

AriAPC 2

Aripiprazol 2 mg

*Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Đề xa tầm tay trẻ em*

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

1. Thành phần: Mỗi viên nén chứa:

Thành phần hoạt chất:

Aripiprazol2 mg

Thành phần tá dược:

Lactose, Microcrystalline cellulose, Hypoxylpropyl cellulose, Natri croscarmellose, Crospovidon, Magnesi stearat, Pregelatinised starch, Polyethylen glycol, Natri lauryl sulfat, Red iron oxyd.

2. Dạng bào chế: Viên nén.

3. Chỉ định

AriAPC 2 được chỉ định để 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 các cơn hưng cảm mới ở 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 aripiprazol.
- 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.

4. Liều dùng-Cách dùng

Liều dùng

Người lớn

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

Các cơn hưng cảm trong rối loạn lưỡng cực I: Liều khởi đầu khuyến cáo đối với aripiprazol là 15 mg được uống ngày một lần mà không liên quan tới bữa ăn như một 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 ở bệnh nhân mà đang dùng aripiprazol 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.

Trẻ em

Tâm thần phân liệt ở thanh thiếu niên từ 15 tuổi trở lên: Liều được khuyến cáo đối với aripiprazol là 10 mg/ ngày được uống ngày một lần mà không liên quan tới bữa ăn. Điều trị nên được khởi đầu ở 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/ngày. Khi thích hợp, các đợt tăng liều tiếp theo nên được tăng theo từng đợt 5 mg mà không vượt quá liều hàng ngày tối đa là 30 mg. Aripiprazol có hiệu quả trong khoảng liều từ 10 mg/ ngày đến 30 mg/ ngày. Hiệu quả tăng cường ở liều cao hơn liều hàng ngày 10 mg chưa được

chứng minh mặc dù một số bệnh nhân đơn lẻ có thể có lợi từ liều cao hơn.

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

Các cơn hưng cảm trong rối loạn lưỡng cực I ở thanh thiếu niên từ 13 tuổi trở lên: Liều khuyến cáo đối với aripiprazol là 10 mg/ ngày, dùng một lần một ngày mà không liên quan đến bữa ăn. Điều trị nên được bắt 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. Thời gian điều trị phải là thời gian tối thiểu cần thiết để kiểm soát triệu chứng và không được vượt quá 12 tuần. Hiệu quả tăng cường ở liều cao hơn liều hàng ngày 10 mg chưa 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 những trường hợp đặc biệt và với sự theo dõi lâm sàng chặt chẽ. Những bệnh nhân càng nhỏ tuổi càng có nhiều nguy cơ gặp các tác dụng bất lợi liên quan đến aripiprazol. Do đó, aripiprazol không được khuyến cáo sử dụng cho bệnh nhân dưới 13 tuổi.

Tính dễ kích thích kết hợp với rối loạn te kỳ: Tính an toàn và hiệu quả của aripiprazol ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi vẫn chưa được thiết lập. Dữ liệu hiện có sẵn được mô tả trong phần **Tính chất-Được lực học** nhưng không có khuyến cáo nào về liều dùng được đưa ra.

Các Tic liên quan đến rối loạn Tourette: Tính an toàn và hiệu quả của aripiprazol ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 6 đến 18 tuổi vẫn chưa được thiết lập. Dữ liệu hiện có sẵn được mô tả trong phần **Tính chất-Được lực học** nhưng không có khuyến cáo nào về liều dùng được đưa ra.

Các đối tượng đặc biệt

Suy gan

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ đến vừa. Ở những bệnh nhân suy gan nặng, dữ liệu hiện có không đủ để đưa ra các khuyến nghị. Ở những bệnh nhân này, cần thận trọng về liều dùng. Tuy nhiên, liều tối đa hàng ngày là 30 mg nên được sử dụng thận trọng cho bệnh nhân suy gan nặng.

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận.

Người cao tuổi

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

Giới tính

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

Tình trạng hút thuốc

Dựa theo con đường chuyển hóa của aripiprazol, 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 aripiprazol, nên giảm liều aripiprazol. Khi chất ức chế CYP3A4 hoặc CYP2D6 được rút khỏi liệu pháp điều trị kết hợp, liều aripiprazol nên được tăng sau đó.

Khi dùng đồng thời chất gây cảm ứng CYP3A4 mạnh với aripiprazol, nên tăng liều aripiprazol. Khi chất cảm ứng CYP3A4 được rút khỏi liệu pháp điều trị phối hợp, liều aripiprazol nên được giảm tới liều khuyến cáo.

Cách dùng

Dùng đường uống.

5. Chống chỉ định

Quá mẫn cảm với aripiprazol hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

6. Cảnh báo và thận trọng

Trong quá trình điều trị với thuốc chống loạn thần, sự cải thiện tình trạng lâm sàng của bệnh nhân có thể mất vài ngày đến vài tuần. Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ trong suốt giai đoạn này.

Tự tử

Sự xuất hiện các hành vi tự tử là hành vi vốn có trong các bệnh tâm thần và rối loạn tâm trạng và trong một số trường hợp đã được báo cáo sớm sau khi bắt đầu hoặc chuyển liệu pháp điều trị, bao gồm điều trị với aripiprazol. Cần giám sát chặt chẽ những bệnh nhân có nguy cơ cao khi điều trị với thuốc chống loạn thần.

Rối loạn tim mạch

Aripiprazol nên được sử dụng thận trọng ở những 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 về dẫn truyền), bệnh mạch máu não, các tình trạng mà có thể khiến bệnh nhân hạ huyết áp (mất nước, giảm thể tích tuần hoàn và điều trị bằng thuốc hạ huyết áp) hoặc tăng huyết áp bao gồm tăng huyết áp nhanh hoặc ác tính. Các trường hợp thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) đã được báo cáo với các thuốc chống loạn thần. Bởi vì bệnh nhân được điều trị với các thuốc chống loạn thần thường xuất hiện với các yếu tố nguy cơ đối với thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch, nên tất cả các yếu tố nguy cơ có thể có đối với VTE nên được xác định trước và trong khi điều trị với aripiprazol và thực hiện các biện pháp phòng ngừa.

Kéo dài khoảng QT

Trong các thử nghiệm lâm sàng của aripiprazol, tỷ lệ mắc phải kéo dài khoảng QT tương tự với giả dược. Aripiprazol nên được sử dụng thận trọng cho những bệnh nhân có tiền sử gia đình kéo dài khoảng QT.

Rối loạn vận động muộn

Trong các thử nghiệm lâm sàng kéo dài một năm hoặc ngắn hơn, đã có một số báo cáo ít gặp về việc điều trị cấp cứu loạn vận động trong quá trình điều trị với aripiprazol. Nếu các dấu hiệu và triệu chứng của rối loạn vận động muộn xuất hiện ở bệnh nhân đang dùng aripiprazol, nên xem xét giảm liều hoặc ngừng thuốc. Các triệu chứng này có thể xấu đi tạm thời hoặc thậm chí có thể tăng lên sau khi ngừng điều trị.

Các triệu chứng ngoại tháp khác

Trong các thử nghiệm lâm sàng ở trẻ em dùng aripiprazol, chứng ngồi không yên và Parkinson đã được quan sát thấy. Nếu các dấu hiệu và triệu chứng của hội chứng ngoại tháp khác xuất hiện ở bệnh nhân đang dùng aripiprazol cần xem xét giảm liều và theo dõi lâm sàng chặt chẽ.

Hội chứng ác tính do thuốc an thần (NMS)

NMS 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 NMS hiếm gặp đã được báo cáo khi điều trị với aripiprazol. Biểu hiện lâm sàng của NMS là sốt cao, cứng cơ, trạng thái tinh thần thay đổi và bằng chứng về sự mất ổn định tự chủ (mạch hoặc huyết áp bất ổn, nhịp tim nhanh, toát mồ hôi và rối loạn nhịp tim). Các dấu hiệu có thể

bao gồm tăng creatin phosphokinase, myoglobin niệu (tiểu cơ vân) và suy thận cấp. Tuy nhiên, tăng creatin phosphokinase và tiểu cơ vân, không nhất thiết liên quan đến NMS, cũng đã được báo cáo. Nếu bệnh nhân xuất hiện các dấu hiệu và triệu chứng biểu hiện của NMS, hoặc có biểu hiện sốt cao không rõ nguyên nhân mà không có biểu hiện lâm sàng bổ sung của NMS, tất cả các thuốc chống loạn thần, bao gồm cả aripiprazol, đều phải ngừng sử dụng.

Cơn co giật

Trong các thử nghiệm lâm sàng, các trường hợp ít gặp của cơn co giật đã được báo cáo khi điều trị với aripiprazol. Vì vậy, aripiprazol 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.

Người già bị rối loạn tâm thần liên quan đến mất trí nhớ

Tỷ lệ tử vong

Trong ba thử nghiệm có đối chứng với giả dược (n = 938; tuổi trung bình: 82,4 tuổi; phạm vi: 56 đến 99 tuổi) của aripiprazol trên bệnh nhân cao tuổi bị rối loạn tâm thần liên quan đến bệnh Alzheimer, bệnh nhân được điều trị bằng aripiprazol có nguy cơ tử vong cao hơn so với giả dược. Tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân được điều trị bằng aripiprazol là 3,5% so với 1,7% ở nhóm dùng giả dược. Mặc dù các nguyên nhân gây tử vong rất đa dạng, nhưng hầu hết các trường hợp tử vong dường như là do tim mạch (ví dụ như suy tim, đột tử) hoặc do nhiễm khuẩn (ví dụ như viêm phổi).

Các phản ứng bất lợi trên mạch máu não

Trong các thử nghiệm lâm sàng tương tự, các phản ứng bất lợi trên mạch máu não (ví dụ như đột quỵ, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua), bao gồm cả tử vong, đã được báo cáo ở bệnh nhân (tuổi trung bình: 84 tuổi; phạm vi: 78 đến 88 tuổi). Nhìn chung, 1,3% bệnh nhân điều trị bằng aripiprazol được báo cáo có các phản ứng có hại trên mạch máu não so với 0,6% bệnh nhân điều trị giả dược trong các thử nghiệm này. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, trong các thử nghiệm lâm sàng này, một thử nghiệm với liều cố định, có mối quan hệ có ý nghĩa đối giữa đáp ứng liều với các phản ứng bất lợi trên mạch máu não ở những bệnh nhân được điều trị với aripiprazol.

Aripiprazol không được chỉ định để điều trị rối loạn tâm thần liên quan đến mất trí nhớ.

Tăng đường huyết và bệnh đái tháo đường

Tăng đường huyết, trong vài trường hợp đặc biệt và kết hợp với nhiễm acid ceton hoặc hôn mê tăng thẩm thấu hoặc tử vong, đã được báo cáo trên những bệnh nhân được điều trị với các thuốc chống loạn thần không điển hình, bao gồm aripiprazol. Các yếu tố nguy cơ có thể khiến bệnh nhân bị 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 aripiprazol, không có sự khác biệt có ý nghĩa về 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 nhóm giả dược. Ước tính nguy cơ chính xác cho các phản ứng bất lợi liên quan đến tăng đường huyết ở bệnh nhân được điều trị với aripiprazol và với các thuốc chống loạn thần không điển hình khác là không có sẵn để cho phép so sánh trực tiếp. Bệnh nhân được điều trị với bất kỳ loại thuốc chống loạn thần nào, bao gồm cả aripiprazol, cần 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 các 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 aripiprazol.

Tăng cân

lương tâm không thấy bệnh nhân tâm thần phân liệt và hưng cảm lưỡng cực do các bệnh lý kèm theo, sử dụng thuốc chống loạn thần được biết là gây ra tăng cân, quản lý lối sống kém và có thể dẫn đến các biến chứng nghiêm trọng. Tăng cân đã được báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường trên bệnh nhân được kê đơn với aripiprazol. Người ta nhận thấy tăng cân thường xảy ra khi có những yếu tố nguy cơ đáng kể như tiền sử rối loạn chuyển hóa, rối loạn tuyến giáp hoặc u tuyến yên. Trong các thử nghiệm lâm sàng, không thấy aripiprazol gây ra tăng cân có liên quan đến lâm sàng ở người lớn. Trong các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân thanh thiếu niên mắc hưng cảm lưỡng cực, aripiprazol đã được cho là có 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 đáng kể trên lâm sàng, nên xem xét giảm liều.

Khó nuốt

Rối loạn chức năng thực quản và sự hít vào có liên quan đến việc sử dụng thuốc chống loạn thần, bao gồm cả aripiprazol. Aripiprazol nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có nguy cơ bị viêm phổi do hít phải.

Đánh bạc bệnh lý và các rối loạn kiểm soát xung động khác

Bệnh nhân có thể bị tăng các cơn ham muốn, đặc biệt là đối với bài bạc và không thể kiểm soát các cơn ham muốn này trong khi dùng aripiprazol. Các ham muốn khác, được báo cáo là rất hiếm bao gồm: tăng ham muốn tình dục, nghiện chi tiêu, ăn uống quá đà và các hành vi bốc đồng và cưỡng chế khác. Do bệnh nhân không nhận thức được hành vi này là bất thường, điều quan trọng là người kê đơn nên hỏi bệnh nhân hoặc người chăm sóc của họ cụ thể về sự phát triển của các cơn mới hoặc tăng cơn ham muốn chơi bài bạc, ham muốn tình dục, nghiện chi tiêu, ăn uống quá đà và các ham muốn khác trong khi được điều trị với aripiprazol. Cần lưu ý rằng các triệu chứng rối loạn kiểm soát xung động có thể liên quan đến rối loạn có sẵn; tuy nhiên, trong vài trường hợp, mặc dù không phải tất cả, các ham muốn được báo cáo đã dừng lại khi giảm liều hoặc ngừng thuốc. Rối loạn kiểm soát xung động có thể gây hại tới bệnh nhân và người khác nếu không được nhận thức. Xem xét việc giảm liều hoặc ngưng thuốc nếu bệnh nhân xuất hiện các ham muốn trên trong khi dùng aripiprazol.

Bệnh nhân mắc bệnh tăng động giảm chú ý (ADHD)

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

Ngã

Aripiprazol có thể gây buồn ngủ, hạ huyết áp tư thế, rối loạn cảm giác và vận động, có thể dẫn đến ngã. Cần thận trọng khi điều trị cho bệnh nhân có nguy cơ cao hơn và nên cân nhắc liều khởi đầu thấp hơn (ví dụ, bệnh nhân cao tuổi hoặc suy nhược).

Tá dược

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

7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Khả năng sinh sản

Aripiprazol không làm giảm khả năng sinh sản dựa trên dữ liệu từ các nghiên cứu độc tính trên hệ sinh sản.

Phụ nữ có thai

Không có thử nghiệm lâm sàng đầy đủ và kiểm soát tốt về aripiprazol ở phụ nữ có thai. Các dị tật bẩm sinh đã được báo cáo; tuy nhiên, mối quan hệ nhân quả với aripiprazol chưa được được thiết lập. Các nghiên cứu trên động vật không thể loại trừ khả năng gây độc tính cho sự phát triển. Bệnh nhân nên được thông báo cho bác sĩ của họ nếu họ có thai hoặc có ý định có thai trong khi điều trị với aripiprazol. Do không có

dữ liệu về tính an toàn ở người và những lo ngại do các nghiên cứu về sinh sản ở động vật nêu ra, thuốc này không nên được sử dụng trong thời kỳ mang thai trừ khi lợi ích mong đợi biện minh rõ ràng cho nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi.

Trẻ sơ sinh đã phơi nhiễm với thuốc chống loạn thần (bao gồm aripiprazol) trong 3 tháng cuối của thai kỳ có nguy cơ với các phản ứng bất lợi bao gồm các triệu chứng ngoại tháp và/hoặc các triệu chứng cai thuốc có thể khác nhau về mức độ nghiêm trọng và thời gian sau khi sinh. Đã có báo cáo về kích động, tăng trương lực cơ, giảm trương lực cơ, run, buồn ngủ, suy hô hấp hoặc rối loạn ăn uống. Do đó, trẻ sơ sinh cần được theo dõi cẩn thận.

8. Sử dụng cho phụ nữ cho con bú

Aripiprazol/ chất chuyển hóa được bài tiết qua sữa mẹ. Phải đưa ra quyết định có nên ngừng cho con bú hoặc ngừng/ bỏ điều trị bằng aripiprazol khi cân nhắc giữa lợi ích của việc cho con bú đối với đứa trẻ và lợi ích của việc điều trị cho người mẹ.

9. Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Aripiprazol có ảnh hưởng ít đến vừa tới khả năng lái xe và sử dụng máy móc do có khả năng ảnh hưởng đến hệ thần kinh và thị giác, chẳng hạn như an thần, buồn ngủ, ngất, nhìn mờ, nhìn đôi.

10. Tương tác thuốc

Do đối kháng thụ thể α_1 -adrenergic, aripiprazol có khả năng làm tăng cường tác dụng của một số thuốc điều trị hạ huyết áp. Do tác dụng chính trên thần kinh trung ương của aripiprazol, nên thận trọng khi sử dụng aripiprazol kết hợp với rượu hoặc các thuốc khác tác động trên hệ thần kinh trung ương có cùng phản ứng có hại như thuốc an thần.

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

Các thuốc khác có khả năng ảnh hưởng đến aripiprazol

Thuốc kháng acid dạ dày, đối kháng histamin H_2 famotidin, làm giảm tỷ lệ hấp thu của aripiprazol nhưng tác dụng đường như không liên quan về mặt lâm sàng. Aripiprazol được chuyển hóa theo nhiều con đường liên quan đến các enzym CYP2D6 và CYP3A4 nhưng không liên quan đến các enzym CYP1A. Vì vậy, không cần điều chỉnh liều lượng đối với người hút thuốc.

Quinidin và các thuốc ức chế CYP2D6

Trong một thử nghiệm lâm sàng ở những người khỏe mạnh, một chất ức chế mạnh CYP2D6 (quinidin) làm tăng AUC của aripiprazol lên 107%, trong khi C_{max} không đổi. AUC và C_{max} của dehydro-aripiprazol, chất chuyển hóa có hoạt tính, giảm lần lượt 32% và 47%. Liều aripiprazol nên được giảm xuống khoảng một nửa so với liều được chỉ định khi sử dụng đồng thời aripiprazol với quinidin. Các chất ức chế tiềm năng khác của CYP2D6, chẳng hạn như fluoxetine và paroxetine, có thể có tác dụng tương tự và do đó nên giảm liều tương tự.

Ketoconazol và các chất ức chế CYP3A4 khác

Trong một thử nghiệm lâm sàng ở những người khỏe mạnh, một chất ức chế mạnh CYP3A4 (ketoconazol) làm tăng AUC và C_{max} của aripiprazol lần lượt là 63% và 37%. AUC và C_{max} của dehydro-aripiprazol tăng lần lượt là 77% và 43%. Ở những người chuyển hóa kém CYP2D6, việc sử dụng đồng thời các chất ức chế mạnh CYP3A4 có thể dẫn đến nồng độ aripiprazol trong huyết tương cao hơn so với ở những người chuyển hóa CYP2D6 mạnh. Khi xem xét việc sử dụng đồng thời ketoconazol hoặc các chất ức chế CYP3A4 mạnh khác với aripiprazol, các lợi ích tiềm năng phải lớn hơn nguy cơ có thể xảy ra cho bệnh nhân. Khi dùng đồng thời ketoconazol với aripiprazol, nên giảm liều aripiprazol xuống còn khoảng một nửa liều được chỉ định. Các chất ức chế mạnh khác của CYP3A4, chẳng hạn như itraconazol và chất ức chế protease

hơn có thể có tác dụng tương tự và do đó nên giảm liều tương tự. Khi ngừng sử dụng chất ức chế CYP2D6 hoặc CYP3A4, nên tăng liều aripiprazol đến mức trước khi bắt đầu điều trị đồng thời. Khi các chất ức chế yếu CYP3A4 (ví dụ: diltiazem) hoặc CYP2D6 (ví dụ escitalopram) được sử dụng đồng thời với aripiprazol, dự đoán nồng độ aripiprazol trong huyết tương có thể tăng nhẹ.

Carbamazepin và các chất cảm ứng CYP3A4 khác

Sau khi dùng đồng thời với carbamazepin, là một chất cảm ứng mạnh CYP3A4, và aripiprazol đường uống cho bệnh nhân tâm thần phân liệt hoặc rối loạn phân liệt cảm xúc, trung bình nhân của C_{max} và AUC đối với aripiprazol là thấp hơn tương ứng 68% và 73% so với khi aripiprazol (30 mg) được dùng riêng lẻ. Tương tự, đối với dehydro-aripiprazol, trung bình nhân của C_{max} và AUC sau khi dùng đồng thời với carbamazepin là thấp hơn tương ứng 69% và 71% so với sau khi dùng riêng lẻ aripiprazol. Liều aripiprazol nên tăng gấp đôi khi dùng đồng thời aripiprazol với carbamazepin. Sử dụng đồng thời aripiprazol và các chất cảm ứng CYP3A4 khác (như rifampicin, rifabutin, phenytoin, phenobarbital, primidon, efavirenz, nevirapin và St. John's Wort) có thể có tác dụng tương tự và do đó nên áp dụng tăng liều tương tự. Khi ngừng sử dụng các chất cảm ứng CYP3A4 mạnh, nên giảm liều aripiprazol đến liều khuyến cáo.

Valproat và liti

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

Aripiprazol ảnh hưởng đến các thuốc khác

Trong các nghiên cứu lâm sàng, liều aripiprazol 10 mg/ ngày đến 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, aripiprazol và dehydro-aripiprazol không cho thấy tiềm năng thay đổi chuyển hóa qua trung gian CYP1A2 *in vitro*. Do đó, aripiprazol không có khả năng gây ra các tương tác thuốc quan trọng về mặt lâm sàng qua trung gian của các enzym này.

Khi aripiprazol được dùng đồng thời với valproat, liti hoặc lamotrigin, không có thay đổi quan trọng về mặt lâm sàng đối với valproat, liti hoặc lamotrigin.

Hội chứng serotonin

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

11. Tác dụng không mong muốn (ADR):

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Các tác dụng không mong muốn thường được báo cáo phổ biến nhất trong các thử nghiệm có đối chứng với giả được là chứng nằm ngời không yên và buồn nôn xuất hiện ở hơn 3% bệnh nhân được điều trị bằng aripiprazol đường uống.

Bảng liệt kê các phản ứng có hại

Các tỷ lệ về tác dụng không mong muốn (ADR) liên quan đến điều trị với aripiprazol được trình bày dưới đây. Bảng dựa trên các tác dụng không mong muốn được báo cáo trong quá trình thử nghiệm lâm sàng và/ hoặc sử dụng sau khi lưu hành.

Tất cả các ADR được liệt kê theo nhóm cơ quan hệ thống và tần số; rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $<1/10$), ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $<1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $<1/1.000$), rất hiếm gặp ($<1/10.000$) và chưa

biết tần suất (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn). Trong mỗi nhóm tần suất, các ADR được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Tần suất các ADR được báo cáo trong quá trình sử dụng sau lưu hành là không thể xác định vì chúng được lấy từ các báo cáo tự phát. Do đó, tần suất của các sự kiện bất lợi này được coi là "chưa biết tần suất".

Nhóm cơ quan		
Thường gặp	Ít gặp	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 (ví dụ như phản ứng phản vệ, phù mạch bao gồm sưng lưỡi, phù lưỡi, phù mắt, ngứa hoặc nổi mề đay)
Rối loạn nội tiết		
	Tăng tiết prolactin máu	Hôn mê tăng thẩm thấu do đái tháo đường Nhiễm toan ceton do đái tháo đường
Rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng		
Đái tháo đường	Tăng đường huyết	Hạ natri máu Chán 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 Đánh bạc bệnh lý Rối loạn kiểm soát xung động Ăn uống vô độ Nghiện mua sắm Xung động lang thang Hung hăng Kích động Lo lắng
Rối loạn hệ thần kinh		
Chứng nằm, ngời không yên Rối loạn ngoại tháp Run Đau đầu An thần Chóng mặt	Rối loạn vận động muộn Loạn trương lực cơ Hội chứng chân không nghỉ	Hội chứng thần kinh ác tính Động kinh cơn lớn Hội chứng serotonin Rối loạn ngôn ngữ
Rối loạn thị giác		
Nhìn mờ	Chứng nhìn đôi Chứng sợ ánh sáng	Con liếc mắt
Rối loạn tim		
	Nhịp tim nhanh	Tử vong đột ngột không rõ nguyên nhân Xoắn đỉnh Loạn nhịp thất Ngừng tim Nhịp tim chậm
Rối loạn mạch		
	Hạ huyết áp thể đứng	Huyết khối tĩnh mạch (bao gồm huyết khối phổi và huyết khối tĩnh mạch sâu)

Biểu hiện lâm sàng		
Thường gặp	Ít gặp	Chưa biết
		Tăng huyết áp Ngất
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất		
	Nấc cụt	Viêm phổi do hít phải Cơ thắt thanh quản Cơ thắt hầu họng
Rối loạn dạ dày ruột		
Táo bón Chứng khó tiêu Buồn nôn Tăng tiết nước bọt Nôn		Viêm tụy Khó nuốt Tiêu chảy Khó chịu ở bụng Khó chịu ở dạ dày
Rối loạn gan mật		
		Suy gan Viêm gan Bệnh vàng da
Rối loạn da và mô dưới da		
		Phát ban Nhạy cảm ánh sáng Rụng tóc Tăng tiết mồ hôi Hội chứng DRESS
Rối loạn mô liên kết và cơ xương khớp		
		Tiêu cơ vân Đau cơ Sự cứng
Rối loạn thận và tiết niệu		
		Tiểu không tự chủ Bí tiểu
Mang thai, các tình trạng sau sinh và chu sinh		
		Hội chứng cai thuốc ở trẻ sơ sinh
Rối loạn hệ sinh dục và tuyến vú		
		Cương dương vật kéo dài
Rối loạn chung		
Mệt mỏi		Rối loạn thân nhiệt (ví dụ hạ thân nhiệt, sốt) Tức ngực Phù ngoại biên
Xét nghiệm		
		Giảm cân Tăng cân Tăng Alanin Aminotransferase Tăng Aspartat Aminotransferase Tăng Gamma-glutamyltransferase Tăng phosphatase kiềm Kéo dài khoảng QT Tăng glucose huyết Tăng Glycosylated haemoglobin Bất thường glucose huyết Tăng Creatin phosphokinase

Mô tả các tác dụng không mong muốn chọn lọc

Người lớn

Các triệu chứng ngoại tháp (EPS)

Tâm thần phân liệt: trong một thử nghiệm có đối chứng dài hạn trong 52 tuần, những bệnh nhân được điều trị với aripiprazol có tỷ lệ mắc phải EPS tổng thể thấp hơn (25,8%) bao gồm Parkinson, chứng nằm ngời không yên, loạn trương lực cơ và rối loạn vận động so với những người được điều trị với haloperidol (57,3%). Trong một thử nghiệm dài hạn có đối chứng với giả được kéo dài 26 tuần, tỷ lệ EPS là 19% ở bệnh nhân được điều trị bằng aripiprazol và 13,1% ở bệnh nhân được điều trị bằng giả được. Trong một thử nghiệm đối chứng kéo dài 26 tuần khác, tỷ lệ EPS là 14,8% đối với bệnh nhân được điều trị bằng aripiprazol và 15,1% đối với bệnh nhân được điều trị bằng olanzapin.

Cơn hưng cảm trong Rối loạn lưỡng cực I: trong một thử nghiệm có đối chứng kéo dài 12 tuần, tỷ lệ EPS là 23,5% đối với bệnh nhân được điều trị bằng aripiprazol và 53,3% đối với bệnh nhân được điều trị bằng haloperidol. Trong một thử nghiệm khác kéo dài 12 tuần, tỷ lệ EPS là 26,6% ở những bệnh nhân được điều trị bằng aripiprazol và 17,6% ở những bệnh nhân được điều trị bằng liti. Trong giai đoạn duy trì kéo dài 26 tuần của thử nghiệm đối chứng với giả được, tỷ lệ EPS là 18,2% đối với bệnh nhân được điều trị bằng aripiprazol và 15,7% đối với bệnh nhân được điều trị bằng giả được.

Chứng nằm ngời không yên

Trong các thử nghiệm có đối chứng với giả được, tỷ lệ mắc chứng nằm và ngời không yên ở bệnh nhân rối loạn lưỡng cực là 12,1% với aripiprazol và 3,2% với giả được. Ở bệnh nhân tâm thần phân liệt, tỷ lệ mắc chứng nằm ngời không yên là 6,2% với aripiprazol và 3,0% với giả được.

Rối loạn trương lực cơ

Nhóm tác dụng: Các triệu chứng của rối loạn trương lực cơ, cơ thắt bất thường kéo dài của các nhóm cơ có thể xảy ra ở những người nhạy cảm trong vài ngày đầu điều trị. Các triệu chứng rối loạn trương lực cơ bao gồm: cơ thắt cơ cổ, đôi khi tiến triển đến thắt chặt cổ họng, khó nuốt, khó thở và/hoặc thè lưỡi. Trong khi các triệu chứng này có thể xảy ra ở liều thấp, chúng xảy ra thường xuyên hơn và mức độ nghiêm trọng hơn với hiệu lực cao hơn và ở liều cao hơn của các thuốc chống loạn thần thế hệ đầu tiên. Nguy cơ cao mắc chứng loạn trương lực cơ cấp tính được quan sát thấy ở nam giới và các nhóm tuổi trẻ hơn.

Prolactin

Trong các thử nghiệm lâm sàng đối với các chỉ định đã được phê duyệt và sau khi đưa thuốc ra thị trường, tăng và giảm prolactin trong huyết thanh đều tương tự với mức cơ bản đã được quan sát thấy với aripiprazol.

Các giá trị xét nghiệm

So sánh giữa aripiprazol và giả được trong tỷ lệ bệnh nhân trải qua các thay đổi có ý nghĩa lâm sàng của các chỉ số xét nghiệm thường quy và các giá trị lipid cho thấy có khác biệt quan trọng nào. Sự gia tăng CPK (Creatin phosphokinase) thường thoáng qua và không có triệu chứng, được quan sát thấy ở 3,5% bệnh nhân được điều trị bằng aripiprazol so với 2,0% bệnh nhân dùng giả được.

Trẻ em

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

Trong một thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả được trong thời gian ngắn với 302 thanh thiếu niên (13 đến 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 thường xuyên hơn ở thanh thiếu niên dùng aripiprazol so với người lớn dùng aripiprazol (và thường xuyên hơn so với giả được):

- Buồn ngủ/ an thần và rối loạn ngoại tháp được báo cáo rất thường gặp ($\geq 1/10$), và khô miệng, tăng cảm giác thèm ăn, và hạ huyết áp thể đứng được báo cáo thường

($<1/10$). Hồ sơ an toàn trong thử nghiệm mở nhãn mở kéo dài 26 tuần tương tự như được quan sát trong thử nghiệm ngắn hạn có đối chứng với giả dược.

- Hồ sơ an toàn của một thử nghiệm lâu dài, mù đôi, có đối chứng với giả dược cũng tương tự, ngoại trừ các tác dụng không mong muốn được báo cáo thường xuyên hơn so với bệnh nhi dùng giả dược: giảm cân, tăng insulin máu, loạn nhịp tim và giảm bạch cầu được báo cáo thường gặp ($1/100 \leq \text{ADR} < 1/10$).
- Trong nhóm dân số thanh thiếu niên bị tâm thần phân liệt (13 đến 17 tuổi) phơi nhiễm kéo dài đến 2 năm, tỷ lệ mắc phải các tác dụng không mong muốn nồng độ prolactin huyết thanh thấp ở nữ ($< 3 \text{ ng/mL}$) và nam ($< 2 \text{ ng/mL}$) tương ứng là 29,5% và 48,3%. Ở bệnh nhân thanh thiếu niên bị tâm thần phân liệt (13 đến 17 tuổi) dùng aripiprazol từ 5 mg đến 30 mg đến 72 tháng, tỷ lệ mắc phải nồng độ prolactin huyết thanh thấp ở nữ ($< 3 \text{ ng/mL}$) và nam ($< 2 \text{ ng/mL}$) tương ứng là 25,6% và 45,0%.
- Trong hai thử nghiệm dài hạn với bệnh nhân thanh thiếu niên bị tâm thần phân liệt (13 đến 17 tuổi) và bệnh nhân rối loạn lưỡng cực được điều trị bằng aripiprazol, tỷ lệ có nồng độ prolactin huyết thanh thấp ở nữ ($< 3 \text{ ng/mL}$) và nam ($< 2 \text{ ng/mL}$) tương ứng là 37,0% và 59,4%.

Các cơn hưng cảm trong rối loạn lưỡng cực I ở thanh thiếu niên từ 13 tuổi trở lên

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

- *Rất thường gặp* ($\geq 1/10$): buồn ngủ (23,0%), rối loạn ngoại tháp (18,4%), chứng nằm ngời không yên (16,0%), và mệt mỏi (11,8%);
- *Thường gặp* ($1/100 \leq \text{ADR} < 1/10$): đau bụng trên, tăng nhịp tim, tăng cân, tăng sự 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 với đáp ứng liều: rối loạn ngoại tháp (tỷ lệ mắc phải với liều 10 mg là 9,1%; với liều 30 mg là 28,8%; với giả dược là 1,7%); và chứng nằm ngời không yên (tỷ lệ mắc với liều 10 mg là 12,1%; với liều 30 mg là 20,3%; với giả dược là 1,7%).

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

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

Ở nhóm trẻ em lưỡng cực (10 đến 17 tuổi) tiếp xúc lên đến 30 tuần, tỷ lệ có nồng độ prolactin huyết thanh thấp ở nữ ($< 3 \text{ ng/mL}$) là 28,0% và nam ($< 2 \text{ ng/mL}$) là 53,3%.

Đánh bại bệnh lý và các rối loạn kiểm soát xung động khác

Đánh bại bệnh lý, cuồng dâm, nghiện mua sắm và ăn uống vô độ có thể xảy ra ở những bệnh nhân được điều trị bằng aripiprazol.

12. Quá liều và cách xử trí

Các dấu hiệu và triệu chứng

Trong các thử nghiệm lâm sàng và kinh nghiệm sau khi lưu hành, dùng thuốc quá liều cấp tính vô tình hoặc cố ý đối với aripiprazol đã được xác định ở bệnh nhân người lớn với liều ước tính được báo cáo lên đến 1.260 mg mà không gây tử vong. Các dấu hiệu và triệu chứng quan trọng về mặt y học quan sát được bao gồm hôn mê, tăng

huyết áp, buồn ngủ, nhịp tim nhanh, buồn nôn, nôn mửa và tiêu chảy. Ngoài ra, các báo cáo về việc quá liều vô tình khi dùng aripiprazol đơn lẻ (liều lên đến 195 mg) ở trẻ em đã được ghi nhận không có trường hợp tử vong. Các dấu hiệu và triệu chứng nghiêm trọng có thể xảy ra 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 liệu pháp hỗ trợ, duy trì đường thở, oxy và thông khí đầy đủ, và kiểm soát các triệu chứng. Cần xem xét khả năng có sự tham gia của nhiều thuốc. Vì vậy việc 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 xác nhận hoặc nghi ngờ quá liều với aripiprazol, nên tiếp tục theo dõi và giám sát y tế chặt chẽ cho đến khi bệnh nhân hồi phục.

Than hoạt tính (50 g), dùng một giờ sau khi uống aripiprazol, làm giảm C_{max} của aripiprazol khoảng 41% và AUC khoảng 51%, điều này cho thấy rằng than hoạt tính có thể có hiệu quả trong việc điều trị quá liều.

Thảm phân máu

Mặc dù không có thông tin về tác dụng của thảm phân máu trong điều trị quá liều với aripiprazol, nhưng thảm phân máu dường như không có ích trong việc xử trí quá liều vì aripiprazol liên kết nhiều với protein huyết tương.

13. Tính chất

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 aripiprazol trong bệnh tâm thần phân liệt và rối loạn lưỡng cực I được trung gian thông qua sự kết hợp của tác dụng chủ vận một phần tại các thụ thể dopamin D_2 và serotonin 5-HT_{1A} và đối kháng chủ vận các thụ thể 5-HT_{2A} . Aripiprazol thể hiện các đặc tính kháng chủ vận trong các mô hình trên động vật là tăng hoạt động hệ dopaminergic và các đặc tính chủ vận ở các mô hình động vật là giảm hoạt động hệ dopaminergic. Aripiprazol cũng thể hiện ái lực liên kết cao *in vitro* đối với các thụ thể dopamin D_2 và D_3 , serotonin 5-HT_{1A} và 5-HT_2 , và ái lực trung bình đối với dopamin D_4 , serotonin 5-HT_{2C} và 5-HT_7 , thụ thể $\alpha\text{-1}$ adrenergic và histamin H_1 . Aripiprazol 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 receptor khác so với phân nhóm dopamin và serotonin có thể giải thích một số tác dụng lâm sàng khác của aripiprazol. Liều aripiprazol có phạm vi từ 0,5 mg đến 30 mg, dùng một lần mỗi ngày đối với người khỏe mạnh trong 2 tuần làm giảm phụ thuộc liều sự gắn kết ^{11}C -racloprid, một phối tử thụ thể D_2/D_3 , với đuôi và hạch được phát hiện bằng chụp cắt lớp phát xạ positron.

Hiệu quả và an toàn trên lâm sàng

Người lớn

Tâm thần phân liệt

Trong ba thử nghiệm có đối chứng với giả dược thời gian ngắn (4 đến 6 tuần) bao gồm 1.228 bệnh nhân người lớn mắc tâm thần phân liệt, có các triệu chứng tích cực hoặc tiêu cực, aripiprazol đã cho thấy có sự cải thiện lớn có ý nghĩa thống kê các triệu chứng loạn thần so với giả dược.

Aripiprazol có hiệu quả trong việc duy trì sự cải thiện lâm sàng trong khi tiếp tục điều trị ở bệnh nhân người lớn mà đã cho thấy đáp ứng điều trị ban đầu. Trong thử nghiệm có đối chứng với haloperidol, tỷ lệ bệnh nhân duy trì đáp ứng với thuốc trong 52 tuần là tương tự ở cả hai nhóm (aripiprazol 77% và haloperidol 73%). Tỷ lệ hoàn thành tổng thể là cao hơn đáng kể ở những bệnh nhân dùng aripiprazol (43%) so

36000
CƠ
CƠ
ĐƯỢC
AMP
U
VIRAC

trong huyết thanh, việc thêm aripiprazol như là liệu pháp bổ sung dẫn đến hiệu quả vượt trội trong việc làm giảm các triệu chứng hưng cảm hơn so với đơn trị liệu lithium hoặc valproat.

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 ở độ tuổi trưởng thành, aripiprazol đã giảm đáng kể tỷ lệ tái phát, 34% ở nhóm aripiprazol và 57% ở nhóm giả dược.

Tăng cân

Trong các thử nghiệm lâm sàng, aripiprazol không được chỉ ra là gây tăng cân trên lâm sàng. Trong một nghiên cứu đa quốc gia, mù đôi, có đối chứng với olanzapine trong 26 tuần về tâm thần phân liệt, bao gồm 314 bệnh nhân người lớn và trong đó tiêu chí chính là tăng cân, có ít hơn một cách đáng kể số bệnh nhân tăng cân ít nhất 7% so với ban đầu (tức là tăng ít nhất 5,6 kg đối với trọng lượng cơ bản trung bình là ~ 80,5 kg) khi dùng aripiprazol (n = 18, hoặc 13% bệnh nhân được đánh giá), so với olanzapin (n = 45, hoặc 33% 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 ở người lớn, aripiprazol đã không được chỉ ra là gây ra những thay đổi liên quan trên lâm sàng trong nồng độ cholesterol toàn phần, triglycerid, lipoprotein tỷ trọng cao (HDL) và lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL).

Prolactin

Nồng độ prolactin được đánh giá trong tất cả các thử nghiệm với tất cả các liều aripiprazol (n = 28,242). Tỷ lệ tăng prolactin huyết hoặc tăng prolactin huyết thanh ở những bệnh nhân được điều trị bằng aripiprazol (0,3%) là tương tự như giả dược (0,2%). Đối với bệnh nhân đang dùng aripiprazol, thời gian trung bình để khởi phát là 42 ngày và khoảng thời gian trung bình là 34 ngày.

Tỷ lệ mắc phải của hạ prolactin huyết hoặc giảm prolactin huyết thanh ở bệnh nhân điều trị bằng aripiprazol là 0,4%, so với 0,02% ở bệnh nhân điều trị bằng giả dược. Đối với bệnh nhân dùng aripiprazol, thời gian khởi phát trung bình là 30 ngày và khoảng thời gian trung bình là 194 ngày.

Các cơn hưng cảm trong Rối loạn lưỡng cực I

Trong hai thử nghiệm đơn trị liệu với liều linh hoạt, có đối chứng với giả dược kéo dài 3 tuần liên quan đến bệnh nhân có các cơn hưng cảm hoặc cơn hỗn hợp của Rối loạn lưỡng cực I, aripiprazol đã chứng minh hiệu quả vượt trội so với giả dược trong việc giảm các triệu chứng hưng cảm trong 3 tuần. Các thử nghiệm 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, liều cố định, có đối chứng với giả dược kéo dài 3 tuần trên những bệnh nhân có cơn hưng cảm hoặc cơn hỗn hợp của rối loạn lưỡng cực I, aripiprazol 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 kéo dài 12 tuần ở bệnh nhân có cơn hưng cảm hoặc cơn hỗn hợp của rối loạn lưỡng cực I, có hoặc không có các biểu hiện loạn thần, aripiprazol đã chứng minh hiệu quả vượt trội so với giả dược ở tuần thứ 3 và duy trì tác dụng tương đương với lithium hoặc haloperidol ở tuần 12. Aripiprazol cũng cho thấy tỷ lệ bệnh nhân thuyên giảm triệu chứng do hưng cảm tương đương với lithium hoặc haloperidol ở tuần 12.

Trong một thử nghiệm kéo dài 6 tuần, có đối chứng với giả dược bao gồm những bệnh nhân có cơn hưng cảm hoặc cơn hỗn hợp của rối loạn lưỡng cực I, có hoặc không có các biểu hiện loạn thần ở những người không đáp ứng một phần với đơn trị liệu lithium hoặc valproat trong 2 tuần ở nồng độ điều trị

trong huyết thanh, việc thêm aripiprazol như là liệu pháp bổ sung dẫn đến hiệu quả vượt trội trong việc làm giảm các triệu chứng hưng cảm hơn so với đơn trị liệu lithium hoặc valproat.

Trong một thử nghiệm có đối chứng với giả dược kéo dài 26 tuần, tiếp theo là một phần mở rộng 74 tuần, ở những bệnh nhân hưng cảm đã đạt được thuyên giảm khi dùng aripiprazol trong giai đoạn ổn định trước khi phân nhóm ngẫu nhiên, aripiprazol đã chứng tỏ ưu thế hơn giả dược trong việc ngăn ngừa tái phát lưỡng cực, chủ yếu là ngăn ngừa tái phát cơn hưng cảm nhưng không chứng minh được tính ưu việt hơn giả dược trong việc ngăn ngừa tái phát cơn trầm cảm.

Trong một thử nghiệm 52 tuần, có đối chứng với giả dược, ở những bệnh nhân có cơn hưng cảm hoặc cơn hỗn hợp của Rối loạn lưỡng cực I đã đạt được sự thuyên giảm liên tục (Tổng số điểm [YMRS] và MADRS ≤ 12) khi dùng aripiprazol (10 mg/ ngày đến 30 mg/ ngày) bổ trợ thêm với lithium hoặc valproat trong 12 tuần liên tiếp, aripiprazol bổ trợ đã chứng minh tính vượt trội so với giả dược với nguy cơ giảm 46% (tỷ số nguy cơ là 0,54) trong việc ngăn cản tái phát cơn lưỡng cực và nguy cơ giảm 65% (tỷ lệ nguy cơ 0,35) trong việc ngăn ngừa tái phát cơn hưng cảm so với giả dược nhưng không chứng minh được tính ưu việt hơn giả dược trong việc ngăn ngừa tái phát cơn trầm cảm. Aripiprazol bổ trợ đã chứng minh tính vượt trội so với giả dược trên thước tính chỉ tiêu lâm sàng phụ, điểm số mức độ nặng của bệnh CGI-BP (cơn hưng cảm). Trong thử nghiệm này, bệnh nhân được các nghiên cứu viên chỉ định sử dụng đơn trị liệu lithium hoặc valproat nhằm mở đề xác định tình trạng không đáp ứng một phần. Bệnh nhân được ổn định trong ít nhất 12 tuần liên tục với sự bổ trợ của aripiprazol và cùng một loại thuốc ổn định tâm trạng tương tự. Những bệnh nhân đã ổn định sau đó được chọn ngẫu nhiên để tiếp tục dùng cùng một loại thuốc ổn định tâm trạng với aripiprazol mù đôi hoặc giả dược. Bốn phân nhóm ổn định tâm trạng được đánh giá trong giai đoạn ngẫu nhiên: aripiprazol + lithium; aripiprazol + valproat; giả dược + lithium; giả dược + valproat. Tỷ lệ tái phát của Kaplan-Meier đối với bất kỳ giai đoạn tâm trạng nào đối với nhóm điều trị phối hợp là 16% ở aripiprazol + lithium và 18% ở aripiprazol + valproat so với 45% ở giả dược + lithium và 19% ở giả dược + valproat.

Trẻ em

Tâm thần phân liệt ở thanh thiếu niên

Trong một thử nghiệm có đối chứng với giả dược kéo dài 6 tuần trên 302 bệnh nhân thanh thiếu niên tâm thần phân liệt (13 đến 17 tuổi), có các triệu chứng tích cực hoặc tiêu cực, aripiprazol có liên quan đến sự cải thiện có ý nghĩa lâm sàng đối với các triệu chứng loạn thần so với giả dược. Trong một phân tích phụ đối với các bệnh nhân thanh thiếu niên 15 đến 17 tuổi, chiếm 74% tổng số bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu, sự duy trì hiệu quả đã được quan sát thấy qua thử nghiệm mở rộng nhân mở kéo dài 26 tuần.

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

Hiệu quả điều trị ở bệnh nhân lớn tuổi hơn.

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

Aripiprazol đã được nghiên cứu trong một thử nghiệm có đối chứng giả được kéo dài 30 tuần với 296 trẻ em và thanh thiếu niên (10 đến 17 tuổi), những người đáp ứng các tiêu chí DSM-IV (Sổ tay chẩn đoán và thống kê các rối loạn tâm thần) cho rối loạn lưỡng cực I với các cơn hưng cảm hoặc cơn hỗn hợp có hoặc không có biểu hiện loạn thần và có điểm YMRS ≥ 20 tại thời điểm ban đầu. Trong số các bệnh nhân được bao gồm trong phân tích hiệu quả chính, 139 bệnh nhân có chẩn đoán có mắc kèm bệnh tăng động giảm chú ý (ADHD).

Aripiprazol vượt trội so với giả được trong thay đổi từ ngưỡng cơ bản tại tuần 4 và tuần 12 trên tổng số điểm Y-MRS. Trong một phân tích post-hoc, sự cải thiện so với giả được rõ rệt hơn ở những bệnh nhân có ADHD mắc kèm theo so với nhóm không có ADHD, không có sự khác biệt so với giả được. Phòng ngừa tái phát không được thiết lập.

Các biến cố bất lợi phải điều trị cấp cứu thường gặp nhất ở bệnh nhân dùng liều 30 mg là rối loạn ngoại tháp (28,3%), buồn ngủ (27,3%), nhức đầu (23,2%) và buồn nôn (14,1%). Tăng cân trung bình trong khoảng thời gian điều trị 30 tuần là 2,9 kg so với 0,98 kg ở bệnh nhân được điều trị bằng giả được. *Tính dễ bị kích thích kết hợp với các rối loạn tự kỷ ở bệnh nhân trẻ em*

Aripiprazol được nghiên cứu ở bệnh nhân từ 6 đến 17 tuổi trong hai thử nghiệm 8 tuần, có đối chứng với giả được [một liều linh hoạt (2 mg/ ngày đến 15 mg/ ngày) và một liều cố định (5 mg/ ngày, 10 mg/ ngày, hoặc 15 mg/ ngày)] và trong một thử nghiệm nhân mở kéo dài 52 tuần. Liều dùng trong các thử nghiệm này là khởi đầu từ 2 mg/ ngày, tăng lên 5 mg/ ngày sau một tuần đầu tiên và tăng thêm 5 mg/ ngày trong mỗi tuần sau đó để đạt được liều đích. Hơn 75% bệnh nhân dưới 13 tuổi. Aripiprazol đã chứng minh hiệu quả vượt trội theo thống kê so với giả được trong thang đo tính dễ bị kích thích Aberrant. Tuy nhiên, sự liên quan trên lâm sàng của phát hiện này vẫn chưa được thiết lập. Hồ sơ an toàn 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 của nồng độ prolactin huyết thanh thấp ở nữ (< 3 ng/ mL) và nam (< 2 ng/ mL) ở bệnh nhân được điều trị bằng aripiprazol tương ứng là 27/46 (58,7%) và 258/298 (86,6%). Trong các thử nghiệm đối chứng với giả được, mức tăng cân trung bình là 0,4 kg đối với giả được và 1,6 kg đối với aripiprazol.

Aripiprazol cũng được nghiên cứu trong một thử nghiệm điều trị duy trì dài hạn, có đối chứng với giả được. Sau một thời gian ổn định từ 13 đến 26 tuần với bệnh nhân dùng aripiprazol (2 mg/ ngày đến 15 mg/ ngày), những bệnh nhân có đáp ứng ổn định được duy trì bằng aripiprazol hoặc thay thế bằng giả được trong 16 tuần tiếp theo. Tỷ lệ tái phát Kaplan-Meier ở tuần 16 là 35% đối với aripiprazol và 52% đối với giả được; tỷ lệ nguy cơ tái phát trong vòng 16 tuần (aripiprazol/ giả được) 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 aripiprazol là 3,2 kg, và tăng trung bình thêm 2,2 kg đối với aripiprazol so với 0,6 kg đối với giả được đã được quan sát thấy trong giai đoạn thử hai (16 tuần) của thử nghiệm. Các triệu chứng ngoại tháp chủ yếu được báo cáo trong giai đoạn ổn định ở 17% bệnh nhân, trong đó run chiếm 6,5%.

Tics liên quan đến rối loạn Tourette ở trẻ em

Hiệu quả của aripiprazol đã được nghiên cứu ở những bệnh nhi bị rối loạn Tourette (aripiprazol: $n = 99$, giả được: $n = 44$) trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả được, 8 tuần sử dụng thiết kế nhóm điều trị

dựa trên cân nặng liều cố định 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 số điểm trung bình là 30 theo Tổng số điểm Tic trong Thang điểm độ nặng tổng thể của Tic của Yale (TTS-YGTSS) tại mức cơ sở. Aripiprazol cho thấy sự cải thiện trong sự thay đổi TTS-YGTSS từ mức cơ sở tới tuần 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 sự cải thiện 7,09 trong nhóm giả được.

Hiệu quả của aripiprazol ở đối tượng trẻ em bị hội chứng Tourette (aripiprazol: $n = 32$, giả được: $n = 29$) cũng đã được đánh giá trên phạm vi liều linh hoạt từ 2 mg/ ngày đến 20 mg/ ngày và liều khởi đầu 2 mg, trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả được kéo dài 10 tuần, được thực hiện ở Hàn Quốc. Bệnh nhân từ 6 đến 18 tuổi và có điểm trung bình là 29 theo TTS-YGTSS tại mức cơ sở. Nhóm Aripiprazol cho thấy sự cải thiện 14,97 về sự thay đổi TTS-YGTSS từ mức cơ sở tới tuần 10 so với sự cải thiện của giả được là 9,62.

Trong cả hai thử nghiệm ngắn hạn này, sự liên quan lâm sàng của các phát hiện về hiệu quả chưa được xác định, xem xét mức độ của hiệu quả điều trị so với hiệu quả của giả được lớn và các tác động không rõ ràng về chức năng tâm thần-xã hội. Không có sẵn dữ liệu dài hạn về hiệu quả và tính an toàn của aripiprazol trong rối loạn thay đổi thất thường này.

Dược động học

Hấp thu

Aripiprazol được hấp thụ tốt, với nồng độ đỉnh cao trong huyết tương xuất hiện trong vòng 3 đến 5 giờ sau khi sử dụng thuốc. Aripiprazol trải qua quá trình tiền chuyển hoá tối thiểu. Sinh khả dụng tuyệt đối qua đường uống của viên là 87%. Một bữa ăn nhiều chất béo không ảnh hưởng đến dược động học của aripiprazol.

Phân bố

Aripiprazol được phân bố rộng rãi toàn thân với thể tích phân bố biểu kiến là 4,9 L/ kg, cho thấy phân bố ngoại mạch rộng. Ở nồng độ điều trị, aripiprazol và dehydro-aripiprazol liên kết với protein huyết thanh hơn 99%, chủ yếu liên kết với albumin.

Chuyển hoá

Aripiprazol được chuyển hóa rộng rãi qua gan chủ yếu bằng ba 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 chịu trách nhiệm khử hydro và hydroxyl hóa aripiprazol, và khử N-alkyl được xúc tác bởi CYP3A4. Aripiprazol là phần thuốc chiếm ưu thế trong tuần hoàn toàn thân. Ở trạng thái ổn định, dehydro-aripiprazol, chất chuyển hoá có hoạt tính, chiếm khoảng 40% AUC của aripiprazol trong huyết tương.

Thải trừ

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

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

Sau khi uống liều đơn của aripiprazol có đánh dấu [14 C], khoảng 27% chất đánh dấu đã được tìm thấy trong nước tiểu và khoảng 60% trong phân. Dưới 1% aripiprazol dạng không đổi được bài tiết qua nước tiểu và khoảng 18% được tìm thấy ở dạng không đổi trong phân.

Trẻ em

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

Dược động học ở các đối tượng đặc biệt

Người lớn tuổi

Không có sự khác biệt về dược động học của aripiprazol giữa người già và người trẻ trưởng thành khỏe mạnh, cũng như không có bất kỳ ảnh hưởng nào của tuổi tác được phát hiện trong phân tích dược động học ở bệnh nhân bị tâm thần phân liệt.

Giới tính

Không có sự khác biệt về dược động học của aripiprazol giữa đối tượng nam và nữ khỏe mạnh cũng như không có bất kỳ ảnh hưởng nào của giới tính được phát hiện trong phân tích dược động học ở bệnh nhân bị tâm thần phân liệt.

Hút thuốc

Không cho bằng chứng về ảnh hưởng có ý nghĩa là lâm sàng của thuốc hút đối với dược động học của aripiprazol.

Chủng tộc

Đánh giá dược động học dân số đã cho thấy không có bằng chứng về các sự khác biệt liên quan tới chủng tộc đối với dược động học của aripiprazol.

Suy thận

Các đặc tính dược động học của aripiprazol và dehydro-aripiprazol được nhận thấy là tương đồng với nhau ở những người bị bệnh thận nặng so với những người trẻ khỏe.

Suy gan

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

14. Quy cách đóng gói:

- Vi nhôm – nhôm, 10 viên/ vi. Hộp: 1 vi, 3 vi, 10 vi.
- Vi nhôm – PVDC, 30 viên/ vi. Hộp: 1 vi, 2 vi, 3 vi.

15. Điều kiện bảo quản: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng trực tiếp và nơi ẩm ướt.

16. Hạn dùng của thuốc: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

17. Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: TCCS

Cơ sở sản xuất và Cơ sở phân phối:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM AMPHARCO U.S.A

Khu Công Nghiệp Nhơn Trạch 3, Thị trấn Hiệp Phước, Huyện Nhơn Trạch, Tỉnh Đồng Nai

Điện thoại: 02513-566202

AMPHARCO U.S.A

