



ZIPSIDAL

Viên nang cứng Ziprasidone 20 mg/40 mg/60 mg/80 mg

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

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

THÀNH PHẦN VÀ HÀM LƯỢNG

Mỗi viên nang cứng có chứa:

Hoạt chất:

Viên nang cứng Ziprasidone 20 mg:

Ziprasidone hydrochloride monohydrate tương đương Ziprasidone 20 mg.

Viên nang cứng Ziprasidone 40 mg:

Ziprasidone hydrochloride monohydrate tương đương Ziprasidone 40 mg.

Viên nang cứng Ziprasidone 60 mg:

Ziprasidone hydrochloride monohydrate tương đương Ziprasidone 60 mg.

Viên nang cứng Ziprasidone 80 mg:

Ziprasidone hydrochloride monohydrate tương đương Ziprasidone 80 mg.

Tá dược vừa đủ: Lactose monohydrat 100, tinh bột ngô tiền gelatin hóa, magnesi stearat, nang rỗng gelatin.

Viên nang cứng Ziprasidone 20 mg: Nang rỗng số 2 nắp cam, thân cam (thành phần: titan dioxit, erythrosin, sunset yellow, natri lauryl sulfat, gelatin).

Viên nang cứng Ziprasidone 40 mg: Nang rỗng số 1 nắp xanh dương bạc, thân trắng bạc (thành phần: gelatin, silic dioxit, natri lauryl sulfat, methylparaben, propylparaben, glycerin, acid acetic, titan dioxit, candurin silver fine, ponceau, green S).

Viên nang cứng Ziprasidone 60 mg: Nang rỗng số 1 nắp xanh dương bạc, thân trắng bạc (thành phần: gelatin, silic dioxit, natri lauryl sulfat, methylparaben, propylparaben, glycerin, acid acetic, titan dioxit, candurin silver fine, ponceau, green S).

Viên nang cứng Ziprasidone 80 mg: Nang rỗng số 0 nắp cam bạc, thân cam bạc (thành phần: gelatin, silic dioxit, natri lauryl sulfat, methylparaben, propylparaben, glycerin, acid acetic, titan dioxit, candurin silver fine, tartrazin, allura red).

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nang cứng Ziprasidone 20 mg: Viên nang cứng nắp cam, thân cam, nang số 2, nang được đóng kín, không móp méo, bên trong chứa bột màu trắng đến hồng nhạt.

Viên nang cứng Ziprasidone 40 mg: Viên nang cứng nắp xanh dương bạc, thân trắng bạc, nang số 1, nang được đóng kín, không móp méo, bên trong chứa bột màu trắng đến hồng nhạt.

Viên nang cứng Ziprasidone 60 mg: Viên nang cứng nắp xanh dương bạc, thân trắng bạc, nang số 1, nang được đóng kín, không móp méo, bên trong chứa bột màu trắng đến hồng nhạt.

Viên nang cứng Ziprasidone 80 mg: Viên nang cứng nắp cam bạc, thân cam bạc, nang số 0, nang được đóng kín, không móp méo, bên trong chứa bột màu trắng đến hồng nhạt.

CHỈ ĐỊNH

Ziprasidone được chỉ định để điều trị:

- Bệnh tâm thần phân liệt ở người lớn.
- Các giai đoạn hưng cảm hoặc hỗn hợp của rối loạn lưỡng cực mức độ trung bình ở người lớn, trẻ em và thanh thiếu niên từ 10 - 17 tuổi (phòng ngừa các giai đoạn rối loạn lưỡng cực chưa được thiết lập).

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng:

Người lớn

Liều khuyến cáo trong điều trị cấp tính bệnh tâm thần phân liệt và giai đoạn hưng cảm trong rối loạn lưỡng cực là 40 mg x 2 lần/ngày cùng với thức ăn. Sau đó có thể điều chỉnh liều hàng ngày dựa trên tình trạng lâm sàng của từng cá nhân, liều tối đa 80 mg x 2 lần/ngày. Nếu có chỉ định, liều khuyến cáo tối đa có thể đạt được sớm nhất vào ngày thứ 3 của đợt điều trị.

Đặc biệt quan trọng là không vượt quá liều tối đa vì hồ sơ an toàn trên 160 mg/ngày chưa được thiết lập và ziprasidone có liên quan đến kéo dài khoảng QT phụ thuộc liều.

Trong điều trị duy trì ở bệnh nhân tâm thần phân liệt, nên dùng ziprasidone ở liều thấp nhất có hiệu quả, trong nhiều trường hợp, liều 20 mg x 2 lần/ngày có thể vừa đủ.

Người cao tuổi

Liều khởi đầu thấp hơn không thường xuyên được chỉ định nhưng nên cân nhắc cho những người từ 65 tuổi trở lên khi có yêu cầu lâm sàng.

