

100/94



BỘ Y TẾ
 CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
 ĐÃ PHÊ DUYỆT
 Lần đầu: 5/9/16

Olanzapine Vietnam 5mg 28 Tablets CARTON	
DATA	
Die Cut size	134 x 69 x 27 mm
Created	DG 01/11/2012
Modified	dg 08/07/2014
Proof round	4
ART Code	ARTDB001966C
PRINT COLOURS	
	PMS 116 C
	PMS 158 C
	PMS 425 C
	PMS 278 C
SUPPORT COLOURS (NO PRINT)	
	Die-Cut
THERAPEUTIC GROUP	
	N-05 Central nervous system
FORM ICON	
	004A - Oval biconvex tablet
BRAILLE (Marburg Medium Cell)	
n/a	
REGULATORY APPROVAL	
MOCK-UP	
1) This mock-up has not been validated technically. 2) Dimensions of die-cut might not be the right ones. 3) This mock-up can never be understood as final: all colours, spaces and any other element could change in future proof rounds, in order to comply with changes in Alvogem design or to fix issues. 5) Please contact the Artwork Director if you wish to convert this mock-up to fully validated, print-ready artwork.	
COPYRIGHTS / CONTACT	
This artwork and its content is copyright of Alvogem ©Alvogem 2012. All rights reserved. Any Anthropoides digitally or hardcopy redistribution, alternation or reproduction of part or all of the contents in any form is prohibited by other than Alvogem staff for company usage.	
Main contact: David Garcia, Artwork Director david.garcia@Alvogem.com	



100/94

NYKOB OLANZAPINE 5 mg ORODISPERSIBLE TABLETS Generpharm S.A., Greece	NYKOB OLANZAPINE 5 mg ORODISPERSIBLE TABLETS Generpharm S.A., Greece
	NYKOB OLANZAPINE 5 mg ORODISPERSIBLE TABLETS Generpharm S.A., Greece
NYKOB OLANZAPINE 5 mg ORODISPERSIBLE TABLETS Generpharm S.A., Greece	ARQ0000000
	NYKOB OLANZAPINE 5 mg ORODISPERSIBLE TABLETS Generpharm S.A., Greece
NYKOB OLANZAPINE 5 mg ORODISPERSIBLE TABLETS Generpharm S.A., Greece	NYKOB OLANZAPINE 5 mg ORODISPERSIBLE TABLETS Generpharm S.A., Greece
Exp. date: <input type="text"/>	Lot: <input type="text"/>



JMS

Olanzapine Vietnam 5mg 28 Tablets FOIL	
DATA	
Die Cut size	64x126mm
Created	DG 01/11/2012
Modified	dg 17/03/2014
Proof round	02
ART Code	ARTDB001968F
PRINT COLOURS	
	Black
SUPPORT COLOURS (NO PRINT)	
	Die-Cut
REGULATORY APPROVAL	
MOCK-UP	
<p>1) This mock-up has not been validated technically. 2) Dimensions of die-cut might not be the right ones. 3) This mock-up can never be understood as final: all colours, spaces and any other element could change in future proof rounds, in order to comply with changes in Alvogen design or to fix issues. 5) Please contact the Artwork Director if you wish to convert this mock-up to fully validated, print-friendly artwork.</p>	
COPYRIGHTS / CONTACT	
<p>This artwork and its content is copyright of Alvogen ©Alvogen 2012. All rights reserved.</p> <p>Any Anthropoldea digitally or hardcopy redistribution, alternation or reproduction of part or all of the contents in any form is prohibited by other than Alvogen staff for company usage.</p> <p>Main contact: David Garcia, Artwork Director david.garcia@Alvogen.com</p>	
	



Thuốc bán theo đơn.

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sỹ.*

NYKOB

Olanzapine 5mg - Viên nén phân tán trong miệng

THÀNH PHẦN

Mỗi viên nén phân tán trong miệng chứa:

Hoạt chất: Olanzapine 5mg.

Tá dược: Calci carbonat 17,55mg; Maize starch pregelatinized 0,975mg, Maize starch 0,975mg, Lactose monohydrat 94,1875mg, Crospovidon (loại A) 3,75mg; Aspartam 1,25mg; Magnesi stearat 1,3125mg.

