

Rx Thuốc bán theo đơn

# OLEANZRAPITAB

(Viên nén Olanzapine)

## THÀNH PHẦN:

**Oleanzapitab 5**

*Hoạt chất:*

Olanzapine 5mg

*Tá dược:*

Natri Croscarmellose USP NF, Colloidal Silica khan BP, Mannitol BP, Bột Talc BP, Magnesi Stearate BP, Màu vàng Sunset FCF Lake, Aspartame BP.

**Oleanzapitab 10**

*Hoạt chất:*

Olanzapine 10mg

*Tá dược:*

Natri Croscarmellose USP NF, Colloidal Silica khan BP, Mannitol BP, Bột Talc BP, Magnesi Stearate BP, Màu vàng Sunset FCF Lake, Aspartame BP.

## ĐƯỢC ĐỘNG HỌC

*Đường đường uống, đơn trị liệu* - Olanzapine được hấp thu tốt và đạt nồng độ đỉnh trong khoảng 6 giờ sau khi dùng một liều uống. Nó được bài tiết khắp cơ thể bởi chuyển hóa qua gan lần đầu, với khoảng 40% liều được chuyển hóa trước khi vào hệ tuần hoàn. Olanzapine biểu hiện động học tuyến tính trên khoảng liều lâm sàng. Khoảng thời gian bán thải từ 21 đến 54 giờ, và độ thanh lọc huyết thanh biểu kiến từ 12–47 L/giờ.

Dùng olanzapine một lần mỗi ngày tạo ra nồng độ ổn định sau khoảng 1 tuần mà nồng độ này gấp khoảng 2 lần nồng độ sau khi dùng liều duy nhất. Nồng độ trong huyết thanh, thời gian bán thải và độ thanh lọc của olanzapine có thể khác nhau giữa các cá nhân dựa trên tình trạng hút thuốc lá, giới tính và tuổi.

Olanzapine được phân bố rộng rãi khắp cơ thể, với thể tích phân bố khoảng 1000 L. Có khoảng 93% kết hợp với protein huyết thanh trên khoảng nồng độ từ 7 đến 1100 ng/mL, chủ yếu là liên kết với albumin và  $\alpha$ 1-acid glycoprotein.

*Chuyển hóa và thải trừ* - Sau một liều uống duy nhất của liều olanzapine có đánh dấu 14C, 7% liều olanzapine được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng không đổi, cho thấy rằng olanzapine được chuyển hóa cao. Khoảng 57% và 30% của liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu và phân, theo thứ tự. Trong huyết thanh, olanzapine chỉ chiếm 12% của AUC cho tổng số phóng xạ, cho thấy sự có mặt đáng kể các chất chuyển hóa. Sau khi dùng nhiều liều, các chất chuyển hóa chính trong vòng tuần hoàn là 10-N-glucuronide, hiện diện ở trạng thái ổn định ở 44% nồng độ của olanzapine, và 4'-N-desmethyl olanzapine, hiện diện ở trạng thái ổn định ở 31% nồng độ của olanzapine. Cả hai chất chuyển hóa đều không có tác dụng dược lý ở nồng độ quan sát.

Sự glucuronic hóa trực tiếp và oxy hóa gián tiếp cytochrome P450 (CYP) là những đường chuyển hóa chính của olanzapine. Nghiên cứu in vitro chỉ ra rằng CYPs 1A2 và 2D6, và hệ thống men monooxygenase chứa flavin được tham gia trong quá trình oxy hóa olanzapine. In vivo oxy hóa gián tiếp CYP2D6 có mặt để thực hiện đường chuyển hóa thứ yếu, vì độ thanh lọc của olanzapine không bị giảm ở những đối tượng thiếu enzyme này.

## ĐƯỢC LƯC HỌC

Olanzapine gắn kết với ái lực cao với các thụ thể sau: serotonin 5HT<sub>2A/2C</sub>, 5HT<sub>6</sub> (K<sub>i</sub>=4, 11, và 5 nM, theo thứ tự), dopamine D1-4 (K<sub>i</sub>=11-31 nM), histamine H1 (K<sub>i</sub>=7 nM), và các thụ thể adrenergic  $\alpha$ 1 (K<sub>i</sub>=19 nM). Olanzapine là chất đối kháng với ái lực gắn kết trung bình với thụ thể 5HT<sub>3</sub> (K<sub>i</sub>=57nM) và muscarinic M1-5 (K<sub>i</sub>=73, 96, 132, 32, và 48 nM, theo thứ tự). Olanzapine gắn kết lỏng lẻo với các thụ thể GABA<sub>A</sub>, BZA và  $\beta$ -adrenergic (K<sub>i</sub> > 10  $\mu$ M).

