

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc



**PHARBARID 2**

**1. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc**

Đề xa tâm tay trẻ em, đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thông báo cho bác sĩ tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

**2. Thành phần công thức thuốc (cho 1 viên nén bao phim)**

*Thành phần dược chất:*

Risperidon.....2,0 mg.

*Thành phần tá dược:* Microcrystallin cellulose 101, lactose monohydrat, hydroxypropyl methyl cellulose 6cps, natri starch glycolat, natri lauryl sulfat, colloidal silicon dioxyd, magnesi stearat, talc, titan dioxyd, PEG 6000, màu sunset yellow conalake vừa đủ 1 viên.

**3. Dạng bào chế:** Viên nén bao phim. Viên nén bao phim hình tròn, màu vàng nhạt, một mặt trơn, mặt còn lại có khắc một vạch ngang, cạnh và thành viên lảnh lặn.

**4. Chỉ định:**

Điều trị tâm thần phân liệt.

Điều trị các đợt hưng cảm cấp từ vừa đến nặng liên quan đến rối loạn lưỡng cực.

Điều trị ngắn hạn triệu chứng (lên tới 6 tuần) các hành vi gây hấn trường diễn trong rối loạn cư xử ở trẻ em từ 5 tuổi và thanh thiếu niên bị thiếu năng trí tuệ hoặc chậm phát triển trí tuệ theo tiêu chuẩn chẩn đoán DSM-IV, có gây hấn dữ dội hoặc hành vi đập phá khác đòi hỏi phải điều trị bằng thuốc. Điều trị bằng thuốc nên là một phần không thể thiếu của một chương trình điều trị toàn diện, bao gồm can thiệp tâm lý xã hội và giáo dục. Risperidon được khuyến cáo kê toa bởi chuyên gia thần kinh trẻ em và chuyên gia tâm thần cho thanh thiếu niên và trẻ em hoặc những thầy thuốc có kinh nghiệm trong điều trị rối loạn cư xử ở trẻ em và thanh thiếu niên.

**5. Cách dùng, liều dùng:**

**Cách dùng**

Pharbarid 2 được dùng theo đường uống. Thức ăn không làm ảnh hưởng đến sự hấp thu thuốc của Pharbarid 2.

**Liều dùng**

**Bệnh tâm thần phân liệt**

- Người lớn:

+ Pharbarid 2 có thể được dùng 1 lần hoặc 2 lần mỗi ngày.

+ Bệnh nhân nên khởi đầu với liều risperidon 2 mg/ngày. Nên tăng liều lên 4 mg vào ngày thứ hai và có thể duy trì điều trị bằng liều này, hoặc liều duy trì có thể thay đổi tùy theo từng người bệnh nếu cần. Hầu hết bệnh nhân sẽ đáp ứng tốt với liều từ 4 mg đến 6 mg

mỗi ngày. Ở một số bệnh nhân, giai đoạn điều chỉnh liều chậm hơn và liều khởi đầu, liều duy trì thấp hơn có thể phù hợp.

- + Liều trên 16 mg/ngày không thấy có hiệu quả cao hơn so với những liều thấp hơn và có thể gây ra những triệu chứng ngoại tháp. Vì vậy độ an toàn của liều trên 16 mg/ngày chưa được đánh giá, do đó không nên dùng liều cao hơn mức này.
- Người già: Liều khởi đầu nên dùng là 0,5 mg x 2 lần/ngày. Liều có thể điều chỉnh tăng thêm 0,5 mg x 2 lần/ngày tùy theo từng bệnh nhân cho đến liều 1 – 2 mg x 2 lần/ngày.
- Trẻ em: Không nên sử dụng risperidon cho bệnh nhân dưới 18 tuổi bị tâm thần phân liệt do còn thiếu dữ liệu về tính hiệu quả của thuốc.

#### ***Hung cảm do rối loạn lưỡng cực***

- Người lớn:
  - + Nên uống thuốc ngày 1 lần, khởi đầu với liều 2 hoặc 3 mg. Nếu cần tăng liều, nên được thực hiện không dưới 24 giờ và tăng 1 mg/ngày. Liều hiệu quả đã được chứng minh trong khoảng 1 mg đến 6 mg/ngày. Liều cao hơn 6 mg/ngày chưa được nghiên cứu.
  - + Giống như tất cả các biện pháp điều trị triệu chứng, việc sử dụng liên tục risperidon phải được đánh giá và điều chỉnh dựa trên cơ sở tiến triển bệnh.
- Người già: Liều khởi đầu nên dùng là 0,5 mg x 2 lần/ngày. Liều có thể điều chỉnh tăng thêm 0,5 mg x 2 lần/ngày tùy theo từng bệnh nhân cho đến liều 1 – 2 mg x 2 lần/ngày.
- Trẻ em: Không nên sử dụng risperidon cho bệnh nhân dưới 18 tuổi bị rối loạn lưỡng cực do còn thiếu dữ liệu về tính hiệu quả của thuốc.

#### ***Rối loạn cư xử ở trẻ em từ 5 tuổi và thanh thiếu niên***

- Bệnh nhân  $\geq 50$  kg: Nên khởi đầu với liều 0,5 mg một lần/ngày. Khi cần, tùy bệnh nhân có thể tăng thêm 0,5 mg/ngày nhưng không chỉnh liều sớm hơn 48 giờ. Liều tối ưu ở đa số bệnh nhân là 1 mg một lần mỗi ngày. Tuy nhiên, ở một số bệnh nhân có thể chỉ cần 0,5 mg một lần/ngày trong khi một số khác cần đến 1,5 mg một lần/ngày.
- Bệnh nhân  $< 50$  kg: Pharbarid 2 không phù hợp cho điều trị ban đầu và chỉnh liều.
- Như các liệu pháp điều trị triệu chứng, việc sử dụng Pharbarid 2 phải được đánh giá và điều chỉnh dựa trên diễn tiến bệnh.
- Không nên dùng Pharbarid 2 cho bệnh nhân dưới 5 tuổi do chưa có kinh nghiệm.

#### ***Bệnh nhân suy gan và suy thận***

- Bệnh nhân suy thận có suy giảm độ thanh thải phần thuốc có hoạt tính chống loạn thần so với người lớn bình thường. Nồng độ risperidon tự do trong huyết tương tăng ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan.
- Bất kể với chỉ định nào, việc khởi đầu liều và tiếp tục dùng thuốc phải được giảm đi một nửa, và quá trình điều chỉnh liều phải chậm hơn ở những bệnh nhân có suy gan hoặc suy thận.
- Thận trọng khi dùng Pharbarid 2 cho bệnh nhân suy gan và suy thận.

