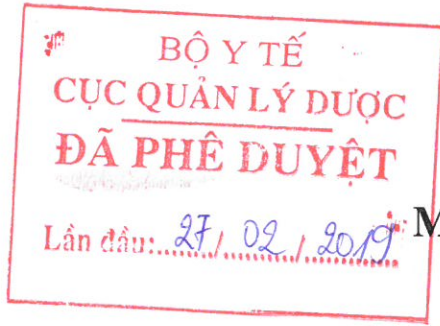
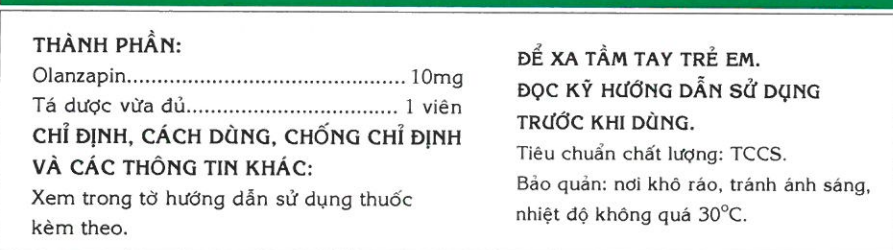
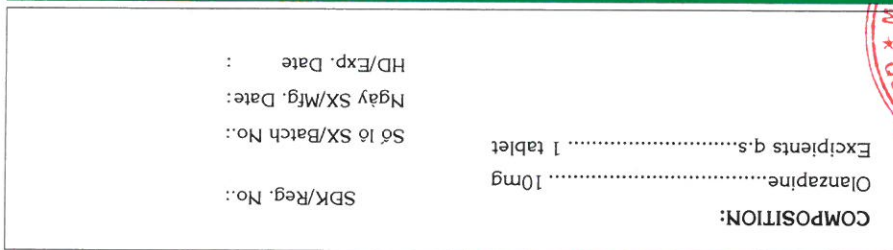




MẪU NHÃN DỰ KIẾN

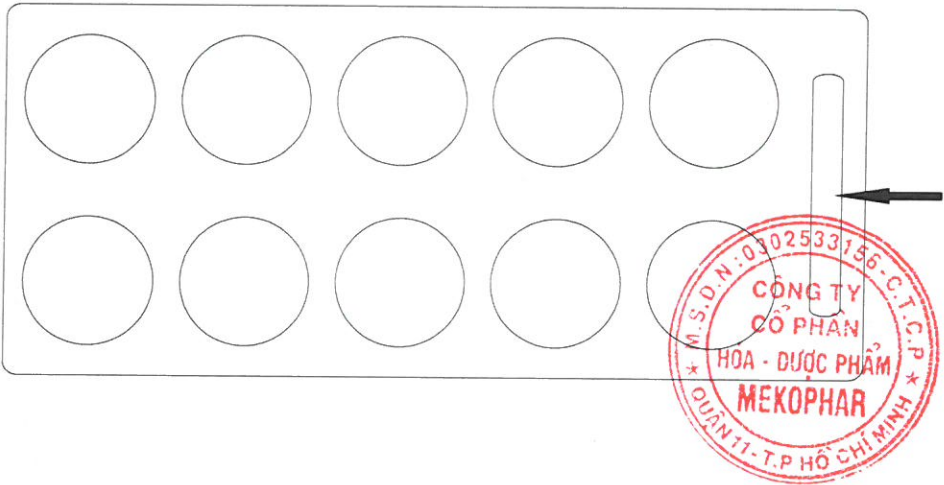
(SEBS L1)

I. NHÃN HỘP:



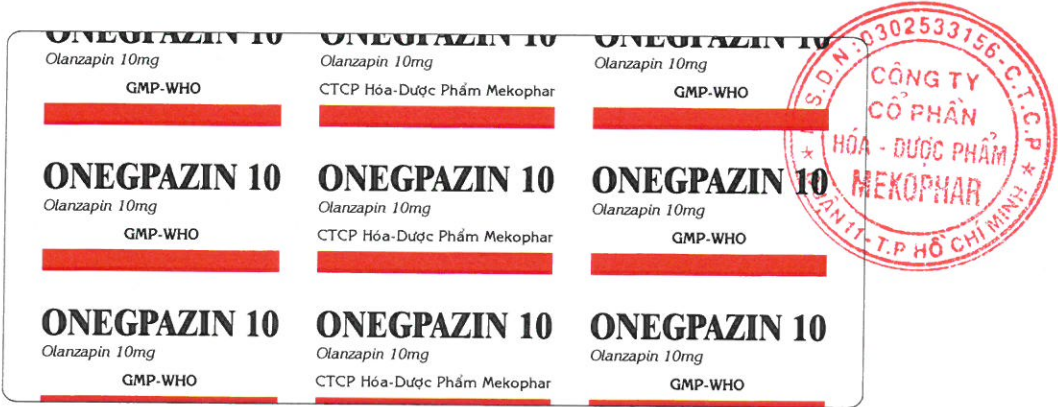
II. NHÃN VỈ:

A. Mặt trước



Vị trí đặt số lô SX và hạn dùng

B. Mặt sau



HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC (SCBS L2)

R_x

ONEGPAZIN 10

Viên nén bao phim

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Thành phần, hàm lượng của thuốc: Cho 1 viên nén bao phim

Thành phần hoạt chất :

– Olanzapin..... 10 mg

Thành phần tá dược: lactose, crospovidon, natri croscarmellose, magnesi stearat, colloidal silicon dioxyd, microcrystallin cellulose 112, hydroxypropylmethylcellulose, copovidon, talc, titan dioxyd, macrogol 6000, polysorbat 80, màu quinolin dye.

Dạng bào chế của thuốc:

Viên nén bao phim.

Mô tả sản phẩm:

Viên nén bao phim màu vàng, một mặt trơn, một mặt có vạch ngang.

Chỉ định:

Tâm thần phân liệt:

- Olanzapin đường uống được chỉ định để điều trị bệnh tâm thần phân liệt. Hiệu quả được chứng minh trong ba thử nghiệm lâm sàng ở người trưởng thành bị tâm thần phân liệt: hai thử nghiệm 6 tuần và một thử nghiệm duy trì. Ở những bệnh nhân tâm thần phân liệt thanh thiếu niên (13 đến 17 tuổi), hiệu quả được chứng minh trong một thử nghiệm kéo dài 6 tuần.
- Khi quyết định giữa các phương pháp điều trị thay thế có sẵn cho thanh thiếu niên, bác sĩ lâm sàng nên xem xét tiềm năng gia tăng (ở thanh thiếu niên so với người lớn) đối với việc tăng cân và rối loạn lipid máu. Bác sĩ lâm sàng nên xem xét các nguy cơ tiềm ẩn lâu dài khi kê toa cho thanh thiếu niên, và trong nhiều trường hợp, điều này có thể cân nhắc dẫn đến việc kê toa các loại thuốc khác ở thanh thiếu niên.

Rối loạn lưỡng cực I (hưng cảm và trạng thái hỗn hợp hưng-trầm cảm):

Điều trị đơn:

- Olanzapin đường uống được chỉ định để điều trị cấp tính chứng hưng cảm hoặc trạng thái hỗn hợp hưng-trầm cảm liên quan đến chứng rối loạn lưỡng cực I và điều trị duy trì rối loạn lưỡng cực I. Hiệu quả được xác định trong ba nghiên cứu lâm sàng ở những bệnh nhân người lớn mắc chứng hưng cảm hoặc trạng thái hỗn hợp hưng-trầm cảm của rối loạn lưỡng cực I: hai thử nghiệm kéo dài từ 3 đến 4 tuần và một thử nghiệm đơn điều trị duy trì. Ở những bệnh nhân thanh thiếu niên bị chứng hưng cảm hoặc trạng thái hỗn hợp hưng-trầm cảm có liên quan đến rối loạn lưỡng cực I (từ 13 đến 17 tuổi), hiệu quả được xác định trong một thử nghiệm kéo dài 3 tuần.
- Khi quyết định giữa các phương pháp điều trị thay thế sẵn có cho thanh thiếu niên, bác sĩ lâm sàng nên xem xét tiềm năng gia tăng (ở thanh thiếu niên so với người lớn) đối với việc tăng cân và rối loạn lipid máu. Bác sĩ lâm sàng nên xem xét các nguy cơ tiềm ẩn lâu dài khi kê toa cho thanh thiếu niên, và trong nhiều trường hợp, điều này có thể cân nhắc dẫn đến việc kê toa các loại thuốc khác ở thanh thiếu niên.

