

Rx

OLPICAD 5

Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo:

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Để xa tầm tay trẻ em.

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

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

1. Thành phần công thức thuốc

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất: olanzapin 5mg

Thành phần tá dược: lactose monohydrat, microcrystallin cellulose, polyplasdon ultra, hydroxy propyl cellulose, magnesium stearat, opadry white (03K18416)

2. Dạng bào chế: viên nén bao phim.

Mô tả đặc điểm thuốc: Viên nén bao phim hình tròn màu trắng hoặc hơi trắng, hai mặt lồi, một mặt khắc "C5" và mặt còn lại trơn.

3. Chỉ định

Người lớn

- Olanzapin được chỉ định để điều trị tâm thần phân liệt.
- Olanzapin có hiệu quả trong việc duy trì cải thiện tình trạng bệnh trên lâm sàng khi tiếp tục điều trị cho những bệnh nhân đã có đáp ứng ban đầu.
- Olanzapin được chỉ định để điều trị giai đoạn hưng cảm từ vừa đến nặng.
- Ở những bệnh nhân có giai đoạn hưng cảm đáp ứng với olanzapin, olanzapin được chỉ định để dự phòng tái phát trong trường hợp rối loạn lưỡng cực.

4. Liều dùng – Cách dùng

Người lớn

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

Giai đoạn hưng cảm: Liều khởi đầu là 15mg hàng ngày, uống một lần duy nhất trong đơn trị liệu hoặc 10mg hàng ngày trong liệu pháp phối hợp thuốc.

Dự phòng tái phát trong rối loạn lưỡng cực: Liều khởi đầu là 10mg/ngày. Với những bệnh nhân đang sử dụng olanzapin để điều trị giai đoạn hưng cảm, tiếp tục dự phòng tái phát với cùng mức liều. Nếu ghi nhận giai đoạn hưng cảm mới xuất hiện - hỗn hợp hoặc trầm cảm, cần tiếp tục dùng olanzapin (với liều tối ưu theo nhu cầu) cùng với thuốc điều trị các triệu chứng cảm xúc tùy theo tình trạng bệnh trên lâm sàng.

Khi điều trị tâm thần phân liệt, giai đoạn hưng cảm và dự phòng tái phát trong rối loạn lưỡng cực, có thể điều chỉnh liều hàng ngày dựa trên tình trạng lâm sàng của từng bệnh nhân trong khoảng liều từ 5-20mg/ngày. Chỉ nên tăng liều cao hơn liều khởi đầu khuyến cáo sau khi đã đánh giá lại tình trạng bệnh nhân và chỉ nên tăng liều sau khoảng thời gian trên 24 giờ.

Có thể sử dụng olanzapin không phụ thuộc vào bữa ăn do mức độ hấp thu thuốc không bị



ảnh hưởng bởi thức ăn. Cần giảm liều olanzapin từ từ khi có ý định ngừng thuốc.

Bệnh nhân cao tuổi

Liều khởi đầu thấp hơn (5mg/ngày) ít được chỉ định nhưng có thể cân nhắc sử dụng cho bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên nếu các yếu tố lâm sàng cho phép.

Bệnh nhân suy thận và/hoặc suy gan

Có thể cân nhắc sử dụng liều khởi đầu thấp hơn (5mg/ngày) ở những bệnh nhân này. Trong trường hợp suy gan mức độ trung bình (xơ gan, Child-Pugh A hoặc B), nên sử dụng liều khởi đầu là 5mg và cần thận trọng khi tăng liều.

Bệnh nhân hút thuốc

Thường không cần phải thay đổi liều khởi đầu và khoảng liều khi sử dụng cho bệnh nhân hút thuốc và không hút thuốc.

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.

Cần thận trọng khi tăng liều ở những bệnh nhân này.

Trẻ em

Không khuyến cáo sử dụng olanzapin cho trẻ em và thiếu niên dưới 18 tuổi do chưa có dữ liệu về độ an toàn và hiệu quả của thuốc trên các đối tượng bệnh nhân này. Mức độ tăng cân lớn hơn, thay đổi lipid và prolactin nhiều hơn ở thiếu niên so với ở người lớn đã được báo cáo.

5. Chống chỉ định

- Mẫn cảm với thành phần hoạt chất hoặc bất cứ thành phần tá dược nào của thuốc.
- Olanzapin cũng chống chỉ định ở bệnh nhân có nguy cơ tăng nhãn áp (glaucoma) góc hẹp.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

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

Sa sút trí tuệ liên quan đến rối loạn tâm thần và/hoặc rối loạn hành vi: Olanzapin không được dùng để điều trị sa sút trí tuệ liên quan đến rối loạn tâm thần và/hoặc rối loạn hành vi. Không khuyến cáo sử dụng cho nhóm bệnh nhân này 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 với giả dược (thời gian 6-12 tuần) trên bệnh nhân cao tuổi (trung bình 78 tuổi) bị rối loạn tâm thần liên quan đến sa sút trí tuệ và/hoặc các hành vi rối loạn, tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân được điều trị bằng olanzapin tăng gấp 2 lần so với những bệnh nhân được điều trị bằng giả dược (tương ứng với 3,5% và 1,5%).

