

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

Số: 15897e/QLD-ĐK

V/v thay đổi, bổ sung đối với thuốc
đã cấp GĐKLH

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM

Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Hà Nội, ngày 21 tháng 04 năm 20 25

Kính gửi: ADAMED PHARMA SPÓLKA AKCYJNA

Địa chỉ: Pieńków, ul. Mariana Adamkiewicza 6A, 05-152 Czosnów, Poland

Trả lời hồ sơ số tiếp nhận số 796/22/TĐNN ngày 8/4/2022 và các tài liệu liên quan của công ty về việc thay đổi, bổ sung đối với thuốc đã được cấp giấy đăng ký lưu hành;

Căn cứ Thông tư số 08/2022/TT-BYT ngày 05/9/2022 của Bộ Y tế quy định việc đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc;

Căn cứ Biên bản thẩm định hồ sơ thay đổi/bổ sung của công ty, Cục Quản lý Dược có ý kiến như sau:

Đồng ý với nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung được phê duyệt kèm theo công văn này đối với thuốc Zolafren, số đăng ký 590110019723.

Ngoài nội dung được phê duyệt, các nội dung khác giữ nguyên như hồ sơ đăng ký thuốc lưu tại Cục Quản lý Dược.

Riêng nội dung thay đổi, sau 12 tháng kể từ ngày ký công văn này, công ty phải thực hiện theo nội dung thay đổi đã được phê duyệt.

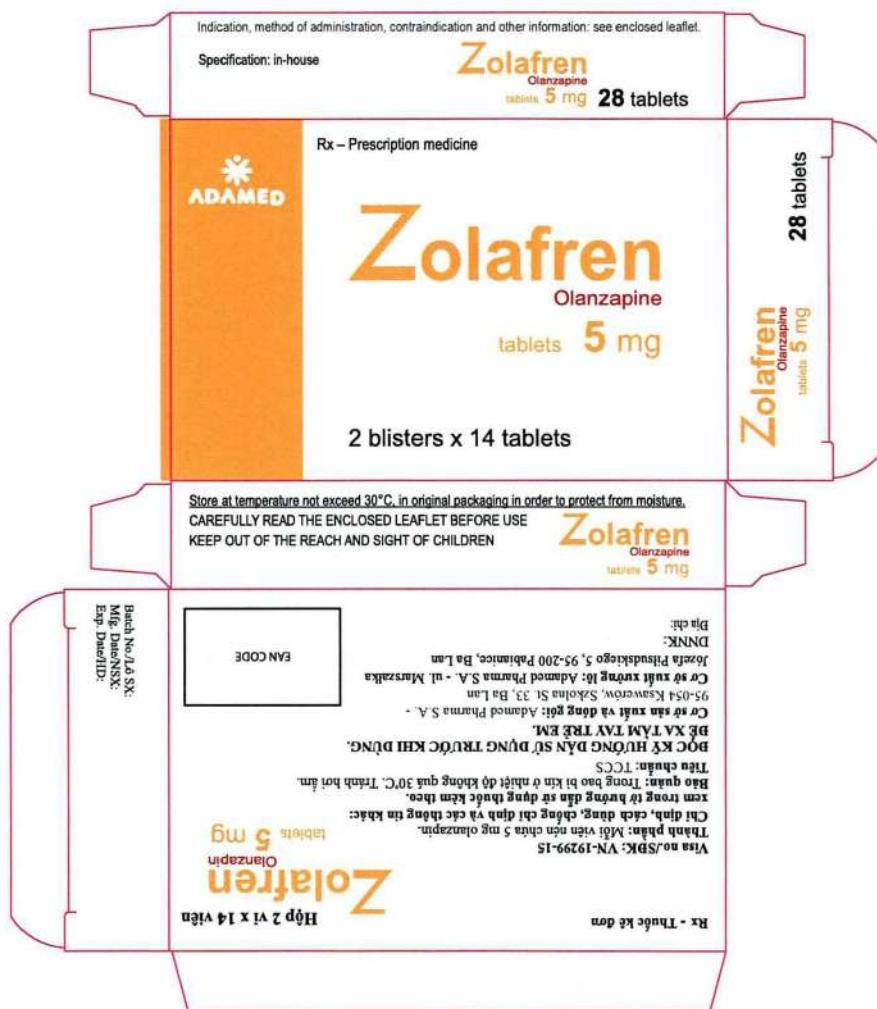
Cục Quản lý Dược thông báo để công ty biết và thực hiện đúng các quy định về đăng ký lưu hành thuốc./.

Nơi nhận:

- Như trên;
- Cục trưởng (để b/c);
- Lưu: VT, ĐKT (NT).

KT. CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG

Nguyễn Thành Lâm



blister size: 62 x 100 mm

■ Black



Adamed Pharma S.A.

Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A

05-152 Czosnów

Rx - Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

1. Tên thuốc:

ZOLAFREN

2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc:

"Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc"

"Đề xa tầm tay trẻ em"

"Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng"

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

3. Thành phần công thức thuốc:

Mỗi viên nén chứa:

Thành phần hoạt chất: Olanzapin 5 mg

Thành phần tá dược: Cellulose vi tinh thể: 36 mg, lactose monohydrat: 75,40 mg, natri tinh bột glycolat (loại A): 1,20 mg, magnesi stearat: 2,40 mg.

4. Dạng bào chế:

Viên nén

Mô tả hình thức: Viên nén hình tròn, màu vàng, hai mặt lõm, có khía cạnh một mặt. Có thể bẻ viên thành hai phần bằng nhau.

5. 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 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.

6. Liều dùng, cách dùng:

Người lớn

Tâm thần phân liệt: Liều olanzapin khởi đầu đề nghị là 10 mg/ngày.

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

Dự phòng tái phát trong rối loạn lưỡng cực: Liều khởi đầu đề nghị là 10 mg/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, hỗn hợp hoặc trầm cảm mới xuất hiện, 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 hoặc 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 5-20 mg/ngày. Chỉ nên tăng liều cao hơn liều khởi đầu đề nghị sau khi đã đánh giá

lại tình trạng bệnh nhân và chỉ nên tăng liều sau những khoảng thời gian không dưới 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 định ngừng thuốc.

Trẻ em và thiếu niên

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 ghi nhận trong các nghiên cứu ngắn hạn.

Bệnh nhân cao tuổi

Liều khởi đầu thấp hơn (5 mg/ngày) không thường xuyên 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 (5 mg/ngày) ở những bệnh nhân này. Trong trường hợp thiếu năng gan mức độ trung bình (xơ gan, Child-Pugh A hoặc B), nên sử dụng liều khởi đầu là 5 mg và cẩn thận trọng khi tăng liều.

Giới tính

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

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. Chuyển hóa olanzapin có thể gây ra bởi hút thuốc. Khuyến cáo theo dõi lâm sàng và có thể tăng liều olanzapin nếu cần thiết.

