



- Black
- C: 29, M: 5, Y: 51, K: 0
- PANTONE 81-1-7 C
- PANTONE 23-5-2 C



Rx: Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

OLAREXA 2,5 (Viên nén Olanzapine 2,5 mg)

OLAREXA 5 (Viên nén Olanzapine 5 mg)

OLAREXA 7,5 (Viên nén Olanzapine 7,5 mg)

OLAREXA 10 (Viên nén Olanzapine 10 mg)

OLAREXA 15 (Viên nén Olanzapine 15 mg)

OLAREXA 20 (Viên nén Olanzapine 20 mg)

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

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

THÀNH PHẦN VÀ HÀM LƯỢNG

Mỗi viên nén có chứa:

Hoạt chất:

Viên nén Olanzapine 2,5 mg: Olanzapine 2,5 mg

Viên nén Olanzapine 5 mg: Olanzapine 5 mg

Viên nén Olanzapine 7,5 mg: Olanzapine 7,5 mg

Viên nén Olanzapine 10 mg: Olanzapine 10 mg

Viên nén Olanzapine 15 mg: Olanzapine 15 mg

Viên nén Olanzapine 20 mg: Olanzapine 20 mg

Tá dược vừa đủ: Lactose anhydrous, microcrystalline cellulose 102, copovidone, crospovidone XL, colloidal silicon dioxide và magnesium stearate.

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén Olanzapine 2,5 mg: Viên nén màu vàng nhạt, hình tròn, hai mặt khum, một mặt được dập chìm chữ “HBP”, một mặt trơn láng, cạnh và thành viên lành lặn.

Viên nén Olanzapine 5 mg: Viên nén màu vàng nhạt, hình tròn, hai mặt khum, một mặt có vạch ngang, một mặt trơn láng, cạnh và thành viên lành lặn.

Viên nén Olanzapine 7,5 mg: Viên nén màu vàng nhạt, hình tròn, hai mặt khum, trơn láng, cạnh và thành viên lành lặn.

Viên nén Olanzapine 10 mg: Viên nén màu vàng nhạt, hình almond (hình giống hạt hạnh nhân), hai mặt khum, một mặt được dập chìm chữ “HBP”, một mặt trơn láng, cạnh và thành viên lành lặn.

Viên nén Olanzapine 15 mg: Viên nén màu vàng nhạt, hình tròn, hai mặt phẳng, một mặt được dập chìm chữ “HBP”, một mặt có vạch ngang, cạnh và thành viên lành lặn.

Viên nén Olanzapine 20 mg: Viên nén màu vàng nhạt, hình tròn, hai mặt khum, một mặt được dập chìm chữ “HERA”, một mặt có vạch ngang, cạnh và thành viên lành lặn.

CHỈ ĐỊNH

Người lớn

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

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

Olanzapine được chỉ định để điều trị giai đoạn hưng cảm vừa đến nặng.

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

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Người lớn

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

Giai đoạn hưng cảm: Liều khởi đầu là 15 mg, một liều duy nhất hàng ngày khi đơn trị liệu hoặc 10 mg mỗi ngày trong liệu pháp kết hợp.

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

Trong thời gian điều trị bệnh tâm thần phân liệt, giai đoạn hưng cảm và ngăn ngừa tái phát rối loạn lưỡng cực, liều hàng ngày sau đó có thể được điều chỉnh dựa trên tình trạng lâm sàng của từng người trong phạm vi 5 – 20 mg/ngày. Chỉ nên tăng liều lớn hơn liều khởi đầu khuyến cáo sau khi đánh giá lại lâm sàng thích hợp và với khoảng thời gian không dưới 24 giờ.

Olanzapine có thể được dùng bất kỳ lúc nào trong bữa ăn vì sự hấp thu không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Nên cân nhắc giảm liều dần dần khi ngừng olanzapine.

Các đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

Liều khởi đầu thấp hơn (5 mg/ngày) không thường được chỉ định nhưng nên cân nhắc cho người từ 65 tuổi trở lên khi có các yếu tố lâm sàng.

Bệnh nhân suy gan và/hoặc suy thận

Liều khởi đầu thấp hơn (5 mg) nên được xem xét cho những bệnh nhân này. Trong trường hợp suy gan vừa (xơ gan, Child-Pugh nhóm A hoặc B), nên khởi đầu với liều 5 mg và chỉ tăng một cách thận trọng.