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận.

Suy gan

Ở những bệnh nhân suy gan, nên cân nhắc dùng liều thấp hơn.

Trẻ em

Giai đoạn hưng cảm trong rối loạn lưỡng cực

Liều khuyến cáo để điều trị cấp tính giai đoạn hưng cảm trong rối loạn lưỡng cực ở trẻ em (10 đến 17 tuổi) là liều duy nhất 20 mg vào ngày đầu tiên cùng với thức ăn. Sau đó nên chia liều ziprasidone làm hai lần mỗi ngày với thức ăn và nên điều chỉnh liều trong 1-2 tuần đến khoảng mục tiêu 120-160 mg/ngày đối với bệnh nhân ≥ 45 kg, hoặc đến khoảng mục tiêu 60-80 mg/ngày đối với bệnh nhân có cân nặng < 45 kg. Điều chỉnh liều tiếp theo dựa trên tình trạng lâm sàng của từng cá nhân trong khoảng 80-160 mg/ngày đối với bệnh nhân ≥ 45 kg, hoặc 40-80 mg/ngày đối với bệnh nhân < 45 kg. Liều dùng không cân bằng với liều buổi sáng ít hơn liều buổi tối 20 mg hoặc 40 mg đã được cho phép trong thử nghiệm lâm sàng.

Đặc biệt quan trọng là không vượt quá liều tối đa theo cân nặng vì hồ sơ an toàn trên liều tối đa (160 mg/ngày cho trẻ em ≥ 45 kg và 80 mg/ngày cho trẻ em < 45 kg) chưa được thiết lập và ziprasidone liên quan đến kéo dài khoảng QT phụ thuộc liều.

Tâm thần phân liệt

Chưa xác định tính an toàn và hiệu quả của ziprasidone ở trẻ em bị tâm thần phân liệt.

Cách dùng:

Dùng đường uống, cùng với thức ăn.

Uống nguyên viên, không nhai, nghiền, hoặc mở nang trước khi uống vì có thể ảnh hưởng đến sự hấp thu của thuốc.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Kéo dài khoảng QT đã biết.
- Hội chứng QT dài bẩm sinh.
- Nhồi máu cơ tim cấp gần đây.
- Suy tim mất bù.
- Rối loạn nhịp tim được điều trị bằng các thuốc chống loạn nhịp nhóm IA và III.
- Điều trị đồng thời với các thuốc kéo dài khoảng QT, như thuốc chống loạn nhịp tim nhóm IA và III, asen trioxid, halofantrine, levomethadyl acetate, mesoridazine, thioridazine, pimozide, sparfloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin, dolasetron mesilate, mefloquine, sertindole hoặc cisapride.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Cần tiến hành khai thác bệnh sử, bao gồm đánh giá tiền sử gia đình và khám sức khỏe để xác định những bệnh nhân không được khuyến cáo điều trị bằng ziprasidone.

Khoảng QT

Ziprasidone gây kéo dài khoảng QT phụ thuộc liều nhẹ đến trung bình.

Không nên dùng ziprasidone cùng với những thuốc được biết có thể kéo dài khoảng QT. Thận trọng ở những bệnh nhân có nhịp tim chậm đáng kể. Rối loạn điện giải như hạ kali máu và hạ magie máu làm tăng nguy cơ loạn nhịp tim ác tính và cần được điều chỉnh trước khi bắt đầu ziprasidone. Nếu bệnh nhân có bệnh tim ổn định, nên xem xét đánh giá điện tâm đồ trước khi bắt đầu điều trị.

Nếu các triệu chứng tim như đánh trống ngực, chóng mặt, ngất hoặc co giật xảy ra, nên xem xét khả năng rối loạn nhịp tim ác tính và tiến hành đánh giá tim bao gồm điện tâm đồ. Nếu khoảng QTc > 500 mili giây, nên ngừng điều trị.

Hiếm có những báo cáo sau khi thuốc lưu hành về xoắn đỉnh ở những bệnh nhân có nhiều yếu tố nguy cơ khi dùng ziprasidone.

Trẻ em

Chưa xác định tính an toàn và hiệu quả của ziprasidone khi điều trị bệnh tâm thần phân liệt ở trẻ em và thanh thiếu niên.

Hội chứng an thần kinh ác tính (NMS)

NMS là một phức hợp hiếm gặp nhưng có khả năng gây tử vong đã được báo cáo liên quan đến các thuốc chống loạn thần, bao gồm ziprasidone. Kiểm soát NMS nên bao gồm việc ngừng ngay lập tức tất cả các thuốc chống loạn thần.

