

Rx: Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

MEDFAPIN

Viên nén phân tán trong miệng



CÁC DẤU HIỆU LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO KHI DÙNG THUỐC

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên MEDFAPIN hàm lượng 5 mg có chứa:

Thành phần hoạt chất: Olanzapine 5 mg.

Thành phần tá dược: Crospovidone (Type A), lactose monohydrate 150 mesh, colloidal silicon dioxide (anhydrous), hydroxypropyl cellulose (klucel LF), flavoring (mint powder)*, talc, magnesium stearate.

*Flavoring (mint powder) bao gồm: mint oil, terpeneless mint oil, eucalyptol, menthone, isomenthone, methylene acetate, menthol.

Mỗi viên MEDFAPIN hàm lượng 10 mg có chứa:

Thành phần hoạt chất: Olanzapine 10 mg.

Thành phần tá dược: Crospovidone (Type A), lactose monohydrate 150 mesh, colloidal silicon dioxide (anhydrous), hydroxypropyl cellulose (klucel LF), flavoring (mint powder)*, talc, magnesium stearate.

*Flavoring (mint powder) bao gồm: mint oil, terpeneless mint oil, eucalyptol, menthone, isomenthone, methylene acetate, menthol.

Mỗi viên MEDFAPIN hàm lượng 20 mg có chứa:

Thành phần hoạt chất: Olanzapine 20 mg.

Thành phần tá dược: Crospovidone (Type A), lactose monohydrate 150 mesh, colloidal silicon dioxide (anhydrous), hydroxypropyl cellulose (klucel LF), flavoring (mint powder)*, talc, magnesium stearate.

*Flavoring (mint powder) bao gồm: mint oil, terpeneless mint oil, eucalyptol, menthone, isomenthone, methylene acetate, menthol.

DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén phân tán trong miệng

Mô tả dạng bào chế:

Viên nén MEDFAPIN hàm lượng 5 mg: Viên nén tròn, hai mặt lõm, màu vàng, có đường kính $6 \pm 0,1$ mm, độ dày $2,6 \pm 0,2$ mm

Viên nén MEDFAPIN hàm lượng 10 mg: Viên nén tròn, dẹt, màu vàng, có đường kính $8,2 \pm 0,1$ mm, độ dày $2,4 \pm 0,2$ mm.

Viên nén MEDFAPIN hàm lượng 20 mg: Viên nén tròn, dẹt, màu vàng, có đường kính $11,2 \pm 0,1$ mm, độ dày $2,7 \pm 0,2$ mm.

CHỈ ĐỊNH

Người lớn:

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

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

Olanzapine được chỉ định để điều trị giai đoạn hưng cảm từ trung bình đến nặng.

Ở những bệnh nhân có giai đoạn hưng cảm đã đáp ứng với điều trị bằng olanzapine, olanzapine được chỉ định để phòng ngừa tái phát phát ở những bệnh bị rối loạn lưỡng cực.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Người lớn:

Tâm thần phân liệt: Liều khuyến cáo của olanzapine là 10 mg/ngày.

Giai đoạn hưng cảm: Liều khởi đầu là 15 mg dùng một lần trong ngày trong liệu pháp đơn trị hoặc 10 mg mỗi ngày ở liệu pháp điều trị kết hợp.

Dự phòng tái phát rối loạn lưỡng cực: Liều khởi đầu khuyến cáo là 10mg/ngày. Đối với những bệnh nhân đang được điều trị giai đoạn trầm cảm bằng olanzapine, tiếp tục điều trị để phòng ngừa tái phát với cùng liều 10mg/ngày. Nếu xảy ra một cơn hưng cảm mới, cơn hỗn hợp hoặc cơn trầm cảm, nên tiếp tục điều trị bằng olanzapine (với liều tối ưu nếu cần thiết), cùng với liệu pháp bổ sung để điều trị triệu chứng tâm thần theo chỉ định lâm sàng.

Trong khi điều trị tâm thần phân liệt, giai đoạn hưng cảm và dự phòng tái phát rối loạn lưỡng cực, liều hàng ngày có thể thường xuyên được điều chỉnh dựa trên tình trạng lâm sàng của từng bệnh nhân trong phạm vi 5-20mg/ngày. Sự tăng liều lớn hơn liều khởi đầu khuyến cáo được khuyến dùng chỉ sau khi có sự đánh giá lâm sàng phù hợp và nên tăng dần sau ít nhất 24 giờ từ khi bắt đầu dùng thuốc.

Nhóm đối tượng bệnh nhân đặc biệt:

Người cao tuổi:

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

Suy gan và suy thận:

Liều khởi đầu thấp hơn 5mg/ngày nên được cân nhắc ở những bệnh nhân này. Trong trường hợp suy gan trung bình (Xơ gan, Child – Pugh A hoặc B), nên khởi đầu với liều 5mg và thận trọng khi tăng liều.

Bệnh nhân hút thuốc:

Liều khởi đầu và khoảng liều không cần phải thay đổi thường xuyên ở người không hút thuốc so với người hút thuốc. Hút thuốc có thể gây ra chuyển hóa olanzapine. Cần theo dõi lâm sàng và tăng liều olanzapine nếu cần thiết.

Nếu bệnh nhân có nhiều hơn một yếu tố nguy cơ có thể làm giảm chuyển hóa thuốc (giới tính nữ, người cao tuổi, không hút thuốc), cần cân nhắc giảm liều khởi đầu. Việc tăng liều, khi có chỉ định, cần thận trọng ở những bệnh nhân này.

Trẻ em và thanh thiếu niên:

Không khuyến cáo dùng olanzapine cho trẻ em và trẻ thanh thiếu niên dưới 18 tuổi vì thiếu dữ liệu về độ an toàn và hiệu quả. Trong các nghiên cứu ngắn hạn, sự tăng cân, thay đổi lipid và prolactin lớn hơn đáng kể ở bệnh nhân thanh thiếu niên so với bệnh nhân ở tuổi trưởng thành.

Cách dùng

Có thể dùng olanzapine không cần quan tâm đến bữa ăn do việc hấp thu không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Nên cân nhắc giảm dần liều dùng khi ngừng điều trị bằng olanzapine.

Viên nén phân tán nên được đặt trong miệng, tại đây nó sẽ nhanh chóng phân tán trong nước bọt, vì vậy có thể nuốt viên dễ dàng. Không thể lấy viên nén phân tán còn nguyên vẹn ra khỏi miệng. Vì viên nén phân tán trong miệng dễ vỡ, nên sử dụng viên ngay lập tức sau khi xé khỏi vỉ. Ngoài ra, viên thuốc có thể được phân tán trong một ly nước đầy ngay trước khi dùng.