Người hút thuốc

Liều khởi đầu và khoảng liều không cần phải thay đổi đối với người không hút thuốc so với người hút thuốc. Sự chuyển hóa của olanzapine có thể tăng lên khi hút thuốc. Nên theo dõi lâm sàng và có thể cân nhắc tăng liều olanzapine nếu cần.

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

Trẻ em

Olanzapine không được khuyến cáo sử dụng cho trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi do thiếu dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả. Mức độ tăng cân, thay đổi lipid và prolactin lớn hơn đã được báo cáo trong các nghiên cứu ngắn hạn trên bệnh nhân vị thành niên so với các nghiên cứu trên bệnh nhân trưởng thành.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc.

Bệnh nhân có nguy cơ mắc bệnh tăng nhãn áp góc hẹp.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Trong quá trình điều trị chống loạn thần, có thể mất vài ngày đến vài tuần để cải thiện tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân trong giai đoạn này.

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

Olanzapine không được khuyến cáo sử dụng cho bệnh nhân rối loạn tâm thần và/hoặc hành vi liên quan đến sa sút trí tuệ vì làm tăng tỷ lệ tử vong và nguy cơ tai biến mạch máu não. Trong các thử nghiệm lâm sàng đối chứng giả dược (thời gian 6 – 12 tuần) trên bệnh nhân cao tuổi (trung bình 78 tuổi) bị rối loạn tâm thần và/hoặc hành vi liên quan đến sa sút trí tuệ, tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân điều trị bằng olanzapine tăng gấp 2 lần so với những bệnh nhân điều trị bằng giả dược (tương ứng 3,5% so với 1,5%).

Tỷ lệ tử vong cao hơn không liên quan đến liều olanzapine (liều trung bình hàng ngày 4,4 mg) hoặc thời gian điều trị. Các yếu tố nguy cơ có thể khiến tăng tỷ lệ tử vong bao gồm trên 65 tuổi, khó nuốt, an thần, suy dinh dưỡng và mất nước, các bệnh về phổi (viêm phổi, có hoặc không hút thuốc), sử dụng đồng thời các thuốc benzodiazepine. Tuy nhiên, tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân điều trị bằng olanzapine cao hơn ở những bệnh nhân điều trị bằng giả dược không phụ thuộc vào các yếu tố nguy cơ này.

Trong các thử nghiệm lâm sàng tương tự, những tác dụng ngoại ý về mạch máu não (CVAE như đột quy, thiếu máu cục bộ thoáng qua), bao gồm cả tử vong đã được báo cáo. Có sự gia tăng gấp 3 lần CVAE ở những bệnh nhân điều trị bằng olanzapine so với những bệnh nhân dùng giả dược (tương ứng 1,3% so với 0,4%). Tất cả bệnh nhân điều trị bằng olanzapine và giả dược bị biến cố mạch máu não đều có các yếu tố nguy cơ từ trước. Trên 75 tuổi và sa sút trí tuệ kiểu mạch máu/hỗn hợp được xác định là các yếu tố nguy cơ của CVAE khi điều trị bằng olanzapine. Hiệu quả của olanzapine không được thiết lập trong những thử nghiệm này.

Bệnh Parkinson

Không khuyến cáo sử dụng olanzapine để điều trị rối loạn tâm thần liên quan đến chất chủ vận dopamine ở bệnh nhân Parkinson. Trong các thử nghiệm lâm sàng, triệu chứng của hội chứng Parkinson và ảo giác trầm trọng hơn được báo cáo rất thường gặp và thường xuyên hơn so với giả dược, olanzapine không hiệu quả hơn giả dược khi điều trị các triệu chứng loạn thần. Trong những thử nghiệm này, bệnh nhân được yêu cầu ban đầu ổn định với liều thuốc chống Parkinson thấp nhất (chất chủ vận dopamine), duy trì cùng một liều lượng và một thuốc chống Parkinson trong suốt quá trình nghiên cứu. Bắt đầu olanzapine với liều 2,5 mg/ngày và được điều chỉnh liều tối đa là 15 mg/ngày dựa trên đánh giá của điều tra viên.

