

**THUỐC KÊ ĐƠN**

**R<sub>x</sub> MADENON 10 MG TABLET**

**(Viên nén Aripiprazol 10 mg)**

*Đề xa tâm tay trẻ em*

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng*

*Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc*

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

**1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC**

Mỗi viên nén có chứa:

*Thành phần hoạt chất:* Aripiprazol 10 mg

*Thành phần tá dược:* Manitol, Crospovidon (Particle size: d90 < 60 µ), Crospovidon (Particle size: d90 < 100 µ), PVP K-30, Red iron oxid (E172), magnesi stearat.

**2. DẠNG BÀO CHẾ**

Viên nén.

**3. MÔ TẢ SẢN PHẨM**

Viên nén màu hồng, hình chữ nhật, một mặt khắc số “10”.

**4. CHỈ ĐỊNH**

Điều trị tâm thần phân liệt ở người lớn và ở thanh thiếu niên từ 15 tuổi trở lên.

Điều trị các đợt hưng cảm vừa đến nặng trong rối loạn lưỡng cực loại I và phòng một đợt hưng cảm mới ở người lớn đã trải qua các đợt hưng cảm chính và người có các đợt hưng cảm đáp ứng với điều trị bằng aripiprazol.

Điều trị lên tới 12 tuần các đợt hưng cảm từ vừa đến nặng trong rối loạn lưỡng cực loại I ở thanh thiếu niên từ 13 tuổi trở lên.

**5. LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG**

**Liều dùng**

**Người lớn**

*Tâm thần phân liệt:* Liều khởi đầu khuyến cáo cho aripiprazol là 10 hoặc 15 mg/ngày. Liều duy trì là 15 mg/ngày dùng một lần mỗi ngày, không cần quan tâm đến bữa ăn. Aripiprazol có hiệu

quả trong khoảng liều 10-30 mg/ngày. Hiệu quả tăng cường ở liều cao hơn liều hàng ngày 15 mg chưa được chứng minh mặc dù một số bệnh nhân có thể được hưởng lợi từ liều cao hơn. Liều dùng tối đa hàng ngày không được vượt quá 30 mg.

*Các giai đoạn hưng cảm trong rối loạn lưỡng cực loại I:* Liều khởi đầu được khuyến cáo là 15 mg dùng một lần mỗi ngày mà không cần quan tâm đến bữa ăn khi dùng đơn trị liệu hoặc phối hợp. Một số bệnh nhân có thể được hưởng lợi từ liều cao hơn. Liều tối đa hàng ngày không được vượt quá 30 mg.

*Phòng ngừa tái phát các đợt hưng cảm trong rối loạn lưỡng cực loại I:* Để phòng ngừa tái phát các giai đoạn hưng cảm ở bệnh nhân sử dụng aripiprazol đơn trị liệu hoặc trị liệu phối hợp, cần tiếp tục điều trị với liều tương tự. Điều chỉnh liều hàng ngày, bao gồm giảm liều nên được xem xét trên cơ sở tình trạng lâm sàng.

### **Trẻ em**

*Tâm thần phân liệt ở thanh thiếu niên từ 15 tuổi trở lên:* Liều khuyến cáo là 10 mg/ngày dùng một lần mỗi ngày mà không cần tính đến bữa ăn. Nên bắt đầu điều trị với liều 2 mg trong 2 ngày đầu tiên, tăng lên 5 mg trong 2 ngày tiếp theo và đạt liều khuyến cáo hàng ngày là 10 mg. Khi thích hợp, có thể tiếp tục tăng liều thêm mỗi lần 5 mg nhưng không vượt quá liều tối đa là 30 mg/ngày.

Aripiprazol có hiệu quả trong khoảng liều từ 10 đến 30 mg/ngày. Hiệu quả tăng cường ở liều cao hơn liều 10 mg/ngày chưa được chứng minh mặc dù một số bệnh nhân có thể được hưởng lợi từ liều cao hơn.

Aripiprazol không được khuyến cáo cho bệnh nhân tâm thần phân liệt dưới 15 tuổi do các vấn đề liên quan đến độ an toàn và hiệu quả của thuốc.

*Các đợt hưng cảm trong rối loạn lưỡng cực loại I ở thanh thiếu niên từ 13 tuổi trở lên:* Liều khuyến cáo là 10 mg/ngày dùng một lần mỗi ngày mà không cần tính đến bữa ăn. Nên bắt đầu điều trị với liều 2 mg trong 2 ngày đầu tiên, tăng lên 5 mg trong 2 ngày tiếp theo và đạt liều khuyến cáo hàng ngày là 10 mg. Thời gian điều trị tối thiểu bằng thời gian 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 có liên quan tới gia tăng đáng kể tỷ lệ phản ứng có hại bao gồm các biến cố liên quan đến triệu chứng ngoại tháp, buồn ngủ, mệt mỏi và tăng cân. Do vậy, các liều cao hơn 10 mg/ngày chỉ nên sử dụng trong các trường hợp đặc biệt và thực hiện dưới sự theo dõi lâm sàng chặt chẽ. Bệnh nhân trẻ tuổi có nguy cơ cao gặp phải các biến cố bất lợi do aripiprazol. Do vậy, thuốc không được sử dụng cho bệnh nhân dưới 13 tuổi.

*Khó chịu liên quan đến rối loạn tự kỷ:* Độ an toàn và hiệu quả của thuốc ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi chưa được thiết lập.

*Rối loạn tic liên quan đến rối loạn Tourette:* Độ an toàn và hiệu quả của thuốc ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 6 đến 18 tuổi chưa được thiết lập.

