

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

RX Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

NEWRIB 5/10/15

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

- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
- Để xa tầm tay trẻ em.

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Mỗi viên nén NEWRIB 5 chứa:

Thành phần hoạt chất: Aripiprazol 5 mg

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể 101, povidon K30, bột talc, natri starch glycolat, magnesi stearat, indigo carmin E132.

Mỗi viên nén NEWRIB 10 chứa:

Thành phần hoạt chất: Aripiprazol 10 mg

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể 101, povidon K30, bột talc, natri starch glycolat, magnesi stearat, oxyd sắt đỏ E172.

Mỗi viên nén NEWRIB 15 chứa:

Thành phần hoạt chất: Aripiprazol 15 mg

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể 102, povidon K30, bột talc, natri starch glycolat, magnesi stearat, oxyd sắt vàng E172.

2. DẠNG BẢO CHẾ:

Viên nén NEWRIB 5: Viên nén tròn màu xanh.

Viên nén NEWRIB 10: Viên nén dài màu hồng.

Viên nén NEWRIB 15: Viên nén tròn màu vàng.

3. CHỈ ĐỊNH:

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

Điều trị các cơn hưng cảm từ vừa đến nặng trong rối loạn lưỡng cực I và điều trị dự phòng cho giai đoạn hưng cảm mới ở người lớn đã trải qua nhiều cơn hưng cảm và những cơn hưng cảm này đáp ứng với điều trị bằng aripiprazol.

Điều trị các cơn hưng cảm từ vừa đến nặng trong rối loạn lưỡng cực I ở thanh thiếu niên ≥ 13 tuổi, tối đa 12 tuần.

4. LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG:

Liều dùng:

Người lớn

Tâm thần phân liệt:

Liều khởi đầu: 10 hoặc 15 mg x 1 lần/ ngày, liều duy trì 15 mg x 1 lần/ ngày và thời điểm dùng thuốc không liên quan đến bữa ăn. Aripiprazol có hiệu quả trong phạm vi liều từ 10 đến 30 mg/ ngày. Việc tăng hiệu quả của thuốc ở liều cao hơn liều 15 mg/ ngày chưa được chứng minh mặc dù một số bệnh nhân có thể được hưởng lợi từ liều cao hơn. Liều tối đa hàng ngày không nên vượt quá 30 mg.

Các cơn hưng cảm trong rối loạn lưỡng cực I:

Liều khởi đầu: 15 mg x 1 lần/ ngày cùng hoặc không cùng bữa ăn, như liệu pháp điều trị đơn hoặc điều trị kết hợp. Một số bệnh nhân có thể được hưởng lợi từ liều cao hơn. Liều tối đa hàng ngày không nên vượt quá 30 mg.

Phòng ngừa tái phát các cơn hưng cảm trong rối loạn lưỡng cực I: để phòng ngừa tái phát các cơn hưng cảm ở bệnh nhân đã điều trị bằng aripiprazol dưới dạng đơn trị liệu hoặc phối

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

hợp, nên tiếp tục điều trị với cùng mức liều. Việc điều chỉnh liều dùng hàng ngày, bao gồm giảm liều cần được xem xét trên tình trạng lâm sàng của bệnh nhân.

Trẻ em

Tâm thần phân liệt ở thanh thiếu niên ≥ 15 tuổi:

Liều khuyến cáo: 10 mg x 1 lần/ ngày cùng hoặc không cùng bữa ăn. Điều trị nên được bắt đầu với liều 2 mg x 1 lần/ ngày (dùng dung dịch uống aripiprazol 1 mg/ ml) trong 2 ngày đầu, sau đó tăng lên 5 mg trong 2 ngày tiếp theo để đạt được liều khuyến cáo 10 mg x 1 lần/ ngày. Khi thích hợp, cần tăng liều tiếp theo thêm tăng 5 mg nhưng không vượt quá liều tối đa hàng ngày là 30 mg. Aripiprazol có hiệu quả trong khoảng liều từ 10 đến 30 mg/ ngày. Việc tăng hiệu quả 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.

Không khuyến cáo điều trị với aripiprazol ở bệnh nhân bị tâm thần phân liệt dưới 15 tuổi do không đủ dữ liệu về an toàn và hiệu quả của thuốc ở những bệnh nhân này.