Hội chứng ác tính thần kinh (NMS)

NMS là một tình trạng có thể đe dọa tính mạng liên quan đến các thuốc chống loạn thần. Các trường hợp NMS hiếm gặp liên quan đến olanzapine đã được báo cáo. Các biểu hiện lâm sàng của NMS là sốt cao, cứng cơ, thay đổi trạng thái tâm thần và bằng chứng về sự bất ổn tự chủ (mạch hoặc huyết áp không đều, nhịp tim nhanh, rối loạn nhịp tim và chảy mồ hôi). Các dấu hiệu khác có thể bao gồm tăng creatine phosphokinase, myoglobin niệu (tiêu

cơ vân) và suy thận cấp. Nếu bệnh nhân xuất hiện các dấu hiệu và triệu chứng biểu hiện của NMS, hoặc sốt cao không rõ nguyên nhân mà không có các biểu hiện lâm sàng khác của NMS, phải ngừng sử dụng tất cả các loại thuốc chống loạn thần bao gồm olanzapine.

Tăng đường huyết và đái tháo đường

Tăng đường huyết và/hoặc phát triển hay đợt cấp của bệnh đái tháo đường đôi khi kết hợp với nhiễm toan ceton hoặc hôn mê, bao gồm một số trường hợp tử vong đã được báo cáo ít gặp. Trong một số trường hợp, tăng trọng lượng cơ thể trước đó đã được báo cáo có thể là một yếu tố gây bệnh.

Nên theo dõi lâm sàng thích hợp theo các hướng dẫn chống loạn thần, như đo đường huyết tại thời điểm ban đầu, 12 tuần sau khi bắt đầu điều trị bằng olanzapine và hàng năm sau đó. Bệnh nhân được điều trị bằng bất kỳ loại thuốc chống loạn thần nào, bao gồm olanzapine, cần được theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của tăng đường huyết (khát nhiều, đa niệu, ăn nhiều và suy nhược) và bệnh nhân bị đái tháo đường hoặc có các yếu tố nguy cơ đái tháo đường cần được theo dõi thường xuyên. Cần theo dõi cân nặng thường xuyên, như lúc ban đầu, 4, 8 và 12 tuần sau khi bắt đầu điều trị bằng olanzapine và hàng quý sau đó.

Thay đổi lipid

Những thay đổi không mong muốn về lipid đã được ghi nhận ở những bệnh nhân điều trị bằng olanzapine trong các thử nghiệm lâm sàng đối chứng giả dược. Sự thay đổi lipid nên được quản lý lâm sàng phù hợp, đặc biệt ở bệnh nhân rối loạn lipid máu và có các yếu tố nguy cơ phát triển rối loạn lipid. Bệnh nhân được điều trị bằng bất kỳ loại thuốc chống loạn thần nào, bao gồm olanzapine, phải được theo dõi lipid thường xuyên theo hướng dẫn chống loạn thần, như lúc ban đầu, 12 tuần sau khi bắt đầu điều trị bằng olanzapine và sau đó là 5 năm một lần.

Hoạt tính kháng cholinergic

Trong khi olanzapine đã chứng minh hoạt tính kháng cholinergic *in vitro*, kinh nghiệm trong quá trình thử nghiệm lâm sàng cho thấy một tỷ lệ thấp các biến cố liên quan. Tuy nhiên, do kinh nghiệm lâm sàng với olanzapine ở bệnh nhân mắc bệnh đồng thời còn hạn chế, nên thận trọng khi kê đơn cho bệnh nhân phì đại tuyến tiền liệt, liệt ruột và các bệnh lý liên quan.

Chức năng gan

Thường gặp tăng aminotransferase, ALT, AST gan thoáng qua, không triệu chứng, đặc biệt khi điều trị sớm. Cần thận trọng và theo dõi ở những bệnh nhân có ALT và/hoặc AST tăng cao, ở những bệnh nhân có dấu hiệu và triệu chứng của suy gan, ở bệnh nhân có bệnh từ trước liên quan đến chức năng gan bị hạn chế và ở những bệnh nhân đang được điều trị với các loại thuốc có khả năng gây độc cho gan. Trong trường hợp đã chẩn đoán viêm gan (bao gồm tổn thương tế bào gan, ứ mật hoặc gan hỗn hợp), nên ngừng olanzapine.