## 6. Chống chỉ định:

- Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

## 7. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

### **Bệnh nhân lớn tuổi có sa sút trí tuệ:**

#### *Tăng tỉ lệ tử vong ở bệnh nhân lớn tuổi có sa sút trí tuệ*

- Bệnh nhân lớn tuổi có sa sút trí tuệ được điều trị với thuốc chống loạn thần không điển hình có gia tăng tỉ lệ tử vong so với giả dược theo phân tích gộp 17 thử nghiệm lâm sàng có đối chứng của các thuốc chống loạn thần không điển hình bao gồm cả risperidon. Ở các nghiên cứu risperidon có đối chứng với giả dược, tỉ lệ tử vong là 4,0% ở nhóm điều trị risperidon, so với 3,1% ở nhóm điều trị với giả dược. Khoảng tuổi trung bình của những bệnh nhân tử vong là 86 tuổi (khoảng 67 – 100 tuổi).

#### *Dùng đồng thời với furosemid*

- Trong các nghiên cứu risperidon so sánh với giả dược ở người lớn tuổi có sa sút trí tuệ, những bệnh nhân được điều trị với furosemid và risperidon có tỉ lệ tử vong cao hơn (7,3%, tuổi trung bình 89 tuổi, khoảng tuổi 75 – 97) so với điều trị risperidon đơn thuần (3,1%, tuổi trung bình 84, khoảng tuổi 70 – 96) hay dùng furosemid đơn thuần (4,1%, tuổi trung bình 80, khoảng tuổi 67 – 90). Sự gia tăng tỉ lệ tử vong ở bệnh nhân được điều trị bằng furosemid kèm risperidon được ghi nhận ở 2 trong 4 thử nghiệm lâm sàng.
- Không có cơ chế sinh bệnh học nào được xác định để giải thích phát hiện này và không có nguyên nhân gây chết được ghi nhận. Tuy nhiên, nên thận trọng và cân nhắc giữa nguy cơ và lợi ích của sự phối hợp thuốc này trước khi quyết định sử dụng. Không có sự gia tăng tỉ lệ tử vong ở những bệnh nhân đang dùng những thuốc lợi tiểu khác phối hợp với risperidon. Bất kể việc điều trị như thế nào, sự mất nước là một yếu tố nguy cơ gây tử vong và vì thế cần phải tránh mất nước một cách cẩn thận ở những bệnh nhân lớn tuổi kèm sa sút trí tuệ.

#### *Biến cố ngoại ý lên mạch máu não (CAE)*

- Trong những thử nghiệm so sánh với giả dược ở người lớn tuổi có sa sút trí tuệ, tỉ lệ biến cố ngoại ý trên mạch máu não (tai biến mạch máu não và thiếu máu cục bộ thoáng qua) kể cả tử vong ở bệnh nhân được điều trị bằng risperidon cao hơn so với người bệnh dùng giả dược (tuổi trung bình là 85 tuổi, từ 73 đến 97 tuổi).

#### *Hạ huyết áp tư thế*

- Do tác dụng chẹn alpha của risperidon, chứng hạ huyết áp (tư thế đứng) có thể xảy ra, đặc biệt trong giai đoạn điều chỉnh liều ban đầu. Chứng hạ huyết áp có ý nghĩa trên lâm sàng đã được ghi nhận sau khi đưa thuốc ra thị trường khi risperidon được dùng cùng với thuốc điều trị tăng huyết áp. Risperidon nên được dùng thận trọng đối với những bệnh nhân được biết có bệnh về tim mạch (như suy tim, nhồi máu cơ tim, bất thường về dẫn truyền, mất nước, giảm

thể tích máu hoặc bệnh mạch máu não) và liều dùng nên được điều chỉnh từ từ như đã được khuyến cáo. Nên cân nhắc giảm liều nếu xảy ra hạ huyết áp.

#### *Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính và mất bạch cầu hạt*

- Các biến cố của giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính và mất bạch cầu hạt đã được báo cáo với những thuốc chống loạn thần, bao gồm cả risperidon. Mất bạch cầu hạt rất hiếm (< 1/10.000 bệnh nhân) trong giám sát hậu mãi.
- Bệnh nhân có giảm bạch cầu trung tính có ý nghĩa lâm sàng phải được theo dõi chặt chẽ tình trạng sốt hoặc triệu chứng hoặc dấu hiệu nhiễm trùng khác và được điều trị ngay lập tức nếu các triệu chứng hoặc dấu hiệu này xuất hiện. Bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính nặng (số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối <  $1 \times 10^9/L$ ) phải dừng risperidon và theo dõi số lượng bạch cầu đến khi bình thường.

#### *Rối loạn vận động muộn/Triệu chứng ngoại tháp (TD/EPS)*

- Những thuốc có tính chất đối kháng thụ thể dopamin có liên quan với việc gây ra rối loạn vận động muộn đặc trưng bởi các cử động nhịp nhàng không tự ý, chủ yếu ở lưỡi và/hoặc mặt. Đã có báo cáo sự xuất hiện các triệu chứng ngoại tháp là một yếu tố nguy cơ cho việc phát triển rối loạn vận động muộn xảy ra, nên cân nhắc ngừng sử dụng tất cả các thuốc chống loạn thần.

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

- Hội chứng ác tính do thuốc an thần kinh, đặc trưng bởi sốt cao, co cứng cơ, sự không ổn định về thần kinh tự động, rối loạn ý thức và tăng nồng độ creatin phosphokinase trong huyết thanh đã được báo cáo xảy ra với các thuốc chống loạn thần. Dấu hiệu đi kèm có thể bao gồm myoglobin niệu (tiêu cơ vân) và suy thận cấp. Trong trường hợp này nên ngừng sử dụng tất cả các thuốc chống loạn thần, kể cả risperidon.

#### *Bệnh Parkinson và sa sút trí tuệ thể Lewy*

- Bác sĩ cần phải cân nhắc nguy cơ so với ích lợi của thuốc khi kê toa những thuốc chống loạn thần, kể cả risperidon, đối với bệnh nhân Parkinson hay sa sút trí tuệ thể Lewy (DLB, Dementia Lewy Bodies) vì cả 2 nhóm có thể có nguy cơ cao bị Hội chứng ác tính do thuốc an thần kinh cũng như tăng nhạy cảm với thuốc chống loạn thần. Sự biểu lộ tăng nhạy cảm có thể bao gồm lú lẫn, lơ mơ, không ổn định tư thế với việc thường xuyên ngã, cộng với triệu chứng ngoại tháp.

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

- Tăng đường huyết, đái tháo đường và làm nặng lên bệnh đái tháo đường sẵn có đã được báo cáo trong quá trình điều trị với risperidon. Ở một vài trường hợp, sự gia tăng trọng lượng cơ thể trước đó đã được báo cáo có thể là một yếu tố thúc đẩy. Sự liên quan với tình trạng nhiễm toan ceton đã được báo cáo rất hiếm và hiếm gặp với hôn mê do đái tháo đường. Việc theo dõi lâm sàng thích hợp được khuyến cáo phù hợp với các hướng dẫn sử dụng thuốc chống

loạn thần. Bệnh nhân được điều trị với bất kỳ thuốc chống loạn thần không điển hình nào, bao gồm risperidon, cần được theo dõi các triệu chứng tăng đường huyết (như ăn nhiều, uống nhiều, tiểu nhiều và mệt mỏi) và bệnh nhân bị đái tháo đường phải được theo dõi thường xuyên để phát hiện sự mất kiểm soát đường huyết.