Liệu pháp bổ trợ cho lithi hoặc valproat:

- Olanzapin đường uống được chỉ định để điều trị các chứng hưng cảm hoặc trạng thái hỗn hợp hưng-trầm cảm có liên quan đến rối loạn lưỡng cực I như là một thuốc bổ trợ cho lithi hoặc valproat. Hiệu quả được xác định trong hai cuộc thử nghiệm lâm sàng kéo dài 6 tuần ở người lớn. Hiệu quả của liệu pháp bổ trợ cho việc sử dụng lâu dài đã không được đánh giá một cách có hệ thống trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát.

Điều kiện đặc biệt trong điều trị cho trẻ em tâm thần phân liệt và rối loạn lưỡng cực I:

- Bệnh tâm thần phân liệt và rối loạn lưỡng cực I liệt ở trẻ em là những rối loạn tâm thần nghiêm trọng; tuy nhiên, chẩn đoán có thể là thách thức. Đối với bệnh tâm thần phân liệt ở trẻ em, các biểu hiện triệu chứng có thể thay đổi, và đối với rối loạn lưỡng cực I, bệnh nhi có thể có các dạng biến đổi các triệu chứng hưng cảm hoặc trạng thái hỗn hợp hưng-trầm cảm theo tuần hoàn. Khuyến nghị rằng liệu pháp điều trị cho bệnh tâm thần phân liệt ở trẻ em và chứng rối loạn lưỡng cực I được bắt đầu chỉ sau khi đã tiến hành đánh giá chẩn đoán kỹ lưỡng và xem xét cẩn thận các nguy cơ liên quan đến điều trị bằng thuốc. Điều trị bằng thuốc cho cả tâm thần phân liệt và rối loạn lưỡng cực I ở bệnh nhi nên là một phần của một chương trình điều trị tổng thể bao gồm các can thiệp tâm lý, giáo dục và xã hội.

Phối hợp olanzapin và fluoxetin: Trạng thái trầm cảm liên quan tới rối loạn lưỡng cực I:

- Uống olanzapin và fluoxetin kết hợp được chỉ định để điều trị chứng trầm cảm liên quan đến rối loạn lưỡng cực I, dựa trên các nghiên cứu lâm sàng.
- Liệu pháp olanzapin đơn không được chỉ định để điều trị chứng trầm cảm liên quan đến rối loạn lưỡng cực I.

Liều dùng, cách dùng:

Cách dùng:

- Olanzapin có thể được uống trong hoặc xa các bữa ăn do hấp thu không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Bệnh nhân có biểu hiện buồn ngủ kéo dài có thể sử dụng thuốc vào buổi tối trước khi đi ngủ.
- Khi muốn ngừng sử dụng olanzapin liều cần được giảm dần (tránh ngừng thuốc đột ngột).

Liều dùng:

Tâm thần phân liệt:

- Người lớn:
 - + Lựa chọn liều: Olanzapin nên được uống theo lịch trình 1 lần/ngày mà không quan tâm đến bữa ăn, thường bắt đầu từ 5 đến 10 mg ban đầu, với liều mục tiêu là 10 mg/ngày trong vài ngày. Nếu được chỉ định, nên thường xuyên điều chỉnh liều 4 lần trong khoảng thời gian không ít hơn 1 tuần, vì trạng thái ổn định của olanzapin sẽ không đạt được trong khoảng 1 tuần ở bệnh nhân điển hình. Khi điều chỉnh liều lượng là cần thiết, khuyến cáo sử dụng liều tăng/giảm 5 mg. Hiệu quả trong điều trị bệnh tâm thần phân liệt đã được chứng minh trong khoảng liều từ 10 đến 15 mg/ngày trong các thử nghiệm lâm sàng. Tuy nhiên, liều trên 10 mg/ngày không được chứng minh là hiệu quả hơn liều 10 mg/ngày. Chỉ nên dùng liều cao hơn liều mục tiêu là 10 mg/ngày (nghĩa là, đến liều 15 mg/ngày hoặc hơn) sau khi đánh giá lâm sàng. Olanzapin không được chỉ định sử dụng ở liều trên 20 mg/ngày.
 - + Liều dùng ở những bệnh nhân đặc biệt: liều khởi đầu được khuyến cáo là 5 mg ở những bệnh nhân suy nhược cơ thể, có khuynh hướng giảm huyết áp, những người có các nhân tố kết hợp có thể dẫn đến sự chuyển hóa olanzapin chậm hơn (ví dụ bệnh nhân nữ không hút thuốc ≥ 65 tuổi), hoặc những người có thể nhạy cảm hơn theo được lực học với olanzapin. Khi được chỉ định, tăng liều nên được thực hiện thận trọng ở những bệnh nhân này.
 - + Điều trị duy trì: hiệu quả của olanzapin đường uống, 10 mg/ngày đến 20 mg/ngày, trong việc duy trì đáp ứng điều trị ở những bệnh nhân tâm thần phân liệt, những người ổn định đối với olanzapin trong khoảng 8 tuần và sau đó theo dõi tái phát, đã được chứng minh trong một thử nghiệm điều trị giả dược. Bác sĩ đã chọn sử dụng olanzapin trong thời gian dài nên định kỳ đánh giá lại tính hữu ích lâu dài của thuốc đối với từng bệnh nhân.

- Thanh thiếu niên:

- + Lựa chọn liều: olanzapin nên được uống theo lịch trình 1 lần/ngày mà không cần quan tâm đến bữa ăn, liều khởi đầu khuyến cáo là 2,5 hoặc 5 mg, với liều mục tiêu là 10 mg/ngày. Hiệu quả ở thanh thiếu niên bị tâm thần phân liệt đã được chứng minh dựa trên khoảng liều linh hoạt từ 2,5 đến 20 mg/ngày trong các thử nghiệm lâm sàng, với liều phương thức trung bình 12,5 mg/ngày (liều trung bình 11,1 mg/ngày). Khi điều

chỉnh liều là cần thiết, khuyến cáo sử dụng liều tăng/giảm 2,5 hoặc 5 mg.

Sự an toàn và hiệu quả của liều trên 20 mg/ngày chưa được đánh giá trong các thử nghiệm lâm sàng.

- + Điều trị duy trì: Hiệu quả của olanzapin đối với điều trị duy trì tâm thần phân liệt ở thanh thiếu niên chưa được đánh giá một cách hệ thống; tuy nhiên, hiệu quả duy trì có thể được ngoại suy từ dữ liệu của người trưởng thành cùng với việc so sánh các thông số dược động học olanzapin ở bệnh nhân trưởng thành và thanh thiếu niên. Vì vậy, thường khuyến khích rằng sự đáp ứng ở bệnh nhân được tiếp tục vượt xa đáp ứng cấp tính, nhưng ở liều thấp nhất cần thiết để duy trì sự thuyên giảm của bệnh. Bệnh nhân cần được đánh giá định kỳ để xác định nhu cầu của việc điều trị duy trì.

Rối loạn lưỡng cực I (hung cảm hoặc trạng thái hỗn hợp hưng-trầm cảm):

- Người lớn:

- + Lựa chọn liều dùng cho liệu pháp điều trị đơn: olanzapin nên được uống theo lịch trình 1 lần/ngày mà không quan tâm đến bữa ăn, thường bắt đầu với 10 hoặc 15 mg. Các điều chỉnh liều lượng, nếu được chỉ định, thường xảy ra trong khoảng thời gian không ít hơn 24 giờ, phản ánh các thử nghiệm trong các thử nghiệm đối chứng giả dược. Khi điều chỉnh liều lượng là cần thiết, khuyến cáo sử dụng liều tăng/giảm 5 mg.

