



## TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Bác thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

### FRAOLA 5

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng*

*Để xa tầm tay trẻ em*

#### 1. Thành phần công thức thuốc

Viên nén FRAOLA 5 chứa:

Thành phần dược chất: Olanzapine .....5 mg

Thành phần tá dược ..... vừa đủ 1 viên

(Mannitol, Avicel M112, Aerosil, Magnesi stearat)

#### 2. Dạng bào chế

Dạng bào chế: Viên nén

Mô tả: Viên nén hình trụ tròn, hai mặt trơn, màu vàng, cạnh và thành viên lành lặn.

#### 3. Chỉ định

*Người lớn*

Olanzapine được chỉ định để điều trị bệnh tâm thần phân liệt.

Olanzapine có hiệu quả trong việc duy trì tình trạng cải thiện lâm sàng khi tiếp tục điều trị ở những bệnh nhân đã có đáp ứng với điều trị lần đầu.

Olanzapine được chỉ định để điều trị cơn hưng cảm mức độ trung bình đến nặng.

Ở những bệnh nhân có cơn hưng cảm đã đáp ứng với olanzapine, olanzapine được chỉ định để phòng ngừa tái phát ở bệnh nhân rối loạn lưỡng cực.

#### 4. Liều dùng, cách dùng

**Cách dùng**

Dùng bằng đường uống

Sử dụng Olanzapine có thể không cần quan tâm đến bữa ăn do việc hấp thu không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

**Liều dùng**

*Người lớn*

Bệnh tâm thần phân liệt: Liều khởi đầu Olanzapine được khuyến cáo là 10 mg/ngày.

Cơn hưng cảm: Liều khởi đầu là 15 mg một lần mỗi ngày trong đơn trị liệu hoặc 10 mg/ ngày trong liệu pháp phối hợp.

Phòng ngừa tái phát trong rối loạn lưỡng cực: Liều khởi đầu khuyến cáo là 10 mg/ngày. Đối với bệnh nhân đã dùng olanzapine để điều trị cơn hưng cảm, nên tiếp tục điều trị dự phòng tái phát ở liều tương tự. Nếu xuất hiện cơn hưng cảm mới, cơn hỗn hợp hoặc cơn trầm cảm, nên tiếp tục điều trị olanzapine



(với liều tối ưu nếu cần), kết hợp với liệu pháp bổ sung để điều trị các triệu chứng tâm trạng theo chỉ định lâm sàng.

Trong khi điều trị tâm thần phân liệt, cơn hưng cảm và phòng ngừa tái phát rối loạn lưỡng cực, có thể điều chỉnh liều dùng hàng ngày cho những ngày tiếp theo dựa trên tình trạng lâm sàng của mỗi bệnh nhân trong giới hạn từ 5 - 20 mg/ngày. Việc tăng liều lớn hơn liều khởi đầu được khuyến cáo chỉ nên thực hiện sau khi đánh giá lại lâm sàng thích hợp và thường ở khoảng thời gian không ít hơn 24 giờ.

Sử dụng Olanzapine có thể không cần quan tâm đến bữa ăn do việc hấp thu không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Nên cân nhắc việc giảm liều dần khi ngưng olanzapine.

### **Đối tượng đặc biệt**

#### ***Người cao tuổi***

Liều khởi đầu thấp hơn (5 mg/ngày) không được chỉ định thường quy nhưng nên cân nhắc đối với những bệnh nhân trên 65 tuổi khi các yếu tố lâm sàng cho phép.

#### ***Suy thận và/hoặc suy gan***

Liều khởi đầu thấp hơn (5 mg/ngày) nên cân nhắc cho những bệnh nhân này. Trường hợp suy gan mức độ trung bình (xơ gan, Child-Pugh A hoặc B), nên khởi đầu với liều 5 mg/ngày và thận trọng khi tăng liều.

#### ***Người hút thuốc***

Liều khởi đầu và phạm vi liều không cần phải thay đổi thường xuyên đối với người không hút thuốc so với người hút thuốc. Quá trình chuyển hóa olanzapine có thể được kích thích bởi việc hút thuốc. Khuyến cáo theo dõi lâm sàng và có thể cân nhắc tăng liều olanzapine nếu cần thiết.

Khi có nhiều hơn một yếu tố có thể dẫn đến chuyển hóa chậm (nữ giới, cao tuổi, tình trạng không hút thuốc), cần cân nhắc giảm liều khởi đầu. Khi chỉ định tăng liều cần thận trọng ở những bệnh nhân này.

#### ***Trẻ em***

Olanzapine không khuyến cáo sử dụng cho trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi do thiếu dữ liệu về hiệu lực và độ an toàn. Trong các nghiên cứu ngắn hạn, tăng cân, thay đổi lipid và prolactin ở các bệnh nhân thanh thiếu niên là lớn hơn so với người lớn.

## **5. Chống chỉ định**

Quá mẫn với Olanzapine hay bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.

Bệnh nhân có nguy cơ tăng nhãn áp góc hẹp.

## **6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**

Trong quá trình điều trị thuốc chống loạn thần, việc cải thiện tình trạng lâm sàng của bệnh nhân có thể mất vài ngày đến vài tuần. Bệnh nhân cần được giám sát chặt chẽ trong thời gian này.

### ***Rối loạn tâm thần liên quan đến sa sút trí tuệ và/hoặc rối loạn hành vi:***

Olanzapine không khuyến cáo sử dụng cho những bệnh nhân mắc chứng rối loạn tâm thần liên quan đến sa sút trí tuệ và/hoặc rối loạn hành vi do làm tăng tỷ lệ tử vong và tăng nguy cơ tai biến mạch máu não. Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả dược (kéo dài 6 - 12 tuần) trên những bệnh nhân là người cao tuổi (tuổi trung bình là 78 tuổi) mắc chứng rối loạn tâm thần có liên quan đến tình trạng sa sút trí tuệ và/hoặc rối loạn hành vi, tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân được điều trị bằng Olanzapine tăng gấp 2 lần so với những bệnh nhân được điều trị bằng giả dược (tương ứng là 3,5%



so với 1,5%). Tỷ lệ tử vong cao hơn không có liên quan đến liều Olanzapine (liều trung bình hàng ngày là 4,4 mg). Các yếu tố nguy cơ có thể làm cho nhóm bệnh nhân này tăng tỷ lệ tử vong bao gồm tuổi lớn hơn 65, khó nuốt, an thần, suy dinh dưỡng và mất nước, các bệnh về phổi (ví dụ viêm phổi cơ không có sắc khi hít vào), hoặc sử dụng đồng thời các thuốc Benzodiazepine. Tuy nhiên, tỷ lệ tử vong cao hơn ở những bệnh nhân được điều trị bằng Olanzapine so với những bệnh nhân được điều trị bằng giả dược không phụ thuộc vào các yếu tố nguy cơ này.