DƯỢC LÝ HỌC

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

Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, olanzapine có ái lực (K_i ; < 100 nM) với các thụ thể của serotonin 5 HT_{2A/2C}, 5 HT₃, 5 HT₆; dopamine D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; muscarinic M₁-M₅; adrenergic A₁; và histamine H₁. Các nghiên cứu về hành vi động vật cho thấy olanzapine có tác dụng đối kháng với 5HT, với dopamine, và kháng cholinergic, phù hợp với khả năng gắn kết vào các thụ thể. Olanzapine có ái lực mạnh hơn với thụ thể của serotonin 5HT₂ trên *in vitro* so với D₂ và hoạt tính 5HT₂ trên *in vivo* mạnh hơn so với hoạt tính D₂. Các nghiên cứu điện sinh lý đã chứng minh 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 khi dùng liều thấp hơn liều gây ra chứng giữ nguyên thể, 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 liều uống duy nhất (10 mg) dùng phương pháp chụp rơngien cắt lớp phát positron (PET) ở những người tình nguyện khỏe mạnh, olanzapine chiếm giữ thụ thể 5HT_{2A} nhiều hơn so với thụ thể dopamin D₂. Hơn nữa, một nghiên cứu hình ảnh dùng phương pháp chụp rơngien cắt lớp phát photon đơn điện toán (SPECT) ở những người bệnh tâm thần phân liệt cho thấy những người bệnh đáp ứng với olanzapine chiếm giữ D₂ của thể vân ít hơn so với những những người bệnh đáp ứng với risperidone và một số thuốc chống loạn thần khác, nhưng tương đương với những những người bệnh đáp ứng với clozapine.

Cả hai trong hai thử nghiệm có kiểm chứng bằng giả dược và hai trong ba thử nghiệm có kiểm chứng bằng chất so sánh trên 2.900 bệnh nhân tâm thần phân liệt với cả hai triệu chứng dương tính và âm tính, thấy olanzapine đã cải thiện đáng kể các triệu chứng dương tính cũng như âm tính.

Trên trẻ em

Kinh nghiệm điều trị ở nhóm thanh thiếu niên (từ 13-17 tuổi) chỉ giới hạn khi điều trị cho dưới 200 bệnh nhân và chỉ có dữ liệu về hiệu quả ngắn hạn với bệnh tâm thần phân liệt (6 tuần) và hưng cảm có kèm rối loạn lưỡng cực (3 tuần). Olanzapine được dùng với liều linh hoạt từ 2,5 đến 20mg/ngày. Trong suốt quá trình điều trị, bệnh nhân ở độ tuổi thanh thiếu niên tăng cân nhanh hơn người trưởng thành. Sự thay đổi chỉ số cholesterol toàn phần lúc đói, LDL cholesterol, triglycerid và prolactin ở thanh thiếu niên thì nhiều hơn so với thay đổi ở người trưởng thành. Không có dữ liệu hiệu quả và an toàn khi điều trị lâu dài.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu: Olanzapine 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 tuyệt đối đường uống so với đường dùng tĩnh mạch. Nồng độ olanzapine trong huyết tương là tuyến tính và tỷ lệ với liều dùng trong các thử nghiệm nghiên cứu có liều dùng từ 1 đến 20mg.

Phân bố: Khoảng 93% olanzapine gắn kết với protein huyết tương khi nồng độ từ 7 - 1000ng/mL. Olanzapine gắn kết chủ yếu với albumin và α 1-acid-glycoprotein.

Chuyển hóa: Olanzapine được chuyển hóa tại gan qua cơ chế liên hợp và oxy hóa. Chất chuyển hóa lưu thông chính là 10-N-glucuronide, 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 hai chất chuyển hóa này đều có hoạt tính dược lý học trên *in vivo* thấp hơn nhiều so với olanzapine trong các nghiên cứu trên động vật. Tác dụng dược lý chủ yếu là do thuốc mẹ.

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. Sau khi dùng đường uống ở người khỏe mạnh, thời gian bán thải trung bình là 33 giờ (21 - 54 giờ cho bách phân vị thứ 5 đến 95) và độ thanh thải huyết tương trung bình của olanzapine là 26L/giờ (12 đến 47L/giờ cho bách phân vị thứ 5 đến 95).

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

Ở phụ nữ so với nam giới, thời gian bán thải trung bình là kéo dài (36,7 so với 32,3 giờ) và độ thanh thải giảm đi (18,9 so với 27,3L/giờ). Tuy nhiên, độ an toàn của olanzapine (5-20mg) tương đương nhau ở những 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) hoặc độ thanh thải (21,2 so với 25,0L/giờ) của olanzapine giữa người suy thận (độ thanh thải creatinin < 10mL/phút) với người khỏe mạnh. Khoảng 57% olanzapine gắn phóng xạ được thải qua nước tiểu, chủ yếu dưới dạng các chất chuyển hóa.

