https://trungtamthuoc.com/

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TIIUỐC

Rx

OLANMEB 5

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

1. THÀNH PHẦN CÔNG TIIỨC THUỐC:

Mỗi viên nén phân tán trong miệng chứa:

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

Thành phần tá dược: Microcrystalline cellulose 102, lactose monohydrate, crospovidone, sodium starch glycolate, colloidal silicon dioxide, sucralose, magnesium stearate.

2. DẠNG BÀO CHẾ: Viên nén phân tán trong miệng.

Mô tả dạng bào chế: Viên nén tròn màu vàng, hai mặt trơn.

3. CHỈ ĐỊNII:

Người lớn:

Olanzapine được chỉ định để điều trị 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 ban đầu.

Olanzapine được chỉ định để điều trị cơn hưng cảm trung bình đến nặng. Ở những bệnh nhân có cơn hưng cảm đã đáp ứng với điều trị bằng olanzapine, olanzapine được chỉ định để phòng ngừa tái phát ở những bệnh nhân bị rối loạn lưỡng cực.

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

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 ngưng olanzapine.

Nên đặt viên thuốc trong miệng, nó sẽ phân tán nhanh chóng trong nước bọt, vì vậy có thể dễ dàng nuốt. Khó lấy viên thuốc nguyên vẹn ra khỏi miệng vì viên thuốc dễ vỡ, nên uống ngay khi lấy thuốc ra khỏi vỉ. Ngoài ra, viên thuốc có thể được phân tán trong một ly nước đầy hoặc các loại đồ uống thích hợp khác (nước ép cam, nước ép táo, sữa hoặc cà phê) 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 olanzapin thông thường.

Liều dùng:

Người lớn:

Tâm thần phân liệt: Liều khởi đầu khuyến cáo là 10 mg/ngày.

Cơn hưng cảm: Liều khởi đầu là 15 mg x 1 lần/ngày trong đơn trị liệu hoặc 10 mg/ngày trong liệu pháp phối hợp thuốc.

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

https://trungtamthuoc.com/

tiếp tục điều trị olanzapine (với liều tối ưu nếu cần), 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 hằng 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.

Người cao tuổi: Liều khởi đầu thấp hơn (5 mg/ngày) không được chỉ định thường xuyên 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.

Bệnh nhân hút thuốc: Liều khởi đầu và khoảng liều không cần phải thay đổi thường xuyên khi sử dụng cho người không hút thuốc so với người hút thuốc. Hút thuốc có thể làm giảm sự chuyển hóa olanzapine. Cần theo dõi lâm sàng và xem xét 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, cao tuổi, không hút thuốc), cần cân nhắc giảm liều khởi đầu. Cần thận trọng khi tăng liều ở những bệnh nhân này.

Trong trường hợp tăng liều 2,5 mg được xem là cần thiết, nên dùng dạng bào chế khác của olanzapine.

Trẻ em: Không khuyến cáo sử dụng olanzapine cho trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi do thiếu dữ liệu về an toàn và hiệu quả. 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 các bệnh nhân ở tuổi trưởng thành.

5. 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 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.

Loạn thần liên quan đến mất trí và/hoặc rối loạn hành vi: Olanzapine không được khuyến cáo để điều trị loạn thần liên quan đến mất trí 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 (trong 6 – 12 tuần) trên bệnh nhân cao tuổi (trung bình 78 tuổi) bị loạn thần liên quan đến mất trí và/hoặc rối loạn hành vi, tỷ lệ tử vong ở nhóm bệnh nhân sử dụng olanzapine tăng gấp 2 lần so với ở nhóm dùng giả dược (tỷ lệ tử vong ở 2 nhóm lần lượt là 3,5% và 1,5%). Tỷ lệ tử vong cao không liên quan đến liều olanzapine (liều trung bình hằng ngày là 4,4 mg) hay thời gian điều trị. Các yếu tố có thể làm tăng nguy cơ tử vong ở những bệnh nhân này bao gồm trên 65 tuổi, khó nuốt, an thần, suy dinh dưỡng và mất nước, các tình trạng ở phổi (như viêm phổi, có hoặc không kèm theo tình trạng hít dịch) hoặc sử dụng đồng thời các dẫn chất benzodiazepine. Tuy nhiên, tỷ lệ tử vong ở nhóm điều trị bằng olanzapine cao hơn nhóm dùng giả dược không phụ thuộc vào các yếu tố nguy cơ này.