Trong các thử nghiệm lâm sàng tương tự, các biến cố bất lợi về mạch máu não (CVAE ví dụ như đột quỵ, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua), bao gồm cả tử vong, đã được báo cáo. Các biến cố bất lợi về mạch máu não (CVAE) tăng gấp 3 lần ở những bệnh nhân được điều trị bằng Olanzapine so với bệnh nhân được điều trị bằng giả dược (tương ứng 1,3 % so với 0,4 %). Tất cả các bệnh nhân được điều trị bằng Olanzapine và giả dược đều gặp phải tình trạng tái phát các biến chứng mạch máu não nếu bệnh nhân đã có sẵn các yếu tố nguy cơ từ trước. Tuổi lớn hơn 75 và chứng sa sút trí tuệ do mạch máu/hỗn hợp được xác định là các yếu tố nguy cơ gây các biến cố bất lợi về mạch máu não (CVAE) khi bệnh nhân được điều trị bằng Olanzapine. Hiệu quả của Olanzapine vẫn chưa được xác định ở những thử nghiệm này

### **Bệnh Parkinson**

Không khuyến cáo sử dụng Olanzapine để điều trị rối loạn tâm thần có liên quan đến chất chủ vận Dopamine ở những bệnh nhân mắc bệnh Parkinson. Trong các thử nghiệm lâm sàng, tình trạng xấu đi của triệu chứng Parkinson và ảo giác đã được báo cáo phổ biến và thường xuyên hơn so với nhóm người dùng giả dược, và Olanzapine không hiệu quả hơn giả dược trong việc điều trị các triệu chứng loạn thần. Trong các thử nghiệm này, ban đầu bệnh nhân được yêu cầu phải ổn định bằng liệu thuốc chống Parkinson (chất chủ vận Dopamine) có hiệu quả thấp nhất và duy trì sử dụng cùng các sản phẩm thuốc chống Parkinson và liều lượng như nhau trong suốt nghiên cứu. Olanzapine được bắt đầu dùng với liều 2,5 mg/ngày và tăng liều lên tối đa 15 mg/ngày dựa trên đánh giá của nhà nghiên cứu.

### **Hội chứng an thần kinh ác tính (NMS)**

NMS là tình trạng có khả năng đe dọa tính mạng liên quan với việc điều trị bằng các thuốc chống loạn thần. Có rất ít báo cáo về các trường hợp NMS có liên quan với Olanzapine. Các biểu hiện lâm sàng của NMS là sốt cao, cứng cơ, thay đổi trạng thái tâm thần và có bằng chứng về sự bất ổn định của hệ thần kinh tự động (mạch hoặc huyết áp không đều, nhịp tim nhanh, toát mồ hôi và rối loạn nhịp tim). Các dấu hiệu bổ sung có thể bao gồm tình trạng tăng creatine phosphokinase, myoglobin niệu (tiêu cơ vân) và suy thận cấp. Nếu bệnh nhân xuất hiện các dấu hiệu và các triệu chứng biểu hiện của NMS hoặc sốt cao không rõ nguyên nhân mà không có các biểu hiện lâm sàng bổ sung của NMS, tất cả các loại thuốc chống loạn thần, bao gồm cả Olanzapine phải được ngừng sử dụng.

### **Tăng đường huyết và bệnh đái tháo đường**

Tăng đường huyết và/hoặc phát triển hoặc làm trầm trọng thêm bệnh đái tháo đường đôi khi có liên quan đến tình trạng nhiễm toan ceton hoặc hôn mê đã được báo cáo ít gặp, bao gồm một số trường hợp tử vong. Trong một số trường hợp, tình trạng tăng cân trước đó đã được báo cáo có thể là yếu tố tiền căn.

Nên theo dõi lâm sàng thích hợp theo hướng dẫn sử dụng thuốc chống loạn thần, ví dụ: đo đường huyết lúc điều trị lần đầu, 12 tuần sau khi bắt đầu điều trị bằng Olanzapine và hàng năm sau đó. Bệnh nhân được điều trị bằng bất kỳ thuốc chống loạn thần nào, bao gồm Olanzapine, cần được theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của tình trạng tăng đường huyết (uống nhiều, tiểu nhiều, ăn nhiều, và sụt cân nhiều) và những bệnh nhân đái tháo đường hoặc có các yếu tố nguy cơ bị đái tháo đường nên được theo dõi việc kiểm soát đường huyết thường xuyên để kiểm soát tình trạng xấu đi của đường



huyết. Cần nặng cần được theo dõi thường xuyên, ví dụ: lúc bắt đầu điều trị, vào 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần sau khi bắt đầu điều trị bằng Olanzapine và sau mỗi quý sau đó.

### **Thay đổi lipid**

Những thay đổi không mong muốn về lipid đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân được điều trị bằng Olanzapine trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả dược. Những thay đổi về lipid nên được xử trí lâm sàng phù hợp, đặc biệt là ở những bệnh nhân bị rối loạn lipid máu và ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ phát triển các rối loạn lipid. Bệnh nhân điều trị với bất kỳ thuốc chống loạn thần nào, bao gồm Olanzapine, nên được theo dõi lipid thường xuyên theo hướng dẫn sử dụng thuốc chống loạn thần, ví dụ: lúc bắt đầu điều trị, 12 tuần sau khi bắt đầu điều trị bằng Olanzapine và cứ sau 5 năm.

### **Hoạt tính kháng cholinergic**

*In vitro*, Olanzapine thể hiện hoạt tính kháng cholinergic, tuy nhiên trong các thử nghiệm lâm sàng cho thấy tỷ lệ xảy ra các biến cố có mức độ liên quan thấp. Tuy nhiên, vì kinh nghiệm lâm sàng còn hạn chế với Olanzapine ở những bệnh nhân mắc bệnh lý kèm theo, nên cần thận trọng khi sử dụng cho bệnh nhân phì đại tiền liệt tuyến, liệt ruột và các tình trạng liên quan.

### **Chức năng gan**

Tăng thoáng qua, không có triệu chứng của các aminotransferase gan, ALT, AST thường được ghi nhận, đặc biệt là trong điều trị sớm. Nên thận trọng và theo dõi ở những bệnh nhân tăng ALT và/hoặc AST, bệnh nhân có dấu hiệu và triệu chứng của suy gan, bệnh nhân có các tình trạng làm hạn chế chức năng dự trữ gan từ trước, và ở những bệnh nhân đang được điều trị với các loại thuốc có khả năng gây độc cho gan. Trong trường hợp viêm gan (bao gồm tổn thương tế bào gan, gan ứ mật hoặc hỗn hợp) đã được chẩn đoán, nên ngưng điều trị với Olanzapine.

### **Giảm bạch cầu**

Cần thận trọng ở những bệnh nhân giảm số lượng bạch cầu và/hoặc bạch cầu trung tính do bất cứ nguyên nhân nào, ở những bệnh nhân dùng các thuốc gây ra giảm bạch cầu trung tính, bệnh nhân có tiền sử dùng thuốc làm ức chế/gây độc tủy xương, những bệnh nhân ức chế tủy xương do các bệnh đồng thời, xạ trị hoặc hóa trị liệu và bệnh nhân tăng bạch cầu ái toan hoặc tăng sinh tủy. Giảm bạch cầu thường được báo cáo khi sử dụng đồng thời Olanzapine với Valproate.

### **Ngưng điều trị**

Các triệu chứng cấp tính như: đổ mồ hôi, mất ngủ, run, lo âu, buồn nôn hoặc nôn ói được báo cáo rất hiếm (< 0,01%) khi ngưng đột ngột Olanzapine.