### ***Suy thận***

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận.

### ***Suy gan***

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ đến vừa. Không có đủ dữ liệu ở bệnh nhân suy gan nặng. Ở những bệnh nhân này, liều dùng cần được quản lý thận trọng. Tuy nhiên, liều tối đa 30 mg hàng ngày nên được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân suy gan nặng.

### ***Người cao tuổi***

Độ an toàn và hiệu quả trong điều trị tâm thần phân liệt và những đợt hưng cảm trong rối loạn lưỡng cực loại I ở bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên chưa được thiết lập. Do tính nhạy cảm ở nhóm bệnh nhân này cao hơn, nên xem xét liều khởi đầu thấp hơn khi các yếu tố lâm sàng cho phép.

### ***Giới tính***

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

### ***Hút thuốc***

Căn cứ vào con đường chuyển hóa của aripiprazol, không cần điều chỉnh liều cho người hút thuốc.

### ***Điều chỉnh liều do tương tác thuốc***

Khi sử dụng đồng thời các thuốc ức chế CYP3A4 hoặc CYP2D6 mạnh với aripiprazol nên giảm liều aripiprazol. Trong liệu pháp phối hợp, khi ngừng dùng chất ức chế CYP3A4 hoặc CYP2D6 nên tăng liều aripiprazol.

Khi sử dụng đồng thời các chất cảm ứng CYP3A4 mạnh với aripiprazol nên tăng liều aripiprazol. Khi rút chất cảm ứng CYP3A4 khỏi liệu pháp kết hợp, liều aripiprazol nên được giảm xuống mức liều khuyến cáo.

### ***Cách dùng***

Thuốc dùng đường uống.

Viên aripiprazol được uống với đủ nước, không cần quan tâm đến bữa ăn.

## **6. CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Bệnh nhân mẫn cảm với aripiprazol hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.

## **7. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**

Trong điều trị chống loạn thần, tình trạng lâm sàng của bệnh nhân có thể được cải thiện trong vài ngày đến vài tuần. Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ trong suốt thời gian này.

### ***Nguy cơ tự tử***

Sự xuất hiện của hành vi tự tử là vốn có trong bệnh tâm thần và rối loạn tâm trạng và trong một số trường hợp đã được báo cáo sớm sau khi bắt đầu điều trị hoặc chuyển đổi liệu pháp điều trị

chống loạn thần, bao gồm điều trị bằng aripiprazol. Nên giám sát chặt chẽ các bệnh nhân có nguy cơ cao khi điều trị bằng liệu pháp chống loạn thần.

Kết quả của một nghiên cứu dịch tễ học cho thấy không có sự gia tăng nguy cơ tự tử với aripiprazol so với các thuốc chống loạn thần khác ở những bệnh nhân người lớn bị tâm thần phân liệt hoặc rối loạn lưỡng cực. Không có đủ dữ liệu nhi khoa để đánh giá nguy cơ này ở bệnh nhân dưới 18 tuổi, nhưng có bằng chứng cho thấy nguy cơ tự tử vẫn tồn tại sau 4 tuần đầu điều trị bằng thuốc chống loạn thần không điển hình, bao gồm cả aripiprazol.

### **Rối loạn tim mạch**

Aripiprazol nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân đã biết có 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, bệnh nhân có khả năng cao bị hạ huyết áp (mất nước, giảm thể tích máu và điều trị bằng thuốc chống tăng huyết áp) hoặc tăng huyết áp, bao gồm cấp tính hoặc ác tính.

Các trường hợp thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) đã được báo cáo với các sản phẩm thuốc chống loạn thần. Vì bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống loạn thần thường có nguy cơ mắc phải VTE, cần xác định tất cả các yếu tố nguy cơ của VTE trước và trong khi điều trị bằng aripiprazol và tiến hành các biện pháp phòng ngừa.

### **Kéo dài khoảng QT**

Trong các thử nghiệm lâm sàng của aripiprazol, tỷ lệ QT kéo dài tương đương với 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 mắc bệnh QT kéo dài.

### **Rối loạn vận động muộn**

Trong các thử nghiệm lâm sàng trong thời gian 1 năm hoặc dưới 1 năm, có những báo cáo ít gặp về rối loạn vận động trong điều trị với aripiprazol. Nếu có dấu hiệu và triệu chứng của rối loạn vận động muộn tiến triển ở bệnh nhân dùng aripiprazol, nên giảm liều hoặc ngừng dùng thuốc. Những triệu chứng này có thể trầm trọng hơn hoặc thậm chí có thể tái phát sau khi ngừng điều trị.

### **Các triệu chứng ngoại tháp khác**

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

### **Hội chứng ác tính an thần kinh (NMS)**

NMS là một phức hợp triệu chứng có khả năng gây tử vong liên quan đến các sản phẩm thuốc chống loạn thần. Trong các thử nghiệm lâm sàng, các trường hợp hiếm gặp của NMS đã được báo cáo trong khi điều trị bằng aripiprazol. Biểu hiện lâm sàng của NMS là tăng thân nhiệt, cứng cơ, thay đổi trạng thái tinh thần và dấu hiệu của thần kinh tự trị không ổn định (mạch và

huyết áp không đều, nhịp tim nhanh, toát mồ hôi và rối loạn nhịp tim). Các dấu hiệu khác có thể bao gồm tăng creatin phosphokinase, myoglobin niệu (tiêu cơ vân) và suy thận cấp. Tuy nhiên, tăng creatin phosphokinase cao và tiêu cơ vân không liên quan đến NMS cũng đã được báo cáo. Nếu bệnh nhân có biểu hiện và triệu chứng của NMS tiến triển, hoặc sốt cao không rõ nguyên nhân mà không xuất hiện thêm các biểu hiện lâm sàng của NMS, phải ngưng sử dụng tất cả các hoạt chất chống loạn thần, bao gồm cả aripiprazol.