#### *Tăng cân*

- Tăng cân đáng kể đã được báo cáo. Nên theo dõi cân nặng khi sử dụng risperidon.

#### *Tăng prolactin máu*

- Tăng prolactin máu là một tác dụng phụ thường gặp khi điều trị với risperidon. Đánh giá nồng độ prolactin máu được khuyến cáo ở bệnh nhân có bằng chứng cho thấy xuất hiện tác dụng phụ liên quan đến prolactin (như nữ hóa tuyến vú ở nam giới, rối loạn kinh nguyệt, anovulation, rối loạn khả năng sinh sản, giảm ham muốn tình dục, rối loạn cương dương và đa tiết sữa).
- Các nghiên cứu nuôi cấy mô cho thấy sự phát triển tế bào trong khối u vú ở người có thể được kích thích bởi prolactin. Mặc dù trên lâm sàng và trong các nghiên cứu dịch tễ học chưa thấy có mối liên hệ rõ ràng với việc sử dụng các thuốc chống loạn thần, khuyến cáo thận trọng ở bệnh nhân có tiền sử bệnh liên quan. Thận trọng khi sử dụng risperidon ở bệnh nhân bị tăng prolactin máu trước đó và ở bệnh nhân có khối u phụ thuộc prolactin.

#### *Khoảng QT*

- Cũng giống như những thuốc chống loạn thần khác, phải thận trọng khi kê đơn risperidon cho những bệnh nhân có tiền sử loạn nhịp tim, những bệnh nhân có hội chứng QT kéo dài bẩm sinh, và những bệnh nhân dùng cùng với các thuốc được biết làm kéo dài khoảng QT.

#### *Co giật*

- Cũng như các thuốc chống loạn thần khác, risperidon phải được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân có tiền sử co giật hoặc trong các điều kiện có khả năng làm giảm ngưỡng co giật.

#### *Chứng cương dương vật*

- Những thuốc chẹn alpha-adrenergic đã được báo cáo gây nên chứng cương dương vật. Triệu chứng này đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng risperidon trong các giám sát hậu mãi.

#### *Điều hòa nhiệt độ cơ thể*

- Mất khả năng làm giảm nhiệt độ trung tâm cơ thể là đặc tính của các thuốc chống loạn thần. Cần có các biện pháp chăm sóc thích hợp đối với các bệnh nhân được kê risperidon trong các tình trạng có thể làm tăng nhiệt độ trung tâm cơ thể, như tập thể dục quá mức, tiếp xúc với nguồn nhiệt quá nóng, đang dùng kèm các thuốc kháng cholinergic, hoặc bệnh nhân bị mất nước.

#### *Tác động chống nôn*

- Tác động chống nôn đã thấy trong các nghiên cứu tiền lâm sàng với risperidon. Tác động này, nếu xảy ra trên người, có thể che mờ các dấu hiệu và triệu chứng quá liều của một số thuốc nhất định hoặc các bệnh như tắc ruột, hội chứng Reye, và u não.

#### *Suy gan và suy thận*

- Bệnh nhân suy thận có suy giảm độ thanh thải phần thuốc có hoạt tính chống loạn thần so với người lớn bình thường. Nồng độ risperidon tự do trong huyết tương tăng ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan.

#### *Huyết khối tĩnh mạch*

- Các trường hợp huyết khối tĩnh mạch (VTE) đã được báo cáo với các thuốc chống loạn thần. Vì bệnh nhân điều trị các thuốc chống loạn thần thường có các yếu tố nguy cơ mắc phải cho VTE, nên tất cả các yếu tố nguy cơ có thể có của VTE phải được phát hiện trước và trong quá trình điều trị risperidon và có các biện pháp phòng ngừa.

#### *Hội chứng nhão móng mắt trong phẫu thuật*

- Hội chứng nhão móng mắt trong phẫu thuật (IFIS) được quan sát thấy trong phẫu thuật đục thủy tinh thể ở bệnh nhân được điều trị với thuốc có tác động đối vận với alpha 1-adrenergic, bao gồm risperidon.
- IFIS có thể làm tăng nguy cơ biến chứng mắt trong và sau phẫu thuật. Việc dùng thuốc có tác động đối vận với alpha 1-adrenergic hiện tại hoặc trước đây cần được bác sĩ phẫu thuật nhãn khoa biết trước khi làm phẫu thuật. Lợi ích tiềm tàng của việc ngừng điều trị với chẹn alpha 1 trước khi phẫu thuật đục thủy tinh thể chưa thể xác định và nên cân nhắc lợi ích so với nguy cơ của việc ngừng điều trị chống loạn thần.

#### *Thận trọng với thành phần tá dược của thuốc:*

- Pharbarid 2 có chứa lactose monohydrat, thận trọng khi sử dụng cho bệnh nhân bị rối loạn di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoàn toàn hoặc kém hấp thu glucose-galactose.

### **8. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú**

#### *Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai*

Dữ liệu an toàn của risperidon khi sử dụng cho phụ nữ có thai chưa được xác định. Mặc dù qua thử nghiệm trên động vật, risperidon không cho thấy độc tính trực tiếp trên sự sinh sản, một số tác dụng gián tiếp qua trung gian của prolactin và hệ thần kinh trung ương đã được ghi nhận. Tác động gây quái thai của risperidon không được ghi nhận ở bất cứ nghiên cứu nào.

Trẻ sơ sinh phơi nhiễm các thuốc chống loạn thần (bao gồm cả risperidon) trong 3 tháng cuối của thai kỳ có nguy cơ có triệu chứng ngoại tháp và/hoặc triệu chứng “cai thuốc” ở các mức độ nặng nhẹ khác nhau sau khi sinh. Những triệu chứng này ở trẻ sơ sinh bao gồm kích động, tăng trương lực cơ, giảm trương lực cơ, run, buồn ngủ, khó thở, hoặc khó bú. Do đó, chỉ nên dùng risperidon

trong lúc mang thai nếu lợi ích vượt trội nguy cơ. Nếu cần ngừng thuốc trong thai kỳ, không nên ngừng đột ngột.

#### **Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú**

Ở những nghiên cứu trên động vật, risperidon và 9-hydroxy-risperidon được bài tiết qua sữa. Điều này cũng đã được xác định trên người, risperidon và 9-hydroxy-risperidon được bài tiết qua sữa mẹ. Do đó, phụ nữ đang dùng risperidon không nên cho con bú.