### **Khoảng QT**

Trong các thử nghiệm lâm sàng, việc kéo dài khoảng QTc có ý nghĩa lâm sàng (Fridericia QT Correction [QTcF])  $\geq 500$  mili giây [msec] vào bất kỳ thời điểm nào sau thời điểm bắt đầu điều trị bằng Olanzapine ở những bệnh nhân có QTcF ban đầu < 500 mili giây là không phổ biến (0,1% đến 1%) và không có sự khác biệt đáng kể về các biến cố tim liên quan so với những bệnh nhân dùng giả dược. Tuy nhiên, nên thận trọng khi sử dụng Olanzapine với các thuốc làm tăng khoảng QTc, đặc biệt là ở người cao tuổi, bệnh nhân có hội chứng QT kéo dài bẩm sinh, suy tim sung huyết, phì đại tim, hạ kali máu hoặc hạ magie máu.

### **Huyết khối tĩnh mạch**

Mối liên quan tạm thời giữa điều trị bằng Olanzapine và huyết khối tĩnh mạch đã được báo cáo là không phổ biến ( $\geq 0,1\%$  và < 1%). Mối quan hệ nhân quả giữa sự xuất hiện của huyết khối tĩnh mạch và điều trị bằng Olanzapine vẫn chưa được xác định. Tuy nhiên, vì bệnh nhân tâm thần phân liệt



thường có các yếu tố nguy cơ mắc phải đối với huyết khối tĩnh mạch nên cần xác định tất cả các yếu tố nguy cơ của VTE, ví dụ như bất động, cần được xác định và thực hiện các biện pháp phòng ngừa.

#### ***Hoạt động trên hệ thần kinh trung ương***

Dựa vào tác động của olanzapine trên hệ thần kinh trung ương, nên thận trọng khi sử dụng cùng với rượu và các loại thuốc tác động trung ương khác. Vì Olanzapine có tác dụng đối kháng dopamine *in vitro*, nên nó có thể đối kháng với tác dụng của các chất chủ vận dopamine trực tiếp và gián tiếp.

#### ***Động kinh***

Nên sử dụng thận trọng olanzapine trên những bệnh nhân có tiền sử động kinh hoặc dễ bị ảnh hưởng bởi các yếu tố có thể làm giảm ngưỡng động kinh. Có giạt được báo cáo là hiếm khi xảy ra ở những bệnh nhân khi được điều trị bằng Olanzapine. Trong hầu hết các trường hợp này, tiền sử co giật hoặc các yếu tố nguy cơ đã được báo cáo.

#### ***Rối loạn vận động muộn***

Trong các nghiên cứu so sánh có thời gian một năm hoặc ngắn hơn, Olanzapine liên quan thấp về mặt thống kê với chứng rối loạn vận động muộn khi bắt đầu điều trị. Tuy nhiên, nguy cơ rối loạn vận động muộn tăng lên khi tiếp xúc lâu dài, và do đó nếu xuất hiện các dấu hiệu hoặc triệu chứng của rối loạn vận động muộn ở bệnh nhân sử dụng olanzapine, nên cân nhắc giảm liều hoặc ngưng điều trị. Những triệu chứng này có thể tạm thời xấu đi hoặc thậm chí xuất hiện sau khi ngưng điều trị.

#### ***Hạ huyết áp tư thế***

Hạ huyết áp tư thế thường được ghi nhận ở người cao tuổi trong các thử nghiệm lâm sàng với olanzapine. Khuyến cáo nên đo huyết áp định kỳ ở những bệnh nhân trên 65 tuổi.

#### ***Đột tử do tim***

Trong các báo cáo sau khi sử dụng Olanzapine, biến cố đột tử do tim đã được báo cáo ở những bệnh nhân sử dụng Olanzapine. Trong một nghiên cứu theo dõi hồi cứu, nguy cơ tử vong đột ngột do tim ở những bệnh nhân được điều trị bằng Olanzapine cao gấp khoảng hai lần so với những bệnh nhân không dùng thuốc chống loạn thần. Trong nghiên cứu này, nguy cơ của Olanzapine tương đương với nguy cơ của thuốc chống loạn thần không điển hình được đưa vào phân tích tổng hợp.

#### ***Trẻ em***

Olanzapine không được chỉ định để sử dụng trong điều trị cho trẻ em và thanh thiếu niên. Các nghiên cứu ở bệnh nhân từ 13-17 tuổi cho thấy nhiều phản ứng có hại khác nhau, bao gồm tăng cân, thay đổi các thông số chuyển hóa và tăng nồng độ prolactin.

### **7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú**

#### ***Phụ nữ có thai***

Chưa có đủ nghiên cứu ở phụ nữ mang thai. Bệnh nhân nên thông báo cho bác sĩ nếu có thai hoặc dự định có thai trong khi điều trị với Olanzapine. Tuy nhiên, bởi vì các nghiên cứu còn hạn chế, chỉ nên sử dụng olanzapine trong thai kỳ khi lợi ích lớn hơn nguy cơ tiềm tàng đối với thai nhi.

Trẻ sơ sinh tiếp xúc với thuốc chống loạn thần (bao gồm Olanzapine) trong tam cá nguyệt thứ ba của thai kỳ có nguy cơ gặp các phản ứng không mong muốn bao gồm các triệu chứng ngoại tháp và/hoặc cai thuốc có thể thay đổi về mức độ nghiêm trọng và thời gian kéo dài sau khi sinh. Đã có báo cáo về tình trạng kích động, tăng trương lực cơ, giảm trương lực cơ, run, buồn ngủ, suy hô hấp hoặc rối loạn ăn uống. Do đó, trẻ sơ sinh cần được theo dõi cẩn thận.



### **Phụ nữ cho con bú**

Trong một nghiên cứu trong giai đoạn cho con bú, phụ nữ khỏe mạnh, Olanzapine được bài tiết qua sữa mẹ. Liều trung bình ở trẻ sơ sinh (mg/kg) ở trạng thái ổn định được ước tính là 1,8% liều Olanzapine của mẹ (mg/kg). Bệnh nhân không nên cho con bú nếu đang dùng Olanzapine.

### **8. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc**

Không có nghiên cứu về ảnh hưởng trên khả năng điều khiển tàu xe và vận hành máy móc. Bởi vì Olanzapine có thể gây ra buồn ngủ và chóng mặt, bệnh nhân nên được cảnh báo về vận hành máy móc, bao gồm cả xe có động cơ.

### **9. Tương tác, tương kỵ của thuốc**

#### **Tương tác của thuốc**

Các nghiên cứu về tương tác chỉ được thực hiện ở người lớn.

#### ***Các tương tác ảnh hưởng đến Olanzapine***

Do Olanzapine được chuyển hóa bởi CYP1A2, những chất có thể cảm ứng hoặc ức chế chuyên biệt isoenzyme này có thể ảnh hưởng đến dược động học của Olanzapine.

#### ***Cảm ứng CYP1A2***

Chuyển hóa của Olanzapine có thể bị cảm ứng bởi hút thuốc lá và Carbamazepine, có thể dẫn đến giảm nồng độ Olanzapine. Chỉ làm tăng độ thanh thải Olanzapine ở mức độ nhẹ đến trung bình. Những hậu quả lâm sàng có thể bị hạn chế, nhưng nên theo dõi lâm sàng và có thể xem xét việc tăng liều Olanzapine nếu cần.