Cũng trong các thử nghiệm lâm sàng này, các biến cố bất lợi mạch máu não (như đột quỵ, cơn thiếu máu não thoáng qua), kể cả tử vong đã được ghi nhận. Tỷ lệ biến cố bất lợi mạch máu não ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng olanzapine cao gấp 3 lần ở nhóm dùng giả dược (với tỷ lệ lần lượt là 1,3% và 0,4%). Tất cả bệnh nhân sử dụng olanzapine và giả dược gặp biến cố bất lợi mạch máu não đều mang các yếu tố nguy cơ. Trên 75 tuổi và mất trí do tổn thương mạch máu/ mất trí thể hỗn hợp đã được xác định là các yếu tố nguy cơ gây ra biến cố bất lợi mạch máu não

https://trungtamthuoc.com/

khi điều trị bằng olanzapine. Hiệu quả của olanzapine chưa được chứng minh trong các thử nghiệm này.

Bệnh Parkinson: Không khuyến cáo dùng olanzapine trong điều trị loạn thần liên quan đến chủ vận dopamine ở bệnh nhân 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 dùng giả dược, đồng thời kết quả thử nghiệm cũng cho thấy olanzapine không hiệu quả hơn giả dược trong điều trị các triệu chứng loạn thần. Trong các thử nghiệm này, ban đầu bệnh phải được ổn định bằng liều thấp nhất của các thuốc điều trị Parkinson (thuốc chủ vận dopamine) và duy trì cùng liều các thuốc này trong suốt quá trình nghiên cứu. Olanzapine được bắt đầu sử dụng với liều 2,5 mg/ngày và được điều chỉnh liều lên tối đa 15 mg/ngày theo chỉ định của bác sĩ.

Hội chứng thần kinh ác tính (NMS): NMS 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. Biểu hiện lâm sàng của NMS là sốt cao, cứng cơ, thay đổi trạng thái tinh thần và dấu hiệu mất ổn định thần kinh thực vật (mạch hoặc huyết áp bất thường, nhịp tim nhanh, đổ mồ hôi và loạn nhịp tim). Các dấu hiệu khác bao gồm tăng creatinine phosphokinase, myoglobin niệu (tiêu cơ vân) và suy thận cấp. Khi bệnh nhân có các dấu hiệu và triệu chứng của NMS, hoặc có sốt cao không rõ nguyên nhân mà không có những biểu hiện lâm sàng của NMS, phải ngưng tất cả các thuốc chống loạn thần, kể cả olanzapine.

Tăng đường huyết và đái tháo đường: Tình trạng tăng đường huyết và/hoặc xuất hiện hoặc làm nặng thêm bệnh đái tháo dường, đôi khi kèm theo nhiễm toan ceton hoặc hôn mê đã được ghi nhận với tần suất hiếm gặp, kể cả một số trường hợp tử vong. Ở một số trường hợp, tình trạng tăng cân trước đó đã được ghi nhận có thể là yếu tố gây tăng đường huyết và đái tháo đường. Nên theo dõi lâm sàng thích hợp theo hướng dẫn sử dụng thuốc chống loạn thần, ví dụ như đo đường huyết tại thời điểm bắt đầu sử dụng olanzapine, 12 tháng sau đó và định kỳ hằng năm. Bệnh nhân điều trị với bất kỳ thuốc chống loạn thần nào, kể cả olanzapine, nên được theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của 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 thường xuyên để kiểm soát đường huyết. Nên theo dõi cân nặng 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 điều trị bằng olanzapine trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả dược. Có thể điều trị tình trạng thay đổi lipid theo thực tế lâm sàng, đặc biệt là ở bệnh nhân bị rối loạn mỡ máu và bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ tiến triển các rối loạn lipid. Bệnh nhân được điều trị bằng bất kỳ thuốc chống loạn thần nào kể cả olanzapine cần được theo dõi tình trạng 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: Mặc dù olanzapine biểu hiện hoạt tính kháng cholinergic *in vitro*, dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng chỉ phát hiện 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 tiền liệt tuyến, liệt ruột và các tình trạng liên quan.