Hiệu quả kháng hưng cảm ngắn hạn (3 đến 4 tuần) đã được chứng minh trong khoảng liều từ 5 mg đến 20 mg/ngày trong các thử nghiệm lâm sàng. Sự an toàn của liều trên 20 mg/ngày chưa được đánh giá trong các thử nghiệm lâm sàng.

- + Duy trì liệu pháp điều trị đơn: Lợi ích của việc duy trì các bệnh nhân lưỡng cực I với liệu pháp điều trị đơn với olanzapin đường uống ở liều 5 đến 20 mg/ngày, sau khi đạt được tình trạng đáp ứng thuốc trong thời gian trung bình là 2 tuần, đã được chứng minh trong một thử nghiệm đối chứng. Bác sĩ đã chọn sử dụng olanzapin trong thời gian dài nên định kỳ đánh giá lại tính hữu ích lâu dài của thuốc cho từng bệnh nhân.

- + Lựa chọn liều dùng cho điều trị bổ trợ: Khi được sử dụng như điều trị bổ trợ cho lithium hoặc valproat, nên dùng liều uống olanzapin thông thường bắt đầu với 10 mg × 1 lần/ngày mà không tính đến bữa ăn.

Hiệu quả kháng hưng cảm đã được chứng minh trong khoảng liều từ 5 mg đến 20 mg/ngày trong các thử nghiệm lâm sàng. Sự an toàn của liều trên 20 mg/ngày chưa được đánh giá trong các thử nghiệm lâm sàng.

- Thanh thiếu niên:

- + Lựa chọn liều: Olanzapin nên được uống theo lịch trình 1 lần/ngày mà không cần quan tâm đến các bữa ăn, liều khởi đầu khuyến cáo từ 2,5 đến 5 mg, với liều mục tiêu là 10 mg / ngày. Hiệu quả ở thanh thiếu niên bị rối loạn lưỡng cực I (chứng hưng cảm hoặc tình trạng hỗn hợp) được chứng minh dựa trên liều dùng dao động từ 2,5 đến 20 mg/ngày trong các thử nghiệm lâm sàng, với liều phương thức trung bình là 10,7 mg/ngày (liều trung bình là 8,9 mg/ngày). Khi điều chỉnh liều lượng là cần thiết, khuyến cáo sử dụng liều tăng/giảm 2,5 hoặc 5 mg.

Sự an toàn và hiệu quả của liều trên 20 mg/ngày chưa được đánh giá trong các thử nghiệm lâm sàng.

- + Điều trị duy trì: Hiệu quả của olanzapin trong điều trị duy trì rối loạn lưỡng cực I ở thanh thiếu niên chưa được đánh giá; tuy nhiên, hiệu quả duy trì có thể được ngoại suy từ dữ liệu của người lớn cùng với việc so sánh các thông số dược động học olanzapin ở bệnh nhân người lớn và thanh thiếu niên. Vì vậy, thường khuyến khích rằng sự đáp ứng ở bệnh nhân được tiếp tục vượt xa đáp ứng cấp tính, nhưng ở liều thấp nhất cần thiết để duy trì sự thuyên giảm của bệnh. Bệnh nhân cần được đánh giá định kỳ để xác định nhu cầu của việc điều trị duy trì.

Phối hợp olanzapin và fluoxetine: Trạng thái trầm cảm liên quan đến rối loạn lưỡng cực I:

- Người lớn:

- + Olanzapin nên được dùng phối hợp với fluoxetine 1 lần/ngày vào buổi tối, không tính đến bữa ăn, thường bắt đầu với 5 mg olanzapin đường uống và 20 mg fluoxetine. Việc

điều chỉnh liều, nếu được chỉ định, có thể được thực hiện theo hiệu quả và khả năng dung nạp trong phạm vi liều của olanzapin uống từ 5 đến 12,5 mg và fluoxetin 20 đến 50 mg. Hiệu quả chống trầm cảm đã được chứng minh với olanzapin và fluoxetin kết hợp ở những bệnh nhân người lớn với liều olanzapin từ 6 đến 12 mg và fluoxetin 25 đến 50 mg. Sự an toàn của việc phối hợp liều >18 mg olanzapin với liều 75 mg fluoxetin chưa được đánh giá trong các nghiên cứu lâm sàng.

- Trẻ em và thanh thiếu niên (10 tới 17 tuổi):

- + Olanzapin nên được phối hợp với fluoxetin 1 lần/ngày vào buổi tối, không tính đến bữa ăn, thường bắt đầu với 2,5 mg olanzapin đường uống và 20 mg fluoxetin. Điều chỉnh liều dùng, nếu được chỉ định, có thể được thực hiện theo hiệu quả và khả năng dung nạp. Sự an toàn của việc phối hợp liều >12 mg olanzapin với liều 50 mg fluoxetin chưa được đánh giá trong các nghiên cứu lâm sàng nhi khoa.

Bảng dưới đây thể hiện các liều thích hợp của olanzapin và fluoxetin phối hợp. Điều chỉnh liều lượng, nếu được chỉ định, nên được thực hiện với từng thành phần riêng biệt theo hiệu quả và khả năng dung nạp.

Sử dụng phối hợp	
Olanzapin(mg/day)	Fluoxetin(mg/day)
2,5	20
5	20
10+2,5	20
5	40+10
10+2,5	40+10

Mặc dù không có bằng chứng nào để trả lời câu hỏi về việc một bệnh nhân điều trị với olanzapin và fluoxetin phối hợp trong thời gian bao lâu, điều này thường được chấp nhận là chứng rối loạn lưỡng cực I (bao gồm các giai đoạn trầm cảm liên quan đến rối loạn lưỡng cực I) là bệnh kinh niên cần chữa trị lâu dài. Bác sĩ nên định kỳ kiểm tra lại nhu cầu tiếp tục điều trị bằng thuốc.

Liệu pháp điều trị đơn olanzapin không được chỉ định để điều trị chứng trầm cảm liên quan đến rối loạn lưỡng cực I.

Phối hợp olanzapin và fluoxetin: Liều cho đối tượng đặc biệt:

- + Liều khởi đầu của olanzapin đường uống từ 2,5 đến 5mg với fluoxetin 20mg nên được sử dụng cho những bệnh nhân có khuynh hướng giảm huyết áp, bệnh nhân bị suy gan, hoặc những bệnh nhân có sự kết hợp của các yếu tố có thể làm chậm quá trình chuyển hóa olanzapin hoặc fluoxetin phối hợp (nữ giới, tuổi già, tình trạng không hút thuốc), hoặc những bệnh nhân có thể nhạy cảm về dược lực học với olanzapin. Có thể cần phải điều chỉnh liều đối với những bệnh nhân có sự kết hợp của các yếu tố có thể làm chậm quá trình trao đổi chất. Khi được chỉ định, tăng liều nên được thực hiện thận trọng ở những bệnh nhân này. Olanzapin và fluoxetin phối hợp chưa được nghiên cứu một cách có hệ thống ở bệnh nhân trên 65 tuổi hoặc ở bệnh nhân dưới <10 tuổi.

Xử lý thuốc trước và sau khi sử dụng:

Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc trước và sau khi sử dụng.

Chống chỉ định:

- Quá mẫn với olanzapin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Phụ nữ đang cho con bú.
- Bệnh nhân có nguy cơ glôcôm góc đóng.
- Khi sử dụng phối hợp olanzapin và fluoxetin, hãy tham khảo mục chống chỉ định của hướng dẫn sử dụng cho phối hợp.

- Khi sử dụng olanzapin bổ trợ cho lithi hoặc valproat, để biết thông tin cụ thể về chống chỉ định của lithi hoặc valproat, hãy tham khảo mục chống chỉ định ở hướng dẫn sử dụng của chúng ở các sản phẩm khác.

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Trong suốt quá trình điều trị tâm thần, việc cải thiện tình trạng của bệnh nhân có thể cần vài ngày cho tới vài tuần. Bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ trong suốt quá trình.