Các phản ứng có hại trên da nghiêm trọng

Phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS) đã được báo cáo khi dùng ziprasidone. DRESS bao gồm sự kết hợp của ba hoặc nhiều phản ứng sau: phản ứng da (như phát ban hoặc viêm da tróc vảy), tăng bạch cầu ái toan, sốt, nổi hạch và

một hoặc nhiều biến chứng toàn thân như viêm gan, viêm thận, viêm phổi, viêm cơ tim và viêm màng ngoài tim.

Các phản ứng có hại trên da nghiêm trọng khác, như hội chứng Stevens-Johnson, đã được báo cáo khi dùng ziprasidone.

Các phản ứng có hại trên da nghiêm trọng đôi khi gây tử vong. Nên ngừng dùng ziprasidone nếu xảy ra các phản ứng có hại nghiêm trọng trên da.

Rối loạn vận động chậm

Có khả năng ziprasidone gây rối loạn vận động chậm và các hội chứng ngoại tháp chậm khác sau khi điều trị lâu dài. Bệnh nhân rối loạn lưỡng cực được biết đặc biệt dễ mắc loại triệu chứng này. Thời gian điều trị càng tăng và tuổi càng cao thì triệu chứng này xảy ra càng thường xuyên. Nếu các dấu hiệu và triệu chứng của rối loạn vận động chậm xuất hiện, nên xem xét giảm liều hoặc ngừng sử dụng ziprasidone.

Ngã

Ziprasidone có thể gây buồn ngủ, chóng mặt, hạ huyết áp tư thế, rối loạn dáng đi, có thể dẫn đến ngã. Cần thận trọng khi điều trị cho bệnh nhân có nguy cơ cao hơn và cân nhắc khởi đầu với liều thấp hơn (như người cao tuổi hoặc suy nhược).

Động kinh

Thận trọng khi điều trị cho bệnh nhân có tiền sử động kinh.

Suy gan

Thiếu kinh nghiệm ở bệnh nhân suy gan nặng và nên thận trọng khi sử dụng ziprasidone cho nhóm này.

Tăng nguy cơ tai biến mạch máu não ở bệnh nhân sa sút trí tuệ

Nguy cơ các biến cố bất lợi về mạch máu não tăng lên khoảng 3 lần trong các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng với giả dược ở bệnh nhân sa sút trí tuệ dùng một số thuốc chống loạn thần không điển hình. Vẫn chưa biết cơ chế nguy cơ gia tăng này. Không thể loại trừ nguy cơ gia tăng đối với các thuốc chống loạn thần khác hoặc các đối tượng bệnh nhân khác. Nên thận trọng sử dụng ziprasidone cho những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ đột quỵ.

Tăng tỷ lệ tử vong ở người cao tuổi mắc chứng sa sút trí tuệ

Dữ liệu từ hai nghiên cứu quan sát lớn cho thấy những người cao tuổi bị sa sút trí tuệ được điều trị bằng thuốc chống loạn thần có nguy cơ tử vong và/hoặc có khả năng xảy ra các biến cố bất lợi về mạch máu não cao hơn so với những người không được điều trị. Không có đủ dữ liệu để ước tính chắc chắn về mức độ chính xác của nguy cơ và chưa biết nguyên nhân của gia tăng nguy cơ.

Ziprasidone không được cấp phép để điều trị rối loạn hành vi liên quan đến sa sút trí tuệ.

Huyết khối tĩnh mạch

Các trường hợp huyết khối tĩnh mạch (VTE) đã được báo cáo khi dùng thuốc chống loạn thần. Vì bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống loạn thần thường có các yếu tố nguy cơ mắc VTE, tất cả các yếu tố nguy cơ có thể có đối với VTE nên được xác định trước và trong khi điều trị bằng ziprasidone và thực hiện các biện pháp phòng ngừa.

Chứng cương dương

Các trường hợp cương dương đã được báo cáo khi sử dụng thuốc chống loạn thần, bao gồm ziprasidone. Phản ứng bất lợi này cũng như các thuốc hướng thần khác, không phụ thuộc liều và không tương quan với thời gian điều trị.

Tăng prolactin máu

Cũng như các loại thuốc đối kháng với các thụ thể dopamine D2 khác, ziprasidone có thể làm tăng mức prolactin. Các rối loạn như tiết nhiều sữa, vô kinh, nữ hóa tuyến vú và liệt dương đã được báo cáo với các hợp chất làm tăng prolactin. Tình trạng tăng prolactin máu kéo dài khi kết hợp với suy tuyến sinh dục có thể dẫn đến giảm mật độ xương.

Tá dược

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

Viên nang cứng ziprasidone 20 mg có chứa sunset yellow, có thể gây phản ứng dị ứng.

Viên nang cứng ziprasidone 40 mg, 60 mg, 80 mg có chứa paraben, có thể gây phản ứng dị ứng (có thể xảy ra chậm).

