

liều dưới 450 mg, tuy nhiên cũng có trường hợp sốt sau khi quá liều cấp tính do uống khoảng 2 g olanzapine.

Cách xử trí
Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu cho olanzapine. Không khuyến cáo dùng biện pháp kích thích gây nôn. Có thể dùng biện pháp điều trị chuẩn khi quá liều (như rửa dạ dày, dùng than hoạt tính). Khi dùng đồng thời với than hoạt tính, sinh khả dụng đường uống của olanzapine giảm 50-60%.

Việc điều trị triệu chứng và theo dõi chức năng các cơ quan thiết yếu nên được tiến hành dựa vào tình trạng lâm sàng của bệnh nhân bao gồm điều trị hạ huyết áp, sốc hoặc truy tìm mạch và hỗ trợ chức năng hô hấp. Không dùng epinephrine, dopamine hoặc thuốc chủ vận giao cảm khác có hoạt tính chủ vận β giao cảm do có thể dẫn đến hạ huyết áp nặng hơn. Cần theo dõi tình trạng tim mạch của bệnh nhân để phát hiện tình trạng loạn nhịp tim. Cần theo dõi chặt chẽ tình trạng của bệnh nhân cho đến khi phục hồi.

ĐƯỢC LỰC HỌC
Nhóm dược lý: Thuốc chống loạn thần

Mã ATC: N05A H03
Olanzapine là thuốc chống loạn thần có tác dụng lên một số hệ receptor.

Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, olanzapine có ái lực (K_i < 100 nM) với các receptor của serotonin 5HT_{2A/2C}, 5HT_{2B}, 5HT_{2D}, dopamine D₁, D₂, D₃, D₄, D₅, muscarin M₁-M₅, adrenergic α₁ và histamin H₁. Các nghiên cứu về hành vi động vật cho thấy olanzapine có tác dụng đối kháng với thụ thể 5HT (5-hydroxytryptamine), với dopamine và kháng cholinergic phụ hợp với khả năng gắn kết vào các receptor. Olanzapine có ái lực mạnh hơn với receptor của serotonin 5HT_{2A} *in vitro* so với D₂ và hoạt tính 5HT_{2A} *in vivo* mạnh hơn so với hoạt tính D₂. Các nghiên cứu điện sinh lý đã chứng minh olanzapine gây giảm một cách chọn lọc sự kích hoạt các tế bào thần kinh dopaminergic ở mesolimbic (A10) nhưng ít có tác dụng đến thể vân (A9) trong chức năng vận động. Olanzapine làm giảm đáp ứng né tránh có điều kiện, là một thử nghiệm xác định tác dụng chống loạn thần khi dùng liều thấp hơn liều gây ra chứng giữ nguyên thể (một tác dụng phụ trên chức năng vận động). Không giống như một số thuốc chống loạn thần khác, olanzapine gây tăng đáp ứng trong một thử nghiệm "làm giảm lo âu".

Trong một nghiên cứu liều duy nhất (10 mg) dùng phương pháp chụp reagent cắt lớp phát positron (Positron Emission Tomography, PET) ở những người tình nguyện khỏe mạnh, olanzapine chiếm giữ receptor 5HT_{2A} nhiều hơn so với receptor dopamine D₂. Hơn nữa một nghiên cứu hình ảnh dùng phương pháp chụp reagent cắt lớp phát photon đơn điện toán (Single Photon Emission Computerised Tomography, SPECT) ở người bệnh tâm thần phân liệt cho thấy người bệnh đáp ứng với olanzapine chiếm giữ D₂ của thể vân ít hơn so với những người bệnh đáp ứng với risperidone và một số thuốc chống loạn thần khác, nhưng tương đương với những người bệnh đáp ứng với clozapine.

Cả hai trong 2 thử nghiệm có kiểm chứng bằng placebo và 2 trong 3 thử nghiệm có kiểm chứng bằng chất so sánh trên 2.900 bệnh nhân tâm thần phân liệt với cả 2 triệu chứng dương tính và âm tính, cho thấy olanzapine đã cải thiện nhiều hơn có ý nghĩa thống kê các triệu chứng dương tính cũng như âm tính.

ĐƯỢC ĐỘNG HỌC
Hấp thu
Olanzapine hấp thu tốt khi uống, đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương trong vòng 5 - 8 giờ. Thức ăn không ảnh hưởng đến sự hấp thu. Chưa xác định sinh khả dụng tuyệt đối đường uống so với đường dùng tĩnh mạch. Nồng độ olanzapine trong huyết tương là tuyến tính và tỷ lệ với liều dùng trong các thử nghiệm nghiên cứu có liều dùng từ 1 mg đến 20 mg.