#### ***Ức chế men CYP1A2***

Fluvoxamine, một chất ức chế CYP1A2 chuyên biệt, đã được chứng minh làm ức chế việc chuyển hóa của Olanzapine đáng kể. Nồng độ đỉnh (C<sub>max</sub>) của Olanzapine tăng trung bình sau khi dùng Fluvoxamine là 54% ở người nữ không hút thuốc lá và 77% ở người nam hút thuốc lá. AUC của Olanzapine tăng 52% và 108% tương ứng. Nên cân nhắc dùng liều khởi đầu thấp hơn ở những bệnh nhân đang sử dụng Fluvoxamine hoặc bất kỳ thuốc ức chế CYP1A2 nào khác, như Ciprofloxacin. Nên cân nhắc giảm liều Olanzapine nếu đã điều trị với một thuốc ức chế CYP1A2.

#### ***Giảm sinh khả dụng***

Than hoạt tính làm giảm sinh khả dụng đường uống của Olanzapine từ 50 đến 60% và nên dùng ít nhất 2 giờ trước hoặc sau khi dùng olanzapine.

Fluoxetine (một thuốc ức chế CYP2D6), liều duy nhất của thuốc kháng acid (nhôm, magiê) hoặc cimetidine không ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của olanzapine.

#### ***Ảnh hưởng của olanzapine đến các thuốc khác***

Olanzapine có thể đối kháng tác dụng của thuốc chủ vận dopamine trực tiếp và gián tiếp.

Olanzapine không ức chế các isoenzymes CYP450 chính *in vitro* (như 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Vì vậy, dự kiến sẽ không có tương tác đặc biệt trong các nghiên cứu *in vitro* khi không có sự ức chế chuyển hóa của các hoạt chất sau đây: thuốc chống trầm cảm ba vòng (hầu hết CYP2D6), warfarin (CYP2C9), theophylline (CYP1A2) hoặc diazepam (CYP3A4 và 2C19).

Olanzapine cho thấy không có tương tác khi phối hợp với lithium hoặc biperiden.

Theo dõi nồng độ valproate huyết tương cho thấy không cần chỉnh liều valproate khi sử dụng đồng thời với olanzapine.



**Hàng đồng trên hệ thần kinh trung ương**

Nên thận trọng ở những bệnh nhân uống rượu hoặc dùng các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương.  
Việc sử dụng đồng thời olanzapine với các thuốc kháng Parkinson ở những bệnh nhân bị bệnh Parkinson và sa sút trí tuệ không được khuyến cáo.

**Khoảng QTc**

Nên thận trọng khi sử dụng đồng thời olanzapine với các thuốc làm tăng khoảng QTc.

**Tương kỵ của thuốc**

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

**10. Tác dụng không mong muốn của thuốc**

**Tóm tắt hồ sơ an toàn**

**Người lớn**

Các phản ứng có hại được báo cáo thường xuyên nhất (thấy ở  $\geq 1\%$  bệnh nhân) liên quan đến việc sử dụng olanzapine trong các thử nghiệm lâm sàng là buồn ngủ, tăng cân, tăng bạch cầu ái toan, tăng nồng độ prolactin, cholesterol, glucose và triglyceride, glucose niệu, tăng cảm giác thèm ăn, chóng mặt, ngồi không yên, hội chứng Parkinson, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, rối loạn vận động, hạ huyết áp thể đứng, tác dụng kháng cholinergic, tăng aminotransferase ở gan thoát qua không có triệu chứng, phát ban, suy nhược, mệt mỏi, sốt, đau khớp, tăng phosphatase kiềm, gamma glutamyltransferase cao, acid uric cao, creatine phosphokinase cao và phù nề.

**Bảng tác dụng không mong muốn**

Bảng sau đây liệt kê các tác dụng không mong muốn của thuốc và các xét nghiệm trong phòng thí nghiệm được quan sát từ báo cáo tự nguyện và trong các thử nghiệm lâm sàng. Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần. Phân loại tần suất: Rất thường gặp ( $ADR \geq 1/10$ ); Thường gặp ( $1/100 \leq ADR < 1/10$ ); ít gặp ( $1/1000 \leq ADR < 1/100$ ); hiếm gặp ( $1/10.000 \leq ADR < 1/1000$ ); rất hiếm gặp ( $ADR < 1/10.000$ ); không rõ (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

| Rất thường gặp                           | Thường gặp                                                                                                                                                 | Ít gặp                                                                                                                        | Hiếm gặp                    | Không rõ |
|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------|
| <b>Rối loạn máu và hệ bạch huyết</b>     |                                                                                                                                                            |                                                                                                                               |                             |          |
|                                          | Tăng bạch cầu ái toan<br>Giảm bạch cầu <sup>10</sup><br>Giảm bạch cầu trung tính <sup>10</sup>                                                             |                                                                                                                               | Giảm tiểu cầu <sup>11</sup> |          |
| <b>Rối loạn hệ thống miễn dịch</b>       |                                                                                                                                                            |                                                                                                                               |                             |          |
|                                          |                                                                                                                                                            | Quá mẫn <sup>11</sup>                                                                                                         |                             |          |
| <b>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng</b> |                                                                                                                                                            |                                                                                                                               |                             |          |
| Tăng cân <sup>1</sup>                    | Nồng độ cholesterol tăng cao <sup>2,3</sup><br>Nồng độ glucose tăng cao <sup>4</sup><br>Nồng độ triglycerid tăng cao <sup>2,5</sup><br>Bệnh đái tháo đường | Sự phát triển hoặc làm trầm trọng thêm bệnh đái tháo đường đôi khi liên quan đến nhiễm toan ceton hoặc hôn mê, bao gồm một số | Hạ thân nhiệt <sup>12</sup> |          |



|                                                 |                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                 |  |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|                                                 | Tăng cảm giác thèm ăn                                                                                  | trường hợp tử vong <sup>11</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                 |  |
| <b>Rối loạn hệ thần kinh</b>                    |                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                 |  |
|                                                 | Chóng mặt<br>Akathisia <sup>6</sup><br>Bệnh Parkinson <sup>6</sup><br>Rối loạn vận động <sup>6</sup>   | Các cơn động kinh trong hầu hết các trường hợp đều có tiền sử động kinh hoặc các yếu tố nguy cơ gây động kinh <sup>11</sup><br><br>Rối loạn trương lực cơ (bao gồm cả chứng loạn thị) <sup>11</sup><br><br>Rối loạn vận động muộn <sup>11</sup><br>Mất trí nhớ <sup>9</sup><br>Rối loạn ngôn ngữ<br>Nói lắp <sup>11</sup><br>Hội chứng chân không yên <sup>11</sup> | Hội chứng ác tính do thuốc an thần <sup>12</sup><br><br>Triệu chứng ngừng thuốc <sup>7,12</sup> |  |
| <b>Rối loạn tim</b>                             |                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                 |  |
|                                                 |                                                                                                        | Nhịp tim chậm<br>Kéo dài QTc                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Nhịp tim nhanh/<br>rung thất, đột tử <sup>11</sup>                                              |  |
| <b>Rối loạn mạch máu</b>                        |                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                 |  |
| Hạ huyết áp thể đứng <sup>10</sup>              |                                                                                                        | Thuyên tắc huyết khối (bao gồm thuyên tắc phổi và huyết khối tĩnh mạch sâu)                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                 |  |
| <b>Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất</b> |                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                 |  |
|                                                 |                                                                                                        | Chảy máu cam <sup>9</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                 |  |
| <b>Rối loạn tiêu hóa</b>                        |                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                 |  |
|                                                 | Tác dụng kháng cholinergic nhẹ, thoáng qua trong đó có táo bón và khô miệng                            | Chướng bụng <sup>9</sup><br>Tăng tiết nước bọt <sup>11</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Viêm tụy <sup>11</sup>                                                                          |  |
| <b>Rối loạn gan mật</b>                         |                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                 |  |
|                                                 | Tăng aminotransferase gan (ALT, AST) thoáng qua, không có triệu chứng, đặc biệt là trong điều trị sớm. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Viêm gan (bao gồm tổn thương tế bào gan, ứ mật hoặc hỗn hợp) <sup>11</sup>                      |  |