### **Co giật**

Trong các thử nghiệm lâm sàng, các trường hợp co giật đã được báo cáo ít gặp khi điều trị bằng aripiprazol. Do đó, nên sử dụng aripiprazol thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử rối loạn co giật hoặc có các tình trạng liên quan đến co giật.

### **Bệnh nhân cao tuổi bị rối loạn tâm thần liên quan đến chứng mất trí**

#### ***Gia tăng tử vong***

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

#### ***Phản ứng có hại trên mạch máu não***

Trong các thử nghiệm tương tự, phản ứng có hại trên mạch máu não (ví dụ như đột quỵ, thiếu máu cục bộ thoáng qua), bao gồm cả tử vong, đã được báo cáo (ở các bệnh nhân tuổi trung bình: 84 tuổi; phạm vi: 78-88 tuổi). Nhìn chung, 1,3% bệnh nhân được điều trị bằng aripiprazol gặp phải các phản ứng có hại về mạch máu não, trong khi tỷ lệ này ở bệnh nhân được điều trị giả dược trong các thử nghiệm này là 0,6%. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, ở một trong những thử nghiệm này, thử nghiệm với liều cố định, có sự tương quan có ý nghĩa thống kê phụ thuộc liều dùng các phản ứng tai biến mạch máu não ở bệnh nhân được điều trị bằng aripiprazol.

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

#### **Tăng đường huyết và đái tháo đường**

Tăng đường huyết, trong một số trường hợp nghiêm trọng và liên quan đến nhiễm toan ceton hoặc hôn mê tăng thẩm thấu hoặc tử vong, đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống loạn thần không điển hình, bao gồm cả aripiprazol. Các yếu tố nguy cơ có thể khiến bệnh nhân bị biến chứng nặng 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 đáng kể về tỷ lệ mắc các phản ứng bất lợi liên quan đến tăng đường huyết (kể cả bệnh đái tháo đường) hoặc các giá trị xét nghiệm đường huyết bất thường so với giả dược. Không có sẵn số liệu về rủi ro chính

xác cho các phản ứng bất lợi có liên quan đến tăng đường huyết ở bệnh nhân được điều trị bằng aripiprazol và các sản phẩm thuốc chống loạn thần không điển hình khác để so sánh trực tiếp. Bệnh nhân được điều trị bằng bất kỳ sản phẩm thuốc chống loạn thần nào, kể cả aripiprazol, nên được theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của tăng đường huyết (như chứng khát nhiều, chứng tiểu nhiều, chứng ăn nhiều và yếu ớt). Bệnh nhân đái tháo đường hoặc có các nguy cơ của đái tháo đường cần được theo dõi thường xuyên tình trạng kiểm soát đường huyết xấu đi.

### **Quá mẫn**

Các phản ứng quá mẫn, đặc trưng bởi các triệu chứng dị ứng, có thể xảy ra với aripiprazol.

### **Tăng cân**

Tăng cân thường thấy ở các bệnh nhân tâm thần phân liệt và rối loạn tâm thần khác do đây là bệnh đi kèm, sử dụng thuốc chống loạn thần đã biết là gây tăng cân, thói quen sống không được kiểm soát tốt và có thể dẫn đến biến chứng nghiêm trọng. Tăng cân đã được báo cáo sau khi thuốc lưu hành ở những bệnh nhân được kê đơn aripiprazol. Nó được quan sát thường gặp ở những người có nguy cơ cao như tiền sử mắc đái tháo đường, rối loạn tuyến giáp hoặc u tuyến yên. Trong các thử nghiệm lâm sàng, aripiprazol chưa được chứng minh là có thể gây tăng cân ở người lớn. Trong các thử nghiệm lâm sàng của bệnh nhân vị thành niên bị hưng cảm do rối loạn lưỡng cực, aripiprazol đã được chứng minh là gây tăng cân sau 4 tuần điều trị. Tăng cân nên được theo dõi ở bệnh nhân vị thành niên bị hưng cảm do rối loạn lưỡng cực. Nếu việc tăng cân có ý nghĩa lâm sàng, nên cân nhắc giảm liều.

### **Chứng khó nuốt**

Rối loạn nhu động thực quản và hít vào có liên quan đến việc sử dụng sản phẩm thuốc chống loạn thần, kể cả aripiprazol. Aripiprazol và các chất chống loạn thần khác nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có nguy cơ viêm phổi do hít phải.