Hút thuốc

Ở người bệnh hút thuốc mà có rối loạn nhẹ chức năng gan, thời gian bán thải trung bình (39,3 giờ) là kéo dài và độ thanh thải (18,0L/giờ) giảm tương tự như đối với những người khỏe mạnh không hút thuốc (tương ứng là 48,8 giờ và 14,1L/giờ).

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

Độ thanh thải huyết tương của olanzapine thấp hơn ở người cao tuổi so với người trẻ tuổi, ở nữ giới so với nam giới, 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 đến độ thanh thải và thời gian bán thải của olanzapine là nhỏ khi so sánh với sự khác nhau chung giữa các cá thể.

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

Thanh thiếu niên

Dược động học của olanzapine là tương tự giữa thanh thiếu niên và người trưởng thành. Trong nghiên cứu lâm sàng, sự phơi nhiễm với olanzapine cao hơn khoảng 27% ở thanh thiếu niên. Sự khác biệt về thống kê giữa thanh thiếu niên và người trưởng thành đã tính cả yếu tố trọng lượng cơ thể của thanh thiếu niên thì nhẹ hơn và có ít thanh thiếu niên hút thuốc hơn. Những yếu tố này có thể đã góp phần dẫn tới sự phơi nhiễm với olanzapine cao hơn ở thanh thiếu niên.

CHỈ ĐỊNH

Olanzapine được chỉ định cho người trưởng thành để điều trị:

- Tâm thần phân liệt.
- Olanzapine có hiệu quả trong việc duy trì hiệu quả lâm sàng khi tiếp tục điều trị ở những bệnh nhân đã có đáp ứng ở lần điều trị đầu tiên.
- Bệnh nhân hưng cảm thể trung bình tới nặng.
- Đối với bệnh nhân có các rối loạn thể lưỡng cực đã có đáp ứng với olanzapine, olanzapine được chỉ định để phòng ngừa bệnh tái phát.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định dùng olanzapine ở người bệnh đã có tiền sử mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc. Olanzapine cũng chống chỉ định ở người bệnh đã có nguy cơ bệnh glôcôm góc hẹp.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều lượng:

Người trưởng thành

Tâm thần phân liệt

Liều khởi đầu khuyến cáo là 10mg/ngày.

Hưng cảm

Liều khởi đầu là 15mg/ 1 lần/ ngày trong phác đồ đơn trị liệu hoặc 10mg/ngày trong phác đồ kết hợp.

Dùng trong giai đoạn duy trì với bệnh nhân bị rối loạn lưỡng cực

Liều khởi đầu khuyến cáo là 10mg/ngày. Với những bệnh nhân đã được điều trị hưng cảm với olanzapine trước đó, tiếp tục điều trị theo phác đồ với liều tương đương để duy trì đáp ứng đạt được. Nếu xuất hiện hưng cảm mới, trầm cảm hoặc cảm xúc hỗn hợp (có cả giai đoạn hưng cảm và trầm cảm) xuất hiện thì nên tiếp tục dùng olanzapine và cần thiết lập liều tối ưu trong trường hợp này cùng với các biện pháp hỗ trợ trị liệu để điều trị triệu chứng theo tình trạng lâm sàng.

Trong điều trị tâm thần phân liệt, hưng cảm và điều trị duy trì cho bệnh nhân rối loạn lưỡng cực, liều hàng ngày có thể được điều chỉnh dựa trên tình trạng lâm sàng trong khoảng từ 5-20mg/ngày. Việc tăng liều cao hơn so với liều khuyến cáo chỉ nên tiến hành sau khi đánh giá lại về mặt lâm sàng và thường xảy ra trong khoảng thời gian không ít hơn 24 giờ.

Thức ăn không ảnh hưởng tới hấp thụ nên có thể uống olanzapine mà không cần quan tâm đến bữa ăn. Nên giảm liều một cách từ từ khi ngừng dùng thuốc.

Với các nhóm bệnh nhân đặc biệt:

Trẻ em

Olanzapine chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân dưới 18 tuổi do thiếu dữ liệu an toàn và hiệu quả.

Người già

Không nên dùng thường quy liều khởi đầu thấp là 5 mg, nhưng nên cân nhắc đối với người bệnh trên 65 tuổi khi có kèm các yếu tố lâm sàng không thuận lợi.

Người bệnh suy thận và/ hoặc suy gan: Nên cân nhắc để dùng liều khởi đầu thấp là 5mg ở bệnh nhân này. Trong trường hợp suy gan trung bình (xơ gan, loại A hoặc B Child-Pugh), nên dùng liều khởi đầu 5mg và cẩn thận khi tăng liều.

Giới tính: Không có khác nhau về liều khởi đầu và phạm vi liều thông thường ở người bệnh nam và người bệnh nữ.