Các cơn hưng cảm trong rối loạn lưỡng cực I ở thanh thiếu niên ≥ 13 tuổi:

Liều khuyến cáo: 10 mg x 1 lần/ ngày cùng hoặc không cùng với bữa ăn. Điều trị nên được bắt đầu với liều 2 mg x 1 lần/ ngày (dùng dung dịch uống aripiprazol 1 mg/ ml) trong 2 ngày đầu, sau đó tăng lên 5 mg trong 2 ngày tiếp theo để đạt được liều khuyến cáo 10 mg x 1 lần/ ngày. Thời gian điều trị nên ít nhất có thể để kiểm soát triệu chứng và không được vượt quá 12 tuần. Việc tăng hiệu quả ở liều cao hơn liều 10 mg/ ngày chưa được chứng minh và liều 30 mg/ ngày có liên quan đến các phản ứng bất lợi đáng kể bao gồm các biến cố liên quan đến hội chứng ngoại tháp, buồn ngủ, mệt mỏi và tăng cân. Do đó, liều cao hơn 10 mg/ ngày chỉ nên được sử dụng trong những trường hợp đặc biệt và theo dõi lâm sàng chặt chẽ. Những bệnh nhân trẻ tuổi có nguy cơ gặp phải các tác dụng không mong muốn liên quan đến aripiprazol. Do đó, aripiprazol không được khuyến cáo sử dụng cho bệnh nhân dưới 13 tuổi.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Suy gan

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ đến vừa. Chưa đủ dữ liệu để khuyến cáo dùng thuốc ở bệnh nhân suy gan nặng. Cần thận trọng khi tính toán liều lượng ở những bệnh nhân này. Tuy nhiên, nên thận trọng khi dùng liều tối đa 30 mg/ ngày ở bệnh nhân suy gan nặng.

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận.

Người cao tuổi

Sự an toàn và hiệu quả của aripiprazol trong điều trị tâm thần phân liệt hoặc các cơn hưng cảm trong rối loạn lưỡng cực I ở bệnh nhân ≥ 65 tuổi chưa được xác định. Do sự nhạy với thuốc của nhóm bệnh nhân này cao hơn, cần 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 lá

Dựa trên sự chuyển hóa của aripiprazol, không cần điều chỉnh liều ở người hút thuốc lá.

Điều chỉnh liều do tương tác thuốc

Cần giảm liều aripiprazol khi dùng đồng thời với các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 hoặc CYP2D6. Cần tăng liều aripiprazol khi ngưng điều trị kết hợp với các thuốc ức chế CYP3A4 hoặc CYP2D6.

Cần tăng liều aripiprazol khi dùng đồng thời các thuốc gây cảm ứng mạnh CYP3A4. Cần tăng liều aripiprazol xuống mức liều khuyến cáo khi ngưng điều trị kết hợp với thuốc cảm ứng CYP3A4.

Cách dùng:

Dùng đường uống.

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

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

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

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

Hành vi tự tử

Hành vi tự tử vốn dĩ rất phổ biến trong ở bệnh tâm thần và rối loạn tâm lý và một số trường hợp đã được báo cáo khi mới bắt đầu hoặc chuyển sang điều trị chống loạn thần, bao gồm cả điều trị với aripiprazol. Cần giám sát chặt chẽ những bệnh nhân có nguy cơ tự tử khi điều trị rối loạn tâm thần.

Rối loạn tim mạch

Cần thận trọng khi sử dụng aripiprazol ở những bệnh nhân có tiền sử mắc bệnh tim mạch (tiền sử nhồi máu cơ tim hoặc bệnh tim thiếu máu cục bộ, suy tim, hoặc bất thường dẫn truyền), bệnh mạch máu não, những bệnh nhân có tình trạng dễ dẫn tới hạ huyết áp (mất nước, giảm lưu lượng máu, bệnh nhân đang điều trị với thuốc chống tăng huyết áp) hoặc bệnh nhân tăng huyết áp, bao gồm cấp tính hoặc ác tính. Các trường hợp bệnh nhân mắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) đã được ghi nhận là có liên quan đến việc dùng thuốc chống loạn thần. Do bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống loạn thần thường có các yếu tố nguy cơ mắc phải VTE, cần lưu ý tất cả các yếu tố nguy cơ có thể xảy ra VTE trước và trong khi điều trị với aripiprazol, đồng thời thực hiện các biện pháp phòng ngừa.

Kéo dài khoảng QT

Aripiprazol nên được dùng thận trọng ở bệnh nhân có tiền sử gia đình kéo dài QT.

Rối loạn vận động muộn

Nếu các dấu hiệu và triệu chứng của rối loạn vận động muộn xuất hiện ở bệnh nhân dùng aripiprazol, nên giảm liều hoặc ngừng thuốc. Những triệu chứng này có thể xấu đi theo thời gian hoặc thậm chí có thể phát sinh sau khi ngừng điều trị.