### **Cờ bạc do bệnh lý và/hoặc rối loạn kiểm soát xung động**

Bệnh nhân có thể gặp phải sự tăng ham muốn, đặc biệt là đối với cờ bạc và không có khả năng kiểm soát những thôi thúc này trong khi dùng aripiprazol. Những thôi thúc khác được báo cáo, bao gồm: tăng ham muốn tình dục, mua sắm, ăn uống, và các hành vi bốc đồng và cưỡng bức khác. Điều quan trọng là các bác sĩ kê đơn phải hỏi bệnh nhân hoặc người chăm sóc bệnh nhân cụ thể về sự tiến triển mới hoặc gia tăng của sự ham mê cờ bạc, tình dục, mua sắm, ăn uống hoặc những hành vi thôi thúc khác trong khi được điều trị bằng aripiprazol. Cần lưu ý rằng các triệu chứng rối loạn kiểm soát xung động có thể liên quan đến rối loạn sẵn có, tiềm ẩn; tuy nhiên, trong một số trường hợp đã có báo cáo rằng sự thôi thúc dừng lại khi giảm liều hoặc ngừng thuốc. Rối loạn kiểm soát xung động có thể gây hại cho bệnh nhân và những người khác nếu không được nhận biết. Cân nhắc giảm liều hoặc ngừng thuốc nếu bệnh nhân bị thúc giục như vậy trong khi dùng aripiprazole

### **Lactose**

Thuốc chứa lactose. Không sử dụng thuốc này cho bệnh nhân bị các vấn đề di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt lapp - lactase hay kém hấp thu glucose –galactose.

### **Bệnh nhân rối loạn tăng động giảm chú ý (ADHD)**

Mặc dù khả năng mắc đồng thời của rối loạn lưỡng cực loại I và ADHD cao, dữ liệu an toàn có sẵn khi sử dụng đồng thời aripiprazol và các chất kích thích rất hạn chế; do đó, cần thận trọng khi sử dụng đồng thời các sản phẩm thuốc này.

## **8. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ**

### **Phụ nữ có thai**

Không các thử nghiệm đầy đủ và kiểm soát tốt về sử dụng aripiprazol ở phụ nữ có thai. Dị tật bẩm sinh đã được báo cáo; tuy nhiên, mối quan hệ nhân quả của chúng và aripiprazol chưa được thiết lập. Các nghiên cứu trên động vật không thể loại trừ khả năng nhiễm độc. Bệnh nhân nên thông báo cho bác sĩ nếu có thai hoặc dự định có thai khi điều trị bằng aripiprazol. Do không đủ thông tin về tính an toàn ở người và những lo ngại từ các nghiên cứu trên động vật, không nên sử dụng aripiprazol trong thai kỳ trừ khi lợi ích chắc chắn vượt trội so với nguy cơ đối với thai nhi.

Trẻ sơ sinh tiếp xúc với thuốc chống loạn thần (bao gồm cả aripiprazol) trong ba tháng cuối của thai kỳ có nguy cơ gặp phải các phản ứng phản vệ bao gồm các triệu chứng ngoại tháp và/hoặc triệu chứng ngưng thuốc với mức độ nghiêm trọng và thời gian kéo dài khác nhau. Đã có báo cáo về tình trạng 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.

### **Phụ nữ cho con bú**

Aripiprazol bài tiết vào sữa mẹ. Bệnh nhân không nên cho con bú nếu họ đang dùng aripiprazol.

## **9. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC**

Aripiprazol có ảnh hưởng từ nhẹ đến trung bình lên khả năng lái xe và vận hành máy móc do các tác dụng lên hệ thần kinh và thị giác, chẳng hạn như tác dụng an thần, buồn ngủ, ngất, nhìn mờ, chóng mặt.

## **10. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC**

### **Tương tác của thuốc**

Do là tác dụng đối kháng thụ thể  $\alpha$ 1-adrenergic, aripiprazol có khả năng làm tăng tác dụng của một số sản phẩm thuốc chống tăng huyết áp nhất định.

Vì aripiprazol có tác dụng chính lên hệ thần kinh trung ương (CNS), cần thận trọng khi dùng aripiprazol kết hợp với rượu hoặc các sản phẩm thuốc CNS khác gây ra các phản ứng có hại tương tự như an thần.

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

#### ***Các thuốc khác có khả năng ảnh hưởng đến aripiprazol***

Famotidin, chất đối kháng histamin H<sub>2</sub>, làm giảm tỷ lệ hấp thu aripiprazol nhưng ảnh hưởng này được coi là không có ý nghĩa lâm sàng.

Aripiprazol được chuyển hóa qua nhiều con đường nhờ các enzym CYP2D6 và CYP3A4 nhưng không liên quan đến enzym CYP1A. Do đó, không cần điều chỉnh liều cho người hút thuốc.

#### ***Quinidin và các chất ức chế CYP2D6 khác***

Trong một thử nghiệm lâm sàng ở các đối tượng khỏe mạnh, một chất ức chế mạnh CYP2D6 (quinidin) làm tăng AUC của aripiprazol lên 107%, trong khi C<sub>max</sub> không thay đổi. AUC và C<sub>max</sub> của dehydro-aripiprazol, chất chuyển hóa có hoạt tính, giảm tương ứng 32% và 47%. Nên giảm liều aripiprazol xuống khoảng một nửa liều được kê đơn khi dùng đồng thời với quinidin. Các chất ức chế CYP2D6 mạnh khác như fluoxetin và paroxetin, có thể có tác dụng tương tự và do đó, việc giảm liều tương tự nên được áp dụng.