Người bệnh hút thuốc: Không có khác nhau về liều khởi đầu và phạm vi liều thông thường ở người bệnh không hút thuốc và người bệnh có hút thuốc. Khi có nhiều hơn một yếu tố làm chậm quá trình

chuyển hóa của olanzapine (nữ giới, tuổi già, không hút thuốc), nên cân nhắc để dùng liều khởi đầu thấp. Nên cẩn thận khi có chỉ định tăng liều ở những bệnh nhân này (xem thêm phần **Trương tác thuốc** và **Dược động học**).

Cách dùng:

Dùng đường uống.

Nên đặt thuốc trong miệng tại vị trí dễ dàng được hòa tan bởi nước bọt để có thể nuốt dễ dàng hơn. Vì viên nén phân tán trong miệng rất dễ vỡ, do đó nên uống thuốc ngay sau khi mở vỉ thuốc. Ngoài ra có thể hòa tan thuốc trong một ly nước đầy hoặc trong ly đồ uống thích hợp khác (nước cam, táo, sữa hay cà phê) và dùng ngay sau khi chuẩn bị.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Những bệnh kèm theo: Olanzapine có hoạt tính kháng cholinergic *in vitro*, nhưng trong các thử nghiệm lâm sàng, các triệu chứng liên quan xuất hiện với tỷ lệ thấp. Do kinh nghiệm lâm sàng dùng olanzapine ở những người bệnh có các bệnh kèm theo còn ít, nên cẩn thận khi chỉ định olanzapine cho bệnh nhân phì đại tuyến tiền liệt, tắc ruột liệt, hoặc các tình trạng liên quan.

Rối loạn tâm thần có liên quan tới mất trí nhớ/rối loạn hành vi

Olanzapine không được chấp thuận để điều trị rối loạn tâm thần có liên quan tới mất trí nhớ / hoặc rối loạn hành vi vì sự gia tăng tỷ lệ tử vong và nguy cơ tai biến mạch máu não.

Bệnh Parkinson

Việc sử dụng các olanzapine trong điều trị rối loạn tâm thần liên quan đến các chất chủ vận dopamine trong bệnh nhân bị bệnh Parkinson không được khuyến cáo.

Tăng đường huyết và tiểu đường

Cần theo dõi các chỉ số lâm sàng phù hợp với hướng dẫn sử dụng thuốc chống loạn thần, ví dụ: đo đường huyết lúc khởi đầu điều trị, 12 tuần sau khi điều trị với olanzapine và mỗi năm sau đó. Bệnh nhân điều trị với bất kỳ đại lý thuốc chống loạn thần nào, bao gồm olanzapine, cần được kiểm tra các dấu hiệu và triệu chứng của tăng đường huyết (hay khát nước, tiểu nhiều, ăn nhiều và mệt mỏi) và bệnh nhân bị tiểu đường hoặc có các yếu tố nguy cơ bệnh tiểu đường cần được theo dõi thường xuyên để kiểm soát đường huyết. Cần theo dõi trọng lượng thường xuyên, ví dụ: lúc khởi đầu điều trị, 4, 8 và 12 tuần sau khi bắt đầu điều trị olanzapine và mỗi 4 tháng sau đó.

Rối loạn chuyển hóa lipid

Các rối loạn việc chuyển hóa lipid đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân điều trị bằng olanzapine trong các thử nghiệm lâm sàng đối chứng giả dược. Thay đổi lipid cần được theo dõi một cách thích hợp trên lâm sàng, đặc biệt là ở những bệnh nhân rối loạn mỡ máu và ở bệnh nhân có yếu tố nguy cơ cho sự phát triển của rối loạn lipid. Bệnh nhân điều trị với bất kỳ loại thuốc chống loạn thần nào, bao gồm olanzapine, cần được theo dõi thường xuyên về chỉ số lipid phù hợp với hướng dẫn sử dụng thuốc chống loạn thần, ví dụ lúc khởi đầu điều trị, 12 tuần sau khi điều trị với olanzapine và mỗi 5 năm sau đó.

Chức năng gan

Các enzym gan transaminase, ALT, AST đôi khi tăng thoáng qua, không có biểu hiện triệu chứng, đặc biệt ở giai đoạn đầu của đợt điều trị. Cần cẩn thận 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 thuốc có độc tính trên gan. Trong trường hợp tăng ALT và/hoặc AST khi đang điều trị, cần theo dõi và cân nhắc giảm liều.