#### **9. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc**

Risperidon có thể ảnh hưởng đến những hoạt động đòi hỏi sự tinh táo về tâm thần. Do đó, những bệnh nhân được khuyên không nên lái xe hoặc vận hành máy móc cho đến khi biết rõ sự nhạy cảm của họ.

#### **10. Tương tác, tương kỵ của thuốc**

##### ***Tương tác liên quan đến dược lực học***

##### ***Thuốc được biết làm kéo dài quãng QT***

- Như những thuốc chống loạn thần khác, nên thận trọng khi kê đơn risperidon cùng với các thuốc được biết làm kéo dài quãng QT, như thuốc chống loạn nhịp (như quinidin, dysopiramid, procainamid, propafenon, amiodaron, sotalol), thuốc chống trầm cảm ba vòng (amitriptylin), thuốc chống trầm cảm tetracyclic (như maprotilin), một số thuốc chống dị ứng, các thuốc chống loạn thần khác, một số thuốc chống sốt rét (như quinin và mefloquin), thuốc làm mất cân bằng điện giải (hạ kali máu, hạ maggesi máu), thuốc làm chậm nhịp tim hoặc những thuốc ức chế sự chuyển hóa qua gan của risperidon.

##### ***Thuốc tác động lên hệ thần kinh trung ương và alcohol***

- Do risperidon có tác dụng chủ yếu trên hệ thần kinh trung ương vì vậy nên thận trọng khi sử dụng cùng với các thuốc tác động trên hệ thần kinh trung ương hoặc alcohol.

##### ***Levodopa và chất đối kháng dopamin***

- Risperidon có thể đối kháng tác động của levodopa và các chất đồng vận dopamin khác. Nếu sự kết hợp này thực sự cần thiết, đặc biệt trong bệnh Parkinson giai đoạn cuối, nên sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả.

##### ***Thuốc có tác dụng hạ huyết áp***

- Say khi thuốc đưa ra thị trường, hạ huyết áp có ý nghĩa lâm sàng đã quan sát thấy khi dùng risperidon cùng với thuốc điều trị tăng huyết áp.

##### ***Paliperidon***

- Không khuyến cáo sử dụng đồng thời risperidon với paliperidon vì paliperidon là chất chuyển hóa có hoạt tính của risperidon.

##### ***Tương tác liên quan đến dược động học***

- Thức ăn không ảnh hưởng đến sự hấp thu của risperidon.

- Risperidon được chuyển hóa chủ yếu qua CYP2D6, và một phần nhỏ qua CYP3D4. Cả risperidon và hoạt chất chuyển hóa còn hoạt tính 9-hydroxyrisperidon đều là các chất nền của P-glycoprotein (P-gp). Các chất làm thay đổi hoạt động của CYP2D6, hoặc chất ức chế mạnh CYP3D4 và/hoặc hoạt tính của P-gp, có thể ảnh hưởng đến dược động học phần có hoạt tính chống loạn thần của risperidon.

#### *Thuốc ức chế mạnh CYP2D6*

- Dùng đồng thời risperidon với các thuốc ức chế mạnh CYP2D6 có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của risperidon, nhưng ít ảnh hưởng trên phần có hoạt tính chống loạn thần. Liều cao của các chất ức chế mạnh CYP2D6 có thể làm tăng nồng độ phần có hoạt tính chống loạn thần của risperidon (như paroxetin). Khi dùng đồng thời paroxetin hoặc chất ức chế mạnh CYP2D6 khác, đặc biệt ở liều cao, lúc bắt đầu hoặc lúc ngừng sử dụng, thì bác sĩ nên đánh giá lại liều của risperidon.

#### *CYP3A4 và/hoặc chất ức chế P-gp*

- Dùng đồng thời risperidon cùng với chất ức chế mạnh CYP3A4 và/hoặc chất ức chế P-gp có thể làm tăng đáng kể nồng độ trong huyết tương phần có hoạt tính chống loạn thần của risperidon. Bác sĩ nên đánh giá lại liều của risperidon khi dùng đồng thời itraconazol hoặc chất ức chế mạnh CYP3A4 và/hoặc P-gp ở thời điểm bắt đầu sử dụng hoặc lúc ngưng sử dụng.

#### *CYP3A4 hoặc chất làm tăng P-gp*

- Dùng đồng thời risperidon với chất làm tăng mạnh CYP3A4 và/hoặc P-gp có thể làm giảm nồng độ trong huyết tương phần có hoạt tính chống loạn thần của risperidon. Bác sĩ nên đánh giá lại liều của risperidon khi dùng đồng thời carbamazepin hoặc chất làm tăng CYP3A4 và/hoặc P-gp ở thời điểm bắt đầu sử dụng hoặc lúc ngưng sử dụng.

#### *Thuốc có tỷ lệ gắn kết với protein cao*

- Khi risperidon được uống cùng với các thuốc có tỷ lệ gắn kết với protein cao thì không có sự thể chõ lẫn nhau có ý nghĩa về mặt lâm sàng của bất cứ thuốc nào từ protein huyết tương.
- Khi sử dụng thuốc đồng thời, nên xem xét thông tin về con đường chuyển hóa và có thể điều chỉnh liều nếu cần.

#### *Trẻ em*

- Các nghiên cứu về tương tác thuốc chỉ được thực hiện trên người trưởng thành. Các kết quả nghiên cứu tương đương trên bệnh nhi là chưa được biết.
- Dùng phối hợp thuốc kích thích tâm thần (như methylphenidat) với risperidon ở trẻ em và thanh thiếu niên không làm thay đổi dược động học và hiệu quả của risperidon.

*Ví dụ:* Ví dụ về các thuốc có khả năng tương tác hoặc đã được chứng minh là không tương tác với risperidon được liệt kê dưới đây:

- Thuốc kháng sinh:

- + Erythromycin, một chất ức chế CYP3A4 trung bình, không làm thay đổi dược động học của risperidon và phần có hoạt tính chống loạn thần.
- + Rifampicin, một chất làm tăng mạnh CYP3A4 và P-gp, làm giảm nồng độ trong huyết tương của phần có hoạt tính chống loạn thần.
- Thuốc kháng men cholinesterase: Donepezil và galatamin, hai chất chuyển hóa qua CYP2D6 và CYP3D4, được chứng minh là không ảnh hưởng liên quan về mặt lâm sàng của risperidon và phần có hoạt tính chống loạn thần.
- Thuốc chống động kinh:
  - + Carbamazepin, một chất làm tăng CYP3A4 và P-gp, được chứng minh là làm giảm nồng độ trong huyết tương phần có hoạt tính chống loạn thần của risperidon.
  - + Topiramát là chất điển hình làm giảm sinh khả dụng của risperidon, nhưng không ảnh hưởng đến phần có hoạt tính chống loạn thần. Vì thế tương tác này dường như không có ý nghĩa lâm sàng.
  - + Risperidon không cho thấy ảnh hưởng liên quan về mặt lâm sàng đối với dược động học của valproat hoặc topiramát.
- Thuốc kháng nấm:
  - + Itraconazol, một chất ức chế mạnh CYP3A4 và P-gp, tại liều 200 mg/ngày làm tăng nồng độ trong huyết tương của phần có hoạt tính chống loạn thần khoảng 70% khi liều của risperidon từ 2 đến 8 mg/ngày.
  - + Ketoconazol, một chất ức chế mạnh CYP3A4 và P-gp, tại liều 200 mg/ngày làm tăng nồng độ trong huyết tương của risperidon và giảm nồng độ trong huyết tương của 9-hydroxyrisperidon.
- Thuốc chống loạn thần
  - + Phenothiazin, có thể làm tăng nồng độ huyết tương của risperidon nhưng không ảnh hưởng tới phần hoạt tính chống loạn thần.
  - + Aripiprazol, một chất nền CYP2D6 và CYP3A4: Viên nén hoặc thuốc tiêm risperidon không ảnh hưởng tới dược động học của tổng số aripiprazol và chất chuyển hóa hoạt tính của nó là dehydroaripiprazol.
- Thuốc kháng virus: Các chất ức chế protease: Không có nghiên cứu chính thức nào, tuy nhiên, vì ritonavir là chất ức chế mạnh CYP3A4 và là chất ức chế yếu CYP2D6, các chất ức chế ritonavir và ritonavir-boosted protease có tiềm năng làm tăng nồng độ phần hoạt tính chống loạn thần của risperidon.
- Thuốc ức chế beta: Một vài thuốc ức chế beta có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của risperidon nhưng không tăng nồng độ phần có hoạt tính chống loạn thần của risperidon.
- Thuốc ức chế kênh calci: Verapamil, một chất ức chế CYP3A4 trung bình và ức chế P-gp, làm tăng nồng độ trong huyết tương của risperidon và phần có hoạt tính chống loạn thần.

- Digitalis glycosid: Risperidon không cho thấy ảnh hưởng liên quan đến dược động học của digoxin.
- Thuốc lợi tiểu: Furosemid: Tăng tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân lớn tuổi bị sa sút trí tuệ khi uống đồng thời với thuốc lợi tiểu.
- Các thuốc dạ dày ruột: Các chất đối kháng thụ thể  $H_2$ : Cimetidin và ranitidin, cả hai chất ức chế CYP2D6 và CYP3A4 yếu, làm tăng sinh khả dụng của risperidon ở mức không đáng kể, nhưng chỉ ở phần hoạt tính chống loạn thần.
- Lithi: Risperidon không thể hiện ảnh hưởng liên quan tới lâm sàng trên dược động học của lithi.
- SSRIs và thuốc chống trầm cảm 3 vòng:
  - + Fluoxetin, một chất ức chế CYP2D6 mạnh, làm tăng nồng độ trong huyết tương của risperidon, nhưng ảnh hưởng tới mức độ ít hơn đối với phần hoạt tính chống loạn thần.
  - + Paroxetin, một chất ức chế CYP2D6 mạnh, làm tăng nồng độ trong huyết tương của risperidon, nhưng tại liều tới 20 mg/ngày, ảnh hưởng tới mức độ ít hơn đối với phần hoạt tính chống loạn thần. Tuy nhiên, các liều cao hơn của paroxetin có thể làm tăng nồng độ của phần hoạt tính chống loạn thần của risperidon.
  - + Thuốc chống trầm cảm 3 vòng có thể làm tăng nồng độ risperidon nhưng không tăng phần hoạt tính chống loạn thần. Amitriptylin không ảnh hưởng tới dược động học của risperidon hoặc phần hoạt tính chống loạn thần.
  - + Sertralin, một chất ức chế yếu CYP2D6, và fluvoxamin, một chất ức chế yếu CYP3A4, tại liều 100 mg/ngày không liên quan tới sự thay đổi đáng kể nào về mặt lâm sàng đối với nồng độ phần hoạt tính chống loạn thần risperidon. Tuy nhiên, các liều cao hơn 100 mg/ngày của sertralin hoặc fluvoxamin có thể làm tăng nồng độ của phần hoạt tính chống loạn thần risperidon.
- *Tương kỵ của thuốc*: Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

### **11. Tác dụng không mong muốn của thuốc:**

Các phản ứng bất lợi của thuốc (ADR) thường gặp nhất (tỷ lệ  $\geq 10\%$ ) được báo cáo là: hội chứng Parkinson, an thần/buồn ngủ, đau đầu và mất ngủ. Các ADR xuất hiện có liên quan đến liều bao gồm hội chứng Parkinson và bồn chồn.

Sau đây là các ADR được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng và sau khi đưa risperidon ra thị trường với tần suất ước tính từ các nghiên cứu lâm sàng của risperidon.

Các tác dụng phụ được phân nhóm theo tần suất: rất thường gặp (ADR  $\geq 1/10$ ), thường gặp ( $1/100 \leq \text{ADR} < 1/10$ ), ít gặp ( $1/1000 \leq \text{ADR} < 1/100$ ), hiếm gặp ( $1/1000 \leq \text{ADR} < 1/10000$ ) và rất hiếm gặp (ADR  $< 1/10000$ ).

Trong mỗi nhóm tần suất, tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Phân loại hệ thống cơ quan	Phản ứng bất lợi của thuốc				
	Tần suất				
	Rất phổ biến	Phổ biến	Không phổ biến	Hiếm	Rất hiếm
Nhiễm trùng và ký sinh trùng		Viêm phổi, viêm phế quản, viêm đường hô hấp trên, viêm xoang, nhiễm trùng đường tiết niệu, nhiễm trùng tai, cúm	Nhiễm trùng đường hô hấp, viêm bàng quang, nhiễm trùng mắt, viêm amidan, nấm móng, viêm mô tế bào tại chỗ, nhiễm virus, viêm da do ve	Nhiễm trùng	
Rối loạn hệ máu và bạch huyết			Giảm bạch cầu trung tính, giảm số lượng bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu, giảm hematocrit, tăng bạch cầu ái toan.	Mất bạch cầu hạt <sup>c</sup>	
Rối loạn hệ miễn dịch			Quá mẫn	Phản ứng phản vệ <sup>c</sup>	
Rối loạn nội tiết		Tăng prolactin máu <sup>a</sup>		Bài tiết hormon chống bài niệu không phù hợp, đường trong nước tiểu	
Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa		Tăng cân, tăng thèm ăn, giảm thèm ăn	Tiểu đường <sup>b</sup> , tăng đường huyết, khát nhiều, giảm cân, chán ăn, tăng cholesterol máu	Nhiễm độc ứ nước <sup>c</sup> , hạ đường máu, tăng insulin máu, tăng triglycerid máu.	Tiểu đường nhiễm toan ceton.
Rối loạn tâm thần	Mất ngủ <sup>d</sup>	Rối loạn giấc ngủ, kích động, trầm cảm, lo âu	Hung cảm, tình trạng lẫn, giảm ham muốn tình dục, căng thẳng, ác mộng.	Cảm xúc cùn mòn, mất cực khoái.	