- Mất trí liên qua tới rối loạn tâm thần và/hoặc rối loạn hành vi:
Olanzapin không được khuyến dùng cho những bệnh nhân mất trí liên qua tới rối loạn tâm thần và/hoặc rối loạn hành vi bởi vì sự tăng tỷ lệ tử vong và nguy cơ tai biến mạch máu não.

- Bệnh Parkinson:

Sử dụng olanzapin trong điều trị với các thuốc kích thích dopamin liên quan tới rối loạn tâm thần ở những bệnh nhân Parkinson không được khuyến khích.

- Hội chứng ác tính do thuốc an thần (NMS):

NMS là một tình trạng có khả năng đe dọa mạng sống liên quan đến các thuốc chống loạn thần. Những trường hợp hiếm đã được báo cáo là NMS cũng đã được nhìn nhận liên quan với olanzapin. Các biểu hiện lâm sàng của NMS là tăng huyết áp, cứng cơ, trạng thái tinh thần thay đổi, và bằng chứng của chứng mất tự trị (loạn nhịp đập hoặc huyết áp, nhịp tim nhanh, đổ mồ hôi, rối loạn nhịp tim). Các dấu hiệu bổ sung có thể bao gồm creatinin phosphokinase tăng cao, myoglobin niệu (tiêu cơ vân) và suy thận cấp. Nếu bệnh nhân phát triển các dấu hiệu và triệu chứng chỉ định cho NMS, hoặc có xuất hiện sốt cao không rõ nguyên nhân mà không có các biểu hiện lâm sàng bổ sung của NMS, tất cả các thuốc chống loạn thần, kể cả olanzapin phải được ngưng lại.

- Bệnh nhân tăng đường huyết và đái tháo đường:

Tình trạng tăng đường huyết và/hoặc sự phát triển hoặc sự trầm trọng thêm bệnh đái tháo đường, thỉnh thoảng liên quan đến nhiễm keton hoặc hôn mê, đã được báo cáo một cách không thường xuyên, bao gồm một số ca tử vong. Trong một số trường hợp, xảy ra sự gia tăng trọng lượng cơ thể trước đó đã được báo cáo, có thể là một nhân tố dẫn dắt.

Theo dõi lâm sàng phù hợp được khuyến khích là phù hợp với việc sử dụng thuốc chống loạn thần, ví dụ: đo đường huyết lúc ban đầu, 12 tuần sau khi bắt đầu điều trị bằng olanzapin và hàng năm sau đó.

Bệnh nhân được điều trị bằng bất cứ thuốc chống loạn thần nào, bao gồm Onegpazin 10, cần được theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng tăng đường huyết (như khát nước nhiều, đa niệu, chứng ăn nhiều và suy yếu) và bệnh nhân đái tháo đường hoặc bệnh nhân với các yếu tố nguy cơ đái tháo đường nên được theo dõi thường xuyên cho tình trạng xấu đi của việc kiểm soát glucose. Cân nặng cần được theo dõi thường xuyên, ví dụ: ở giai đoạn đầu, 4, 8 và 12 tuần sau khi bắt đầu điều trị bằng olanzapin và hàng quý sau đó.

- Những thay đổi về lipid:

Những thay đổi không mong muốn ở lipid đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân được điều trị bằng olanzapin trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả dược. Sự thay đổi lipid nên được quản lý phù hợp về mặt lâm sàng, đặc biệt ở bệnh nhân rối loạn lipid máu và ở bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ gây rối loạn lipid. Bệnh nhân điều trị bằng bất kỳ loại thuốc chống loạn thần nào, bao gồm Onegpazin 10, nên được theo dõi tình trạng lipid thường xuyên theo hướng dẫn sử dụng thuốc chống loạn thần, ví dụ: ở thời điểm khởi đầu, 12 tuần sau khi bắt đầu điều trị bằng olanzapin và mỗi 5 năm một lần sau đó.

- Hoạt động kháng cholinergic:

Trong khi olanzapin đã chứng minh hoạt tính kháng cholinergic in vitro, kinh nghiệm trong các thử nghiệm lâm sàng cho thấy tỷ lệ thấp các biến cố liên quan. Tuy nhiên, vì kinh nghiệm lâm sàng với olanzapin ở những bệnh nhân mắc bệnh kèm theo còn hạn chế, nên thận trọng khi kê toa cho bệnh nhân bị chứng phì đại tuyến tiền liệt, liệt ruột và các bệnh liên quan.

- Chức năng gan:

Các đợt biến tạm thời, không triệu chứng của aminotransferase, ALT, AST gan đã được nhìn thấy một cách phổ biến, đặc biệt là trong điều trị sớm. Cần thận trọng và theo dõi ở bệnh nhân tăng ALT và/hoặc AST, ở những bệnh nhân có dấu hiệu và triệu chứng suy gan, ở những bệnh nhân có tình trạng tiền sử liên quan đến hạn chế chức năng dự trữ của gan và ở những bệnh nhân đang điều trị với các loại thuốc có thể gây độc gan. Trong trường hợp đã được chẩn đoán viêm gan (bao gồm tổn thương tế bào gan, tắc nghẽn đường mật hoặc tổn thương gan hỗn hợp), nên ngưng dùng olanzapin.

- Giảm bạch cầu trung tính:

Cần thận trọng khi dùng thuốc ở những bệnh nhân có số lượng bạch cầu và/hoặc bạch cầu trung tính thấp vì bất cứ lý do gì, ở những bệnh nhân có tiền sử giảm bạch cầu trung tính, ở bệnh nhân có tiền sử sử dụng thuốc dẫn đến suy giảm/độc tính của tủy xương, ở bệnh nhân suy nhược tủy xương gây bởi những bệnh đi kèm, xạ trị hoặc hóa trị liệu và ở bệnh nhân có tình trạng tăng bạch cầu ái toan hoặc với bệnh tăng sinh tủy. Giảm bạch cầu trung tính đã được báo cáo thường xuyên khi dùng đồng thời olanzapin và valproat.

- Ngưng điều trị:

Các triệu chứng cấp tính như đổ mồ hôi, mất ngủ, run, lo lắng, buồn nôn, hoặc nôn đã được báo cáo là hiếm gặp ($\geq 0,01\%$ và $<0,1\%$) khi ngừng olanzapin đột ngột.

- Khoảng QT:

Trong các thử nghiệm lâm sàng, những sự kéo dài khoảng QT hiệu chỉnh lâm sàng (khoảng QT hiệu chỉnh Fridericia [QTcF] ≥ 500 milliseconds [msec] tại bất kỳ thời điểm nào sau khi bắt đầu ở bệnh nhân với khoảng QT hiệu chỉnh Fridericia ban đầu < 500 msec) thường không phổ biến (0.1% to 1%) ở những bệnh nhân được điều trị bằng olanzapin, với không có khác biệt đáng kể liên quan đến những biến cố tim mạch so sánh với giả dược. Tuy nhiên, cần thận trọng khi dùng olanzapin với thuốc làm tăng khoảng QT hiệu chỉnh, đặc biệt ở người cao tuổi, ở những bệnh nhân có hội chứng khoảng QT kéo dài bẩm sinh, suy tim sung huyết, phì đại tim, hạ kali máu hoặc hạ magesi máu.

- Nghẽn mạch huyết khối:

Sự liên hệ tạm thời của việc điều trị với olanzapin và huyết khối tĩnh mạch được báo cáo là không phổ biến ($\geq 0.1\%$ và $<1\%$). Mối quan hệ nhân quả giữa sự xuất hiện của huyết khối tĩnh mạch và sự điều trị bằng olanzapin chưa được thiết lập. Tuy nhiên, vì bệnh nhân tâm thần phân liệt thường có các yếu tố nguy cơ mắc phải huyết khối tĩnh mạch, tất cả các yếu tố nguy cơ của huyết khối tĩnh mạch (ví dụ như bệnh nhân bất động) cần được xác định và các biện pháp phòng ngừa cần được thực hiện.