Viên nén phân tán trong miệng olanzapine tương đương sinh học với viên nén olanzapine thông thường, với tỷ lệ và mức độ hấp thu tương tự, có cùng liều lượng và tần suất dùng như viên nén olanzapine thông thường. Có thể dùng viên nén phân tán trong miệng olanzapine thay thế cho viên nén thông thường.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn cảm với hoạt chất hay bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.

Bệnh nhân có nguy cơ tăng nhãn áp góc đóng.

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.

Sa sút trí tuệ liên quan đến rối loạn tâm thần và/hoặc rối loạn hành vi

Olanzapine không được chấp thuận để điều trị sa sút trí tuệ liên quan đến rối loạn tâm thần và/hoặc rối loạn hành vi và không được khuyến cáo sử dụng trong các nhóm cụ thể của những bệnh nhân này bởi sự gia tăng tỷ lệ tử vong và nguy cơ xảy ra tai biến mạch máu não. Trong các thử nghiệm lâm sàng đối chứng giả được (thời gian 6-12 tuần) ở bệnh nhân cao tuổi (trung bình 78 tuổi) bị sa sút trí tuệ liên quan đến rối loạn tâm thần và/hoặc rối loạn hành vi, có một sự gia tăng 2 lần tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân được điều trị bằng olanzapine so với bệnh nhân được điều trị bằng giả được (3,5% so với 1,5% tương ứng). Tỷ lệ tử vong cao hơn không liên quan tới liều olanzapine (liều trung bình hàng ngày là 4,4 mg) hoặc thời gian điều trị. Các yếu tố nguy cơ có thể dẫn đến tăng tử vong ở những đối tượng bệnh nhân này bao gồm trên 65 tuổi, khó nuốt, an thần, suy dinh dưỡng, mất nước, các tình trạng ở phổi (ví dụ: viêm phổi, có hoặc không hít phải), hoặc sử dụng đồng thời với benzodiazepin. Tuy nhiên, tỷ lệ tử vong cao hơn ở nhóm dùng olanzapine so với bệnh nhân được điều trị bằng giả được không phụ thuộc vào các yếu tố nguy cơ này.

Trong các thử nghiệm lâm sàng giống nhau, các biến cố bất lợi trên mạch máu não (như đột quỵ, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua), bao gồm cả tử vong đã được báo cáo. Tỷ lệ biến cố bất lợi mạch máu não ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng olanzapine cao gấp 3 lần ở nhóm bệnh nhân dùng giả được (với tỷ lệ lần lượt là 1,3% và 0,4%). Tất cả bệnh nhân được điều trị bằng olanzapine và giả được gặp biến cố bất lợi trên mạch máu não đã có yếu tố nguy cơ tồn tại từ trước. Tuổi trên 75 và sa sút trí tuệ trong bệnh mạch máu hoặc hỗn hợp được xác định là yếu tố nguy cơ gây biến cố bất lợi mạch máu não khi điều trị bằng olanzapine. Hiệu quả của olanzapine chưa được thiết lập trong các thử nghiệm này.

Bệnh Parkinson

Không khuyến cáo dùng olanzapine để điều trị triệu chứng loạn thần gây ra bởi thuốc chủ vận dopamin ở những người mắc bệnh Parkinson. Trong các thử nghiệm lâm sàng, các triệu chứng Parkinson trở nên nghiêm trọng hơn và tình trạng ảo giác được ghi nhận với tần suất rất hay gặp ở nhóm sử dụng olanzapine và cao hơn so với nhóm giả được, đồng thời kết quả thử nghiệm cũng cho thấy olanzapine không hiệu quả hơn giả được trong điều trị các triệu chứng loạn thần. Trong các thử nghiệm này, ban đầu bệnh nhân phải được ổn định bằng liều thấp nhất có hiệu quả của thuốc chống Parkinson (thuốc chủ vận dopamin) và duy trì cùng liều các thuốc này trong suốt quá trình nghiên cứu. Olanzapine được bắt đầu ở mức 2,5 mg/ngày và tăng liều lên tối đa là 15 mg/ngày dựa trên khảo sát đánh giá.

Hội chứng an thần kinh ác tính (NMS)

Hội chứng an thần kinh ác tính là tình trạng có thể gây nguy hiểm tính mạng do dùng các thuốc chống loạn thần. Một số trường hợp NMS hiếm gặp đã được ghi nhận khi dùng olanzapine. Những biểu hiện lâm sàng của chứng an thần kinh ác tính là sốt cao, cứng cơ, trạng thái tâm thần thay đổi, và có biểu hiện không ổn định của hệ thần kinh thực vật (mạch hoặc huyết áp không đều, nhịp tim nhanh, toát mồ hôi, loạn nhịp tim). Những dấu hiệu khác gồm tăng creatinin phosphokinase, myoglobin niệu (tiêu vân cơ), và suy thận cấp. Cần ngừng ngay các loại thuốc chống loạn thần, kể cả olanzapine, khi bệnh nhân có các biểu hiện và triệu chứng của hội chứng an thần kinh ác tính hoặc khi sốt cao không rõ nguyên nhân mà không có các biểu hiện lâm sàng của hội chứng an thần kinh ác tính.

Tăng đường huyết và tiểu đường

Tăng đường huyết và/hoặc tiến triển hoặc làm nặng thêm bệnh tiểu đường đôi khi có liên quan tới nhiễm toan ceton hoặc hôn mê đã được ghi nhận với tần suất hiếm gặp, bao gồm cả một số trường hợp gây tử vong. Trong một số trường hợp, sự tăng trọng lượng cơ thể đã được báo cáo trước đó có thể là một yếu tố nguy cơ. Nên theo dõi lâm sàng thích hợp phù hợp với

hướng dẫn sử dụng thuốc chống loạn thần. Bệnh nhân điều trị với bất kỳ thuốc chống loạn thần nào, kể cả olanzapine nên được quan sát thấy dấu hiệu và triệu chứng tăng đường huyết (như ăn nhiều, uống nhiều, tiểu nhiều và sụt cân nhiều) và bệnh nhân đái tháo đường hoặc các yếu tố nguy cơ bệnh tiểu đường cần được theo dõi thường xuyên sự xấu đi của mức glucose được kiểm soát. Nên theo dõi trọng lượng thường xuyên, ví dụ, lúc bắt đầu điều trị 4, 8 và 12 tuần sau khi bắt đầu điều trị bằng olanzapine và sau đó hàng quý.