<b>Rối loạn hệ thần kinh</b>	An thần/buồn ngủ, hội chứng Parkinson <sup>d</sup> , đau đầu	Bồn chồn <sup>d</sup> , rối loạn trương lực cơ <sup>d</sup> , chóng mặt, loạn vận động <sup>d</sup> , run.	Loạn vận động muộn, thiếu máu não cục bộ, không đáp ứng với kích thích, mất ý thức, suy giảm mức độ ý thức, co giật <sup>d</sup> , ngất, tăng vận động tâm thần, rối loạn thăng bằng, bất thường phối hợp vận động, chóng mặt tư thế, rối loạn chú ý, loạn vận ngôn, loạn vị giác, giảm cảm giác, dị cảm.	Hội chứng ác tính do thuốc hướng thần kinh, rối loạn mạch máu não, hôn mê do tiểu đường, đầu choáng váng.	
<b>Rối loạn mắt</b>		Nhìn mờ, viêm kết mạc	Sợ ánh sáng, khô mắt, tăng tiết nước mắt, sung huyết mắt	Glaucom, rối loạn vận động mắt, xoay mắt, cứng mi mắt, hội chứng nhão mỏng mắt (trong phẫu thuật) <sup>c</sup>	
<b>Rối loạn tai và mê đạo</b>			Chóng mặt, ù tai, đau tai		
<b>Rối loạn trên tim</b>		Nhịp nhanh	Rung nhĩ, block nhĩ thất, rối loạn dẫn truyền, kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ, nhịp chậm, bất thường điện tâm đồ, đánh trống ngực	Loạn nhịp xoang	
<b>Rối loạn trên mạch</b>		Tăng huyết áp	Hạ huyết áp, hạ huyết áp tư thế, bóc hóa	Thuyên tắc phổi, huyết khối tĩnh mạch	
<b>Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất</b>		Khó thở, đau hầu-thanh quản, ho, chảy máu cam, sung huyết	Viêm phổi hít, sung huyết phổi, sung huyết đường hô hấp, ran, thở khò khè, khó	Hội chứng khó thở khi ngủ, tăng thông khí	

		mũi	phát âm, rối loạn hô hấp		
<b>Rối loạn hệ tiêu hóa</b>		Đau bụng, khó chịu ở bụng, nôn, buồn nôn, táo bón, tiêu chảy, khó tiêu, khô miệng, đau răng	Đi tiêu không tự chủ, u do phân, viêm dạ dày-ruột, khó nuốt, đầy hơi.	Viêm tụy, nghẽn ruột, sung lồi, viêm mô	Tắc ruột
<b>Rối loạn da và mô dưới da</b>		Phát ban, ban đỏ	Mày đay, ngứa, rụng tóc, dày sừng, chàm, khô da, mất màu da, mụn, viêm da tiết bã, rối loạn trên da, tổn thương da	Phát ban do thuốc, gàu	Phù mạch
<b>Rối loạn cơ xương và mô liên kết</b>		Cơ cứng, đau cơ xương, đau lưng, đau khớp	Tăng creatin phosphokinase máu, dáng đứng bất thường, cứng khớp, sưng khớp, yếu cơ, đau cổ	Tiêu cơ vân	
<b>Rối loạn ở thận và tiết niệu</b>		Tiểu không kiểm soát	Tiểu rất, bí tiểu, tiểu khó		
<b>Mang thai, thời kỳ sinh sản và sơ sinh</b>				Hội chứng cai thuốc sơ sinh	
<b>Rối loạn ngực và hệ sinh sản</b>			Rối loạn phóng tinh, rối loạn cương dương, vô kinh, rối loạn kinh nguyệt <sup>d</sup> , chứng vú to ở nam, tiết sữa, rối loạn tinh dịch, đau vú, khó chịu ở vú, tiết dịch âm đạo.	Cương dương vật <sup>c</sup> , chậm kinh nguyệt, ứ máu ở vú, vú to, tiết dịch ở vú	
<b>Rối loạn</b>		Phù <sup>d</sup> , sốt, đau	Phù mắt, ón lạnh, tăng	Giảm nhiệt độ,	

<b>chung và tình trạng tại chỗ</b>		ngực, suy nhược, mệt mỏi, đau	nhiệt độ cơ thể, dáng đi bất thường, khát, khó chịu ở ngực, khó chịu, cảm giác bất thường, không thoải mái.	giảm nhiệt độ cơ thể, lạnh ngoại vi, hội chứng cai thuốc, chai cứng <sup>c</sup>	
<b>Rối loạn gan mật</b>			Tăng transaminase, tăng gamma-glutamyl-transferase, tăng men gan	Vàng da	
<b>Chấn thương, ngộ độc và những tai biến trong thủ thuật</b>		Tê ngã	Đau do thủ thuật		

<sup>a</sup> Trong một số trường hợp, tăng prolactin máu có thể dẫn đến chứng to vú ở nam, rối loạn kinh nguyệt, vô kinh, tiết sữa.

<sup>b</sup> Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng giả dược, đái tháo đường được báo cáo là 0,18% ở nhóm đối tượng điều trị với risperidon so với tỉ lệ 0,11% trong nhóm dùng giả dược. Tỷ lệ chung từ tất cả các nghiên cứu lâm sàng là 0,43% ở các đối tượng điều trị risperidon.

<sup>c</sup> Không ghi nhận trong nghiên cứu lâm sàng của risperidon nhưng ghi nhận được trong giai đoạn sau khi đưa thuốc risperidon ra thị trường.

<sup>d</sup> Rối loạn ngoại tháp có thể xảy ra: Hội chứng Parkinson (tăng tiết nước bọt, cứng cơ xương, hội chứng Parkinson, chảy nước dãi, cứng cơ kiểu bánh xe răng cưa, vận động chậm, giảm chức năng vận động, mặt cứng đờ như đeo mặt nạ, căng cơ, mất vận động, cứng gáy, cứng cơ, dáng đi Parkinson và bất thường phản xạ trán-mi, run Parkinson khi nghỉ ngơi), bồn chồn (bồn chồn, không yên, tăng vận động và hội chứng chân không yên), run, rối loạn vận động (rối loạn vận động, vận cơ, xoắn vặn ngón tay tự động, múa vờn và rung giật cơ), loạn trương lực cơ. Loạn trương lực cơ bao gồm loạn trương lực cơ, tăng trương lực cơ, vẹo cổ, cơ cơ tự động, cơ cứng cơ, cơ thất mi mắt, xoay nhãn cầu, liệt lưỡi, cơ thất mặt, cơ thất thanh quản, loạn trương lực cơ, cơ uốn cong người, cơ thất miệng hầu, cơ cứng một bên thân, lưỡi cơ thất và cứng hàm. Lưu ý rằng các triệu chứng được phân bố rộng hơn, không nhất thiết phải có nguồn gốc ngoại tháp. Mất ngủ bao gồm: mất ngủ đầu giấc, mất ngủ giữa giấc. Co giật bao gồm: động kinh cơn lớn. Rối loạn kinh nguyệt bao gồm: Kinh nguyệt không đều, kinh thưa. Phù bao gồm: phù toàn thân, phù ngoại biên, phù ấn lõm.