- Hoạt động trên hệ thần kinh trung ương:

Với các tác dụng chính trên hệ thần kinh trung ương của olanzapin, nên thận trọng khi dùng phối hợp với các thuốc khác có tác dụng trên hệ thần kinh trung ương và rượu. Như olanzapin thể hiện sự đối kháng dopamin in vitro, olanzapin có thể đối kháng những tác dụng của các chất chủ vận dopamin trực tiếp và gián tiếp.

- Co giật:

Olanzapin nên được sử dụng thận trọng 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 xảy ra không thường xuyên ở bệnh nhân khi điều trị bằng olanzapin. Trong hầu hết các trường hợp này, tiền sử co giật hoặc các yếu tố nguy cơ co giật đã được báo cáo.

- Rối loạn vận động tardive:

Trong những nghiên cứu so sánh thời hạn một năm hoặc ngắn hơn, olanzapin có liên quan với một tỉ lệ thấp hơn có ý nghĩa thống kê của điều trị rối loạn rõ nét. Tuy nhiên; nguy cơ rối loạn vận động tardive tăng lên khi phơi nhiễm lâu dài, và do đó nếu dấu hiệu hoặc triệu chứng rối loạn vận động tardive xuất hiện ở bệnh nhân sử dụng olanzapin, cần giảm liều hoặc ngưng dùng thuốc. Những triệu chứng này có thể tạm thời xấu đi hoặc thậm chí phát sinh sau khi ngừng điều trị.

- Đột tử do tim mạch:

Những báo cáo sau khi lưu hành của olanzapin, biến cố đột tử do tim mạch đã được báo

cáo ở bệnh nhân sử dụng olanzapin. Trong nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu, nguy cơ đột tử do tim mạch ở bệnh nhân được điều trị với olanzapin xấp xỉ gấp đôi nguy cơ ở những bệnh nhân không sử dụng thuốc an thần. Trong nghiên cứu, nguy cơ của olanzapin tương đương với nguy cơ của những thuốc an thần không điển hình trong một phân tích tổng hợp.

- Trẻ em:

Olanzapin không được chỉ định để điều trị ở trẻ em và thanh thiếu niên.

Nghiên cứu ở trẻ từ 13-17 tuổi cho thấy nhiều phản ứng không mong muốn. Bao gồm tăng cân, thay đổi các thông số chuyển hóa và tăng mức prolactin.

- Chế phẩm có chứa lactose, thận trọng khi dùng cho người bệnh mắc các rối loạn di truyền hiếm gặp về dung nạp galactose, chứng thiếu hụt lactase Lapp hoặc rối loạn hấp thu glucose – galactose.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Thời kỳ mang thai:

- Không có nghiên cứu đầy đủ và kiểm soát tốt ở phụ nữ có thai. Bệnh nhân nên được khuyến khích thông báo cho bác sĩ của họ nếu họ có thai hoặc có ý định mang thai trong thời gian điều trị với olanzapin. Tuy nhiên, vì kinh nghiệm ở người rất hạn chế, olanzapin nên được sử dụng trong thai kỳ chỉ khi lợi ích tiềm ẩn làm giảm bớt nguy cơ tiềm ẩn cho thai nhi.
- Trẻ sơ sinh tiếp xúc với thuốc chống loạn thần (bao gồm olanzapin) trong ba tháng cuối của thai kỳ có nguy cơ xuất hiện phản ứng bất lợi bao gồm các triệu chứng ngoại tháp và/hoặc ngưng thuốc, có thể khác nhau về mức độ nghiêm trọng và thời gian kéo dài sau khi được sinh xong. Đã có báo cáo về kích động, tăng trương lực, giảm trương lực, run, buồn ngủ, suy nhược hô hấp, hoặc rối loạn ăn uống. Do đó, trẻ sơ sinh nên được theo dõi cẩn thận.

Thời kỳ cho con bú:

- Trong một nghiên cứu về cho con bú, ở phụ nữ khỏe mạnh, olanzapin đã được tiết vào trong sữa mẹ.
- Tỷ lệ tiếp xúc trung bình ở trẻ sơ sinh (mg/kg) ở trạng thái ổn định được ước tính là 1,8% của liều olanzapin người mẹ dùng (mg/kg). Bệnh nhân nên được khuyến khích không cho con bú nếu người mẹ đang dùng olanzapin.

Sự thụ thai:

Ảnh hưởng đến khả năng sinh sản không rõ.

Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Không có nghiên cứu về tác động lên khả năng lái xe và vận hành máy móc của thuốc. Tuy nhiên, do olanzapin có thể gây ra buồn ngủ và chóng mặt, cần thận trọng sử dụng với người thực hiện các công việc nguy hiểm và cần sự tập trung.

Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Tương tác của thuốc:

- Những tương tác tiềm năng ảnh hưởng đến olanzapin:

Vì olanzapin được chuyển hóa bởi CYP1A2, những chất có thể đặc biệt cảm ứng hoặc ức chế enzym này có thể ảnh hưởng tới dược động học của olanzapin.

- Cảm ứng CYP1A2:

Chuyển hóa của olanzapin có thể được cảm ứng bởi việc hút thuốc và carbamazepin, có thể dẫn tới giảm nồng độ olanzapin. Chỉ có sự tăng nhẹ đến trung bình của sự loại thải olanzapin đã được quan sát thấy. Hệ quả lâm sàng có thể bị giới hạn, nhưng kiểm soát lâm sàng được khuyến cáo và sự tăng liều của olanzapin có thể cân nhắc khi cần thiết.

- Ức chế CYP1A2:

Fluvoxamin, chất ức chế CYP1A2 đặc biệt, đã cho thấy sự ức chế đáng kể của việc chuyển hóa olanzapin. Sự tăng trung bình C_{max} của olanzapin theo sau fluvoxamin là 54% ở phụ nữ không hút thuốc và 77% ở nam giới hút thuốc. Sự tăng trung bình AUC của olanzapin là 52% và 108%, theo thứ tự. Nên cân nhắc sử dụng liều bắt đầu thấp hơn của olanzapin ở những bệnh nhân sử dụng fluvoxamin hoặc bất kỳ thuốc ức chế CYP1A2 khác, như

ciprofloxacin. Sự giảm liều của olanzapin nên được cân nhắc nếu việc điều trị với chất ức chế của CYP1A2 được bắt đầu.

- Giảm sinh khả dụng:

Than hoạt tính giảm sinh khả dụng của olanzapin đường uống bởi 50 tới 60% và nên được uống ít nhất 2 giờ trước hoặc sau olanzapin.

Fluoxetine (một thuốc ức chế CYP2D6), những liều đơn của thuốc kháng acid (nhôm, magnesi) hoặc cimetidin không tìm thấy ảnh hưởng đáng kể tới dược động học của olanzapin.

- Olanzapin ảnh hưởng tới những thuốc khác:

Olanzapin không ức chế isoenzym chính của CYP450 in vitro (như 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Do đó, không có tương tác đặc biệt nào được mong đợi, như đã được xác minh thông qua các nghiên cứu in vivo, không có sự ức chế sự chuyển hóa của các hoạt chất sau đây: thuốc chống trầm cảm ba vòng (CYP2D6), warfarin (CYP2C9), theophyllin (CYP1A2) hoặc diazepam CYP3A4 và 2C19).

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

Việc theo dõi điều trị của nồng độ valproat huyết tương không cho thấy cần phải điều chỉnh liều valproat sau khi dùng olanzapin đồng thời.

- Ảnh hưởng lên hệ thần kinh trung ương:

Cần thận trọng ở những bệnh nhân uống rượu hoặc sử dụng các thuốc có thể gây trầm cảm hệ thần kinh trung ương.

Việc sử dụng olanzapin cùng với các thuốc chống Parkinson ở bệnh nhân bị bệnh Parkinson và bệnh sa sút trí tuệ không được khuyến cáo.

- Khoảng QT:

Cần thận trọng khi sử dụng olanzapin đồng thời với các sản phẩm thuốc kéo dài khoảng QT.

Tương kỵ của thuốc:

Không áp dụng.