Thay đổi lipid

Các thay đổi lipid không mong muốn đã được ghi nhận ở bệnh nhân được điều trị bằng olanzapine trong các thử nghiệm lâm sàng đối chứng giả dược. Có thể điều trị tình trạng thay đổi lipid theo thực tế lâm sàng, đặc biệt là những bệnh nhân rối loạn mỡ máu và những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ tiến triển rối loạn lipid. Bệnh nhân điều trị với bất kỳ thuốc chống loạn thần nào, kể cả olanzapine nên được theo dõi tình trạng lipid thường xuyên phù hợp với 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.

Tác dụng kháng cholinergic

Trong khi olanzapine đã chứng minh tác dụng kháng cholinergic *in vitro*, dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng cho thấy tỷ lệ thấp các biến cố bất lợi liên quan đến hoạt tính kháng cholinergic của thuốc. Tuy nhiên, do chưa có đủ kinh nghiệm lâm sàng về việc sử dụng olanzapine cho bệnh nhân mắc các bệnh kèm theo khác, cần thận trọng khi kê đơn olanzapine cho bệnh nhân phì đại tuyến tiền liệt, liệt ruột và các tình trạng liên quan.

Chức năng gan

Các enzyme gan transaminase, ALT, AST đôi khi tăng thoáng qua, không có triệu chứng, đặc biệt giai đoạn đầu của đợt điều trị. Cần thận trọng theo dõi các bệnh nhân có tăng ALT hoặc/và AST, bệnh nhân có các dấu hiệu và triệu chứng suy gan, bệnh nhân đã có sẵn các tình trạng chức năng gan hạn chế và bệnh nhân đang dùng các loại thuốc có độc tính trên gan. Trong trường hợp viêm gan (bao gồm các tế bào gan, tổn thương gan ứ mật hoặc hỗn hợp) đã được chuẩn đoán, nên ngưng điều trị bằng olanzapine.

Giảm bạch cầu trung tính

Cần thận trọng khi dùng olanzapine ở những người bệnh có số lượng bạch cầu và/hoặc bạch cầu trung tính thấp do bất cứ nguyên nhân nào, người bệnh có tiền sử suy tủy xương hoặc ngộ độc tủy xương do dùng thuốc, bệnh nhân suy tủy xương do bệnh kèm theo, xạ trị liệu hoặc hóa trị liệu, bệnh nhân tăng bạch cầu ưa eosin hoặc mắc bệnh tăng sinh tủy xương. Tình trạng giảm bạch cầu đã được ghi nhận với tần suất hay gặp khi dùng olanzapine đồng thời với valproat.

Ngừng điều trị

Các triệu chứng cấp tính như ra mồ hôi, mất ngủ, run, lo lắng, buồn nôn, nôn mửa đã được ghi nhận với tần suất hiếm gặp khi ngừng sử dụng đột ngột olanzapine.

Khoảng QT

Trong các thử nghiệm lâm sàng, tình trạng kéo dài khoảng QTc có ý nghĩa lâm sàng (khoảng QT hiệu chỉnh theo công thức Fridricia (QTcF) ≥ 500 mili giây (msec) tại bất kỳ thời điểm nào sau khi dùng thuốc ở bệnh nhân với mức cơ sở QTcF < 500 mili giây) là ít gặp (0,1% đến 1%) ở những bệnh nhân được điều trị với olanzapine và không có sự khác biệt đáng kể về các biến cố ở tim khi so sánh với giả dược. Tuy nhiên, cần thận trọng khi dùng olanzapine cùng với các thuốc được biết là gây kéo dài khoảng QTc, đặc biệt là ở người cao tuổi, bệnh nhân mắc hội chứng QT kéo dài bẩm sinh, suy tim sung huyết, phì đại tim, hạ kali máu hoặc hạ magie máu.

Nghẽn mạch huyết khối

Đã có báo cáo ít gặp khi xảy ra thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch khi điều trị bằng olanzapine. Mọi quan hệ nhân quả giữa sự xuất hiện của thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch và điều trị bằng olanzapine chưa được thiết lập. Tuy nhiên, do bệnh nhân tâm thần phân liệt thường mang các yếu tố nguy cơ mắc phải huyết khối tĩnh mạch nên xác định và thực hiện các biện pháp dự phòng tất cả các yếu tố nguy cơ có thể gây huyết khối tĩnh mạch ví dụ như tình trạng bất động của bệnh nhân.

Tác dụng trên hệ thần kinh trung ương

Vì olanzapine có tác dụng chủ yếu trên hệ thần kinh trung ương, nên phải thận trọng khi dùng kết hợp với các thuốc khác cũng tác dụng trên hệ thần kinh trung ương và rượu. Do có hoạt tính đối kháng dopamin *in vitro*, olanzapine có thể đối kháng tác dụng của các chất chủ vận dopamin gián tiếp và trực tiếp.

Động kinh

Cần thận trọng khi dùng olanzapine ở người bệnh có tiền sử động kinh hoặc có những yếu tố nguy cơ có thể làm giảm ngưỡng động kinh. Động kinh đã được ghi nhận với tần suất ít gặp ở người bệnh điều trị bằng olanzapine. Phần lớn những người bệnh này có tiền sử động kinh hoặc có những yếu tố nguy cơ của bệnh động kinh.

Rối loạn vận động muộn

Trong các nghiên cứu so sánh trong thời gian 1 năm hoặc ngắn hơn, olanzapine làm giảm có ý nghĩa thống kê tỷ lệ xuất hiện các rối loạn vận động. Tuy nhiên, nguy cơ rối loạn vận động muộn tăng lên khi thời gian điều trị kéo dài, vì vậy nên giảm liều hoặc ngừng dùng thuốc khi xuất hiện các dấu hiệu hoặc các triệu chứng rối loạn vận động muộn. Những triệu chứng rối loạn vận động muộn có thể nặng thêm theo thời gian hoặc thậm chí xuất hiện sau khi ngừng điều trị.

Hạ huyết áp tư thế

Hạ huyết áp tư thế ít khi xảy ra ở những người lớn tuổi trong những thử nghiệm lâm sàng của olanzapine. Cần kiểm tra huyết áp định kỳ ở những người bệnh trên 65 tuổi.

Đột tử do tim:

Trong các báo cáo sau lưu hành thuốc, biến cố đột tử do tim đã được ghi nhận ở những bệnh nhân điều trị bằng olanzapine. Trong một nghiên cứu quan sát hồi cứu, nguy cơ đột tử do tim ở những bệnh nhân được điều trị olanzapine cao gấp khoảng 2 lần so với những bệnh nhân không sử dụng thuốc chống loạn thần. Trong nghiên cứu này, nguy cơ của olanzapine là có thể so sánh với các thuốc chống loạn thần không điển hình bao gồm trong một phân tích gộp.