**Tác dụng không mong muốn được ghi nhận với công thức paliperidon**

Paliperidon là chất chuyển hóa có hoạt tính của risperidon. Vì vậy, những phản ứng bất lợi của những thuốc này (bao gồm cả dạng uống và dạng tiêm) có liên quan với nhau. Ngoài những phản ứng bất lợi nêu trên, những phản ứng bất lợi được liệt kê sau đây đã được ghi nhận khi sử dụng các sản phẩm paliperidon và được dự kiến có thể sẽ xảy ra với risperidon.

- Rối loạn tim mạch: Hội chứng nhịp tim nhanh tư thế đứng
  - + Phân loại phản ứng: Cũng như các thuốc chống loạn thần khác, có rất hiếm trường hợp kéo dài khoảng QT đã được báo cáo với risperidon trong giai đoạn hậu mãi. Các phản ứng khác liên quan trên tim mạch đã được báo cáo với các thuốc chống loạn thần gây kéo dài khoảng QT bao gồm loạn nhịp thất, rung nhĩ, nhịp nhanh thất, đột tử, ngừng tim và xoắn đỉnh.
- Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch: Các trường hợp thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch, kể cả trường hợp thuyên tắc phổi và các trường hợp huyết khối tĩnh mạch sâu, đã được báo cáo với các thuốc chống loạn thần (tần suất không rõ).
- Tăng cân:
  - + Tỷ lệ về tăng cân  $\geq 7\%$  trọng lượng cơ thể so sánh giữa bệnh nhân người lớn dùng risperidon và dùng giả dược để điều trị tâm thần phân liệt được thực hiện trong nhóm các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả dược trong 6 – 8 tuần cho thấy tỷ lệ tăng có ý nghĩa thống kê về biến cố tăng cân ở nhóm dùng risperidon (18%) so với nhóm dùng giả dược (9%). Trong nhóm thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả dược trong 3 tuần ở bệnh nhân người lớn điều trị hưng cảm cấp tính, tỷ lệ tăng cân  $\geq 7\%$  ở cuối nghiên cứu là so sánh được ở nhóm dùng risperidon (2,5%) và nhóm dùng giả dược (2,4%) và tỉ lệ này hơi cao hơn ở nhóm đối chứng dùng thuốc có hoạt tính (3,5%).
  - + Trong các nghiên cứu dài hạn ở trẻ em và thanh thiếu niên có rối loạn cư xử và hành vi phá hoại, mức độ tăng cân trung bình là 7,3 kg sau 12 tháng điều trị. Tăng cân trung bình dự kiến ở trẻ em từ 5 – 12 tuổi là 3 – 5 kg mỗi năm. Ở trẻ từ 12 đến 16 tuổi, mức độ tăng cân đạt được 3 – 5 kg mỗi năm được duy trì ở trẻ nữ, trong khi trẻ nam tăng khoảng 5 kg mỗi năm.

#### ***Thông tin về nhóm dân số đặc biệt***

Phản ứng bất lợi đã được báo cáo với tỷ lệ cao hơn ở những bệnh nhân lớn tuổi sa sút trí tuệ hoặc ở bệnh nhi nhiều hơn trong quần thể người lớn được mô tả dưới đây:

##### ***Bệnh nhân lớn tuổi bị sa sút trí tuệ***

Con đột quỵ do thiếu máu thoáng qua và tai biến mạch máu não được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng với tần số tương ứng là 1,4% và 1,5% ở những bệnh nhân lớn tuổi bị sa sút trí tuệ. Ngoài ra, các ADR sau đây được báo cáo với tần suất  $\geq 5\%$  ở những bệnh nhân lớn tuổi bị sa sút trí tuệ và ít nhất gấp hai lần tần suất ghi nhận trong các quần thể người lớn khác: nhiễm trùng đường tiết niệu, phù ngoại biên, lơ mơ và ho.

##### ***Bệnh nhân nhi***

Nói chung, các loại phản ứng bất lợi ở trẻ em được dự kiến là tương tự như những phản ứng bất lợi ghi nhận ở người lớn. Những ADR sau đây được báo cáo với tần suất  $\geq 5\%$  ở bệnh nhi (5 – 17 tuổi) và ít nhất gấp hai lần tần suất ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng ở người lớn: buồn ngủ/ an thần, mệt mỏi, nhức đầu, tăng cảm giác ngon miệng, nôn, nhiễm trùng đường hô hấp trên, nghẹt mũi, đau bụng, chóng mặt, ho, sốt, run, tiêu chảy và tiểu đêm. Tác động của việc điều trị risperidon dài hạn trên sự trưởng thành giới tính và chiều cao chưa được nghiên cứu đầy đủ.

### **Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Tuy risperidon khác các dẫn chất của phenothiazin về hoá học, risperidon có thể gây ra nhiều ADR của phenothiazin, nhưng không phải tất cả. ADR của risperidon và của phenothiazin có nhiều và có thể liên quan đến hầu hết các cơ quan trong cơ thể. Tuy các ADR này thường hồi phục được khi giảm liều hoặc ngừng thuốc, một số ADR có thể không hồi phục và hiếm hơn, có thể tử vong. Nguyên nhân phần lớn được cho là do ngừng tim hoặc ngừng thở do mất phản xạ hầu, còn một số tử vong không xác định rõ nguyên nhân được cho là tại thuốc.

Nếu thấy hội chứng an thần kinh ác tính, một phức hợp triệu chứng có thể gây tử vong với những biểu hiện đặc trưng là giảm trương lực cơ, trạng thái sững sờ, sốt, huyết áp không ổn định, myoglobin huyết xảy ra, cần ngừng thuốc ngay và điều trị với dantrolen hoặc bromocriptin.