Tỷ lệ tử vong cao hơn không liên quan đến liều olanzapin (liều trung bình hàng ngày là 4,4mg) hoặc thời gian điều trị. Các yếu tố nguy cơ có thể làm tăng tỷ lệ tử vong của bệnh nhân bao gồm tuổi > 65 tuổi, chứng khó nuốt, an thần, suy dinh dưỡng và mất nước, chức năng phổi (ví dụ: viêm phổi, có hoặc không có hút thuốc), hoặc sử dụng đồng thời các thuốc benzodiazepin. Tuy nhiên, tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân được điều trị bằng olanzapin cao hơn ở những bệnh nhân được điều trị bằng giả dược không phụ thuộc vào các yếu tố nguy cơ này.

Trong các thử nghiệm lâm sàng tương tự, các tác dụng không mong muốn trên mạch máu não (CVAE, ví dụ như đột quỵ, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua), bao gồm cả tử vong, đã được báo cáo. Có sự gia tăng gấp 3 lần CVAE ở những bệnh nhân được điều trị bằng olanzapin so với những bệnh nhân được điều trị bằng giả dược (tương ứng với 1,3% và 0,4%). Tất cả bệnh nhân được điều trị bằng olanzapin và giả dược gặp biến cố mạch máu não đều có các yếu tố nguy cơ từ trước. Tuổi > 75 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 olanzapin. Hiệu quả của olanzapin không được thiết lập trong những thử nghiệm này.

Bệnh Parkinson: Không khuyến cáo sử dụng olanzapin trong điều trị bệnh rối loạn tâm thần liên quan đến chủ vận dopamin ở bệnh nhân Parkinson. Trong các thử nghiệm lâm sàng, các triệu chứng Parkinson và ảo giác trở nên trầm trọng hơn được báo cáo rất phổ biến và thường xuyên hơn so với giả dược, và olanzapin không hiệu quả hơn giả dược trong điều trị các triệu chứng loạn thần. Trong các thử nghiệm này, ban đầu bệnh nhân được ổn định với liều thấp nhất của các thuốc chống Parkinson (chất chủ vận dopamin) và duy trì liều lượng trong suốt quá trình nghiên cứu. Olanzapin được bắt đầu với liều 2,5mg/ngày và được điều chỉnh đến mức tối đa là 15 mg/ngày dựa trên đánh giá của chuyên gia.

Hội chứng thần kinh ác tính do thuốc an thần (NMS): NMS là tình trạng có khả năng đe dọa tính mạng liên quan đến việc điều trị bằng các thuốc chống loạn thần. 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 olanzapin. Biểu hiện lâm sàng của NMS là tăng thân nhiệt, cứng cơ, thay đổi trạng thái tâm thần và mất ổn định hệ thần kinh tự chủ (mạch hoặc huyết áp không đều, nhịp tim nhanh, đổ mồ hôi và rối loạn nhịp tim). Các dấu hiệu khác có thể bao gồm tăng creatin 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 có biểu hiện sốt cao không rõ nguyên nhân mà không có biểu hiện lâm sàng khác của NMS, phải ngừng sử dụng tất cả các loại thuốc chống loạn thần, bao gồm olanzapin.

Tăng đường huyết và bệnh đái tháo đường

Đã có báo cáo khá hiếm về tình trạng tăng đường huyết và/hoặc xuất hiện hoặc bệnh đái tháo đường trở nên nặng hơn đôi khi kết hợp với nhiễm ceton acid hoặc hôn mê, bao gồm cả một số trường hợp gây tử vong. Trong một số trường hợp, tăng cân trước đó có thể là một yếu tố gây bệnh.

Nên theo dõi lâm sàng thích hợp dựa theo hướng dẫn chống loạn thần, ví dụ: đo đường huyết tại thời điểm ban đầu, 12 tuần sau khi bắt đầu điều trị bằng olanzapin và hàng năm sau đó. Bệnh nhân được điều trị bằng bất kỳ loại thuốc chống loạn thần nào, bao gồm olanzapin, cần được theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của tăng đường huyết (chẳng hạn như chứng khát nước, đa niệu, chứng ăn nhiều và suy nhược) và nên theo dõi thường xuyên bệnh nhân đái tháo đường hoặc có các yếu tố nguy cơ của bệnh đái tháo đường để tránh tình trạng kiểm soát glucose trở nên xấu đi. Nên theo dõi cân nặng thường xuyên, ví dụ: khởi đầu, 4, 8 và 12 tuần sau khi bắt đầu điều trị bằng olanzapin và hàng quý sau đó.