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

7. Chống chỉ định:

Quá mẫn với olanzapin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc. Bệnh nhân có nguy cơ mắc glôcôm góc hẹp.

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Khi điều trị loạn thần, có thể phải mất vài ngày đến vài tuần tình trạng bệnh nhân trên lâm sàng mới được cải thiện. Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ trong khi điều trị.

Loạn thần liên quan đến mất trí và/hoặc rối loạn hành vi

Olanzapin không được phê duyệt để điều trị loạn thần liên quan đến mất trí và/hoặc rối loạn hành vi cũng như không được khuyến cáo sử dụng cho những bệnh nhân này do thuốc làm tăng tỷ lệ tử vong và nguy cơ xảy ra tai biến mạch vành. Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả dược (trong 6-12 tuần) trên bệnh nhân cao tuổi (trung bình 78 tuổi) bị loạn thần liên quan đến mất trí và/hoặc rối loạn hành vi, tỷ lệ tử vong ở nhóm bệnh nhân sử dụng olanzapin tăng gấp 2 lần so với ở nhóm dùng giả dược (tỷ lệ tử vong ở 2 nhóm lần lượt là 3,5% và 1,5%). Tỷ lệ tử vong cao không liên quan đến liều olanzapin (liều trung bình hàng ngày là 4,4 mg) hay thời gian điều trị. Các yếu tố có thể làm tăng nguy cơ tử vong ở những bệnh nhân này bao gồm trên 65 tuổi, khó nuốt, an thần, kém dinh dưỡng và mất nước, các tình trạng ở phổi (như viêm phổi, có hoặc không kèm theo tình trạng hít dịch) hoặc sử dụng đồng thời các dẫn chất benzodiazepin.

Tuy nhiên, tỷ lệ tử vong ở nhóm điều trị bằng olanzapin cao hơn nhóm dùng giả dược không phụ thuộc vào các yếu tố nguy cơ này.

Cũng trong các thử nghiệm lâm sàng này, các biến cố bất lợi mạch vành (như đột quỵ, cơn thiếu máu cơ tim thoáng qua), kể cả tử vong đã được ghi nhận. Tỷ lệ biến cố bất lợi mạch vành ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng olanzapin cao gấp 3 lần ở nhóm dùng giả dược (với tỷ lệ lần lượt là 1,3% và 0,4%). Tất cả bệnh nhân sử dụng olanzapin và giả dược gặp biến cố bất lợi mạch vành đều mang các yếu tố nguy cơ. Tuổi trên 75 và mất trí do tổn thương mạch não/mất trí thể hỗn hợp đã được xác định là các yếu tố nguy cơ gây ra biến cố bất lợi mạch vành khi điều trị bằng olanzapin. Hiệu quả của olanzapin chưa được chứng minh trong các thử nghiệm này.

Bệnh Parkinson

Việc sử dụng olanzapin trong điều trị loạn thần liên quan đến chủ vận dopamin ở bệnh nhân mắc bệnh Parkinson không được khuyến cáo. Trong các thử nghiệm lâm sàng, các triệu chứng Parkinson trở nên nghiêm trọng hơn và tình trạng ảo giác được ghi nhận với tần suất rất hay gặp ở nhóm sử dụng olanzapin và cao hơn so với nhóm dùng giả dược, đồng thời kết quả thử nghiệm cũng cho thấy olanzapin không hiệu quả hơn giả dược trong điều trị các triệu chứng loạn thần. Trong các thử nghiệm này, ban đầu bệnh phải được ổn định bằng liều thấp nhất của các thuốc điều trị Parkinson (thuốc chủ vận dopamin) và duy trì cùng liều các thuốc này trong suốt quá trình nghiên cứu. Olanzapin được bắt đầu sử dụng với liều 2,5 mg/ngày và dò liều lên tối đa 15 mg/ngày theo chỉ định của bác sĩ.

Hội chứng an thần kinh ác tính

Hội chứng an thần kinh ác tính là tình trạng có thể gây nguy hiểm tính mạng bệnh nhân do sử dụng các thuốc chống loạn thần. Một số trường hợp an thần kinh ác tính hiếm gặp đã được ghi nhận khi sử dụng olanzapin. Các triệu chứng lâm sàng của hội chứng an thần kinh ác tính bao gồm sốt cao, cứng cơ, thay đổi trạng thái tâm thần và dấu hiệu mất ổn định thần kinh thực vật (mạch hoặc huyết áp bất thường, nhịp tim nhanh, đồ mồ hôi và loạn nhịp tim). Các dấu hiệu khác bao gồm tăng creatinin phosphokinase, myoglobin niệu (tiêu cơ vân) và suy thận cấp. Nếu ở bệnh nhân xuất hiện các dấu hiệu và triệu chứng của hội chứng an thần kinh ác tính hoặc biểu hiện sốt cao không rõ nguyên nhân mà không kèm theo các triệu chứng lâm sàng khác của hội chứng an thần kinh ác tính thì phải ngừng sử dụng tất cả các thuốc chống loạn thần như olanzapin.

Tăng đường huyết và đái tháo đường

Tình trạng tăng đường huyết và/hoặc xuất hiện hoặc làm nặng thêm đái tháo đường, đôi khi kèm theo nhiễm toan ceton hoặc hôn mê đã được ghi nhận với tần suất hiếm gặp, kể cả một số ca tử vong. Ở một số trường hợp, tình trạng tăng cân đã được ghi nhận có thể là yếu tố nguy cơ gây tăng đường huyết và đái tháo đường.

Cần theo dõi bệnh nhân trên lâm sàng theo các hướng dẫn điều trị đối với thuốc chống loạn thần. Bệnh nhân được điều trị bằng bất kỳ thuốc loạn thần nào như ZOLAFREN cần phải được theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng tăng đường huyết (như khát nhiều, đa niệu, ăn nhiều và ốm yếu) còn các bệnh nhân đái tháo đường hoặc có các yếu tố nguy cơ đái tháo đường cần được theo dõi thường xuyên để kiểm soát đường huyết. Cân nặng của bệnh nhân cũng cần được theo dõi thường xuyên.

Thay đổi lipid

Các thay đổi không mong muốn ở lipid đã được ghi nhận ở bệnh nhân điều trị bằng olanzapin trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng. Có thể điều trị tình trạng thay đổi lipid theo thực tế lâm sàng, đặc biệt là ở bệnh nhân bị rối loạn mỡ máu và bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ tiến triển các rối loạn lipid. Bệnh nhân được điều trị bằng bất kỳ thuốc chống loạn thần nào như

ZOLAFREN cần được theo dõi thường xuyên tình trạng lipid theo các hướng dẫn điều trị thuốc chống loạn thần.