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Các nghiên cứu về độc tính trên hệ sinh sản đã cho thấy các tác dụng không mong muốn đối với quá trình sinh sản ở liều lượng liên quan đến độc tính và/hoặc an thần ở người mẹ. Không có bằng chứng về khả năng gây quái thai.

Phụ nữ mang thai

Không có nghiên cứu nào được thực hiện trên phụ nữ mang thai. Vì kinh nghiệm trên người còn hạn chế, không nên dùng ziprasidone trong thời kỳ mang thai trừ khi lợi ích mong đợi cho người mẹ cao hơn nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi.

Trẻ sơ sinh tiếp xúc với thuốc chống loạn thần (bao gồm ziprasidone) trong ba tháng cuối của thai kỳ có nguy cơ bị các phản ứng có hại bao gồm các triệu chứng ngoại tháp và/hoặc cai thuốc có thể khác nhau về mức độ nghiêm trọng và thời gian sau khi sinh. Đã có báo cáo về tình trạng kích động, tăng trương lực, 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. Không nên sử dụng ziprasidone trong thời kỳ mang thai trừ khi thật cần thiết. Nếu cần ngưng thuốc trong thời kỳ mang thai thì không nên thực hiện đột ngột.

Phụ nữ cho con bú

Không có nghiên cứu đầy đủ và rõ ràng ở phụ nữ đang cho con bú. Một trường hợp duy nhất báo cáo rằng ziprasidone có thể được phát hiện trong sữa mẹ. Bệnh nhân không nên cho con bú nếu đang dùng ziprasidone. Nếu cần điều trị, nên ngừng cho con bú.

Khả năng sinh sản

Không có nghiên cứu đầy đủ và rõ ràng ở phụ nữ và nam giới dùng ziprasidone.

Tránh thai

Phụ nữ trong có khả năng sinh sản dùng ziprasidone nên sử dụng một phương pháp tránh thai thích hợp.

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

Ziprasidone có thể gây buồn ngủ và có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Bệnh nhân có khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc nên được cảnh báo thích hợp.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Chưa thực hiện nghiên cứu dược động học và dược lực học giữa ziprasidone và các thuốc kéo dài khoảng QT khác. Không thể loại trừ tác dụng phụ của ziprasidone và các thuốc này, do đó không nên dùng ziprasidone với các thuốc kéo dài khoảng QT, như thuốc chống loạn nhịp nhóm IA và III, asen trioxid, halofantrine, levomethadyl acetate, mesoridazine, thioridazine, pimozide, sparfloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin, dolasetron mesilate, mefloquine, sertindole hoặc cisapride.

Chưa thực hiện nghiên cứu nào về tương tác của ziprasidone với các thuốc khác ở trẻ em.

Thuốc/rượu tác động lên hệ thần kinh trung ương

Do tác dụng chính của ziprasidone, thận trọng khi dùng kết hợp với các thuốc và rượu có tác dụng trung ương khác.

Ảnh hưởng của ziprasidone đối với các thuốc khác

Một nghiên cứu *in vivo* với dextromethorphan cho thấy không có sự ức chế rõ rệt CYP2D6 ở nồng độ huyết tương thấp hơn 50% so với nồng độ thu được sau khi dùng 40 mg ziprasidone x 2 lần/ngày. Dữ liệu *in vitro* chỉ ra rằng ziprasidone có thể là một chất ức chế vừa phải CYP2D6 và CYP3A4. Tuy nhiên, ít có khả năng ziprasidone sẽ ảnh hưởng đến dược động học của các thuốc được chuyển hóa bởi các đồng dạng cytochrom P450 này ở mức độ phù hợp về mặt lâm sàng.

Thuốc tránh thai đường uống

Sử dụng ziprasidone không làm thay đổi đáng kể dược động học của estrogen (ethinyl oestradiol, một chất nền CYP3A4) hoặc các thành phần progesterone.

Lithi - Sử dụng đồng thời với ziprasidone không ảnh hưởng đến dược động học của lithi.

Vì ziprasidone và lithi có liên quan đến thay đổi dẫn truyền tim, kết hợp này có thể gây ra nguy cơ tương tác dược lực học bao gồm loạn nhịp tim, tuy nhiên, trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, kết hợp ziprasidone với lithi không thể hiện gia tăng nguy cơ lâm sàng so với chỉ dùng lithi.

Dữ liệu về kết hợp với carbamazepine ổn định tâm trạng còn hạn chế.

Tương tác dược động học của ziprasidone với valproate khó xảy ra do thiếu các con đường chuyển hóa chung cho hai loại thuốc. Trong một nghiên cứu trên bệnh nhân, dùng đồng thời ziprasidone và valproate cho thấy nồng độ trung bình của valproate nằm trong khoảng điều trị như valproate được sử dụng với giả dược.