Chức năng gan: Tăng thoáng qua, không có triệu chứng của các transaminase, ALT, AST đã được ghi nhận với tần suất hay gặp, đặc biệt ở giai đoạn sớm của đợt điều trị. Cần thận trọng khi sử dụng cho bệnh nhân tăng ALT và/hoặc AST, bệnh nhân có các dấu hiệu và triệu chứng suy gan, bệnh nhân có các tình trạng bệnh từ trước có liên quan đến chức năng bù kém của gan và bệnh nhân đang được điều trị bằng các thuốc có khả năng gây độc gan. Trong trường hợp chẩn đoán viêm gan (bao gồm tế bào gan, ứ mật hoặc tổn thương hỗn hợp), cần ngừng sử dụng olanzapine.

https://trungtamthuoc.com/

Giảm bạch cầu trung tính: Cần thận trọng khi sử dụng olanzapine cho bệnh nhân có số lượng bạch cầu và/hoặc bạch cầu trung tính thấp bất kể nguyên nhân, bệnh nhân đang sử dụng các thuốc đã được xác định là gây giảm bạch cầu trung tính, bệnh nhân có tiền sử suy tủy xương hoặc nhiễm độc tủy xương do dùng thuốc, bệnh nhân suy tủy xương do bệnh kèm theo, do xạ trị hoặc hóa trị và bệnh nhân tăng bạch cầu ái toan hoặc mắc bệnh tăng sinh tủy xương. Tình trạng giảm bạch cầu trung tính đã được ghi nhận với tần suất hay gặp khi sử dụng đồng thời olanzapine và valproate.

Ngừng điều trị: Các triệu chứng cấp tính như đổ mồ hôi, mất ngủ, run, lo lắng, buồn nôn và nôn đã được ghi nhận với tần suất hiếm gặp (≥ 0,01% và < 0,1%) khi ngừng sử dụng olanzapine đột ngột.

Khoảng QT: Trong các thử nghiệm lâm sàng, tình trạng kéo dài khoảng QTc có ý nghĩa lâm sàng (QT hiệu chỉnh theo Fridericia [QTcF] ≥ 500 mili giây [msec] tại bất kỳ thời điểm nào sau khi dùng thuốc ở bệnh nhân có trị số QTcF cơ bản < 500 msec) thường ít gặp (tần suất 0,1 đến 1%) ở bệnh nhân điều trị bằng 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 kê đơn olanzapine cùng với các thuốc đã được biết là gây kéo dài khoảng QTc, đặc biệt là cho bệnh nhân cao tuổi, bệnh nhân mắc hội chứng QT kéo dài bẩm sinh, suy tim sung huyết, phì đại tim, hạ kali huyết và hạ magnesi huyết.

Nghẽn mạch huyết khối: Sự liên quan tạm thời của việc điều tị bằng olanzapine và thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch đã được báo cáo với tần suất ít gặp (≥ 0,1% và < 1%). Mối liên 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 nên tất cả những nguy cơ có thể gây thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch cần phải được xác định và cần áp dụng các biện pháp phòng ngừa.

Hoạt tính trên thần kinh trung ương: Do olanzapine có tác dụng chủ yếu trên thần kinh trung ương, nên thận trọng khi sử dụng cùng với các thuốc tác dụng trung ương khác và rượu. Do có hoạt tính đối kháng dopamine *in vitro*, olanzapine có thể đối kháng tác dụng của các thuốc chủ vận dopamine trực tiếp và gián tiếp.

Động kinh: Cần thận trọng khi sử dụng olanzapine cho bệnh nhân có tiền sử động kinh hoặc mang các yếu tố nguy cơ có thể làm giảm ngưỡng động kinh. Động kinh đã được ghi nhận với tần suất ít gặp ở bệnh nhân điều trị bằng olanzapine. Trong hầu hết các trường hợp, bệnh nhân đều được xác định là có tiền sử động kinh hoặc mang các yếu tố nguy cơ 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 rối loạn vận động. Tuy nhiên, nguy cơ rối loạn vận động muộn tăng lên khi thời gian điều trị kéo dài và vì vậy, nếu quan sát thấy các dấu hiệu và triệu chứng rối loạn vận động muộn ở bệnh nhân sử dụng olanzapine, nên cân nhắc giảm liều hoặc ngừng thuốc. Các triệu chứng này có thể tạm thời giảm nhẹ hoặc thậm chí xuất hiện sau khi ngừng thuốc.

Hạ huyết áp tư thế: Hạ huyết áp tư thế ít gặp ở bệnh nhân cao tuổi trong các thử nghiệm lâm sàng với olanzapine. Cần định kỳ kiểm tra huyết áp của bệnh nhân trên 65 tuổi.

Đột tử do tim: Trong các báo cáo hậu mại, 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 với 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.

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 các tác dụng không mong muốn khác nhau, bao gồm tăng cân, thay đổi các thông số chuyển hóa và tăng nồng độ prolactin.