Các triệu chứng ngoại tháp khác

Chứng ngồi không yên và hội chứng Parkinson đã được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng nhi khoa. Nếu các dấu hiệu và triệu chứng của hội chứng ngoại tháp (EPS) khác xuất hiện ở một bệnh nhân dùng aripiprazol, nên giảm liều và theo dõi lâm sàng chặt chẽ.

Hội chứng an thần kinh ác tính (NMS)F

NMS là một hội chứng phức tạp có khả năng gây tử vong liên quan đến thuốc chống loạn thần. Trong các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân điều trị với aripiprazol ghi nhận được rất ít các trường hợp mắc NMS. Biểu hiện lâm sàng của NMS là tăng trương lực cơ, cứng cơ, thay đổi trạng thái tâm thần và xuất hiện tình trạng bất ổn tự phát (mạch không đều hoặc huyết áp không ổn định, nhịp tim nhanh, toát mồ hôi và rối loạn nhịp tim). Các dấu hiệu khác bao gồm tăng creatin phosphokinase, tiêu cơ vân và suy thận cấp. Tuy nhiên, tăng creatin phosphokinase và tiêu cơ vân có thể không hoàn toàn liên quan đến NMS. Nếu bệnh nhân có các dấu hiệu và triệu chứng của NMS, hoặc sốt cao không rõ nguyên nhân nhưng kèm theo các biểu hiện lâm sàng của NMS thì cần ngưng điều trị với các thuốc chống loạn thần, kể cả aripiprazol.

Động kinh

Trong các thử nghiệm lâm sàng, đã ghi nhận một vài trường hợp động kinh không phổ biến trong quá trình điều trị với aripiprazol. Do đó, cần thận trọng khi sử dụng aripiprazol ở những bệnh nhân có tiền sử rối loạn co giật hoặc có các tình trạng liên quan đến động kinh.

Bệnh nhân cao tuổi mắc chứng mất trí do rối loạn tâm thần

Tỷ lệ tử vong tăng

Trong ba thử nghiệm đối chứng giả dược (n = 938; ở độ tuổi: 56-99 tuổi; tuổi trung bình: 82,4 tuổi) ở bệnh nhân cao tuổi mắc chứng rối loạn tâm thần liên quan đến bệnh Alzheimer,

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

nhóm bệnh nhân được điều trị bằng aripiprazol có nguy cơ tử vong cao hơn so với nhóm được điều trị bằng giả dược. Tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân được điều trị bằng aripiprazol là 3,5% so với nhóm dùng giả dược là 1,7%. Mặc dù nguyên nhân tử vong thường khác nhau nhưng hầu hết các trường hợp tử vong là do bệnh lý tim mạch (ví dụ: suy tim, đột tử) hoặc nhiễm trùng (ví dụ: viêm phổi).

Tai biến mạch máu não

Trong các thử nghiệm tương tự, những trường hợp tai biến mạch máu não (ví dụ: đột quy, cơn thiếu máu não thoáng qua), bao gồm cả trường hợp tử vong, đã được báo cáo ở bệnh nhân cao tuổi (ở độ tuổi: 78-88 tuổi; tuổi trung bình: 84 tuổi). Nhìn chung, 1,3% bệnh nhân được điều trị bằng aripiprazol có ghi nhận các trường hợp tai biến mạch máu não so với 0,6% bệnh nhân được điều trị bằng giả dược. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, ở một trong những thử nghiệm này, một thử nghiệm liều cố định đã ghi nhận mối quan hệ đáng kể giữa đáp ứng liều đối với 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 nhớ.

Tăng đường huyết và đái tháo đường

Tăng đường huyết, trong một số trường hợp diễn biến xấu và dẫn tới nhiễm ceton acid hoặc hôn mê hay tử vong đã được ghi nhận ở những bệnh nhân điều trị bằng thuốc chống loạn thần không điển hình, kể cả aripiprazol. Các yếu tố nguy cơ có thể khiến bệnh nhân bị biến chứng nặng hơn bao gồm béo phì và tiền sử gia đình mắc bệnh tiểu đường. Trong các thử nghiệm lâm sàng với aripiprazol, không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ gặp phải tác dụng không mong muốn liên quan đến tăng đường huyết (bao gồm cả bệnh đái tháo đường) hoặc kết quả xét nghiệm đường huyết bất thường so với giả dược. Kết quả ước tính nguy cơ chính xác cho các tác dụng không mong muốn liên quan đến tăng đường huyết ở bệnh nhân điều trị bằng aripiprazol và với các thuốc chống loạn thần không điển hình khác không có sẵn để so sánh trực tiếp. Bệnh nhân được điều trị bằng bất kỳ thuốc chống loạn thần nào, kể cả aripiprazol, cần được theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của tăng đường huyết (như cảm giác đói, thèm ăn, đi tiểu nhiều và cảm thấy mệt mỏi) và bệnh nhân bị đái tháo đường hoặc có nguy cơ mắc bệnh đái tháo đường nên được theo dõi thường xuyên để kiểm soát đường huyết.