Ảnh hưởng của các sản phẩm thuốc khác đối với ziprasidone

Chất ức chế CYP3A4 ketoconazole (400 mg/ngày), cũng ức chế p-gp, làm tăng nồng độ ziprasidone trong huyết thanh lên dưới 40%. Nồng độ trong huyết thanh của S-methyl-dihydroziprasidone và ziprasidone sulphoxide, ở T_{max} dự kiến của ziprasidone, đã tăng lần lượt là 55% và 8%. Không ghi nhận sự kéo dài thêm QTc nào. Những thay đổi về dược động học do sử dụng đồng thời các chất ức chế CYP3A4 mạnh dường như không có tầm quan trọng về mặt lâm sàng, do đó không cần điều chỉnh liều. Dữ liệu *in vitro* và động vật cho thấy ziprasidone có thể là chất nền P-glycoprotein (p-gp). Vẫn chưa biết sự liên quan giữa *in vivo* với con người. Vì ziprasidone là chất nền của CYP3A4, sự cảm ứng CYP3A4 và P-gp có liên quan, nên việc dùng đồng thời với các chất cảm ứng CYP3A4 và p-gp như carbamazepine, rifampin và St John's Wort có thể làm giảm nồng độ ziprasidone.

Liệu pháp carbamazepine 200 mg x 2 lần/ngày trong 21 ngày làm giảm khoảng 35% nồng độ ziprasidone.

Thuốc kháng acid - dùng đa liều thuốc kháng acid có chứa nhôm và magie hoặc cimetidine không có tác dụng đáng kể về mặt lâm sàng đối với dược động học của ziprasidone khi no.

Thuốc tác động lên hệ serotonergic

Trong một số trường hợp cá biệt, đã có báo cáo về hội chứng serotonin liên quan tạm thời với liệu pháp ziprasidone kết hợp với các thuốc tác động lên hệ serotonergic khác như SSRI. Các đặc điểm của hội chứng serotonin có thể bao gồm lú lẫn, kích động, sốt, đổ mồ hôi, mất điều hòa, tăng phản xạ, rung giật cơ và tiêu chảy.

Liên kết protein

Ziprasidone liên kết mạnh với protein huyết tương. Sự gắn kết với protein huyết tương *in vitro* của ziprasidone không bị thay đổi bởi warfarin hoặc propranolol, hai loại thuốc liên kết với protein cao, cũng như ziprasidone không làm thay đổi sự gắn kết của những thuốc này trong huyết tương người. Do đó, khả năng tương tác thuốc với ziprasidone do thay thế là khó xảy ra.

Tương kỵ

Chưa có thông tin về tương kỵ của thuốc.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Ziprasidone đường uống được sử dụng trong các thử nghiệm lâm sàng cho khoảng 6500 người lớn. Các phản ứng có hại thường gặp nhất trong các thử nghiệm lâm sàng về bệnh tâm thần phân liệt là mất ngủ, buồn ngủ, đau đầu và kích động. Trong các thử nghiệm lâm sàng giai đoạn hưng cảm trong rối loạn lưỡng cực, các phản ứng có hại của thuốc thường gặp nhất là an thần, đau đầu và buồn ngủ.

Dưới đây là các phản ứng có hại của thuốc dựa trên các nghiên cứu về bệnh tâm thần phân liệt và giai đoạn hưng cảm trong rối loạn lưỡng cực có kiểm soát.

Rất thường gặp (ADR $\geq 1/10$)

Tâm thần: Mất ngủ.

Thần kinh: Buồn ngủ, đau đầu.

Thường gặp (1/100 $\leq$ ADR $< 1/10$)

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: Viêm mũi.

Tâm thần: Hưng cảm, kích động, lo lắng, bồn chồn.

Thần kinh: Rối loạn trương lực, rối loạn ngoại tháp, parkinson, rối loạn vận động chậm, rối loạn vận động, tăng trương lực, ngồi, nằm không yên, run, chóng mặt, an thần.

Mắt: Nhìn mờ, suy giảm thị lực.

Tim: Nhịp tim nhanh.

Mạch máu: Tăng huyết áp.

Tiêu hóa: Nôn, tiêu chảy, buồn nôn, táo bón, tăng tiết nước bọt, khô miệng, khó tiêu.

Da và mô dưới da: Phát ban.

Cơ xương khớp và mô liên kết: Cứng cơ.

Hệ sinh sản và tuyến vú: Rối loạn chức năng sinh dục ở nam.

Toàn thân và tại chỗ: Sốt, đau, suy nhược, mệt mỏi.

Xét nghiệm: Tăng cân, giảm cân.

Ít gặp ($1/1000 \leq ADR < 1/100$)

Hệ miễn dịch: Mẫn cảm.

Nội tiết: Tăng prolactin máu.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Tăng khẩu vị.

Tâm thần: Con hoảng sợ, ác mộng, kích động, triệu chứng trầm cảm, giảm ham muốn tình dục.