#### ***Ketoconazol và các chất ức chế CYP3A4 khác***

Trong một thử nghiệm lâm sàng ở người khỏe mạnh, một chất ức chế mạnh CYP3A4 (ketoconazol) làm tăng AUC và C<sub>max</sub> của aripiprazol lần lượt là 63% và 37%. AUC và C<sub>max</sub> của dehydro-aripiprazol tăng tương ứng 77% và 43%. Ở những người chuyển hóa kém CYP2D6, 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 các đối tượng chuyển hóa CYP2D6 rộng rãi. Khi xem xét việc dùng đồng thời ketoconazol hoặc các chất ức chế CYP3A4 mạnh khác với aripiprazol, lợi ích nên vượt trội so với nguy cơ. Khi dùng đồng thời ketoconazol với aripiprazol, liều aripiprazol nên giảm xuống còn khoảng một nửa liều được kê đơn. Các chất ức chế mạnh khác của CYP3A4, như itraconazol và các chất ức chế protease HIV, có thể có tác dụng tương tự và do đó việc giảm liều tương tự nên được áp dụng. Khi ngừng dùng thuốc ức chế CYP2D6 hoặc CYP3A4, liều Aripiprazol nên được tăng lên mức liều kê đơn trước khi bắt đầu liệu pháp phối hợp.

Khi các chất ức chế yếu CYP3A4 (ví dụ, diltiazem hoặc escitalopram) hoặc CYP2D6 được sử dụng đồng thời với aripiprazol, có thể có tăng nồng độ aripiprazol vừa phải.

#### ***Carbamazepin và các chất cảm ứng CYP3A4 khác***

Sau khi dùng đồng thời với carbamazepin, một chất cảm ứng mạnh enzym CYP3A4, và aripiprazol đường uống ở bệnh nhân tâm thần phân liệt, C<sub>max</sub> và AUC trung bình của aripiprazol thấp hơn lần lượt là 68% và 73%, so với khi chỉ dùng aripiprazol (30 mg) đơn độc. Tương tự,

$C_{max}$  và AUC của dehydro-aripiprazol sau khi dùng đồng thời với carbamazepin thấp hơn so với khi dùng đơn trị liệu aripiprazol là tương ứng là 69% và 71%.

Liều aripiprazol nên được tăng gấp đôi khi dùng đồng thời aripiprazol với carbamazepin. Các chất cảm ứng khác của CYP3A4 (như rifampicin, rifabutin, phenytoin, phenobarbital, primidon, efavirenz, nevirapin và thảo dược St. John's Wort) có thể có tác dụng tương tự và do đó nên áp dụng việc tăng liều tương tự. Khi ngưng sử dụng các chất cảm ứng CYP3A4 mạnh, cần giảm liều aripiprazol xuống liều khuyến cáo.

#### *Valproat và lithi*

Khi một trong hai chất valproat hoặc lithi được dùng đồng thời với aripiprazol, không có sự thay đổi có ý nghĩa lâm sàng về nồng độ aripiprazol và do đó, không cần điều chỉnh liều.

#### *Aripiprazol ảnh hưởng đến các thuốc khác*

Trong các nghiên cứu lâm sàng, liều 10-30 mg aripiprazol/ngày không có ảnh hưởng có ý nghĩa đến chuyển hóa của 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 khả năng thay đổi chuyển hóa qua trung gian CYP1A2 trên *in vitro*. Do đó, aripiprazol không có khả năng gây ra các tương tác thuốc xảy ra nhờ các enzym này.

Khi aripiprazol được dùng đồng thời với valproat, lithi hoặc lamotrigin, không có thay đổi có ý nghĩa lâm sàng về nồng độ valproat, lithi hoặc lamotrigin.

#### *Hội chứng serotonin*

Các trường hợp của hội chứng serotonin đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng aripiprazol, và các dấu hiệu và triệu chứng có thể có của tình trạng này có thể xuất hiện, đặc biệt trong trường hợp sử dụng đồng thời với các sản phẩm thuốc serotonergic khác, chẳng hạn như SSRI / SNRI hoặc với các sản phẩm thuốc đã biết là làm tăng nồng độ aripiprazol.

#### **Tương kỵ của thuốc**

Không áp dụng.

## **11. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC**

Các phản ứng có hại (ADR) thường gặp nhất được báo cáo trong các thử nghiệm có đối chứng giả dược là chứng đứng ngồi không yên và buồn nôn, xảy ra ở hơn 3% bệnh nhân được điều trị bằng aripiprazol đường uống.

Bảng tóm tắt các phản ứng có hại được phân nhóm theo tần suất: rất thường gặp ( $ADR \geq 1/10$ ), thường gặp ( $1/100 \leq ADR < 1/10$ ), ít gặp ( $1/1000 \leq ADR < 1/100$ ), hiếm gặp ( $1/10000 \leq ADR < 1/1000$ ), rất hiếm gặp ( $ADR < 1/10000$ ) và không rõ tần suất (không thể ước tính từ số liệu sẵn có).

	Thường gặp	Ít gặp	Không rõ tần suất
<b>Rối loạn máu và hệ bạch huyết</b>			Giảm bạch cầu Giảm bạch cầu trung tính Giảm tiểu cầu
<b>Rối loạn hệ miễn dịch</b>			Phản ứng dị ứng (ví dụ phản ứng phản vệ, phù mạch như sưng lưỡi, phù lưỡi, phù mắt, ngứa hoặc nổi mề đay)
<b>Rối loạn nội tiết</b>		Tăng prolactin máu	Hôn mê do đái tháo đường Đái tháo đường nhiễm toan ceton
<b>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng</b>	Đái tháo đường	Tăng đường huyết	Hạ natri máu Chán ăn Giảm cân Tăng cân
<b>Rối loạn tâm thần</b>	Mất ngủ Lo lắng Bồn chồn	Trầm cảm Ham muốn tính dục cao độ	Tự sát, ý nghĩ tự sát, nỗ lực tự sát Cờ bạc do bệnh lý Rối loạn kiểm soát xung động Ăn uống vô độ Nghiện mua sắm Hung hăng Kích động Căng thẳng
<b>Rối loạn hệ thần kinh</b>	Đứng ngồi không yên Rối loạn ngoại tháp Run Đau đầu An thần Buồn ngủ Chóng mặt	Rối loạn vận động muộn Loạn trương lực cơ	Hội chứng ác tính an thần kinh (NMS) Động kinh lớn Hội chứng serotonin Rối loạn ngôn ngữ
<b>Rối loạn mắt</b>	Mờ mắt	Chứng song thị	
<b>Rối loạn tim</b>		Nhịp tim nhanh	Đột tử không rõ nguyên nhân Xoắn đỉnh Kéo dài khoảng QT Loạn nhịp thất Tim ngừng đập Nhịp tim chậm
<b>Rối loạn mạch máu</b>		Hạ huyết áp tư thế đứng	Huyết khối tĩnh mạch (bao gồm