Quá mẫn

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 bệnh nhân tâm thần phân liệt và lưỡng cực do khi mắc các bệnh này người sử dụng thuốc chống loạn thần sẽ có hiện tượng tăng cân, kém tinh táo và có thể dẫn đến các biến chứng nghiêm trọng. Tăng cân đã được ghi nhận ở những bệnh nhân được điều trị bằng aripiprazol sau khi thuốc lưu hành trên thị trường. Tăng cân thường xảy ra ở những người có các yếu tố nguy cơ như có tiền sử bệnh đái tháo đường, rối loạn tuyến giáp hoặc u tuyến yên. Trong các thử nghiệm lâm sàng ở người lớn, aripiprazol đã không được chứng minh là gây tăng cân. Trong các thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân vị thành niên mắc chứng rối loạn lưỡng cực, aripiprazol đã được chứng minh là gây tăng cân sau 4 tuần điều trị. Nên theo dõi việc tăng cân ở bệnh nhân vị thành niên bị hưng cảm lưỡng cực. Nếu tăng cân có ý nghĩa lâm sàng, nên giảm liều.

Chứng khó nuốt

Dùng thuốc chống loạn thần, kể cả aripiprazol có thể gây rối loạn vận động thực quản và sự nuốt vào. Cần sử dụng thận trọng aripiprazol ở những bệnh nhân có nguy cơ viêm phổi sặc.

Chứng nghiện cờ bạc bệnh lý và những rối loạn kiểm soát xung động khác

Bệnh nhân có thể gặp phải chứng nghiện cờ bạc bệnh lý và không có khả năng kiểm soát những thôi thúc này trong khi dùng aripiprazol. Những sự thôi thúc khác được ghi nhận bao gồm: gia tăng sự thôi thúc tình dục, mua sắm, ăn uống, và các hành vi bốc đồng và các thói

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

quen khác. Các bác sĩ kê đơn phải hỏi bệnh nhân hoặc người chăm sóc bệnh nhân cụ thể về sự xuất hiện chứng nghiện cờ bạc hoặc gia tăng sự thôi thúc tình dục, mua sắm, ăn uống, hoặc thôi thúc khác trong khi điều trị bằng aripiprazol. Lưu ý rằng các triệu chứng rối loạn kiểm soát xung động có thể liên quan đến rối loạn cơ bản; tuy nhiên, trong một số trường hợp, sự thôi thúc được ghi nhận đã dừng lại khi giảm liều hoặc ngừng thuốc. Rối loạn kiểm soát xung động có thể gây hại cho bệnh nhân và những người khác nếu không được xác định. Cần nhắc giảm liều hoặc ngừng thuốc nếu bệnh nhân bị thôi thúc như vậy trong khi dùng aripiprazol.

Liên quan tá dược lactose

Bệnh nhân mắc các rối loạn di truyền hiếm gặp về dung nạp galactose, chứng thiếu hụt lactase Lapp hay rối loạn hấp thu glucose - galactose không nên sử dụng thuốc này do thành phần thuốc có chứa lactose.

Những bệnh nhân rối loạn tăng động giảm chú ý (ADHD) đồng thời

Mặc dù tần số xuất hiện đồng thời rối loạn lưỡng cực I và ADHD cao nhưng dữ liệu an toàn có sẵn rất hạn chế khi sử dụng đồng thời aripiprazol và các thuốc kích thích dùng cho ADHD; do đó cần hết sức thận trọng khi được dùng chung các thuốc này.

Té ngã

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

7. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:

Chưa có thử nghiệm đầy đủ và có kiểm soát về aripiprazol ở phụ nữ mang thai. Bất thường bẩm sinh đã được ghi nhận; tuy nhiên, vẫn chưa kết luận chính thức có phải do aripiprazol gây ra hay không. Các nghiên cứu trên động vật không thể loại trừ hết khả năng gây độc tính của thuốc ở người. Người chăm sóc bệnh nhân hoặc bệnh nhân phải thông báo cho bác sĩ nếu bệnh nhân có thai hoặc có ý định mang thai trong khi điều trị bằng aripiprazol. Do không đủ thông tin an toàn ở người và những lo ngại từ các nghiên cứu sinh sản trên động vật, không nên sử dụng thuốc này trong thai kỳ trừ khi lợi ích dự kiến được chứng minh rõ ràng hơn nguy cơ tiềm ẩn cho thai nhi.