Thần kinh: Ngất, co giật toàn thân, mất điều hòa, mất vận động, hội chứng chân không yên, rối loạn dáng đi, chảy nước dãi, dị cảm, giảm xúc giác, loạn cận ngôn, rối loạn chú ý, ngủ lịm, hôn mê.

Mắt: Trợn ngược mắt, sợ ánh sáng, khô mắt.

Tai và mê đạo: Chóng mặt, ù tai, đau tai.

Tim: Tim đập nhanh.

Mạch máu: Con tăng huyết áp, hạ huyết áp tư thế đứng, hạ huyết áp.

Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Đau thắt cổ họng, khó thở, đau hầu họng.

Tiêu hóa: Chứng khó nuốt, viêm dạ dày, bệnh trào ngược dạ dày thực quản, khó chịu ở bụng, rối loạn lưỡi, đầy hơi.

Da và mô dưới da: Mày đay, phát ban, dát sần, mụn trứng cá, rụng tóc.

Cơ xương khớp và mô liên kết: Chứng trẹo cổ, co thắt cơ, đau tứ chi, khó chịu cơ xương, cứng khớp.

Thận và tiết niệu: Tiểu không tự chủ, khó tiểu.

Hệ sinh sản và tuyến vú: Tiết nhiều sữa, vú to ở nam giới, mất kinh.

Toàn thân và tại chỗ: Khó chịu ở ngực, khát nước.

Xét nghiệm: Kéo dài QT trên điện tâm đồ, xét nghiệm chức năng gan bất thường.

Hiếm gặp ($1/10000 \leq ADR < 1/1000$)

Hệ miễn dịch: Phản ứng phản vệ.

Máu và hệ bạch huyết: Giảm bạch cầu lympho, tăng bạch cầu ái toan.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Hạ calci máu.

Tâm thần: Hung cảm nhẹ, suy nhược tâm thần, rối loạn cực khoái, cảm xúc phẳng lặng.

Thần kinh: Hội chứng an thần kinh ác tính, hội chứng serotonin, mặt xệ, liệt.

Mắt: Giảm thị lực, ngứa mắt.

Tim: Xoắn đỉnh.

Mạch máu: Tăng huyết áp tâm thu, tăng huyết áp tâm trương, huyết áp không ổn định.

Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Co thắt thanh quản, nấc.

Tiêu hóa: Phân lỏng.

Da và mô dưới da: Phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS), vảy nến, phù mạch, viêm da dị ứng, sung mặt, ban đỏ, phát ban có nốt sần, kích ứng da.

Cơ xương khớp và mô liên kết: Cứng hàm.

Thận và tiết niệu: Bí tiểu, sỏi dầm.

Thai kỳ, sản kỳ, chu sinh: Hội chứng cai thuốc ở trẻ sơ sinh.

Hệ sinh sản và tuyến vú: Chứng cương dương, tăng cương cứng, rối loạn cương dương.

Toàn thân và tại chỗ: Cảm giác nóng.

Xét nghiệm: Lactate dehydrogenase máu tăng.

Trong các thử nghiệm lâm sàng ngắn hạn và dài hạn của ziprasidone về tâm thần phân liệt và giai đoạn hưng cảm trong rối loạn lưỡng cực, ít gặp động kinh co cứng – co giật và hạ huyết áp, xảy ra ở dưới 1% bệnh nhân điều trị bằng ziprasidone.

Ziprasidone gây kéo dài khoảng QT phụ thuộc liều nhẹ đến trung bình. Trong các thử nghiệm lâm sàng về bệnh tâm thần phân liệt, 12,3% (976/7941) phép đo điện tâm đồ trên bệnh nhân điều trị bằng ziprasidone và 7,5% (73/975) phép đo điện tâm đồ trên bệnh nhân điều trị bằng giả dược tăng từ 30 đến 60 milli giây. Kéo dài > 60 mili giây ở 1,6% (128/7941) và 1,2% (12/975) tương ứng với bệnh nhân điều trị bằng ziprasidone và giả dược. Tỷ lệ kéo dài khoảng QTc trên 500 mili giây là 3 trong tổng số 3266 (0,1%) ở bệnh nhân điều trị bằng ziprasidone và 1 trong tổng số 538 (0,2%) ở bệnh nhân điều trị bằng giả dược. Các phát hiện tương tự được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng về giai đoạn hưng cảm trong rối loạn lưỡng cực.

Điều trị duy trì dài hạn trong các thử nghiệm lâm sàng bệnh tâm thần phân liệt, nồng độ prolactin ở những bệnh nhân điều trị bằng ziprasidone đôi khi tăng cao, nhưng nồng độ prolactin trở lại mức bình thường mà không cần ngừng điều trị ở hầu hết các bệnh nhân. Ngoài ra, hiếm có các biểu hiện lâm sàng tiềm ẩn (như vú to ở nam giới và phì đại tuyến vú).