Cảnh báo tá dược:

- Thuốc này có chứa dưới 1 mmol (23 mg) sodium (natri) trong mỗi đơn vị phân liều, về cơ bản được xem như "không chứa natri".

https://trungtamthuoc.com/

- Thuốc có chứa lactose, không nên dùng thuốc này cho bệnh nhân mắc các rối loạn di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoặc rối loạn hấp thu glucose – galactose.

7. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

- *Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:* Chưa có đủ nghiên cứu đối chứng 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, 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, giảm 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.

- *Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:* Trong một nghiên cứu ở thời kỳ cho con bú, phụ nữ khỏe mạnh, olanzapine được bài tiết qua sữa mẹ. Tỷ lệ thuốc phơi nhiễm trung bình (mg/kg) của trẻ 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.

- *Khả năng sinh sản:* Ảnh hưởng của olanzapine đến khả năng sinh sản chưa được biết.

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

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của thuốc đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Do olanzapine có thể gây buồn ngủ và chóng mặt, bệnh nhân cần thận trọng khi vận hành máy móc, bao gồm xe có động cơ.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC:

❖ Tương tác của thuốc

Các nghiên cứu về tương tác thuốc mới chỉ được tiến hành trên người lớn.

Các tương tác có thể ảnh hưởng đến olanzapine

Do olanzapine được chuyển hóa bởi CYP1A2 nên các chất gây cảm ứng hoặc ức chế isoenzym này có thể ảnh hưởng đến dược động học của olanzapine.

Cảm ứng CYP1A2

Quá trình chuyển hóa olanzapine có thể bị cảm ứng bởi hút thuốc và sử dụng carbamazepine, kết quả là làm giảm nồng độ olanzapine. Chỉ quan sát thấy hiện tượng tăng trung bình độ thanh thải của olanzapine. Hậu 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

Fluvoxamine, một thuốc ức chế đặc trưng CYP1A2 đã được ghi nhận là ức chế rõ rệt chuyển hóa của olanzapine. Tỷ lệ tăng C_{max} trung bình của olanzapine sau khi sử dụng fluvoxamine là 54% ở nữ giới không hút thuốc và 77% ở nam giới hút thuốc. Mức độ tăng AUC của olanzapine ở 2 nhóm đối tượng này là 52% và 108%. Nên cân nhắc sử dụng liều khởi đầu thấp hơn cho bệnh nhân đang điều trị bằng fluvoxamine hoặc bất kỳ thuốc ức chế CYP1A2 nào khác như ciprofloxacin. Cân nhắc giảm liều olanzapine khi bắt đầu sử dụng thêm thuốc ức chế CYP1A2.

Giảm sinh khả dụng

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

Fluoxetine (một thuốc ức chế CYP2D6), liều đơn thuốc kháng acid (aluminium, magnesium) hoặc cimetidine không ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của olanzapine.

https://trungtamthuoc.com/

Ảnh hưởng của olanzapine đến các thuốc khác

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

Olanzapine không ức chế *in vitro* các isoenzyme CYP450 chính (như 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Vì vậy, chưa có tương tác cụ thể nào được khẳng định thông qua các thử nghiệm *in vivo* do chưa ghi nhận tác dụng ức chế chuyển hóa đối với các thuốc sau: Thuốc chống trầm cảm 3 vòng (chủ yếu chuyển hóa bởi CYP2D6), warfarin (CYP2C9), theophyllin (CYP1A2) hoặc diazepam (CYP3A4 và 2C19).

Olanzapine không gây tương tác khi sử dụng cùng 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.

Hoạt tính trên hệ thần kinh trung ương

Cần thận trọng khi sử dụng olanzapine cho bệnh nhân uống rượu hoặc sử dụng các thuốc khác có thể gây ức chế thần kinh trung ương.

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời olanzapine cùng với các thuốc điều trị Parkinson ở bệnh nhân mắc bệnh Parkinson và mất trí.

Khoảng QTc

Cần thận trọng khi sử dụng olanzapine cùng 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.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC (ADR):

Tóm tắt thông tin an toàn

Người lớn

Các phản ứng không mong muốn hay gặp nhất (được ghi nhận ở ≥ 1% bệnh nhân) liên quan đến dùng 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, bồn chồn, hội chứng Parkinson, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, loạn vận động, hạ huyết áp tư thế đứng, tác dụng kháng cholinergic, tăng men gan thoáng qua không có triệu chứng tạm thời, phát ban, suy nhược, mệt mỏi, sốt, đau khớp, tăng phosphatase kiềm, gamma glutamyltransferase cao, uric acid cao, phosphokinase creatine cao và phù.