			thuyên tắc phổi và huyết khối tĩnh mạch sâu) Tăng huyết áp Ngất
<b>Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất</b>		Nác	Viêm phổi do hít phải Co thắt thanh quản Co thắt hầu họng
<b>Rối loạn tiêu hóa</b>	Táo bón Khó tiêu Buồn nôn Tăng tiết nước bọt Nôn		Viêm tụy Khó nuốt Tiêu chảy Khó chịu ở bụng Khó chịu ở dạ dày
<b>Rối loạn gan-mật</b>			Suy gan Viêm gan Vàng da Tăng Alanin Aminotransferase (ALT) Tăng Aspartat Aminotransferase (AST) Tăng Gamma Glutamyl Transferase (GGT) Tăng phosphatase kiềm
<b>Rối loạn da và mô dưới da</b>			Phát ban Phản ứng nhạy cảm ánh sáng Rụng tóc Tăng tiết mồ hôi
<b>Rối loạn cơ xương và mô liên kết</b>			Tiêu cơ vân Đau cơ Cứng cơ
<b>Rối loạn thận và tiết niệu</b>			Tiểu không tự chủ Bí tiểu
<b>Mang thai và sinh nở</b>			Triệu chứng ngưng thuốc ở trẻ sơ sinh
<b>Rối loạn vú và hệ sinh sản</b>			Cương cứng dương vật
<b>Rối loạn chung</b>	Suy nhược		Rối loạn điều hòa thân nhiệt (ví dụ: hạ thân nhiệt, tăng thân nhiệt)

2018

			Tức ngực Phù ngoại biên
<b>Xét nghiệm</b>			Tăng đường huyết Tăng glycosylated hemoglobin (HbA1c) Biến động glucose huyết Tăng creatin phosphokinase

**Các triệu chứng ngoại tháp (EPS)**

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

**Các giai đoạn hưng cảm trong Rối loạn lưỡng cực loại I:** trong một thử nghiệm có kiểm soát dài 12 tuần, tỷ lệ mắc 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 dài 12 tuần khác, tỷ lệ mắc EPS là 26,6% đối với bệnh nhân được điều trị bằng aripiprazol và 17,6% đối với những người được điều trị bằng lithi. Trong giai đoạn duy trì dài hạn 26 tuần của thử nghiệm đối chứng giả dược, tỷ lệ mắc 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 dược.

**Chứng đứng ngồi không yên**

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

**Loạn trương lực cơ**

Các triệu chứng của loạn trương lực cơ, co 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 loạn trương lực cơ bao gồm: co thắt các cơ cổ, đôi khi tiến triển thành thắt 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 có khả năng trầm trọng hơn ở các liều cao hơn của sản phẩm thuốc chống loạn thần thế hệ đầu tiên. Nguy cơ loạn trương lực cơ cấp tính tăng được thấy ở nam giới và nhóm người bệnh trẻ tuổi hơn.

**Prolactin**

Trong các thử nghiệm lâm sàng cho các chỉ định được phê duyệt và sau lưu hành thuốc, cả tăng và giảm prolactin huyết thanh được quan sát thấy với aripiprazol.

### **Thông số xét nghiệm**

So sánh giữa aripiprazol và giả dược trong số bệnh nhân có những thay đổi đáng kể về mặt lâm sàng về các thông số lipid và xét nghiệm định kỳ cho thấy không có sự khác biệt đáng kể về mặt y tế. Tăng CPK (Creatin phosphokinase), thường thoáng qua và không có triệu chứng, được quan sát thấy ở 3,5% bệnh nhân điều trị bằng aripiprazol so với 2,0% bệnh nhân dùng giả dược.

### **Trẻ em**

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

Trong một thử nghiệm lâm sàng ngắn hạn có kiểm soát giả dược gồm 302 thanh thiếu niên (13-17 tuổi) mắc tâm thần phân liệt, tần suất và loại phản ứng có hại xảy ra tương tự như ở người lớn, ngoại trừ các phản ứng sau được báo cáo là xuất hiện thường xuyên hơn ở thanh thiếu niên so với người lớn dùng aripiprazol (và thường xuyên hơn giả dược):

Buồn ngủ/ an thần và rối loạn ngoại tháp đã được báo cáo là rất thường gặp, và khô miệng, tăng sự thèm ăn và hạ huyết áp thể đứng được báo cáo là thường gặp. Hồ sơ an toàn trong một thử nghiệm nhãn mờ trong 26 tuần cho kết quả tương tự như trong thử nghiệm ngắn hạn có đối chứng giả dược.