Trẻ em

Trong một thử nghiệm rối loạn lưỡng cực đối chứng giả dược (từ 10-17 tuổi), các phản ứng có hại thường gặp nhất (được báo cáo với tần suất > 10%) là an thần, buồn ngủ, đau đầu, mệt mỏi, buồn nôn, chóng mặt, nôn, chán ăn và rối loạn ngoại tháp. Trong một thử nghiệm tâm thần phân liệt đối chứng giả dược (từ 13-17 tuổi), các phản ứng có hại thường gặp nhất (được báo cáo với tần suất > 10%) là buồn ngủ và rối loạn ngoại tháp. Tính an toàn của ziprasidone ở trẻ em nhìn chung tương tự như ở người lớn. Tuy nhiên, đã quan sát thấy tỷ lệ an toàn và buồn ngủ cao trong các nghiên cứu ở trẻ em.

Ziprasidone có liên quan đến kéo dài khoảng QT phụ thuộc liều từ nhẹ đến trung bình trong các thử nghiệm lâm sàng ở trẻ em tương tự với người lớn. Động kinh co cứng co giật và hạ huyết áp không được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược về rối loạn lưỡng cực ở trẻ em.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Kinh nghiệm với quá liều ziprasidone còn hạn chế. Lượng ziprasidone uống một lần lớn nhất được xác nhận là 12.800 mg. Trong trường hợp này, các triệu chứng ngoại tháp và khoảng QTc là 446 mili giây (không có di chứng tim) đã được báo cáo. Nói chung, các triệu chứng được báo cáo phổ biến nhất sau khi dùng quá liều là các triệu chứng ngoại tháp, buồn ngủ, run và lo lắng.

Khả năng ngủ gà, co giật hoặc phản ứng loạn trương lực ở đầu và cổ sau khi dùng quá liều có thể gây ra nguy cơ hít kèm theo cảm giác nôn. Nên bắt đầu theo dõi tim mạch ngay lập tức, bao gồm theo dõi điện tâm đồ liên tục để phát hiện các rối loạn nhịp tim có thể xảy ra. Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho ziprasidone.

DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc chống loạn thần, dẫn xuất indole.

Mã ATC: N05AE04

Ziprasidone có ái lực cao với thụ thể dopamine loại 2 (D₂) và thực chất có ái lực cao hơn đối với thụ thể serotonin loại 2_A (5HT_{2A}). 12 giờ sau khi dùng một liều duy nhất 40 mg, phong tỏa hơn 80% thụ thể serotonin loại 2_A và hơn 50% thụ thể D₂ bằng chụp cắt lớp phát xạ positron (PET). Ziprasidone cũng tương tác với các thụ thể serotonin 5HT_{2C}, 5HT_{1D} và 5HT_{1A} với ái lực trên các vị trí này bằng hoặc lớn hơn ái lực trên thụ thể D₂. Ziprasidone có ái lực vừa phải với các chất vận chuyển serotonin và norepinephrine của tế bào thần kinh. Ziprasidone thể hiện ái lực vừa phải với thụ thể histamine H(1) - và alpha(1). Ziprasidone thể hiện ái lực không đáng kể với thụ thể M(1) muscarinic.

Ziprasidone đã được chứng minh là một chất đối kháng ở cả hai thụ thể serotonin loại 2_A (5HT_{2A}) và dopamine loại 2 (D₂). Có đề xuất rằng hoạt động trị liệu được thực hiện qua trung gian, một phần, thông qua sự kết hợp của các hoạt động đối kháng này. Ziprasidone cũng là chất đối kháng mạnh ở thụ thể 5HT_{2C} và 5HT_{1D}, chất chủ vận mạnh ở thụ thể 5HT_{1A} và ức chế tái hấp thu norepinephrine, serotonin của tế bào thần kinh.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sau khi uống đa liều ziprasidone cùng với thức ăn, nồng độ đỉnh trong huyết tương thường đạt được từ 6 đến 8 giờ sau khi uống. Sinh khả dụng tuyệt đối của liều 20 mg là 60% ở trạng thái no. Các nghiên cứu dược động học đã chứng minh rằng sinh khả dụng của ziprasidone tăng lên đến 100% khi có thức ăn. Do đó, khuyến cáo nên dùng ziprasidone cùng với thức ăn.

Phân bố

Thể tích phân bố xấp xỉ 1,1 L/kg. Có hơn 99% ziprasidone liên kết với protein huyết tương.

Chuyển hóa và thải trừ

Thời gian bán thải cuối trung bình của ziprasidone sau khi uống là 6,6 giờ, trạng thái ổn định đạt được trong vòng 1-3 ngày. Độ thanh thải trung bình của ziprasidone tiêm tĩnh mạch là 5 mL/phút/kg. Khoảng 20% liều dùng được thải trừ qua nước tiểu, và khoảng 66% được thải trừ qua phân.