Phân bố
Khoảng 93% olanzapine gắn kết với protein huyết tương khi nồng độ từ 7 đến 1000 ng/ml. Olanzapine gắn kết chủ yếu với albumin và α₂-acid glycoprotein.
Chuyển hóa
Olanzapine được chuyển hóa ở gan qua cơ chế liên hợp và oxy hóa. Chất chuyển hóa lưu thông 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. Cả hai chất chuyển hóa này đều có hoạt tính dược lý *in vivo* thấp hơn nhiều so với olanzapine trong các nghiên cứu trên động vật. Tác dụng dược lý chủ yếu là do olanzapine.

Thải trừ
Thời gian bán thải trung bình ở người khỏe mạnh thay đổi phụ thuộc vào tuổi và giới tính. Ở người cao tuổi (≥ 65 tuổi) khỏe mạnh so với người trẻ tuổi, thời gian bán thải trung bình dài hơn (51,8 giờ so với 33,8 giờ) và độ thanh thải giảm đi (17,5 lít/giờ so với 18,2 lít/giờ). Các thay đổi được động học ở người cao tuổi nằm trong phạm vi thay đổi của người trẻ tuổi. Ở 44 người bệnh tâm thần phân liệt (> 65 tuổi) liều dùng từ 5 mg đến 20 mg/ngày không có sự khác biệt nào về tác dụng phụ.
Ở phụ nữ so với nam giới, thời gian bán thải trung bình dài hơn (36,7 giờ so với 32,3 giờ) và độ thanh thải giảm đi (18,9 lít/giờ so với 27,3 lít/giờ). Tuy nhiên độ an toàn của olanzapine (5 - 20 mg) tương đương nhau ở bệnh nhân nữ (n = 467) và nam (n = 869).
Suy thận
Không có sự khác biệt đáng kể về thời gian bán thải trung bình (37,7 giờ so với 32,4 giờ) và độ thanh thải (21,2 lít/giờ so với 25,0 lít/giờ) của olanzapine giữa người suy thận (độ thanh thải creatinine < 10 ml/phút) so với người khỏe mạnh. Khoảng 57% olanzapine đánh dấu bằng chất phóng xạ được đào thải qua nước tiểu chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa.

Hút thuốc
Ở người hút thuốc có rối loạn nhẹ chức năng gan, thời gian bán thải trung bình là dài hơn (39,3 giờ) và độ thanh thải giảm (18,0 lít/giờ) tương tự như đối với khỏe mạnh không hút thuốc lá (tương ứng là 48,8 giờ và 14,1 lít/giờ).
So với người hút thuốc (cả nam và nữ giới), người không hút thuốc có thời gian bán thải trung bình kéo dài hơn 38,6 giờ so với 30,4 giờ) và độ thanh thải giảm (18,6 lít/giờ so với 27,7 lít/giờ).
Độ thanh thải huyết thanh của olanzapine thấp hơn ở người cao tuổi so với người trẻ, ở nữ giới so với nam giới và ở người không hút thuốc so với người hút thuốc. Tuy nhiên, sự khác biệt của độ thanh thải và thời gian bán thải liên quan đến tuổi, giới và sự hút thuốc là thấp so với sự khác biệt giữa từng bệnh nhân.

Chung tộc
Trong một nghiên cứu ở người da trắng, người Nhật Bản và người Trung Quốc, không có sự khác biệt về các thông số dược động học giữa các nhóm dân số này.
Trẻ em
Thiếu niên (13 - 17 tuổi): Dược động học của olanzapine tương tự nhau giữa thiếu niên và người lớn. Trong các thử nghiệm lâm sàng, nồng độ olanzapine trung bình ở thiếu niên cao hơn khoảng 27%. Sự khác biệt về nhân khẩu học giữa thiếu niên so với người lớn bao gồm thể trọng thấp hơn và ít hút thuốc hơn. Các yếu tố này có thể góp phần khiến nồng độ thuốc ở thiếu niên cao hơn so với người lớn.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI
Hộp 3 vỉ x 10 viên

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN
Bảo quản ở nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C. Tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG
36 tháng kể từ ngày sản xuất

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: USP

SẢN XUẤT TẠI:

Triệu chứng
Các triệu chứng rất thường gặp khi quá liều (tỷ lệ > 10%) bao gồm nhịp tim nhanh, kích động, loạn cận ngôn, các triệu chứng ngoại tháp khác, giảm ý thức từ mức độ trong khoảng từ an thần đến hôn mê.
Các di chứng nặng khác do quá liều bao gồm mê sảng, co giật, hôn mê, hội chứng thần kinh ác tính, suy hô hấp, tăng hoặc hạ huyết áp, loạn nhịp tim (<2% các trường hợp quá

liều dưới 450 mg, tuy nhiên cũng có trường hợp sốt sau khi quá liều cấp tính do uống khoảng 2 g olanzapine.
Cách xử trí
Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu cho olanzapine. Không khuyến cáo dùng biện pháp kích thích gây nôn. Có thể dùng biện pháp điều trị chuẩn khi quá liều (như rửa dạ dày, dùng than hoạt tính). Khi dùng đồng thời với than hoạt tính, sinh khả dụng đường uống của olanzapine giảm 50-60%.

Việc điều trị triệu chứng và theo dõi chức năng các cơ quan thiết yếu nên được tiến hành dựa vào tình trạng lâm sàng của bệnh nhân bao gồm điều trị hạ huyết áp, sốc hoặc truy tìm mạch và hỗ trợ chức năng hô hấp. Không dùng epinephrine, dopamine hoặc thuốc chủ vận giao cảm khác có hoạt tính chủ vận β giao cảm do có thể dẫn đến hạ huyết áp nặng hơn. Cần theo dõi tình trạng tim mạch của bệnh nhân để phát hiện tình trạng loạn nhịp tim. Cần theo dõi chặt chẽ tình trạng của bệnh nhân cho đến khi phục hồi.
ĐƯỢC LỰC HỌC
Nhóm dược lý: Thuốc chống loạn thần

Mã ATC: N05A H03
Olanzapine là thuốc chống loạn thần có tác dụng lên một số hệ receptor.

Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, olanzapine có ái lực (K_i < 100 nM) với các receptor của serotonin 5HT_{2A/2C}, 5HT_{2B}, 5HT_{2D}, dopamine D₁, D₂, D₃, D₄, D₅, muscarin M₁-M₅, adrenergic α₁ và histamin H₁. Các nghiên cứu về hành vi động vật cho thấy olanzapine có tác dụng đối kháng với thụ thể 5HT (5-hydroxytryptamine), với dopamine và kháng cholinergic phụ hợp với khả năng gắn kết vào các receptor. Olanzapine có ái lực mạnh hơn với receptor của serotonin 5HT_{2A} *in vitro* so với D₂ và hoạt tính 5HT_{2A} *in vivo* mạnh hơn so với hoạt tính D₂. Các nghiên cứu điện sinh lý đã chứng minh olanzapine gây giảm một cách chọn lọc sự kích hoạt các tế bào thần kinh dopaminergic ở mesolimbic (A10) nhưng ít có tác dụng đến thể vân (A9) trong chức năng vận động. Olanzapine làm giảm đáp ứng né tránh có điều kiện, là một thử nghiệm xác định tác dụng chống loạn thần khi dùng liều thấp hơn liều gây ra chứng giữ nguyên thể (một tác dụng phụ trên chức năng vận động). Không giống như một số thuốc chống loạn thần khác, olanzapine gây tăng đáp ứng trong một thử nghiệm "làm giảm lo âu".
Trong một nghiên cứu liều duy nhất (10 mg) dùng phương pháp chụp reagent cắt lớp phát positron (Positron Emission Tomography, PET) ở những người tình nguyện khỏe mạnh, olanzapine chiếm giữ receptor 5HT_{2A} nhiều hơn so với receptor dopamine D₂. Hơn nữa một nghiên cứu hình ảnh dùng phương pháp chụp reagent cắt lớp phát photon đơn điện toán (Single Photon Emission Computerised Tomography, SPECT) ở người bệnh tâm thần phân liệt cho thấy người bệnh đáp ứng với olanzapine chiếm giữ D₂ của thể vân ít hơn so với những người bệnh đáp ứng với risperidone và một số thuốc chống loạn thần khác, nhưng tương đương với những người bệnh đáp ứng với clozapine.
Cả hai trong 2 thử nghiệm có kiểm chứng bằng placebo và 2 trong 3 thử nghiệm có kiểm chứng bằng chất so sánh trên 2.900 bệnh nhân tâm thần phân liệt với cả 2 triệu chứng dương tính và âm tính, cho thấy olanzapine đã cải thiện nhiều hơn có ý nghĩa thống kê các triệu chứng dương tính cũng như âm tính.

ĐƯỢC ĐỘNG HỌC
Hấp thu
Olanzapine hấp thu tốt khi uống, đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương trong vòng 5 - 8 giờ. Thức ăn không ảnh hưởng đến sự hấp thu. Chưa xác định sinh khả dụng tuyệt đối đường uống so với đường dùng tĩnh mạch. Nồng độ olanzapine trong huyết tương là tuyến tính và tỷ lệ với liều dùng trong các thử nghiệm nghiên cứu có liều dùng từ 1 mg đến 20 mg.