Tác dụng không mong muốn (ADR):

Người lớn:

- Thường xuyên nhất ($\geq 1\%$ bệnh nhân) được báo cáo những tác dụng không mong muốn liên quan đến việc sử dụng olanzapin trong thử nghiệm lâm sàng là buồn ngủ, tăng cân, tăng bạch cầu ái toan, tăng mức prolactin, cholesterol, glucose và triglycerid, tăng glucose niệu, tăng sự ngon miệng, chóng mặt, ngời không yên, parkinson, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, rối loạn vận động, hạ huyết áp tư thế đứng, ảnh hưởng kháng cholinergic, sự tăng thoáng qua không triệu chứng của aminotransferase ở gan, phát ban, suy nhược, mệt mỏi, sốt, đau khớp, tăng alkaline phosphatase, cao glutamyltransferase gamma, cao uric acid, cao creatin phosphokinase và phù.

Rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$):

- + Chuyển hóa và dinh dưỡng: Tăng cân¹.
- + Thần kinh: Ngủ gập gù.
- + Mạch: Hạ huyết áp tư thế đứng¹⁰.
- + Đang nghiên cứu: Nồng độ prolactin huyết tương tăng cao⁸.

Thường gặp ($1/10 > ADR \geq 1/100$):

- + Máu và hệ bạch huyết: Tăng bạch cầu ái toan, giảm bạch cầu¹⁰, giảm bạch cầu trung tính¹⁰.
- + Chuyển hóa và dinh dưỡng: Tăng mức cholesterol^{2,3}, tăng mức glucose⁴, tăng mức triglycerid^{2,5}, glucose niệu, tăng sự ngon miệng.
- + Thần kinh: Chóng mặt, ngời không yên⁶, bệnh parkinson⁶, rối loạn vận động⁶.
- + Hệ tiêu hóa: Tác dụng kháng cholinergic nhẹ, thoáng qua bao gồm táo bón và khô miệng.
- + Hệ gan mật: Các đột biến tạm thời, không triệu chứng của aminotransferase ở gan (ALT, AST), đặc biệt trong điều trị sớm.

- + Da và mô dưới da: Phát ban.
- + Hệ cơ xương và mô liên kết: Sự đau khớp⁹.
- + Hệ sinh dục và tuyến vú: Rối loạn chức năng cương dương ở nam giới, giảm ham muốn tình dục ở nam và nữ.
- + Rối loạn chung: Suy nhược, mệt mỏi, phù, sốt¹⁰.
- + Đang nghiên cứu: Tăng phosphatase alkaline¹⁰, cao creatin phosphokinase¹¹, cao glutamyltransferase gamma¹⁰, cao uric acid¹⁰.

Ít gặp (1/100 > ADR ≥ 1/1000):

- + Hệ miễn dịch: Quá mẫn¹¹.
- + Chuyển hóa và dinh dưỡng: Sự phát triển hoặc trầm trọng thêm bệnh đái tháo đường đôi khi liên quan đến bệnh nhiễm keton hoặc hôn mê, bao gồm một số ca tử vong¹¹.
- + Thần kinh: Động kinh trong đó phần lớn các trường hợp có tiền sử động kinh hoặc các yếu tố nguy cơ động kinh đã được báo cáo¹¹, loạn trương lực cơ (bao gồm vận nhãn)¹¹, rối loạn vận động tardive¹¹, chứng quên⁹, chứng loạn vận ngôn, hội chứng chân không yên.
- + Tim: Nhịp tim chậm, khoảng QT kéo dài.
- + Mạch: Nghẽn mạch huyết khối (bao gồm thuyên tắc động mạch phổi và huyết khối tĩnh mạch sâu).
- + Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Chảy máu cam⁹.
- + Hệ tiêu hóa: Trướng bụng⁹.
- + Da và mô dưới da: Phản ứng nhạy cảm với ánh sáng, rụng tóc.
- + Thận và bài tiết: Sự tiêu không tự chủ, bí tiểu, mất nước tiểu¹¹.
- + Hệ sinh dục và tuyến vú: Vô kinh, tuyến vú phát triển, tiết sữa quá nhiều ở nữ giới, nữ hóa tuyến vú/tuyến vú phát triển ở nam giới.
- + Đang nghiên cứu: Tăng toàn bộ bilirubin.

Hiếm gặp (1/1000 > ADR ≥ 1/10000):

- + Máu và hệ bạch huyết: Giảm tiểu cầu¹¹.
- + Chuyển hóa và dinh dưỡng: Giảm thân nhiệt¹².
- + Thần kinh: Hội chứng ác tính do thuốc an thần¹², hội chứng ngưng thuốc^{7,12}.
- + Tim: Nhịp tim nhanh/rung trên tâm thất, chết đột ngột¹¹.
- + Hệ tiêu hóa: Viêm tụy¹¹.
- + Hệ gan mật: Viêm gan (bao gồm bao gồm tổn thương tế bào gan, tắc nghẽn đường mật hoặc tổn thương gan hỗn hợp)¹¹.
- + Hệ cơ xương và mô liên kết: Tiêu cơ vân¹¹.
- + Hệ sinh dục và tuyến vú: Chứng cương dương¹².

Tần suất chưa biết:

- + Da và mô dưới da: Phản ứng thuốc với bệnh bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS).
- + Những điều kiện mang thai, thời kỳ sinh đẻ và thời kỳ mang thai từ tháng thứ 5 tới tháng thứ 8: Hội chứng ngưng thuốc ở trẻ mới sinh.

¹ Sự tăng cân đáng kể đã được quan sát thấy trên tất cả các hạng mục chỉ số BMI cơ sở ban đầu. Sau khi điều trị ngắn hạn (trung bình 47 ngày), tăng cân ≥ 7% trọng lượng cơ thể ban đầu là rất phổ biến (22,2%), ≥ 15% là phổ biến (4,2%) và ≥ 25% không phổ biến (0,8%). Bệnh nhân có nồng độ ≥ 7%, ≥ 15% và ≥ 25% trọng lượng cơ thể ban đầu khi tiếp xúc lâu dài (ít nhất 48 tuần) là rất phổ biến (64,4%, 31,7% và 12,3%).

² Sự tăng trung bình trong giá trị lipid lúc đói (toàn bộ cholesterol, LDL cholesterol, và triglyceride) lớn hơn ở những bệnh nhân không có bằng chứng rối loạn lipid ở mức ban đầu.

³ Quan sát cho mức bình thường ở mức ban đầu (< 5.17 mmol/l) tăng lên cao (≥ 6.2 mmol/l). Sự thay đổi mức cholesterol lúc đói từ đường biên ở mức ban đầu (≥ 5.17 - < 6.2 mmol/l) lên cao (≥ 6.2 mmol/l) là rất phổ biến.

⁴ Quan sát cho mức bình thường ở mức ban đầu (< 5.56 mmol/l) tăng lên cao (≥ 7 mmol/l).

Sự thay đổi mức glucose lúc đói từ đường biên ở mức ban đầu ($\geq 5.56 - < 7$ mmol/l) lên cao (≥ 7 mmol/l) là rất phổ biến.

⁵Quan sát cho mức bình thường lúc đói ở mức ban đầu (<1.69 mmol / l) tăng lên cao (≥ 2.26 mmol / l). Sự thay đổi về triglycerid lúc đói từ đường biên lúc ban đầu (≥ 1.69 mmol / l - <2.26 mmol / l) lên cao (≥ 2.26 mmol / l) là rất phổ biến.

⁶Trong những thử nghiệm lâm sàng, tỷ lệ mắc phải parkinson và loạn trương lực cơ trong những bệnh nhân điều trị với olanzapin cao hơn về số lượng, nhưng không có khác biệt đáng kể trong thống kê so với giả dược. Những bệnh nhân điều trị với olanzapin có tỷ lệ mắc phải parkinson, ngồi không yên và loạn trương lực thấp hơn so với liều được chuẩn của haloperidol. Trong trường hợp không có thông tin chi tiết về tiền sử rối loạn vận động ngoại tháp tardive và cấp tính, hiện tại không thể kết luận rằng olanzapin sản sinh ít hơn rối loạn vận động tardive và/hoặc các hội chứng rối loạn ngoại tháp tardive khác.