Ziprasidone thể hiện động học tuyến tính trong phạm vi liều điều trị từ 40 đến 80 mg x 2 lần/ngày khi no.

Ziprasidone được chuyển hóa mạnh sau khi uống và được bài tiết với chỉ một lượng nhỏ qua nước tiểu (< 1%) hoặc phân (< 4%) dưới dạng ziprasidone không đổi. Ziprasidone chủ yếu được đào thải thông qua ba con đường chuyển hóa dự kiến để tạo ra bốn chất chuyển hóa tuần hoàn chính, benzisothiazole piperazine (BITP) sulphoxide, BITP sulphone, ziprasidone sulphoxide và S-methyldihydroziprasidone. Ziprasidone dạng không đổi tương ứng khoảng 44% tổng số chất liên quan đến thuốc trong huyết tương.

Ziprasidone được chuyển hóa chủ yếu theo hai con đường: khử và methyl hóa để tạo ra S-methyldihydroziprasidone chiếm khoảng 2/3 quá trình chuyển hóa và chuyển hóa oxy hóa chiếm 1/3 còn lại. Các nghiên cứu *in vitro* sử dụng các phân đoạn dưới tế bào gan người chỉ ra rằng S-methyldihydroziprasidone được tạo ra theo hai bước. Những nghiên cứu này chỉ ra rằng bước đầu tiên được thực hiện chủ yếu bằng cách khử hóa học bởi glutathione cũng như khử bằng enzym bởi aldehyde oxidase. Bước thứ hai là quá trình methyl hóa qua trung

gian thiol methyltransferase. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy CYP3A4 là cytochrom P450 chính xúc tác quá trình chuyển hóa oxy hóa của ziprasidone với đóng góp nhỏ tiềm năng của CYP1A2.

Ziprasidone, S-methyldihydroziprasidone và ziprasidone sulphoxide khi được thử nghiệm *in vitro* có chung các đặc tính có thể dự đoán tác dụng kéo dài QTc. S-methyldihydroziprasidone được thải trừ chủ yếu trong phân bằng cách bài tiết qua mật với sự đóng góp nhỏ của chuyển hóa có xúc tác CYP3A4. Ziprasidone sulphoxide được thải trừ qua bài tiết ở thận và bằng chuyển hóa thứ cấp do CYP3A4 xúc tác.

Đối tượng đặc biệt

Kiểm tra dược động học của bệnh nhân không cho thấy bất kỳ sự khác biệt đáng kể nào về dược động học giữa người hút thuốc và người không hút thuốc.

Không quan sát thấy sự khác biệt về tuổi hoặc giới tính có ý nghĩa lâm sàng trong dược động học của ziprasidone. Dược động học của ziprasidone ở bệnh nhi từ 10 đến 17 tuổi tương tự như ở người lớn sau khi hiệu chỉnh sự khác biệt về trọng lượng cơ thể.

Phù hợp với thực tế là độ thanh thải của thận đóng góp rất ít vào tổng độ thanh thải, không ghi nhận sự gia tăng tiến triển nào của nồng độ ziprasidone khi sử dụng ziprasidone cho những đối tượng có chức năng thận ở các mức độ khác nhau. Nồng độ ở các đối tượng nhẹ (độ thanh thải creatinin 30-60 mL/phút), trung bình (độ thanh thải creatinin 10-29 mL/phút) và nặng (cần lọc máu) là 146%, 87% và 75% so với đối tượng khỏe mạnh (độ thanh thải creatinin > 70 mL/phút) sau khi uống 20 mg x 2 lần/ngày trong 7 ngày. Không rõ liệu nồng độ huyết thanh của các chất chuyển hóa có tăng lên ở những bệnh nhân này hay không. Ở những trường hợp suy giảm chức năng gan nhẹ đến trung bình (Child Pugh nhóm A hoặc B) do xơ gan, nồng độ thuốc trong huyết thanh sau khi uống cao hơn 30% và thời gian bán thải cuối cùng dài hơn khoảng 2 giờ so với những bệnh nhân bình thường. Vẫn chưa biết rõ ảnh hưởng của suy giảm chức năng gan lên nồng độ của các chất chuyển hóa trong huyết thanh.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

BẢO QUẢN

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 30°C.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Nhà sản xuất.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Số lô sản xuất (Batch No.), ngày sản xuất (Mfg. date), hạn dùng (Exp. date): xin xem trên nhãn bao bì.

Sản xuất tại:

Công ty TNHH Sinh dược phẩm HERA

Lô A17 Khu công nghiệp Tứ Hạ, thị xã Hương Trà, tỉnh Thừa Thiên Huế, Việt Nam.