Hoạt tính kháng cholinergic

Mặc dù olanzapin biểu hiện hoạt tính kháng cholinergic *in vitro*, dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng chỉ phát hiện thấy tỷ lệ thấp các biến cố bất lợi liên quan đến hoạt tính kháng cholinergic của thuốc. Tuy nhiên, do chưa có đủ kinh nghiệm lâm sàng về việc sử dụng olanzapin cho bệnh nhân mắc các bệnh kèm theo khác, cần thận trọng khi kê đơn olanzapin cho bệnh nhân phì đại tiền liệt tuyến, liệt tắc ruột và các tình trạng liên quan.

Chức năng gan

Tăng transaminase, ALT, AST không biểu hiện triệu chứng và thoáng qua đã được ghi nhận với tần suất hay gặp, đặc biệt ở giai đoạn sớm của đợt điều trị. Cần thận trọng khi sử dụng cho bệnh nhân tăng ALT và/hoặc AST, bệnh nhân có các dấu hiệu và triệu chứng suy gan, bệnh nhân mắc các tình trạng bệnh liên quan đến chức năng bù kém của gan và bệnh nhân đang được điều trị bằng các thuốc có khả năng gây độc gan. Khi phát hiện thấy tình trạng tăng ALT và/hoặc AST trong quá trình điều trị, cần theo dõi bệnh nhân và cân nhắc giảm liều. Trong trường hợp chẩn đoán bệnh nhân bị suy gan, cần ngừng sử dụng olanzapin.

Giảm bạch cầu trung tính

Cần thận trọng khi sử dụng olanzapin cho bệnh nhân có số lượng bạch cầu và/hoặc bạch cầu trung tính thấp bất kể nguyên nhân, bệnh nhân đang sử dụng các thuốc đã được xác định là gây giảm bạch cầu trung tính, bệnh nhân có tiền sử suy tủy xương hoặc nhiễm độc tủy xương do dùng thuốc, bệnh nhân suy tủy xương do bệnh kèm theo, do xạ trị hoặc hóa trị và bệnh nhân tăng bạch cầu ái toan hoặc mắc bệnh tăng sinh tủy xương. Tình trạng giảm bạch cầu trung tính đã được ghi nhận với tần suất hay gặp khi sử dụng đồng thời olanzapin và valproat.

Ngừng thuốc

Các triệu chứng cấp tính như đổ mồ hôi, mất ngủ, run, lo lắng, buồn nôn và nôn đã được ghi nhận với tần suất rất hiếm gặp (< 0,01%) khi ngừng sử dụng đột ngột olanzapin.

Khoảng QT

Trong các thử nghiệm lâm sàng, tình trạng kéo dài khoảng QTc có ý nghĩa lâm sàng (QT hiệu chỉnh theo Fridericia [QTcF] ≥ 500 mili giây (msec) tại bất kỳ thời điểm nào sau khi dùng thuốc ở bệnh nhân có trị số QTcF cơ bản < 500 msec) thường ít gặp (tần suất 0,1 đến 1%) ở bệnh nhân điều trị bằng olanzapin và không có sự khác biệt đáng kể về các biến cố ở tim khi so sánh giữa 2 nhóm sử dụng olanzapin và giả dược. Tuy nhiên, giống như khi sử dụng các thuốc chống loạn thần khác, cần thận trọng khi kê đơn olanzapin cùng với các thuốc đã được biết là gây kéo dài khoảng QTc, đặc biệt là cho bệnh nhân cao tuổi, bệnh nhân mắc hội chứng QT kéo dài bẩm sinh, suy tim sung huyết, phì đại tim, hạ kali huyết và hạ magnesi huyết.

Nghẽn mạch

Các trường hợp nghẽn mạch đã được ghi nhận khi sử dụng thuốc chống loạn thần. Do bệnh nhân điều trị bằng thuốc chống loạn thần thường mang các yếu tố nguy cơ nên tất cả những nguy cơ có thể gây nghẽn mạch cần phải được xác định trước và trong quá trình điều trị bằng olanzapin, đồng thời cần áp dụng các biện pháp dự phòng.

Hoạt tính trên thần kinh trung ương

Do olanzapin có tác dụng trên thần kinh trung ương, cần thận trọng khi sử dụng olanzapin cùng với các thuốc tác dụng trung tâm khác và rượu. Do có hoạt tính đối kháng dopamin in vitro, olanzapin có thể đối kháng tác dụng chủ vận dopamin trực tiếp và gián tiếp.

Động kinh

Cần thận trọng khi sử dụng olanzapin cho bệnh nhân có tiền sử động kinh hoặc mang các yếu tố nguy cơ có thể làm giảm ngưỡng động kinh. Động kinh đã được ghi nhận với tần suất hiếm gặp ở bệnh nhân điều trị bằng olanzapin. Trong hầu hết các trường hợp, bệnh nhân đều được xác định là có tiền sử động kinh hoặc mang các yếu tố nguy cơ động kinh.

Loạn vận động muộn

Trong các nghiên cứu so sánh trong thời gian 1 năm hoặc ngắn hơn, olanzapin làm giảm có ý nghĩa thống kê tỷ lệ xuất hiện loạn vận động. Tuy nhiên, nguy cơ loạn vận động muộn tăng lên khi thời gian điều trị kéo dài và vì vậy, nếu quan sát thấy các dấu hiệu và triệu chứng loạn vận động muộn ở bệnh nhân sử dụng olanzapin, nên cân nhắc giảm liều hoặc ngừng thuốc. Các triệu chứng này có thể tạm thời giảm nhẹ hoặc thậm chí xuất hiện sau khi ngừng thuốc.

Tụt huyết áp tư thế

Tụt huyết áp tư thế thường không hay gặp ở bệnh nhân cao tuổi trong các thử nghiệm lâm sàng với olanzapin. Giống như khi sử dụng các thuốc chống loạn thần khác, cần định kỳ kiểm tra huyết áp của bệnh nhân trên 65 tuổi.

Đột tử do biến cố trên tim

Trong các báo cáo hậu marketing, tỷ lệ đột tử do biến cố trên tim đã được ghi nhận ở những bệnh nhân điều trị bằng olanzapin. Trong một nghiên cứu thuần tập quan sát hồi cứu, tỷ lệ đột tử do biến cố trên tim ở bệnh nhân điều trị bằng olanzapin cao gấp khoảng 2 lần so với ở bệnh nhân không sử dụng thuốc chống loạn thần. Trong nghiên cứu này, nguy cơ gây đột tử của olanzapin tương tự như với các thuốc chống loạn thần không điển hình đã được đánh giá trong một phân tích gộp.

Sử dụng cho trẻ em và thiếu niên dưới 18 tuổi

Olanzapin không được chỉ định cho trẻ em và thiếu niên. Các nghiên cứu trên đối tượng bệnh nhân từ 13-17 tuổi ghi nhận các phản ứng bất lợi khác nhau bao gồm tăng cân, thay đổi các thông số sinh hóa và tăng nồng độ prolactin. Kết quả theo dõi dài hạn các biến cố này chưa được nghiên cứu và hiện chưa rõ.

Lactose

Thành phần viên nén có chứa lactose. Bệnh nhân mắc các bệnh di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu Lapp lactase hoặc kém chuyển hóa glucose-galactose không nên sử dụng thuốc này.