Trẻ sơ sinh phơi nhiễm với thuốc chống loạn thần (bao gồm aripiprazol) trong ba tháng cuối của thai kỳ có nguy cơ xuất hiện các tác dụng không mong muốn bao gồm các triệu chứng ngoại tháp và/hoặc triệu chứng cai thuốc có thể khác nhau về mức độ nghiêm trọng và kéo dài sau khi sinh. Đã có ghi nhận về kích động, tăng trương lực, hạ huyết áp, run rẩy, buồn ngủ, suy hô hấp hoặc rối loạn ăn uống. Do đó, trẻ sơ sinh nên được theo dõi cẩn thận.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:

Aripiprazol được bài tiết qua sữa mẹ. Quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng điều trị với aripiprazol nên cân nhắc giữa nguy cơ đối với trẻ và lợi ích của việc điều trị cho người mẹ.

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

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

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC:

Do có tính chất đối kháng thụ thể α_1 -adrenergic, aripiprazol có khả năng tăng cường tác dụng của một số thuốc hạ huyết áp.

Do các tác dụng chính của aripiprazol tác dụng lên hệ thần kinh trung ương, nên thận trọng khi dùng aripiprazol kết hợp thức uống có cồn hoặc các thuốc tác động lên thần kinh trung ương khác như thuốc an thần để tránh các tác dụng không mong muốn chồng chéo.

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Nên thận trọng khi sử dụng aripiprazol đồng thời với các thuốc được biết là gây kéo dài QT hoặc mất cân bằng điện giải.

Tương tác các thuốc khác đến aripiprazol

Thuốc kháng tiết acid dạ dày, đối kháng H_2 như famotidin sẽ làm giảm tốc độ hấp thu aripiprazol nhưng tác dụng này được coi là không liên quan về mặt lâm sàng. Aripiprazol được chuyển hóa qua enzyme CYP2D6 và CYP3A4 nhưng không qua enzyme CYP1A. Vì vậy, không cần điều chỉnh liều cho người có thói quen hút thuốc lá.

Quinidin và các chất ức chế CYP2D6 khác

Trong một thử nghiệm lâm sàng ở những người khỏe mạnh, chất ức chế mạnh CYP2D6 (quinidin) đã làm tăng AUC của aripiprazol lên 107%, trong khi C_{max} không thay đổi. AUC và C_{max} của dehydro-aripiprazol (chất chuyển hóa có hoạt tính của aripiprazol) giảm tương ứng 32% và 47%. Nên giảm liều aripiprazol xuống khoảng một nửa liều quy định khi sử dụng đồng thời aripiprazol với quinidin. Các chất ức chế mạnh CYP2D6 khác như fluoxetin và paroxetin, dự kiến sẽ có tác dụng tương tự và do đó nên áp dụng giảm liều tương tự.

Ketoconazol và các chất ức chế CYP3A4 khác

Trong một thử nghiệm lâm sàng ở những người khỏe mạnh, chất ức chế mạnh CYP3A4 (ketoconazol) đã làm tăng AUC và C_{max} của aripiprazol lần lượt là 63% và 37%. AUC và C_{max} của dehydro-aripiprazol (chất chuyển hóa có hoạt tính của aripiprazol) tăng lần lượt 77% và 43%. Ở những người có kiểu gen chuyển hóa chậm qua CYP2D6, dùng đồng thời các chất ức chế mạnh CYP3A4 có thể dẫn đến nồng độ aripiprazol trong huyết tương cao hơn. Khi dùng đồng thời ketoconazol hoặc các chất ức chế CYP3A4 mạnh khác với aripiprazol, nên cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ tiềm ẩn cho bệnh nhân. Khi dùng đồng thời ketoconazol với aripiprazol, nên giảm liều aripiprazol xuống khoảng một nửa liều quy định. Các chất ức chế mạnh CYP3A4 khác như itraconazol và thuốc ức chế HIV protease dự kiến sẽ có tác dụng tương tự và do đó nên áp dụng giảm liều tương tự. Sau khi ngừng thuốc ức chế CYP2D6 hoặc CYP3A4, nên tăng liều aripiprazol đến mức trước khi bắt đầu điều trị đồng thời. Khi các chất ức chế yếu CYP3A4 (ví dụ diltiazem) hoặc CYP2D6 (ví dụ escitalopram) được dùng đồng thời với aripiprazol có thể làm tăng nồng độ aripiprazol trong huyết tương.

