

Rx Thuốc kê đơn

Hướng dẫn sử dụng thuốc

ARYZALERA 15 MG

- *Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.*
- *Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.*
- *Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.*
- *Để xa tầm tay trẻ em.*

TÊN THUỐC: ARYZALERA 15 MG

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất: Mỗi viên nén chứa 15 mg aripiprazole.

Thành phần tá dược: Lactose monohydrate; cellulose, microcrystalline; maize starch; hydroxypropyl cellulose, type LF; ferric oxide yellow (E172); magnesium stearate; purified water.

DẠNG BÀO CHẾ: Viên nén

Mô tả: Viên nén hình tròn, hơi lồi, vát cạnh, màu vàng nhạt đến vàng nâu, có thể có các điểm đậm hoặc nhạt màu hơn, một mặt có khắc chữ A15.

CHỈ ĐỊNH

- Điều trị tâm thần phân liệt ở người lớn và thanh thiếu niên từ 15 tuổi trở lên.
- Điều trị các cơn hưng cảm trung bình tới nặng trong bệnh rối loạn lưỡng cực I và ngăn ngừa cơn hưng cảm mới trên người lớn mà đa số bệnh nhân đã trải qua các cơn hưng cảm và các cơn hưng cảm đã đáp ứng điều trị bằng aripiprazole.
- Điều trị lên tới 12 tuần đối với các cơn hưng cảm trung bình tới nặng trong bệnh rối loạn lưỡng cực I ở thanh thiếu niên từ 13 tuổi trở lên.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng:

Người lớn

Tâm thần phân liệt: Liều khởi đầu được khuyến cáo đối với aripiprazole là 10 mg hoặc 15 mg/ngày với liều duy trì là 15 mg/ngày được uống ngày một lần mà không liên quan tới bữa ăn. Aripiprazole có hiệu quả trong phạm vi liều từ 10 mg tới 30 mg/ngày. Hiệu quả tăng cường khi dùng các liều cao hơn liều hàng ngày 15 mg là chưa được chứng minh mặc dù các bệnh nhân đơn lẻ có thể hưởng lợi từ một liều cao hơn. Liều tối đa hàng ngày không nên vượt quá 30 mg.

Các cơn hưng cảm trong rối loạn lưỡng cực I: Liều khởi đầu khuyến cáo đối với aripiprazole là 15 mg được uống ngày một lần mà không liên quan tới bữa ăn như liệu pháp điều trị đơn lẻ hoặc kết hợp. Một vài bệnh nhân có thể hưởng lợi từ một liều cao hơn. Liều tối đa hàng ngày không nên vượt quá 30 mg.

Phòng ngừa tái phát các cơn hưng cảm trong rối loạn lưỡng cực I: Đối với phòng ngừa tái phát các cơn hưng cảm trên bệnh nhân đang dùng aripiprazole như liệu pháp điều trị đơn lẻ hay kết hợp, cần tiếp tục điều trị ở cùng liều đang dùng. Điều chỉnh liều hàng ngày, bao gồm giảm liều nên được cân nhắc dựa trên tình trạng lâm sàng.

Đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân trẻ em

Tâm thần phân liệt ở thanh thiếu niên từ 15 tuổi trở lên: Liều được khuyến cáo đối với aripiprazole là 10 mg/ngày được uống ngày một lần mà không liên quan tới bữa ăn. Điều trị nên được khởi đầu với liều 2 mg trong 2 ngày, sau 2 ngày tăng liều lên 5 mg và sau 2 ngày nữa tăng liều tới liều khuyến cáo hàng ngày là 10 mg. Khi thích hợp, nên tăng 5 mg cho mỗi lần tăng liều tiếp theo mà không

vượt liều tối đa hàng ngày là 30 mg. Aripiprazole có hiệu quả trong phạm vi liều từ 10 đến 30 mg/ngày. Hiệu quả tăng cường khi dùng các liều cao hơn liều hàng ngày 10 mg không được chứng minh mặc dù các bệnh nhân riêng lẻ có thể hưởng lợi từ một liều cao hơn.

Aripiprazole không được khuyến cáo sử dụng cho bệnh nhân tâm thần phân liệt dưới 15 tuổi do không đủ dữ liệu về an toàn và hiệu quả.

Các cơn hưng cảm trong rối loạn lưỡng cực I trên thanh thiếu niên từ 13 tuổi trở lên: Liều khuyến cáo đối với aripiprazole là 10 mg/ngày được uống ngày một lần mà không liên quan tới bữa ăn. Điều trị nên được khởi đầu với liều 2 mg trong 2 ngày, sau 2 ngày tăng liều lên 5 mg và sau 2 ngày nữa tăng liều lên tới liều khuyến cáo hàng ngày là 10 mg.

Thời gian điều trị nên là cần thiết tối thiểu cho kiểm soát triệu chứng mà không được vượt quá 12 tuần. Hiệu quả tăng cường khi dùng các liều cao hơn liều hàng ngày 10 mg không được chứng minh, và liều hàng ngày 30 mg sẽ đi kèm với tỷ lệ mắc phải cao hơn đáng kể của các tác dụng không mong muốn có ý nghĩa bao gồm các biến cố liên quan tới triệu chứng ngoại tháp, buồn ngủ, mệt mỏi và tăng cân. Vì vậy các liều cao hơn 10 mg/ngày chỉ nên được sử dụng trong các trường hợp đặc biệt với sự giám sát lâm sàng chặt chẽ. Các bệnh nhân trẻ hơn có nguy cơ cao với các phản ứng có hại liên quan tới aripiprazole. Vì vậy aripiprazole không được khuyến cáo sử dụng cho bệnh nhân dưới 13 tuổi.

Tính dễ bị kích thích kết hợp với rối loạn tự kỷ: tính an toàn và hiệu quả của aripiprazole trên trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi chưa được thiết lập. Các số liệu sẵn có hiện nay được mô tả trong phần “Đặc tính dược lực học” nhưng không có khuyến cáo nào về liều lượng được đưa ra.

Các rối loạn tic kết hợp với rối loạn Tourette: tính an toàn và hiệu quả của aripiprazole trên trẻ em và thanh thiếu niên từ 6 đến 18 tuổi chưa được thiết lập. Các số liệu sẵn có hiện nay được mô tả trong phần “Đặc tính dược lực học” nhưng không có khuyến cáo nào về liều lượng được đưa ra.

Suy gan

Không cần điều chỉnh liều trên bệnh nhân suy gan nhẹ tới trung bình. Trên bệnh nhân suy gan nặng, các dữ liệu có sẵn là không đủ để đưa ra các khuyến cáo. Cần thận trọng về liều dùng khi dùng thuốc trên những bệnh nhân này. Tuy nhiên, liều tối đa hàng ngày 30 mg nên được sử dụng thận trọng trên những bệnh nhân suy gan nặng.

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều trên bệnh nhân suy thận.

Người cao tuổi

Hiệu quả và an toàn của aripiprazole trong điều trị tâm thần phân liệt hoặc các cơn hưng cảm trong rối loạn lưỡng cực I trên bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên chưa được thiết lập. Do tính nhạy cảm cao hơn của đối tượng này, cần cân nhắc liều khởi đầu thấp hơn khi các yếu tố lâm sàng đảm bảo.

Giới tính

Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân nữ so với bệnh nhân nam.

Tình trạng hút thuốc

Dựa theo con đường chuyển hóa của aripiprazole, không cần điều chỉnh liều đối với người hút thuốc.

Điều chỉnh liều do tương tác

Khi dùng đồng thời các chất ức chế mạnh CYP3A4 hoặc CYP2D6 với aripiprazole, aripiprazole nên được giảm liều. Khi chất ức chế CYP3A4 hoặc CYP2D6 được rút khỏi liệu pháp điều trị kết hợp, liều của aripiprazole nên được tăng sau đó.

Khi sử dụng đồng thời các chất gây cảm ứng mạnh CYP3A4 với aripiprazole, liều của aripiprazole nên được tăng. Khi chất cảm ứng CYP3A4 được rút khỏi liệu pháp điều trị kết hợp, liều của aripiprazole nên được giảm tới liều khuyến cáo.

Cách dùng:

Aripiprazole được dùng đường uống.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Mẫn cảm với aripiprazole hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Trong thời gian điều trị thuốc loạn thần, sự cải thiện tình trạng lâm sàng của bệnh nhân có thể mất vài ngày tới vài tuần. Bệnh nhân nên được giám sát chặt chẽ trong suốt quá trình này.

Tự tử

Xuất hiện các hành vi tự tử là hành vi vốn có trong các bệnh tâm thần và rối loạn tâm trạng và trong vài trường hợp đã được báo cáo sớm sau khi khởi đầu hoặc chuyển đổi liệu pháp điều trị bằng thuốc chống loạn thần, bao gồm điều trị với aripiprazole. Liệu pháp điều trị chống loạn thần cần phải đi kèm với giám sát chặt chẽ trên các bệnh nhân có nguy cơ cao.