|                                                        |                                                                                                                                                               |                                                                         |                                  |                                                                      |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| <b>Rối loạn da và mô dưới da</b>                       |                                                                                                                                                               |                                                                         |                                  |                                                                      |
|                                                        | Phát ban                                                                                                                                                      | Phản ứng nhạy cảm với ánh sáng<br>Rụng tóc                              |                                  | Phản ứng thuốc với bạch cầu ái toan và triệu chứng toàn thân (DRESS) |
| <b>Rối loạn cơ xương và mô liên kết</b>                |                                                                                                                                                               |                                                                         |                                  |                                                                      |
|                                                        | Đau khớp <sup>9</sup>                                                                                                                                         |                                                                         | Tiêu cơ vân <sup>11</sup>        |                                                                      |
| <b>Rối loạn thận và hệ tiết niệu</b>                   |                                                                                                                                                               |                                                                         |                                  |                                                                      |
|                                                        |                                                                                                                                                               | Tiểu không kiểm soát, bí tiểu<br>Khó tiểu <sup>11</sup>                 |                                  |                                                                      |
| <b>Mang thai, hậu sản và chu sinh</b>                  |                                                                                                                                                               |                                                                         |                                  |                                                                      |
|                                                        |                                                                                                                                                               |                                                                         |                                  | Hội chứng cai thuốc ở trẻ sơ sinh                                    |
| <b>Rối loạn hệ sinh sản và vú</b>                      |                                                                                                                                                               |                                                                         |                                  |                                                                      |
|                                                        | Rối loạn cương dương ở nam giới.<br>Giảm ham muốn tình dục ở nam và nữ.                                                                                       | Vô kin<br>Ngực to<br>Tiết nhiều sữa ở nữ giới<br>Chứng vú to ở nam giới | Cương cứng kéo dài <sup>12</sup> |                                                                      |
| <b>Rối loạn chung và tình trạng tại chỗ dùng thuốc</b> |                                                                                                                                                               |                                                                         |                                  |                                                                      |
|                                                        | Suy nhược<br>Mệt mỏi<br>Phù nề<br>Sốt <sup>10</sup>                                                                                                           |                                                                         |                                  |                                                                      |
| <b>Xét nghiệm</b>                                      |                                                                                                                                                               |                                                                         |                                  |                                                                      |
| Tăng nồng độ Prolactin huyết tương <sup>8</sup>        | Tăng phosphatase kiềm <sup>10</sup><br>Creatine phosphokinase cao <sup>11</sup><br>Gamma Glutamyltransferase cao <sup>10</sup><br>Acid uric cao <sup>10</sup> | Tổng Bilirubin tăng                                                     |                                  |                                                                      |

1 Tăng cân đáng kể về mặt lâm sàng đã được quan sát trên tất cả các nhóm Chỉ số khối cơ thể (BMI) ban đầu. Sau khi điều trị ngắn hạn (trung bình 47 ngày), tăng cân  $\geq 7\%$  so với ban đầu là rất thường gặp (22,2%);  $\geq 15\%$  là thường gặp (4,2%) và  $\geq 25\%$  là ít gặp (0,8%). Bệnh nhân tăng  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  và  $\geq 25\%$  trọng lượng cơ thể ban đầu khi tiếp xúc lâu dài (ít nhất 48 tuần) là rất thường gặp (lần lượt là 64,4%, 31,7% và 12,3%).

2 Mức tăng trung bình của các giá trị lipid lúc đối (cholesterol toàn phần, LDL cholesterol và triglyceride) lớn hơn ở những bệnh nhân không có bằng chứng rối loạn lipid khi bắt đầu nghiên cứu.

3 Quan sát thấy mức bình thường khi nhịn ăn ở mức cơ bản ( $< 5,17$  mmol/l) tăng lên cao ( $\geq 6,2$  mmol/l). Những thay đổi về cholesterol toàn phần khi nhịn ăn từ mức giới hạn ở mức cơ bản ( $\geq 5,17$  đến  $< 6,2$  mmol/l) lên mức cao ( $\geq 6,2$  mmol/l) rất thường gặp.



4 Quan sát thấy mức bình thường khi nhịn ăn ở mức cơ bản ( $< 5,56$  mmol/l) tăng lên cao ( $\geq 7$  mmol/l). Những thay đổi về lượng đường huyết lúc đói từ mức giới hạn ở mức cơ bản ( $\geq 5,56$  đến  $< 7$  mmol/l) rất thường gặp.

5 Quan sát thấy mức bình thường khi nhịn ăn ở mức cơ bản ( $< 1,69$  mmol/l) tăng lên cao ( $\geq 2,26$  mmol/l). Những thay đổi về lượng chất béo trung tính lúc đói từ mức giới hạn ở mức cơ bản ( $\geq 1,69$  mmol/l đến  $< 2,26$  mmol/l) lên cao ( $\geq 2,26$  mmol/l) rất thường gặp.

6 Trong các thử nghiệm lâm sàng, tỷ lệ mắc bệnh Parkinson và loạn trương lực ở những bệnh nhân được điều trị bằng olanzapine cao hơn về mặt số lượng, nhưng không khác biệt đáng kể về mặt thống kê so với giả dược. Những bệnh nhân được điều trị bằng olanzapine có tỷ lệ mắc bệnh Parkinson, chứng ngời không yên và loạn trương lực thấp hơn so với liều chuẩn độ của haloperidol. Do không có thông tin chi tiết về tiền sử mắc các rối loạn vận động ngoại tháp cấp tính và muộn của từng cá nhân, nên hiện tại không thể kết luận rằng olanzapine gây ra ít chứng loạn động muộn và/hoặc các hội chứng ngoại tháp muộn khác.

7 Các triệu chứng cấp tính như đồ mồ hôi, mất ngủ, run, lo lắng, buồn nôn và nôn đã được báo cáo khi ngừng olanzapine đột ngột.

8 Trong các thử nghiệm lâm sàng kéo dài đến 12 tuần, nồng độ prolactin trong huyết tương vượt quá giới hạn trên của phạm vi bình thường ở khoảng 30% bệnh nhân được điều trị bằng olanzapine có giá trị prolactin ban đầu bình thường. Ở phần lớn những bệnh nhân này, mức tăng thường nhẹ và vẫn dưới hai lần giới hạn trên của phạm vi bình thường.

9 Tác dụng không mong muốn được xác định từ các thử nghiệm lâm sàng trong Cơ sở dữ liệu tích hợp Olanzapine.

10 Được đánh giá bằng các giá trị đo được từ các thử nghiệm lâm sàng trong Cơ sở dữ liệu tích hợp Olanzapine.

11 Tác dụng không mong muốn được xác định từ báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường với tần suất được xác định bằng cách sử dụng Cơ sở dữ liệu tích hợp Olanzapine.