Carbamazepin và các chất gây cảm ứng CYP3A4 khác

Sau khi dùng đồng thời carbamazepin (một chất cảm ứng mạnh CYP3A4) và aripiprazol chỉ số trung bình nhân của C_{max} và AUC của aripiprazol tương ứng là 68% và 73% thấp hơn so với khi aripiprazol (30 mg) được dùng một mình. Tương tự, C_{max} và AUC của dehydro-aripiprazol sau khi điều trị bằng carbamazepin lần lượt là 69% và 71% thấp hơn so với điều trị bằng aripiprazol đơn thuần. Nên tăng gấp đôi liều aripiprazol khi dùng đồng thời aripiprazol với carbamazepin. Sử dụng đồng thời aripiprazol và các thuốc gây cảm ứng CYP3A4 khác (như rifampicin, rifabutin, phenytoin, phenobarbital, primidon, efavirenz, nevirapin và *St. John's Wort*) có thể được sử dụng tương tự. Sau khi ngừng thuốc gây cảm ứng mạnh CYP3A4, nên giảm liều aripiprazol xuống liều khuyến cáo.

Valproat và lithium

Khi dùng valproat hoặc lithium đồng thời với aripiprazol, không có thay đổi đáng kể về mặt lâm sàng về nồng độ aripiprazol và do đó không cần điều chỉnh liều khi sử dụng valproat hoặc lithium với aripiprazol.

Tương tác aripiprazol đến các thuốc khác

Trong các nghiên cứu lâm sàng, liều aripiprazol từ 10 đến 30 mg/ ngày không có tác dụng đáng kể đối với quá trình chuyển hóa cơ chất của CYP2D6 (tỷ lệ dextromethorphan/ 3-methoxymorphinan), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (omeprazol), CYP2C19 (omeprazol). Ngoài ra, aripiprazol và dehydro-aripiprazol không cho thấy khả năng thay đổi chuyển hóa qua trung gian CYP1A2 *in vitro*. Do đó, aripiprazol không có khả năng gây ra các tương tác thuốc quan trọng trên lâm sàng qua trung gian các enzyme này.

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Khi aripiprazol được dùng đồng thời với valproat, lithium hoặc lamotrigin, không có thay đổi đáng kể về mặt lâm sàng.

Hội chứng serotonin

Các trường hợp mắc hội chứng serotonin đã được ghi nhận ở những bệnh nhân dùng aripiprazol, và các dấu hiệu và triệu chứng của hội chứng serotonin có thể xảy ra đặc biệt trong khi dùng đồng thời với các thuốc serotonergic khác như SSRI/ SNRI, hoặc với các thuốc làm tăng nồng độ aripiprazol.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất được ghi nhận trong các thử nghiệm đối chứng giả dược là chứng ngồi không yên và buồn nôn xảy ra ở hơn 3% bệnh nhân được điều trị với aripiprazol đường uống.

Thường gặp, ADR > 1/100

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Đái tháo đường.

Rối loạn tâm thần: Mất ngủ, lo âu, bồn chồn.

Hệ thần kinh: chứng ngồi không yên, rối loạn ngoại tháp, run rẩy, đau đầu, an thần, chóng mặt, buồn ngủ.

Rối loạn trên mắt: nhìn mờ.

Hệ tiêu hóa: táo bón, khó tiêu, buồn nôn, tăng tiết nước bọt, nôn.

Rối loạn toàn thân và tại chỗ: mệt mỏi.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Nội tiết: tăng prolactin máu.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: tăng đường huyết.

Tâm thần: trầm cảm, chứng cuồng dâm.

Hệ thần kinh: rối loạn vận động muộn, rối loạn trương lực cơ.

Mắt: nhìn đôi.

Rối loạn trên tim: nhịp tim nhanh.

Rối loạn trên mạch máu: hạ huyết áp thể đứng.

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất: tắc cụt.

Không biết tần số

Máu và hệ bạch huyết: giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu.

Hệ miễn dịch: phản ứng dị ứng (ví dụ phản ứng phản vệ, phù mạch bao gồm sưng lưỡi, phù lưỡi, phù mắt, ngứa hoặc nổi mề đay).

Nội tiết: hôn mê do đái tháo đường, ceton acid do đái tháo đường.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: hạ natri máu, chán ăn, sút cân, tăng cân.