Nếu người bệnh cần điều trị với thuốc chống loạn thần sau khi khỏi hội chứng an thần kinh ác tính, phải xem xét cẩn thận việc dùng lại thuốc. Phải theo dõi cẩn thận, vì hội chứng này có thể tái phát. Không có liệu pháp đối với loạn động muộn, có thể xảy ra ở người bệnh điều trị với thuốc chống loạn thần, mặc dù hội chứng này có thể thuyên giảm một phần hoặc hoàn toàn, nếu ngừng dùng thuốc. Nếu dấu hiệu và triệu chứng của loạn động muộn xuất hiện ở người bệnh điều trị với risperidon, cần ngừng thuốc. Tuy vậy, một số người bệnh vẫn có thể cần điều trị với risperidon, mặc dù có hội chứng này

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

## **12. Quá liều và cách xử trí**

### *Triệu chứng:*

Nhìn chung, những dấu hiệu và triệu chứng được ghi nhận là kết quả từ tác dụng quá mức về tác động dược lý đã được biết của thuốc. Những triệu chứng này bao gồm buồn ngủ và an thần, nhịp tim nhanh, hạ huyết áp và triệu chứng ngoại tháp.

Trong trường hợp quá liều, QT kéo dài và co giật đã được báo cáo.

Khi kết hợp quá liều risperidon uống với paroxetin, hiện tượng xoắn đỉnh đã được báo cáo.

Trong trường hợp quá liều cấp tính, nên xem xét khả năng đã dùng nhiều thuốc.

### *Cách xử trí:*

Thiết lập và duy trì sự lưu thông đường hô hấp và đảm bảo đầy đủ oxy và thông khí. Rửa dạ dày (sau khi đã đặt nội khí quản, nếu bệnh nhân bất tỉnh) và nên xem xét việc dùng than hoạt kết hợp

với thuốc nhuận tràng. Nên bắt đầu theo dõi tim mạch ngay kể cả theo dõi điện tâm đồ liên tục để phát hiện loạn nhịp có thể xảy ra.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu đối với risperidon. Do đó, những biện pháp hỗ trợ thích hợp nên được áp dụng. Hạ huyết áp và suy tuần hoàn nên được điều trị bằng những biện pháp thích hợp như truyền dịch tĩnh mạch và/hoặc thuốc tác dụng giống thần kinh giao cảm. Trong trường hợp có triệu chứng ngoại tháp nặng, nên dùng các thuốc kháng cholinergic. Nên tiếp tục giám sát và theo dõi chặt chẽ về mặt y khoa cho đến khi bệnh nhân hồi phục.

### **13. Đặc tính dược lực học:**

Nhóm dược lý: Thuốc chống loạn thần.

Mã ATC: N05AX08

Risperidon là một chất đối kháng monoaminergic có chọn lọc với những đặc tính riêng biệt.

Risperidon có ái lực cao với các thụ thể serotonin 5-HT<sub>2</sub> và dopamin D<sub>2</sub>.

Risperidon cũng gắn kết vào thụ thể alpha 1-adrenergic và có ái lực thấp hơn với thụ thể histamin H<sub>1</sub> và thụ thể alpha<sub>2</sub>-adrenergic. Risperidon không có ái lực với các thụ thể cholinergic.

Mặc dù risperidon là chất đối kháng mạnh với thụ thể D<sub>2</sub>, được xem là cải thiện các triệu chứng dương tính của bệnh tâm thần phân liệt, nhưng risperidon ít gây ức chế các hoạt động về vận động và ít gây chứng giữ nguyên tư thế hơn các thuốc an thần kinh kinh điển. Khi tác dụng đối kháng dopamin và serotonin trung ương cân bằng, có thể làm giảm nguy cơ gây tác dụng phụ ngoại tháp và mở rộng tác dụng điều trị đối với các triệu chứng âm tính và triệu chứng cảm xúc ở bệnh nhân tâm thần phân liệt.

### **14. Đặc tính dược động học:**

#### **Hấp thu**

Risperidon được hấp thu hoàn toàn sau khi uống, đạt đến nồng độ đỉnh trong huyết tương trong vòng 1 – 2 giờ. Sự hấp thu không bị ảnh hưởng bởi thức ăn, vì vậy risperidon có thể dùng lúc no hoặc đói.

#### **Phân bố**

Risperidon được phân bố nhanh chóng. Thể tích của sự phân bố là 1 – 2 l/kg. Trong huyết tương, risperidon được gắn kết với albumin và alpha<sub>1</sub>-acid glycoprotein. Sự gắn kết với protein huyết tương của risperidon là 88%, của 9-hydroxy-risperidon là 77%.

Một tuần sau khi uống, 70% liều uống được thải trừ trong nước tiểu và 14% trong phân. Trong nước tiểu, risperidon và 9-hydroxy-risperidon chiếm 35 – 45% liều dùng. Phần còn lại là những chất chuyển hóa không có hoạt tính.

#### **Chuyển hóa**

Risperidon bị chuyển hóa bởi CYP2D6 thành 9-hydroxy-risperidon, có hoạt động dược lực học tương tự risperidon. Risperidon cộng với 9-hydroxy-risperidon tạo nên phần có hoạt tính chống loạn thần. Con đường chuyển hóa khác của risperidon là N-dealkylation.



### **Thải trừ**

Sau khi dùng đường uống cho bệnh nhân loạn thần, risperidon bị thải trừ với thời gian bán thải khoảng 3 giờ. Thời gian bán thải của 9-hydroxy-risperidon và phần chất có hoạt tính chống loạn thần là 24 giờ.

### **Tỷ lệ liều**

Trạng thái ổn định của risperidon đạt tới trong vòng 1 ngày ở hầu hết các bệnh nhân. Trạng thái ổn định của 9-hydroxy-risperidon đạt được trong vòng 4 – 5 ngày dùng thuốc. Nồng độ trong huyết tương của risperidon là tỷ lệ với đúng liều trong phạm vi liều điều trị.

### **Nhóm bệnh nhân đặc biệt**

#### **Trẻ em:**

Dược động học của risperidon, 9-hydroxy-risperidon và phần chất có hoạt tính chống loạn thần ở trẻ em là giống như ở người lớn.

#### **Suy gan và suy thận:**

Một nghiên cứu liều duy nhất cho thấy nồng độ có hoạt tính trong huyết tương cao hơn và sự thải trừ của phần thuốc có hoạt tính chống loạn thần bị giảm đi 30% ở người lớn tuổi và 60% ở bệnh nhân suy thận. Nồng độ trong huyết tương của risperidon ở bệnh nhân suy gan là bình thường nhưng nồng độ trung bình của phần risperidon tự do trong huyết tương thì tăng khoảng 35%.

### **15. Qui cách đóng gói**

Hộp 06 vi x vi 10 viên, kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

### **16. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:**

Bảo quản: Nhiệt độ không quá 30<sup>0</sup>C, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: Tiêu chuẩn cơ sở.

### **17. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc**



CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TRUNG ƯƠNG I – PHARBACO

160 TÔN ĐỨC THẮNG – ĐÔNG ĐA – HÀ NỘI

ĐT: 84-24-38454561; 024- 38454562 Fax: 024-38237460

SẢN XUẤT TẠI: THANH XUÂN - SÓC SƠN - HÀ NỘI