Giảm bạch cầu trung tính

Cần thận trọng ở những bệnh nhân có số lượng bạch cầu và/hoặc bạch cầu trung tính thấp vì bất kỳ lý do gì, ở những bệnh nhân đang dùng thuốc được biết gây giảm bạch cầu trung tính, ở những bệnh nhân có tiền sử ức chế/nhiễm độc tủy xương do thuốc, ở những bệnh nhân bị ức chế tủy xương do bệnh đồng thời, xạ trị hoặc hóa trị và ở những bệnh nhân có tình trạng tăng bạch cầu ái toan hoặc mắc bệnh tăng sinh tủy. Giảm bạch cầu trung tính thường được báo cáo 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 hoặc nôn đã được báo cáo hiếm khi xảy ra ($\geq 0,01\%$ và $< 0,1\%$) khi ngừng olanzapine đột ngột.

Khoảng QT

Trong các thử nghiệm lâm sàng, ít gặp kéo dài QTc có ý nghĩa lâm sàng ($0,1\%$ đến 1%) ở bệnh nhân được điều trị bằng olanzapine, không có sự khác biệt đáng kể về các biến cố tim liên quan so với giả dược. Tuy nhiên, cần thận trọng khi kê đơn olanzapine với các thuốc kéo dài khoảng QTc, đặc biệt ở người cao tuổi, bệnh nhân mắc hội chứng QT dài bẩm sinh, suy tim sung huyết, phì đại tim, hạ kali máu hoặc hạ magnesi máu.

Thuyên tắc huyết khối

Mối liên hệ tạm thời giữa liều pháp olanzapine và thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch đã được báo cáo ít gặp ($\geq 0,1\%$ và $< 1\%$). Mối quan hệ nhân quả giữa sự xuất hiện huyết khối tĩnh mạch và liều pháp olanzapine chưa được thiết lập. Tuy nhiên, vì bệnh nhân tâm thần phân liệt thường có các yếu tố nguy cơ mắc phải đối với thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch nên tất cả các yếu tố nguy cơ có thể có của VTE, như bệnh nhân bất động, cần được xác định và thực hiện các biện pháp phòng ngừa.

Tác động hệ thần kinh trung ương

Do tác dụng chính trên thần kinh trung ương của olanzapine, nên thận trọng khi kết hợp với các loại thuốc tác dụng trung ương khác và rượu. Vì olanzapine thể hiện sự đối kháng dopamine *in vitro*, thuốc có thể đối kháng tác dụng của chất chủ vận dopamine trực tiếp và gián tiếp.

Co giật

Nên sử dụng thận trọng olanzapine ở những bệnh nhân có tiền sử co giật hoặc có các yếu tố có thể làm giảm ngưỡng co giật. Co giật đã được báo cáo là xảy ra không phổ biến ở bệnh nhân khi điều trị bằng olanzapine. Trong hầu hết các trường hợp này, tiền sử co giật hoặc các yếu tố nguy cơ gây co giật đã được báo cáo.

Chứng loạn vận động muộn

Trong các nghiên cứu so sánh kéo dài thời gian một năm hoặc ít hơn, olanzapine có liên quan đến tỷ lệ điều trị rối loạn vận động thấp hơn có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, nguy cơ loạn vận động muộn tăng lên khi tiếp xúc lâu dài, và do đó nếu các dấu hiệu hoặc triệu chứng loạn vận động muộn xuất hiện ở bệnh nhân đang dùng olanzapine, nên giảm liều hoặc ngừng thuốc. Các triệu chứng này có thể xấu đi hoặc thậm chí quay lại sau khi ngừng điều trị.

Hạ huyết áp tư thế

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

Đột tử do tim

Trong các báo cáo sau khi olanzapine lưu hành trên thị trường, trường hợp đột tử do tim đã được ghi nhận ở bệnh nhân dùng olanzapine.

Trong một nghiên cứu thuần tập hồi cứu, nguy cơ được cho là đột tử do tim ở những bệnh nhân dùng olanzapine gần gấp đôi nguy cơ ở bệnh nhân không sử dụng thuốc chống loạn

thần. Trong nghiên cứu, nguy cơ của olanzapine có thể so sánh với nguy cơ của thuốc chống loạn thần không điển hình trong một phân tích tổng hợp.

Trẻ em

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

Tá dược

Sản phẩm này có chứa lactose. Bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, suy giảm toàn bộ lượng lactose 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 nghiên cứu đầy đủ và kiểm soát ở phụ nữ có thai. Bệnh nhân nên thông báo cho bác sĩ nếu có thai hoặc có ý định mang thai khi điều trị bằng olanzapine. Tuy nhiên, do kinh nghiệm ở con người còn hạn chế, chỉ nên sử dụng olanzapine trong thời kỳ mang thai nếu lợi ích cao hơn nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi.