Sử dụng ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi

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

Lactose

Viên nén phân tán olanzapine có chứa lactose. Bệnh nhân bị rối loạn di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai:

Không có các nghiên cứu kiểm soát chặt chẽ và đầy đủ ở phụ nữ có thai. Bệnh nhân nên thông báo cho bác sĩ nếu có thai hoặc dự định có thai trong khi dùng olanzapine. Do kinh nghiệm dùng trên người còn hạn chế, chỉ nên dùng olanzapine trong thai kỳ khi lợi ích lớn hơn nguy cơ tiềm tàng đối với thai nhi.

Trẻ sơ sinh phơi nhiễm với thuốc chống loạn thần (bao gồm olanzapine) trong ba tháng cuối của thai kỳ có nguy cơ bị các phản ứng bất lợi bao gồm các triệu chứng ngoại tháp và/hoặc cai thuốc có thể khác nhau về mức độ nghiêm trọng và thời gian sau khi sinh. Đã có báo cáo về kích động, tăng trương lực cơ, run, buồn ngủ, suy hô hấp hoặc rối loạn ăn uống. Do đó, trẻ sơ sinh nên được theo dõi cẩn thận.

Phụ nữ cho con bú:

Trong một nghiên cứu trên phụ nữ khỏe mạnh cho con bú, olanzapine được bài tiết qua sữa mẹ. Tỷ lệ thuốc phơi nhiễm trung bình (mg/kg) của trẻ sơ sinh ở trạng thái ổn định đã được ước tính là 1,8% liều olanzapine của mẹ (mg/kg). Bệnh nhân không nên cho con bú nếu đang dùng olanzapine.

Khả năng sinh sản

Ảnh hưởng đến khả năng sinh sản chưa được biết đến.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của thuốc trên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Bởi vì olanzapine có thể gây ra buồn ngủ và chóng mặt, bệnh nhân nên thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

Nghiên cứu về tương tác thuốc chỉ được thực hiện trên người lớn.

Khả năng các thuốc khác ảnh hưởng đến olanzapine

Do olanzapine được chuyển hóa bởi CYP1A2, những chất có thể gây ra cảm ứng hoặc ức chế đặc hiệu isoenzyme này có thể ảnh hưởng đến dược động học của olanzapine.

Cảm ứng CYP1A2

Quá trình chuyển hóa của olanzapine có thể bị cảm ứng do hút thuốc và carbamazepin, điều này có thể dẫn đến giảm nồng độ olanzapine. Đã quan sát thấy độ thanh thải của olanzapine chỉ tăng nhẹ đến trung bình. Những hệ quả lâm sàng thường bị hạn chế, tuy nhiên cần theo dõi tình trạng bệnh nhân và có thể cân nhắc tăng liều olanzapine nếu cần.

Ức chế CYP1A2

Fluvoxamin, một thuốc ức chế đặc hiệu CYP1A2 đã được chứng minh là ức chế đáng kể quá trình chuyển hóa olanzapine. Tỷ lệ tăng C_{max} trung bình của olanzapine sau khi dùng fluvoxamin là 54% ở phụ nữ không hút thuốc và 77% ở nam giới hút thuốc. Mức độ tăng AUC của olanzapine là 52% và 108% tương ứng ở nữ và nam. Nên cân nhắc sử dụng liều thấp hơn cho bệnh nhân đang điều trị bằng fluvoxamin hoặc bất kỳ thuốc ức chế CYP1A2 khác, chẳng hạn như ciprofloxacin. Giảm liều olanzapine nên được xem xét nếu bắt đầu điều trị với một chất ức chế CYP1A2.

Giảm sinh khả dụng

Than hoạt tính làm giảm 50-60% sinh khả dụng của olanzapine đường uống do đó nên dùng than hoạt tính ít nhất 2 giờ trước hoặc sau khi dùng olanzapine.

Fluoxetin (một chất ức chế CYP2D6), liều đơn thuốc kháng acid (nhôm, magesi) hoặc cimetidin đã không cho thấy ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của olanzapine.

Khả năng olanzapine ảnh hưởng đến những thuốc khác

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

Olanzapine không ức chế *in vitro* các isoenzyme CYP450 chính (ví dụ như 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Vì vậy, chưa có tương tác cụ thể nào được khẳng định thông qua các nghiên cứu *in vivo* do chưa ghi nhận tác dụng ức chế quá trình chuyển hóa đối với các chất sau: thuốc

chống trầm cảm 3 vòng (chủ yếu chuyển hóa bởi CYP2D6), warfarin (CYP2C9), theophyllin (CYP1A2) hoặc diazepam (CYP3A4 và 2C19).

Olanzapine cho thấy không có tương tác khi dùng đồng thời với lithium hoặc biperiden.

Theo dõi nồng độ valproat trong huyết tương cho thấy không cần chỉnh liều valproat khi dùng đồng thời với olanzapine.

Tác dụng trên hệ thần kinh trung ương

Cần thận trọng khi sử dụng olanzapine ở những bệnh nhân dùng rượu hoặc các thuốc khác có thể gây ra ức chế hệ thần kinh trung ương.

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời olanzapine với các thuốc chống Parkinson ở những bệnh nhân bị Parkinson và sa sút trí tuệ.

Khoảng QTc

Nên thận trọng khi dùng đồng thời olanzapine với các thuốc có thể gây kéo dài 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.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Người lớn

Các báo cáo các phản ứng bất lợi thường gặp nhất (được ghi nhận ở $\geq 1\%$ bệnh nhân) liên quan với 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 triglycerid, glucose niệu, tăng thèm ăn, chóng mặt, chóng ngối/nằm không yên, Parkinson, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, rối loạn vận động, hạ huyết áp tư thế đứng, tác dụng kháng cholinergic, tăng men gan thoát qua không có triệu chứng, phát ban, suy nhược, mệt mỏi, sốt, đau khớp, tăng phosphate kiềm, gamma glutamyltransferase cao, acid uric cao, phosphokinase creatin cao và phù nề.

Bảng sau đây liệt kê các phản ứng bất lợi và các nghiên cứu thí nghiệm đã quan sát được từ các báo cáo tự phát và trong các thử nghiệm lâm sàng. Các phản ứng có hại được phân nhóm theo tần suất: Rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($1/10.000 \leq ADR < 1/1.000$), rất hiếm gặp ($ADR < 1/10.000$) và không biết (không thể ước tính tần suất từ các dữ liệu sẵn có).

Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Không biết
Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết				
	Tăng bạch cầu ái toan Giảm bạch cầu ¹⁰ Giảm bạch cầu trung tính ¹⁰		Giảm tiểu cầu ¹¹	
Rối loạn hệ thống miễn dịch				
		Quá mẫn ¹¹		
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng				
Giảm cân ¹	Tăng nồng độ cholesterol ^{2,3} . Tăng nồng độ glucose ⁴ . Tăng nồng độ triglycerid ^{2,5} . Glucose niệu Tăng thèm ăn	Tiến triển hoặc làm nặng thêm đái tháo đường, đôi khi liên quan đến nhiễm toan ceton hoặc hôn mê, trong đó có một số trường hợp gây tử vong. ¹¹	Hạ thân nhiệt. ¹²	

<i>Rối loạn hệ thần kinh trung ương</i>				
Buồn ngủ	Chóng mặt Chứng ngồi/nằm không yên ⁶ Parkinson ⁶ Rối loạn vận động ⁶	Động kinh ở đa số trường hợp có tiền sử động kinh hoặc các yếu tố nguy cơ động kinh đã được báo cáo. ¹¹ Rối loạn trương lực (bao gồm cả vận nhãn). ¹¹ Rối loạn vận động thể muộn. ¹¹ Mất trí nhớ ⁹ Loạn cận ngôn Nói lắp bắp ¹¹ Hội chứng chân không nghĩ ¹¹	Hội chứng an thần kinh ác tính. ¹² Hội chứng ngưng thuốc ^{7,12}	
<i>Rối loạn tim</i>				
		Nhịp tim chậm Kéo dài khoảng QTc	Nhịp nhanh thất/rung thất, đột tử ¹¹	
<i>Rối loạn mạch máu</i>				
Hạ huyết áp thể đứng		Nghẽn mạch huyết khối (bao gồm thuyên tắc phổi và huyết khối tĩnh mạch sâu)		
<i>Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất</i>				
		Chảy máu cam ⁹		
<i>Rối loạn hệ tiêu hóa</i>				
	Tác dụng kháng cholinergic nhẹ, thoáng qua bao gồm táo bón và khô miệng	Chướng bụng ⁹ Tăng tiết nước bọt ¹¹	Viêm tụy ¹¹	
<i>Rối loạn gan – mật</i>				
	Tăng thoáng qua và không triệu chứng các enzyme transaminase gan (ASAT, ALAT) đặc biệt là trong giai đoạn đầu điều trị.		Viên gan siêu vi (bao gồm tổn thương tế bào gan, gan ứ mật hoặc hỗn hợp) ¹¹	
<i>Rối loạn da và mô dưới da</i>				
	Phát ban	Phản ứng nhạy cảm với ánh sáng Rụng tóc		Phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và triệu chứng toàn

				thân
<i>Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết</i>				
	Đau khớp ⁹		Tiêu cơ vân ¹¹	
<i>Rối loạn thận và tiết niệu</i>				
		Tiểu không tự chủ. Bí tiểu Tiểu ngắt quãng ¹¹		
Thời kỳ mang thai, sau sinh và chu sinh				
				Hội chứng cai thuốc ở trẻ sơ sinh
<i>Rối loạn hệ thống sinh sản và tuyến vú</i>				
	Rối loạn cương dương ở nam giới Giảm ham muốn tình dục ở nam và nữ	Vô kinh Vú to Tiết quá nhiều sữa ở phụ nữ Vú nở lớn ở nam giới	Chứng cương dương vật ¹²	
<i>Rối loạn tại chỗ và toàn thân</i>				
	Suy nhược Mệt mỏi Phù Sốt ¹⁰			
<i>Xét nghiệm</i>				
Tăng nồng độ prolactin trong huyết tương ⁸	Tăng alkaline phosphatase ¹⁰ Creatinine phosphokinase cao ¹¹ Gamma glutamyl transferase cao ¹⁰ Acid uric cao ¹⁰	Tăng bilirubin toàn phần.		

¹ Tăng cân có ý nghĩa lâm sàng đã được quan sát thấy qua phân loại theo chỉ số trọng lượng cơ thể. Sau khi điều trị ngắn hạn (thời gian trung bình 47 ngày), tăng cân $\geq 7\%$ trọng lượng cơ thể ban đầu rất thường gặp (22,2%), tăng cân $\geq 15\%$ hay gặp (4,2%), và $\geq 25\%$ ít gặp (0,8%). Bệnh nhân tăng $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ và $\geq 25\%$ so với trọng lượng cơ thể ban đầu khi sử dụng lâu dài (ít nhất 48 tuần) là rất hay gặp (64,4%, 31,7% và 12,3% tương ứng).

² Tăng trung bình giá trị lipid lúc đói (tổng số cholesterol, LDL cholesterol, và triglycerides) lớn hơn ở những bệnh nhân không có bằng chứng về rối loạn lipid ở mức cơ bản.

³ Quan sát mức bình thường lúc đói tại thời điểm ban đầu ($< 5,17$ mmol/l) tăng lên ($\geq 6,2$ mmol/l). Thay đổi nồng độ cholesterol toàn phần lúc đói từ ranh giới so với mức cơ bản ($\geq 5,17 - < 6,2$ mmol/l) lên cao ($\geq 6,2$ mmol/l) là rất thường gặp.

⁴ Quan sát mức bình thường lúc đói tại thời điểm ban đầu ($< 5,56$ mmol/l) tăng lên (≥ 7 mmol/l). Thay đổi nồng độ glucose lúc đói từ ranh giới so với mức cơ bản ($\geq 5,56 - < 7$ mmol/l) lên cao (≥ 7 mmol/l) là rất thường gặp.

⁵ Quan sát mức bình thường lúc đói tại thời điểm ban đầu ($< 1,69$ mmol/l) tăng lên ($\geq 2,26$ mmol/l). Thay đổi nồng độ triglycerides lúc đói từ ranh giới so với mức cơ bản ($\geq 1,69$ mmol/l - $< 2,26$ mmol/l) lên cao ($\geq 2,26$ mmol/l) là rất thường gặp.

⁶ Trong các thử nghiệm lâm sàng, tỷ lệ mắc bệnh Parkinson và loạn trương lực cơ ở các bệnh nhân được điều trị bằng olanzapine cao hơn về mặt số lượng, nhưng không có sự khác nhau đáng kể mang tính thống kê so với giả dược. Bệnh nhân được điều trị bằng olanzapine có tỷ lệ mắc hội chứng Parkinson, chứng đứng ngồi không yên và loạn trương lực cơ thấp hơn so

với bệnh nhân sử dụng liều haloperidol đã hiệu chuẩn. Trong trường hợp không có thông tin chi tiết về tiền sử rối loạn vận động ngoại tháp cấp tính và muộn, không thể kết luận olanzapine gây ra ít hơn rối loạn vận động muộn và/ hoặc các hội chứng ngoại tháp muộn khác.