Các phản ứng không mong muốn được phân nhóm theo tần suất: Rất thường gặp (ADR ≥ 1/10), thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10), ít gặp (1/1000 ≤ ADR < 1/100), hiếm gặp (1/10000 ≤ ADR < 1/1000), rất hiếm gặp (ADR < 1/10000) và không biết (không thể ước tính tần suất từ các dữ liệu sẵn có).

Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết

Thường gặp: Tăng bạch cầu ái toan, giảm bạch cầu[10], giảm bạch cầu trung tính[10]

Hiếm gặp: Giảm tiểu cầu [11]

Rối loạn hệ thống miễn dịch

Ít gặp: Quá mẫn [11]

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

Rất thường gặp: Tăng cân [1]

Thường gặp: Tăng nồng độ cholesterol [2,3], tăng nồng độ glucose [4], tăng nồng độ triglyceride [2,5], glucose niệu, tăng cảm giác thèm ăn

Ít gặp: Tiến triển hoặc làm nặng thêm đái tháo đường, đôi khi liên quan đến nhiễm toan cetone hoặc hôn mê, bao gồm một số trường hợp tử vong[11]

https://trungtamthuoc.com/

Hiếm gặp: Giảm thân nhiệt [12]

Rối loạn hệ thần kinh

Rất thường gặp: Buồn ngủ
Thường gặp: Chóng mặt, bồn chồn[6], hội chứng Parkinson[6], loạn vận động[6]
Ít gặp: Động kinh ở đa số các trường hợp có tiền sử động kinh hoặc có các yếu tố nguy cơ động kinh đã được báo cáo[11], loạn trương lực cơ (bao gồm cả vận nhãn)[11], loạn vận động muộn[11], mất trí nhớ [9], loạn cận ngôn, nói lắp bắp [11], hội chứng chân không nghỉ.
Hiếm gặp: Hội chứng an thần kinh ác tính[12], hội chứng ngưng thuốc[7, 12]

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất

Ít gặp: Chảy máu cam [9]

Rối loạn tim

Ít gặp: Nhịp tim chậm, kéo dài khoảng QTc
Hiếm gặp: Nhịp nhanh thất/ rung thất, đột tử [11]

Rối loạn mạch máu

Rất thường gặp: Hạ huyết áp thế đứng [10]
Ít gặp: Nghẽn mạch huyết khối (bao gồm thuyên tắc phổi và huyết khối tĩnh mạch sâu)

Rối loạn tiêu hóa

Thường gặp: Tác dụng kháng cholinergic nhẹ, thoáng qua bao gồm táo bón và khô miệng
Ít gặp: Chướng bụng [9], tăng tiết nước bọt [11]
Hiếm gặp: Viêm tụy [11]

Rối loạn gan mật

Thường gặp: Tăng thoáng qua, không triệu chứng aminotransferase gan (ALT, AST), đặc biệt là trong giai đoạn đầu điều trị
Hiếm gặp: Viêm gan (bao gồm tổn thương tế bào gan, ứ mật hoặc hỗn hợp) [11]

Rối loạn da và mô dưới da

Thường gặp: Phát ban
Ít gặp: Phản ứng nhạy cảm ánh sáng, rụng tóc
Không biết: Phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và triệu chứng toàn thân (DRESS).

Rối loạn cơ xương và mô liên kết

Thường gặp: Đau khớp [9]
Hiếm gặp: Tiêu cơ vân [11]

Rối loạn thận và tiết niệu

Hiếm gặp: Tiểu không tự chủ, bí tiểu, tiểu bị đứt đoạn [11]

Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú

Thường gặp: Rối loạn cương dương ở nam giới, giảm ham muốn tình dục ở nam và nữ
Ít gặp: Vô kinh, vú to, tiết quá nhiều sữa ở phụ nữ, vú to ở nam giới/vú phì đại ở nam giới
Hiếm gặp: Chứng cương dương vật[12]

Rối loạn toàn thân và phản ứng tại vị trí sử dụng

Thường gặp: Suy nhược, mệt mỏi, phù, sốt[10]

https://trungtamthuoc.com/

Kết quả xét nghiệm

Rất thường gặp: Tăng mức prolactin huyết tương

Thường gặp: Tăng alkaline phosphatase[10], creatine phosphokinase cao[11], amma glutamyl transferase cao[10], uric acid cao[10]

Ít gặp: Tăng bilirubin toàn phần

Tình trạng mang thai, thời kỳ sinh đẻ và chu sinh

Không biết: Hội chứng cai thuốc ở trẻ sơ sinh

[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 ≥ 7% trọng lượng cơ thể ban đầu rất thường gặp (22,2%), tăng cân ≥ 15% hay gặp (4,2%), và ≥ 25% ít gặp (0,8%). Bệnh nhân tăng ≥ 7%, ≥ 15% và ≥ 25% so với trọng lượng cơ thể ban đầu khi sử dụng lâu dài (ít nhất 48 tuần) là rất hay gặp (lần lượt là 64,4%, 31,7% và 12,3%).