12 Tác dụng không mong muốn được xác định từ báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường với tần suất được ước tính ở giới hạn trên của khoảng tin cậy 95% bằng cách sử dụng Cơ sở dữ liệu tích hợp Olanzapine.

#### *Tiếp xúc lâu dài (ít nhất 48 tuần)*

Tỷ lệ bệnh nhân có những thay đổi bất lợi, có ý nghĩa lâm sàng đáng kể về tăng cân, glucose, cholesterol toàn phần/LDL/HDL hoặc triglyceride tăng theo thời gian. Ở những bệnh nhân trưởng thành đã hoàn thành 9 - 12 tháng điều trị, tốc độ tăng glucose máu trung bình chậm lại sau khoảng 6 tháng.

#### *Thông tin bổ sung về các đối tượng đặc biệt*

Trong các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân cao tuổi mắc chứng sa sút trí tuệ, điều trị bằng olanzapine có liên quan đến tỷ lệ tử vong và phản ứng bất lợi về mạch máu não cao hơn so với giả dược. Các tác dụng không mong muốn rất thường gặp liên quan đến việc sử dụng olanzapine ở nhóm bệnh nhân này là đáng đi bất thường và ngã. Viêm phổi, tăng nhiệt độ cơ thể, lơ đãng, ban đỏ, ảo giác thị giác và tiểu không tự chủ thường được quan sát thấy.

Trong các thử nghiệm lâm sàng trên những bệnh nhân mắc chứng loạn thần do thuốc (thuốc chủ vận dopamine) liên quan đến bệnh Parkinson, tình trạng các triệu chứng Parkinson và ảo giác trở nên trầm trọng hơn được báo cáo rất phổ biến và thường xuyên hơn so với giả dược.

Trong một thử nghiệm lâm sàng ở những bệnh nhân mắc chứng hưng cảm lưỡng cực, liệu pháp phối hợp valproate với olanzapine dẫn đến tỷ lệ giảm bạch cầu trung tính là 4,1%; một yếu tố góp phần



thêm ăn có thể là nồng độ valproate trong huyết tương cao. Olanzapine dùng với lithium hoặc valproate dẫn đến tăng mức độ ( $\geq 10\%$ ) run, khô miệng, tăng cảm giác thèm ăn và tăng cân. Rối loạn ngôn ngữ cũng được báo cáo thường xuyên. Trong quá trình điều trị bằng olanzapine phối hợp với lithium hoặc divalproex, đã xảy ra tình trạng tăng  $\geq 7\%$  trọng lượng cơ thể ban đầu ở 17,4% bệnh nhân trong quá trình điều trị cấp tính (lên đến 6 tuần). Điều trị olanzapine dài hạn (lên đến 12 tháng) để phòng ngừa tái phát ở những bệnh nhân mắc chứng rối loạn lưỡng cực có liên quan đến việc tăng  $\geq 7\%$  trọng lượng cơ thể ban đầu ở 39,9% bệnh nhân.

Trẻ em

Olanzapine không được chỉ định để điều trị cho trẻ em và bệnh nhân vị thành niên dưới 18 tuổi. Mặc dù chưa có nghiên cứu lâm sàng nào được thiết kế để so sánh thanh thiếu niên với người lớn, dữ liệu từ các thử nghiệm ở vị thành niên đã được so sánh với dữ liệu từ các thử nghiệm ở người lớn.

Bảng sau tóm tắt các tác dụng không mong muốn được báo cáo với tần suất cao hơn ở bệnh nhân vị thành niên (từ 13 – 17 tuổi) so với bệnh nhân người lớn hoặc các tác dụng không mong muốn chỉ được xác định trong các thử nghiệm lâm sàng ngắn hạn ở bệnh nhân vị thành niên. Tăng cân có ý nghĩa lâm sàng ( $\geq 7\%$ ) dường như xảy ra thường xuyên hơn ở nhóm bệnh nhân vị thành niên so với người lớn có mức độ phơi nhiễm tương đương. Mức độ tăng cân và tỷ lệ bệnh nhân vị thành niên tăng cân có ý nghĩa lâm sàng cao hơn khi tiếp xúc lâu dài (ít nhất 24 tuần) so với khi tiếp xúc ngắn hạn.

Trong mỗi nhóm tần suất, các phản ứng có hại được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần. Phân loại tần suất: Rất thường gặp ( $ADR \geq 1/10$ ); Thường gặp ( $1/100 \leq ADR < 1/10$ )

|                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><i>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng</i></b><br>Rất thường gặp: Tăng cân <sup>13</sup> , nồng độ triglyceride tăng cao <sup>14</sup> , tăng cảm giác thèm ăn<br>Thường gặp: Nồng độ cholesterol tăng cao <sup>15</sup> |
| <b><i>Rối loạn hệ thần kinh</i></b><br>Rất thường gặp: An thần (bao gồm: ngủ nhiều, buồn ngủ)                                                                                                                             |
| <b><i>Rối loạn hệ tiêu hóa</i></b><br>Thường gặp: Khô miệng                                                                                                                                                               |
| <b><i>Rối loạn gan mật</i></b><br>Rất thường gặp: Tăng aminotransferase gan (ALT/AST)                                                                                                                                     |
| <b><i>Xét nghiệm</i></b><br>Rất thường gặp: Giảm Bilirubin toàn phần, tăng GGT, tăng nồng độ Prolactin huyết tương <sup>16</sup>                                                                                          |

13 Sau khi điều trị ngắn hạn (thời gian trung bình là 22 ngày), tăng cân  $\geq 7\%$  trọng lượng cơ thể ban đầu (kg) là rất thường gặp (40,6%);  $\geq 15\%$  trọng lượng cơ thể ban đầu là thường gặp (7,1%) và  $\geq 25\%$  trọng lượng cơ thể ban đầu là thường gặp (2,5%). Khi tiếp xúc lâu dài (ít nhất 24 tuần), 89,4% tăng  $\geq 7\%$ , 55,3% tăng  $\geq 15\%$  và 29,1% tăng  $\geq 25\%$  trọng lượng cơ thể ban đầu.

14 Quan sát thấy mức bình thường khi nhịn ăn ở mức cơ bản ( $< 1,016$  mmol/l) tăng lên cao ( $\geq 1,467$  mmol/l) và thay đổi triglyceride khi nhịn ăn từ mức ranh giới ở mức cơ bản ( $\geq 1,016$  mmol/l đến  $< 1,467$  mmol/l) lên cao ( $\geq 1,467$  mmol/l).

15 Sự thay đổi nồng độ cholesterol lúc đói toàn phần từ mức bình thường lúc ban đầu ( $< 4,39$  mmol/l) thành mức cao ( $\geq 5,17$  mmol/l) được quan sát thấy thường xuyên. Sự thay đổi nồng độ cholesterol lúc đói toàn phần từ mức ranh giới lúc ban đầu ( $\geq 4,39$  đến  $< 5,17$  mmol/l) thành mức cao ( $\geq 5,17$  mmol/l) rất thường xuyên.

16 Nồng độ prolactin trong huyết tương tăng cao được báo cáo ở 47,4% bệnh nhân vị thành niên.



Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia. Địa chỉ: 13 - 15 Lê Thánh Tông - Hoàn Kiếm - Hà Nội. Điện thoại: 024.3.9335.618; Fax: 024.3.9335642; Email: [di.pvcenter@gmail.com](mailto:di.pvcenter@gmail.com).