Thay đổi lipid: Những thay đổi không mong muốn về lipid đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân được điều trị bằng olanzapin trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược. Thay đổi lipid nên được xử trí lâm sàng phù hợp, đặc biệt là ở những bệnh nhân rối loạn lipid máu và ở những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ rối loạn lipid. Bệnh nhân điều trị

với bất kỳ thuốc chống loạn thần nào, bao gồm olanzapin, nên được theo dõi lipid thường xuyên theo hướng dẫn sử dụng thuốc chống loạn thần, ví dụ: khởi đầu, 12 tuần sau khi bắt đầu điều trị bằng olanzapin và mỗi 5 năm sau đó.

Hoạt tính kháng cholinergic: Trong khi olanzapin chứng minh hoạt tính kháng cholinergic *in vitro*, kinh nghiệm trong các thử nghiệm lâm sàng cho thấy tỷ lệ thấp xảy ra các biến cố liên quan. Tuy nhiên, kinh nghiệm lâm sàng của olanzapin còn hạn chế ở những bệnh nhân có bệnh đồng thời, vì vậy cần thận trọng khi sử dụng cho bệnh nhân phì đại tuyến tiền liệt, liệt ruột và các tình trạng liên quan.

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

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

Ngưng điều trị: Các triệu chứng cấp tính như: vã mồ hôi, mất ngủ, run, lo âu, buồn nôn hoặc nôn được báo cáo là hiếm gặp ($\geq 0,01\%$ và $< 0,1\%$) khi ngưng đột ngột olanzapin.

Khoảng QT: Trong các thử nghiệm lâm sàng, sự kéo dài QTc có ý nghĩa lâm sàng (giá trị QT hiệu chỉnh Fridericia [QTcF] ≥ 500 mili giây tại bất kỳ thời điểm nào sau thời điểm ban đầu ở bệnh nhân có QTcF ban đầu < 500 mili giây) là không thường gặp (0,1% đến 1%) ở bệnh nhân được điều trị bằng olanzapin, không có sự khác biệt đáng kể về các biến cố tim liên quan so với giả dược. Tuy nhiên, nên thận trọng khi sử dụng olanzapin với các thuốc làm tăng khoảng QTc, đặc biệt là ở người cao tuổi, bệnh nhân có hội chứng QT kéo dài bẩm sinh, suy tim sung huyết, phì đại tim, hạ kali máu hoặc hạ magesi máu.

Huyết khối tĩnh mạch:

Sự liên quan giữa việc điều trị bằng olanzapin và huyết khối tĩnh mạch hiếm khi xảy ra (tỷ lệ $< 0,01\%$). Mối quan hệ nhân quả giữa hiện tượng huyết khối tĩnh mạch và việc điều trị bằng olanzapin chưa được xác định. Tuy nhiên, do những bệnh nhân bị tâm thần phân liệt thường có các yếu tố nguy cơ của huyết khối tĩnh mạch, cần phải xác định và có biện pháp phòng ngừa tất cả các yếu tố nguy cơ của huyết khối tĩnh mạch, ví dụ như cố định bệnh nhân.

Hoạt tính trên hệ thần kinh trung ương: Nên thận trọng khi sử dụng cùng với rượu và các loại thuốc tác động thần kinh trung ương khác. Do đặc tính đối kháng dopamin *in vitro*, olanzapin có thể đối kháng trực tiếp và gián tiếp tác dụng của các thuốc chủ vận dopamin.

Động kinh: Nên sử dụng thận trọng olanzapin trên những bệnh nhân có tiền sử động kinh hoặc dễ bị ảnh hưởng bởi các yếu tố có thể làm giảm ngưỡng động kinh. Các cơn động kinh đã được báo cáo hiếm khi xảy ra ở những bệnh nhân đã được điều trị với olanzapin.

Rối loạn vận động muộn: Nguy cơ rối loạn vận động muộn tăng lên khi điều trị lâu dài, và do đó nếu xuất hiện các dấu hiệu hoặc triệu chứng của rối loạn vận động muộn ở bệnh nhân

sử dụng olanzapin, nên cân nhắc giảm liều hoặc ngưng điều trị. Những triệu chứng này có thể tạm thời xấu đi hoặc thậm chí xuất hiện sau khi ngưng điều trị.