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

Phụ nữ có thai

Chưa tiến hành các nghiên cứu đầy đủ và có đối chứng trên phụ nữ mang thai. Cần yêu cầu bệnh nhân báo ngay cho bác sĩ biết khi phát hiện có thai hoặc dự định mang thai trong quá trình điều trị bằng olanzapin. Tuy nhiên, do chưa có đủ kinh nghiệm sử dụng trong thai kỳ, chỉ nên dùng olanzapin cho phụ nữ có thai nếu lợi ích thu được vượt hẳn rủi ro đối với thai.

Các báo cáo tự phát với tần suất hiếm gặp đã ghi nhận tình trạng run rẩy, tăng trương lực cơ, ngủ li bì và buồn ngủ ở những trẻ sơ sinh mà người mẹ đã sử dụng olanzapin trong 3 tháng cuối thai kỳ.

Phụ nữ cho con bú

Trong một nghiên cứu trên người tình nguyện là phụ nữ cho con bú, olanzapin được tiết vào sữa. Tỷ lệ thuốc phơi nhiễm trung bình (mg/kg) của trẻ ở trạng thái ổn định được ước tính là 1,8% liều olanzapin sử dụng (mg/kg). Cần yêu cầu bệnh nhân không nên cho trẻ bú khi đang sử dụng olanzapin.

Khả năng sinh sản

Ảnh hưởng trên khả năng sinh sản chưa được biết.

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

Chưa tiến hành nghiên cứu nào về ảnh hưởng của thuốc đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Do olanzapin có thể gây ngủ gà và chóng mặt, bệnh nhân cần thận trọng khi vận hành máy móc hay phương tiện giao thông.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Tương tác thuốc

Các nghiên cứu về tương tác thuốc mới chỉ được tiến hành trên đối tượng người lớn.

Các tương tác có thể ảnh hưởng đến olanzapin

Do olanzapin được chuyển hóa bởi CYP1A2 nên các chất gây cảm ứng hoặc ức chế isoemzym này có thể ảnh hưởng đến dược động học của olanzapin.

Cảm ứng CYP1A2

Quá trình chuyển hóa olanzapin có thể bị cảm ứng bởi hút thuốc lá hoặc sử dụng carbamazepin, kết quả là làm giảm nồng độ olanzapin. Chỉ quan sát thấy hiện tượng tăng nhẹ đến vừa độ thanh thải của olanzapin. Ảnh hưởng lâm sàng thường không đáng kể, tuy nhiên cần theo dõi tình trạng bệnh nhân và có thể cân nhắc tăng liều olanzapin nếu cần.

Ức chế CYP1A2

Fluvoxamin, một thuốc ức chế đặc trưng CYP1A2 đã được ghi nhận là ức chế rõ rệt chuyển hóa của olanzapin. Tỷ lệ tăng C_{max} trung bình của olanzapin sau khi sử dụng fluvoxamin là 54% ở nữ giới không hút thuốc và 77% ở nam giới hút thuốc. Mức độ tăng AUC của olanzapin ở 2 nhóm đối tượng này là 52% và 108%. Nên cân nhắc sử dụng liều khởi đầu thấp hơn cho bệnh nhân đang điều trị bằng fluvoxamin hoặc bất kỳ thuốc ức chế CYP1A2 nào khác như ciprofloxacin. Cân nhắc giảm liều olanzapin khi bắt đầu sử dụng thêm thuốc ức chế CYP1A2.

Giảm sinh khả dụng

Than hoạt tính làm giảm sinh khả dụng của olanzapin dùng theo đường uống từ 50% đến 60% và do đó, cần uống than hoạt tính ít nhất 2 giờ trước hoặc sau khi sử dụng olanzapin.

Fluoxetin (một thuốc ức chế CYP2D6), liều đơn 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 các thuốc chủ vận dopamin trực tiếp và gián tiếp.

Olanzapin không có hoạt tính ức chế in vitro các isoemzym CYP450 chính (như 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Vì vậy, chưa có tương tác cụ thể nào được khẳng định thông qua các thử nghiệm in

vivo do chưa ghi nhận tác dụng ức chế của olanzapin đối với các thuốc sau: thuốc chống trầm cảm 3 vòng (chủ yếu chuyển hóa bởi CYP2D6), warfarin (CYP2C9), theophyllin (CYP1A2) hoặc diazepam (CYP3A4 và 2C19).

Olanzapin không gây tương tác khi sử dụng cùng với lithi hoặc biperiden.

Việc theo dõi nồng độ valproat trong huyết tương là cần thiết, tuy nhiên không cần hiệu chỉnh liều valproat khi sử dụng cùng với olanzapin.

Hoạt tính trên hệ thần kinh trung ương

Cần thận trọng khi sử dụng olanzapin cho bệnh nhân uống rượu hoặc sử dụng các thuốc khác có thể gây ức chế thần kinh trung ương.

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời olanzapin cùng với các thuốc điều trị Parkinson ở bệnh nhân mắc bệnh Parkinson và mất trí.

Khoảng QTc

Cần thận trọng khi sử dụng olanzapin cùng với các thuốc có thể gây kéo dài khoảng QTc.

Tương kỵ thuốc

Do không có nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Người lớn

Các phản ứng bất lợi hay gặp nhất (được ghi nhận ở $\geq 1\%$ bệnh nhân) liên quan đến việc sử dụng olanzapin trong các thử nghiệm lâm sàng là ngủ gà và tăng cân, tăng bạch cầu ái toan, tăng nồng độ prolactin, cholesterol, glucose và triglycerid, glucose niệu, tăng thèm ăn, chóng mặt, bồn chồn, hội chứng Parkinson, loạn vận động, tụt huyết áp tư thế đứng, tác dụng kháng cholinergic, tăng men gan thoáng qua không biểu hiện triệu chứng, phát ban, suy nhược, mệt mỏi và phù.

Bảng dưới đây liệt kê các phản ứng bất lợi và xét nghiệm sinh hóa ghi nhận được từ các báo cáo tự phát và trong các thử nghiệm lâm sàng. Trong mỗi nhóm tần suất, các phản ứng bất lợi được sắp xếp theo thứ tự giảm dần mức độ nghiêm trọng. Tần suất phản ứng bất lợi được quy ước như sau: rất hay gặp ($\geq 10\%$), hay gặp ($\geq 1\%$ và $< 10\%$), ít gặp ($\geq 0,1\%$ và $< 1\%$), hiếm gặp ($\geq 0,01\%$ và $< 0,1\%$), rất hiếm gặp ($< 0,01\%$), chưa rõ tần suất (chưa thể ước lượng tần suất từ dữ liệu hiện có).

Rất hay gặp	Hay gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Chưa rõ tần suất
Rối loạn máu và hệ bạch huyết				
	Tăng bạch cầu ái toan Mất bạch cầu Giảm bạch cầu trung tính	Mất bạch cầu Giảm bạch cầu trung tính	Giảm tiểu cầu ¹¹	Giảm tiểu cầu
Rối loạn hệ miễn dịch				
	Phản ứng dị ứng ¹¹			
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng				
Tăng cân ¹	Tăng nồng độ cholesterol ^{2,3} Tăng nồng độ glucose ⁴ Tăng nồng độ triglycerid ^{2,5}	Tiến triển hoặc làm nặng thêm đái tháo đường,	Giảm thân nhiệt ¹²	

	Glucose niệu Tăng thèm ăn	đôi khi kèm theo nhiễm toan ceton hoặc hôn mê, kể cả một số ca tử vong		
Rối loạn hệ thần kinh				
Ngủ gà	Chóng mặt Bồn chồn ⁶ Hội chứng Parkinson ⁶ Loạn vận động ⁶	Động kinh ở những bệnh nhân có tiền sử động kinh hoặc mang các yếu tố nguy cơ động kinh ¹¹ Loạn trương lực cơ (kể cả vận nhân) ¹¹ Loạn vận động muộn ¹¹ Mất trí nhớ ⁹ Chứng rối loạn ngôn ngữ Chứng nói lắp ¹¹ Hội chứng chân không nghỉ ¹¹	Hội chứng an thần kinh ác tính ¹² Hội chứng ngừng thuốc ^{7,12}	
Rối loạn ở tim				
		Chậm nhịp tim Kéo dài khoảng QTc	Nhịp nhanh thất/rung thất, đột tử ¹¹	
Rối loạn mạch				
Tụ huyết áp tư thế đứng ¹⁰		Thuyên tắc huyết khối (bao gồm thuyên tắc phổi và huyết khối tĩnh mạch sâu)		
Rối loạn hô hấp, vận mạch và trung thất				
		Chảy máu cam ⁹		
Rối loạn tiêu hóa				
	Tác dụng kháng cholinergic nhẹ, thoáng qua, kể cả táo bón và khô miệng	Chướng bụng ⁹ Tăng tiết nước bọt ⁹	Viêm tụy ¹¹	
Rối loạn gan-mật				
	Tăng men gan (ALT, AST) thoáng qua không biểu hiện triệu chứng, đặc biệt là ở giai đoạn sớm của đợt điều trị		Viêm gan (kể cả tắc mật hoặc tổn thương gan hỗn hợp) ¹¹	
Rối loạn da và mô mềm				
	Phát ban	Nhạy cảm với ánh sáng Rụng tóc		Hội chứng phát ban do thuốc với tăng bạch cầu ái

				toan và nhiều triệu chứng toàn thân (DRESS)
Rối loạn cơ xương và mô liên kết				
	Đau khớp ⁹		Tiêu cơ vân ¹¹	
Rối loạn thận và tiết niệu				
		Tiểu không tự chủ, bí tiểu Mót tiểu ¹¹		
Thời kỳ mang thai, sau sinh và khoảng thời gian sinh				
				Hội chứng ngừng thuốc ở trẻ sơ sinh
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú				
	Rối loạn cương dương ở nam giới Giảm ham muốn tình dục ở nam và nữ	Mất kinh Nở ngực Bệnh xuất huyết ở phụ nữ Sung tuyến vú/phi đại tuyến vú ở nam giới	Cương đau dương vật ¹²	
Rối loạn toàn thân và phản ứng tại vị trí sử dụng				
	Suy nhược Mệt mỏi Phù Sốt ¹⁰			
Xét nghiệm				
Tăng nồng độ prolactin trong huyết tương ⁸	Tăng phosphate kiềm ¹⁰ Tăng creatinin phosphokinase ¹¹ Tăng gamma glutamyltransferase ¹⁰ Acid uric cao ¹⁰	Tăng bilirubin toàn phần		

¹ Tình trạng tăng cân rõ rệt có ý nghĩa lâm sàng đã được ghi nhận ở tất cả các nhóm bệnh nhân có Chỉ số khối lượng cơ thể (BMI) khác nhau. Khi sử dụng ngắn ngày (trung bình 47 ngày), tỷ lệ tăng cân $\geq 7\%$ rất hay gặp (22,2%), tăng cân $\geq 15\%$ hay gặp (4,2%) và $\geq 25\%$ ít gặp (0,8%). Bệnh nhân tăng cân $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ và $\geq 25\%$ khi dùng thuốc dài ngày (tối thiểu 48 tuần) được ghi nhận với tần suất rất hay gặp (tỷ lệ lần lượt là 64,4%, 31,7% và 12,3%).

² Mức độ tăng trung bình trị số lipid lúc đói (cholesterol toàn phần, LDL cholesterol và triglycerid) ở nhóm bệnh nhân không có dấu hiệu rối loạn lipid cao hơn.

³ Nồng độ cholesterol lúc đói từ mức cơ bản ($< 5,17$ mmol/l) tăng lên mức cao ($\geq 6,2$ mmol/l). Những thay đổi nồng độ cholesterol toàn phần lúc đói từ mức cơ bản ($\geq 5,17 - < 6,2$ mmol/l) lên mức cao ($\geq 6,2$ mmol/l) rất hay gặp.

⁴ Nồng độ glucose lúc đói từ mức cơ bản ($< 5,56$ mmol/l) tăng lên mức cao (≥ 7 mmol/l). Những thay đổi nồng độ glucose lúc đói từ mức cơ bản ($\geq 5,56 - < 7$ mmol/l) lên mức cao (≥ 7 mmol/l) rất hay gặp.

⁵ Nồng độ triglycerid lúc đói từ mức cơ bản ($< 1,69$ mmol/l) tăng lên mức cao ($\geq 2,26$ mmol/l). Những thay đổi nồng độ triglycerid lúc đói từ mức cơ bản ($\geq 1,69$ mmol/l - $< 2,26$ mmol/l) lên mức cao ($\geq 2,26$ mmol/l) rất hay gặp.

⁶ Trong các thử nghiệm lâm sàng, tỷ lệ hội chứng Parkinson và loạn trương lực cơ ở bệnh nhân điều trị bằng olanzapin cao hơn nhưng không có ý nghĩa thống kê so với ở bệnh nhân dùng giả dược. Bệnh nhân điều trị bằng olanzapin có tỷ lệ mắc hội chứng Parkinson, bồn chồn và loạn trương lực cơ thấp hơn khi sử dụng haloperidol. Do chưa có thông tin cụ thể về tiền sử của các rối loạn vận động ngoại tháp muộn và cấp tính ở từng bệnh nhân, hiện tại chưa thể kết luận rằng olanzapin ít gây ra hội chứng 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 rẩy, lo lắng, buồn nôn và nôn đã được ghi nhận khi ngừng sử dụng olanzapin đột ngột.

