靜脈血栓)
胃腸疾病			
	輕微，暫時性的抗膽鹼素作用包括便祕和口乾		胰臟炎、流涎
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)
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			
			排尿不良

生殖系統與乳房疾病			
			異常勃起
一般疾病與投予部位			
	無力、疲勞、水腫.		
研究報告			
血漿泌乳素濃度上升[8]		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。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；在長期治療後，病患體重較治療前增加≧25%則是很常見的。

[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) 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、噁心和嘔吐的之報告。

[8] 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 4-6 個月之後趨緩。

針對特殊族群之額外資訊

依據隨機分派，有對照組的臨床試驗及回溯性世代研究發現，抗精神病藥品(包括傳統與非典型之抗精神病藥品)用於治療老年失智症病患的死亡率與安慰劑組比較，其死亡之相對危險性較高，腦血管方面不良反應的發生率也較高 (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(1-10%)。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%。

過量

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。有 450 公絲急性藥物過量導致死亡的案例，但是也有 1500 公絲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

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：<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 公絲)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。

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精神分裂症病患，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、雙盲的精神分裂症、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。

藥動性質

以健康人研究之藥動學試驗顯示，投予 5 公絲 ZYPREXA 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)。如同口服投予，肌肉注射之最高血漿濃度及曲線下面積均與劑量成正比。以肌肉注射或口服投予相同劑量 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。

不吸煙相較於吸煙受試者(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 之藥動學資料：

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 歲以上老年精神分裂症者，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)。

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-酸醣蛋白(α1-acid-glycoprotein)結合。

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 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。鎮靜作用會影響公鼠的交配能力。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

乳糖(lactose monohydrate)

酒石酸(tartaric acid, E334)

氫氯酸(hydrochloric acid)

氫氧化鈉(sodium hydroxide)

不相容性

除了使用處理說明欄中提到的，ZYPREXA 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，因為二者相混合會有沉澱產生。

不得使用 lorazepam 注射劑來配製 olanzapine 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

藥粉小瓶：3 年

配製後溶液：1 小時，不可冷凍。

儲存時特殊注意事項

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

使用處理說明

配製 ZYPREXA 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)。

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

劑量(公絲)	注射容積(毫升)
10	2.0
7.5	1.5
5	1.0

4. 限肌肉注射。不可靜脈或皮下注射。
5. 依據適當方式，丟棄注射器與未用完溶液。
6. 配製後 1 小時內，立即使用。
7. 注射藥品給藥前，需以眼睛檢視溶液是否含有異物。

包裝

10 公絲小瓶裝

100 支以下盒裝

本藥須由醫師使用

金普薩 凍晶注射劑 10 公絲　　衛署藥輸字第 024083 號

註冊商標係由美商美國禮來大藥廠授權使用

製造廠：Patheon Italia S.p.A.
Viale G.B. Stucchi 110, 20052 Monza, Italy

包裝廠：Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG.
Teichweg 3, D-35396 Giessen, Germany

藥　商：台灣禮來股份有限公司
台北市復興北路 365 號 11 樓

Literature revised in Nov.19, 2008