Sự đối kháng ở các thụ thể dopamine và 5HT<sub>2</sub> có thể giải thích một số trị liệu và tác dụng phụ của olanzapine. Sự đối kháng của olanzapine của các thụ thể muscarinic M1-5 có thể giải thích các tác dụng giống với kháng cholinergic của nó. Sự đối kháng thụ thể histamine H1 của olanzapine có thể giải thích cho hiện tượng ngủ gà quan sát được với thuốc này. Sự đối kháng các thụ thể adrenergic  $\alpha$ 1 có thể giải thích cho tác dụng hạ huyết áp thế đứng quan sát được với thuốc này.

## CHỈ ĐỊNH:

Olanzapine được chỉ định điều trị bệnh tâm thần phân liệt. Olanzapine có hiệu quả trong việc duy trì cải thiện triệu chứng lâm sàng trong khi tiếp tục điều trị trên những bệnh nhân có đáp ứng với điều trị ban đầu.

## LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG:

Oleanzapitab nên được dùng một lần/ngày và không liên quan bữa ăn; thông thường dùng bắt đầu ở liều 5-10 mg, với liều mong muốn điều trị là 10 mg/ngày trong vòng vài ngày. Chính liều thêm nữa nếu chỉ định, thường xảy ra giữa các khoảng liều và không dưới 1 tuần. Liều hàng ngày sau đó có thể được điều chỉnh theo bệnh cảnh lâm sàng của từng bệnh nhân với khoảng liều là 5-20 mg/ngày. Việc tăng liều cao hơn liều đề nghị điều trị 10 mg/ngày, ví dụ đến liều 15 mg/ngày hoặc cao hơn chỉ được đề nghị sau khi đánh giá lại lâm sàng một cách thích hợp.

Trên trẻ em: Oleanzapitab chưa được nghiên cứu trên người < 18 tuổi.

*Trên bệnh nhân lớn tuổi*: Liều điều trị khởi đầu thấp (5mg/ngày) không thường được chỉ định nhưng được xem xét cho bệnh nhân 65 tuổi hoặc hơn khi có các yếu tố cảnh báo trên lâm sàng.

*Trên bệnh nhân có giảm chức năng gan và/hoặc thận*: Liều điều trị khởi đầu thấp (5 mg/ngày) có thể được xem xét cho các bệnh nhân này.

*Bệnh nhân nữ so với bệnh nhân nam*: Liều khởi đầu và khoảng liều không cần thay đổi một cách thường qui cho bệnh nhân nữ tương đối so với bệnh nhân nam.

Trên bệnh nhân không hút thuốc lá so với bệnh nhân hút thuốc lá: Liều khởi đầu và khoảng liều không cần thay đổi một cách thường qui cho bệnh nhân không hút thuốc lá đối với bệnh nhân hút thuốc lá. Khi có trên một yếu tố có thể gây chậm quá trình chuyển hóa (giới nữ, bệnh nhân lớn tuổi, tình trạng không hút thuốc), thì việc cân nhắc nên được đặt ra để giảm liều khởi đầu. Liều leo thang, khi có chỉ định, nên được dùng thận trọng trong các bệnh nhân này.

## CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Các bệnh nhân đã biết có quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Các bệnh nhân đã biết có nguy cơ mắc bệnh glaucoma góc hẹp.

## THẬN TRỌNG

*Bệnh nhân có bệnh phổi hợp:*

Olanzapine tỏ ra có tỉ lệ thấp về hoạt tính kháng cholinergic trong các nghiên cứu lâm sàng. Nên thận trọng khi kê đơn trên các bệnh nhân có phì đại tiền liệt tuyến, hoặc bán tắc hồi tràng và các trường hợp liên quan vì kinh nghiệm lâm sàng khi điều trị Olanzapine bị giới hạn trên các bệnh nhân có bệnh đi kèm.