⁸ Trong các thử nghiệm lâm sàng kéo dài tới 12 tuần, nồng độ prolactin trong huyết tương tăng cao và vượt quá giới hạn trên thông thường ở khoảng 30% bệnh nhân điều trị bằng olanzapin có trị số prolactin cơ bản ở mức bình thường. Ở hầu hết bệnh nhân, mức độ tăng nồng độ prolactin thường nhẹ và thấp hơn 2 lần giới hạn trên thông thường.

⁹ Tác dụng không mong muốn được xác định từ các thử nghiệm lâm sàng trong dữ liệu tích hợp olanzapin.

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

¹¹ Tác dụng không mong muốn được xác định từ báo cáo tự phát sau lưu hành với tần suất sử dụng dữ liệu tích hợp olanzapin.

¹² Tác dụng không mong muốn được xác định từ báo cáo tự phát sau lưu hành với tần suất được ước tính ở giới hạn trên của khoảng tin cậy 95% sử dụng dữ liệu tích hợp olanzapin.

Sử dụng thuốc kéo dài (tối thiểu 48 tuần)

Tỷ lệ bệnh nhân sử dụng thuốc kéo dài gặp phản ứng bất lợi, có ý nghĩa lâm sàng như tăng cân, tăng nồng độ glucose, cholesterol toàn phần/LDL/HDL hoặc triglycerid tăng lên theo thời gian. Ở người trưởng thành đã hoàn tất đợt điều trị kéo dài 9-12 tháng, tốc độ tăng đường huyết trung bình chậm lại sau khoảng 6 tháng.

Thông tin bổ sung đối với các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Trong các thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân cao tuổi bị mất trí, sử dụng olanzapin làm tăng tỷ lệ tử vong và biến cố bất lợi mạch vành so với dùng giả dược. Các phản ứng bất lợi rất hay gặp do sử dụng olanzapin ở nhóm bệnh nhân này là đáng đi bất thường và ngã quỵ. Viêm phổi, tăng thân nhiệt, hồng ban, ảo giác và đái dầm cũng đã được ghi nhận với tần suất hay gặp.

Trong các thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân loạn thần do cảm ứng thuốc (chủ vận dopamin) có biểu hiện hội chứng Parkinson, tình trạng nặng thêm của triệu chứng Parkinson và ảo giác đã được ghi nhận với tần suất rất hay gặp và với tỷ lệ cao hơn so với dùng giả dược.

Trong một thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân hưng cảm lưỡng cực, sử dụng đồng thời valproat cùng với olanzapin gây giảm bạch cầu trung tính với tỷ lệ 4,1%. Một yếu tố nguy cơ gây ra tình trạng này là nồng độ cao của valproat trong huyết tương. Sử dụng olanzapin cùng với lithi và valproat làm tăng ($\geq 10\%$) tỷ lệ run rẩy, khô miệng, tăng thèm ăn và tăng cân. Loạn vận ngôn nói cũng đã được ghi nhận với tần suất hay gặp. Trong quá trình điều trị bằng olanzapin kết hợp với lithi hoặc divalproex, tình trạng tăng thể trọng $\geq 7\%$ so với trước khi dùng thuốc được ghi nhận ở 17,4% số bệnh nhân điều trị trong thời gian ngắn (tới 6 tuần). Điều trị kéo dài bằng olanzapin (tới 12 tháng) để dự phòng tái phát ở bệnh nhân rối loạn lưỡng cực làm tăng thể trọng $\geq 7\%$ ghi nhận được ở 39,9% số bệnh nhân.

Trẻ em và thiếu niên

Olanzapin không được chỉ định để điều trị cho bệnh nhân nhi và thiếu niên dưới 18 tuổi. Mặc dù chưa có nghiên cứu lâm sàng nào được thiết kế để so sánh trực tiếp 2 nhóm bệnh nhân là thiếu niên và người lớn đã được tiến hành, dữ liệu từ các thử nghiệm trên thiếu niên được so sánh với dữ liệu từ các thử nghiệm trên người lớn.

Bảng sau đây tóm tắt các phản ứng bất lợi được ghi nhận ở thiếu niên (tuổi từ 13-17) với tần suất cao hơn so với ở người lớn hoặc các phản ứng bất lợi chỉ được ghi nhận trong các thử nghiệm ngắn hạn ở thiếu niên. Tình trạng tăng cân ($\geq 7\%$) rõ rệt trên lâm sàng hay gặp hơn ở bệnh nhân thiếu niên so với ở người lớn khi mức độ phơi nhiễm thuốc là tương đương. Mức độ tăng cân và tỷ lệ bệnh nhân thiếu niên tăng cân rõ rệt trên lâm sàng khi dùng thuốc kéo dài (tối thiểu 24 tuần) cao hơn so với khi dùng thuốc ngắn ngày.

Trong mỗi nhóm tần suất, các phản ứng bất lợi được sắp xếp theo thứ tự giảm dần mức độ nghiêm trọng. Tần suất được quy ước như sau: rất hay gặp ($\geq 10\%$), hay gặp ($\geq 1\%$ và $< 10\%$).

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng <i>Rất hay gặp:</i> tăng cân ¹³ , tăng nồng độ triglycerid ¹⁴ , tăng thèm ăn <i>Hay gặp:</i> tăng nồng độ cholesterol ¹⁵
Rối loạn hệ thần kinh <i>Rất hay gặp:</i> an thần (ngủ lịm, hôn mê, ngủ gà)
Rối loạn tiêu hóa <i>Hay gặp:</i> khô miệng
Rối loạn gan mật <i>Rất hay gặp:</i> tăng transaminase gan (ALT/AST)
Xét nghiệm <i>Rất hay gặp:</i> giảm bilirubin toàn phần, tăng GGT, tăng nồng độ prolactin huyết tương ¹⁶

¹³ Sau đợt điều trị ngắn ngày (thời gian trung bình 22 ngày), mức độ tăng thể trọng (kg) $\geq 7\%$ rất hay gặp (40,6%), tăng $\geq 15\%$ hay gặp (7,1%) và $\geq 5\%$ hay gặp (2,5%). Khi điều trị dài ngày (tối thiểu 24 tuần), 89,4% bệnh nhân tăng thể trọng $\geq 7\%$, 55,3% tăng $\geq 15\%$ và 29,1% tăng $\geq 25\%$.

¹⁴ Nồng độ triglycerid lúc đói tăng từ mức cơ bản ($< 1,016$ mmol/l) lên cao ($\geq 1,467$ mmol/l) và tăng từ giới hạn thấp ($1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) lên cao ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Nồng độ cholesterol toàn phần lúc đói tăng từ mức cơ bản ($4,39$ mmol/l) lên cao ($\geq 5,17$ mmol/l) được ghi nhận với tần suất hay gặp. Thay đổi nồng độ cholesterol lúc đói từ mức giới hạn thấp ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) lên cao ($\geq 5,17$ mmol/l) rất hay gặp.