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

⁸ Trong các thử nghiệm lâm sàng lên tới 12 tuần, nồng độ prolactin huyết tương vượt quá giới hạn trên của mức bình thường khoảng 30% ở các bệnh nhân được điều trị bằng olanzapine có giá trị prolactin bình thường lúc ban đầu. Trong phần lớn những bệnh nhân này, mức độ tăng thường nhẹ, và vẫn thấp hơn hai lần giới hạn trên của mức bình thường.

⁹ Các biến cố bất lợi 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 Biến cố bất lợi ghi nhận được từ báo cáo sau khi lưu hành thuốc tự phát với tần suất được xác định từ cơ sở dữ liệu tích hợp olanzapine.

¹² Biến cố bất lợi ghi nhận được từ báo cáo sau khi lưu hành thuốc tự phát với tần suất ước tính ở giới hạn trên của khoảng tin cậy 95% từ cơ sở dữ liệu tích hợp olanzapine.

Sử dụng thuốc lâu dài (tối thiểu 48 tuần)

Tỷ lệ bệnh nhân gặp phản ứng bất lợi, có ý nghĩa lâm sàng như tăng cân, nồng độ glucose, cholesterol toàn phần/LDL/HDL hoặc các triglycerids tăng lên theo thời gian. Ở bệnh nhân trưởng thành đã hoàn tất đợt điều trị kéo dài 9-12 tháng, tốc độ tăng đường huyết trung bình chậm lại sau khoảng 6 tháng.

Thông tin bổ sung trên các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Trong các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân cao tuổi bị sa sút trí tuệ, điều trị olanzapine làm tăng tỷ lệ tử vong và biến cố bất lợi trên mạch máu não hơn so với giả dược. Các phản ứng bất lợi rất thường gặp do sử dụng olanzapine trong nhóm bệnh nhân này là đáng đi bất thường và té ngã. Viêm phổi, tăng thân nhiệt, hôn mê, ban đỏ, ảo giác thị giác và tiểu không tự chủ đã được quan sát thường gặp.

Trong các thử nghiệm lâm sàng ở những bệnh nhân rối loạn tâm thần do thuốc (chất chủ vận dopamin) liên quan với bệnh Parkinson, tăng các triệu chứng Parkinson và ảo giác đã được báo cáo rất thường gặp và thường xuyên hơn so với giả dược.

Trong một thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân hưng cảm lưỡng cực, valproat điều trị đồng thời với olanzapine gây giảm bạch cầu trung tính với tỷ lệ 4,1%. Một yếu tố góp phần gây ra tình trạng này là nồng độ cao của valproat trong huyết tương. Dùng đồng thời olanzapine với lithium hoặc valproat làm tăng ($\geq 10\%$) tỷ lệ run, khô miệng, tăng thêm ăn và tăng cân. Rối loạn ngôn ngữ cũng đã được báo cáo thường gặp. Trong quá trình điều trị bằng olanzapine kết hợp với lithium hoặc divalproex, tăng $\geq 7\%$ trọng lượng cơ thể ban đầu xảy ra ở 17,4% bệnh nhân trong khi điều trị cấp tính (lên đến 6 tuần). Điều trị kéo dài bằng olanzapine (lên đến 12 tháng) để dự phòng tái phát ở bệnh nhân rối loạn lưỡng cực làm tăng thể trọng $\geq 7\%$ xảy ra ở 39,9% bệnh nhân.

Trẻ em và thanh thiếu niên

Olanzapine không được chỉ định điều trị cho bệnh nhân trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi. Mặc dù không có nghiên cứu lâm sàng được thiết kế để so sánh giữa các thanh thiếu niên và người lớn đã được thực hiện, dữ liệu từ những thử nghiệm trên thanh thiếu niên có thể so sánh được với những thử nghiệm người lớn.

Bảng sau đây tóm tắt các phản ứng bất lợi với tần số cao hơn ở những bệnh nhân thanh thiếu niên (từ 13-17 tuổi) so với người lớn hoặc phản ứng bất lợi chỉ được ghi nhận trong thử nghiệm lâm sàng ngắn hạn ở bệnh nhân thanh thiếu niên. Tăng cân có ý nghĩa lâm sàng ($\geq 7\%$) xảy ra thường xuyên hơn ở thanh thiếu niên so với người lớn với mức điều trị tương

đương. Mức độ tăng cân và tỷ lệ bệnh nhân thanh thiếu niên tăng cân đáng kể về mặt lâm sàng nhiều hơn khi điều trị kéo dài (ít nhất 24 tuần) so với điều trị ngắn hạn. Trong mỗi nhóm tần suất, phản ứng bất lợi được sắp xếp theo thứ tự giảm dần mức độ nghiêm trọng. Các thuật ngữ về tần suất được quy ước như sau: Rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $<1/10$)

<i>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng</i>
Rất thường gặp: Tăng cân ¹³ , tăng triglycerid ¹⁴ , tăng thèm ăn
Thường gặp: Tăng mức cholesterol ¹⁵
<i>Rối loạn hệ thần kinh</i>
Rất thường gặp: An thần (bao gồm: ngủ lịm, buồn ngủ, hôn mê)
<i>Rối loạn tiêu hóa</i>
Thường gặp: Khô miệng
<i>Rối loạn gan - mật</i>
Rất thường gặp: Tăng transaminase gan (ALT/AST)
<i>Xét nghiệm</i>
Rất thường gặp: Giảm bilirubin toàn phần, tăng GGT, tăng nồng độ prolactin huyết tương ¹⁶

¹³ Sau khi điều trị ngắn hạn (trung bình 22 ngày), tăng cân $\geq 7\%$ trọng lượng cơ thể (kg) là rất thường gặp (40,6%), $\geq 15\%$ trọng lượng cơ thể là thường gặp (7,1%) và $\geq 25\%$ là thường gặp (2,5%). Sử dụng thuốc kéo 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 nồng độ triglycerid lúc đói tăng từ mức cơ bản (< 1.016 mmol/l) lên cao ($\geq 1,467$ mmol/l) và thay đổi từ giới hạn thấp ($\leq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) lên cao ($1,467$ mmol/l).

¹⁵ Thay đổi cholesterol toàn phần lúc đói từ mức cơ bản ($< 4,39$ mmol/l) đến mức cao ($\geq 5,17$ mmol/l) đã được quan sát thường gặp. Những thay đổi mức cholesterol toàn phần lúc đói từ đường ranh giới mức cơ bản ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) lên cao ($\geq 5,17$ mmol/l) là rất thường gặp.

¹⁶ Tăng nồng độ prolactin huyết tương được báo cáo ở 47,4% bệnh nhân thanh thiếu niên.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ 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.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Các dấu hiệu và triệu chứng:

Các triệu chứng quá liều rất thường gặp (tỷ lệ $> 10\%$) bao gồm nhịp tim nhanh, kích động/hung hăng, chứng loạn cận ngôn, các triệu chứng ngoại tháp khác nhau, và mức độ giảm ý thức khác nhau từ an thần đến hôn mê.