## 11. Quá liều và cách xử trí

### Các dấu hiệu và triệu chứng

Triệu chứng quá liều thường gặp nhất (tỷ lệ > 10%) bao gồm nhịp tim nhanh, kích động/hung hăng, rối loạn vận ngôn, các triệu chứng ngoại tháp khác nhau, giảm ý thức đến hôn mê.

Các di chứng nặng khác của quá liều bao gồm mê sảng, co giật, hôn mê, có thể có hội chứng an thần kinh ác tính, ức chế hô hấp, tăng huyết áp hoặc hạ huyết áp, loạn nhịp tim (< 2% các trường hợp quá liều) và ngưng tim phổi. Kết cục tử vong đã được báo cáo cho quá liều cấp tính thấp nhất là 450 mg nhưng trường hợp sống sót cũng đã được báo cáo sau khi dùng quá liều cấp tính khoảng 2 g olanzapine đường uống.

### Xử lý

Không có thuốc giải độc đặc hiệu với olanzapine. Gây nôn không được khuyến cáo. Có thể xem xét trình tự xử lý quá liều chuẩn (như rửa dạ dày, dùng than hoạt tính). Sử dụng đồng thời than hoạt tính làm giảm sinh khả dụng đường uống của olanzapine từ 50% đến 60%.

Nên tiến hành điều trị triệu chứng và giám sát chức năng cơ quan sinh tồn theo biểu hiện lâm sàng, bao gồm cả điều trị hạ huyết áp và truy tuần hoàn và hỗ trợ chức năng hô hấp. Không nên sử dụng epinephrine, dopamine, hoặc các thuốc cường giao cảm đồng vận beta khác do việc kích thích beta có thể làm hạ huyết áp nặng hơn. Cần theo dõi tim mạch để phát hiện các rối loạn nhịp tim có thể xảy ra. Nên tiếp tục theo dõi và giám sát chặt chẽ cho đến khi bệnh nhân hồi phục.

## 12. Đặc tính dược lực học

**Nhóm dược lý:** Thuốc an thần kinh/Thuốc chống loạn thần không điển hình.

**Mã ATC:** N05AH03

### Tác dụng dược lực học

Olanzapine là thuốc chống loạn thần, chống hưng cảm và ổn định tâm trạng thể hiện một hoạt tính dược lý học rộng trên một số hệ thụ thể.

Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, olanzapine thể hiện một loạt ái lực thụ thể ( $K_i < 100$  nM) đối với serotonin 5 HT<sub>2A/2C</sub>, 5 HT<sub>3</sub>, 5 HT<sub>6</sub>; dopamine D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; thụ thể muscarinic cholinergic M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>;  $\alpha$ 1 adrenergic; và thụ thể histamine H<sub>1</sub>. Các nghiên cứu về hành vi trên động vật với olanzapine chỉ ra đối kháng 5HT, dopamine và cholinergic, phù hợp với hồ sơ liên kết thụ thể. Olanzapine thể hiện ái lực *in vitro* lớn hơn đối với serotonin 5HT<sub>2</sub> so với thụ thể dopamine D<sub>2</sub> và hoạt động 5 HT<sub>2</sub> lớn hơn so với D<sub>2</sub> trong mô hình *in vivo*. Các nghiên cứu điện sinh lý chứng minh rằng olanzapine làm giảm chọn lọc sự kích hoạt của các tế bào thần kinh dopaminergic mesolimbic (A10), trong khi Olanzapin ít ảnh hưởng đến con đường thể vân (A9) liên quan đến chức năng vận động. Olanzapine làm giảm phản ứng tránh né có điều kiện, một thử nghiệm chỉ ra hoạt động chống loạn thần, ở liều thấp hơn liều gây ra chứng giữ nguyên tư thế, một tác dụng chỉ ra tác dụng phụ về vận động. Không giống như một số thuốc chống loạn thần khác, olanzapine làm tăng phản ứng trong thử nghiệm “giải lo âu”.



Trong một nghiên cứu chụp cắt lớp phát xạ positron (PET) liều uống duy nhất (10 mg) ở những người tình nguyện khỏe mạnh, olanzapine gắn kết với 5 HT2A cao hơn gắn kết với thụ thể dopamine D2. Ngoài ra, một nghiên cứu hình ảnh chụp cắt lớp phát xạ photon đơn SPECT ở những bệnh nhân tâm thần phân liệt cho thấy những bệnh nhân đáp ứng với olanzapine có mức gắn kết với D2 ở thể vân thấp hơn một số bệnh nhân đáp ứng với thuốc chống loạn thần và risperidone khác, trong khi vẫn tương đương với những bệnh nhân đáp ứng với clozapine.

### **Hiệu quả lâm sàng**

Trong hai thử nghiệm có đối chứng giả dược và hai trong ba thử nghiệm so sánh với hơn 2.900 bệnh nhân tâm thần phân liệt có cả triệu chứng tích cực và tiêu cực, olanzapine có liên quan đến sự cải thiện đáng kể về mặt thống kê đối với cả triệu chứng tiêu cực và tích cực.

Trong một nghiên cứu so sánh đa quốc gia, mù đôi về bệnh tâm thần phân liệt và các rối loạn liên quan bao gồm 1.481 bệnh nhân có các mức độ khác nhau của các triệu chứng trầm cảm đi kèm (điểm trung bình ban đầu là 16,6 trên thang đánh giá trầm cảm Montgomery-Asberg), một phân tích thứ cấp có triển vọng về sự thay đổi điểm tâm trạng từ ban đầu đến điểm cuối đã chứng minh sự cải thiện có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,001$ ) có lợi cho olanzapine (-6,0) so với haloperidol (-3,1).

Ở những bệnh nhân bị hưng cảm hoặc rối loạn lưỡng cực, olanzapine cho thấy hiệu quả vượt trội so với giả dược và valproate semisodium (divalproex) trong việc giảm các triệu chứng hưng cảm trong hơn 3 tuần. Olanzapine cũng cho thấy kết quả hiệu quả tương đương với haloperidol về tỷ lệ bệnh nhân truyền giảm triệu chứng hưng cảm và trầm cảm sau 6 và 12 tuần. Trong một nghiên cứu phối hợp điều trị ở những bệnh nhân được điều trị bằng lithium hoặc valproate trong tối thiểu 2 tuần, việc bổ sung olanzapine 10 mg (phối hợp điều trị với lithium hoặc valproate) dẫn đến giảm nhiều hơn các triệu chứng hưng cảm so với liệu pháp đơn trị bằng lithium hoặc valproate sau 6 tuần.

Trong một nghiên cứu phòng ngừa tái phát trong 12 tháng ở những bệnh nhân bị cơn hưng cảm đã truyền giảm khi dùng olanzapine và sau đó được phân ngẫu nhiên vào nhóm dùng olanzapine hoặc giả dược, olanzapine đã chứng minh tính ưu việt có ý nghĩa thống kê so với giả dược ở tiêu chí chính là tái phát lưỡng cực. Olanzapine cũng cho thấy lợi thế có ý nghĩa thống kê so với giả dược về mặt phòng ngừa tái phát hưng cảm hoặc tái phát trầm cảm.