Giảm bạch cầu

Cũng như với các thuốc chống loạn thần khác, cần cẩn thận 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 ức chế/ngộ độc tủy xương do thuốc, người bệnh có ức chế tủy xương do bệnh kèm theo, xạ trị liệu hoặc hóa trị liệu, và người bệnh có các tình trạng tăng bạch cầu ưa eosin hoặc bệnh tăng sinh tủy xương.

Hội chứng an thần kinh ác tính

Hội chứng an thần kinh ác tính là tình trạng có khả năng đe dọa tính mạng người bệnh, liên quan đến điều trị bằng thuốc chống loạn thần. Hiếm có báo cáo về trường hợp hội chứng an thần kinh ác tính liên quan đến olanzapine. Những biểu hiện lâm sàng của hội 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 cơ vân), và suy thận cấp. Cần ngừng ngay tất cả 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 có sốt cao không rõ nguyên nhân mà không có các biểu hiện lâm sàng của hội chứng an thần kinh ác tính.

Đông kinh

Cần cẩn thận khi dùng olanzapine ở người bệnh có tiền sử động kinh hoặc có những yếu tố làm giảm ngưỡng động kinh. Động kinh hiếm khi xảy ra ở những người bệnh khi 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.

Loạn vận động muộn: Trong các nghiên cứu so sánh trong thời gian 1 năm hoặc ít hơn, tỷ lệ tai biến chứng loạn vận động ở bệnh nhân khi điều trị olanzapine thấp hơn có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, nguy cơ loạn vận động muộn tăng lên khi dùng thuốc chống loạn thần trong thời gian dài, nên cần giảm liều hoặc ngừng thuốc khi xuất hiện các dấu hiệu hoặc các triệu chứng này. Những triệu chứng loạn vận động muộn có thể nặng lên theo thời gian hoặc thậm chí xuất hiện sau khi ngừng điều trị.

Hoạt động hệ thần kinh trung ương

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

Hạ huyết áp tư thế đứng

Ít khi xảy ra ở những người lớn tuổi trong những thử nghiệm lâm sàng olanzapine. Cũng như đối với những thuốc chống loạn thần khác, nên đo huyết áp định kỳ ở những người bệnh trên 65 tuổi.

Rối loạn khoảng QT

Trong những thử nghiệm lâm sàng, olanzapine không liên quan đến tăng kéo dài khoảng QT tuyệt đối. Chỉ có 8 trong số 1685 đối tượng có tăng khoảng QT trong nhiều trường hợp. Tuy nhiên, cũng như đối với những thuốc chống loạn thần khác, nên cẩn thận khi kê đơn olanzapine cùng với những thuốc đã biết là làm tăng khoảng QT, đặc biệt ở người cao tuổi.

Ngừng dùng thuốc

Triệu chứng cấp tính như đổ mồ hôi, mất ngủ, run, lo lắng, buồn nôn, hoặc nôn mửa xuất hiện với tỷ lệ hiếm (<0,01%) khi dừng điều trị olanzapine một cách đột ngột.

Huyết khối

Huyết khối tĩnh mạch liên quan tới thời gian điều trị đã được báo cáo với tỷ lệ không thường gặp ($\geq 0,1\%$ và $<1\%$). Tuy nhiên không thiết lập được quan hệ nhân-quả giữa việc dùng thuốc và huyết khối tĩnh mạch. Tuy nhiên, vì bệnh nhân tâm thần phân liệt thường có kèm theo các yếu tố nguy cơ dẫn tới huyết khối tĩnh mạch, tất cả các yếu tố nguy cơ của bệnh huyết khối tĩnh mạch sâu cần được xác định và phòng ngừa.

Ngừng tim đột ngột

Trong báo cáo sau bán hàng, khi điều trị olanzapine đã có trường hợp bệnh nhân đột tử do tim ngừng hoạt động. Trong một nghiên cứu thuần tập quan sát, hồi cứu, nguy cơ đột tử do tim xuất hiện ở những bệnh nhân được điều trị bằng olanzapine cao khoảng gấp đôi so với ở bệnh nhân không sử dụng thuốc chống loạn thần.

Lactose

Sản phẩm thuốc này có chứa lactose monohydrat. Bệnh nhân có vấn đề về di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc dung nạp glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Aspartame

Sản phẩm thuốc này có chứa aspartam. Có thể gây hại cho bệnh nhân bị chứng phenylketon niệu.

Khả năng sinh sản, mang thai và cho con bú

Chưa có dữ liệu đầy đủ và chính xác về ảnh hưởng của thuốc trên phụ nữ có thai. Bệnh nhân nên được khuyến cáo tham khảo ý kiến bác sỹ nếu có thai trong quá trình dùng thuốc. Vì các kinh nghiệm điều trị trên người là hạn chế, olanzapine chỉ nên dùng nếu lợi ích vượt trội so nguy cơ trên thai nhi.