¹⁶ Tăng nồng độ prolactin huyết tương đã được ghi nhận ở 47,4% bệnh nhân thiếu niên.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc

13. Quá liều và cách xử trí:

Dấu hiệu và triệu chứng:

Các triệu chứng quá liều rất hay gặp (tần suất > 10%) bao gồm nhịp tim nhanh, kích động/hung hăng, loạn vận ngôn, các triệu chứng ngoại tháp khác nhau và giảm mức độ nhận thức từ an thần đến hôn mê.

Các triệu chứng rõ rệt khác khi xảy ra quá liều bao gồm mê sảng, lú lẫn, hôn mê, có thể xảy ra hội chứng an thần kinh ác tính, ức chế hô hấp, hít dịch, tăng huyết áp hoặc tụt huyết áp, loạn nhịp tim (tỷ lệ < 2% số ca quá liều) và ngừng tim. Những trường hợp tử vong đã được ghi nhận khi dùng mức liều thấp 450 mg nhưng các trường hợp sống sót sau quá liều cấp khi dùng liều tới khoảng 2 g olanzapin theo đường uống cũng đã được ghi nhận.

Xử lý quá liều:

Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu olanzapin. Khuyến cáo gây nôn. Có thể áp dụng các quy trình chuẩn để kiểm soát quá liều (như rửa dạ dày, sử dụng than hoạt). Uống đồng thời olanzapin cùng với than hoạt làm giảm sinh khả dụng của olanzapin theo đường uống từ 50 đến 60%.

Cần tiến hành điều trị triệu chứng và kiểm soát các chức năng sống theo triệu chứng lâm sàng như điều trị tụt huyết áp và trụ tuần hoàn cũng như hỗ trợ chức năng hô hấp. Không được sử dụng epinephrin, dopamin hoặc các thuốc giống giao cảm cùng với các thuốc chủ vận beta do các thuốc kích thích beta có thể làm nặng thêm tình trạng tụt huyết áp.

Cần giám sát chức năng tim mạch để phát hiện nguy cơ loạn nhịp tim. Phải tiếp tục theo dõi và giám sát bệnh nhân cho đến khi bệnh nhân hồi phục hoàn toàn.

14. Đặc tính dược lực học:

Phân loại dược lý: các dẫn chất diazepin, oxazepin và thiazepin. Mã ATC: N05AH03.

Olanzapin là thuốc chống loạn thần, chống hưng cảm và ổn định tâm trạng có hoạt tính dược lý rộng trên một số hệ receptor.

Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, olanzapin có ái lực (K_i ; < 100 nM) với các receptor của serotonin 5 HT_{2A/2C}, 5 HT₃, 5 HT₆; dopamin D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; muscarinic M₁-M₅; α 1-adrenergic và histamin H₁. Các nghiên cứu quan sát hành vi động vật cho thấy olanzapin có tác dụng đối kháng với 5HT, dopamin và cholinergic, phù hợp với khả năng gắn kết vào các receptor. Olanzapin có ái lực *in vitro* với receptor của serotonin 5HT₂ mạnh hơn so với dopamin D₂ và hoạt tính *in vivo* trên 5HT₂ mạnh hơn D₂ khi thử nghiệm trên các mô hình động vật. Các nghiên cứu điện sinh lý đã chứng minh olanzapin gây giảm một cách chọn lọc sự kích hoạt các tế bào thần kinh dopaminergic ở trung não hồi viên (A10), nhưng ít có tác dụng đến thể vân (A9) trong chức năng vận động. 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 phụ trên chức năng vận động. Không giống như một số thuốc chống loạn thần khác, olanzapin gây tăng đáp ứng trong một thử nghiệm "làm giảm lo âu".

Trong một nghiên cứu uống liều duy nhất (10 mg) dùng phương pháp chụp Rơngơn cắt lớp phát positron (Positron Emission Tomography, PET) ở những người tình nguyện khỏe mạnh, olanzapin chiếm giữ receptor 5HT_{2A} nhiều hơn so với receptor dopamin D₂. Bên cạnh đó, một nghiên cứu hình ảnh dùng phương pháp chụp Rơngơn cắt lớp phát photon đơn điện toán (Single Photon Emission Computerised Tomography, SPECT) ở những người bệnh tâm thần phân liệt

cho thấy những người bệnh đáp ứng với olanzapin chiếm giữ D2 của thể vận ít hơn so với những người bệnh đáp ứng với risperidon và một số thuốc chống loạn thần khác, nhưng tương đương với những người bệnh đáp ứng với clozapin.

Cả hai trong hai thử nghiệm có đối chứng placebo và hai trong ba thử nghiệm có đối chứng với thuốc so sánh trên 2.900 bệnh nhân tâm thần phân liệt với cả triệu chứng dương tính và âm tính đều cho thấy olanzapin giúp cải thiện tốt hơn có ý nghĩa thống kê các triệu chứng dương tính cũng như âm tính.

Trong một nghiên cứu so sánh, mù đôi, đa quốc gia về bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn phân liệt cảm xúc và các rối loạn liên quan trên 1481 bệnh nhân với các triệu chứng trầm cảm ở mức độ khác nhau (trị số cơ bản trung bình 16,6 theo thang đánh giá trầm cảm Montgomery-Asberg), phân tích thứ cấp chỉ số trầm cảm cơ bản và sau khi dùng thuốc cho thấy olanzapin giúp cải thiện triệu chứng (-6,0) tốt hơn có ý nghĩa thống kê ($p = 0,001$) so với haloperidol (-3, 1).

Ở những bệnh nhân bị hưng cảm hoặc ở giai đoạn hỗn hợp của rối loạn lưỡng cực, olanzapin có hiệu quả tốt hơn giả dược và natri valproat (divalproex) trong việc làm giảm các triệu chứng hưng cảm trong 3 tuần. Olanzapin cũng có hiệu quả tương đương haloperidol khi so sánh tỷ lệ bệnh nhân thuyên giảm triệu chứng hưng cảm hoặc trầm cảm sau 6 và 12 tuần. Trong một nghiên cứu sử dụng phối hợp thuốc trên bệnh nhân đã được điều trị bằng lithi hoặc valproat trong thời gian tối thiểu 2 tuần, sử dụng thêm olanzapin 10 mg (cùng với lithi hoặc valproat) giúp làm giảm các triệu chứng hưng cảm tốt hơn so với điều trị đơn độc bằng lithi hoặc valproat sau 6 tuần.

Trong một nghiên cứu dự phòng tái phát kéo dài 12 tháng trên bệnh nhân ở giai đoạn hưng cảm đã thuyên giảm nhờ sử dụng olanzapin rồi sau đó được cho dùng ngẫu nhiên olanzapin hoặc giả dược, olanzapin cho hiệu quả vượt trội có ý nghĩa thống kê so với giả dược trong việc dự phòng tái phát rối loạn lưỡng cực. Olanzapin cũng cho hiệu quả tốt hơn rõ rệt so với giả dược khi so sánh khả năng dự phòng tái phát hưng cảm hoặc trầm cảm.