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

⁸Trong các thử nghiệm lâm sàng lên tới 12 tuần, nồng độ prolactin huyết tương vượt quá giới hạn trên của khoảng bình thường xấp xỉ trong khoảng 30% bệnh nhân được điều trị bằng olanzapin với giá trị prolactin bình thường ban đầu. Ở phần lớn những bệnh nhân này, sự tăng thường nhẹ, và được duy trì thấp hơn 2 lần giới hạn trên của mức bình thường.

⁹Biến cố không mong muốn được xác định từ những nghiên cứu lâm sàng trong cơ sở dữ liệu tích hợp Olanzapin.

¹⁰Theo đánh giá bằng các giá trị đo được từ các thử nghiệm lâm sàng trong cơ sở dữ liệu tích hợp Olanzapin.

¹¹Biến cố bất lợi được xác định từ báo cáo sau khi lưu hành tự phát với tần suất được xác định sử dụng cơ sở dữ liệu tích hợp Olanzapin.

¹²Biến cố bất lợi được xác định từ báo cáo sau khi lưu hành tự phát với tần suất được đánh giá tại giới hạn trên của khoảng tin cậy 95% sử dụng cơ sở dữ liệu tích hợp Olanzapin.

Điều trị kéo dài (ít nhất 48 tuần):

- Tỷ lệ bệnh nhân có những thay đổi lâm sàng đáng kể về tăng cân, glucose, toàn bộ/LDL/HDL cholesterol hoặc triglycerid tăng theo thời gian. Ở người lớn đã hoàn tất 9-12 tháng điều trị, tốc độ tăng giá trị trung bình đường huyết chậm lại sau khoảng 6 tháng.

Thông tin bổ sung về đối tượng đặc biệt:

- Trong những thử nghiệm lâm sàng ở những bệnh nhân cao tuổi mắc chứng sa sút trí tuệ, điều trị bằng olanzapin có tỷ lệ tử vong và phản ứng bất lợi ở mạch máu não cao hơn so với giả dược. Phản ứng phụ rất phổ biến có liên quan đến việc sử dụng olanzapin trong nhóm bệnh nhân này là bất thường đáng đi và ngã. Viêm phổi, tăng nhiệt độ cơ thể, trạng thái hôn mê, ban đỏ, ảo giác thị giác và tiểu không tự chủ được quan sát phổ biến.
- Trong các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân rối loạn tâm thần do thuốc (chất kích thích dopamin) liên quan đến bệnh Parkinson, tình trạng trầm trọng hơn của bệnh Parkinson và ảo giác được báo cáo rất thường xuyên và thường xuyên hơn so với giả dược.
- Trong một thử nghiệm lâm sàng ở những bệnh nhân rối loạn lưỡng cực, liệu pháp phối hợp valproat với olanzapin có tỷ lệ giảm bạch cầu trung tính là 4,1%; một yếu tố tiềm năng góp phần có thể là mức valproat huyết tương cao. Sử dụng olanzapin cùng với lithi hoặc valproat làm tăng mức độ ($\geq 10\%$) của cơn run, khô miệng, tăng sự ngon miệng, và tăng cân. Rối loạn ngôn ngữ cũng được báo cáo thường xuyên. Trong khi điều trị với olanzapin kết hợp với lithi hoặc divalproex, tăng $\geq 7\%$ so với trọng lượng cơ thể ban đầu xảy ra ở 17,4% bệnh nhân trong thời gian điều trị cấp tính (lên đến 6 tuần). Điều trị với olanzapin dài hạn (lên đến 12 tháng) để phòng ngừa tái phát ở bệnh nhân rối loạn lưỡng cực có liên quan đến sự tăng $\geq 7\%$ so với trọng lượng ban đầu của cơ thể ở 39,9% bệnh nhân.

Trẻ em:

- Olanzapin không được chỉ định để điều trị cho trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi. Mặc dù không có nghiên cứu lâm sàng nào được thiết kế để so sánh thanh thiếu niên với người lớn đã được tiến hành, dữ liệu từ các thử nghiệm ở tuổi vị thành niên được so sánh

với những dữ liệu thử nghiệm ở người lớn.

- Bảng dưới đây tóm tắt các phản ứng phụ được báo cáo với tần suất lớn hơn ở bệnh nhân vị thành niên (13-17 tuổi) so với ở bệnh nhân người lớn hoặc các phản ứng phụ chỉ được xác định trong các thử nghiệm lâm sàng ngắn hạn ở bệnh nhân vị thành niên. Sự tăng cân đáng kể về lâm sàng ($\geq 7\%$) xảy ra thường xuyên hơn ở trẻ vị thành niên so với người lớn có phơi nhiễm tương đương. Mức độ tăng cân và tỷ lệ bệnh nhân vị thành niên có tăng cân đáng kể về mặt lâm sàng lớn hơn khi tiếp xúc kéo dài (ít nhất 24 tuần) so với tiếp xúc ngắn hạn.

Chuyển hóa và dinh dưỡng

Rất thường gặp: Tăng cân¹³, tăng mức triglycerid¹⁴, tăng sự ngon miệng.

Thường gặp: Tăng mức cholesterol¹⁵

Thần kinh

Rất thường gặp: làm dịu (bao gồm: ngủ nhiều, tình trạng ngủ lịm, ngủ gật gù).

Tiêu hóa

Thường gặp: Khô miệng

Gan mật

Rất thường gặp: Tăng aminotransferases ở gan (ALT/AST).

Đang nghiên cứu

Rất thường gặp: Giảm toàn bộ bilirubin, tăng GGT, tăng mức prolactin huyết tương¹⁶.

¹³Sau khi điều trị ngắn hạn (trung bình 22 ngày), tăng cân $\geq 7\%$ trọng lượng cơ thể ban đầu (kg) là rất phổ biến (40,6%), $\geq 15\%$ trọng lượng cơ thể ban đầu là phổ biến (7,1%) và $\geq 25\%$ (2,5%). Với tiếp xúc lâu dài (ít nhất 24 tuần), 89,4% tăng cân $\geq 7\%$, 55,3% tăng cân $\geq 15\%$ và 29,1% tăng cân $\geq 25\%$ trọng lượng cơ sở ban đầu.

¹⁴Sự quan sát cho mức bình thường lúc đói của mức chuẩn (<1.016 mmol / l) tăng lên mức cao (≥ 1.467 mmol / l) và sự thay đổi mức triglycerid lúc đói từ đường biên của mức chuẩn (≥ 1.016 mmol / l - <1.467 mmol / l) lên mức cao (≥ 1.467 mmol / l).

¹⁵Những thay đổi trong tổng mức cholesterol từ mức bình thường ở mức chuẩn (<4.39 mmol / l) đến cao (> 5.17 mmol / l) thường được quan sát thấy phổ biến. Sự thay đổi trong tổng mức cholesterol từ đường biên ở mức chuẩn ($\geq 4,39$ - $<5,17$ mmol / l) đến cao ($\geq 5,17$ mmol / l) là rất phổ biến.

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

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

Hướng dẫn cách xử trí tác dụng không mong muốn:

- Ngừng thuốc trong trường hợp xuất hiện các biểu hiện của hội chứng an thần kinh ác tính. Điều trị hỗ trợ tích cực và theo dõi chặt bệnh nhân. Cần thận trọng khi sử dụng lại olanzapin cho bệnh nhân sau khi xuất hiện hội chứng an thần kinh ác tính: nên lựa chọn các thuốc ít gây hội chứng này hơn và cần tăng liều từ từ cho bệnh nhân.
- Ngừng thuốc hoặc giảm liều olanzapin nếu xuất hiện rối loạn vận động tardive trong quá trình sử dụng thuốc.
- Giảm liều hoặc dùng thuốc 1 lần/ngày lúc đi ngủ nếu xuất hiện buồn ngủ trong quá trình sử dụng olanzapin.
- Sử dụng các biện pháp điều trị dùng thuốc hoặc không dùng thuốc để điều chỉnh rối loạn lipid máu nếu xuất hiện trong quá trình điều trị bằng olanzapin. Có thể cân nhắc sử dụng thay thế bằng các thuốc an thần kinh khác ít gây ảnh hưởng trên chuyển hóa lipid như risperidon, ziprasidon hay aripiprazol.