Trong nghiên cứu phòng ngừa tái phát thứ hai kéo dài 12 tháng ở những bệnh nhân hưng cảm đã truyền giảm bằng cách kết hợp olanzapine và lithium và sau đó được phân bổ ngẫu nhiên vào nhóm chỉ dùng olanzapine hoặc lithium, olanzapine không kém hơn về mặt thống kê so với lithium ở tiêu chí chính là tái phát rối loạn lưỡng cực (olanzapine 30,0%, lithium 38,3%;  $p = 0,055$ ).

Trong một nghiên cứu phối hợp điều trị kéo dài 18 tháng ở những bệnh nhân mắc chứng hưng cảm hoặc hỗn hợp được ổn định bằng olanzapine cộng với thuốc ổn định tâm trạng (lithium hoặc valproate), liệu pháp phối hợp olanzapine dài hạn với lithium hoặc valproate không vượt trội đáng kể về mặt thống kê so với chỉ dùng lithium hoặc valproate trong việc làm chậm sự tái phát của chứng rối loạn lưỡng cực, được xác định theo tiêu chí hội chứng (chẩn đoán).

### **Trẻ em**

Dữ liệu về hiệu quả được kiểm soát ở thanh thiếu niên (tuổi từ 13 đến 17) chỉ giới hạn ở các nghiên cứu ngắn hạn về bệnh tâm thần phân liệt (6 tuần) và chứng hưng cảm liên quan đến rối loạn lưỡng cực (3 tuần), với sự tham gia của ít hơn 200 thanh thiếu niên. Olanzapine được sử dụng ở liều linh hoạt bắt đầu từ 2,5 và tăng lên đến 20 mg/ngày. Trong quá trình điều trị bằng olanzapine, thanh thiếu niên tăng cân đáng kể so với người lớn. Mức độ thay đổi về tổng lượng cholesterol lúc đói, LDL cholesterol, triglyceride và prolactin ở thanh thiếu niên lớn hơn ở người lớn. Không có dữ liệu được kiểm soát về việc duy trì hiệu quả hoặc tính an toàn lâu dài. Thông tin về tính an toàn lâu dài chủ yếu giới hạn ở dữ liệu nhãn mở, không được kiểm soát.



### 13. Đặc tính dược động học

#### **Hấp thu:**

Olanzapine được hấp thu tốt sau khi uống, đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương trong vòng 5-8 giờ. Hấp thu không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Sinh khả dụng tuyệt đối đường uống so với đường tĩnh mạch chưa được xác định.

#### **Phân bố:**

Khoảng 93% olanzapine gắn kết với protein huyết tương khi nồng độ từ 7 đến 1,000 ng/ml. Olanzapine gắn kết chủ yếu với albumin và  $\alpha$ 1-acid-glycoprotein.

#### **Chuyển hóa:**

Olanzapine được chuyển hóa tại gan qua cơ chế liên hợp và oxy hóa. Chất chuyển hóa chính trong tuần hoàn là 10-N-glucuronide, chất này không qua hàng rào máu não. Các cytochromes P450-CYP1A2 và P450-CYP2D6 tham gia vào việc tạo ra các chất chuyển hóa N-desmethyl và 2-hydroxymethyl. Cả 2 chất chuyển hóa này đều có hoạt tính dược lý *in vitro* thấp hơn so với olanzapine trong các nghiên cứu trên động vật. Tác dụng dược lý chủ yếu là do olanzapine.

#### **Thải trừ:**

Sau khi uống, thời gian bán thải trung bình của olanzapine ở người khỏe mạnh thay đổi theo tuổi và giới tính.

Người cao tuổi khỏe mạnh (65 tuổi trở lên) so với người trẻ tuổi, thời gian bán thải trung bình kéo dài (51,8 so với 33,8 giờ) và độ thanh thải giảm xuống (17,5 so với 18,2 l/giờ). Thay đổi dược động học ở người cao tuổi trong giới hạn thay đổi của người trẻ tuổi. Trong 44 bệnh nhân tâm thần phân liệt > 65 tuổi, liều dùng từ 5 mg -20 mg/ngày không có sự khác biệt biệt các tác dụng phụ.

Ở phụ nữ so với nam giới, thời gian bán thải trung bình dài hơn (36,7 so với 32,3 giờ) và độ thanh thải giảm hơn (18,9 so với 27,3 lít/giờ). Tuy nhiên, độ an toàn của olanzapine (5 - 20 mg) tương đương nhau ở bệnh nhân nữ (n = 467) và nam (n = 869).

#### **Suy thận**

Ở bệnh nhân suy thận (độ thanh lọc creatinin < 10 ml/phút) so với những người khỏe mạnh, không có sự khác biệt đáng kể về thời gian bán thải trung bình (37,7 so với 32,4 giờ) hay độ thanh thải (21,2 so với 25,0 lít/ giờ). Một nghiên cứu cho thấy khoảng 57% olanzapine đánh dấu phóng xạ xuất hiện trong nước tiểu, chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa.

#### **Suy gan**

Một nghiên cứu nhỏ về tác động của suy giảm chức năng gan ở 6 đối tượng bị xơ gan có ý nghĩa lâm sàng (Phân loại Childs Pugh A (n = 5) và B (n = 1)) cho thấy ít tác động đến dược động học của olanzapine dùng đường uống (liều duy nhất 2,5 – 7,5 mg). Đối tượng bị suy giảm chức năng gan từ nhẹ đến trung bình có độ thanh thải toàn thân tăng nhẹ và thời gian bán thải nhanh hơn so với đối tượng không bị suy giảm chức năng gan (n = 3). Có nhiều người hút thuốc hơn trong số những đối tượng bị xơ gan (4/6; 67%) so với những đối tượng không bị suy giảm chức năng gan (0/3; 0%).

#### **Hút thuốc**

Ở người không hút thuốc so với người hút thuốc (nam và nữ), thời gian bán thải trung bình kéo dài (38,6 so với 30,4 giờ) và độ thanh thải giảm (18,6 so với 27,7 lít/giờ).

Độ thanh thải của olanzapine trong huyết tương thấp hơn ở người già so với người trẻ, ở nữ giới so với nam giới và ở người hút thuốc lá so với người không hút thuốc lá. Tuy nhiên, mức độ ảnh hưởng của tuổi tác, giới tính hoặc hút thuốc trên độ thanh thải và thời gian bán thải của olanzapine là nhỏ khi so sánh với sự thay đổi chung giữa các cá thể.



Trong một nghiên cứu ở người Caucasian, người Nhật và người Trung Quốc, không có sự khác biệt về các thông số được động học giữa các đối tượng này.

**14. Quy cách đóng gói:**

Hộp 3 vỉ Alu/Alu  $\times$  10 viên nén, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 6 vỉ Alu/Alu  $\times$  10 viên nén, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 10 vỉ Alu/Alu  $\times$  10 viên nén, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 1 chai HDPE  $\times$  60 viên nén, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 1 chai HDPE  $\times$  100 viên nén, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

**15. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc**

*Điều kiện bảo quản:* Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C.

*Hạn dùng của thuốc:* 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

*Tiêu chuẩn chất lượng:* TCCS.

**16. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:**

*Tên cơ sở sản xuất thuốc:* CÔNG TY TNHH MTV DƯỢC PHẨM LA TERRE FRANCE

*Địa chỉ:* Lô B3-1, góc đường D4-N1, khu công nghiệp Hựu Thạnh, Xã Hựu Thạnh, Huyện Đức Hòa, Tỉnh Long An