Trẻ sơ sinh tiếp xúc với thuốc chống loạn thần (bao gồm olanzapine) trong ba tháng cuối thai kỳ có nguy cơ bị các phản ứng có hại 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 tình trạng kích động, tăng trương lực, giảm trương lực cơ, run, buồn ngủ, suy hô hấp hoặc rối loạn ăn uống. Do đó, trẻ sơ sinh cần được theo dõi cẩn thận.

Phụ nữ cho con bú

Trong một nghiên cứu ở phụ nữ cho con bú khỏe mạnh, olanzapine được bài tiết qua sữa mẹ. Mức độ phơi nhiễm trung bình của trẻ sơ sinh (mg/kg) ở trạng thái ổn định ước tính bằng 1,8% liều olanzapine của người mẹ (mg/kg). Nên khuyến cáo bệnh nhân không cho trẻ sơ sinh bú sữa mẹ nếu đang dùng olanzapine.

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

Không có nghiên cứu nào về ảnh hưởng đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc được thực hiện. Vì olanzapine có thể gây buồn ngủ và chóng mặt, nên thận trọng với bệnh nhân khi vận hành máy móc, kể cả phương tiện cơ giới.

TƯƠNG TÁC THUỐC

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

Tương tác có khả năng ảnh hưởng đến olanzapine

Vì olanzapine được chuyển hóa bởi CYP1A2, các chất có thể cảm ứng hoặc ức chế đặc hiệu isoenzym này có thể ảnh hưởng đến dược động học của olanzapine.

Chất cảm ứng CYP1A2

Sự chuyển hóa của olanzapine có thể được cảm ứng bởi hút thuốc và carbamazepine, dẫn đến giảm nồng độ olanzapine. Chỉ ghi nhận tăng độ thanh thải olanzapine nhẹ đến trung bình. Hiệu quả lâm sàng có thể hạn chế, nên theo dõi lâm sàng và cân nhắc tăng liều olanzapine nếu cần.

Chất ức chế CYP1A2

Fluvoxamine, một chất ức chế CYP1A2 đặc hiệu, được chứng minh ức chế đáng kể sự chuyển hóa của olanzapine. Mức tăng trung bình C_{max} của olanzapine sau khi dùng fluvoxamine là 54% ở phụ nữ không hút thuốc và 77% ở nam giới hút thuốc. Mức tăng trung bình AUC của olanzapine lần lượt là 52% và 108%. Nên xem xét liều olanzapine khởi đầu thấp hơn ở những bệnh nhân đang sử dụng fluvoxamine hoặc bất kỳ chất ức chế CYP1A2 khác, như ciprofloxacin. Cần xem xét giảm liều olanzapine nếu bắt đầu điều trị bằng chất 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 uống ít nhất 2 giờ trước hoặc sau khi dùng olanzapine.

Fluoxetine (một chất ức chế CYP2D6), các liệu đơn thuốc kháng acid (nhôm, magesi) hoặc cimetidine không ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của olanzapine.

Khả năng ảnh hưởng đến các thuốc khác của olanzapine

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

Olanzapine không ức chế các isoenzyme CYP₄₅₀ chính trên *in vitro* (như 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Do đó, không có tương tác cụ thể nào được dự kiến cũng như xác minh thông qua các nghiên cứu *in vivo* trong đó không tìm thấy sự ức chế chuyển hóa của các hoạt chất sau: thuốc chống trầm cảm ba vòng (đại diện cho phần lớn con đường CYP2D6), warfarin (CYP2C9), theophylline (CYP1A2) hoặc diazepam (CYP3A4 và 2C19).

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

Theo dõi nồng độ valproate huyết tương không cho thấy cần phải điều chỉnh liều valproate sau khi dùng đồng thời olanzapine.

Tác động hệ thần kinh trung ương

Cần thận trọng ở những bệnh nhân uống rượu hoặc dùng các thuốc có thể gây ức chế hệ thần kinh trung ương.

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời olanzapine với các thuốc điều trị Parkinson ở bệnh nhân có bệnh Parkinson và sa sút trí tuệ.