[2] Tăng trung bình giá trị lipid lúc đói (cholesterol toàn phần, 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 (≥ 6,2 mmol/l). Thay đổi nồng độ cholesterol toàn phần lúc đói từ ranh giới so với mức cơ bản (từ ≥ 5,17 đến < 6,2 mmol/l) lên cao (≥ 6,2 mmol/l) là rất hay 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 (từ ≥ 5,56 đến < 7 mmol/l) lên cao (≥ 7 mmol/l) là rất hay gặp.

[5] Quan sát mức bình thường lúc đói tại thời điểm ban đầu (< 1,69 mmol/l) tăng cao (≥ 2,26 mmol/l). Thay đổi nồng độ triglycerides lúc đói từ ranh giới so với mức cơ bản (từ ≥ 1,69 mmol/l đến < 2,26 mmol/l) lên cao (≥ 2,26 mmol/ l) là rất hay 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 dứng ngồi không yên và loạn trương lực cơ thấp hơn so với bệnh nhân sử dụng liều haloperidol đã dò liều. 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 từ báo cáo hậu mại tự phát với tần suất được xác định từ cơ sở dữ liệu tích hợp olanzapine.

[12] Biến cố bất lợi ghi nhận từ báo cáo hậu mại 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 tác dụng không mong muốn, có ý nghĩa lâm sàng như tăng cân, tăng nồng độ glucose, cholesterol toàn phần/ LDL/ HDL hoặc triglyceride tăng lên theo thời gian. Ở người 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.

https://trungtamthuoc.com/

Thông tin thêm về các nhóm bệnh nhân đặc biệt

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

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

Trong một thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân hưng cảm lưỡng cực, sử dụng đồng thời valproate cùng 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 valproate trong huyết tương. Sử dụng olanzapine cùng với lithium và valproate làm tăng (≥10%) tỷ lệ run, khô miệng, tăng cảm giác thèm ăn và tăng cân. Rối loạn ngôn ngữ cũng thường gặp. Trong quá trình điều trị bằng olanzapine kết hợp với lithium hoặc divalproex, tình trạng tăng thể trọng ≥ 7% so với trước khi dùng thuốc được ghi nhận ở 17,4% số bệnh nhân điều trị trong thời gian ngắn (tới 6 tuần). Điều trị kéo dài bằng olanzapine (tới 12 tháng) để dự phòng tái phát ở bệnh nhân rối loạn lưỡng cực làm tăng thể trọng ≥ 7% ở 39,9% bệnh nhân.

Trẻ em

Olanzapine không được chỉ định để điều trị cho trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi. Mặc dù chưa có nghiên cứu lâm sàng nào được thiết kế để so sánh trực tiếp 2 nhóm bệnh nhân là thanh thiếu niên và người lớn, dữ liệu từ các thử nghiệm trên thanh thiếu niên được so sánh với các dữ liệu từ các thử nghiệm trên người lớn.

Bảng sau đây tóm tắt các phản ứng bất lợi ở thanh thiếu niên (tuổi từ 13-17) với tần suất cao hơn so với ở người lớn hoặc các phản ứng bất lợi chỉ được ghi nhận trong các thử nghiệm ngắn hạn ở thanh thiếu niên. Tăng cân có ý nghĩa lâm sàng (≥ 7%) xảy ra thường xuyên hơn ở bệnh nhân thanh thiếu niên so với ở người lớn. Mức độ tăng cân và tỷ lệ bệnh nhân thanh thiếu niên tăng cân rõ rệt trên lâm sàng lớn hơn khi dùng thuốc lâu dài (tối thiểu 24 tuần) so với dùng thuốc ngắn hạn.

Trong mỗi nhóm tần suất, phản ứng bất lợi được sắp xếp theo thứ tự giảm mức độ nghiêm trọng. Tần suất được quy ước như sau: Rất thường gặp (≥ 10%), thường gặp (≥ 1% và < 10%).