Đối với trẻ sơ sinh mà bà mẹ dùng các thuốc chống loạn thần trong thai kỳ thứ ba có nguy cơ bị các phản ứng phụ gồm: phản ứng ngoại tháp ở các mức độ khác nhau. Đã có báo cáo xảy ra những triệu chứng kích động, tăng trương lực, giảm trương lực, run, buồn ngủ, suy hô hấp, rối loạn ăn uống. Do đó, các đối tượng trẻ sơ sinh này nên được theo dõi cẩn thận.

Cho con bú:

Trong một nghiên cứu trên phụ nữ khỏe mạnh và đang cho con bú, olanzapine được bài tiết vào sữa mẹ. Mức độ tiếp xúc với olanzapine (mg/kg) ở trẻ trong giai đoạn ổn định là khoảng 1,8% liều của người mẹ. Do đó, bệnh nhân được khuyến không nên cho con bú trong thời gian điều trị với olanzapine.

TÁC ĐỘNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc, nhưng vì olanzapine có thể gây ra tình trạng mơ màng và buồn ngủ nên bệnh nhân cần cẩn thận khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Phân loại tác dụng không mong muốn:

Rất thường gặp (> 10%); Thường gặp (1-10%); Ít gặp (0,1-1%); Hiếm gặp (0,01-0,1%); Rất hiếm (<0,1%).

Người trưởng thành

<i>Hệ cơ quan</i>	<i>Tần số</i>	<i>Tác dụng không mong muốn</i>
Máu và bạch huyết	Thường gặp	Tăng bạch cầu eosin
	Không thường gặp	Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính
	Chưa biết	Giảm tiểu cầu
Miễn dịch	Chưa biết	Dị ứng
Chuyển hóa	Rất thường gặp	Tăng cân
	Thường gặp	Cholesterol cao, đường huyết cao, triglycerid cao, Glucose niệu, thèm ăn.
	Chưa biết	Xuất hiện hoặc làm trầm trọng bệnh tiểu đường kèm theo nhiễm ceton hoặc hôn mê, trong đó có 1 số trường hợp tử vong; hạ thân nhiệt.
Thần kinh trung ương	Rất thường gặp	Buồn ngủ
	Thường gặp	Chóng mặt, lo âu, rối loạn vận động, parkinson

WAS

	Chưa biết	Cơn động kinh ở hầu hết các trường hợp tiền sử động kinh hoặc có yếu tố nguy cơ co giật, hội chứng thần kinh ác tính, loạn trương lực cơ (bao gồm cả hiện tượng xoay mắt), rối loạn vận động muộn
Tim	Không thường gặp	Nhịp tim chậm, kéo dài khoảng QT
	Chưa biết	Nhịp thất nhanh, rung thất, đột tử
Mạch	Thường gặp	Hạ huyết áp tư thế đứng
	Không thường gặp	Huyết khối (bao gồm thuyên tắc phổi và huyết khối tĩnh mạch sâu)
Tiêu hóa	Thường gặp	Kháng acetylcholin nhẹ và thoáng qua bao gồm táo bón và khô miệng
	Chưa biết	Viêm tụy
Gan mật	Thường gặp	Tăng men gan không thể hiện thành triệu chứng
	Chưa biết	Viêm gan (bao gồm tế bào gan, ứ mật hoặc tổn thương gan hỗn hợp)
Da và mô dưới da	Thường gặp	Phát ban
	Không thường gặp	Nhạy cảm ánh sáng, rụng tóc
Cơ xương khớp	Chưa biết	Tiêu cơ vân
Thận	Không thường gặp	Tiểu không tự chủ, bí tiểu
Hệ sinh sản và giới tính	Không thường gặp	Vô kinh, vú to, tăng tiết sữa ở phụ nữ, vú phì ở nam giới
	Chưa biết	Cương dương
Rối loạn chung	Thường gặp	Suy nhược, mệt mỏi, phù nề
Các chỉ số lâm sàng	Rất thường gặp	Tăng prolactin huyết tương
	Không thường gặp	Tăng creatine phosphokinase, tăng bilirubin toàn phần
	Chưa biết	Tăng phosphat kiềm

Bệnh nhân nhi

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

<i>Hệ cơ quan</i>	<i>Tần số</i>	<i>Tác dụng không mong muốn</i>
Chuyển hóa và dinh dưỡng	Rất thường gặp	Tăng cân, triglyceride cao, thèm ăn
	Thường gặp	Cholesterol cao
Rối loạn thần kinh trung ương	Rất thường gặp	Suy nhược (bao gồm: ngủ lịm, thờ ơ, mơ màng)
Rối loạn hệ tiêu hóa	Thường gặp	Khô miệng
Rối loạn gan mật	Rất thường gặp	Tăng men gan (ALT/AST)
Thông số xét nghiệm	Rất thường gặp	Giảm bilirubin toàn phần, tăng GGT, nồng độ prolactin trong huyết tương cao.