Khoảng QTc

Thận trọng khi sử dụng đồng thời olanzapine với các thuốc được biết làm tăng khoảng QTc.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Người lớn

Rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$)

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Tăng cân.

Thần kinh: Buồn ngủ.

Mạch máu: Hạ huyết áp tư thế đứng.

Xét nghiệm: Tăng nồng độ prolactin huyết tương.

Thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$)

Máu và hệ bạch huyết: Tăng bạch cầu ái toan, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Tăng nồng độ cholesterol, glucose, triglycerid, glucose niệu, tăng cảm giác thèm ăn.

Thần kinh: Chóng mặt, chứng ngồi nằm không yên, hội chứng Parkinson, rối loạn vận động.

Tiêu hóa: Tác dụng kháng cholinergic nhẹ, thoáng qua bao gồm táo bón và khô miệng.

Gan mật: Tăng aminotransferase gan (ALT, AST) không triệu chứng và thoáng qua, đặc biệt khi điều trị sớm.

Da và mô dưới da: Phát ban.

Cơ xương khớp và mô liên kết: Đau khớp.

Hệ sinh sản và tuyến vú: Rối loạn cương dương ở nam giới, giảm ham muốn tình dục ở nam và nữ.

Toàn thân và tại chỗ: Suy nhược, mệt mỏi, phù nề, sốt.

Xét nghiệm: Tăng alkaline phosphatase, creatine phosphokinase cao, gamma glutamyltransferase cao, acid uric cao.

Ít gặp ($1/1000 \leq ADR < 1/100$)

Hệ miễn dịch: Quá mẫn.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Phát triển hoặc đợt cấp của bệnh đái tháo đường đôi khi kết hợp với nhiễm toan ceton hoặc hôn mê, bao gồm một số trường hợp tử vong.

Thần kinh: Co giật trong hầu hết các trường hợp có báo cáo tiền sử co giật hoặc các yếu tố nguy cơ gây co giật, rối loạn trương lực, mất chuyển động một cách không kiểm soát, loạn vận động muộn, mất trí nhớ, chứng loạn cận ngôn, nói lắp, hội chứng chân tay bồng chồn.

Tim: Nhịp tim chậm, kéo dài QTc.

Mạch máu: Thuyên tắc huyết khối (bao gồm thuyên tắc phổi và huyết khối tĩnh mạch sâu).

Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Chảy máu cam.

Tiêu hóa: Chướng bụng, tăng tiết nước bọt.

Da và mô dưới da: Phản ứng nhạy cảm ánh sáng, rụng tóc.

Thận và tiết niệu: Tiểu không tự chủ, bí tiểu, gặp vấn đề khi bắt đầu đi tiểu.

Hệ sinh sản và tuyến vú: Mất kinh, nở ngực, tiết nhiều sữa ở nữ, phái nam có vú nữ/vú to ở nam.

Xét nghiệm: Tăng bilirubin toàn phần.

Hiếm gặp ($1/10000 \leq ADR < 1/1000$)

Máu và hệ bạch huyết: Giảm tiểu cầu.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Hạ thân nhiệt.

Thần kinh: Hội chứng ác tính thần kinh, các triệu chứng ngừng thuốc.

Tim: Nhịp nhanh thất/rung thất, đột tử.

Tiêu hóa: Viêm tụy.

Gan mật: Viêm gan (bao gồm tổn thương tế bào gan, ứ mật hoặc gan hỗn hợp).

Cơ xương khớp và mô liên kết: Tiêu cơ vân.

Hệ sinh sản và tuyến vú: Cương dương.

Không rõ tần suất

Da và mô dưới da: Phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS).

Mang thai, hậu sản và chu sinh: Hội chứng cai thuốc ở trẻ sơ sinh.

Trẻ em

Olanzapine không được chỉ định để điều trị cho trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi.

Mặc dù không thực hiện nghiên cứu lâm sàng nào để so sánh thanh thiếu niên với người

lớn, nhưng dữ liệu từ các thử nghiệm ở thanh thiếu niên được so sánh với dữ liệu của các thử nghiệm ở người lớn.

Rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$)

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Tăng cân, tăng nồng độ triglycerid, tăng thêm ăn.

Thần kinh: An thần (bao gồm ngủ lịm, hôn mê, buồn ngủ).

Gan mật: Tăng aminotransferase gan (ALT/AST).

Xét nghiệm: Giảm bilirubin toàn phần, tăng GGT, tăng nồng độ prolactin huyết tương.

Thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$)

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Tăng nồng độ cholesterol.

Tiêu hóa: Khô miệng.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Dấu hiệu và triệu chứng

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

Các di chứng có ý nghĩa về mặt y tế khác của quá liều bao gồm mê sảng, co giật, hôn mê, có thể có hội chứng ác tính thần kinh, ức chế hô hấp, tăng huyết áp hoặc hạ huyết áp, rối loạn nhịp tim ($< 2\%$ trường hợp quá liều) và ngừng tim phổi. Kết quả tử vong đã được báo cáo khi dùng quá liều cấp tính với liều thấp 450 mg nhưng khả năng sống sót cũng được báo cáo sau khi quá liều cấp tính với khoảng 2 g olanzapine đường uống.

Xử trí

Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho olanzapine. Không khuyến cáo gây nôn. Các quy trình chuẩn để xử trí quá liều có thể được chỉ định (rửa dạ dày, than hoạt tính). Dùng đồng thời với than hoạt tính làm giảm sinh khả dụng đường uống của olanzapine từ 50 đến 60%.

Nên tiến hành điều trị triệu chứng và theo dõi chức năng cơ quan quan trọng tùy theo biểu hiện lâm sàng, bao gồm điều trị hạ huyết áp và trụ tuần hoàn, hỗ trợ chức năng hô hấp. Không sử dụng epinephrine, dopamine, hoặc các chất giống giao cảm khác có hoạt tính chủ vận beta, vì kích thích beta có thể làm trầm trọng thêm tình trạng hạ huyết áp. Cần theo dõi tim mạch để phát hiện các rối loạn nhịp tim có thể xảy ra. Nên tiếp tục theo dõi và giám sát y tế chặt chẽ cho đến khi bệnh nhân hồi phục.

DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc an thần, các diazepine, oxazepine, thiazepine và oxepine.

Mã ATC: N05AH03.

Tác dụng dược lực:

Olanzapine là một chất chống loạn thần, chống hưng cảm và ổn định tâm trạng, thể hiện tác dụng dược lý rộng rãi trên một số hệ thống thụ thể.

Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, olanzapine thể hiện một loạt ái lực thụ thể ($K_i < 100$ nM) đối với serotonin 5 HT_{2A/2C}, 5 HT₃, 5 HT₆; dopamine D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; thụ thể muscarinic cholinergic M₁-M₅; α ₁ adrenergic; và thụ thể histamine H₁. Các nghiên cứu về hành vi trên động vật với olanzapine chỉ ra sự đối kháng 5HT, dopamine và cholinergic, phù hợp với cấu hình liên kết thụ thể. Olanzapine đã chứng minh ái lực *in vitro* đối với serotonin 5 HT₂ lớn hơn so với thụ thể dopamine D₂ và tác động đến 5 HT₂ lớn hơn D₂ trong các mô

hình *in vivo*. Các nghiên cứu điện sinh lý chứng minh rằng olanzapine làm giảm chọn lọc việc kích hoạt các tế bào thần kinh dopaminergic mesolimbic (A10), trong khi ít ảnh hưởng đến các con đường thể vân (A9) liên quan đến chức năng vận động. Olanzapine làm giảm phản ứng tránh có điều kiện, một thử nghiệm biểu hiện hoạt tính chống loạn thần, ở liều thấp hơn liều tạo ra chứng giữ nguyên thể, một biểu hiện của tác dụng phụ vận động. Không giống như một số thuốc chống loạn thần khác, olanzapine làm tăng đáp ứng trong thử nghiệm “giải lo âu”.

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

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

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

Phân bố

Khoảng 93% olanzapine liên kết với protein huyết tương trong khoảng nồng độ từ 7 đến 1000 ng/ml. Olanzapine liên kết chủ yếu với albumin và α 1-acid-glycoprotein.

Chuyển hóa

Olanzapine được chuyển hóa ở gan theo con đường liên hợp và oxy hóa. Chất chuyển hóa chính trong tuần hoàn là 10-N-glucuronide, không vượt qua được hàng rào máu não. Các cytochrom P₄₅₀-CYP1A2 và P₄₅₀-CYP2D6 góp phần hình thành các chất chuyển hóa N-desmethyl và 2-hydroxymethyl, cả hai đều thể hiện hoạt tính dược lý *in vivo* ít hơn đáng kể so với olanzapine trong các nghiên cứu trên động vật. Hoạt tính dược lý chủ yếu là từ olanzapine ban đầu.