Rối loạn tim mạch

Aripiprazole nên được sử dụng thận trọng trên bệnh nhân có bệnh tim mạch đã biết (tiền sử nhồi máu cơ tim hoặc bệnh tim thiếu máu cục bộ, suy tim, hoặc các bất thường dẫn truyền), bệnh mạch máu não, các tình trạng có thể khiến bệnh nhân hạ huyết áp (mất nước, giảm thể tích tuần hoàn và điều trị bằng các thuốc chống tăng huyết áp) hoặc tăng huyết áp, bao gồm cả các cơn tăng huyết áp cấp hoặc ác tính. Các trường hợp thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch đã được báo cáo với các thuốc chống loạn thần. Vì bệnh nhân được điều trị với các thuốc chống loạn thần thường xuất hiện các yếu tố nguy cơ xảy ra thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch, tất cả các yếu tố nguy cơ có thể dẫn đến thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch nên được xác định trước và trong khi điều trị với aripiprazole và thực hiện các biện pháp phòng ngừa.

Kéo dài khoảng QT

Trong các thử nghiệm lâm sàng của aripiprazole, tỷ lệ mắc phải kéo dài khoảng QT đã được so sánh với giả dược. Như các thuốc chống loạn thần khác, aripiprazole nên được sử dụng thận trọng trên bệnh nhân có tiền sử gia đình mắc chứng kéo dài khoảng QT.

Loạn vận động muộn

Trong các thử nghiệm lâm sàng kéo dài một năm hoặc ngắn hơn, có một số ít báo cáo của việc điều trị cấp cứu loạn vận động trong quá trình điều trị với aripiprazole. Nếu triệu chứng và dấu hiệu của loạn vận động muộn xuất hiện trên bệnh nhân dùng aripiprazole, nên xem xét việc giảm liều hoặc ngưng sử dụng. Các triệu chứng có thể tạm thời xấu đi hoặc thậm chí phát sinh sau khi ngưng sử dụng thuốc.

Các hội chứng ngoại tháp khác

Trong các nghiên cứu lâm sàng trên trẻ em dùng aripiprazole, đã quan sát thấy chứng ngòai không yên và Parkinson. Nếu các dấu hiệu và triệu chứng của hội chứng ngoại tháp xuất hiện trên bệnh nhân đang dùng aripiprazole, nên xem xét việc giảm liều và theo dõi lâm sàng chặt chẽ.

Hội chứng ác tính do thuốc an thần

Hội chứng ác tính do thuốc an thần là một hội chứng phức tạp có thể gây tử vong liên quan tới các thuốc chống loạn thần. Trong các thử nghiệm lâm sàng, các trường hợp hiếm của hội chứng ác tính do thuốc an thần đã được báo cáo trong quá trình điều trị với aripiprazole. Các biểu hiện lâm sàng của hội chứng ác tính do thuốc an thần là sốt cao, cứng cơ, trạng thái tinh thần bị thay đổi và bằng chứng của sự bất ổn hệ thần kinh tự trị (mạch hoặc huyết áp bất thường, nhịp tim nhanh, toát mồ hôi và loạn nhịp tim). Các dấu hiệu khác có thể bao gồm tăng creatinin phosphokinase, tiêu cơ vân và suy thận cấp. Tuy nhiên, cũng đã có báo cáo việc tăng creatinin phosphokinase và tiêu cơ vân không nhất thiết phải đi kèm với hội chứng ác tính do thuốc an thần. Nếu bệnh nhân có xuất hiện các dấu hiệu và triệu chứng biểu hiện cho hội chứng ác tính do thuốc an thần hoặc sốt cao không rõ nguyên nhân mà không có biểu hiện lâm sàng bổ sung của hội chứng ác tính do thuốc an thần, tất cả các hoạt chất chống loạn thần, bao gồm aripiprazole, đều phải ngừng lại.

Cơn co giật

Trong các thử nghiệm lâm sàng, các trường hợp ít gặp của cơn co giật đã được báo cáo trong quá trình điều trị với aripiprazole. Vì vậy, aripiprazole nên được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân có tiền sử rối loạn co giật hoặc có các tình trạng liên quan đến co giật.

Bệnh nhân cao tuổi rối loạn tâm thần liên quan tới sa sút trí tuệ

Tăng nguy cơ tử vong

Trong 3 thử nghiệm có đối chứng với giả dược (n=938; độ tuổi trung bình: 82,4; phạm vi độ tuổi: 56-99 tuổi) của aripiprazole trên bệnh nhân cao tuổi rối loạn tâm thần có kết hợp với bệnh Alzheimer, bệnh nhân điều trị với aripiprazole đã tăng nguy cơ tử vong so với giả dược. Tỷ lệ tử vong trên bệnh

nhân điều trị bằng aripiprazole là 3,5% so với 1,7% trong nhóm giả dược. Mặc dù các nguyên nhân gây tử vong đa dạng, phần lớn các trường hợp tử vong là do mắc các bệnh tim mạch (ví dụ suy tim, đột tử) hoặc là do nhiễm khuẩn (ví dụ viêm phổi).

Các phản ứng bất lợi trên mạch máu não

Trong các thử nghiệm lâm sàng giống nhau, các phản ứng bất lợi trên mạch máu não (ví dụ đột quy, cơn thiếu máu thoáng qua), bao gồm các trường hợp tử vong, đã được báo cáo trên bệnh nhân (độ tuổi trung bình: 84 tuổi; phạm vi độ tuổi: 78-88 tuổi). Nhìn chung, 1,3% bệnh nhân điều trị bằng aripiprazole được báo cáo có phản ứng bất lợi trên mạch máu não so với 0,6% bệnh nhân dùng giả dược trong các thử nghiệm này. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, một trong những thử nghiệm này là thử nghiệm với liều cố định đã ghi nhận có mối liên quan có ý nghĩa giữa liều lượng đáp ứng và các phản ứng bất lợi trên mạch máu não ở những bệnh nhân được điều trị với aripiprazole.

Aripiprazole không được chỉ định để điều trị rối loạn tâm thần liên quan đến sa sút trí tuệ.

Tăng đường huyết và bệnh đái tháo đường

Tăng đường huyết, trong một vài trường hợp đặc biệt và kết hợp với nhiễm toan ceton hoặc hôn mê tăng áp lực thẩm thấu hoặc tử vong, đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống loạn thần không điển hình, bao gồm aripiprazole. Các yếu tố nguy cơ có thể khiến bệnh nhân mắc các biến chứng nghiêm trọng bao gồm béo phì và tiền sử gia đình mắc bệnh đái tháo đường. Trong các thử nghiệm lâm sàng với aripiprazole, không có sự khác biệt có ý nghĩa trong tỷ lệ mắc các phản ứng bất lợi liên quan đến tăng đường huyết (bao gồm bệnh đái tháo đường) hoặc các giá trị xét nghiệm đường huyết bất thường so với giả dược. Hiện nay chưa có dữ liệu ước tính chính xác nguy cơ xảy ra các phản ứng bất lợi liên quan đến tăng đường huyết ở bệnh nhân điều trị bằng aripiprazole và với các thuốc chống loạn thần không điển hình khác để cho phép so sánh trực tiếp. Bệnh nhân được điều trị bằng bất kỳ loại thuốc chống loạn thần nào, bao gồm aripiprazole, nên được theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của tăng đường huyết (như uống nhiều, đa niệu, ăn nhiều và suy nhược) và bệnh nhân đái tháo đường hoặc có các yếu tố nguy cơ mắc bệnh đái tháo đường nên được theo dõi thường xuyên đối với dấu hiệu xấu đi khi kiểm soát đường huyết.

Quá mẫn

Như các thuốc khác, các phản ứng quá mẫn, được đặc trưng bởi các triệu chứng dị ứng, có thể xảy ra với aripiprazole.

Tăng cân

Tăng cân thường gặp ở bệnh nhân tâm thần phân liệt và hưng cảm lưỡng cực do bệnh lý kèm theo, sử dụng thuốc chống loạn thần được biết là gây tăng cân, quản lý lối sống kém và có thể dẫn đến các biến chứng nghiêm trọng. Tăng cân đã được báo cáo sau lưu hành thuốc trên bệnh nhân được điều trị bằng aripiprazole. Người ta nhận thấy tăng cân thường xảy ra khi có các yếu tố nguy cơ cao như tiền sử đái tháo đường, rối loạn tuyến giáp hoặc u tuyến yên. Trong các thử nghiệm lâm sàng, aripiprazole đã được chứng minh không gây tăng cân có liên quan trên lâm sàng ở người lớn. Trong các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân thanh thiếu niên mắc chứng hưng cảm lưỡng cực, aripiprazole đã được cho là có liên quan đến tăng cân sau 4 tuần điều trị. Tăng cân nên được theo dõi ở bệnh nhân thanh thiếu niên mắc chứng hưng cảm lưỡng cực. Nếu tăng cân có ý nghĩa trên lâm sàng, nên xem xét việc giảm liều.