Hạ huyết áp tư thế: Hạ huyết áp tư thế thường được ghi nhận ở người cao tuổi trong các thử nghiệm lâm sàng với olanzapin. Cũng như những thuốc chống loạn thần khác, khuyến cáo nên đo huyết áp định kỳ ở những bệnh nhân trên 65 tuổi.

Đột tử do tim: Trong một nghiên cứu quan sát hồi cứu, nguy cơ đột tử do tim ở những bệnh nhân điều trị với olanzapin được giả định là khoảng gấp đôi so với nguy cơ ở những bệnh nhân không sử dụng thuốc chống loạn thần.

Trẻ em: Olanzapin 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 phản ứng bất lợi khác nhau, bao gồm tăng cân, thay đổi các thông số chuyển hóa và tăng nồng độ prolactin.

Lactose: Sản phẩm này có chứa lactose. Bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu men Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng sản phẩm này.

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

Phụ nữ có thai

Không có các nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt trên phụ nữ có thai. Bệnh nhân nên thông báo cho bác sĩ nếu có thai hoặc dự định có thai trong khi điều trị với olanzapin. Tuy nhiên, bởi vì các nghiên cứu còn hạn chế, chỉ nên sử dụng olanzapin trong thai kỳ khi lợi ích lớn hơn nguy cơ tiềm tàng đối với thai nhi.

Các báo cáo tự phát rất hiếm khi có các biểu hiện run, tăng trương lực cơ, thờ ơ và buồn ngủ ở trẻ sinh ra từ những bà mẹ đã sử dụng olanzapin trong 3 tháng cuối thai kỳ.

Nguy cơ bị các phản ứng có hại ở trẻ sơ sinh có người mẹ sử dụng thuốc chống loạn thần (bao gồm olanzapin) trong ba tháng cuối của thai kỳ, bao gồm các triệu chứng ngoại tháp và/hoặc cai thuốc có thể khác nhau về mức độ nghiêm trọng và thời gian. 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.

Cho con bú

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

Khả năng sinh sản

Ảnh hưởng lên 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 nào về ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc đã được thực hiện. Vì olanzapin có thể gây ra buồn ngủ và chóng mặt, nên cảnh báo với bệnh nhân về vận hành máy móc, bao gồm cả xe có động cơ.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác:

Trẻ em

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

Các tương tác ảnh hưởng đến olanzapin

Do olanzapin được chuyển hóa bởi CYP1A2, những chất có thể kích thích hoặc ức chế chuyển biệt isoenzym này có thể ảnh hưởng đến dược động học của olanzapin.

Cảm ứng CYP1A2:

Chuyển hóa của olanzapin có thể bị cảm ứng bởi hút thuốc lá và carbamazepin, có thể làm giảm nồng độ olanzapin. Quan sát thấy chỉ làm tăng độ thanh thải olanzapin ở mức độ nhẹ đến trung bình. Hậu quả trên lâm sàng có thể còn hạn chế, nhưng cần theo dõi lâm sàng và có thể xem xét việc tăng liều olanzapin nếu cần.

Ức chế CYP1A2:

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

Giảm sinh khả dụng

Than hoạt tính làm giảm sinh khả dụng đường uống của olanzapin từ 50 đến 60%, vì vậy nên dùng ít nhất 2 giờ trước hoặc sau khi dùng olanzapin.

Fluoxetin (một thuốc ức chế CYP2D6), liều duy nhất của thuốc kháng acid (nhôm, magesi) hoặc cimetidin không ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của olanzapin.

Ảnh hưởng của olanzapin đến các thuốc khác

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

In vitro, olanzapin không ức chế các isoenzym CYP450 chính (như 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4) và cũng không có sự ức chế chuyển hóa của các hoạt chất sau đây: thuốc chống trầm cảm ba vòng (hầu hết CYP2D6), warfarin (CYP2C9), theophyllin (CYP1A2) hoặc diazepam (CYP3A4 và 2C19).

Olanzapin không có tương tác khi phối hợp với lithium hoặc biperiden.

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

Hoạt tính trên hệ thần kinh trung ương

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

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

Khoảng QTc:

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

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Người lớn

Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất (thường thấy ở $\geq 1\%$ bệnh nhân) liên quan đến việc sử dụng olanzapin là buồn ngủ, tăng cân, tăng bạch cầu ái toan, tăng prolactin, cholesterol, glucose và triglycerid, bệnh đái tháo đường, tăng sự thèm ăn, chóng mặt, chóng ngời không yên, Parkinson, rối loạn vận động, hạ huyết áp thể đứng, tác dụng kháng

cholinergic, tăng enzym gan thoát qua không triệu chứng, phát ban, suy nhược, mệt mỏi và phù nề.