Các di chứng rõ rệt khác khi xảy ra quá liều bao gồm mê sảng, co giật, hôn mê, hội chứng an thần kinh ác tính, suy giảm hô hấp, viêm phổi hít phải, tăng huyết áp hoặc hạ huyết áp, loạn nhịp tim ($< 2\%$ các trường hợp quá liều) và ngưng tim phổi. Hậu quả gây tử vong đã được báo cáo cho quá liều cấp tính thấp nhất là 450mg nhưng cũng có báo cáo sống sót sau khi dùng quá liều cấp tính khoảng 2g olanzapine đường uống.

Xử trí khi quá liều

Không có thuốc giải độc đặc hiệu đối với olanzapine. Không khuyến cáo gây nôn. Các biện pháp tiêu chuẩn để xử trí quá liều có thể được chỉ định (ví dụ: rửa dạ dày, uống than hoạt tính). Sử dụng đồng thời với than hoạt tính đã cho thấy làm giảm khoảng 50-60% sinh khả dụng đường uống olanzapine.

Điều trị triệu chứng và giám sát chức năng của cơ quan quan trọng nên được thực hiện theo biểu hiện lâm sàng, bao gồm cả điều trị hạ huyết áp, truy tuần hoàn và hỗ trợ chức năng hô hấp. Không dùng epinephrin, dopamin, hoặc các thuốc kích thích giao cảm khác có hoạt tính chủ vận beta, vì kích thích beta có thể làm nặng thêm tình trạng hạ huyết áp. Cần theo dõi tim

mạch để phát hiện nguy cơ loạn nhịp tim. Phải tiếp tục theo dõi và giám sát bệnh nhân cho đến khi bệnh nhân hồi phục hoàn toàn.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc an thần kinh/thuốc chống loạn thần

Mã ATC: N05AH03

Olanzapine là thuốc chống loạn thần, chống hưng cảm và ổn định tâm thần. Olanzapine có hoạt tính dược lý rộng trên một số hệ receptor.

Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, olanzapine có ái lực ($K_i < 100$ nM) với các receptor của serotonin 5 HT_{2A/2C}, 5 HT₃, 5 HT₆; dopamin D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; muscarinic M₁-M₅, adrenergic α_1 ; và histamin H₁. Các nghiên cứu quan sát hành vi động vật cho thấy olanzapine có tác dụng đối kháng với 5HT, dopamin, và cholinergic, phù hợp với khả năng gắn kết vào các receptor. Olanzapine có ái lực *in vitro* với receptor của serotonin 5HT₂ mạnh hơn so với receptor dopamin D₂ và hoạt tính *in vivo* trên 5HT₂ mạnh hơn D₂ khi thử nghiệm trên các mô hình động vật. Olanzapine gây giảm một cách chọn lọc sự kích hoạt các tế bào thần kinh dopaminergic ở mesolimbic (A10), nhưng ít có tác dụng đến thể vân (A9) trong chức năng vận động. Olanzapine làm giảm đáp ứng né tránh có điều kiện, là một thử nghiệm xác định tác dụng chống loạn thần kinh khi dùng liều thấp hơn liều gây ra chứng giữ nguyên đáng, là một tác dụng phụ trên chức năng vận động. Không giống như một số thuốc chống loạn thần khác, olanzapine gây tăng đáp ứng trong một thử nghiệm "làm giảm lo âu".

Trong một nghiên cứu uống liều duy nhất (10 mg) dùng phương pháp chụp cắt lớp bằng bức xạ positron (PET) ở những người tình nguyện khỏe mạnh, olanzapine gắn kết receptor 5HT_{2A} nhiều hơn so với receptor dopamin D₂. Bên cạnh đó, một nghiên cứu hình ảnh dùng phương pháp chụp cắt lớp bằng bức xạ đơn photon (SPECT) ở những bệnh nhân tâm thần phân liệt cho thấy những người bệnh đáp ứng với olanzapine gắn kết với receptor D₂ của thể vân ít hơn so với những người bệnh đáp ứng với risperidon và một số thuốc chống loạn thần khác, nhưng tương đương với những người bệnh đáp ứng clozapin.

Olanzapine có tác dụng cải thiện nhiều hơn có ý nghĩa thống kê các triệu chứng dương tính cũng như âm tính của bệnh nhân tâm thần phân liệt.

Hiệu quả lâm sàng và an toàn:

- Cả hai trong hai thử nghiệm có đối chứng placebo và hai trong ba thử nghiệm có đối chứng với thuốc so sánh trên 2900 bệnh nhân tâm thần phân liệt với cả triệu chứng dương tính và âm tính đều cho thấy olanzapine giúp cải thiện tốt hơn có ý nghĩa thống kê các triệu chứng dương tính cũng như âm tính.

- Trong một nghiên cứu so sánh, mù đôi, đa quốc gia về bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn phân liệt cảm xúc và các rối loạn liên quan trên 1481 bệnh nhân với các triệu chứng trầm cảm ở mức độ khác nhau (trị số cơ bản trung bình 16,6 theo thang đánh giá trầm cảm Montgomery-Asberg), phân tích thứ cấp chỉ số trầm cảm cơ bản và sau khi dùng thuốc cho thấy olanzapine giúp cải thiện triệu chứng (-6,0) tốt hơn có ý nghĩa thống kê ($p=0,001$) so với haloperidol (-3,1).

- Ở những bệnh nhân bị hưng cảm hoặc ở giai đoạn hỗn hợp của rối loạn lưỡng cực, olanzapine có hiệu quả tốt hơn giả dược và natri valproat (divalproex) trong việc làm giảm các triệu chứng hưng cảm trong 3 tuần, olanzapine cũng có hiệu quả tương đương haloperidol khi so sánh tỷ lệ bệnh nhân thuyên giảm triệu chứng hưng cảm hoặc trầm cảm sau 6 và 12 tuần. Trong một nghiên cứu sử dụng phối hợp thuốc trên bệnh nhân đã được điều trị bằng lithium hoặc valproat trong thời gian tối thiểu 2 tuần, sử dụng thêm olanzapine 10mg (cùng với lithium hoặc vaproat) giúp làm giảm các triệu chứng hưng cảm tốt hơn so với điều trị đơn độc bằng lithium hoặc valproat sau 6 tuần.

