

<span><span><span></span></span></span> <i>Amia</i> <b>UBI</b>	<b>UBIA ARTWORK</b>
<b>Artwork No.:</b>	L396-12
<b>Artwork Type:</b>	Leaflet
<b>Item Description:</b>	Leaflet for Ubixa FCT 5mg
<b>Revision Date:</b>	08/26/15
<b>Dimension:</b>	L: 210 mm W: 380 mm
<b>Pharma Code:</b>	N/A
<b>Edge Code:</b>	01 <div><span><span><span></span></span></span></div>
<b>Colour:</b>	<span><span><span></span></span></span> K <div><span><span><span></span></span></span> <b>PANTONE Red 032 U</b></div>
<b>UBIA Approved by:</b>	_____
<b>Date:</b>	_____

衛部藥製字第 058233 號

## 憂散膜衣錠 5 毫克

Ubixa Film Coated Tablets 5 mg

**臨床特性**

**適應症**

精神分裂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** 適用於精神分裂症的治療。

如病患經初期藥物治療已獲療效時，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** 治療躁症有效的病患，**olanzapine** 可用於預防雙極性疾患之復發(見藥動性質欄)。

**用法用量**

成人：

精神分裂症：**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；合併治療之起始劑量為每天 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** 治療躁症的病患，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。

治療精神分裂症、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**olanzapine** 的吸收。應以逐漸遞減劑量方式停用**olanzapine**。

目前沒有**olanzapine** 用於 18 歲以下病患的臨床研究。

孩童族群：

因為缺乏安全性和療效性的資料，不建議孩童和十八歲以下的青少年服用**olanzapine**。在一些短期的試驗中，青少年體重增加，脂肪及泌乳素改變的幅度較成年病患高(見警語和注意事項、副作用、藥效性質及藥動性質欄)。

老年病患：

一般情況下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(肝硬化的 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。

女性相對於男性病患：

相較於男性病患，不需要調整女性病患的起始劑量與劑量範圍。

不吸煙病患相對於吸煙病患：

相較於吸煙病患，不需要調整不吸煙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時(女性、老年、不吸煙)，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)。

**禁忌**

**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患。

**警語和注意事項（依文獻記載）**

於抗精神病治療期間，病患臨床情況的改善須數天至數週。於此期間須嚴密觀察病患的情形。

**失智症相關之精神病及行為混亂**

依據隨機分派、有對照組的臨床試驗(Randomized controlled trial, RCT)臨床試驗及回溯性世代研究(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。

**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 毫克）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 benzodiazepines 併用；然而，相較於服用安慰劑的患者，服用**olanzapine** 患者之死亡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，帕金森氏症狀態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 毫克/天隨後再調整到最高 15 毫克/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**

高血糖及成糖尿病的產生或惡化並偶爾伴隨酮酸血症或昏迷的報告不常見，包含少數死亡案例(請見副作用)。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。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**Ubixa**，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，應定期監測血糖控制是否惡化。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** 之病患其脂肪有不良的改變(請見副作用)。脂肪之改變在臨床上一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。服用任何抗精神病藥物的病人，包括**Ubixa**，應該要依據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，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。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(≥1/10,000 到<1/1,000)。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、充血性心臟衰竭、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(≥1/1,000 到<1/100)。

**Olanzapine** 治療與靜脈栓塞發生之因果關係尚未確立。然而精神分裂分發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**

**III**

**III**

**III**

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，出現癲癇的現象並不常見，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。

**心因性猝死**

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。

**孩童族群**

**Olanzapine** 不適用於孩童和十八歲以下青少年。在十三到十七歲病患的研究中，有一些不良反應產生，包括體重增加、代謝參數改變及泌乳素上升。有關於這些不良反應的長期結果尚未被研究，仍屬未知(請見副作用和藥效性質欄)。

**乳糖**

憂散膜衣錠含有乳糖。不應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患身上。

**與其他藥物的交互作用及其他形式的交互作用**

**孩童族群**

僅於成年人執行藥物交互作用研究

**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。

**一般中樞神經活性**：對於酒精使用者和服用會抑制中樞神經藥物的病患，應小心謹慎。同時有帕金森氏症和失智症的病患，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)。

**QTc 期間**：當**olanzapine** 與已知會造成 QTc 期間延長的藥物併用時，應小心謹慎(請見警語和注意事項)。

**生殖、懷孕和授乳期的使用（依文獻記載）**：

**懷孕**

使用**olanzapine** 於孕婦的情形，在臨床上市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。

胎兒於懷孕第三期會接觸到精神科藥品（包括**olanzapine**），於出生後會有風險產生不同嚴重度及持續時間長度的副作用，包括攝食外及/或藥品戒斷候群。目前曾有激動、張力過強、張力過低無力、顫抖、思睡、呼吸困難，或進食異常的報告。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（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，故病患服用**olanzapine** 時，操縱機械，包括駕駛車輛，應格外謹慎。

**副作用（依文獻記載）**：

**成人**

在臨床試驗中，與服用**olanzapine** 相關之最常見的副作用(在 ≥1/100 的病患中觀察到)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、白血球減少症、嗜中性白血球減少症(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、發燒、關節痛、鹼性磷酸酶增加、高丙銜氨酶轉移酶(high gamma glutamyltransferase)、高尿酸、高磷酸肌酸激酶及水腫。

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(≥ 1/10)、常見(≥1/100 和 <1/10)、不常見(≥ 1/1,000 和 <1/100)、罕見(≥1/10,000 和 <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
<b>血液與淋巴系統</b>			
	嗜伊紅性白血球增多 <sup>10</sup> <p>白血球減少症<sup>10</sup></p> <p>嗜中性白血球減少症<sup>10</sup></p>		血小板減少症 <sup>11</sup>
<b>免疫系統疾病</b>			
		過敏反應 <sup>11</sup>	
<b>代謝與營養疾病</b>			
體重增加 <sup>1</sup>	膽固醇濃度上升 <sup>2,3</sup> 、 <p>血糖濃度上升<sup>4</sup>、三酸甘油酯濃度上升<sup>2,5</sup>、</p> <p>糖尿、食慾增加</p>	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(見警語和注意事項) <sup>11</sup>	低體溫 <sup>12</sup>
<b>神經系統異常</b>			
嗜睡	眩暈、靜坐不能 <sup>6</sup> 、帕金森氏症候群 <sup>6</sup> 、運動困難 <sup>6</sup>	癲癇案例多為有癲癇病史或其危險因子者 <sup>11</sup> 、肌張力不全(包括眼球旋轉) <sup>11</sup> 、遲發性運動困難 <sup>11</sup> 、健忘 <sup>9</sup> 、構音困難	抗精神病藥物惡性症候群(見警語和注意事項) <sup>12</sup> 、中斷症狀 <sup>7,12</sup>
<b>呼吸、胸部與縱膈膜異常</b>			
		鼻出血 <sup>9</sup>	
<b>心臟疾病</b>			
		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) <sup>11</sup>
<b>血管疾病</b>			
姿勢性低血壓 <sup>10</sup>		血栓性栓塞(包括肺栓塞和深部靜脈血栓)(參閱警語和注意事項)	
<b>胃腸疾病</b>			
	輕微、暫時性的抗膽鹼素作用包括便秘和口乾	腹脹 <sup>9</sup>	胰臟炎 <sup>11</sup>
<b>肝膽疾病</b>			
	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) <sup>11</sup>
<b>皮膚及皮下組織疾病</b>			
	出疹	光敏感反應、禿頭	