Thải trừ

Sau khi uống, thời gian bán thải cuối cùng trung bình của olanzapine ở người khỏe mạnh thay đổi tùy theo tuổi và giới tính. Ở người cao tuổi khỏe mạnh (65 tuổi trở lên) so với người không phải cao tuổi, thời gian bán thải trung bình kéo dài (51,8 so với 33,8 giờ) và độ thanh thải giảm (17,5 so với 18,2 L/giờ). Sự thay đổi được động học ghi nhận ở người cao tuổi nằm trong phạm vi đối với người không cao tuổi. Ở 44 bệnh nhân tâm thần phân liệt > 65 tuổi, dùng từ 5 đến 20 mg/ngày không liên quan đến bất kỳ dữ liệu phân biệt nào về các tác dụng ngoại ý.

Ở nữ so với nam, thời gian bán thải trung bình hơi kéo dài (36,7 so với 32,3 giờ) và độ thanh thải giảm (18,9 so với 27,3 L/giờ). Tuy nhiên, olanzapine (5 – 20 mg) cho thấy mức độ an toàn tương đương nhau giữa bệnh nhân nữ (n = 467) và bệnh nhân nam (n = 869).

Đối tượng đặc biệt

Suy thận

Ở bệnh nhân suy thận (độ thanh thải creatinin < 10 mL/phút) so với người khỏe mạnh, không có sự khác biệt 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). Một nghiên cứu về cân bằng khối lượng cho thấy khoảng 57% olanzapine được đánh dấu phóng xạ xuất hiện trong nước tiểu, chủ yếu là chất chuyển hóa.

Suy gan

Một nghiên cứu nhỏ về ảnh hưởng của suy giảm chức năng gan ở 6 đối tượng bị xơ gan có ý nghĩa lâm sàng (phân loại Child Pugh nhóm A ($n = 5$) và nhóm B ($n = 1$)) cho thấy ít ảnh hưởng đến dược động học của olanzapine đường uống (2,5 – 7,5 mg liều duy nhất): Người bị rối loạn chức năng gan nhẹ đến trung bình có độ thanh thải toàn phần tăng nhẹ và thời gian thải trừ nhanh hơn so với người không có rối loạn chức năng gan ($n = 3$). Có nhiều người hút thuốc hơn ở nhóm người bị xơ gan (4/6; 67%) so với nhóm người không bị rối loạn chức năng gan (0/3; 0%).

Hút thuốc

Ở người không hút thuốc so với người hút thuốc (nam và nữ), thời gian bán thải trung bình kéo dài (38,6 so với 30,4 giờ) và độ thanh thải giảm (18,6 so với 27,7 L/giờ). Độ thanh thải trong huyết tương của olanzapine thấp hơn ở người cao tuổi so với người trẻ, ở nữ so với nam và ở người không hút thuốc so với người hút thuốc. Tuy nhiên, tuổi tác, giới tính hoặc hút thuốc ảnh hưởng nhỏ đến độ thanh thải và thời gian bán thải của olanzapine khi so với sự thay đổi tổng thể giữa các cá nhân.

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

Trẻ em

Thanh thiếu niên (từ 13 đến 17 tuổi): Dược động học của olanzapine của thanh thiếu niên và người lớn tương tự nhau. Trong các nghiên cứu lâm sàng, mức phơi nhiễm olanzapine trung bình cao hơn khoảng 27% ở thanh thiếu niên. Sự khác biệt về nhân khẩu học giữa thanh thiếu niên và người lớn bao gồm trọng lượng cơ thể trung bình thấp hơn và số thanh thiếu niên hút thuốc ít hơn. Những yếu tố này có thể góp phần vào việc nồng độ trung bình cao hơn được ghi nhận ở thanh thiếu niên.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 5 vỉ x 10 viên.

BẢO QUẢN

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 30°C.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Nhà sản xuất.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Số lô sản xuất (Batch No.), ngày sản xuất (Mfg. date), hạn dùng (Exp. date): xin xem trên nhãn bao bì.

Sản xuất tại:

Công ty TNHH Sinh dược phẩm HERA

Lô A17 Khu công nghiệp Từ Hạ, thị xã Hương Trà, tỉnh Thừa Thiên Huế, Việt Nam.