Trong nghiên cứu dự phòng tái phát thứ 2 kéo dài 12 tháng trên bệnh nhân ở giai đoạn hưng cảm đã thuyên giảm nhờ sử dụng phối hợp olanzapin và lithi rồi sau đó được cho dùng ngẫu nhiên olanzapin hoặc lithi đơn độc, olanzapin có hiệu quả không kém hơn lithi trong việc dự phòng tái phát rối loạn lưỡng cực (olanzapin 30,0%, lithi 38,3%; $p = 0,055$).

Trong một nghiên cứu sử dụng phối hợp thuốc kéo dài 18 tháng trên bệnh nhân bị hưng cảm hoặc ở giai đoạn hỗn hợp đã được ổn định bằng olanzapin và một thuốc ổn định tâm trạng (lithi hoặc valproat), sử dụng đồng thời olanzapin cùng với lithi hoặc valproat trong thời gian dài không cho hiệu quả tốt hơn rõ rệt so với lithi hoặc valproat đơn độc trong việc ngăn chặn tái phát rối loạn lưỡng cực dựa theo tiêu chuẩn triệu chứng (chẩn đoán).

Bệnh nhân nhi

Kinh nghiệm sử dụng olanzapin trên thiếu niên (tuổi từ 13 đến 17) mới chỉ giới hạn ở dữ liệu trong điều trị ngắn hạn tâm thần phân liệt (6 tuần) và hưng cảm liên quan đến rối loạn lưỡng cực I (3 tuần) trên quần thể ít hơn 200 thiếu niên. Olanzapin đã được sử dụng với mức liều linh động từ 2,5 đến 20 mg/ngày. Trong quá trình điều trị bằng olanzapin, bệnh nhân thiếu niên tăng cân nhiều hơn rõ rệt so với người lớn. Mức độ thay đổi các thông số cholesterol toàn phần lúc đói, LDL cholesterol, triglycerid và prolactin ở thiếu niên cao hơn so với ở người lớn. Chưa có dữ liệu về việc duy trì tác dụng và có rất ít thông tin về độ an toàn của thuốc khi dùng kéo dài. Thông tin về tính an toàn dài hạn chủ yếu được giới hạn trong dữ liệu nhãn mở, không được kiểm soát.

15. Đặc tính dược động học:

Hấp thu

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

Phân bố

Tỷ lệ gắn protein huyết tương của olanzapin là khoảng 93% khi nồng độ thuốc trong huyết tương từ 7 đến khoảng 1000 ng/ml. Olanzapin liên kết chủ yếu với albumin và α 1-acid-glycoprotein.

Chuyển hóa

Olanzapin được chuyển hóa tại gan qua con đường liên hợp và oxy hóa. Chất chuyển hóa chính tìm thấy trong tuần hoàn là 10-N-glucuronide, chất này 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 yếu hơn nhiều so với olanzapin trong các nghiên cứu trên động vật. Tác dụng dược lý của thuốc chủ yếu là của olanzapin.

Thải trừ

Khi dùng theo đường uống, thời gian bán thải cuối cùng trung bình của olanzapin ở người khỏe mạnh dao động theo tuổi và giới tính.

So với những người trẻ tuổi, ở người cao tuổi (65 tuổi trở lên) khỏe mạnh, thời gian bán thải trung bình của olanzapin kéo dài hơn (51,8 so với 33,8 giờ) và độ thanh thải giảm đi (17,5 so với 18,2 l/giờ). Biến thiên về dược động học ở người cao tuổi vẫn nằm trong phạm vi biến thiên như ở người trẻ tuổi. Ở 44 người bệnh tâm thần phân liệt trên 65 tuổi, sử dụng liều từ 5 đến 20 mg/ngày không dẫn đến sự khác biệt nào về các tác dụng phụ.

So với nam giới, ở phụ nữ, thời gian bán thải trung bình của thuốc kéo dài hơn (36,7 so với 32,3 giờ) và độ thanh thải giảm đi (18,9 so với 27,3 l/giờ). Tuy nhiên, độ an toàn của olanzapin (5-20 mg) là tương đương khi so sánh giữa bệnh nhân nữ (n = 467) và nam (n = 869).

Bệnh nhân suy thận

Không có sự khác nhau đáng kể về thời gian bán thải trung bình (37,7 so với 32,4) hoặc độ thanh thải (21,2 so với 25,0 l/giờ) của olanzapin ở bệnh nhân suy thận (độ thanh thải creatinin < 10 ml/phút) so với ở người khỏe mạnh. Khoảng 57% liều Olanzapin được đánh dấu bằng chất phóng xạ được thải trừ qua nước tiểu, chủ yếu dưới dạng các chất chuyển hóa.

Bệnh nhân suy gan

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

Người hút thuốc

So với ở những người hút thuốc (nam giới và nữ giới), những người không hút thuốc có thời gian bán thải trung bình kéo dài hơn (38,6 so với 30,4 giờ) và độ thanh thải giảm đi (18,6 so với 27,7 l/giờ).

Độ thanh thải huyết tương của olanzapin thấp hơn ở người cao tuổi so với ở người trẻ tuổi, ở nữ giới so với ở nam giới, và ở người không hút thuốc so với ở người hút thuốc. Tuy nhiên, mức độ ảnh hưởng của các yếu tố độ tuổi, giới tính hoặc hút thuốc đến độ thanh thải và thời gian bán thải của olanzapin là nhỏ khi so sánh với sự khác nhau chung giữa các cá thể.

Trong một nghiên cứu trên người da trắng, người Nhật Bản và Trung Quốc, không có sự khác nhau về các thông số dược động học giữa ba nhóm người này.

Bệnh nhân nhi

Thiếu niên (13 đến 17 tuổi): Dược động học của olanzapin ở thiếu niên và người lớn là tương tự nhau. Trong các nghiên cứu lâm sàng, tỷ lệ phơi nhiễm olanzapin trung bình ở thiếu niên cao hơn người lớn khoảng 27%. Sự khác biệt về nhân khẩu học giữa thiếu niên và người lớn bao gồm thể trọng trung bình của thiếu niên thấp hơn và tỷ lệ thiếu niên hút thuốc ít hơn so với ở người lớn. Các yếu tố này có thể góp phần dẫn đến mức độ phơi nhiễm thuốc ở thiếu niên cao hơn ở người lớn.

16. Quy cách đóng gói:

Vi PA/nhôm/PVC/nhôm đựng trong hộp carton chứa 2 vỉ x 14 viên.

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

- Bảo quản: Bảo quản trong bao bì kín ở nhiệt độ không quá 30°C. Tránh hơi ẩm.
- Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.
- Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất:

Cơ sở sản xuất và đóng gói:

Adamed Pharma S.A.

95-054 Ksawerow, Szkolna St. 33, Ba Lan

Cơ sở xuất xưởng lô:

Adamed Pharma S.A.

ul. Marszałka Józefa Piłsudskiego 5, 95-200 Pabianice, Ba Lan