Rối loạn tâm thần: có ý định tự sát và tự sát, chứng cờ bạc bệnh lý, rối loạn kiểm soát xung động, nghiện ăn uống, mua sắm, hiếu chiến, kích động, nóng nảy cục cằn.

Hệ thần kinh: hội chứng an thần kinh ác tính (NMS), động kinh co giật, hội chứng serotonin, rối loạn ngôn ngữ.

Mắt: cơn vận nhãn.

Rối loạn trên tim: đột tử, xoắn đỉnh, kéo dài khoảng QT, loạn nhịp thất, loạn nhịp tim, ngừng tim.

Rối loạn trên mạch máu: huyết khối tĩnh mạch (bao gồm tắc mạch phổi và huyết khối tĩnh mạch sâu), tăng huyết áp, ngất.

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất: viêm phổi sắc, co thắt thanh quản, co thắt tử cung.

Tiêu hóa: viêm tụy, chứng khó nuốt, tiêu chảy, khó chịu ở bụng, khó chịu ở dạ dày.

Gan mật: suy gan, viêm gan, vàng da, tăng alanin aminotransferase (ALT), tăng aspartat aminotransferase (AST), tăng gamma glutaryl transferase (GGT), tăng phosphatase kiềm.

Da và mô dưới da: phát ban, nhạy cảm ánh sáng, rụng tóc, tăng huyết áp.

Cơ xương và mô liên kết: tiêu cơ vân, đau cơ, cứng cơ.

Thận và nội tiết: tiểu không tự chủ, bí tiểu.

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Hệ sinh sản và tuyến vú: hội chứng Priapism.

Tình trạng khi mang thai, lúc sinh đẻ và sau sinh: hội chứng cai thuốc ở trẻ sơ sinh.

Rối loạn toàn thân và tại chỗ: rối loạn điều hòa nhiệt độ (ví dụ: hạ thân nhiệt, sốt), đau ngực, phù ngoại biên.

Các kết quả xét nghiệm: tăng đường huyết, biến động đường huyết, tăng creatin phosphokinase.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Dấu hiệu và triệu chứng

Trong các thử nghiệm lâm sàng và kinh nghiệm sau khi lưu hành, dùng aripiprazol quá liều cấp tính do vô tình hoặc cố ý ở người trưởng thành lên tới 1260 mg không gây tử vong. Các dấu hiệu và triệu chứng lơ đãng, tăng huyết áp, buồn ngủ, nhịp tim nhanh, buồn nôn, nôn và tiêu chảy. Ngoài ra, các báo cáo về quá liều tình cờ aripiprazol (lên đến 195 mg) ở trẻ em đã được ghi nhận mà không có trường hợp tử vong. Các dấu hiệu và triệu chứng ghi nhận được bao gồm buồn ngủ, mất ý thức thoáng qua và các triệu chứng ngoại tháp.

Cách xử trí

Xử trí quá liều chủ yếu dùng các biện pháp hỗ trợ, hỗ trợ hô hấp, cấp oxy và thông khí đầy đủ, đồng thời xử lý các triệu chứng xảy ra. Cần xem xét khả năng gây độc tính khi dùng cùng lúc nhiều loại thuốc đồng thời với aripiprazol. Bắt đầu theo dõi tình trạng tim mạch của bệnh nhân ngay lập tức, bao gồm theo dõi điện tâm đồ liên tục để phát hiện rối loạn nhịp tim nếu có. Sau khi đã xác định hoặc nghi ngờ dùng quá liều aripiprazol, nên tiếp tục theo dõi chặt chẽ cho đến khi bệnh nhân hồi phục.

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

Chạy thận nhân tạo: mặc dù chưa có ghi nhận về tác dụng của chạy thận nhân tạo trong điều trị quá liều aripiprazol, nhưng chạy thận nhân tạo dường như không hữu ích trong việc dùng quá liều vì aripiprazol gắn kết mạnh với protein huyết tương.

12. THÔNG TIN VỀ DƯỢC LÝ, LÂM SÀNG:

Dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc tâm thần, thuốc chống loạn thần khác.