Phân bố
Khoảng 93% olanzapine gắn kết với protein huyết tương khi nồng độ từ 7 đến 1000 ng/ml. Olanzapine gắn kết chủ yếu với albumin và α₂-acid glycoprotein.

Chuyển hóa
Olanzapine được chuyển hóa ở gan qua cơ chế liên hợp và oxy hóa. Chất chuyển hóa lưu thông 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. Cả hai chất chuyển hóa này đều có hoạt tính dược lý *in vivo* thấp hơn nhiều so với olanzapine trong các nghiên cứu trên động vật. Tác dụng dược lý chủ yếu là do olanzapine.

Thải trừ
Thời gian bán thải trung bình ở người khỏe mạnh thay đổi phụ thuộc vào tuổi và giới tính. Ở người cao tuổi (≥ 65 tuổi) khỏe mạnh so với người trẻ tuổi, thời gian bán thải trung bình dài hơn (51,8 giờ so với 33,8 giờ) và độ thanh thải giảm đi (17,5 lít/giờ so với 18,2 lít/giờ). Các thay đổi được động học ở người cao tuổi nằm trong phạm vi thay đổi của người trẻ tuổi. Ở 44 người bệnh tâm thần phân liệt (> 65 tuổi) liều dùng từ 5 mg đến 20 mg/ngày không có sự khác biệt nào về tác dụng phụ.
Ở phụ nữ so với nam giới, thời gian bán thải trung bình dài hơn (36,7 giờ so với 32,3 giờ) và độ thanh thải giảm đi (18,9 lít/giờ so với 27,3 lít/giờ). Tuy nhiên độ an toàn của olanzapine (5 - 20 mg) tương đương nhau ở bệnh nhân nữ (n = 467) và nam (n = 869).
Suy thận
Không có sự khác biệt đáng kể về thời gian bán thải trung bình (37,7 giờ so với 32,4 giờ) và độ thanh thải (21,2 lít/giờ so với 25,0 lít/giờ) của olanzapine giữa người suy thận (độ thanh thải creatinine < 10 ml/phút) so với người khỏe mạnh. Khoảng 57% olanzapine đánh dấu bằng chất phóng xạ được đào thải qua nước tiểu chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa.

Hút thuốc
Ở người hút thuốc có rối loạn nhẹ chức năng gan, thời gian bán thải trung bình là dài hơn (39,3 giờ) và độ thanh thải giảm (18,0 lít/giờ) tương tự như đối với khỏe mạnh không hút thuốc lá (tương ứng là 48,8 giờ và 14,1 lít/giờ).
So với người hút thuốc (cả nam và nữ giới), người không hút thuốc có thời gian bán thải trung bình kéo dài hơn 38,6 giờ so với 30,4 giờ) và độ thanh thải giảm (18,6 lít/giờ so với 27,7 lít/giờ).
Độ thanh thải huyết thanh của olanzapine thấp hơn ở người cao tuổi so với người trẻ, ở nữ giới so với nam giới và ở người không hút thuốc so với người hút thuốc. Tuy nhiên, sự khác biệt của độ thanh thải và thời gian bán thải liên quan đến tuổi, giới và sự hút thuốc là thấp so với sự khác biệt giữa từng bệnh nhân.

Chung tộc
Trong một nghiên cứu ở người da trắng, người Nhật Bản và người Trung Quốc, không có sự khác biệt về các thông số dược động học giữa các nhóm dân số này.
Trẻ em
Thiếu niên (13 - 17 tuổi): Dược động học của olanzapine tương tự nhau giữa thiếu niên và người lớn. Trong các thử nghiệm lâm sàng, nồng độ olanzapine trung bình ở thiếu niên cao hơn khoảng 27%. Sự khác biệt về nhân khẩu học giữa thiếu niên so với người lớn bao gồm thể trọng thấp hơn và ít hút thuốc hơn. Các yếu tố này có thể góp phần khiến nồng độ thuốc ở thiếu niên cao hơn so với người lớn.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI
Hộp 3 vỉ x 10 viên

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN
Bảo quản ở nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C. Tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG
36 tháng kể từ ngày sản xuất

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: USP

SẢN XUẤT TẠI:



TRÁCH NHIỆM TRỌN VẸN

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVI
(Savipham J.S.C)

Lô Z.01-02-03a Khu công nghiệp trong Khu chế xuất Tân Thuận.