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng
Rất thường gặp: Tăng cân [13], tăng triglyceride [14], tăng thèm ăn.
Thường gặp: Tăng mức cholesterol [15]

Rối loạn hệ thần kinh
Rất thường gặp: An thần (bao gồm: ngủ lịm, hôn mê, buồn ngủ).

Rối loạn tiêu hóa
Thường gặp: Khô miệng

Rối loạn gan mật
Rất thường gặp: Tăng aminotransferase gan (ALT/ AST).

Điều tra
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 ≥ 7% trọng lượng cơ thể (kg) là rất thường gặp (40,6%), ≥ 15% trọng lượng cơ thể là thường gặp (7,1%) và ≥ 25% là thường gặp (2,5%). Sử dụng lâu dài (ít nhất 24 tuần), 89,4% tăng ≥ 7%, 55,3% tăng ≥ 15% và 29,1% tăng ≥ 25% trọng lượng cơ thể ban đầu.

[14] Quan sát thấy nồng độ triglyceride lúc đói tăng từ mức cơ bản (< 1,016 mmol/l) lên cao (≥ 1,467 mmol/l) và thay đổi từ giới hạn thấp (từ ≥ 1,016 mmol/l đến <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

https://trungtamthuoc.com/

(≥ 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 (từ ≥ 4,39 đến <5,17 mmol/l) lên cao (≥ 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.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Dấu hiệu và triệu chứng:

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

Các di chứng rõ rệt khác khi xảy ra quá liều bao gồm mê sảng, lú lẫn, hôn mê, có thể xảy ra hội chứng an thần kinh ác tính, ức chế hô hấp, viêm phổi sặc, tăng hoặc hạ huyết áp, loạn nhịp tim (tỷ lệ < 2% các trường hợp quá liều) và ngừng tim phổi. Kết quả gây tử vong đã được báo cáo cho quá liều cấp tính với liều thấp 450 mg, nhưng cũng có báo cáo về trường hợp sống sót sau khi quá liều cấp tính khoảng 2 g olanzapine theo đường uống.

Xử lý quá liều

Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu olanzapine. Cảm ứng của emesis không được khuyến khích. Có thể áp dụng các quy trình chuẩn để kiểm soát quá liều (như rửa dạ dày, sử dụng than hoạt). Uống đồng thời olanzapine cùng với than hoạt làm giảm sinh khả dụng của olanzapine theo đường uống từ 50 đến 60%.

Cần tiến hành điều trị triệu chứng và kiểm soát các chức năng sống theo triệu chứng lâm sàng như điều trị hạ huyết áp và trụy tuần hoàn cũng như hỗ trợ chức năng hô hấp. Không được sử dụng epinephrine, dopamine hoặc các thuốc kích thích thần kinh giao cảm khác có hoạt tính chủ vận beta do kích thích beta có thể làm nặng thêm tình trạng hạ huyết áp.

Cần giám sát chức năng 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.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: Thuốc an thần, diazepines, oxazepines, thiazepines và oxapines

Mã ATC: N05AH03.

Tác dụng dược lực học

- Olanzapine là thuốc chống loạn thần, chống hưng cảm và ổn định tâm trạng có hoạt tính dược lý rộng trên một số hệ receptor.
- Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, olanzapine có ái lực (Ki < 100nM) với các receptor của serotonin 5 $HT_{2A/2C}$, 5 HT_3, 5 HT_6; dopamine D_1, D_2, D_3, D_4, D_5; muscarinic M_1-M_5; α_1-adrenergic và histamine H_1. Các nghiên cứu quan sát hành vi động vật cho thấy olanzapine có tác dụng đối kháng với 5HT, dopamine và cholinergic, phù hợp với khả năng gắn kết vào các receptor. Olanzapine có ái lực *in vitro* với receptor của serotonin $5HT_2$ mạnh hơn so với receptor dopamine D_2 và hoạt tính *in vivo* trên $5HT_2$ mạnh hơn D_2 khi thử nghiệm trên các mô hình động vật. 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 trung não hồi viền (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 thế, là một tác dụng bất lợi 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".

https://trungtamthuoc.com/

- Trong một nghiên cứu uống liều duy nhất (10 mg) dùng phương pháp chụp positron cắt lớp (PET) ở những người tình nguyện khỏe mạnh, olanzapine chiếm giữ receptor $5HT_{2A}$ nhiều hơn so với receptor dopamine D_2. Bên cạnh đó, một nghiên cứu hình ảnh dùng phương pháp chụp cắt lớp bằng phóng xạ đơn photon (SPECT) ở những người bệnh tâm thần phân liệt cho thấy những người bệnh đáp ứng với olanzapine chiếm giữ D_2 của thể vân ít hơn so với những người bệnh đáp ứng với risperidone và một số thuốc chống loạn thần khác, nhưng tương đương với những người bệnh đáp ứng với clozapine.