Mã ATC: N05AX12

Cơ chế tác động

Aripiprazol được cho là có hiệu quả trong điều trị tâm thần phân liệt và rối loạn lưỡng cực I được điều hòa thông qua sự kết hợp giữa hoạt tính chủ vận từng phần trên các thụ thể dopamin D2 và thụ thể serotonin 5-HT 1A và đối kháng với các thụ thể serotonin 5-HT 2A. Aripiprazol thể hiện tính đối kháng trong các mô hình động vật bằng cách làm tăng nồng độ dopamin và thể hiện tính chủ vận trong các mô hình động vật bằng cách làm giảm nồng độ dopamin. Aripiprazol có ái lực gắn kết cao *in vitro* vào các thụ thể dopamin D2 và D3, serotonin 5-HT 1A và 5-HT 2A và ái lực trung bình đối với thụ thể dopamin D4, serotonin 5-HT 2C và 5-HT7, alpha-1 adrenergic và thụ thể histamin H1. Aripiprazol cũng có ái lực gắn kết trung bình với vị trí tái hấp thu serotonin và không có ái lực đáng kể đối với các thụ thể muscarinic. Sự tương tác với các thụ thể khác ngoài các phân nhóm dopamin và serotonin có thể giải thích một số tác dụng lâm sàng khác của aripiprazol.

Dược động học

Hấp thu

Aripiprazol được hấp thu tốt, với nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng 3-5 giờ sau khi dùng thuốc. Aripiprazol trải qua quá trình chuyển hóa trước tuần hoàn ở mức tối thiểu. Sinh khả dụng tuyệt đối đường uống ở dạng viên nén là 87%. Không thấy có sự tác động từ một bữa ăn nhiều chất béo lên dược động học của aripiprazol.

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Phân bố

Aripiprazol được phân phối rộng khắp cơ thể với thể tích phân bố biểu kiến là 4,9 lít/ kg, cho thấy sự phân bố ngoại mạch rộng rãi. Ở nồng độ trị liệu, aripiprazol và dehydro-aripiprazol liên kết lớn hơn 99% với protein huyết thanh, liên kết chủ yếu với albumin.

Chuyển hóa

Aripiprazol được chuyển hóa chủ yếu ở gan bằng ba con đường biến đổi sinh học: khử nước, hydroxyl hóa và N-dealkylation. Dựa trên các nghiên cứu *in vitro*, enzym CYP3A4 và CYP2D6 chịu trách nhiệm khử hydro và hydroxyl hóa aripiprazol, và N-dealkylation được xúc tác bởi CYP3A4. Aripiprazol là thuốc chiếm ưu thế một nửa trong hệ tuần hoàn. Ở trạng thái ổn định, dehydro-aripiprazol (chất chuyển hóa có hoạt tính) chiếm khoảng 40% AUC của aripiprazol trong huyết tương.

Thải trừ

Thời gian bán thải trung bình của aripiprazol là khoảng 75 giờ ở những người có kiểu gen chuyển hóa mạnh qua CYP2D6 và khoảng 146 giờ ở những người có kiểu gen chuyển hóa kém qua CYP2D6.

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

Sau khi uống một liều uống duy nhất aripiprazol được đánh dấu [^{14}C], khoảng 27% hoạt chất phóng xạ của liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu và khoảng 60% trong phân. Aripiprazol dạng không đổi được tìm thấy ít hơn 1% trong nước tiểu và khoảng 18% trong phân.

Dược động học trong các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Trẻ em

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

Người cao tuổi

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

Hút thuốc lá

Đánh giá dược động học cho thấy không có bằng chứng về tác dụng đáng kể về mặt lâm sàng từ việc hút thuốc lá đối với dược động học của aripiprazol.

Chủng tộc

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

Suy thận

Các đặc điểm dược động học của aripiprazol và dehydro-aripiprazol được tìm thấy tương tự ở những bệnh nhân mắc bệnh thận nặng so với những người trẻ khỏe mạnh.

Suy gan

Một nghiên cứu đơn liều ở các bệnh nhân có mức độ xơ gan khác nhau (Child-Pugh mức A, B và C) không cho thấy tác dụng đáng kể của suy gan đối với dược động học của aripiprazol và dehydro-aripiprazol, nhưng nghiên cứu chỉ có 3 bệnh nhân xơ gan loại C nên không đủ để kết luận về khả năng trao đổi chất của các bệnh nhân này.

13. ĐƠN VỊ ĐÓNG GÓI NHỎ NHẤT, QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 2 vi x 7 viên; Hộp 4 vi x 7 viên.

Hộp 3 vi x 10 viên; Hộp 6 vi x 10 viên; Hộp 10 vi x 10 viên.

Chai 100 viên; Chai 200 viên.

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

14. HẠN DÙNG CỦA THUỐC:

36 tháng kể từ ngày sản xuất

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC:

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

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS

16. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM 2/9

ĐT: (028) 37422636

FAX: 84.28.37422635

930C4, đường C, khu công nghiệp Cát Lái, cụm 2, phường Thạnh Mỹ Lợi, quận 2, TP. Hồ Chí Minh.

Ngày 22 tháng 11 năm 2019

PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC



Phạm Thiện Thuận