- Trong một nghiên cứu dự phòng tái phát kéo dài 12 tháng trên bệnh nhân ở giai đoạn hưng cảm đã thuyên giảm nhờ sử dụng olanzapine rồi sau đó được cho dùng ngẫu nhiên olanzapine hoặc giả dược, olanzapine cho hiệu quả vượt trội có ý nghĩa thống kê so với giả dược trong việc dự phòng tái phát rối loạn lưỡng cực. Olanzapine cũng cho hiệu quả tốt hơn rõ rệt so với giả dược khi so sánh khả năng dự phòng tái phát hưng phấn hoặc trầm cảm.

- Trong nghiên cứu dự phòng tái phát thứ 2 kéo dài 12 tháng trên bệnh nhân ở giai đoạn hưng cảm đã thuyên giảm nhờ sử dụng phối hợp olanzapine và lithium rồi sau đó được cho dùng ngẫu nhiên olanzapine hoặc lithium đơn độc, olanzapine có hiệu quả không kém hơn lithium trong việc dự phòng tái phát rối loạn lưỡng cực (olanzapine 30,0%, lithium 38,3%; $p=0,055$).
- Trong một nghiên cứu sử dụng phối hợp thuốc kéo dài 18 tháng trên bệnh nhân bị hưng cảm hoặc ở giai đoạn hỗn hợp đã được ổn định bằng olanzapine và một thuốc ổn định tâm trạng (lithium hoặc valproat), sử dụng đồng thời olanzapine cùng với lithium hoặc valproat trong thời gian dài không cho hiệu quả tốt hơn rõ rệt so với lithium hoặc valproat đơn độc trong việc ngăn chặn tái phát rối loạn lưỡng cực dựa theo tiêu chuẩn triệu chứng (chẩn đoán).

Trẻ em

Dữ liệu hiệu quả có kiểm soát trên thanh thiếu niên (tuổi từ 13 đến 17) mới chỉ giới hạn ở dữ liệu trong các nghiên cứu ngắn hạn bệnh nhân tâm thần phân liệt (6 tuần) và hưng cảm liên quan đến rối loạn lưỡng cực I (3 tuần) trên ít hơn 200 thanh thiếu niên. Olanzapine đã được sử dụng với mức liều linh động từ 2,5 đến 20 mg/ ngày. Trong quá trình điều trị bằng olanzapine, thanh thiếu niên tăng cân nhiều hơn rõ rệt so với người lớn. Mức độ thay đổi các thông số cholesterol toàn phần lúc đói, LDL cholesterol, triglycerid và prolactin ở thanh thiếu niên cao hơn so với ở người lớn. Chưa có dữ liệu về việc duy trì tác dụng và có rất ít thông tin về độ an toàn của thuốc khi dùng kéo dài.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Viên phân tán trong miệng olanzapine tương đương sinh học so với viên nén olanzapine, với tốc độ và mức độ hấp thụ tương tự nhau. Viên nén phân tán trong miệng olanzapine có thể được sử dụng thay thế cho viên nén olanzapine.

Hấp thu:

Olanzapine được hấp thu tốt khi uống, đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương trong vòng 5 đến 8 giờ. Thức ăn không ảnh hưởng đến sự hấp thu. Chưa xác định sinh khả dụng tương đối đường uống so với đường dùng tĩnh mạch.

Phân bố:

Khoảng 93% olanzapine gắn kết với protein huyết tương với nồng độ từ 7 đến 1000 ng/ml. Olanzapine gắn kết chủ yếu với albumin và al-acid-glycoprotein.

Chuyển hóa:

Olanzapine được chuyển hóa tại gan qua cơ chế liên hợp và oxy hóa. Chất chuyển hóa chính là 10-N – glucuronid, và không qua được hàng rào máu não. Các cytochrom 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 chuyển hóa được lý *in vivo* thấp hơn nhiều so với olanzapine trong các nghiên cứu trên động vật. Tác dụng dược lý của thuốc chủ yếu là của olanzapine.

Thải trừ:

Sau khi dùng đường uống, thời gian bán thải trung bình ở người khỏe mạnh thay đổi phụ thuộc vào tuổi và giới tính.

Ở người cao tuổi (65 và cao hơn) khỏe mạnh so với những người trẻ tuổi, thời gian bán thải trung bình kéo dài hơn (51,8 so với 33,8 giờ) và độ thanh thải giảm đi (17,5 so với 18,2 L/giờ). Biến thiên về dược động học ở người cao tuổi vẫn nằm trong phạm vi biến thiên của người trẻ tuổi. Ở 44 người bệnh tâm thần phân liệt trên 65 tuổi, sử dụng liều từ 5-20 mg/ngày không dẫn đến sự khác biệt nào về các tác dụng bất lợi.

Ở phụ nữ so với nam giới, thời gian bán thải trung bình kéo dài hơn (36,7 so với 33,3 giờ) và độ thanh thải giảm đi (18,9 so với 27,3 L/giờ). Tuy nhiên, độ an toàn của olanzapine (5-20mg) tương đương nhau khi so sánh giữa bệnh nhân nữ ($n=467$) và nam ($n=869$).

Suy thận:

Không có sự khác nhau đáng kể về thời gian bán thải trung bình (37,7 so với 32,4 giờ) hoặc độ thanh thải (21,2 so với 25,0 L/giờ) của olanzapine giữa người suy thận với người khỏe mạnh. Khoảng 57% olanzapine được đánh dấu bằng chất phóng xạ được thải qua nước tiểu, chủ yếu dưới dạng các chất chuyển hóa.

Suy gan



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

Hút thuốc:

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

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

Trong một nghiên cứu về người da trắng, Nhật Bản và Trung Quốc, không có sự khác biệt về các thông số dược động học giữa ba nhóm quần thể này.

Trẻ em:

Thanh thiếu niên (13 - 17 tuổi): Dược động học của olanzapine ở thanh thiếu niên và người lớn là tương tự nhau. Trong các nghiên cứu lâm sàng, tỷ lệ phơi nhiễm olanzapine trung bình ở thanh thiếu niên cao hơn người lớn khoảng 27%. Sự khác biệt về nhân khẩu học giữa thanh thiếu niên và người lớn bao gồm thể trọng trung bình của thanh thiếu niên thấp hơn và tỷ lệ thanh thiếu niên hút thuốc ít hơn so với ở người lớn. Các yếu tố này có thể góp phần dẫn đến mức độ phơi nhiễm thuốc ở thanh thiếu niên cao hơn ở người lớn.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 4 vỉ x 7 viên nén phân tán trong miệng

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản dưới 30°C.

Bảo quản trong bao bì gốc để bảo vệ tránh ánh sáng và độ ẩm.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG:

Nhà sản xuất

SẢN XUẤT TẠI HY LẠP BỞI

PHARMATHEN SA

Dervenakion 6, Pallini Attiki, 15351 Hy Lạp.