Hiệu quả lâm sàng và an toàn:

- Cả hai trong hai thử nghiệm có đối chứng giả dược 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 valproate semisodium (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 valproate trong thời gian tối thiểu 2 tuần, sử dụng thêm olanzapine 10 mg (cùng với lithium hoặc valproate) giúp làm giảm các triệu chứng hưng cảm tốt hơn so với điều trị đơn độc bằng lithium hoặc valproate 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 valproate), sử dụng đồng thời olanzapine cùng với lithium hoặc valproate trong thời gian dài không cho hiệu quả tốt hơn rõ rệt so với lithium hoặc valproate đơn độc trong việc ngăn chặn tái phát rối loạn lưỡng cực dựa theo tiêu chuẩn triệu chứng (chẩn đoán).

Bệnh nhân nhi:

- Kinh nghiệm sử dụng olanzapine trên thanh thiếu niên (tuổi từ 13 đến 17) mới chỉ giới hạn ở dữ liệu trong điều trị ngắn hạn tâm thần phân liệt (6 tuần) và hưng cảm liên quan đến rối loạn lưỡng cực I (3 tuần) trên quần thể 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, bệnh nhân 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, triglyceride 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.

https://trungtamthuoc.com/

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

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. Viên nén phân tán trong miệng olanzapine có thể được sử dụng thay thế cho viên nén olanzapine thông thường.

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

Phân bố: Tỷ lệ gắn protein huyết tương là khoảng 93% khi nồng độ thuốc trong huyết tương từ 7 đến khoảng 1000 ng/ml. Olanzapine liên kết chủ yếu với albumin và α1-acid-glycoprotein.

Chuyển hóa: Olanzapine được chuyển hóa tại gan qua con đường liên hợp và oxy hóa. Chất chuyển hóa chính tìm thấy trong tuần hoàn là 10-N-glucuronide, chất này không qua được hàng rào máu não. Các cytochrome 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 *in vivo* yếu 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: Khi dùng theo đường uống, thời gian bán thải cuối cùng trung bình của olanzapine ở người khỏe mạnh dao động theo tuổi và giới tính.

So với những người trẻ tuổi, ở người cao tuổi (65 tuổi trở lên) khỏe mạnh, thời gian bán thải trung bình của olanzapine 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 như ở 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.

So với nam giới, ở phụ nữ, thời gian bán thải trung bình của thuốc kéo dài hơn (36,7 so với 32,3 giờ) và độ thanh thải giảm đi (18,9 so với 27,3 l/giờ). Tuy nhiên, độ an toàn của olanzapine (5-20 mg) là tương đương 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) hoặc độ thanh thải (21,2 so với 25,0 l/giờ) của olanzapine ở bệnh nhân suy thận (độ thanh thải creatinine < 10 ml/phút) so với ở người khỏe mạnh. Khoảng 57% liều olanzapine được đánh dấu bằng chất phóng xạ được thải trừ 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 (Childs Pugh loại 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 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 nhân.
- 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.

https://trungtamthuoc.com/

Bệnh nhân nhi:

- 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.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Vỉ Alu – Alu: Hộp 3 vỉ x 10 viên, hộp 5 vỉ x 10 viên, hộp 6 vỉ x 10 viên, hộp 10 vỉ x 10 viên.
Chai HDPE: Hộp 1 chai x 30 viên, hộp 1 chai x 60 viên, hộp 1 chai x 100 viên, chai 200 viên, chai 300 viên, chai 400 viên, chai 500 viên.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC:

***Điều kiện bảo quản*:** Nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ánh sáng và ẩm.

***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:

MEBIPHAR

CHI NHÁNH CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM VÀ SINH HỌC Y TẾ

Lô III – 18, đường số 13, KCN Tân Bình, P. Tây Thạnh, Q. Tân Phú, TP. Hồ Chí Minh

Tp. Hồ Chí Minh, ngày 16 tháng 5 năm 2024

Đại diện cơ sở đăng ký, sản xuất

GIÁM ĐỐC ĐIỀU HÀNH

M.S.D.N: 0300533351 - C.T.C.P - CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM VÀ SINH HỌC Y TẾ - THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

DS. HUỲNH THỊ DIỆU HIỀN