Bảng dưới đây liệt kê các tác dụng không mong muốn. Trong mỗi nhóm tần suất, tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự giảm dần mức độ nghiêm trọng. Các thuật ngữ tần suất được định nghĩa như sau: Rất thường gặp ($\geq 10\%$), thường gặp ($\geq 1\%$ và $< 10\%$), ít gặp ($\geq 0,1\%$ và $< 1\%$), hiếm gặp ($0,01\%$ và $< 0,1\%$), rất hiếm gặp ($< 0,01\%$), không rõ (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Không rõ
Rối loạn máu và hệ bạch huyết				
	Tăng bạch cầu ái toan ¹⁰ Giảm bạch cầu Giảm bạch cầu trung tính ¹⁰		Giảm tiểu cầu ¹¹	
Rối loạn hệ thống miễn dịch				
		Quá mẫn ¹¹		
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng				
Tăng cân ¹	Tăng nồng độ cholesterol ^{2,3} , tăng glucose ⁴ , tăng triglycerid ^{2,5} , glucose niệu, tăng cảm giác ngon miệng.	Tiến triển hoặc làm trầm trọng thêm bệnh đái tháo đường đôi khi kèm nhiễm acid-ceton hoặc hôn mê, gồm cả một số trường hợp tử vong. ¹¹	Hạ thân nhiệt ¹¹	
Rối loạn hệ thần kinh				
Buồn ngủ	Hoa mắt, chứng ngủ không yên ⁶ , bệnh Parkinson ⁶ , rối loạn vận động ⁶ .	Động kinh xảy ra ở phần lớn trường hợp có tiền sử động kinh hoặc có các yếu tố nguy cơ của động kinh. ¹¹ Rối loạn trương lực cơ (gồm cả chuyển động mắt xoay tròn) ¹¹ Rối loạn vận động muộn ¹¹ Mất trí nhớ ¹¹ Chứng loạn vận ngôn. Hội chứng chân không yên.	Hội chứng thần kinh ác tính ¹² Các triệu chứng ngừng thuốc ^{7, 12}	
Rối loạn tim mạch				
		Nhịp tim chậm,	Nhịp nhanh	

		khoảng QT kéo dài.	tâm thất/rung thất, đột tử ¹¹	
Rối loạn mạch máu				
Hạ huyết áp thể đứng ¹⁰		Thuyên tắc huyết khối (bao gồm thuyên tắc phổi và huyết khối tĩnh mạch sâu)		
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất				
		Chảy máu mũi ⁹		
Rối loạn tiêu hóa				
	Có tác dụng kháng cholinergic nhẹ, táo bón và khô miệng thoáng qua.	Chướng bụng ⁹	Viêm tụy ¹¹	
Rối loạn gan mật				
	Tăng các aminotransferase gan (ALT, AST) thoáng qua, không triệu chứng, đặc biệt ở giai đoạn đầu điều trị.		Viêm gan (bao gồm tổn thương tế bào gan, ứ mật hoặc tổn thương gan hỗn hợp) ¹¹	
Rối loạn da và mô dưới da				
	Phát ban	Phản ứng nhạy cảm với ánh sáng, rụng tóc.		Phản ứng do thuốc kèm tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (hội chứng DRESS)
Rối loạn mô cơ xương và mô liên kết				
	Đau cơ ⁹		Tiêu cơ vân ¹¹	
Rối loạn thận và tiết niệu				
		Tiểu không tự chủ, són tiểu, bí tiểu, khó tiểu. ¹¹		
Mang thai, thai nghén và các tình trạng chu sinh				
				Hội chứng ngừng thuốc ở trẻ sơ sinh
Rối loạn hệ thống sinh sản và tuyến vú				
	Rối loạn chức năng cương dương ở nam giới	Vô kinh Vú phì đại Đa tiết sữa ở nữ	Cương đau dương vật kéo dài. ¹²	

	Giảm ham muốn tình dục ở nam và nữ	Vú to ở nam giới		
Toàn thân				
	Suy nhược, mệt mỏi, phù Sốt ¹⁰			
Cận lâm sàng				
Tăng nồng độ prolactin huyết tương. ⁸	Tăng phosphatase kiềm ¹⁰ Tăng creatin phosphokinase ¹¹ Tăng gamma glutamyltransferase ¹⁰ Tăng acid uric ¹⁰	Tăng bilirubin toàn phần		

¹ Tăng cân có ý nghĩa lâm sàng được quan sát thấy trên Chỉ số khối cơ thể (BMI). Sau khi điều trị ngắn hạn (thời gian trung bình 47 ngày), tăng cân $\geq 7\%$ so với khối lượng cơ thể ban đầu là rất thường gặp (22,2%), $\geq 15\%$ là thường gặp (4,2%) và $\geq 25\%$ là ít gặp (0,8%). Bệnh nhân tăng $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ và $\geq 25\%$ khối lượng cơ thể ban đầu khi dùng thuốc lâu dài (ít nhất 48 tuần) là rất thường gặp (lần lượt là 64,4%, 31,7% và 12,3%).