Hồ sơ an toàn của một thử nghiệm mù đôi có đối chứng giả dược dài hạn cũng cho kết quả tương tự, ngoại trừ các phản ứng sau là thường gặp hơn so với các bệnh nhi dùng giả dược: giảm cân, tăng insulin máu, loạn nhịp và giảm bạch cầu đã được báo cáo thường gặp.

Trong số thanh thiếu niên (13-17 tuổi) mắc tâm thần phân liệt có tiếp xúc thuốc lên tới 2 năm, tỷ lệ gặp phải prolactin huyết thanh thấp ở nữ (<3 ng/ml) và nam (<2 ng/ml) tương ứng là 29,5% và 48,3%. Ở thanh thiếu niên (13-17 tuổi) mắc tâm thần phân liệt có tiếp xúc với 5-30 mg aripiprazol lên tới 72 tháng, tỷ lệ xảy ra prolactin huyết thanh thấp ở nữ (<3 ng/ml) và nam (<2 ng/ml) tương ứng là 25,6% và 45%.

Trong hai thử nghiệm dài hạn với thanh thiếu niên (13-17 tuổi) mắc tâm thần phân liệt và bệnh nhân lưỡng cực được điều trị bằng aripiprazol, tỷ lệ prolactin huyết thanh thấp ở nữ (<3 ng/ml) và nam (<2 ng/ml) tương ứng là 37,0% và 59,4 %.

#### **Giai đoạn hưng cảm trong rối loạn lưỡng cực loại I ở thanh thiếu niên từ 13 tuổi trở lên**

Tần số và loại phản ứng có hại ở thanh thiếu niên rối loạn lưỡng cực loại I tương tự như ở người lớn ngoại trừ các phản ứng sau: rất thường gặp: buồn ngủ (23,0%), rối loạn ngoại tháp (18,4%), chứng đứng ngồi không yên (16,0%), và suy nhược (11,8%); và thường gặp: đau bụng trên, tăng nhịp tim, tăng cân, tăng sự thèm ăn, co giật cơ và rối loạn vận động.

Các phản ứng có hại sau đây có thể phụ thuộc liều dùng: rối loạn ngoại tháp (với tần suất lần lượt là liều 10 mg: 9,1%, liều 30 mg: 28,8%, giả dược: 1,7%); và chứng đứng ngồi không yên (tỷ lệ mắc tương ứng là liều 10 mg: 12,1%, 30 mg: 20,3%, giả dược: 1,7%).

Những thay đổi trung bình về cân nặng ở thanh thiếu niên rối loạn lưỡng cực loại I ở tuần 12 và 30 dùng aripiprazol tương ứng là 2,4 kg và 5,8 kg, và giảm được lần lượt là 0,2 kg và 2,3 kg.

Tình trạng buồn ngủ và suy nhược thường gặp hơn ở bệnh nhân trẻ em mắc rối loạn lưỡng cực so với tâm thần phân liệt.

Ở các bệnh nhi lưỡng cực (10-17 tuổi) phơi nhiễm lên tới 30 tuần, tỷ lệ xảy ra prolactin huyết thanh thấp ở nữ (<3 ng/ml) và nam (<2 ng/ml) lần lượt là 28,0% và 53,3%.

#### ***Cờ bạc do bệnh lý và/hoặc rối loạn kiểm soát xung động***

Ham mê cờ bạc, tình dục, mua sắm và ăn uống do bệnh lý có thể xảy ra ở những bệnh nhân được điều trị bằng aripiprazol.

## **12. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ**

### **Quá liều**

Trong các thử nghiệm lâm sàng và kinh nghiệm sau lưu hành thuốc, quá liều cấp tính aripiprazol đơn độc do vô tình hoặc cố ý đã được xác định ở bệnh nhân người lớn với liều ước tính được báo cáo lên đến 1260 mg mà không có tử vong. Các dấu hiệu và triệu chứng quan trọng về mặt y tế đã quan sát được bao gồm ngủ lịm, tăng huyết áp, buồn ngủ, nhịp tim nhanh, buồn nôn, nôn và tiêu chảy. Ngoài ra, đã ghi nhận các báo cáo về quá liều aripiprazol đơn độc do vô ý (lên đến 195 mg) ở trẻ em mà không có tử vong. Các dấu hiệu và triệu chứng nghiêm trọng về mặt y tế được báo cáo bao gồm buồn ngủ, mất ý thức thoáng qua và các triệu chứng ngoại tháp.

### **Cách xử trí khi dùng thuốc quá liều**

Xử trí quá liều nên tập trung vào điều trị hỗ trợ, duy trì đường hô hấp, cung cấp đủ oxy và thông khí đầy đủ, và quản lý triệu chứng. Nên xem xét khả năng quá liều do nhiều thuốc. Nên theo dõi tim mạch ngay lập tức và cần phải theo dõi điện tâm đồ liên tục để phát hiện rối loạn nhịp tim có thể xảy ra. Sau khi nghi ngờ hoặc đã xác định quá liều aripiprazol, nên tiếp tục giám sát và theo dõi y tế chặt chẽ cho đến khi bệnh nhân hồi phục.

Than hoạt tính (50 g) dùng một giờ sau khi dùng aripiprazol giúp giảm  $C_{max}$  và AUC của aripiprazol tương ứng khoảng 40% và 51%, điều này cho thấy than hoạt có thể có hiệu quả trong điều trị quá liều.

Mặc dù không có thông tin về tác dụng của thẩm tách máu trong điều trị quá liều aripiprazol, thẩm tách máu có thể không hữu ích trong điều trị quá liều vì aripiprazol liên kết chặt chẽ với protein huyết tương.