Chứng khó nuốt

Rối loạn vận động thực quản và sự hít vào có liên quan đến việc sử dụng thuốc chống loạn thần, bao gồm aripiprazole. Aripiprazole và các hoạt chất chống loạn thần khác nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có nguy cơ viêm phổi do hít phải.

Thói chơi bài bạc bệnh lý và các rối loạn kiểm soát xung động khác

Bệnh nhân có thể bị tăng các cơn ham muốn, đặc biệt đối với bài bạc và không thể kiểm soát các cơn ham muốn này khi dùng aripiprazole. Các ham muốn khác được báo cáo, bao gồm: tăng ham muốn tình dục, nghiện mua sắm, ăn uống quá đà và các hành vi bốc đồng và cưỡng chế khác. Điều quan trọng là bác sĩ nên hỏi bệnh nhân hoặc người chăm sóc cụ thể về việc phát triển các cơn mới hoặc tăng cơn ham muốn chơi bài bạc, ham muốn tình dục, nghiện mua sắm, ăn uống quá đà hoặc các ham muốn khác khi đang điều trị bằng aripiprazole. Nên lưu ý các triệu chứng rối loạn kiểm

soát xung động có thể kết hợp với các rối loạn có sẵn; tuy nhiên, trong một số trường hợp, các cơn ham muốn được báo cáo đã dừng lại khi giảm liều hoặc ngừng thuốc. Rối loạn kiểm soát xung động có thể gây hại cho bệnh nhân và những người khác nếu không được nhận biết. Cần nhắc giảm liều hoặc ngừng thuốc nếu bệnh nhân xuất hiện các ham muốn trên trong khi dùng aripiprazole.

Bệnh nhân mắc bệnh tăng động giảm chú ý

Mặc dù có tần suất kết hợp cao của bệnh rối loạn lưỡng cực I và tăng động giảm chú ý nhưng có rất ít dữ liệu an toàn khi sử dụng đồng thời aripiprazole và các chất kích thích, vì vậy cần cực kỳ thận trọng khi dùng phối hợp các thuốc này.

Ngã

Aripiprazole có thể gây buồn ngủ, hạ huyết áp tư thế, không ổn định về vận động và cảm giác, có thể dẫn đến ngã. Cần thận trọng khi điều trị cho bệnh nhân có nguy cơ cao và nên cân nhắc dùng liều khởi đầu thấp hơn (như người cao tuổi hoặc người suy nhược).

Tá dược

Thuốc có chứa lactose. Những bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoặc kém hấp thu glucose - galactose không nên dùng thuốc này.

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

Phụ nữ có thai

Không có thử nghiệm lâm sàng đầy đủ và có kiểm soát tốt về sử dụng aripiprazole trên phụ nữ có thai. Các dị tật bẩm sinh đã được báo cáo; tuy nhiên, mối quan hệ nhân quả do sử dụng aripiprazole không thể được thiết lập. Các nghiên cứu trên động vật không thể loại trừ khả năng gây ra độc tính trên sự phát triển. Bệnh nhân nên được khuyến cáo thông báo cho bác sĩ của họ nếu có thai hoặc dự định có thai trong quá trình điều trị với aripiprazole. Do không đủ thông tin về an toàn trên người và xuất hiện các quan ngại trong các nghiên cứu về sinh sản trên động vật, thuốc này không nên sử dụng cho phụ nữ có thai trừ khi lợi ích mang lại là vượt trội so với các nguy cơ có thể xảy ra đối với thai nhi.

Trẻ sơ sinh đã phơi nhiễm với thuốc chống loạn thần (bao gồm aripiprazole) trong ba tháng cuối của thai kỳ có nguy cơ gặp các phản ứng bất lợi bao gồm các triệu chứng ngoại tháp và/hoặc các triệu chứng ngừng thuốc mà có thể thay đổi về mức độ nghiêm trọng và thời gian kéo dài sau khi sinh. Đã có báo cáo về tình trạng kích động, tăng trương lực, giảm trương lực, run, buồn ngủ, suy hô hấp hoặc rối loạn ăn uống. Do đó, trẻ sơ sinh cần được theo dõi cẩn thận.

Phụ nữ cho con bú

Aripiprazole/ chất chuyển hóa được bài tiết vào sữa mẹ. Quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng/bỏ điều trị bằng aripiprazole cần cân nhắc đến lợi ích của việc cho con bú đối với trẻ và lợi ích của việc điều trị đối với người mẹ.

Khả năng sinh sản

Aripiprazole không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản dựa trên dữ liệu nghiên cứu về độc tính sinh sản.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Aripiprazole có ảnh hưởng nhẹ đến trung bình lên khả năng lái xe và vận hành máy móc do ảnh hưởng đến hệ thần kinh và thị giác, chẳng hạn như an thần, buồn ngủ, ngất, nhìn mờ, song thị.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Do đặc tính đối kháng thụ thể α_1 -adrenergic, aripiprazole có khả năng tăng cường tác dụng của một số thuốc điều trị tăng huyết áp.

Do các tác động chủ yếu trên hệ thần kinh trung ương của aripiprazole, nên thận trọng khi sử dụng aripiprazole kết hợp với rượu hoặc các thuốc tác động lên hệ thần kinh trung ương khác có cùng phản ứng có hại như an thần.

Cần thận trọng nếu aripiprazole được dùng đồng thời với các thuốc được biết là có khả năng kéo dài khoảng QT hoặc làm mất cân bằng điện giải.

Ảnh hưởng của các thuốc khác tới aripiprazole

Famotidin, một chất đối kháng H₂, ức chế tiết acid dạ dày, làm giảm tỷ lệ hấp thu của aripiprazole nhưng tác dụng này được coi là không có ý nghĩa về mặt lâm sàng. Aripiprazole được chuyển hóa bởi nhiều con đường có sự tham gia của các enzym CYP2D6 và CYP3A4 nhưng không liên quan đến các enzym CYP1A. Vì vậy, không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân hút thuốc.

Quinidin và các thuốc ức chế CYP2D6 khác

Trong một thử nghiệm lâm sàng ở những người khỏe mạnh, một thuốc ức chế mạnh CYP2D6 (quinidin) làm tăng diện tích dưới đường cong (AUC) của aripiprazole lên 107%, trong khi C_{max} không thay đổi. AUC và C_{max} của chất chuyển hóa có hoạt tính là dehydro-aripiprazole giảm tương ứng là 32% và 47%. Liều aripiprazole nên được giảm xuống còn khoảng một nửa so với liều được chỉ định khi dùng đồng thời với quinidin. Các chất ức chế mạnh CYP2D6 khác như fluoxetin và paroxetin, có thể dự kiến có các tác dụng tương tự và nên áp dụng giảm liều tương tự.

Ketoconazol và các chất ức chế CYP3A4 khác

Trong một thử nghiệm lâm sàng trên các đối tượng khỏe mạnh, một chất ức chế mạnh CYP3A4 (ketoconazol) làm tăng AUC và C_{max} của aripiprazole tương ứng là 63% và 37%. AUC và C_{max} của dehydro-aripiprazole tăng tương ứng là 77% và 43%. Ở những người chuyển hóa kém CYP2D6, việc sử dụng đồng thời các chất ức chế mạnh CYP3A4 có thể làm tăng nồng độ aripiprazole trong huyết tương so với ở những người chuyển hóa CYP2D6 mạnh. Khi cân nhắc sử dụng đồng thời ketoconazol hoặc các chất ức chế mạnh CYP3A4 khác với aripiprazole, các lợi ích nên vượt trội hơn nguy cơ tiềm tàng có thể xảy ra đối với bệnh nhân. Khi dùng đồng thời ketoconazol với aripiprazole, nên giảm liều aripiprazole xuống còn khoảng một nửa so với liều đã được chỉ định. Các chất ức chế mạnh CYP3A4 khác, như itraconazol và các chất ức chế HIV protease, có thể có tác dụng tương tự và do đó nên giảm liều tương tự.

Khi ngừng các thuốc ức chế CYP2D6 hoặc CYP3A4, liều của aripiprazole nên được tăng tới mức trước khi bắt đầu liệu pháp kết hợp.

Khi các chất ức chế yếu CYP3A4 (như diltiazem) hoặc ức chế yếu CYP2D6 (như escitalopram) được sử dụng đồng thời với aripiprazole, có thể dự kiến sự tăng nồng độ aripiprazole trong huyết tương ở mức vừa phải.

Carbamazepin và các chất cảm ứng CYP3A4 khác

Sau khi dùng aripiprazole đồng thời với carbamazepin, một chất cảm ứng mạnh CYP3A4, trên bệnh nhân tâm thần phân liệt hoặc rối loạn phân liệt cảm xúc, trung bình nhân của C_{max} và AUC của aripiprazole thấp hơn tương ứng là 68% và 73% khi so với aripiprazole (30 mg) dùng đơn độc. Tương tự đối với dehydro-aripiprazole, trung bình nhân của C_{max} và AUC sau khi dùng đồng thời với carbamazepin thấp hơn tương ứng là 69% và 71% so với khi dùng aripiprazole đơn độc.

Liều của aripiprazole nên được tăng gấp đôi khi dùng đồng thời với carbamazepin. Dùng đồng thời aripiprazole và các chất gây cảm ứng mạnh CYP3A4 khác (như rifampicin, rifabutin, phenytoin, phenobarbital, primidon, efavirenz, nevirapin và St. John's Wort) được dự kiến là có tác dụng tương tự và do đó nên áp dụng tăng liều tương tự. Khi ngừng sử dụng các thuốc cảm ứng mạnh CYP3A4, nên giảm liều aripiprazole đến liều khuyến cáo.

Valproat và lithium

Khi dùng đồng thời valproat hoặc lithium với aripiprazole, không có thay đổi có ý nghĩa lâm sàng nào đối với nồng độ aripiprazole và do đó không cần điều chỉnh liều khi sử dụng valproat hoặc lithium cùng với aripiprazole.

Ảnh hưởng của aripiprazole đến các thuốc khác

Trong các nghiên cứu lâm sàng, aripiprazole với liều 10-30 mg/ngày không có ảnh hưởng đáng kể đến sự chuyển hóa các chất nền của CYP2D6 (tỷ lệ dextromethorphan/3-methoxymorphinan), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (omeprazol) và CYP3A4 (dextromethorphan). Ngoài ra, aripiprazole và dehydro-aripiprazole không cho thấy khả năng thay đổi chuyển hóa qua trung gian CYP1A2 trên *in vitro*. Do đó, aripiprazole không có khả năng gây ra các tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng nào qua trung gian bởi các enzym này.

Khi aripiprazole được dùng đồng thời với valproat, lithium hoặc lamotrigin, không có thay đổi quan trọng trên mặt lâm sàng về nồng độ valproat, lithium hoặc lamotrigin.

Hội chứng serotonin

Các trường hợp hội chứng serotonin đã được báo cáo trên bệnh nhân đang dùng aripiprazole, các dấu hiệu và triệu chứng của tình trạng này có thể xảy ra đặc biệt là trong trường hợp sử dụng đồng thời với các thuốc tác động lên hệ serotonergic, như các chất ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc (SSRI)/chất ức chế tái hấp thu serotonin và noradrenalin (SNRI), hoặc với các thuốc được biết là làm tăng nồng độ aripiprazole.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Các phản ứng có hại được báo cáo phổ biến nhất trong các thử nghiệm có đối chứng với giả dược là chứng nằm ngòì không yên và buồn nôn, xuất hiện trên hơn 3% bệnh nhân điều trị bằng aripiprazole qua đường uống.

Bảng liệt kê các phản ứng có hại

Tỷ lệ các phản ứng có hại của thuốc (ADR) liên quan đến liệu pháp điều trị bằng aripiprazole được trình bày trong bảng dưới đây. Bảng này dựa trên các phản ứng có hại được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng và/hoặc kinh nghiệm sau lưu hành.

Tất cả các phản ứng có hại được liệt kê theo phân loại hệ cơ quan và tần suất: rất phổ biến ($\geq 1/10$), phổ biến ($\geq 1/100$ đến $<1/10$), không phổ biến ($\geq 1/1.000$ đến $<1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $<1/1.000$), rất hiếm ($<1/10.000$) và chưa biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Trong mỗi nhóm tần suất, các phản ứng có hại được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Không thể xác định được tần suất của các phản ứng có hại được báo cáo trong quá trình thuốc lưu hành trên thị trường vì chúng thu được từ các báo cáo tự phát. Do vậy, tần suất của các biến cố bất lợi này được phân vào nhóm "chưa biết".

Hệ cơ quan	Phổ biến	Không phổ biến	Chưa biết
Rối loạn máu và hệ bạch huyết			Giảm bạch cầu Giảm bạch cầu trung tính Giảm tiểu cầu
Rối loạn hệ miễn dịch			Phản ứng dị ứng (như phản ứng phản vệ, phù mạch bao gồm cả sung lưỡi, phù nề lưỡi, phù mắt, ngứa hoặc nổi mề đay)
Rối loạn nội tiết		Tăng prolactin huyết Giảm prolactin huyết	Hôn mê tăng áp lực thẩm thấu do đái tháo đường, nhiễm toan ceton do đái tháo đường
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Đái tháo đường	Tăng đường huyết	Hạ natri máu, biếng ăn
Rối loạn tâm thần	Mất ngủ, lo lắng, bồn chồn	Trầm cảm Chứng cuồng dâm	Cố gắng tự tử, có ý định tự tử và tự tử Ham muốn bài bạc Rối loạn kiểm soát xung động Ăn uống quá đà Nghiện mua sắm Ham muốn đi lang thang Hung hăng Kích động Lo lắng
Rối loạn hệ thần kinh	Chứng nằm ngòì không yên Rối loạn ngoại tháp Run Đau đầu	Rối loạn vận động muộn Loạn trương lực cơ Hội chứng chân không yên	Hội chứng an thần kinh ác tính Động kinh cơn lớn Hội chứng serotonin Rối loạn ngôn ngữ

	An thần Tình trạng mơ màng Chóng mặt		
<i>Rối loạn mắt</i>	Nhìn mờ	Chứng nhìn đôi Chứng sợ ánh sáng	Loạn trương lực cơ mắt
<i>Rối loạn tim</i>		Nhịp tim nhanh	Tử vong bất ngờ không rõ nguyên nhân Xoắn đỉnh Nhịp nhanh thất Ngừng tim Nhịp tim chậm
<i>Rối loạn mạch</i>		Hạ huyết áp thể đứng	Huyết khối tĩnh mạch (bao gồm thuyên tắc phổi và huyết khối tĩnh mạch sâu) Tăng huyết áp Ngất
<i>Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất</i>		Nấc cụt	Viêm phổi do hít phải Co thắt thanh quản Co thắt hầu họng
<i>Rối loạn tiêu hóa</i>	Táo bón Khó tiêu Buồn nôn Tăng tiết nước bọt Nôn		Viêm tụy Khó nuốt Tiêu chảy Khó chịu ở bụng Khó chịu ở dạ dày
<i>Rối loạn gan mật</i>			Suy gan Viêm gan Bệnh vàng da
<i>Rối loạn da và mô dưới da</i>			Phát ban Nhạy cảm với ánh sáng Rụng tóc Tăng tiết mồ hôi Hội chứng DRESS
<i>Rối loạn cơ xương và mô liên kết</i>			Tiêu cơ vân Đau cơ Cứng cơ
<i>Rối loạn thận và tiết niệu</i>			Tiểu không tự chủ Bí tiểu
<i>Các chứng bệnh khi mang thai, sinh đẻ và chu sinh</i>			Hội chứng ngừng thuốc ở trẻ sơ sinh
<i>Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú</i>			Chứng cương dương vật
<i>Rối loạn toàn thân và tại chỗ</i>	Mệt mỏi		Rối loạn thân nhiệt (ví dụ hạ thân nhiệt, sốt) Tức ngực Phù ngoại biên
<i>Xét nghiệm</i>			Giảm cân Tăng cân Tăng alanin aminotransferase (ALT) Tăng aspartat aminotransferase (AST) Tăng gamma- glutamyltransferase (GGT) Tăng phosphatase kiềm

			Kéo dài khoảng QT Tăng glucose huyết Tăng glycosylated hemoglobin Glucose huyết dao động Tăng creatin phosphokinase
--	--	--	---

Mô tả các phản ứng có hại chọn lọc

Người lớn

Triệu chứng ngoại tháp (EPS)

Tâm thần phân liệt: trong một thử nghiệm có đối chứng kéo dài 52 tuần, các bệnh nhân được điều trị với aripiprazole đã có tỷ lệ tổng thể (25,8%) các triệu chứng ngoại tháp bao gồm Parkinson, chứng nằm ngòì không yên, loạn trương lực cơ và rối loạn vận động thấp hơn so với bệnh nhân được điều trị với haloperidol (57,3%). Trong một thử nghiệm có đối chứng với giả dược trong 26 tuần, tỷ lệ xảy ra triệu chứng ngoại tháp là 19% đối với bệnh nhân điều trị bằng aripiprazole và 13,1% với bệnh nhân dùng giả dược. Trong một thử nghiệm có đối chứng khác trong 26 tuần, tỷ lệ xảy ra triệu chứng ngoại tháp là 14,8% đối với bệnh nhân điều trị bằng aripiprazole và 15,1% với bệnh nhân điều trị bằng olanzapin.

Các cơn hưng cảm của rối loạn lưỡng cực I: trong một thử nghiệm có đối chứng kéo dài 12 tuần, tỷ lệ xảy ra triệu chứng ngoại tháp là 23,5% đối với bệnh nhân điều trị bằng aripiprazole và 53,3% đối với bệnh nhân điều trị bằng haloperidol. Trong một thử nghiệm khác kéo dài 12 tuần, tỷ lệ xảy ra triệu chứng ngoại tháp là 26,6% đối với bệnh nhân điều trị bằng aripiprazole và 17,6% đối với bệnh nhân điều trị bằng lithi. Trong giai đoạn duy trì kéo dài 26 tuần của một thử nghiệm có đối chứng với giả dược, tỷ lệ xảy ra triệu chứng ngoại tháp là 18,2% đối với bệnh nhân điều trị bằng aripiprazole và 15,7% đối với bệnh nhân dùng giả dược.

Chứng nằm ngòì không yên

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược, tỷ lệ xảy ra chứng nằm ngòì không yên ở bệnh nhân bị rối loạn lưỡng cực là 12,1% với aripiprazole và 3,2% đối với giả dược. Ở các bệnh nhân tâm thần phân liệt, tỷ lệ xảy ra chứng nằm ngòì không yên là 6,2% với aripiprazole và 3,0% đối với giả dược.

Loạn trương lực cơ

Nhóm tác dụng: triệu chứng loạn trương lực cơ, co thắt bất thường kéo dài của các nhóm cơ, có thể xuất hiện ở những người nhạy cảm trong những ngày điều trị đầu tiên. Các triệu chứng loạn trương lực cơ bao gồm: co thắt các cơ ở cổ, đôi khi tiến triển tới thắt chặt cổ họng, khó nuốt, khó thở và/hoặc đầy lưỡi lồi ra. Trong khi các triệu chứng này có thể xuất hiện ở liều thấp, chúng xảy ra với tần suất nhiều hơn, với mức độ nghiêm trọng hơn và mạnh mẽ hơn khi sử dụng liều cao hơn của các thuốc chống loạn thần thế hệ đầu. Nguy cơ cao xảy ra loạn trương lực cơ cấp tính được quan sát thấy trên nam giới và nhóm bệnh nhân trẻ tuổi.

Prolactin

Trong các thử nghiệm lâm sàng với các chỉ định đã được phê duyệt và sau khi đưa thuốc ra thị trường, tăng và giảm nồng độ prolactin trong huyết thanh so với giá trị ban đầu đã được quan sát thấy khi điều trị với aripiprazole.

Các giá trị xét nghiệm

Các kết quả so sánh giữa aripiprazole và giả dược theo tỷ lệ bệnh nhân có khả năng thay đổi các thông số lipid và kết quả xét nghiệm hàng ngày có ý nghĩa lâm sàng cho thấy không có khác biệt đáng kể. Tăng CPK (creatin phosphokinase), thường thoáng qua và không có triệu chứng, đã được quan sát trên 3,5% bệnh nhân dùng aripiprazole và 2,0% bệnh nhân dùng giả dược.

Trẻ em

Tâm thần phân liệt ở thanh thiếu niên từ 15 tuổi trở lên

Trong một thử nghiệm lâm sàng ngắn hạn, có đối chứng với giả dược trên 302 thanh thiếu niên (13-17 tuổi) bị tâm thần phân liệt, tần suất và loại tác dụng không mong muốn tương tự như ở người lớn, ngoại trừ các phản ứng sau đây được báo cáo với tần suất nhiều hơn ở thanh thiếu niên dùng aripiprazole so với người lớn dùng aripiprazole (và tần suất cao hơn so với giả dược):

Buồn ngủ/an thần và rối loạn ngoại tháp được báo cáo rất phổ biến ($\geq 1/10$) và khô miệng, tăng cảm giác thèm ăn, hạ huyết áp thể đứng đã được báo cáo phổ biến ($\geq 1/100, <1/10$). Hồ sơ an toàn trong một thử nghiệm nhân mở kéo dài 26 tuần là tương tự so với kết quả đánh giá quan sát được trong thử nghiệm ngắn hạn có đối chứng với giả dược.

Hồ sơ an toàn của một thử nghiệm mù đôi, có đối chứng với giả dược trong thời gian dài là tương tự ngoại trừ các phản ứng sau được báo cáo với tần suất cao hơn so với trẻ em dùng giả dược: giảm cân, tăng insulin máu, rối loạn nhịp tim và giảm bạch cầu đã được báo cáo phổ biến ($\geq 1/100, <1/10$). Trên nhóm bệnh nhân thanh thiếu niên (13-17 tuổi) bị tâm thần phân liệt dùng thuốc trong thời gian đến 2 năm, tỷ lệ gặp tác dụng không mong muốn nồng độ prolactin trong huyết thanh thấp trên nữ (< 3 ng/ml) và nam (< 2 ng/ml) lần lượt là 29,5% và 48,3%. Trên bệnh nhân thanh thiếu niên (13-17 tuổi) bị tâm thần phân liệt dùng aripiprazole với liều từ 5 mg tới 30 mg trong thời gian đến 72 tháng, tỷ lệ nồng độ prolactin trong huyết thanh thấp trên nữ (< 3 ng/ml) và nam (< 2 ng/ml) lần lượt là 25,6% và 45,0%.

Trong hai thử nghiệm dài hạn với thanh thiếu niên (13-17 tuổi) bị tâm thần phân liệt và lưỡng cực điều trị bằng aripiprazole, tỷ lệ nồng độ prolactin trong huyết thanh thấp trên nữ (< 3 ng/ml) và nam (< 2 ng/ml) lần lượt là 37,0% và 59,4%.

Cơ hung cảm ở rối loạn lưỡng cực I trên thanh thiếu niên từ 13 tuổi trở lên

Tần suất và loại tác dụng không mong muốn trên thanh thiếu niên mắc chứng rối loạn lưỡng cực I là tương tự như ở người lớn, ngoại trừ các phản ứng sau:

Rất phổ biến ($\geq 1/10$): buồn ngủ (23,0%), rối loạn ngoại tháp (18,4%), chứng nằm ngò không yên (16,0%), mệt mỏi (11,8%);

Phổ biến ($\geq 1/100, <1/10$): đau bụng trên, tăng nhịp tim, tăng cân, tăng cảm giác thèm ăn, co giật cơ bắp và rối loạn vận động.

Các tác dụng không mong muốn sau đây có thể có mối quan hệ đáp ứng liều: rối loạn ngoại tháp (tỷ lệ xảy ra là 9,1% với liều 10 mg; 28,8% với liều 30 mg; 1,7% với giả dược); và chứng nằm ngò không yên (tỷ lệ xảy ra là 12,1% với liều 10 mg; 20,3% với liều 30 mg; 1,7% với giả dược).

Thay đổi trung bình về trọng lượng cơ thể trên thanh thiếu niên bị rối loạn lưỡng cực I ở tuần thứ 12 và 30 đối với aripiprazole tương ứng là 2,4 kg và 5,8 kg, và đối với giả dược tương ứng là 0,2 kg và 2,3 kg.

Trên bệnh nhân trẻ em, tình trạng buồn ngủ và mệt mỏi được quan sát thấy thường xuyên hơn trên bệnh nhân rối loạn lưỡng cực so với bệnh nhân tâm thần phân liệt.

Trên bệnh nhân trẻ em bị rối loạn lưỡng cực (10-17 tuổi) dùng thuốc kéo dài đến 30 tuần, tỷ lệ nồng độ prolactin huyết thanh thấp ở nữ (< 3 ng/ml) và nam (< 2 ng/ml) lần lượt là 28,0% và 53,3%.

Thói chơi bài bạc bệnh lý và các rối loạn kiểm soát xung động khác

Ham muốn chơi bài bạc, cuồng dâm, nghiện mua sắm và ăn uống quá đà có thể xảy ra ở những bệnh nhân được điều trị bằng aripiprazole.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Dấu hiệu và triệu chứng

Trong các thử nghiệm lâm sàng và kinh nghiệm sau khi lưu hành thuốc, quá liều cấp tính vô tình hoặc cố ý với aripiprazole đơn độc đã được xác định ở bệnh nhân người lớn với liều ước tính được báo cáo lên đến 1.260 mg mà không có trường hợp tử vong. Các dấu hiệu và triệu chứng quan trọng về mặt y học đã được quan sát bao gồm ngủ lịm, tăng huyết áp, buồn ngủ, nhịp tim nhanh, buồn nôn, nôn và tiêu chảy. Ngoài ra, cũng ghi nhận các báo cáo quá liều vô tình khi dùng aripiprazole đơn độc (lên đến 195 mg) ở trẻ em mà không có trường hợp tử vong. Các dấu hiệu và triệu chứng nghiêm trọng về mặt y học được báo cáo bao gồm buồn ngủ, mất ý thức thoáng qua và các triệu chứng ngoại tháp.

Xử trí quá liều

Xử trí quá liều nên tập trung vào điều trị hỗ trợ, duy trì đường thở, cung cấp oxy và thông khí, và điều trị triệu chứng. Nên xem xét khả năng kết hợp nhiều thuốc. Vì vậy theo dõi tim mạch nên được bắt đầu ngay lập tức và nên bao gồm theo dõi điện tâm đồ liên tục để phát hiện các rối loạn nhịp

tim có thể xảy ra. Sau khi đã xác nhận hoặc nghi ngờ quá liều với aripiprazole, nên tiếp tục theo dõi và giám sát y tế chặt chẽ cho đến khi bệnh nhân hồi phục.

Than hoạt tính (50 g), được dùng một giờ sau khi uống aripiprazole, đã làm giảm C_{max} của aripiprazole khoảng 41% và AUC khoảng 51%, cho thấy rằng than hoạt tính có thể có hiệu quả trong xử lý quá liều.

Thăm phân máu

Mặc dù không có thông tin về tác dụng của thăm phân máu trong điều trị quá liều với aripiprazole, thăm phân máu đường như là không có hiệu quả trong xử lý quá liều vì aripiprazole có liên kết cao với protein huyết tương.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc an thần, thuốc chống loạn thần khác

Mã ATC: N05AX12

Cơ chế tác dụng:

Đã có đề xuất rằng hiệu quả của aripiprazole trong điều trị bệnh tâm thần phân liệt và rối loạn lưỡng cực I có thể đạt được gián tiếp thông qua sự kết hợp giữa một phần đặc tính chủ vận tại thụ thể dopamin D2 và serotonin 5HT_{1a}, với đặc tính đối kháng ở thụ thể serotonin 5HT_{2a}. Aripiprazole thể hiện đặc tính đối kháng trong các mô hình động vật là tăng hoạt động hệ dopaminergic và các đặc tính chủ vận trong các mô hình động vật là giảm hoạt động hệ dopaminergic. Aripiprazole thể hiện ái lực liên kết *in vitro* cao đối với các thụ thể dopamin D2 và D3, serotonin 5HT_{1a} và 5HT_{2a} và ái lực trung bình đối với các thụ thể dopamin D4, serotonin 5HT_{2c} và 5HT₇, alpha-1 adrenergic và histamin H₁. Aripiprazole cũng thể hiện ái lực liên kết trung bình đối với vị trí tái hấp thu serotonin và không có ái lực đáng kể với các thụ thể muscarinic. Tương tác với các thụ thể khác ngoài các phân nhóm dopamin và serotonin có thể giải thích cho một số tác dụng lâm sàng khác của aripiprazole.

Aripiprazole với liều từ 0,5 mg đến 30 mg, dùng một lần mỗi ngày cho người khỏe mạnh trong 2 tuần đã làm giảm sự phụ thuộc liều trong liên kết của ¹¹C-raclopride, một phối tử của thụ thể D2/D3, đến đuôi và hạch được phát hiện bằng phương pháp chụp cắt lớp bức xạ positron.

Hiệu quả và an toàn lâm sàng

Người lớn

Tâm thần phân liệt

Trong ba thử nghiệm có đối chứng với giả dược ngắn hạn (4-6 tuần) bao gồm 1.228 bệnh nhân người lớn mắc tâm thần phân liệt, có các triệu chứng dương tính hoặc âm tính, aripiprazole đã cho thấy có các cải thiện lớn có ý nghĩa về mặt thống kê đối với các triệu chứng loạn thần so với giả dược.

Aripiprazole có hiệu quả trong việc duy trì sự cải thiện lâm sàng trong liệu pháp điều trị duy trì ở bệnh nhân người lớn đã cho thấy đáp ứng điều trị ban đầu. Trong một thử nghiệm có đối chứng với haloperidol, tỷ lệ bệnh nhân duy trì đáp ứng với thuốc sau 52 tuần là tương tự ở cả hai nhóm (aripiprazole 77% và haloperidol 73%). Tỷ lệ hoàn thành điều trị tổng thể là cao hơn đáng kể ở những bệnh nhân dùng aripiprazole (43%) so với haloperidol (30%). Điểm thực tế trong các thang đánh giá được sử dụng như các tiêu chí phụ, bao gồm thang PANSS (thang đánh giá hội chứng âm tính và dương tính) và thang đánh giá trầm cảm Montgomery-Asberg (MADRS) cho thấy sự cải thiện đáng kể so với haloperidol.

Trong một thử nghiệm có đối chứng với giả dược kéo dài 26 tuần ở bệnh nhân người lớn mắc tâm thần phân liệt mạn tính đã ổn định tâm thần, aripiprazole đã làm giảm nhiều hơn đáng kể tỷ lệ tái phát: 34% ở nhóm aripiprazole và 57% ở nhóm giả dược.

Tăng cân

Trong các thử nghiệm lâm sàng, chưa có bằng chứng cho thấy aripiprazole gây tăng cân trên lâm sàng. Trong một thử nghiệm đa quốc gia, mù đôi, có đối chứng với olanzapin kéo dài 26 tuần trên 314 bệnh nhân người lớn bị tâm thần phân liệt, có tiêu chí chính là tăng cân, số bệnh nhân tăng ít nhất 7% cân nặng so với ban đầu đã giảm đi đáng kể (tức mức tăng ít nhất là 5,6 kg từ trọng lượng



ban đầu trung bình là ~80,5 kg) khi sử dụng aripiprazole (n=18, hoặc 13% số bệnh nhân được đánh giá), so với khi sử dụng olanzapin (n=45 hoặc 33% số bệnh nhân được đánh giá).

Các thông số lipid

Trong một phân tích gộp về các thông số lipid từ các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược trên bệnh nhân người lớn, không có bằng chứng cho thấy aripiprazole gây ra những thay đổi đáng kể trên lâm sàng đối với nồng độ cholesterol tổng, triglycerid, HDL và LDL.

Prolactin

Nồng độ prolactin được đánh giá trong tất cả các thử nghiệm trên tất cả các liều của aripiprazole (n=28.242). Tỷ lệ tăng prolactin máu hoặc tăng prolactin trong huyết thanh trên bệnh nhân điều trị bằng aripiprazole (0,3%) là tương tự như giả dược (0,2%). Đối với bệnh nhân đang điều trị bằng aripiprazole, thời gian trung bình để khởi phát là 42 ngày và thời gian kéo dài trung bình là 34 ngày. Tỷ lệ giảm prolactin máu hoặc giảm prolactin huyết thanh trên bệnh nhân được điều trị bằng aripiprazole là 0,4% so với nhóm dùng giả dược là 0,02%. Đối với bệnh nhân đang điều trị bằng aripiprazole, thời gian trung bình để khởi phát là 30 ngày và thời gian kéo dài trung bình là 194 ngày.

Con hưng cảm trong rối loạn lưỡng cực I

Trong hai nghiên cứu đơn trị liệu trong 3 tuần, sử dụng liều linh hoạt, có đối chứng với giả dược ở các bệnh nhân mắc các cơn hưng cảm hoặc hỗn hợp của rối loạn lưỡng cực I, aripiprazole đã chứng minh hiệu quả vượt trội so với giả dược trong việc làm giảm các triệu chứng hưng cảm trên 3 tuần. Các thử nghiệm này đã bao gồm cả bệnh nhân có hoặc không có các biểu hiện tâm thần và có hoặc không có một cơn rối loạn lưỡng cực chu kỳ nhanh.

Trong một thử nghiệm đơn trị liệu trong 3 tuần, sử dụng liều cố định, có đối chứng với giả dược ở các bệnh nhân mắc các cơn hưng cảm hoặc hỗn hợp của rối loạn lưỡng cực I, aripiprazole không chứng minh được hiệu quả vượt trội so với giả dược.

Trong hai thử nghiệm đơn trị liệu có đối chứng với giả dược và hoạt chất kéo dài 12 tuần trên bệnh nhân mắc các cơn hưng cảm hoặc hỗn hợp của rối loạn lưỡng cực I, có hoặc không có các biểu hiện tâm thần, aripiprazole đã chứng minh hiệu quả vượt trội so với giả dược ở tuần thứ 3 và duy trì tác dụng tương đương với lithi hoặc haloperidol ở tuần thứ 12. Aripiprazole cũng cho thấy tỷ lệ bệnh nhân thuyên giảm triệu chứng hưng cảm tương đương với lithi hoặc haloperidol ở tuần thứ 12.

Trong một thử nghiệm có đối chứng với giả dược trong 6 tuần ở các bệnh nhân mắc các cơn hưng cảm hoặc hỗn hợp của rối loạn lưỡng cực I, có hoặc không có các biểu hiện tâm thần và không đáp ứng một phần với đơn trị liệu lithi hoặc valproat trong 2 tuần tại các nồng độ điều trị trong huyết thanh, việc bổ sung aripiprazole như một liệu pháp phối hợp đã tạo ra hiệu quả vượt trội trong việc làm giảm các triệu chứng hưng cảm so với đơn trị liệu lithi hoặc valproat.

Trong một thử nghiệm có đối chứng với giả dược kéo dài 26 tuần và sau đó được kéo dài thêm 74 tuần, trên bệnh nhân hưng cảm đã thuyên giảm khi dùng aripiprazole trong giai đoạn ổn định tâm thần trước khi phân nhóm ngẫu nhiên, aripiprazole đã chứng minh vượt trội hơn so với giả dược trong việc ngăn ngừa tái phát rối loạn lưỡng cực, chủ yếu trong việc ngăn ngừa tái phát hưng cảm nhưng không chứng minh được ưu thế trong việc ngăn ngừa tái phát trầm cảm so với giả dược.

Trong một thử nghiệm kéo dài 52 tuần, có đối chứng với giả dược, trên bệnh nhân mắc các cơn hưng cảm hoặc hỗn hợp của rối loạn lưỡng cực I đã đạt được sự thuyên giảm kéo dài (tổng số điểm YMRS và MADRS ≤ 12) khi dùng aripiprazole (10 mg/ngày đến 30 mg/ngày) phối hợp thêm với lithi hoặc valproat trong 12 tuần liên tiếp, aripiprazole phối hợp đã chứng minh tính vượt trội so với giả dược bằng việc giảm 46% nguy cơ (tỷ lệ nguy cơ 0,54) trong việc ngăn ngừa tái phát cơn lưỡng cực và giảm 65% nguy cơ (tỷ lệ nguy cơ 0,35) trong việc ngăn ngừa tái phát cơn hưng cảm so với giả dược phối hợp nhưng không chứng minh được hiệu quả vượt trội so với giả dược trong việc ngăn ngừa tái phát trầm cảm. Aripiprazole phối hợp đã chứng minh tính vượt trội so với giả dược trên tiêu chí phụ về điểm số theo thang CGI-BP về mức độ nặng của bệnh (cơn hưng cảm). Trong thử nghiệm này, bệnh nhân được chỉ định bởi các nghiên cứu viên sử dụng đơn trị liệu lithi hoặc valproat nhằm mở để xác định tỷ lệ không đáp ứng một phần. Bệnh nhân được ổn định ít nhất 12 tuần liên tiếp khi dùng phối hợp aripiprazole và cùng một loại thuốc ổn định tâm trạng. Các bệnh nhân ổn định sau đó được phân ngẫu nhiên để tiếp tục được điều trị bằng cùng một loại thuốc ổn

1011
CÔ
T
HƯC
VAN
HY XU

định tâm trạng kết hợp với aripiprazole hoặc giả dược theo phương pháp mù đôi. Bốn phân nhóm thuốc ổn định tâm trạng được đánh giá trong giai đoạn phân ngẫu nhiên là: aripiprazole + lithi; aripiprazole + valproat; giả dược + lithi; giả dược + valproat. Tỷ lệ Kaplan-Meier tái phát bất kỳ giai đoạn tâm trạng nào đối với nhóm điều trị phối hợp tương ứng là 16% ở nhóm aripiprazole + lithi và 18% ở nhóm aripiprazole + valproat so với 45% ở nhóm giả dược + lithi và 19% ở nhóm giả dược + valproat.

Trẻ em

Tâm thần phân liệt trên thanh thiếu niên

Trong một thử nghiệm có đối chứng với giả dược kéo dài 6 tuần trên 302 bệnh nhân thanh thiếu niên (13-17 tuổi) mắc chứng tâm thần phân liệt, có các triệu chứng dương tính hoặc âm tính, aripiprazole mang lại những cải thiện lớn có ý nghĩa thống kê đối với các triệu chứng loạn thần so với giả dược. Trong một phân tích phụ trên các bệnh nhân thanh thiếu niên trong độ tuổi từ 15 đến 17, chiếm 74% tổng số bệnh nhân tham gia nghiên cứu, đã quan sát thấy tác dụng duy trì trong suốt thử nghiệm mở rộng nhãn mở kéo dài 26 tuần.

Trong một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng với giả dược kéo dài từ 60 đến 89 tuần trên bệnh nhân thanh thiếu niên tâm thần phân liệt (n = 146; từ 13 đến 17 tuổi), có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ tái phát các triệu chứng loạn thần giữa nhóm aripiprazole (19,39%) và giả dược (37,50%). Ước tính cho tỷ số nguy cơ là 0,461 (khoảng tin cậy 95%, 0,242-0,879) trên toàn bệnh nhân. Trong các phân tích nhóm, ước tính cho tỷ số nguy cơ là 0,495 đối với bệnh nhân từ 13 đến 14 tuổi so với 0,454 đối với bệnh nhân từ 15 đến 17 tuổi. Tuy nhiên, ước tính tỷ số nguy cơ cho nhóm bệnh nhân trẻ hơn (13 đến 14 tuổi) là không chính xác, phản ánh số lượng bệnh nhân ít hơn trong nhóm đó (aripiprazole, n = 29; giả dược, n = 12) và khoảng tin cậy cho ước tính này (trong khoảng từ 0,151 đến 1,628) đã không cho phép rút ra kết luận về sự có mặt của hiệu quả điều trị. Ngược lại, khoảng tin cậy 95% đối với tỷ số nguy cơ ở nhóm bệnh nhân lớn tuổi hơn (aripiprazole, n = 69; giả dược, n = 36) là 0,242 đến 0,879 và do đó có thể rút ra kết luận về hiệu quả điều trị ở bệnh nhân lớn tuổi hơn.

Các cơn hưng cảm trong rối loạn lưỡng cực I trên trẻ em và thanh thiếu niên

Aripiprazole đã được nghiên cứu trong một thử nghiệm có đối chứng giả dược kéo dài 30 tuần trên 296 bệnh nhân trẻ em và thanh thiếu niên (10 đến 17 tuổi), đã đáp ứng tiêu chí DSM-IV áp dụng cho bệnh nhân mắc các cơn hưng cảm hoặc hỗn hợp do chứng rối loạn lưỡng cực I, có hoặc không có các biểu hiện loạn thần và có điểm Y-MRS ≥ 20 tại thời điểm ban đầu. Trong số những bệnh nhân tham gia phân tích hiệu quả chính, 139 bệnh nhân được chẩn đoán đồng thời mắc chứng tăng động giảm chú ý (ADHD).

Aripiprazole vượt trội hơn so với giả dược về sự thay đổi từ ngưỡng ban đầu ở tuần thứ 4 và tuần thứ 12 trên tổng số điểm Y-MRS. Trong một phân tích hậu kiểm, sự cải thiện so với giả dược rõ rệt hơn ở những bệnh nhân mắc kèm chứng ADHD so với nhóm không mắc ADHD và do đó không thể hiện sự vượt trội so với giả dược. Hiệu quả ngăn ngừa tái phát chưa được thiết lập.

Các biến cố bất lợi cần phải cấp cứu thường gặp nhất trong số những bệnh nhân được điều trị với liều 30 mg là rối loạn ngoại tháp (28,3%), buồn ngủ (27,3%), nhức đầu (23,2%) và buồn nôn (14,1%). Mức tăng cân trung bình trong khoảng thời gian điều trị 30 tuần là 2,9 kg so với 0,98 kg ở nhóm giả dược.

Tính dễ bị kích thích kết hợp với rối loạn tự kỷ trên bệnh nhân trẻ em

Aripiprazole đã được nghiên cứu trên bệnh nhân từ 6 đến 17 tuổi trong hai thử nghiệm có đối chứng với giả dược kéo dài 8 tuần [một thử nghiệm liều linh hoạt (2-15 mg/ngày) và một thử nghiệm liều cố định (5, 10 hoặc 15 mg/ngày)] và trong một thử nghiệm nhãn mở kéo dài 52 tuần. Liều dùng trong các thử nghiệm này được bắt đầu từ 2 mg/ngày, tăng lên 5 mg/ngày sau một tuần, và tăng thêm 5 mg/ngày trong mỗi tuần sau đó đến liều mục tiêu. Trên 75% bệnh nhân dưới 13 tuổi. Aripiprazole đã chứng minh hiệu quả vượt trội về mặt thống kê so với giả dược trên thang đo tính dễ bị kích thích của danh mục hành vi bất thường. Tuy nhiên, sự liên quan về mặt lâm sàng của phát hiện này vẫn chưa được thiết lập. Hồ sơ an toàn của thuốc bao gồm tăng cân và thay đổi nồng độ prolactin. Thời gian của nghiên cứu an toàn dài hạn được giới hạn trong 52 tuần. Trong các thử nghiệm gộp, tỷ lệ nồng độ prolactin huyết thanh thấp ở nữ (< 3 ng/ml) và nam (< 2 ng/ml) trên bệnh

3345
NG T
NHH
NG
I ĐỒ
ĂN -

nhân được điều trị bằng aripiprazole tương ứng là 27/46 (58,7%) và 258/298 (86,6%). Trong các thử nghiệm có đối chứng với giả dược, mức tăng cân trung bình là 0,4 kg đối với giả dược và 1,6 kg đối với aripiprazole.

Aripiprazole cũng được nghiên cứu trong một thử nghiệm duy trì dài hạn có đối chứng với giả dược. Sau khoảng thời gian ổn định tâm thần từ 13 đến 26 tuần khi điều trị bằng aripiprazole (2-15 mg/ngày), bệnh nhân có đáp ứng ổn định được duy trì bằng aripiprazole hoặc thay thế bằng giả dược trong 16 tuần tiếp theo. Tỷ lệ tái phát Kaplan-Meier ở tuần 16 là 35% đối với aripiprazole và 52% đối với giả dược; tỷ lệ nguy cơ tái phát trong vòng 16 tuần (aripiprazole/giả dược) là 0,57 (khác biệt không có ý nghĩa thống kê). Tăng cân trung bình trong giai đoạn ổn định (lên đến 26 tuần) khi dùng aripiprazole là 3,2 kg, và tăng thêm trung bình 2,2 kg khi sử dụng aripiprazole so với mức tăng cân 0,6 kg khi dùng giả dược trong pha 2 (16 tuần) của thử nghiệm. Các triệu chứng ngoại tháp được báo cáo chủ yếu trong giai đoạn ổn định ở 17% bệnh nhân, trong đó triệu chứng run chiếm 6,5%.

Tic kết hợp với rối loạn Tourette trên bệnh nhân trẻ em

Hiệu quả của aripiprazole đã được nghiên cứu trên bệnh nhân trẻ em bị rối loạn Tourette (aripiprazole: n = 99, giả dược: n = 44) trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược, kéo dài 8 tuần trên bệnh nhân đang điều trị với liều cố định dựa trên cân nặng với phạm vi liều từ 5 mg/ngày đến 20 mg/ngày và liều khởi đầu là 2 mg. Bệnh nhân từ 7 đến 17 tuổi và có tổng điểm Tic trung bình là 30 theo Thang đo mức độ nghiêm trọng của Tic của Yale toàn cầu (TTS-YGTSS) tại thời điểm ban đầu. Aripiprazole cho thấy sự cải thiện trên thang TTS-YGTSS với mức thay đổi từ lúc ban đầu đến tuần thứ 8 là 13,35 đối với nhóm liều thấp (5 mg hoặc 10 mg) và 16,94 đối với nhóm liều cao (10 mg hoặc 20 mg) so với mức cải thiện là 7,09 trong nhóm giả dược.

Hiệu quả của aripiprazole trong nhóm bệnh nhân trẻ em mắc hội chứng Tourette (aripiprazole: n = 32, giả dược: n = 29) cũng được đánh giá trên phạm vi liều linh hoạt từ 2 mg/ngày đến 20 mg/ngày và liều khởi đầu là 2 mg, trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược kéo dài 10 tuần được thực hiện ở Hàn Quốc. Bệnh nhân từ 6 đến 18 tuổi và có điểm số trung bình là 29 trên thang TTS-YGTSS tại thời điểm ban đầu. Nhóm dùng aripiprazole cho thấy sự cải thiện với mức thay đổi là 14,97 điểm trên thang TTS-YGTSS từ ban đầu đến tuần thứ 10 so với mức cải thiện là 9,62 điểm ở nhóm giả dược.

Trong cả hai thử nghiệm ngắn hạn này, ý nghĩa lâm sàng của các phát hiện về hiệu quả chưa được thiết lập, nếu xét đến mức độ hiệu quả của điều trị so với hiệu quả đáng kể của giả dược và các tác động không rõ ràng đến chức năng tâm lý - xã hội. Không có sẵn dữ liệu dài hạn về hiệu quả và độ an toàn của aripiprazole trong rối loạn thay đổi thất thường này.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Aripiprazole hấp thu tốt, đạt được nồng độ đỉnh trong huyết tương trong vòng 3-5 giờ sau khi dùng thuốc. Aripiprazole ít được chuyển hóa trước tuần hoàn. Sinh khả dụng tuyệt đối theo đường uống của thuốc dạng viên nén là 87%. Bữa ăn giàu chất béo không ảnh hưởng tới dược động học của aripiprazole.

Phân bố

Aripiprazole phân bố rộng khắp cơ thể với thể tích phân bố biểu kiến là 4,9 l/kg, cho thấy sự phân bố ngoại mạch rộng rãi. Tại các nồng độ điều trị, aripiprazole và dehydro-aripiprazole liên kết với protein huyết thanh hơn 99%, chủ yếu liên kết với albumin.

Chuyển hóa

Aripiprazole chuyển hóa chủ yếu qua gan bởi 3 con đường biến đổi sinh học: khử hydro, hydroxyl hóa và khử N-alkyl. Dựa trên các nghiên cứu *in vitro*, các enzym CYP3A4 và CYP2D6 có vai trò đối với khử hydro và hydroxyl hóa aripiprazole, và quá trình khử N-alkyl được xúc tác bởi CYP3A4. Aripiprazole là phần thuốc chiếm ưu thế trong hệ tuần hoàn. Ở trạng thái ổn định, dehydro-aripiprazole, chất chuyển hóa có hoạt tính, chiếm khoảng 40% AUC của aripiprazole trong huyết tương.



Thải trừ

Thời gian bán thải trung bình của aripiprazole là khoảng 75 giờ ở những người chuyển hóa mạnh CYP2D6 và khoảng 146 giờ ở những người chuyển hóa kém CYP2D6.

Độ thanh thải toàn thân của aripiprazole là 0,7 ml/phút/kg, chủ yếu là qua gan.

Sau khi uống một liều đơn aripiprazole có đánh dấu [¹⁴C], khoảng 27% lượng thuốc gắn phóng xạ được tìm thấy trong nước tiểu và khoảng 60% trong phân. Dưới 1% aripiprazole ở dạng không đổi được thải trừ qua nước tiểu và khoảng 18% được tìm thấy trong phân.

Dược động học trong các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Trẻ em

Dược động học của aripiprazole và dehydro-aripiprazole ở bệnh nhi từ 10 đến 17 tuổi tương tự như ở người lớn sau khi điều chỉnh sự khác biệt về trọng lượng cơ thể.

Người cao tuổi

Không có sự khác biệt về dược động học của aripiprazole giữa người cao tuổi khỏe mạnh và người lớn trẻ tuổi, cũng như không có ảnh hưởng nào của tuổi tác đối với các kết quả phân tích dược động học được phát hiện trên bệnh nhân tâm thần phân liệt.

Giới tính

Không có sự khác biệt về dược động học của aripiprazole giữa nam giới và nữ giới khỏe mạnh, cũng như không có ảnh hưởng nào của giới tính đối với các kết quả phân tích dược động học được phát hiện trên bệnh nhân tâm thần phân liệt.

Hút thuốc

Đánh giá dược động học cho thấy không có bằng chứng về ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng từ việc hút thuốc đối với dược động học của aripiprazole.

Chủng tộc

Đánh giá dược động học cho thấy không có bằng chứng về sự khác biệt liên quan đến chủng tộc đối với dược động học của aripiprazole.

Suy thận

Các đặc tính dược động học của aripiprazole và dehydro-aripiprazole được nhận thấy là tương tự nhau giữa bệnh nhân có bệnh thận nặng và người trẻ tuổi khỏe mạnh.

Suy gan

Một nghiên cứu đơn liều trên bệnh nhân xơ gan mức độ khác nhau (nhóm Child-Pugh A,B,C) không cho thấy ảnh hưởng có ý nghĩa của suy gan đối với dược động học của aripiprazole và dehydro-aripiprazole, nhưng nghiên cứu này chỉ bao gồm 3 bệnh nhân xơ gan nhóm C và do đó không đủ để kết luận về khả năng chuyển hóa của họ.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Bảo quản ở nơi khô mát, nhiệt độ dưới 30°C.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 3 vỉ x 10 viên.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC: Nhà sản xuất.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

KRKA, d. d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia



GIÁM ĐỐC

Lê Chiết Cường