² Tăng trung bình các giá trị lipid lúc đói (cholesterol toàn phần, cholesterol LDL và triglycerid) cao hơn ở những bệnh nhân không có bằng chứng về rối loạn điều hòa lipid lúc ban đầu.

³ Quan sát giá trị ở mức bình thường ban đầu lúc đói ($<5,17$ mmol/l) và tăng lên mức cao ($\geq 6,2$ mmol/l). Những thay đổi về tổng mức cholesterol lúc đói từ mức giới hạn lúc ban đầu ($\geq 5,17$ - $<6,2$ mmol) đến cao ($\geq 6,2$ mmol) là rất thường gặp.

⁴ Quan sát giá trị ở mức bình thường ban đầu lúc đói ($<5,56$ mmol/l) và tăng lên mức cao (≥ 7 mmol/l). Những thay đổi về đường huyết lúc đói từ giới hạn lúc ban đầu ($\geq 5,56$ - <7 mmol/l) đến cao (≥ 7 mmol/l) là rất thường gặp.

⁵ Quan sát giá trị ở mức bình thường ban đầu lúc đói ($<1,69$ mmol/l) và tăng lên mức cao ($\geq 2,26$ mmol/l). Sự thay đổi triglycerid lúc đói từ mức giới hạn lúc ban đầu ($\geq 1,69$ mmol/l- $<2,26$ mmol/l) đến cao ($\geq 2,26$ mmol/l) là rất thường gặp.

⁶ Trong các thử nghiệm lâm sàng, tỷ lệ mắc bệnh Parkinson và rối loạn trương lực cơ ở bệnh nhân được điều trị bằng olanzapin cao hơn về mặt số lượng, nhưng không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với giả dược. Những bệnh nhân được điều trị bằng olanzapin có tỷ lệ mắc bệnh Parkinson, chứng loạn thần kinh và rối loạn trương lực thấp hơn so với những người dùng liều hiệu chỉnh của haloperidol. Do không có thông tin chi tiết về tiền sử mắc các chứng rối loạn vận động ngoại tháp cấp tính và muộn, hiện tại không thể kết luận rằng olanzapin ít gây ra rối loạn vận động muộn và/hoặc các hội chứng ngoại tháp muộn khác.

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

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

⁹ Tác dụng không mong muốn được xác định từ các thử nghiệm lâm sàng trong Cơ sở dữ liệu tích hợp olanzapin (Olanzapin Integrated Database).

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

¹¹ Tác dụng không mong muốn được xác định từ báo cáo hậu tiếp thị tự phát với tần suất được xác định bằng cách sử dụng Cơ sở dữ liệu tích hợp olanzapin.

¹² Tác dụng không mong muốn được xác định từ báo cáo hậu tiếp thị tự phát với tần suất ước tính ở giới hạn trên của khoảng tin cậy 95% bằng cách sử dụng Cơ sở dữ liệu tích hợp olanzapin.

Dùng thuốc thời gian dài (ít nhất 48 tuần)

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

Thông tin bổ sung về các dân số đặc biệt

Trong các thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân cao tuổi bị sa sút trí tuệ, điều trị bằng olanzapin có liên quan đến tỷ lệ tử vong và phản ứng có hại trên mạch máu não cao hơn so với giả dược. Các phản ứng có hại rất phổ biến liên quan đến việc sử dụng olanzapin ở nhóm bệnh nhân này là đáng đi bất thường và té ngã. Viêm phổi, tăng thân nhiệt, hôn mê, ban đỏ, ảo giác thị giác và tiểu không kiểm soát được quan sát thấy thường gặp.

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

Trong một thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân hưng cảm lưỡng cực, phối hợp valproat với olanzapin làm giảm tỷ lệ bạch cầu là 4,1%; một yếu tố tiềm năng có thể là do nồng độ valproat huyết tương cao. Olanzapin được sử dụng cùng với lithium hoặc valproat làm tăng mức độ run, khô miệng, tăng cảm giác thèm ăn và tăng cân ($\geq 10\%$). Rối loạn ngôn ngữ cũng được báo cáo phổ biến. Khi điều trị kết hợp olanzapin với lithi hoặc divalproex, có 17,4% bệnh nhân tăng $\geq 7\%$ so với khối lượng cơ thể ban đầu trong thời gian điều trị cấp tính (lên đến 6 tuần). Điều trị olanzapin dài hạn (lên đến 12 tháng) để ngăn ngừa tái phát ở bệnh nhân rối loạn lưỡng cực có liên quan đến việc tăng $\geq 7\%$ khối lượng cơ thể ban đầu ở 39,9% bệnh nhân.