## **13. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC**

**Nhóm dược lý:** Thuốc chống loạn thần

**Mã ATC:** N05AX12

**Cơ chế tác dụng**

Hiệu quả của aripiprazol trong điều trị tâm thần phân liệt và rối loạn lưỡng cực loại I cho là thông qua sự kết hợp của chủ vận một phần tại dopamin D2 và thụ thể serotonin 5-HT1A và đối kháng thụ thể serotonin 5-HT2A.

Aripiprazol thể hiện tính chất đối kháng trong các mô hình tăng hoạt tính dopaminergic ở động vật và tính chất chủ vận trong các mô hình giảm hoạt tính dopaminergic ở động vật. Aripiprazol thể hiện có ái lực cao trên *in vitro* đối với thụ thể dopamin D2 và D3, serotonin 5-HT1A và 5-HT2A và ái lực vừa phải đối với các thụ thể dopamin D4, serotonin 5-HT2C và 5-HT7, alpha-1 adrenergic và histamin H1. Aripiprazol cũng có ái lực vừa phải đối với vị trí tái hấp thu serotonin và không có ái lực đáng kể đối với các thụ thể muscarinic. Tương tác với các thụ thể khác phân nhóm dopamin và serotonin có thể giải thích một số tác dụng lâm sàng khác của aripiprazol.

Liều aripiprazol từ 0,5 đến 30 mg dùng một lần mỗi ngày cho các đối tượng khỏe mạnh trong 2 tuần dẫn đến giảm sự gắn kết phụ thuộc liều dùng của 11 C-racloprid, một phối tử D2/D3, với caudate và putamen được phát hiện bằng chụp xạ hình cắt lớp Positron (PET).

#### **14. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC**

##### **Hấp thu**

Aripiprazol được hấp thu tốt, đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương trong vòng 3-5 giờ sau khi dùng thuốc. Aripiprazol trải qua quá trình chuyển hóa tiền hệ thống tối thiểu. Sinh khả dụng tuyệt đối đường uống của viên nén aripiprazol là 87%. Bữa ăn với hàm lượng chất béo cao không ảnh hưởng đến dược động học của aripiprazol.

##### **Phân bố**

Aripiprazol phân bố rộng khắp cơ thể với thể tích phân bố khả kiến là 4,9 l/kg, cho thấy phân bố ngoài mạch máu rộng rãi. Ở nồng độ trị liệu, aripiprazol và dehydro-aripiprazol liên kết hơn 99% với protein huyết thanh, chủ yếu với albumin.

##### **Chuyển hoá**

Aripiprazol được chuyển hóa rộng rãi bởi gan chủ yếu bằng ba con đường chuyển dạng 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 về quá trình khử hydro và hydroxyl hóa aripiprazol, và quá trình khử N-alkyl hóa được xúc tác bởi CYP3A4. Aripiprazol là phần thuốc chiếm ưu thế trong tuần hoàn chung. Ở trạng thái ổn định, dehydro-aripiprazol, chất chuyển hóa có hoạt tính, đại diện cho khoảng 40% aripiprazol AUC trong huyết tương.

##### **Thải trừ**

Thời gian bán thải trung bình của aripiprazol là khoảng 75 giờ ở những đối tượng chuyển hóa rộng rãi CYP2D6 và khoảng 146 giờ ở người chuyển hóa kém CYP2D6.

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

Sau một liều uống duy nhất aripiprazol có đánh dấu  $^{14}C$ , khoảng 27% và 60% liều có đánh dấu phóng xạ đã được tìm thấy trong nước tiểu và trong phân. Dưới 1% aripiprazol bài tiết trong nước tiểu và khoảng 18% liều được tìm thấy trong phân ở dạng không đổi.

**Dân số nhi**

Dược động học của aripiprazol và dehydro-aripiprazol ở bệnh nhi từ 10 đến 17 tuổi tương tự như ở người lớn sau khi điều chỉnh theo cân nặng cơ thể.

**Dược động học ở nhóm bệnh nhân đặc biệt**

**Tuổi tác**

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

**Giới tính**

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

**Hút thuốc**

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

**Chủng tộc**

Đánh giá dược động học dân số chung cho thấy không có bằng chứng của sự khác biệt về dược động học của aripiprazol do chủng tộc.

**Suy thận**

Các đặc tính dược động học của aripiprazol và dehydro-aripiprazol ở những bệnh nhân mắc bệnh thận nặng tương tự như ở những bệnh nhân trẻ khỏe mạnh.

**Suy gan**

Một nghiên cứu đơn liều ở những người có mức độ xơ gan khác nhau (Child-Pugh loại A, B, và C) không cho thấy ảnh hưởng đáng kể của suy gan đến dược động học của aripiprazol và dehydro-aripiprazol, nhưng nghiên cứu chỉ tiến hành trên 3 bệnh nhân xơ gan loại C nên không đủ cơ sở để đưa ra kết luận về khả năng chuyển hóa của họ.

## 15. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 2 vỉ x 14 viên nén.

## 16. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản dưới 30°C, trong bao bì gốc của thuốc.

**17. HẠN DÙNG CỦA THUỐC**

24 tháng kể từ ngày sản xuất. Không dùng thuốc quá hạn sử dụng.

**18. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC**

TCCS.

**19. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC**

Cơ sở sản xuất: **NOBEL ILAC SANAYII VE TICARET A.S.**

Địa chỉ: Sancaklar Mah. Eski Akcakoca Cad. No: 299 81100 Duzce / Turkey (Thổ Nhĩ Kỳ).