Sự tăng men gan, ALT, AST thoáng qua, không có triệu chứng lâm sàng thỉnh thoảng được nhận thấy đặc biệt trong giai đoạn đầu điều trị. Nên dùng thận trọng trên bệnh nhân có tăng men gan AST và/hoặc ALT, trên các bệnh nhân có triệu chứng giảm chức năng gan, bệnh nhân đã sẵn có bệnh đi kèm có sự giới hạn dự trữ chức năng gan, và trên bệnh nhân được điều trị bằng thuốc có khả năng gây độc gan. Khi có tăng men gan AST và/hoặc ALT trong lúc điều trị thì cần theo dõi sát và giảm liều nếu cần.

Cũng như các thuốc an thần khác, thận trọng khi dùng cho bệnh nhân có giảm bạch cầu và/hoặc bạch cầu đa nhân vì bất kỳ lý do gì, bệnh nhân có bệnh sử độc tủy hoặc suy tủy do thuốc, bệnh nhân bị ức chế tủy xương do bệnh lý đi kèm, xạ trị hoặc hóa trị và trên bệnh nhân có tăng bạch cầu đa nhân ái toan hoặc có bệnh lý tăng sinh tủy xương. Có 32 bệnh nhân này bị giảm bạch cầu đa nhân trung tính do dùng clozapin hoặc có bệnh sử mất hạt bạch cầu hạt do dùng Oleanzapine mà không gây giảm lượng bạch cầu đa nhân trung tính so với mức bình thường.

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

NMS, là phức hợp các triệu chứng có nguy cơ tử vong, đã được báo cáo có liên quan tới các thuốc chống loạn tâm thần khác. Trong các nghiên cứu lâm sàng không có trường hợp NMS nào được báo cáo trên bệnh nhân được điều trị bằng Olanzapine.

NMS thường đi kèm với triệu chứng sốt, co cứng cơ, thay đổi trạng thái tinh thần, các bằng chứng về bất an một cách vô ý thức (mạch hoặc huyết áp bất thường, nhịp nhanh, toát mồ hôi, và rối loạn nhịp tim). Các dấu hiệu khác có thể bao gồm tăng creatine phosphokinase, chứng myoglobin niệu (chứng cơ niệu kịch phát), và suy thận cấp. Hoặc bị sốt cao không thể giải thích được và không có triệu chứng lâm sàng nào của NMS, tất cả thuốc an thần, bao gồm Olanzapine, cần phải ngưng thuốc ngay.

Olanzapine nên được dùng thận trọng trên các bệnh nhân có bệnh sử động kinh hoặc có các tình trạng liên quan đến co giật.

*Loạn động nhịp chậm:*

Olanzapine thường đi kèm với giảm tỉ lệ một cách có ý nghĩa thống kê trong điều trị loạn động phát sinh trong các nghiên cứu so sánh kéo dài 1 năm hoặc ít hơn. Tuy nhiên, nguy cơ mắc loạn động nhịp chậm tăng theo thời gian tiếp xúc kéo dài, và vì thế nếu có các dấu hiệu và triệu chứng của loạn động nhịp chậm xuất hiện trên bệnh nhân dùng Olanzapine, thì phải cân nhắc giảm liều hoặc ngưng dùng thuốc. Các triệu chứng này có thể gây giảm tác dụng của thuốc tạm thời hoặc thậm chí phát sinh sau khi ngưng điều trị. Thận trọng khi dùng Olanzapine trên bệnh nhân có điều trị kết hợp với các thuốc có hoạt tính trung ương khác và rượu (đã ghi trong các tác dụng trên thân kinh trung ương của Olanzapine). Khi có biểu hiện trong thực nghiệm về chất đối vận của dopamine, Olanzapine có thể đối kháng với các tác dụng trực tiếp và gián tiếp trên động và tĩnh dopamine. Hạ huyết áp tư thế không thường xảy ra trên bệnh nhân lớn tuổi dùng Olanzapine trong các nghiên cứu lâm sàng. Cũng như các thuốc điều trị tâm thần khác, cần phải đo huyết áp định kỳ trên bệnh nhân > 65 tuổi.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, Olanzapine không nên dùng cho bệnh nhân có tăng bất thường khoảng QT trên điện tâm đồ. Tuy nhiên, cũng như các thuốc điều trị tâm thần khác, cần thận trọng khi dùng Olanzapine với những thuốc đã biết có tăng khoảng QTc, đặc biệt trên bệnh nhân lớn tuổi.

## TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

*Thường gặp (>10%):* Buồn ngủ và tăng cân là tác dụng phụ duy nhất thường gặp khi dùng Olanzapine. Tăng cân có liên quan tới chỉ số cơ thể (BMI) trước điều trị và liều khởi đầu là 15 mg/ngày hoặc cao hơn.

*Ít gặp (1-10%):* Chóng mặt, tăng thêm ăn, phù ngoại biên, hạ huyết áp tư thế, và tác động kháng cholinergic thoáng qua, mức độ nhẹ bao gồm bón, khô miệng là các tác dụng phụ ít gặp khi dùng Olanzapine.

Tăng men gan AST, ALT không triệu chứng, thoáng qua cũng ít gặp, đặc biệt trong giai đoạn đầu của điều trị.

Mặc dù có nghiên cứu khác nhau về Olanzapine trong điều trị bệnh nhân có tỉ lệ mắc bệnh Parkinson thấp hơn, Akathisia, và rối loạn trương lực cơ so với liều được chuẩn hóa theo

haloperidol. Khi không có thông tin chi tiết về tiền sử bệnh rối loạn vận động ngoại tháp cấp tính và mạn tính trên từng bệnh nhân thì không thể kết luận rằng Olanzapine ít gây loạn động nhịp chậm và hoặc các hội chứng ngoại tháp khác.

**Hiếm gặp (<1%):** Hiếm gặp cũng có triệu chứng nhạy cảm ánh sáng đã được báo cáo.

**Các dấu hiệu khác:** Thỉnh thoảng làm tăng nồng độ prolactin trong huyết tương, nhưng kèm các biểu hiện lâm sàng nữ hóa tuyến vú (tình trạng tuyến vú nam nở to do rối loạn hormon), tiết sữa núm vú, tuyến vú nở lớn. Trong hầu hết các bệnh nhân, mức prolactin này có thể trở về bình thường mà không cần ngưng điều trị.

Nồng độ cao men creatine phosphokinase cũng được ghi nhận trong các trường hợp hiếm. Cũng như các thuốc an thần khác, các thay đổi trên huyết học không triệu chứng cũng ít gặp.

**Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng.**

**SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ**

**Phụ nữ mang thai:** Không có các nghiên cứu được kiểm soát tốt và đầy đủ ở phụ nữ mang thai. Các bệnh nhân nên được khuyến thông báo cho thầy thuốc nếu họ có thai hoặc dự định có thai trong thời gian điều trị với olanzapine. Tuy nhiên, do kinh nghiệm dùng thuốc ở người chưa đủ, thuốc này chỉ nên được sử dụng cho phụ nữ mang thai chỉ khi lợi ích đạt được cao hơn nguy cơ có hại cho thai nhi.

**Phụ nữ cho con bú:** Olanzapine được bài tiết vào sữa của chuột được cho dùng thuốc trong thời kỳ cho con bú. Người ta chưa biết liệu olanzapine có được bài tiết vào sữa người hay không. Bệnh nhân nên được khuyến không nên cho con bú nếu đang dùng olanzapine.

**TÁC ĐỘNG CỦA THUỐC KHI LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC:**

Olanzapine có khả năng gây buồn ngủ, bệnh nhân nên được khuyến thận trọng khi vận hành máy móc nguy hiểm, bao gồm cả xe mô tô.

**TƯƠNG TÁC VỚI THUỐC KHÁC**

**Khả năng các thuốc khác có thể tác động lên Olanzapine:**

Liều đơn của thuốc kháng acid (Al, Mg) hoặc cimetidine không ảnh hưởng lên hoạt tính sinh học của Olanzapine dạng uống. Dùng cùng lúc với than hoạt có thể làm giảm hoạt tính sinh học của Olanzapine dạng uống xuống 50-60%. Chuyển hóa của Olanzapine có thể bị giảm khi có hút thuốc lá kèm theo (độ thanh thải của Olanzapine thấp hơn 33% và thời gian bán hủy loại bỏ thuốc lâu hơn 21% ở những người không hút thuốc so với những người hút thuốc) hoặc điều trị Carbamazepine (độ thanh thải tăng lên 44% và thời gian bán thải loại bỏ thuốc giảm 20% khi được dùng với Carbamazepine). Hút thuốc lá và điều trị bằng Carbamazepine làm giảm hoạt tính của P450-1A2.