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.

DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Độc tính cấp (liều duy nhất)

NAS

Dấu hiệu ngộ độc ở loài gặm nhấm – dấu hiệu đặc trưng của các hợp chất an thần kinh mạnh: giảm hoạt động, hôn mê, run, co cứng, tiết nước bọt, tăng cân. Liều gây chết trung bình là khoảng 210 mg/kg (chuột cống) và 175mg/kg (chuột nhắt). Ở chó, liều uống duy nhất lên đến 100mg/kg được dung nạp mà không gây tử vong. Dấu hiệu lâm sàng bao gồm: mất điều hòa, run, tăng nhịp tim, hô hấp khó khăn, co đồng tử, và chán ăn. Ở khỉ, liều uống duy nhất lên đến 100 mg/kg dẫn đến kiệt sức, và ở liều cao hơn dẫn tới triệu chứng nửa tỉnh nửa mê.

Độc tính ở liều lặp lại

Trong các nghiên cứu trong thời gian 3 tháng ở chuột cống, và 1 năm ở chuột nhắt và chó, ảnh hưởng chủ yếu xảy ra trên thần kinh trung ương gồm: trầm cảm, kháng acetylcholin, và các rối loạn huyết học ngoại vi, suy nhược thần kinh trung ương. Ở liều cao xảy ra sự giảm các thông số tăng trưởng. Hiệu ứng ngược phù hợp với triệu chứng prolactin cao ở chuột bao gồm: giảm trọng lượng của buồng trứng và tử cung; thay đổi hình thái trong biểu mô âm đạo và trong tuyến vú.

Độc tính huyết học

Hiệu ứng trên các thông số huyết học đã được tìm thấy trong mỗi loài, bao gồm bạch cầu ngoại vi liên quan đến liều ở chuột cống và giảm không đặc hiệu của tế bào bạch cầu ngoại vi ở chuột nhắt. Tuy nhiên, không có bằng chứng về tính gây độc tế bào tủy xương. Giảm bạch cầu có hồi phục, giảm tiểu cầu, thiếu máu đã xuất hiện ở một vài con chó điều trị với liều 8 hoặc 10 mg/kg / ngày (tổng [AUC] tương đương với liều lớn hơn từ 12 - 15 lần lớn hơn so với liều 12 mg dùng ở người). Ở chó, không có tác dụng phụ trên tế bào đầu dòng và các tế bào tăng sinh khi giảm tế bào máu.

Độc tính sinh sản

Olanzapine không có tác dụng gây quái thai. Suy giảm hoạt động của hệ thần kinh trung ương ảnh hưởng tới hoạt động giao phối của chuột đực. Chu kỳ động dục bị ảnh hưởng khi dùng liều 1,1 mg/kg (gấp 3 lần liều tối đa của người) và các thông số đánh giá hoạt động sinh sản bị thay đổi ở chuột khi dùng liều 3 mg/kg (9 lần liều tối đa của người). Ở thế hệ con của những con chuột dùng olanzapine, có sự chậm trễ trong phát triển của thai và giảm nhẹ mức độ hoạt động ở chuột con.

Đột biến

Olanzapine không gây đột biến hoặc vụn gen trong các test tiêu chuẩn, trong đó bao gồm các test trên *in vivo* và *in vitro* và trong các thử nghiệm trên động vật có vú.

Độc tính ung thư

Dựa trên các kết quả nghiên cứu ở chuột, có thể kết luận rằng olanzapine không gây ung thư.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Các thuốc có nguy cơ tương tác

Vì olanzapine được chuyển hóa bởi CYP1A2, các chất có khả năng cảm ứng hoặc ức chế đặc hiệu hệ enzym này đều có khả năng ảnh hưởng tới dược động học của olanzapine.

Các chất cảm ứng CYP1A2

Chuyển hóa của olanzapine có thể bị tăng lên bởi thuốc lá và carbamazepin và dẫn tới giảm nồng độ olanzapine. Chỉ có sự tăng nhẹ hoặc trung bình về độ thanh thải của olanzapine. Dữ liệu về hậu quả lâm sàng của tương tác còn hạn chế, tuy nhiên việc theo dõi trên lâm sàng được khuyến cáo và có thể tăng liều olanzapine nếu cần thiết.