Quá liều và cách xử trí:

Quá liều:

- Quá liều gây tử vong ở bệnh nhân thường được quan sát với mức liều trên 200 mg. Các

triệu chứng thường xuất hiện trong vòng 1 – 2 giờ, tác dụng đạt tối đa trong vòng 4 – 6 giờ sau khi dùng thuốc: kích động, nhịp tim nhanh, kháng cholinergic, giãn đồng tử, các triệu chứng ngoại tháp, co cứng cơ, tăng tiết nước bọt, suy giảm ý thức từ mức độ an thần cho đến hôn mê đã được ghi nhận. Đôi khi có xuất hiện ngừng tim và hô hấp, loạn nhịp nhanh (nhịp nhanh trên thất), hội chứng an thần kinh ác tính, ức chế hô hấp, động kinh, tăng huyết áp hoặc hạ huyết áp (bao gồm cả hạ huyết áp tư thế đứng).

Cách xử trí:

- Chủ yếu là điều trị triệu chứng, chăm sóc hỗ trợ, duy trì đường truyền tĩnh mạch kèm theo dõi chặt chức năng tim mạch và các dấu hiệu sinh tồn. Rửa dạ dày cùng với uống than hoạt tính kèm theo sorbitol để loại bỏ và ngăn cản hấp thu phần thuốc còn lưu lại trong đường tiêu hóa. Duy trì thông khí hỗ trợ và liệu pháp oxygen. Điều trị hạ huyết áp và suy tuần hoàn bằng các dung dịch truyền tĩnh mạch và các thuốc vận mạch (noradrenalin, phenylephrin) nhưng tránh dùng dopamin và adrenalin. Kiểm soát khoảng QRS trên điện tâm đồ có thể được điều chỉnh bằng truyền dung dịch bicarbonat. Hội chứng ngoại tháp cấp có thể được điều trị bằng các thuốc kháng cholinergic (như diphenhydramin, atropin). Có thể sử dụng physostigmin hoặc benzodiazepin nếu có biểu hiện kích động nặng và lú lẫn ở bệnh nhân ngộ độc kháng cholinergic nặng kèm theo phức hợp QRS ngắn lại trên điện tâm đồ. Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu. Lọc máu và thẩm phân phúc mạc có vai trò rất hạn chế trong điều trị ngộ độc cấp olanzapin.
- Ngộ độc mạn: cho tới nay, olanzapin chưa được đánh giá một cách hệ thống xem thuốc có gây nghiện hay không. Cần thận trọng với nguy cơ này.

Đặc tính dược lực học:

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

Mã ATC: N05AH03

- Olanzapin là thuốc an thần kinh (thuốc chống loạn thần) không điển hình (thế hệ thứ hai) và là dẫn chất của dibenzodiazepin. Thuốc có nhiều đặc tính dược lý khác với các thuốc chống loạn thần điển hình là dẫn chất của phenothiazin hay butyrophenol như ít gây hội chứng ngoại tháp, ít làm tăng tiết prolactin, ít gây loạn vận động muộn khi điều trị kéo dài đồng thời có hiệu quả trên cả các biểu hiện dương tính, âm tính và ức chế của tâm thần phân liệt. Tác dụng chống loạn thần của olanzapin có cơ chế phức tạp và còn chưa được làm sáng tỏ hoàn toàn. Cơ chế này có liên quan đến tính đối kháng của thuốc ở các thụ thể serotonin typ 2 (5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}), typ 3 (5-HT₃), typ 6 (5-HT₆) và dopamin ở hệ thần kinh trung ương. Olanzapin có tác dụng ức chế và làm giảm đáp ứng (điều hòa âm tính) đối với thụ thể 5-HT_{2A}, liên quan đến tác dụng chống hưng cảm của thuốc. Ngoài ra, olanzapin còn làm ổn định tính khí do một phần ức chế thụ thể D₂ của dopamin.
- Olanzapin còn có tác dụng đối kháng với các thụ thể muscarin (M1, M2, M3, M4 và M5). Tác dụng kháng cholinergic của thuốc một mặt giải thích việc giảm nguy cơ xuất hiện hội chứng ngoại tháp, mặt khác lại liên quan đến một số tác dụng không mong muốn khác của olanzapin. Olanzapin cũng có tác dụng đối kháng thụ thể H1 của histamin và thụ thể alpha-1 adrenergic. Tác dụng này liên quan đến khả năng gây ngủ gà, hạ huyết áp tư thế khi sử dụng olanzapin.

Đặc tính dược động học:

- Sau khi uống, olanzapin hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn qua ống tiêu hóa, tuy nhiên do bị chuyển hóa bước đầu ở gan nên sinh khả dụng đường uống chỉ đạt 60%. Thức ăn không ảnh hưởng đến hấp thu thuốc. Nồng độ thuốc trong máu đạt cực đại khoảng 6 giờ (dao động từ 5 giờ đến 8 giờ) sau khi uống thuốc. Nồng độ thuốc trong huyết tương đạt trạng thái ổn định sau 7 – 10 ngày dùng liều nhắc lại. Nồng độ trong huyết tương của olanzapin thay đổi giữa các cá thể, phụ thuộc vào tuổi, giới và việc bệnh nhân có hút thuốc hay không. Nồng độ trong máu của phụ nữ cao hơn khoảng 30 – 40% so với nam giới. Khoảng nồng độ điều trị của olanzapin trong huyết tương còn chưa được xác định rõ. Mỗi tương quan giữa nồng độ thuốc trong máu với hiệu quả điều trị và độc tính của olanzapin chưa được xác lập.

- Olanzapin phân bố nhanh và nhiều vào các mô, trong đó có thần kinh trung ương. Thể tích phân bố của thuốc khoảng 1 000 lít. Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương khoảng 93%, chủ yếu liên kết với albumin và acid alpha-1 glycoprotein. Olanzapin và dẫn chất chuyển hóa liên hợp glucuronid qua nhau thai và được bài tiết vào sữa mẹ. Lượng thuốc ổn định ở trẻ bú mẹ bằng khoảng 1,8% liều lượng thuốc của mẹ. Ngoài ra, nồng độ đỉnh trong sữa mẹ đạt được chậm hơn khoảng 5,2 giờ sau khi đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương người mẹ.
- Olanzapin được chuyển hóa ở gan trước khi thải trừ chủ yếu thông qua CYP1A2, một phần nhỏ thông qua CYP2D6 sau đó được liên hợp với acid glucuronid. Hai chất chuyển hóa chính là 4'-N-demethyl olanzapin và 10-N-glucuronid không còn giữ được hoạt tính của olanzapin.
- Sau khi uống, thời gian bán thải trong huyết tương của olanzapin khoảng 30 giờ (dao động từ 21 giờ đến 54 giờ). Thời gian bán thải tăng lên khoảng 1,5 lần ở người cao tuổi. Độ thanh thải của olanzapin tăng khoảng 40% ở người hút thuốc so với người không hút thuốc và giảm khoảng 30% ở phụ nữ so với nam giới. Khoảng 57% và 30% lượng thuốc được đào thải tương ứng vào nước tiểu và phân, chủ yếu dưới dạng các dẫn chất chuyển hóa, một phần nhỏ (7%) dưới dạng nguyên vẹn. Dược động học của thuốc không thay đổi nhiều ở bệnh nhân suy thận.

Quy cách đóng gói:

Vì 10 viên nén bao phim. Hộp 5 vỉ.

Điều kiện bảo quản:

Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C.

Hạn dùng:

36 tháng kể từ ngày sản xuất. Không sử dụng thuốc hết hạn dùng.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS

Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất:

CÔNG TY CỔ PHẦN HÓA - DƯỢC PHẨM MEKOPHAR

Số 297/5 Lý Thường Kiệt, Phường 15, Quận 11, Tp. Hồ Chí Minh.



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Ngọc Anh

Ngày 09 tháng 11 năm 2018



DS. *Huỳnh Thị Lan*