Được động học của theophylline, được chuyển hóa bởi P450-1A2, không làm thay đổi bởi Olanzapine. Tác động của chất ức chế hoạt tính P450-1A2 trên được động học của Olanzapine thì chưa được nghiên cứu.

**Khả năng tác động của Olanzapine trên các thuốc khác:** Olanzapine không gây ức chế chuyển hóa của imipramine/desipramine (P450-2D6 hoặc P450-3A1/A2), warfarin (P450-2C9), theophylline (P450-1A2), hoặc diazepam (P450-3A4 và P450-2C19).

Olanzapine không cho tương tác khi dùng kết hợp lithium hoặc biperiden.

**QUÁ LIỀU:**

Đền nay vẫn còn có ít kinh nghiệm về quá liều olanzapine.

**Triệu chứng:** Ở bệnh nhân dùng một lượng lớn nhất được xác định, 300 mg, chỉ được báo cáo những triệu chứng là ngủ gà, mồi mắt. Số lượng giới hạn các bệnh nhân được đánh giá tại các bệnh viện, bao gồm cả bệnh nhân dùng liều 300 mg, không có dấu hiệu nào cho thấy có sự thay đổi bất lợi trong các phân tích ở phòng thí nghiệm hoặc ECGs. Những dấu hiệu sống thường nằm trong giới hạn bình thường khi quá liều.

Dựa trên dữ liệu ở động vật, triệu chứng được dự báo là sẽ tăng quá mức các tác động dược lý đã biết của thuốc. Những triệu chứng này có thể bao gồm ngủ gà, giãn đồng tử, mờ mắt, suy hô hấp, hạ huyết áp và có thể rối loạn ngoại tháp.

**Điều trị:** Hiện chưa có thuốc giải độc đặc hiệu cho olanzapine; do đó, các biện pháp hỗ trợ thích hợp nên được bắt đầu. Cần cân nhắc đến khả năng có sự ngộ độc kết hợp của nhiều thuốc khác. Trong trường hợp quá liều cấp tính, thiết lập và duy trì đường thở và phải đảm bảo đầy đủ oxy và sự thông khí. Việc sử dụng than hoạt tính trong quá liều nên được cân nhắc bởi vì việc sử dụng cùng lúc than hoạt tính đã cho thấy là làm giảm sinh khả dụng của olanzapine 50-60%. Rửa dạ dày (sau khi đặt ống thông khí quản, nếu bệnh nhân bất tỉnh) cũng có thể được xem xét.

Hạ huyết áp và sốc nên được điều trị với biện pháp thích hợp, như truyền dịch tĩnh mạch và/hoặc những chất kích thích thần kinh giao cảm như norepinephrine (không dùng epinephrine, dopamine hoặc các chất kích thích thần kinh giao cảm khác với hoạt tính đối kháng beta bởi vì sự kích thích beta có thể làm trầm trọng thêm tình trạng hạ huyết áp). Theo dõi tim mạch nên được xem xét để có thể phát hiện khả năng loạn nhịp tim. Tiếp tục giám sát và theo dõi chặt chẽ cho đến khi bệnh nhân hồi phục.

**QUICÁCH DÙNG GÓI:** Hộp 5 vỉ x 10 viên nên

**HẠN DÙNG:** 24 tháng kể từ ngày sản xuất

**BẢO QUẢN:** Bảo quản thuốc dưới 30°C nơi khô ráo, thoáng mát, tránh ánh sáng.

**TIÊU CHUẨN:** Nhà sản xuất.

**KHUYẾN CÁO**

- Thuốc này chỉ được bán theo đơn của thầy thuốc.
- Đọc kỹ hướng dẫn trước khi dùng.
- Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.
- Để thuốc tránh khỏi tầm tay trẻ em.

**SẢN XUẤT BỞI:**



**SẢN XUẤT BỞI:**  
Sun Pharmaceutical Industries Ltd  
Survey No.214, Plot No.20,  
Govt. Ind. Area, Phase II, Silvassa – 396 230.  
(UT of Dadra & Nagar Haveli), India.