Ức chế CYP1A2

Fluvoxamin, một chất ức chế đặc hiệu CYP1A2, đã cho thấy khả năng ức chế chuyển hóa olanzapine. Sau khi dùng fluvoxamin, nồng độ đỉnh trung bình của olanzapine tăng 54% ở bệnh nhân nam không hút thuốc và 77% ở bệnh nhân nam có hút thuốc. AUC của olanzapine tăng trung bình 52% ở người không hút thuốc và 108% ở người bệnh hút thuốc. Bệnh nhân đang dùng fluvoxamin hoặc các chất ức chế CYP1A2 khác, nên dùng olanzapine với liều khởi đầu thấp hơn. Có thể giảm liều nếu cần thiết.

Giảm sinh khả dụng

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

Khả năng ảnh hưởng đến các thuốc khác của olanzapine

Olanzapine có thể đối kháng với tác dụng tăng cường của các chất chủ vận trực tiếp/gián tiếp dopamine

Olanzapine không ức chế enzyme chính của hệ CYP450 trên *in vitro* (ví dụ, 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Do đó, olanzapine không có tương tác đặc biệt và không có sự ức chế quá trình chuyển hóa của các chất hoạt động sau đây: thuốc chống trầm cảm ba vòng (đại diện chủ yếu là CYP2D6 đường), warfarin (CYP2C9), theophylline (CYP1A2), hoặc diazepam (CYP3A4 và 2C19).

Không có sự tương tác khi dùng olanzapine chung với lithium hoặc biperiden.

Việc theo dõi nồng độ valproate huyết tương cho thấy không cần điều chỉnh liều valproate khi dùng chung với olanzapine.

Hoạt tính ức chế thần kinh trung ương

Cần thận trọng ở những bệnh nhân uống rượu hoặc đang dùng các thuốc ức chế thần kinh trung ương. Việc sử dụng đồng thời olanzapine với các thuốc chống Parkinson ở bệnh nhân bệnh Parkinson và giảm trí nhớ không được khuyến cáo.

Khoảng QT hiệu chỉnh

Cần thận trọng nếu olanzapine đang được dùng đồng thời với các thuốc có thể làm tăng khoảng QT hiệu chỉnh.

QUÁ LIỀU

Triệu chứng rất phổ biến trong quá liều (> 10%) xảy ra bao gồm: nhịp tim nhanh, kích động/ tức giận, rối loạn vận động, các triệu chứng ngoại tháp, và giảm ý thức ở mức độ khác nhau từ suy nhược thần kinh đến hôn mê.

Di chứng đáng kể khác của quá liều bao gồm mê sảng, co giật, hôn mê, hội chứng an thần ác tính, suy hô hấp, tăng huyết áp hoặc hạ huyết áp, rối loạn nhịp tim (<2% các trường hợp dùng quá liều), và ngừng tim dẫn đến tử vong đã được báo cáo khi quá liều cấp ở liều 450mg, nhưng đã có trường hợp sống sót sau khi uống khoảng 2g olanzapine.

Xử trí

Không có thuốc đối kháng đặc hiệu nào với olanzapine. Các biện pháp gây nôn không được khuyến cáo. Các quy trình tiêu chuẩn xử lý quá liều có thể được tiến hành (rửa ruột, dùng than hoạt tính). Việc dùng than hoạt tính cho thấy sự giảm sinh khả dụng đường uống của olanzapine từ 50-60%.

Điều trị triệu chứng và giám sát các chức năng cơ quan quan trọng nên được thực hiện tùy theo biểu hiện lâm sàng, bao gồm điều trị hạ huyết áp và hỗ trợ chức năng hô hấp. Không sử dụng epinephrine, dopamine, hoặc thuốc cường giao cảm khác có hoạt động beta giao cảm vì kích thích beta có thể làm trầm trọng thêm tình trạng hạ huyết áp. Giám sát tim mạch để phát hiện sự rối loạn nhịp nếu xuất hiện. Giám sát chặt chẽ cho đến khi bệnh nhân hồi phục.

TÍNH TƯƠNG KỶ

Không có sự tương kỵ giữa các thành phần của thuốc.

HẠN SỬ DỤNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Không dùng thuốc quá hạn sử dụng ghi trên bao bì.

TIÊU CHUẨN: Nhà sản xuất.

ĐÓNG GÓI VÀ BẢO QUẢN

Hộp 28 viên (4 vỉ x7 viên).

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C. Tránh xa tầm tay trẻ em!

NHÀ SẢN XUẤT

GENEPHARM S.A.

18 Km Marathon Avenue, 15351 Pallini, Hi Lạp



TUQ. CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng