

Label on the outer packings

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

27-03-2018

Lần đầu:

26784 LSP



Label on the immediate packings

ARIAZOL 5^{mg} Acipimoxide 5 mg TABLETS Laboratorios Lereu, S.L. Spain Batch: _____ Exp.: _____	ARIAZOL 5^{mg} Acipimoxide 5 mg TABLETS Laboratorios Lereu, S.L. Spain Batch: _____ Exp.: _____
ARIAZOL 5^{mg} Acipimoxide 5 mg TABLETS Laboratorios Lereu, S.L. Spain Batch: _____ Exp.: _____	ARIAZOL 5^{mg} Acipimoxide 5 mg TABLETS Laboratorios Lereu, S.L. Spain Batch: _____ Exp.: _____

100%

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

ARIAZOL

Aripiprazol 5 mg/10 mg/15 mg

Viên nén

Thuốc bán theo đơn

Để xa tầm tay của trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thông báo ngay cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc

PHẦN 1. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO NGƯỜI BỆNH

1. Thành phần, hàm lượng của thuốc:

Mỗi viên nén chứa:

Hoạt chất: Aripiprazol 5 mg/ 10 mg/ 15 mg

Tá dược: Lactose monohydrat, tinh bột ngô, cellulose vi tinh thể, hydroxypropylcellulose, crospovidon, silic dioxyd keo khan, magnesi stearat vừa đủ một viên.

2. Mô tả sản phẩm: Viên nén

3. Quy cách đóng gói:

ARIAZOL 5 mg Hộp 4 vỉ x 7 viên nén

ARIAZOL 10 mg: Hộp 4 vỉ x 7 viên nén

ARIAZOL 15 mg: Hộp 4 vỉ x 7 viên nén

4. Thuốc dùng cho bệnh gì?

ARIAZOL được chỉ định để điều trị tâm thần phân liệt ở người lớn và thanh thiếu niên từ 15 tuổi trở lên.

5. Nên dùng thuốc này như thế nào và liều lượng?

Người lớn

Bệnh tâm thần phân liệt: Liều khởi đầu khuyến cáo là 10 hoặc 15 mg/ngày với liều duy trì 15 mg/ngày theo phác đồ 1 lần/ngày, có thể uống lúc đói hoặc lúc no.

ARIAZOL có hiệu quả trong khoảng liều 10-30 mg/ngày. Các liều cao hơn 15 mg/ngày chưa chứng minh làm tăng hiệu quả điều trị dù tình trạng từng bệnh nhân có thể được cải thiện ở liều cao hơn. Liều tối đa hàng ngày không nên vượt quá 30 mg.

Trẻ em

Bệnh tâm thần phân liệt ở thanh thiếu niên từ 15 tuổi trở lên: Liều ARIAZOL khuyến cáo là 10 mg/ngày theo phác đồ một lần một ngày, có thể dùng lúc no hoặc lúc đói. Việc điều trị nên khởi

đầu với liều 2 mg (dùng đường uống dung dịch aripiprazol 1 mg/ml) trong 2 ngày, tăng liều đến 5 mg trong 2 ngày nữa để đạt được liều khuyến cáo hàng ngày là 10 mg. Khi cần có thể tăng liều tiếp theo với lượng gia tăng 5 mg nhưng không vượt quá liều tối đa 30 mg/ngày.

ARIAZOL có hiệu quả trong khoảng liều 10-30 mg/ngày. Các liều cao hơn 10 mg/ngày chưa chứng minh tăng hiệu quả điều trị dù tình trạng từng bệnh nhân có thể được cải thiện ở liều cao hơn. Không khuyến cáo dùng ARIAZOL cho bệnh nhân tâm thần phân liệt dưới 15 tuổi do chưa đủ dữ liệu về an toàn và hiệu quả.

Bệnh nhân suy gan: Không cần thiết điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình. Chưa đủ dữ liệu để đưa ra liều khuyến cáo ở bệnh nhân suy gan nặng. Cần kiểm soát liều dùng cẩn thận ở những bệnh nhân này. Như vậy nên thận trọng khi dùng liều tối đa 30 mg/ngày ở bệnh nhân suy gan nặng.

Bệnh nhân suy thận: Không cần thiết điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận.

Người lớn tuổi: Hiệu quả của aripiprazol trong điều trị tâm thần phân liệt ở bệnh nhân trên 65 tuổi chưa được xác lập. Do mức nhạy cảm lớn hơn ở nhóm bệnh nhân này, cần xem xét liều ban đầu thấp hơn dựa vào các yếu tố trên lâm sàng.

Giới tính: Không cần thiết điều chỉnh liều cho bệnh nhân nữ cũng như bệnh nhân nam.

Hút thuốc: Theo đường chuyển hóa của aripiprazol không cần thiết điều chỉnh liều trên bệnh nhân hút thuốc.

Điều chỉnh liều do tương tác thuốc

Nên giảm liều aripiprazol khi dùng đồng thời aripiprazol với các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 hoặc CYP2D6. Nên tăng liều aripiprazol sau khi rút chất ức chế CYP3A4 hoặc CYP2D6 ra khỏi liệu pháp phối hợp.

Khi dùng đồng thời với thuốc gây cảm ứng CYP3A4 mạnh, nên tăng liều aripiprazol. Khi rút chất cảm ứng CYP3A4 ra khỏi liệu pháp phối hợp, nên giảm liều aripiprazol sau đó.

6. Khi nào không nên dùng thuốc này?

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

7. Tác dụng không mong muốn

Các phản ứng có hại thường được báo cáo nhất trong các thử nghiệm có đối chứng giả dược là chóng mặt, buồn nôn và buồn ngủ, mỗi phản ứng phụ xảy ra trong hơn 3% bệnh nhân điều trị với aripiprazol dùng uống.

Bảng danh sách các phản ứng có hại

Các phản ứng có hại sau đây thường gặp hơn ($\geq 1/100$) so với giả dược, hoặc đã được xác định là phản ứng có hại có thể liên quan (*).

Các tần số liệt kê dưới đây được xác định theo quy ước sau đây:

Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$).

Rối loạn tâm thần

Thường gặp: Bồn chồn, mất ngủ, lo âu

Ít gặp: * Trầm cảm, chứng cuồng dâm

Rối loạn hệ thần kinh

Thường gặp: Rối loạn ngoại tháp, nằm ngồi không yên, run, chóng mặt, buồn ngủ, đau đầu
Rối loạn mắt Thường gặp: Nhìn mờ Ít gặp: Chứng song thị (nhìn đôi)
Rối loạn tim Ít gặp: Nhịp tim nhanh*
Rối loạn mạch máu Ít gặp: Hạ huyết áp thể đứng*
Rối loạn dạ dày-ruột Thường gặp: Khó tiêu, nôn, buồn nôn, táo bón, tăng tiết nước bọt
Rối loạn tổng quát và tác động tại nơi dùng thuốc Thường gặp: Mệt mỏi

Mô tả các phản ứng phụ điển hình

Triệu chứng ngoại tháp (EPS= Extrapyrarnidal symptoms)

Tâm thần phân liệt: Trong một nghiên cứu kéo dài 52 tuần, bệnh nhân điều trị với aripiprazol có tỷ lệ triệu chứng ngoại tháp thấp hơn (25,8%) bao gồm hội chứng Parkinson, nằm ngồi không yên, rối loạn trương lực cơ và rối loạn vận động so với bệnh nhân điều trị bằng haloperidol (57,3%).

Trong thử nghiệm kéo dài 26 tuần có đối chứng giả dược, tỷ lệ EPS là 19% ở bệnh nhân điều trị bằng aripiprazol và 13,1% ở bệnh nhân dùng giả dược.

Trong một thử nghiệm khác 26 tuần có đối chứng giả dược, tỷ lệ EPS là 14,8% ở bệnh nhân dùng aripiprazol và 15,1% đối với bệnh nhân dùng olanzapin.

Nằm ngồi không yên (akathisia): Trong các thử nghiệm có đối chứng giả dược, tỷ lệ mắc akathisia ở bệnh nhân tâm thần phân liệt tỷ lệ akathisia là 6,2% với aripiprazol và 3,0% đối với giả dược.

Loạn trương lực cơ: Tác động theo phân loại- Các triệu chứng của loạn trương lực cơ, co thắt kéo dài bất thường các nhóm cơ, có thể xảy ra ở những người nhạy cảm trong vài ngày điều trị đầu tiên. Triệu chứng loạn trương lực cơ bao gồm: co thắt các cơ ở cổ, đôi khi tiến triển đến đau thắt họng, khó nuốt, khó thở, và/hoặc lưỡi thè ra. Trong khi những triệu chứng này có thể xảy ra ở các liều thấp, chúng xảy ra thường xuyên hơn và với mức độ nghiêm trọng hơn, với cường độ cao và ở các liều cao hơn đối với các thuốc chống loạn thần thế hệ đầu tiên. Nguy cơ loạn trương lực cơ cấp tính tăng cao ở nam giới và nhóm tuổi trẻ hơn.

Khi so sánh tỉ lệ bệnh nhân dùng aripiprazol và giả dược có những thay đổi có thể ảnh hưởng trên lâm sàng về các giá trị xét nghiệm thông thường và các thông số lipid, không cho thấy các khác biệt này là quan trọng. Tăng CPK (creatin phosphokinase), thường thoáng qua và không có triệu chứng ở 3,5% bệnh nhân điều trị với aripiprazol so với 2,0% bệnh nhân dùng giả dược.

Các tác dụng không mong muốn khác: Các phản ứng phụ đã biết có liên quan với liệu pháp chống loạn thần và cũng được báo cáo trong khi điều trị với aripiprazol bao gồm hội chứng an

thần kinh ác tính, rối loạn vận động muộn, co giật, phản ứng có hại trên mạch máu não và tử suất tăng lên ở bệnh nhân lớn tuổi loạn trí, tăng đường huyết và đái tháo đường.

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 giả được trên 302 thanh thiếu niên (13 - 17 tuổi) bị tâm thần phân liệt, tần suất và loại tác dụng không mong muốn cũng tương tự như ở người lớn, ngoại trừ các phản ứng sau đây xảy ra thường xuyên hơn ở thanh thiếu niên so với người lớn, (và thường xuyên hơn so với giả được):

Rất thường gặp ($\geq 1/10$): Buồn ngủ/an thần và rối loạn ngoại tháp

Thường gặp ($\geq 1/100, <1/10$): Khô miệng, tăng sự thèm ăn, hạ huyết áp thể đứng.

Tính an toàn trong thử nghiệm mở rộng, nhân mở, 26 tuần tương tự như quan sát thấy trong thử nghiệm ngắn hạn, có đối chứng giả được.

Trong nhóm phân tích gộp vị thành niên bị tâm thần phân liệt (13-17 tuổi) phơi nhiễm thuốc đến 2 năm, tỷ lệ mức prolactin huyết thanh thấp ở nữ giới (<3 ng/ml) là 29,5% và nam giới (<2 ng/ml) là 48,3%.

Trong nhóm vị thành niên tâm thần phân liệt (13-17 tuổi) phơi nhiễm với aripiprazol từ 5-30 mg đến 72 tháng, tỷ lệ prolactin huyết thanh thấp ở nữ giới (<3 ng/ml) là 25,6% và nam giới (<2 ng/ml) là 45,0%.

Các tác dụng không mong muốn sau đây có mối quan hệ đáp ứng-liều dùng:

- Rối loạn ngoại tháp (tỷ lệ mắc ở liều 10 mg là 9,1%, ở liều 30 mg là 28,8%, giả được là 1,7%),
- Nằm ngời không yên (tỷ lệ mắc ở liều 10 mg là 12,1%, ở liều 30 mg là 20,3%, giả được là 1,7%).

Sau khi thuốc lưu hành trên thị trường

Các phản ứng phụ sau đây đã được báo cáo sau khi thuốc lưu hành. Tần suất của các phản ứng này là không rõ (không thể ước lượng tần suất được từ các dữ liệu có sẵn).

- Rối loạn máu và hệ bạch huyết: Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu.
- Rối loạn hệ thống miễn dịch: Phản ứng dị ứng (ví dụ phản ứng phản vệ, phù mạch bao gồm: sưng lưỡi, phù lưỡi, phù mắt, ngứa, hoặc mày đay)
- Rối loạn nội tiết: Tăng đường huyết, đái tháo đường, đái tháo đường nhiễm toan ceton, hôn mê tăng áp lực thẩm thấu do đái tháo đường.
- Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Tăng/giảm cân, chán ăn, giảm natri huyết.
- Rối loạn tâm thần: Kích động, lo âu, nghiện cờ bạc bệnh lý, gây hấn, cố gắng tự sát, ý định tự tử, tự sát.
- Rối loạn hệ thần kinh: Rối loạn ngôn ngữ, hội chứng ác tính do thuốc an thần (NMS), động kinh cơn lớn, hội chứng serotonin.
- Rối loạn tim: Khoảng QT kéo dài, loạn nhịp thất, đột tử không rõ nguyên nhân, ngừng tim, xoắn đỉnh, nhịp tim chậm.
- Rối loạn mạch máu: Ngất xỉu, tăng huyết áp, huyết khối tĩnh mạch (bao gồm thuyên tắc phổi và huyết khối tĩnh mạch sâu)
- Rối loạn chức năng hô hấp, ngực và trung thất: Co thắt hầu họng, co thắt thanh quản, viêm phổi sặc.
- Rối loạn chức năng tiêu hóa: Viêm tụy, khó nuốt, khó chịu vùng bụng, rối loạn dạ dày, tiêu chảy.
- Rối loạn chức năng gan mật: Suy gan, vàng da, viêm gan, tăng alanin aminotransferase (ALT), tăng aspartat aminotransferase (AST), tăng gamma glutamyl transferase (GGT), tăng

phosphatase kiềm.

- Rối loạn da và mô dưới da: Phát ban, phản ứng nhạy cảm ánh sáng, rụng tóc, tăng tiết mồ hôi.
- Rối loạn cơ xương và mô liên kết: Tiêu cơ vân, đau cơ, cứng khớp.
- Rối loạn thận và tiết niệu: Tiểu không tự chủ, bí tiểu.
- Thời kỳ mang thai, sau khi sinh và chu sinh: Hội chứng cai thuốc ở trẻ sơ sinh.
- Rối loạn hệ sinh sản và ngực: Cương dương vật.
- Rối loạn chung và phản ứng tại nơi dùng thuốc: Rối loạn thân nhiệt (ví dụ hạ thân nhiệt, sốt), đau ngực, phù ngoại biên.
- Nghiên cứu: Tăng creatin phosphokinase, tăng glucose máu, biến động glucose máu, tăng hemoglobin bị glycosyl hóa.

Thuốc có thể gây ra các tác dụng không mong muốn khác, thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Hướng dẫn xử trí: Phải ngừng thuốc khi có biểu hiện tác dụng không mong muốn nặng.

8. Nên tránh dùng những thuốc hoặc thực phẩm gì khi đang sử dụng thuốc này?

Hãy thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ của bạn nếu bạn đang dùng, đã dùng gần đây hoặc có thể sẽ dùng bất kỳ loại thuốc nào khác.

Do tác dụng đối kháng thụ thể α_1 -adrenergic, nên aripiprazol có khả năng làm tăng tác dụng của một số thuốc chống tăng huyết áp.

Aripiprazol có tác dụng chủ yếu trên thần kinh trung ương, cần thận trọng khi dùng aripiprazol với rượu hoặc với các thuốc tác động lên thần kinh trung ương khác do có thể xảy ra cùng lúc các tác dụng phụ như an thần.

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

Các thuốc khác có khả năng ảnh hưởng đến ARIAZOL

Chất ngăn tiết axit dạ dày, famotidin đối kháng thụ thể H_2 , làm giảm tỷ lệ hấp thụ aripiprazol nhưng người ta cho rằng tác động này không liên quan trên lâm sàng.

Aripiprazol được chuyển hóa bằng nhiều đường qua các enzym CYP2D6 và CYP3A4 nhưng không liên quan đến enzym CYP1A. Vì vậy, không cần thiết điều chỉnh liều ở người hút thuốc.

Quinidin và các chất ức chế CYP2D6: Trong một thử nghiệm lâm sàng trên các đối tượng khỏe mạnh, chất ức chế mạnh CYP2D6 quinidin làm tăng AUC của aripiprazol khoảng 107%, trong khi C_{max} không thay đổi. AUC và C_{max} của chất chuyển hóa có hoạt tính dehydro-aripiprazol giảm khoảng 32% và 47%. Vì vậy cần giảm nửa liều aripiprazol khi dùng đồng thời Ariazol với quinidin.

Các chất ức chế mạnh CYP2D6 khác, như fluoxetin và paroxetin có thể có tác động tương tự và do đó cũng nên giảm nửa liều aripiprazol.

Ketoconazol và các chất ức chế CYP3A4 khác: Ở các đối tượng khỏe mạnh, 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 77% và 43%. Ở các đối tượng chuyển hóa CYP2D6 kém, dùng đồng thời với chất ức chế mạnh CYP3A4 có thể làm tăng nồng độ aripiprazol trong huyết tương cao hơn so với người chuyển hóa mạnh CYP2D6. Khi dùng đồng thời ketoconazol hoặc các chất ức chế mạnh CYP3A4 khác với aripiprazol nên cân nhắc lợi ích đạt được so với nguy cơ có thể gặp phải trên bệnh nhân. Nên giảm khoảng nửa liều aripiprazol khi dùng chung với ketoconazol. Các chất ức chế mạnh CYP3A4 khác, như itraconazol và các chất ức chế HIV protease có thể có tác động tương tự và cũng nên giảm nửa liều aripiprazol.

Khi ngưng chất ức chế CYP2D6 hoặc CYP3A4 cần tăng liều Aripazol lên mức liều trước khi phối hợp thuốc.

Người ta cho rằng dùng đồng thời với các chất ức chế yếu CYP3A4 như diltiazem hoặc escitalopram hoặc CYP2D6, nồng độ aripiprazol có thể tăng không đáng kể.

Carbamazepin và chất gây cảm ứng CYP3A4 khác: Sau khi dùng đồng thời với carbamazepin, một chất gây cảm ứng mạnh CYP3A4, giá trị trung bình C_{max} và diện tích dưới đường cong AUC của aripiprazol thấp hơn lần lượt là 68% và 73%, so với đơn trị liệu aripiprazol (30 mg). Tương tự vậy, nồng độ đỉnh C_{max} và diện tích dưới đường cong AUC của chất chuyển hóa dehydro-aripiprazol thấp hơn lần lượt là 69% và 71%, so với đơn trị liệu bằng aripiprazol.

Nên tăng gấp đôi liều ARIAZOL khi dùng đồng thời với carbamazepin. Người ta cho rằng các chất gây cảm ứng mạnh CYP3A4 khác (như rifampicin, rifabutin, phenytoin, phenobarbital, primidon, efavirenz, nevirapin và chế phẩm St. John Wort) có thể có tác động tương tự và cũng nên tăng gấp đôi liều Aripazol. Sau khi ngưng dùng các thuốc gây cảm ứng CYP3A4 mạnh, cần giảm liều ARIAZOL đến liều khuyến cáo.

Valproat và lithium: Khi dùng đồng thời một trong hai thuốc valproat hoặc lithium với aripiprazol, nồng độ aripiprazol không thay đổi đáng kể trên lâm sàng. **Hội chứng serotonin:** Đã có báo cáo các trường hợp hội chứng serotonin ở bệnh nhân sử dụng aripiprazol, và có thể xuất hiện các dấu hiệu và triệu chứng của tình trạng này đặc biệt ở những bệnh nhân sử dụng đồng thời với các thuốc serotonergic khác, như SSRI/SNRI, hoặc với các thuốc được biết làm tăng nồng độ aripiprazol.

Khả năng ARIAZOL ảnh hưởng đến thuốc khác: Trong các nghiên cứu lâm sàng, liều aripiprazol 10-30 mg/ngày không gây ảnh hưởng đáng kể đến chuyển hóa của các cơ chất CYP2D6 (tỷ lệ dextromethorphan/3-methoxymorphinan), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (omeprazol), và CYP3A4 (dextromethorphan). Ngoài ra, aripiprazol và dehydro-aripiprazol không cho thấy khả năng làm thay đổi chuyển hóa qua trung gian CYP1A2 trong nghiên cứu *in vitro*. Như vậy, aripiprazol không có khả năng gây tương tác thuốc quan trọng trên lâm sàng thông qua các enzym này. Khi dùng aripiprazol đồng thời với một trong các thuốc valproat, lithium hoặc lamotrigin, không có thay đổi đáng kể nồng độ valproat, lithium hoặc lamotrigin trên lâm sàng.

9. Cần làm gì khi một lần quên không dùng thuốc?

Nếu bạn ~~quên~~ không dùng 1 liều, uống liều tiếp theo như lịch trình cũ. Không nên dùng liều gấp đôi để bù cho liều đã quên.

10. Nếu bạn muốn ngừng thuốc

Tiếp tục sử dụng thuốc cho đến khi bác sỹ bảo bạn ngừng. Không được tự ý ngừng thuốc. Luôn làm theo chỉ dẫn của bác sỹ.

Nếu bạn có thắc mắc gì khi sử dụng thuốc này, hãy liên hệ với bác sỹ hoặc dược sỹ.

11. Cần bảo quản thuốc này như thế nào?

Bảo quản ở nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ẩm.

Không vứt bất kỳ loại thuốc qua nước thải hoặc chất thải sinh hoạt. Hỏi Dược sỹ của bạn làm thế nào để vứt bỏ các loại thuốc bạn không còn sử dụng. Những biện pháp này sẽ giúp bảo vệ môi trường.

12. Những dấu hiệu và triệu chứng khi dùng thuốc quá liều

Nếu bạn vô tình dùng quá liều, liên hệ với Bác sỹ của bạn ngay lập tức.

Các dấu hiệu và triệu chứng: Trong các thử nghiệm lâm sàng và kinh nghiệm sau khi thuốc lưu hành trên thị trường cho thấy quá liều cấp tính do cố ý hay vô ý dùng aripiprazol ở người lớn

với liều ước tính lên đến 1.260 mg cũng không có tử vong. Các biểu hiện và triệu chứng điển hình gồm ngủ lịm, tăng huyết áp, buồn ngủ, nhịp tim nhanh, buồn nôn, nôn mửa và tiêu chảy. Ngoài ra, quá liều aripiprazol vô ý (lên đến 195 mg) ở trẻ em cũng không có trường hợp tử vong. Các dấu hiệu và triệu chứng điển hình bao gồm buồn ngủ, mất ý thức thoáng qua và triệu chứng ngoại tháp.

13. Cần phải làm gì khi dùng thuốc quá liều khuyến cáo

Ngưng dùng thuốc và liên lạc ngay với bác sĩ hoặc trung tâm y tế gần nhất.

Mang theo viên thuốc cùng với bao bì để bác sĩ biết bạn đã uống thuốc gì và có biện pháp xử lý kịp thời.

Xử trí quá liều: Xử trí quá liều nên tập trung vào việc điều trị hỗ trợ, duy trì đường thở đầy đủ, oxy và thông gió đầy đủ, và theo dõi các triệu chứng. Cần xem xét khả năng ảnh hưởng của thuốc sử dụng đồng thời. Theo dõi tim mạch ngay lập tức, bao gồm theo dõi điện tâm đồ liên tục để có thể phát hiện rối loạn nhịp tim. Khi phát hiện bất kỳ trường hợp quá liều nào với aripiprazol dù chắc chắn hay nghi ngờ, cần theo dõi chặt chẽ và tiếp tục cho đến khi bệnh nhân hồi phục.

Than hoạt tính (50 g), được dùng sau khi uống aripiprazol 1 giờ, làm giảm nồng độ C_{max} aripiprazol khoảng 41% và AUC khoảng 51%, cho thấy than hoạt tính có hiệu quả trong điều trị quá liều.

Thăm tách máu: Mặc dù chưa có thông tin về hiệu quả của việc thăm tách máu trong xử trí quá liều với aripiprazol, nhưng do aripiprazol gắn kết nhiều với protein huyết tương do đó thăm phân máu không có ích trong việc xử trí quá liều aripiprazol.

14. Những điều cần thận trọng khi dùng thuốc này

Trong khi điều trị thuốc chống loạn thần, có thể mất vài ngày đến vài tuần để cải thiện tình trạng bệnh nhân trên lâm sàng. Cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân trong suốt giai đoạn này.

Tự tử: Hành vi tự tử rất thường gặp trong các bệnh tâm thần và rối loạn cảm xúc; một số trường hợp tự tử xảy ra sau khi bắt đầu điều trị hoặc đổi thuốc chống loạn thần bao gồm aripiprazol. Theo dõi chặt chẽ các bệnh nhân có nguy cơ cao nên đi cùng với liệu pháp chống loạn thần. Kết quả của một nghiên cứu dịch tễ học không cho thấy aripiprazol làm tăng nguy cơ tự tử so với thuốc chống loạn thần khác trong số các bệnh nhân người lớn bị tâm thần phân liệt.

Chưa đủ số liệu để đánh giá nguy cơ này ở bệnh nhân trẻ tuổi hơn (dưới 18 tuổi), nhưng có bằng chứng cho thấy nguy cơ tự tử vẫn còn sau 4 tuần đầu điều trị thuốc chống loạn thần không điển hình bao gồm aripiprazol.

Rối loạn tim mạch: Nên sử dụng thận trọng aripiprazol ở những bệnh nhân có tiền sử bệnh tim mạch (tiền sử nhồi máu cơ tim hoặc bệnh tim thiếu máu cục bộ, suy tim, hoặc rối loạn dẫn truyền), bệnh mạch máu não, những tình trạng dễ bị hạ huyết áp (mất nước, giảm lưu lượng máu, và điều trị thuốc chống tăng huyết áp đồng thời) hoặc tăng huyết áp, bao gồm tăng huyết áp khẩn cấp hay tăng huyết áp ác tính.

Đã có báo cáo huyết khối tĩnh mạch (VTE) khi dùng các thuốc chống loạn thần. Vì bệnh nhân điều trị với thuốc chống loạn thần thường xuất hiện các yếu tố nguy cơ huyết khối tĩnh mạch mắc phải, nên cần xác định tất cả các yếu tố nguy cơ huyết khối tĩnh mạch tiềm ẩn trước và trong khi điều trị với aripiprazol và thực hiện các biện pháp phòng ngừa.

Rối loạn dẫn truyền: Trong các thử nghiệm lâm sàng về aripiprazol, tỷ lệ kéo dài khoảng QT tương tự giả được. Cũng như các thuốc chống loạn thần khác, nên sử dụng aripiprazol thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử gia đình bị hội chứng QT kéo dài.

Rối loạn vận động muộn: Trong các thử nghiệm lâm sàng trong thời gian 1 năm hoặc dưới một năm, đã có một số báo cáo về rối loạn vận động trong khi điều trị với aripiprazol. Nếu có các dấu hiệu và triệu chứng rối loạn vận động muộn ở bệnh nhân sử dụng aripiprazol, nên xem xét giảm liều hoặc ngưng thuốc. Những triệu chứng này có thể xấu hơn theo thời gian hoặc thậm chí có thể xuất hiện sau khi ngừng điều trị.

Triệu chứng ngoại tháp khác: Trong các thử nghiệm lâm sàng trên trẻ em điều trị bằng aripiprazol đã quan sát thấy chứng nằm ngòai không yên và hội chứng Parkinson. Nếu xuất hiện các dấu hiệu và triệu chứng ngoại tháp khác ở bệnh nhân dùng thuốc này, cần xem xét giảm liều và theo dõi chặt chẽ trên lâm sàng.

Hội chứng ác tính do thuốc an thần kinh (NMS = Neuroleptic Malignant Syndrome): Hội chứng ác tính do thuốc an thần kinh là phức hợp các triệu chứng có khả năng đe dọa tính mạng người bệnh liên quan đến thuốc chống loạn thần. Trong các thử nghiệm lâm sàng, hiếm có báo cáo về hội chứng an thần kinh ác tính trong khi điều trị với aripiprazol. Những biểu hiện lâm sàng của NMS là sốt cao, cứng cơ, trạng thái tâm thần thay đổi, và có biểu hiện không ổn định của hệ thần kinh thực vật (mạch hoặc huyết áp không đều, nhịp tim nhanh, toát mồ hôi, loạn nhịp tim). Những dấu hiệu khác gồm tăng creatin phosphokinase, myoglobin niệu (tiểu cơ vân), và suy thận cấp. Tuy nhiên, cũng đã có báo cáo cho thấy tăng creatin phosphokinase và tiểu cơ vân chưa hẳn do NMS. Cần ngừng ngay tất cả các loại thuốc chống loạn thần, kể cả aripiprazol, khi bệnh nhân có các biểu hiện và triệu chứng của NMS, hoặc khi có sốt cao không rõ nguyên nhân không có thêm các biểu hiện lâm sàng của NMS.

Cơ giât: Trong các thử nghiệm lâm sàng đã có báo cáo một số trường hợp cơ giât trong khi điều trị với aripiprazol. Vì vậy, nên thận trọng khi dùng aripiprazol ở những bệnh nhân có tiền sử động kinh hoặc có những yếu tố nguy cơ của bệnh động kinh.

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

Tỷ lệ tử vong: Trong ba thử nghiệm có đối chứng với giả dược (n= 938, tuổi trung bình: 82,4; độ tuổi: 56-99 trên bệnh nhân cao tuổi bị rối loạn tâm thần liên quan bệnh Alzheimer, nguy cơ tử vong tăng ở bệnh nhân điều trị với aripiprazol so với giả dược. Tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân dùng aripiprazol là 3,5% so với 1,7% ở nhóm dùng giả dược. Mặc dù nguyên nhân tử vong khác nhau nhưng hầu hết các ca chết người này hoặc do tim mạch (như suy tim, đột tử) hoặc bị nhiễm khuẩn (như viêm phổi).

Phản ứng có hại trên mạch máu não: Trong các thử nghiệm tương tự, đã có báo cáo về phản ứng có hại trên mạch máu não (như đột quỵ, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua), bao gồm các trường hợp tử vong (tuổi trung bình: 84; độ tuổi: 78-88). Tổng thể, 1,3% bệnh nhân dùng aripiprazol bị phản ứng có hại trên mạch máu não so với 0,6% bệnh nhân dùng giả dược. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, một trong số các thử nghiệm này, thử nghiệm liều cố định, cho thấy mối liên quan đáp ứng-liều đối với các phản ứng phụ trên mạch máu não ở bệnh nhân điều trị với aripiprazol.

Không được chỉ định ARIAZOL để điều trị rối loạn tâm thần có liên quan đến sa sút trí tuệ.

Tăng đường huyết và bệnh đái tháo đường: Đã có báo cáo về tăng đường huyết, trong một số trường hợp đặc biệt và đi kèm với nhiễm toan ceton hoặc hôn mê tăng áp lực thẩm thấu hoặc tử vong, ở những bệnh nhân điều trị với các thuốc chống loạn thần không điển hình, kể cả aripiprazol. Các yếu tố nguy cơ như béo phì và tiền sử gia đình có bệnh đái tháo đường có thể dẫn đến các biến chứng nghiêm trọng cho bệnh nhân. Trong các thử nghiệm lâm sàng với aripiprazol, tỷ lệ phản ứng bất lợi liên quan đến tăng đường huyết (bao gồm đái tháo đường) hoặc chỉ số đường huyết bất thường không khác biệt đáng kể so với giả dược. Đánh giá chính xác nguy cơ gặp phải các phản ứng phụ liên quan đến tăng đường huyết ở bệnh nhân điều trị với aripiprazol và các thuốc chống loạn thần không điển hình khác chưa có sẵn để có thể so sánh trực tiếp.

Cần theo dõi bệnh nhân điều trị với bất kỳ thuốc chống loạn thần nào, kể cả aripiprazol, về các dấu hiệu và triệu chứng tăng đường huyết (như uống nhiều, tiểu nhiều, ăn nhiều và mệt mỏi) và cần kiểm tra thường xuyên đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc có các yếu tố nguy cơ bị bệnh đái tháo đường.

Quá mẫn: Cũng như với các thuốc khác, aripiprazol có thể gây ra các phản ứng quá mẫn, đặc trưng bởi các triệu chứng dị ứng.

Tăng cân: Tăng cân thường gặp ở bệnh nhân tâm thần phân liệt do các bệnh mắc kèm, sử dụng các thuốc chống loạn thần được biết gây tăng cân, lối sống thiếu kiểm soát và có thể dẫn đến những biến chứng nghiêm trọng. Tăng cân đã được ghi nhận sau khi đưa thuốc ra thị trường trong số các bệnh nhân sử dụng aripiprazol. Tăng cân thường xảy ra ở những người có yếu tố nguy cơ cao như tiền sử bệnh đái tháo đường, rối loạn tuyến giáp hoặc u tuyến yên. Trong các thử nghiệm lâm sàng, aripiprazol không cho thấy gây tăng cân ở người lớn.

Chứng khó nuốt: Điều trị bằng thuốc chống loạn thần, kể cả aripiprazol, có thể gây ra rối loạn nhu động thực quản và sặc. Nên sử dụng thận trọng aripiprazol và các hoạt chất chống loạn thần khác ở những bệnh nhân có nguy cơ bị viêm phổi sặc.

Nghiên cờ bạc bệnh lý: Các báo cáo sau khi thuốc lưu hành ghi nhận chứng nghiện cờ bạc bệnh lý trong số các bệnh nhân điều trị bằng aripiprazol, bất kể những bệnh nhân này có tiền sử nghiện cờ bạc hay không. Bệnh nhân có tiền sử nghiện cờ bạc bệnh lý có nguy cơ cao và cần được theo dõi cẩn thận.

Lactose: Viên ARIAZOL có chứa lactose. Không dùng thuốc này cho các bệnh nhân không dung nạp galactose do di truyền hiếm gặp, thiếu hụt enzym Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose hoặc galactose.

SỬ DỤNG TRONG THỜI KỲ MANG THAI VÀ CHO CON BÚ

Thời kỳ mang thai

Chưa có các nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt khi dùng aripiprazol ở phụ nữ mang thai. Đã có báo cáo các dị tật bẩm sinh; tuy nhiên, mối liên hệ nhân quả với aripiprazol vẫn chưa được xác lập. Nghiên cứu trên động vật không thể loại trừ khả năng gây độc tính trên sự phát triển. Bệnh nhân cần thông báo cho bác sĩ biết nếu họ có thai hoặc dự định có thai trong khi điều trị với aripiprazol. Do chưa có đầy đủ thông tin về tính an toàn ở người và mối lo ngại qua các kết quả nghiên cứu sinh sản ở động vật, không nên sử dụng thuốc này cho phụ nữ trong thời kỳ mang thai trừ khi lợi ích mong đợi hơn hẳn rủi ro có khả năng gây ra cho bào thai.

Trẻ sơ sinh bị phơi nhiễm với thuốc chống loạn thần (bao gồm aripiprazol) trong ba tháng cuối thai kỳ có nguy cơ gặp các phản ứng phụ bao gồm triệu chứng ngoại tháp và/hoặc triệu chứng cai thuốc với mức độ nghiêm trọng và thời gian ảnh hưởng khác nhau sau khi sinh. Đã có báo cáo về kích động, tăng trương lực, giảm trương lực, run, buồn ngủ, suy hô hấp, hoặc rối loạn tiêu hóa. Do đó, cần theo dõi chặt chẽ các trẻ sơ sinh này.

Thời kỳ cho con bú: Aripiprazol được bài tiết qua sữa mẹ. Không nên cho trẻ bú khi người mẹ đang dùng aripiprazol.

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

Như với các thuốc chống loạn thần khác, nên cảnh báo cho bệnh nhân các nguy cơ khi vận hành máy móc, động cơ xe, cho đến khi chắc chắn rằng aripiprazol không gây ảnh hưởng bất lợi.

15. Khi nào cần tham vấn bác sỹ, dược sỹ.

Cần liên lạc ngay với bác sỹ hoặc trung tâm y tế gần nhất khi dùng thuốc quá liều chỉ định.

Thông thường, bao giờ cũng phải hỏi ý kiến bác sỹ hoặc dược sỹ trước lúc dùng bất kỳ thuốc nào khi mang thai hoặc cho con bú.

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

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ hoặc dược sỹ.

16. Hạn dùng của thuốc: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

PHẦN 2. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO CÁN BỘ Y TẾ

1. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

Các đặc tính dược lực học

Nhóm dược trị liệu: Thuốc chống loạn thần; Mã ATC: N05AX12

Cơ chế tác dụng

Người ta cho rằng hiệu quả của aripiprazol trong điều trị tâm thần phân liệt là nhờ thông qua sự kết hợp giữa tác động chủ vận từng phần tại các thụ thể dopamin D2 và serotonin 5HT1a với tác động đối kháng các thụ thể serotonin 5HT2a. Aripiprazol còn cho thấy có tính chất đối kháng qua mô hình thử nghiệm trên động vật về tính tăng động liên quan dopamin và tính chất chủ vận qua mô hình thử nghiệm trên động vật về giảm động liên quan dopamin. Trong nghiên cứu *in vitro* aripiprazol cho thấy ái lực gắn kết mạnh với các thụ thể dopamin D2 và D3, serotonin 5HT1a và 5HT2a và ái lực gắn kết trung bình với các thụ thể dopamin D4, serotonin 5HT2c và 5HT7, alpha-1 adrenergic và histamin H1. Aripiprazol cũng có ái lực gắn kết trung bình với vùng tái hấp thu serotonin và ái lực yếu với các thụ thể muscarinic. Sự tương tác với các thụ thể khác ngoài dopamin và serotonin có lẽ giúp lý giải một số tác động lâm sàng khác của aripiprazol.

Nhờ máy chụp cắt lớp bằng bức xạ positron (PET) người ta thấy, ở liều aripiprazol từ 0,5 đến 30 mg dùng một lần mỗi ngày trên đối tượng khỏe mạnh trong 2 tuần, xuất hiện sự suy giảm gắn kết ^{11}C -racloprid, một phối tử (ligand) gắn thụ thể D2/D3, với nhân đuôi và nhân bào sẫm.

Dược lực học

Hiệu quả và an toàn lâm sàng

Tâm thần phân liệt

Trong ba thử nghiệm ngắn hạn (4-6 tuần) có đối chứng với giả dược gồm 1.228 người lớn bị tâm thần phân liệt, có các triệu chứng dương tính hay âm tính, aripiprazol cải thiện rất đáng kể các triệu chứng tâm thần so với giả dược.

Aripiprazol có hiệu quả duy trì sự cải thiện trên lâm sàng trong khi điều trị tiếp tục ở người lớn đã có đáp ứng với trị liệu ban đầu. Trong một thử nghiệm có đối chứng với haloperidol, tỷ lệ bệnh nhân duy trì đáp ứng với thuốc ở tuần 52 tương tự nhau ở cả hai nhóm thuốc (aripiprazol 77% và haloperidol 73%).

Tỷ lệ hoàn thành chung cao hơn đáng kể ở bệnh nhân điều trị bằng aripiprazol (43%) so với haloperidol (30%). Điểm số thực tế trong thang điểm phân loại được sử dụng như tiêu chí thứ hai, bao gồm thang phân loại PANSS và Montgomery-Asberg Depression Rating Scale cho thấy một sự cải thiện đáng kể so với haloperidol.

Trong một nghiên cứu 26 tuần, có đối chứng với giả dược ở người lớn bị tâm thần phân liệt mạn tính đã ổn định, aripiprazol làm giảm nhiều hơn đáng kể tỷ lệ tái phát, 34% trong nhóm aripiprazol và 57% ở nhóm giả dược.

Tăng cân: Trong các thử nghiệm lâm sàng aripiprazol không cho thấy gây tăng cân. Trong nghiên cứu 26 tuần, mù đôi, đa quốc gia, có đối chứng với olanzapin trên 314 người lớn bị tâm thần phân liệt, khi đánh giá điểm kết thúc chính về tăng cân, có ít nhất 7% bệnh nhân tăng cân không đáng kể so với lúc bắt đầu điều trị (tức là mức tăng ít nhất 5,6 kg trên thể trọng cơ thể trung bình khoảng 80,5 kg) với aripiprazol (n = 18, hoặc 13% số bệnh nhân đánh giá), so với olanzapin (n = 45, hoặc 33% số bệnh nhân đánh giá).

Các thông số lipid: Trong một phân tích gộp các giá trị lipid từ các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược ở người lớn không thấy thay đổi cholesterol toàn phần, triglycerid, HDL và LDL trên lâm sàng.

Cholesterol toàn phần: Tỷ lệ thay đổi từ bình thường ($<5,18$ mmol/l) đến cao ($\geq 6,22$ mmol/l) là 2,5% cho aripiprazol và 2,8% đối với giả dược và mức thay đổi trung bình so với mức cơ bản là -0,15 mmol/l (95% CI: -0,182, -0,115) cho aripiprazol và -0,11 mmol/l (CI 95%: -0,148, -0,066) đối với giả dược.

Triglycerid lúc đói: Tỷ lệ thay đổi từ bình thường ($<1,69$ mmol/l) đến cao ($\geq 2,26$ mmol/l) là 7,4% cho aripiprazol và 7,0% đối với giả dược và mức thay đổi trung bình so với mức cơ bản là -0,11 mmol/l (CI 95%: -0,182, -0,046) cho aripiprazol và -0,07 mmol/l (CI 95%: -0,148, 0,007) đối với giả dược.

HDL: Tỷ lệ thay đổi từ bình thường ($\geq 1,04$ mmol/l) đến thấp ($<1,04$ mmol/l) là 11,4% đối với aripiprazol và 12,5% đối với giả dược và mức thay đổi trung bình so với mức cơ bản là -0,03 mmol/l (95% CI: -0,046, -0,017) cho aripiprazol và -0,04 mmol/l (CI 95%: -0,056, -0,022) đối với giả dược.

LDL lúc đói: Tỷ lệ thay đổi từ bình thường ($<2,59$ mmol/l) đến cao ($\geq 4,14$ mmol/l) là 0,6% cho aripiprazol và 0,7% đối với giả dược và mức thay đổi trung bình so với mức cơ bản là -0,09 mmol/l (95% CI: -0,139, -0,047) cho aripiprazol và -0,06 mmol/l (CI 95%: -0,116, -0,012) đối với giả dược.

Tâm thần phân liệt ở trẻ em: Trong thử nghiệm 6 tuần, có kiểm chứng với giả dược trên 302 bệnh nhân tâm thần phân liệt vị thành niên (13-17 tuổi), có các triệu chứng dương tính hay âm tính, aripiprazol cải thiện rất đáng kể các triệu chứng loạn tâm thần so với giả dược. Trong một phân tích phụ trên bệnh nhân vị thành niên từ 15 đến 17 tuổi, chiếm 74% bệnh nhân, hiệu lực duy trì hơn 26 tuần trong thử nghiệm mở rộng, nhân mở.

Bảng 1: Giá trị cải thiện trung bình so với đường nền theo thang điểm YMRS trong loạn tâm thần có bệnh lý khác kèm theo

Bệnh lý mắc kèm loạn tâm thần	Tuần thứ 4	Tuần thứ 12	ADHD	Tuần thứ 4	Tuần thứ 12
Aripiprazol 10mg (n=48)	14,9	15,1	Aripiprazol 10mg (n=44)	15,2	15,6
Giả dược (n=52) ^a	7,0	8,2	Giả dược (n=47) ^b	6,3	7,0
Không có bệnh lý mắc kèm loạn tâm thần	Tuần thứ 4	Tuần thứ 12	Không bị ADHD	Tuần thứ 4	Tuần thứ 12
Aripiprazol 10mg (n=27)	12,8	15,9	Aripiprazol 10mg (n=37)	12,7	15,7
Giả dược (n=18)	9,4	9,7	Giả dược (n=25)	9,9	10

^an = 51 ở tuần thứ 4, ^bn = 46 ở tuần thứ 4

Trong số bệnh nhân dùng liều 30 mg các tác dụng phụ thường gặp nhất cần điều trị là rối loạn ngoại tháp (28,3%), buồn ngủ (27,3%), đau đầu (23,2%), và buồn nôn (14,1%). Mức tăng cân trung bình trong khoảng 30 tuần điều trị là 2,9 kg so với 0,98 kg ở bệnh nhân dùng giả dược.

Chứng cẩu kinh liên quan đến bệnh tư kỷ ở trẻ em

Aripiprazol được nghiên cứu trong 2 thử nghiệm 8 tuần, có đối chứng với giả dược ở bệnh nhân từ 6-17 tuổi [một thử nghiệm dùng liều linh hoạt (2-15 mg/ngày) và một dùng liều cố định (5, 10, hoặc

15 mg/ngày) và một thử nghiệm trong 52 tuần, nhãn mờ. Liều bắt đầu trong các thử nghiệm này là 2 mg/ngày, sau một tuần tăng lên đến 5 mg/ngày, và tăng khoảng 5 mg/ngày trong lượng tăng hàng tuần cho đến liều mục tiêu. Trên 75% bệnh nhân dưới 13 tuổi.

Aripiprazol cho thấy có hiệu quả tốt hơn giả dược theo thang điểm phụ Aberrant Behaviour Checklist về tính cáu kỉnh. Tuy nhiên, mối liên quan trên lâm sàng của phát hiện này chưa được xác định. Dữ liệu về an toàn gồm tăng cân và thay đổi nồng độ prolactin. Thời gian nghiên cứu dài hạn về an toàn được giới hạn đến 52 tuần. Trong các thử nghiệm gộp, tỷ lệ prolactin huyết thanh thấp ở phụ nữ (<3 ng/ml) và nam giới (<2 ng/ml) trong những bệnh nhân điều trị bằng aripiprazol lần lượt là 27/46 (58,7%) và 258/298 (86,6%). Trong các thử nghiệm có đối chứng với giả dược, giả dược làm tăng cân trung bình 0,4 kg và aripiprazol làm tăng 1,6 kg.

Aripiprazol cũng được nghiên cứu trong một thử nghiệm duy trì dài hạn, có đối chứng với giả dược. Sau 13-26 tuần ổn định với liều aripiprazol 2-15 mg/ngày, bệnh nhân có đáp ứng ổn định hoặc được duy trì dùng aripiprazol hoặc thay thế bằng giả dược trong 16 tuần thêm nữa. Tỷ lệ tái phát Kaplan-Meier ở tuần 16 là 35% đối với aripiprazol và 52% với giả dược; tỷ số nguy cơ tái phát trong vòng 16 tuần (aripiprazol/giả dược) là 0,57 (khác biệt không có ý nghĩa thống kê). Tăng cân trung bình qua pha ổn định (lên đến 26 tuần) khi dùng aripiprazol là 3,2 kg, và tăng thêm trung bình 2,2 kg ở nhóm dùng aripiprazol so với 0,6 kg ở nhóm giả dược trong pha hai (16 tuần). Triệu chứng ngoại tháp xuất hiện chủ yếu trong pha ổn định ở 17% bệnh nhân, với run chiếm 6,5%.

Chứng máy cưa (Tics) liên quan với hội chứng Tourette ở bệnh nhi

Hiệu quả của aripiprazol đã được đánh giá ở bệnh nhi bị chứng rối loạn Tourette (aripiprazol: $n = 99$, giả dược: $n = 44$) trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng giả dược, 8 tuần, liều cố định dựa theo thể trọng trong khoảng liều từ 5 mg/ngày đến 20 mg/ngày và liều khởi đầu 2 mg. Bệnh nhân từ 7-17 tuổi và có tổng điểm Tics trung bình 30 theo thang điểm đánh giá mức trầm trọng về Tics (TTS-YGTSS = Yale Global Tic Severity Scale) lúc bắt đầu nghiên cứu. Kết quả cho thấy aripiprazol có sự cải thiện về thay đổi TTS-YGTSS từ lúc bắt đầu đến tuần thứ 8 là 13,35 ở nhóm dùng liều thấp (5 mg hoặc 10 mg) và 16,94 ở nhóm dùng liều cao (10 mg hoặc 20 mg) so với mức cải thiện 7,09 ở nhóm dùng giả dược.

Hiệu quả của aripiprazol trong các nghiên cứu trên bệnh nhi bị hội chứng Tourette (aripiprazol: $n = 32$, giả dược: $n = 29$) cũng được đánh giá qua một nghiên cứu khoảng liều linh hoạt từ 2 mg/ngày đến 20 mg/ngày và liều khởi đầu 2 mg, trong 10 tuần, ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng giả dược ở Hàn Quốc. Bệnh nhân từ 6-18 tuổi và điểm TTS-YGTSS trung bình 29 vào lúc bắt đầu.

Kết quả cho thấy aripiprazol có cải thiện khi thay đổi điểm số TTS-YGTSS từ lúc bắt đầu đến tuần 10 là 14,97 so với giá trị cải thiện 9,62 ở nhóm dùng giả dược.

Trong cả hai thử nghiệm ngắn hạn này, mối liên quan trên lâm sàng của phát hiện chưa được xác định khi xem xét mức độ hiệu quả điều trị so với các tác động của giả dược và tác động không rõ ràng về tâm lý xã hội. Chưa có sẵn dữ liệu dài hạn về hiệu quả và tính an toàn của aripiprazol trong rối loạn biến động này.

2. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Các đặc tính dược động học

Hấp thu: Aripiprazol được hấp thu tốt, nồng độ đỉnh trong huyết tương xuất hiện trong khoảng 3-5 giờ sau khi dùng thuốc. Aripiprazol chuyển hóa tiền hệ thống ở mức tối thiểu. Sinh khả dụng tuyệt đối đường uống của dạng viên là 87%. Bữa ăn có nhiều chất béo không ảnh hưởng đến dược động học của aripiprazol.

Phân bố: Aripiprazol phân bố rộng khắp cơ thể với thể tích phân bố biểu kiến 4,9 lít/kg, cho thấy phân bố ngoài mạch máu rộng. Ở nồng độ điều trị, hơn 99% aripiprazol và dehydro-aripiprazol gắn kết với protein huyết thanh, chủ yếu gắn vào albumin.

Biến đổi sinh học: Aripiprazol được chuyển hóa chủ yếu bởi gan qua ba 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. Nửa phần thuốc chiếm ưu thế trong hệ tuần hoàn là aripiprazol. Ở trạng thái ổn định, chất chuyển hóa có hoạt tính dehydro-aripiprazol chiếm khoảng 40% đường cong AUC của aripiprazol trong huyết tương.

Thải trừ: Thời gian bán thải trung bình của aripiprazol ở người chuyển hóa CYP2D6 mạnh khoảng 75 giờ và ở người chuyển hóa kém CYP2D6 xấp xỉ 146 giờ.

Độ thanh thải toàn phần của aripiprazol là 0,7 ml/phút/kg, chủ yếu ở gan. Sau khi cho uống một liều aripiprazol có đánh dấu [^{14}C], ghi nhận khoảng 27% liều có đánh dấu phóng xạ được tìm thấy trong nước tiểu và khoảng 60% trong phân. Dưới 1% aripiprazol không đổi được bài tiết trong nước tiểu và khoảng 18% liều được bài tiết qua phân dưới dạng hoạt chất không bị biến đổi.

Dược động học ở một số nhóm bệnh nhân

Trẻ em: Dược động học của aripiprazol và dehydro-aripiprazol ở bệnh nhi từ 10 đến 17 tuổi cũng tương tự như ở người lớn sau khi điều chỉnh sự khác biệt về thể trọng.

Người lớn tuổi: Không có sự khác biệt về dược động học của aripiprazol giữa đối tượng người lớn tuổi khỏe mạnh và người lớn, cũng không có bất kỳ ảnh hưởng nào về tuổi tác được phát hiện trong phân tích dược động học ở những bệnh nhân tâm thần phân liệt.

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

Hút thuốc và rượu: Đánh giá dược động học trên quần thể không cho thấy có bằng chứng về sự khác biệt có ý nghĩa trên lâm sàng liên quan chủng tộc hoặc tác động từ việc hút thuốc lá đến dược động học của aripiprazol.

Suy thận: Các đặc tính dược động học của aripiprazol và dehydro-aripiprazol đã được tìm thấy là như nhau ở những người bệnh thận nặng so với người trẻ tuổi khỏe mạnh.

Suy gan: Trong nghiên cứu một liều duy nhất, ở các đối tượng có mức độ xơ gan khác nhau (theo phân loại Child-Pugh: A, B, và C) không thấy ảnh hưởng đáng kể của bệnh suy gan lên dược động học của aripiprazol và dehydro-aripiprazol, nhưng nghiên cứu này chỉ bao gồm 3 bệnh nhân xơ gan loại C, điều đó không đủ để rút ra kết luận về khả năng chuyển hóa.

An toàn tiền lâm sàng

Dữ liệu tiền lâm sàng không cho thấy mối nguy cơ đặc biệt nào cho con người dựa trên các nghiên cứu dược lý quy ước về tính an toàn, độc tính liều lặp lại, độc tính gen, khả năng gây ung thư, độc tính trên sự sinh sản và phát triển. Các tác động gây độc đáng kể chỉ quan sát thấy ở liều lượng hoặc mức phơi nhiễm vượt quá liều dùng tối đa ở người, cho thấy những tác động này bị giới hạn hoặc không liên quan đến sử dụng trên lâm sàng. Các tác động này gồm: độc tính trên vỏ thượng thận phụ thuộc liều (tích tụ sắc tố lipofuscin và/hoặc mất tế bào nhu mô) ở chuột cống sau 104 tuần ở liều từ 20 đến 60 mg/kg/ngày (gấp 3 đến 10 lần diện tích dưới đường cong AUC trung bình ở trạng thái ổn định ở liều tối đa khuyến cáo trên người) và tăng ung thư biểu mô vỏ thượng thận và u vỏ tuyến thượng thận kết hợp u biểu mô ở chuột cống cái ở liều 60 mg/kg/ngày (gấp 10 lần AUC ở trạng thái ổn định ở liều tối đa khuyến cáo trên người). Phơi nhiễm cao nhất không gây khối u ở chuột cống cái gấp 7 lần liều khuyến cáo ở người.

Một phát hiện khác là sỏi mật do kết tủa các chất chuyển hóa hydroxy-aripiprazol liên hợp với sulfat trong mật khi sau khi uống liều lặp lại từ 25 đến 125 mg/kg/ngày (gấp 1-3 lần AUC trung

bình ở trạng thái ổn định ở liều tối đa khuyến cáo trên lâm sàng hoặc 16-81 lần liều tối đa khuyến cáo ở người, tính theo mg/m^2). Tuy nhiên, nồng độ của các chất liên hợp này trong mật người ở liều đề nghị cao nhất, 30 mg mỗi ngày, được tìm thấy không hơn 6% nồng độ mật ở khi trong nghiên cứu 39 tuần và dưới (6%) giới hạn tính tan trong nghiên cứu *in vitro*.

Trong các nghiên cứu liều lặp lại ở chuột con và chó con, độc tính của aripiprazol tương đương ở động vật trưởng thành, và không có bằng chứng độc tính trên thần kinh hoặc tác động bất lợi trên sự phát triển.

Dựa vào các kết quả toàn bộ các thử nghiệm chuẩn về độc tính gen, aripiprazol được xem là không gây độc gen. Aripiprazol không làm suy giảm khả năng sinh sản trong các nghiên cứu độc tính trên sự sinh sản. Về độc tính trên sự phát triển, gồm chậm tạo xương ở thai nhi phụ thuộc liều và khả năng gây quái thai đã quan sát thấy trên chuột cống ở liều dẫn đến phơi nhiễm dưới mức trị liệu (dựa trên AUC) và trên thỏ ở liều dẫn đến phơi nhiễm gấp 3 và 11 lần diện tích dưới đường cong AUC ở trạng thái ổn định ở liều tối đa khuyến cáo sử dụng trên lâm sàng. Độc tính trên chức năng làm mẹ xuất hiện ở những liều tương tự như liều gây độc trên sự phát triển.

3. CHỈ ĐỊNH:

ARIAZOL được chỉ định để điều trị tâm thần phân liệt ở người lớn và thanh thiếu niên từ 15 tuổi trở lên.

4. LIỀU DÙNG - CÁCH DÙNG:

Người lớn

Bệnh tâm thần phân liệt: Liều khởi đầu khuyến cáo là 10 hoặc 15 mg/ngày với liều duy trì 15 mg/ngày theo phác đồ 1 lần/ngày, có thể uống lúc đói hoặc lúc no.

ARIAZOL có hiệu quả trong khoảng liều 10-30 mg/ngày. Các liều cao hơn 15 mg/ngày chưa chứng minh làm tăng hiệu quả điều trị dù tình trạng từng bệnh nhân có thể được cải thiện ở liều cao hơn. Liều tối đa hàng ngày không nên vượt quá 30 mg.

Trẻ em

Bệnh tâm thần phân liệt ở thanh thiếu niên từ 15 tuổi trở lên: Liều ARIAZOL khuyến cáo là 10 mg/ngày theo phác đồ một lần một ngày, có thể dùng lúc no hoặc lúc đói. Việc điều trị nên khởi đầu với liều 2 mg (dùng đường uống dung dịch aripiprazol 1 mg/ml) trong 2 ngày, tăng liều đến 5 mg trong 2 ngày nữa để đạt được liều khuyến cáo hàng ngày là 10 mg. Khi cần có thể tăng liều tiếp theo với lượng gia tăng 5 mg nhưng không vượt quá liều tối đa 30 mg/ngày.

ARIAZOL có hiệu quả trong khoảng liều 10-30 mg/ngày. Các liều cao hơn 10 mg/ngày chưa chứng minh tăng hiệu quả điều trị dù tình trạng từng bệnh nhân có thể được cải thiện ở liều cao hơn.

Không khuyến cáo dùng ARIAZOL cho bệnh nhân tâm thần phân liệt dưới 15 tuổi do chưa đủ dữ liệu về an toàn và hiệu quả.

Bệnh nhân suy gan: Không cần thiết điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình. Chưa đủ dữ liệu để đưa ra liều khuyến cáo ở bệnh nhân suy gan nặng. Cần kiểm soát liều dùng cẩn thận ở những bệnh nhân này. Như vậy nên thận trọng khi dùng liều tối đa 30 mg/ngày ở bệnh nhân suy gan nặng.

Bệnh nhân suy thận: Không cần thiết điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận.

tu

Người lớn tuổi: Hiệu quả của aripiprazol trong điều trị tâm thần phân liệt ở bệnh nhân trên 65 tuổi chưa được xác lập. Do mức nhạy cảm lớn hơn ở nhóm bệnh nhân này, cần xem xét liều ban đầu thấp hơn dựa vào các yếu tố trên lâm sàng.

Giới tính: Không cần thiết điều chỉnh liều cho bệnh nhân nữ cũng như bệnh nhân nam.

Hút thuốc: Theo đường chuyển hóa của aripiprazol không cần thiết điều chỉnh liều trên bệnh nhân hút thuốc.

Điều chỉnh liều do tương tác thuốc

Nên giảm liều aripiprazol khi dùng đồng thời aripiprazol với các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 hoặc CYP2D6. Nên tăng liều aripiprazol sau khi rút chất ức chế CYP3A4 hoặc CYP2D6 ra khỏi liệu pháp phối hợp.

Khi dùng đồng thời với thuốc gây cảm ứng CYP3A4 mạnh, nên tăng liều aripiprazol. Khi rút chất cảm ứng CYP3A4 ra khỏi liệu pháp phối hợp, nên giảm liều aripiprazol sau đó.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

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

6. THẬN TRỌNG VÀ CẢNH BÁO:

Trong khi điều trị thuốc chống loạn thần, có thể mất vài ngày đến vài tuần để cải thiện tình trạng bệnh nhân trên lâm sàng. Cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân trong suốt giai đoạn này.

Tự tử: Hành vi tự tử rất thường gặp trong các bệnh tâm thần và rối loạn cảm xúc; một số trường hợp tự tử xảy ra sau khi bắt đầu điều trị hoặc đổi thuốc chống loạn thần bao gồm aripiprazol. Theo dõi chặt chẽ các bệnh nhân có nguy cơ cao nên đi cùng với liệu pháp chống loạn thần. Kết quả của một nghiên cứu dịch tễ học không cho thấy aripiprazol làm tăng nguy cơ tự tử so với thuốc chống loạn thần khác trong số các bệnh nhân người lớn bị tâm thần phân liệt.

Chưa đủ số liệu để đánh giá nguy cơ này ở bệnh nhân trẻ tuổi hơn (dưới 18 tuổi), nhưng có bằng chứng cho thấy nguy cơ tự tử vẫn còn sau 4 tuần đầu điều trị thuốc chống loạn thần không điển hình bao gồm aripiprazol.

Rối loạn tim mạch: Nên sử dụng thận trọng aripiprazol ở những bệnh nhân có tiền sử bệnh tim mạch (tiền sử nhồi máu cơ tim hoặc bệnh tim thiếu máu cục bộ, suy tim, hoặc rối loạn dẫn truyền), bệnh mạch máu não, những tình trạng dễ bị hạ huyết áp (mất nước, giảm lưu lượng máu, và điều trị thuốc chống tăng huyết áp đồng thời) hoặc tăng huyết áp, bao gồm tăng huyết áp khẩn cấp hay tăng huyết áp ác tính.

Đã có báo cáo huyết khối tĩnh mạch (VTE) khi dùng các thuốc chống loạn thần. Vì bệnh nhân điều trị với thuốc chống loạn thần thường xuất hiện các yếu tố nguy cơ huyết khối tĩnh mạch mắc phải, nên cần xác định tất cả các yếu tố nguy cơ huyết khối tĩnh mạch tiềm ẩn trước và trong khi điều trị với aripiprazol và thực hiện các biện pháp phòng ngừa.

Rối loạn dẫn truyền: Trong các thử nghiệm lâm sàng về aripiprazol, tỷ lệ kéo dài khoảng QT tương tự giả dược. Cũng như các thuốc chống loạn thần khác, nên sử dụng aripiprazol thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử gia đình bị hội chứng QT kéo dài.

Rối loạn vận động muộn: Trong các thử nghiệm lâm sàng trong thời gian 1 năm hoặc dưới một năm, đã có một số báo cáo về rối loạn vận động trong khi điều trị với aripiprazol. Nếu có các dấu hiệu và triệu chứng rối loạn vận động muộn ở bệnh nhân sử dụng aripiprazol, nên xem xét giảm liều hoặc ngưng thuốc. Những triệu chứng này có thể xấu hơn theo thời gian hoặc thậm chí có thể xuất hiện sau khi ngừng điều trị.

Triệu chứng ngoại tháp khác: Trong các thử nghiệm lâm sàng trên trẻ em điều trị bằng aripiprazol đã quan sát thấy chứng nằm ngổ không yên và hội chứng Parkinson. Nếu xuất hiện các dấu hiệu và triệu chứng ngoại tháp khác ở bệnh nhân dùng thuốc này, cần xem xét giảm liều và theo dõi chặt chẽ trên lâm sàng.

Hội chứng ác tính do thuốc an thần kinh (NMS = Neuroleptic Malignant Syndrome): Hội chứng ác tính do thuốc an thần kinh là phức hợp các triệu chứng có khả năng đe dọa tính mạng người bệnh liên quan đến thuốc chống loạn thần. Trong các thử nghiệm lâm sàng, hiếm có báo cáo về hội chứng an thần kinh ác tính trong khi điều trị với aripiprazol. Những biểu hiện lâm sàng của NMS là sốt cao, cứng cơ, trạng thái tâm thần thay đổi, và có biểu hiện không ổn định của hệ thần kinh thực vật (mạch hoặc huyết áp không đều, nhịp tim nhanh, toát mồ hôi, loạn nhịp tim). Những dấu hiệu khác gồm tăng creatin phosphokinase, myoglobin niệu (tiểu cơ vân), và suy thận cấp. Tuy nhiên, cũng đã có báo cáo cho thấy tăng creatin phosphokinase và tiểu cơ vân chưa hẳn do NMS. Cần ngừng ngay tất cả các loại thuốc chống loạn thần, kể cả aripiprazol, khi bệnh nhân có các biểu hiện và triệu chứng của NMS, hoặc khi có sốt cao không rõ nguyên nhân không có thêm các biểu hiện lâm sàng của NMS.

Cơ giât: Trong các thử nghiệm lâm sàng đã có báo cáo một số trường hợp cơ giât trong khi điều trị với aripiprazol. Vì vậy, nên thận trọng khi dùng aripiprazol ở những bệnh nhân có tiền sử động kinh hoặc có những yếu tố nguy cơ của bệnh động kinh.

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

Tăng tỷ lệ tử vong: Trong ba thử nghiệm có đối chứng với giả dược (n= 938, tuổi trung bình: 82,4; độ tuổi: 56-99 trên bệnh nhân cao tuổi bị rối loạn tâm thần liên quan bệnh Alzheimer, nguy cơ tử vong tăng ở bệnh nhân điều trị với aripiprazol so với giả dược. Tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân dùng aripiprazol là 3,5% so với 1,7% ở nhóm dùng giả dược. Mặc dù nguyên nhân tử vong khác nhau nhưng hầu hết các ca chết người này hoặc do tim mạch (như suy tim, đột tử) hoặc bị nhiễm khuẩn (như viêm phổi).

Phản ứng có hại trên mạch máu não: Trong các thử nghiệm tương tự, đã có báo cáo về phản ứng có hại trên mạch máu não (như đột quy, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua), bao gồm các trường hợp tử vong (tuổi trung bình: 84; độ tuổi: 78-88). Tổng thể, 1,3% bệnh nhân dùng aripiprazol bị phản ứng có hại trên mạch máu não so với 0,6% bệnh nhân dùng giả dược. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, một trong số các thử nghiệm này, thử nghiệm liều cố định, cho thấy mối liên quan đáp ứng-liều đối với các phản ứng phụ trên mạch máu não ở bệnh nhân điều trị với aripiprazol.

Không được chỉ định ARIAZOL để điều trị rối loạn tâm thần có liên quan đến sa sút trí tuệ.

Tăng đường huyết và bệnh đái tháo đường: Đã có báo cáo về tăng đường huyết, trong một số trường hợp đặc biệt và đi kèm với nhiễm toan ceton hoặc hôn mê tăng áp lực thẩm thấu hoặc tử vong, ở những bệnh nhân điều trị với các thuốc chống loạn thần không điển hình, kể cả aripiprazol. Các yếu tố nguy cơ như béo phì và tiền sử gia đình có bệnh đái tháo đường có thể dẫn đến các biến chứng nghiêm trọng cho bệnh nhân. Trong các thử nghiệm lâm sàng với aripiprazol, tỷ lệ phản ứng bất lợi liên quan đến tăng đường huyết (bao gồm đái tháo đường) hoặc chỉ số đường huyết bất thường không khác biệt đáng kể so với giả dược. Đánh giá chính xác nguy cơ gặp phải các phản ứng phụ liên quan đến tăng đường huyết ở bệnh nhân điều trị với aripiprazol và các thuốc chống loạn thần không điển hình khác chưa có sẵn để có thể so sánh trực tiếp.

Cần theo dõi bệnh nhân điều trị với bất kỳ thuốc chống loạn thần nào, kể cả aripiprazol, về các dấu hiệu và triệu chứng tăng đường huyết (như uống nhiều, tiểu nhiều, ăn nhiều và mệt mỏi) và cần kiểm tra thường xuyên đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc có các yếu tố nguy cơ bị bệnh đái tháo đường.

Quá mẫn: Cũng như với các thuốc khác, aripiprazol có thể gây ra các phản ứng quá mẫn, đặc trưng bởi các triệu chứng dị ứng.

Tăng cân: Tăng cân thường gặp ở bệnh nhân tâm thần phân liệt do các bệnh mắc kèm, sử dụng các thuốc chống loạn thần được biết gây tăng cân, lối sống thiếu kiểm soát và có thể dẫn đến những biến chứng nghiêm trọng. Tăng cân đã được ghi nhận sau khi đưa thuốc ra thị trường trong số các bệnh nhân sử dụng aripiprazol. Tăng cân thường xảy ra ở những người có yếu tố nguy cơ cao như tiền sử bệnh đái tháo đường, rối loạn tuyến giáp hoặc u tuyến yên. Trong các thử nghiệm lâm sàng, aripiprazol không cho thấy gây tăng cân ở người lớn.

Chứng khó nuốt: Điều trị bằng thuốc chống loạn thần, kể cả aripiprazol, có thể gây ra rối loạn nhu động thực quản và sặc. Nên sử dụng thận trọng aripiprazol và các hoạt chất chống loạn thần khác ở những bệnh nhân có nguy cơ bị viêm phổi sặc.

Nghiên cở bạc bệnh lý: Các báo cáo sau khi thuốc lưu hành ghi nhận chứng nghiên cở bạc bệnh lý trong số các bệnh nhân điều trị bằng aripiprazol, bất kể những bệnh nhân này có tiền sử nghiên cở bạc hay không. Bệnh nhân có tiền sử nghiên cở bạc bệnh lý có nguy cơ cao và cần được theo dõi cẩn thận.

Lactose: Viên ARIAZOL có chứa lactose. Không dùng thuốc này cho các bệnh nhân không dung nạp galactose do di truyền hiếm gặp, thiếu hụt enzym Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose hoặc galactose.

SỬ DỤNG TRONG THỜI KỲ MANG THAI VÀ CHO CON BÚ

Thời kỳ mang thai

Chưa có các nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt khi dùng aripiprazol ở phụ nữ mang thai. Đã có báo cáo các dị tật bẩm sinh; tuy nhiên, mối liên hệ nhân quả với aripiprazol vẫn chưa được xác lập. Nghiên cứu trên động vật không thể loại trừ khả năng gây độc tính trên sự phát triển. Bệnh nhân cần thông báo cho bác sĩ biết nếu họ có thai hoặc dự định có thai trong khi điều trị với aripiprazol. Do chưa có đầy đủ thông tin về tính an toàn ở người và mối lo ngại qua các kết quả nghiên cứu sinh sản ở động vật, không nên sử dụng thuốc này cho phụ nữ trong thời kỳ mang thai trừ khi lợi ích mong đợi hơn hẳn rủi ro có khả năng gây ra cho bào thai.

Trẻ sơ sinh bị phơi nhiễm với thuốc chống loạn thần (bao gồm aripiprazol) trong ba tháng cuối thai kỳ có nguy cơ gặp các phản ứng phụ bao gồm triệu chứng ngoại tháp và/hoặc triệu chứng cai thuốc với mức độ nghiêm trọng và thời gian ảnh hưởng khác nhau sau khi sinh. Đã có báo cáo về kích động, tăng trương lực, giảm trương lực, run, buồn ngủ, suy hô hấp, hoặc rối loạn tiêu hóa. Do đó, cần theo dõi chặt chẽ các trẻ sơ sinh này.

Thời kỳ cho con bú: Aripiprazol được bài tiết qua sữa mẹ. Không nên cho trẻ bú khi người mẹ đang dùng aripiprazol.

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

Như với các thuốc chống loạn thần khác, nên cảnh báo cho bệnh nhân các nguy cơ khi vận hành máy móc, động cơ xe, cho đến khi chắc chắn rằng aripiprazol không gây ảnh hưởng bất lợi.

7. TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC LOẠI TƯƠNG TÁC KHÁC:

Hãy thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ của bạn nếu bạn đang dùng, đã dùng gần đây hoặc có thể sẽ dùng bất kỳ loại thuốc nào khác. Do tác dụng đối kháng thụ thể alfa1-adrenergic, nên aripiprazol có khả năng làm tăng tác dụng của một số thuốc chống tăng huyết áp.

Aripiprazol có tác dụng chủ yếu trên thần kinh trung ương, cần thận trọng khi dùng aripiprazol với rượu hoặc với các thuốc tác động lên thần kinh trung ương khác do có thể xảy ra cùng lúc các tác dụng phụ như an thần.

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

Các thuốc khác có khả năng ảnh hưởng đến ARIAZOL

Chất ngăn tiết axit dạ dày, famotidin đối kháng thụ thể H₂, làm giảm tỷ lệ hấp thụ aripiprazol nhưng người ta cho rằng tác động này không liên quan trên lâm sàng.

Aripiprazol được chuyển hóa bằng nhiều đường qua các enzym CYP2D6 và CYP3A4 nhưng không liên quan đến enzym CYP1A. Vì vậy, không cần thiết điều chỉnh liều ở người hút thuốc.

Quinidin và các chất ức chế CYP2D6: Trong một thử nghiệm lâm sàng trên các đối tượng khỏe mạnh, chất ức chế mạnh CYP2D6 quinidin làm tăng AUC của aripiprazol khoảng 107%, trong khi C_{max} không thay đổi. AUC và C_{max} của chất chuyển hóa có hoạt tính dehydro-aripiprazol giảm khoảng 32% và 47%. Vì vậy cần giảm nửa liều aripiprazol khi dùng đồng thời Ariazol với quinidin.

Các chất ức chế mạnh CYP2D6 khác, như fluoxetin và paroxetin có thể có tác động tương tự và do đó cũng nên giảm nửa liều aripiprazol.

Ketoconazol và các chất ức chế CYP3A4 khác: Ở các đối tượng khỏe mạnh, 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 77% và 43%. Ở các đối tượng chuyển hóa CYP2D6 kém, dùng đồng thời với chất ức chế mạnh CYP3A4 có thể làm tăng nồng độ aripiprazol trong huyết tương cao hơn so với người chuyển hóa mạnh CYP2D6. Khi dùng đồng thời ketoconazol hoặc các chất ức chế mạnh CYP3A4 khác với aripiprazol nên cân nhắc lợi ích đạt được so với nguy cơ có thể gặp phải trên bệnh nhân. Nên giảm khoảng nửa liều aripiprazol khi dùng chung với ketoconazol. Các chất ức chế mạnh CYP3A4 khác, như itraconazol và các chất ức chế HIV protease có thể có tác động tương tự và cũng nên giảm nửa liều aripiprazol.

Khi ngưng chất ức chế CYP2D6 hoặc CYP3A4 cần tăng liều Ariazol lên mức liều trước khi phối hợp thuốc.

Người ta cho rằng dùng đồng thời với các chất ức chế yếu CYP3A4 như diltiazem hoặc escitalopram hoặc CYP2D6, nồng độ aripiprazol có thể tăng không đáng kể.

Carbamazepin và chất gây cảm ứng CYP3A4 khác: Sau khi dùng đồng thời với carbamazepin, một chất gây cảm ứng mạnh CYP3A4, giá trị trung bình C_{max} và diện tích dưới đường cong AUC của aripiprazol thấp hơn lần lượt là 68% và 73%, so với đơn trị liệu aripiprazol (30 mg). Tương tự vậy, nồng độ đỉnh C_{max} và diện tích dưới đường cong AUC của chất chuyển hóa dehydro-aripiprazol thấp hơn lần lượt là 69% và 71%, so với đơn trị liệu bằng aripiprazol. Nên tăng gấp đôi liều ARIAZOL khi dùng đồng thời với carbamazepin. Người ta cho rằng các chất gây cảm ứng mạnh CYP3A4 khác (như rifampicin, rifabutin, phenytoin, phenobarbital, primidon, efavirenz, nevirapin và chế phẩm St. John Wort) có thể có tác động tương tự và cũng nên tăng gấp đôi liều Ariazol. Sau khi ngưng dùng các thuốc gây cảm ứng CYP3A4 mạnh, cần giảm liều ARIAZOL đến liều khuyến cáo.

Valproat và lithium: Khi dùng đồng thời một trong hai thuốc valproat hoặc lithium với aripiprazol, nồng độ aripiprazol không thay đổi đáng kể trên lâm sàng. **Hội chứng serotonin:** Đã có báo cáo các trường hợp hội chứng serotonin ở bệnh nhân sử dụng aripiprazol, và có thể xuất hiện các dấu hiệu và triệu chứng của tình trạng này đặc biệt ở những bệnh nhân sử dụng đồng thời với các thuốc serotonergic khác, như SSRI/SNRI, hoặc với các thuốc được biết làm tăng nồng độ aripiprazol.

Khả năng ARIAZOL ảnh hưởng đến thuốc khác: Trong các nghiên cứu lâm sàng, liều aripiprazol 10-30 mg/ngày không gây ảnh hưởng đáng kể đến chuyển hóa của các cơ chất CYP2D6 (tỷ lệ dextromethorphan/3-methoxymorphinan), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (omeprazol), và CYP3A4 (dextromethorphan). Ngoài ra, aripiprazol và dehydro-aripiprazol không cho thấy khả năng làm

thay đổi chuyển hóa qua trung gian CYP1A2 trong nghiên cứu *in vitro*. Như vậy, aripiprazol không có khả năng gây tương tác thuốc quan trọng trên lâm sàng thông qua các enzym này. Khi dùng aripiprazol đồng thời với một trong các thuốc valproat, lithium hoặc lamotrigin, không có thay đổi đáng kể nồng độ valproat, lithium hoặc lamotrigin trên lâm sàng.

8. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Các phản ứng có hại thường được báo cáo nhất trong các thử nghiệm có đối chứng giả dược là chóng mặt, buồn nôn, mệt mỏi, mỗi phản ứng phụ xảy ra trong hơn 3% bệnh nhân điều trị với aripiprazol dùng uống.

Bảng danh sách các phản ứng có hại

Các phản ứng có hại sau đây thường gặp hơn ($\geq 1/100$) so với giả dược, hoặc đã được xác định là phản ứng có hại có thể liên quan (*).

Các tần số liệt kê dưới đây được xác định theo quy ước sau đây:

Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $<1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $<1/100$).

Rối loạn tâm thần Thường gặp: Bồn chồn, mất ngủ, lo âu Ít gặp: * Trầm cảm, chứng cuồng dâm
Rối loạn hệ thần kinh Thường gặp: Rối loạn ngoại tháp, nằm ngòai không yên, run, chóng mặt, buồn ngủ, đau đầu
Rối loạn mắt Thường gặp: Nhìn mờ Ít gặp: Chứng song thị (nhìn đôi)
Rối loạn tim Ít gặp: Nhịp tim nhanh*
Rối loạn mạch máu Ít gặp: Hạ huyết áp thể đứng*
Rối loạn dạ dày-ruột Thường gặp: Khó tiêu, nôn, buồn nôn, táo bón, tăng tiết nước bọt
Rối loạn tổng quát và tác động tại nơi dùng thuốc Thường gặp: Mệt mỏi

Mô tả các phản ứng phụ điển hình

Triệu chứng ngoại tháp (EPS= Extrapyrarnidal symptoms)

Tâm thần phân liệt: Trong một nghiên cứu kéo dài 52 tuần, bệnh nhân điều trị với aripiprazol có tỷ lệ triệu chứng ngoại tháp thấp hơn (25,8%) bao gồm hội chứng Parkinson, nằm ngòai không yên, rối loạn trương lực cơ và rối loạn vận động so với bệnh nhân điều trị bằng haloperidol (57,3%).

Trong thử nghiệm kéo dài 26 tuần có đối chứng giả được, tỷ lệ EPS là 19% ở bệnh nhân điều trị bằng aripiprazol và 13,1% ở bệnh nhân dùng giả được.

Trong một thử nghiệm khác 26 tuần có đối chứng giả được, tỷ lệ EPS là 14,8% ở bệnh nhân dùng aripiprazol và 15,1% đối với bệnh nhân dùng olanzapin.

Nằm ngồi không yên (akathisia): Trong các thử nghiệm có đối chứng giả được, tỷ lệ mắc akathisia ở bệnh nhân tâm thần phân liệt tỷ lệ akathisia là 6,2% với aripiprazol và 3,0% đối với giả được.

Loạn trương lực cơ: Tác động theo phân loại- Các triệu chứng của loạn trương lực cơ, co thắt kéo dài bất thường các nhóm cơ, có thể xảy ra ở những người nhạy cảm trong vài ngày điều trị đầu tiên. Triệu chứng loạn trương lực cơ bao gồm: co thắt các cơ ở cổ, đôi khi tiến triển đến đau thắt họng, khó nuốt, khó thở, và/hoặc lưỡi thè ra. Trong khi những triệu chứng này có thể xảy ra ở các liều thấp, chúng xảy ra thường xuyên hơn và với mức độ nghiêm trọng hơn, với cường độ cao và ở các liều cao hơn đối với các thuốc chống loạn thần thế hệ đầu tiên. Nguy cơ loạn trương lực cơ cấp tính tăng cao ở nam giới và nhóm tuổi trẻ hơn.

Khi so sánh tỉ lệ bệnh nhân dùng aripiprazol và giả được có những thay đổi có thể ảnh hưởng trên lâm sàng về các giá trị xét nghiệm thông thường và các thông số lipid, không cho thấy các khác biệt này là quan trọng. Tăng CPK (creatin phosphokinase), thường thoáng qua và không có triệu chứng ở 3,5% bệnh nhân điều trị với aripiprazol so với 2,0% bệnh nhân dùng giả được.

Các tác dụng không mong muốn khác: Các phản ứng phụ đã biết có liên quan với liệu pháp chống loạn thần và cũng được báo cáo trong khi điều trị với aripiprazol bao gồm hội chứng an thần kinh ác tính, rối loạn vận động muộn, co giật, phản ứng có hại trên mạch máu não và tử suất tăng lên ở bệnh nhân lớn tuổi loạn trí, tăng đường huyết và đái tháo đường.

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 giả được trên 302 thanh thiếu niên (13-17 tuổi) bị tâm thần phân liệt, tần suất và loại tác dụng không mong muốn cũng tương tự như ở người lớn, ngoại trừ các phản ứng sau đây xảy ra thường xuyên hơn ở thanh thiếu niên so với người lớn, (và thường xuyên hơn so với giả được):

Rất thường gặp ($\geq 1/10$): Buồn ngủ/an thần và rối loạn ngoại tháp

Thường gặp ($\geq 1/100, <1/10$): Khô miệng, tăng sự thèm ăn, hạ huyết áp thể đứng.

Tính an toàn trong thử nghiệm mở rộng, nhân mở, 26 tuần tương tự như quan sát thấy trong thử nghiệm ngắn hạn, có đối chứng giả được.

Trong nhóm phân tích gộp vị thành niên bị tâm thần phân liệt (13-17 tuổi) phơi nhiễm thuốc đến 2 năm, tỷ lệ mức prolactin huyết thanh thấp ở nữ giới (<3 ng/ml) là 29,5% và nam giới (<2 ng/ml) là 48,3%.

Trong nhóm vị thành niên tâm thần phân liệt (13-17 tuổi) phơi nhiễm với aripiprazol từ 5-30 mg đến 72 tháng, tỷ lệ prolactin huyết thanh thấp ở nữ giới (<3 ng/ml) là 25,6% và nam giới (<2 ng/ml) là 45,0%.

Các tác dụng không mong muốn sau đây có mối quan hệ đáp ứng-liều dùng:

- Rối loạn ngoại tháp (tỷ lệ mắc ở liều 10 mg là 9,1%, ở liều 30 mg là 28,8%, giả được là 1,7%),
- Nằm ngồi không yên (tỷ lệ mắc ở liều 10 mg là 12,1%, ở liều 30 mg là 20,3%, giả được là 1,7%).

Sau khi thuốc lưu hành trên thị trường

Các phản ứng phụ sau đây đã được báo cáo sau khi thuốc lưu hành. Tần suất của các phản ứng này là không rõ (không thể ước lượng tần suất được từ các dữ liệu có sẵn).

- Rối loạn máu và hệ bạch huyết: Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu.
- Rối loạn hệ thống miễn dịch: Phản ứng dị ứng (ví dụ phản ứng phản vệ, phù mạch bao gồm: sưng lưỡi, phù lưỡi, phù mắt, ngứa, hoặc mày đay)
- Rối loạn nội tiết: Tăng đường huyết, đái tháo đường, đái tháo đường nhiễm toan ceton, hôn mê tăng áp lực thẩm thấu do đái tháo đường.
- Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Tăng/ giảm cân, chán ăn, giảm natri huyết.
- Rối loạn tâm thần: Kích động, lo âu, nghiện cờ bạc bệnh lý, gây hấn, cố gắng tự sát, ý định tự tử, tự sát.
- Rối loạn hệ thần kinh: Rối loạn ngôn ngữ, hội chứng ác tính do thuốc an thần (NMS), động kinh cơn lớn, hội chứng serotonin.
- Rối loạn tim: Khoảng QT kéo dài, loạn nhịp thất, đột tử không rõ nguyên nhân, ngừng tim, xoắn đỉnh, nhịp tim chậm.
- Rối loạn mạch máu: Ngất xỉu, tăng huyết áp, huyết khối tĩnh mạch (bao gồm thuyên tắc phổi và huyết khối tĩnh mạch sâu)
- Rối loạn chức năng hô hấp, ngực và trung thất: Co thắt hầu họng, co thắt thanh quản, viêm phổi sắc.
- Rối loạn chức năng tiêu hóa: Viêm tụy, khó nuốt, khó chịu vùng bụng, rối loạn dạ dày, tiêu chảy.
- Rối loạn chức năng gan mật: Suy gan, vàng da, viêm gan, tăng alanin aminotransferase (ALT), tăng aspartat aminotransferase (AST), tăng gamma glutamyl transferase (GGT), tăng phosphatase kiềm.
- Rối loạn da và mô dưới da: Phát ban, phản ứng nhạy cảm ánh sáng, rụng tóc, tăng tiết mồ hôi.
- Rối loạn cơ xương và mô liên kết: Tiêu cơ vân, đau cơ, cứng khớp.
- Rối loạn thận và tiết niệu: Tiểu không tự chủ, bí tiểu.
- Thời kỳ mang thai, sau khi sinh và chu sinh: Hội chứng cai thuốc ở trẻ sơ sinh.
- Rối loạn hệ sinh sản và ngực: Cường dương vật.
- Rối loạn chung và phản ứng tại nơi dùng thuốc: Rối loạn thân nhiệt (ví dụ hạ thân nhiệt, sốt), đau ngực, phù ngoại biên.
- Nghiện cứu: Tăng creatin phosphokinase, tăng glucose máu, biến động glucose máu, tăng hemoglobin bị glycosyl hóa.

Thuốc có thể gây ra các tác dụng không mong muốn khác, thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

9. QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ:

Những dấu hiệu và triệu chứng khi dùng thuốc quá liều

Nếu bạn vô tình dùng quá liều, liên hệ với Bác sĩ của bạn ngay lập tức.

Các dấu hiệu và triệu chứng: Trong các thử nghiệm lâm sàng và kinh nghiệm sau khi thuốc lưu hành trên thị trường cho thấy quá liều cấp tính do cố ý hay vô ý dùng aripiprazol ở người lớn với liều ước tính lên đến 1.260 mg cũng không có tử vong. Các biểu hiện và triệu chứng điển hình gồm ngủ lịm, tăng huyết áp, buồn ngủ, nhịp tim nhanh, buồn nôn, nôn mửa và tiêu chảy. Ngoài ra, quá liều aripiprazol vô ý (lên đến 195 mg) ở trẻ em cũng không có trường hợp tử vong. Các dấu hiệu và triệu chứng điển hình bao gồm buồn ngủ, mất ý thức thoáng qua và triệu chứng ngoại tháp.

Xử trí quá liều: Xử trí quá liều nên tập trung vào việc điều trị hỗ trợ, duy trì đường thở đầy đủ, oxy và thông gió đầy đủ, và theo dõi các triệu chứng. Cần xem xét khả năng ảnh hưởng của thuốc sử dụng đồng thời. Theo dõi tim mạch ngay lập tức, bao gồm theo dõi điện tâm đồ liên tục để có thể phát hiện rối loạn nhịp tim. Khi phát hiện bất kỳ trường hợp quá liều nào với aripiprazol dù chắc chắn hay nghi ngờ, cần theo dõi chặt chẽ và tiếp tục cho đến khi bệnh nhân hồi phục.

Than hoạt tính (50 g), được dùng sau khi uống aripiprazol 1 giờ, làm giảm nồng độ C_{max} aripiprazol khoảng 41% và AUC khoảng 51%, cho thấy than hoạt tính có hiệu quả trong điều trị quá liều.

Thăm tách máu: Mặc dù chưa có thông tin về hiệu quả của việc thăm tách máu trong xử trí quá liều với aripiprazol, nhưng do aripiprazol gắn kết nhiều với protein huyết tương do đó thăm phân máu không có ích trong việc xử trí quá liều aripiprazol.

10. CÁC DẤU HIỆU CẦN LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO:

Không dùng thuốc quá liều chỉ định. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Để xa tầm tay trẻ em.

Điều kiện bảo quản: Ở nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ẩm.

Hạn dùng của thuốc: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

11. TÊN, ĐỊA CHỈ VÀ BIỂU TƯỢNG CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

Sản xuất tại: Laboratorios Lesvi S.L

Avda. De Barcelona 69 08970 Sant Joan Despi (Barcelona) España/ Spain (Tây Ban Nha)

12. NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC:



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Phạm Thị Văn Hạnh



fu