Trẻ em

Chống chỉ định olanzapin cho trẻ em và trẻ vị thành niên dưới 18 tuổi. Trong mỗi nhóm tần suất, phản ứng được trình bày theo thứ tự giảm dần mức độ nghiêm trọng. Mặc dù không có nghiên cứu lâm sàng nào được thiết kế để so sánh thanh thiếu niên với người lớn đã được thực hiện, dữ liệu từ các thử nghiệm dành cho thanh thiếu niên được so sánh với dữ liệu của các thử nghiệm dành cho người lớn.

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

so với sử dụng ngắn hạn. Các thuật ngữ tần suất được định nghĩa như sau: Rất thường gặp ($\geq 10\%$), thường gặp ($\geq 1\%$ và $< 10\%$).

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

Rất thường gặp: tăng cân¹³, tăng nồng độ triglycerid¹⁴, tăng cảm giác thèm ăn.

Thường gặp: tăng nồng độ cholesterol¹⁵.

Rối loạn hệ thần kinh

Rất thường gặp: an thần (bao gồm ngủ lịm, thờ ơ, buồn ngủ)

Rối loạn hệ tiêu hóa

Thường gặp: khô miệng

Rối loạn hệ gan mật

Rất thường gặp: enzym gan ALT/AST tăng cao

Cận lâm sàng

Rất thường gặp: giảm bilirubin toàn phần, GGT tăng, nồng độ prolactin huyết tương tăng¹⁶

¹³ Sau khi điều trị ngắn hạn (thời gian trung bình 22 ngày), tăng $\geq 7\%$ so với khối lượng cơ thể ban đầu (kg) là rất thường gặp (40,6%), $\geq 15\%$ so với khối lượng cơ thể ban đầu là thường gặp (7,1%) và $\geq 25\%$ là thường gặp (2,5%). Nếu sử dụng trong thời gian dài (ít nhất 24 tuần), có 89,4% đối tượng tăng $\geq 7\%$, 55,3% tăng $\geq 15\%$ và 29,1% tăng $\geq 25\%$ so với khối lượng cơ thể ban đầu của họ.

¹⁴ Quan sát giá trị ở mức bình thường ban đầu lúc đói ($< 1,016$ mmol/l) tăng lên mức cao ($\geq 1,467$ mmol/l) và thay đổi giá trị triglycerid lúc đói từ mức giới hạn lúc ban đầu ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) lên mức cao ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Thay đổi tổng nồng độ cholesterol mức bình thường ban đầu lúc đói ($< 4,39$ mmol/l) tăng lên mức cao ($\geq 5,17$ mmol/l) là thường gặp. Thay đổi tổng nồng độ cholesterol mức bình thường ban đầu lúc đói ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) tăng lên mức cao ($\geq 5,17$ mmol/l) là rất thường gặp.

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

11. Quá liều và cách xử trí

Triệu chứng

- Triệu chứng rất thường gặp khi quá liều ($> 10\%$) bao gồm mạch nhanh, lo âu/hung hăng, rối loạn vận ngôn, các triệu chứng ngoại tháp khác nhau, giảm mức độ ý thức từ an thần đến hôn mê.
- Các di chứng nặng khác của quá liều bao gồm mê sảng, co giật, hôn mê, có thể có hội chứng thần kinh ác tính do thuốc an thần, ức chế hô hấp, tăng huyết áp hoặc hạ huyết áp, loạn nhịp tim ($< 2\%$ các trường hợp quá liều) và ngưng tim phổi. Kết cục tử vong đã được báo cáo cho quá liều cấp tính thấp nhất là 450mg nhưng trường hợp sống sót cũng đã được báo cáo sau khi dùng quá liều cấp tính khoảng 2g olanzapin đường uống.

Xử trí

- Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho olanzapin. Không khuyến cáo gây nôn. Có thể xem xét trình tự xử lý quá liều chuẩn (như rửa dạ dày, dùng than hoạt tính). Sử dụng đồng thời than hoạt tính làm giảm sinh khả dụng đường uống của olanzapin từ 50% đến 60%.
- Điều trị triệu chứng và theo dõi chức năng sống còn của các cơ quan dựa trên tình trạng lâm sàng, bao gồm điều trị hạ huyết áp và trụy tim mạch kèm hỗ trợ chức năng hô hấp.
- Không nên sử dụng epinephrin, dopamin, hoặc các thuốc cường giao cảm đồng vận beta khác do việc kích thích beta có thể làm hạ huyết áp nặng hơn.
- Cần theo dõi tim mạch để phát hiện các rối loạn nhịp tim có thể xảy ra. Nên tiếp tục theo

đổi và giám sát chặt chẽ cho đến khi bệnh nhân hồi phục.

12. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Nhóm thuốc chống loạn thần.

Mã ATC: N05A H03.

Olanzapin là thuốc chống loạn thần, chống hưng cảm và ổn định tâm trạng thể hiện một hoạt tính dược lý học rộng trên một số hệ thụ thể. Olanzapin có ái lực với các thụ thể serotonin 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆; dopamin D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; thụ thể muscarinic cholinergic m₁-m₅; α ₁ adrenergic; và thụ thể histamin H₁. Olanzapin 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 không mong muốn trên chức năng vận động. Không giống như một số thuốc chống loạn thần khác, olanzapin gây tăng đáp ứng trong thử nghiệm "làm giảm chứng lo âu".

Trẻ em

Dữ liệu về hiệu quả có kiểm soát ở thanh thiếu niên (từ 13 đến 17 tuổi) được giới hạn trong các nghiên cứu ngắn hạn trên bệnh tâm thần phân liệt (6 tuần) và hưng cảm liên quan đến rối loạn lưỡng cực I (3 tuần) thực hiện với số lượng dưới 200 thanh thiếu niên. Olanzapin được sử dụng như linh hoạt từ 2,5 và có thể lên đến 20 mg/ngày. Trong thời gian điều trị bằng olanzapin, thanh thiếu niên tăng cân nhiều hơn đáng kể so với người lớn. Mức độ thay đổi nồng độ cholesterol toàn phần, LDL cholesterol, triglycerid lúc đói và prolactin ở thanh thiếu niên nhiều hơn so với người lớn. Không có dữ liệu có kiểm soát về sự duy trì tác động hoặc tính an toàn dài hạn.

13. Đặc tính dược động học

Hấp thu

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

Phân bố

Khoảng 93% olanzapin gắn kết với protein huyết tương khi nồng độ thuốc trong khoảng 7 đến 1000 ng/ml. Olanzapin gắn kết chủ yếu với albumin và alpha 1-acid-glycoprotein.

Chuyển hóa

Olanzapin được chuyển hóa tại gan qua quá trình liên hợp và oxy hóa. Chất chuyển hóa chính là 10-N-glucuronid và không qua được hàng rào máu não. Các cytochrom P450-CYP1A2 và P450-CYP2D6 tham gia vào việc tạo ra các chất chuyển hóa N-desmethyl và 2-hydroxymethyl. Tác dụng dược lý chủ yếu là do olanzapin.

Thải trừ

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

Ở người cao tuổi khỏe mạnh (65 tuổi trở lên) so với đối tượng không phải người 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 dược động học quan sát được ở người cao tuổi nằm trong phạm vi so với đối tượng không phải người cao tuổi. Đối với 44 bệnh nhân tâm thần phân liệt > 65 tuổi, dùng liều từ 5 đến 20 mg/ngày không có sự liên quan đến bất kỳ hồ sơ phân biệt nào về các tác dụng không mong muốn.

Ở đối tượng nữ giới so với nam giới, 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, olanzapin (5-20 mg) cho thấy mức độ an toàn tương đương ở bệnh nhân nữ (n = 467) như ở bệnh nhân nam (n = 869).

Suy thận

Ở bệnh nhân suy thận (độ thanh thải creatinin <10 ml/phút) so với người khỏe mạnh, không có sự khác biệt có ý nghĩa 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 cho thấy khoảng 57% olanzapin được đánh dấu phóng xạ xuất hiện trong nước tiểu, chủ yếu là chất chuyển hóa.

Người hút thuốc

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

Ở đối tượng không hút thuốc so với đối tượng 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 olanzapin 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, mức độ ảnh hưởng của tuổi tác, giới tính hoặc hút thuốc đối với độ thanh thải và thời gian bán hủy của olanzapin là nhỏ so với sự khác biệt tổng thể giữa các cá nhân.

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

Trẻ em

Các đặc tính dược động học của olanzapin ở thanh thiếu niên (13-17 tuổi) tương tự như ở người lớn. Nồng độ olanzapin trung bình ở thanh thiếu niên cao hơn khoảng 27%. 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 lượng thanh thiếu niên hút thuốc lá ít hơn so với người lớn. Các yếu tố đó có thể góp phần làm cho nồng độ olanzapin trung bình ở thanh thiếu niên cao hơn so với người lớn.

14. Quy cách đóng gói: Hộp 1 vỉ x 10 viên, Hộp 10 vỉ x 10 viên

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

Điều kiện bảo quản: Bảo quản dưới 30°C.

Hạn dùng: 18 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn chất lượng: USP

16. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc

CADILA PHARMACEUTICALS LIMITED

1389, Trasad road, Dholka - 382225, District: Ahmedabad, Gujarat, Ấn Độ