

Alu-Alu pack

PM/94 8M/94

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 15/9/2016

Rx

Mỗi viên nén chứa Aripiprazol 15mg. Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác: Xem Hướng dẫn sử dụng kèm theo. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ẩm. Để thuốc xa tầm tay trẻ em.

3 x 10 Tablets

Rx

ARITERO 15

Aripiprazole Tablets 15 mg



HETERO

3 x 10 Tablets

ARITERO 15

Aripiprazole Tablets 15 mg

Rx

Thuốc bán theo đơn

ARITERO 15

Viên nén Aripiprazol 15 mg

Hộp 3 vỉ x 10 viên

xxxxxx

ARITERO 15
Aripiprazole Tablets 15 mg

3 x 10 Tablets

Each tablet contains: 15 mg of Aripiprazole.

Dosage: As directed by the physician.

Store below 30°C and protect from moisture.

Keep out of reach of children.

Refer product insert for more information.

Mfg. Lic. No.: 50/MN/AP/2009/F/G

Batch No./Số lô SX:

Mfg.Date/NSX:

Exp.date/HD

VN Reg.No./SDK:

Doanh nghiệp nhập khẩu:

Manufactured by/Sản xuất tại Ấn-độ bởi:

HETERO LABS LIMITED



Unit-V, APIIC Formulation SEZ,
Polepally Village, Jadcherla Mandal,
Mahaboobnagar District, India.

Carton Size : 120 X 22 X 52 mm

Carton Type : Side Open

Board Spec. : 300 GSM Peral Graphic Board
with Aqueous Varnish coating

No.of colours : 4 Colours CMYK



VED-8/1

31.33 mm

Colour: Single colour: Deep Blue

ARITERO 10/15/30

(Viên nén Aripiprazol 10/15/30mg)

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Để xa tầm tay trẻ em. Thông báo cho bác sỹ hoặc dược sỹ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng. Thuốc bán theo đơn. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sỹ.

Thành phần :

Mỗi viên nén Aritero 10 chứa aripiprazol 10mg

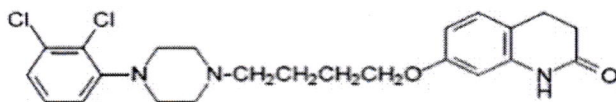
Mỗi viên nén Aritero 15 chứa aripiprazol 15mg

Mỗi viên nén Aritero 30 chứa aripiprazol 30mg

Tá dược: Lactose monohydrate, maize starch, microcrystalline cellulose (Avicel PH101), hydroxy propyl cellulose, ferric oxide (Sicovit Red 30E172), microcrystalline cellulose (Avicel PH112), magnesium stearate.

Mô tả

Aripiprazole là một thuốc hướng thần được bào chế dưới dạng viên nén aripiprazol. Aripiprazol có công thức cấu tạo là 7-[4-[4-(2, 3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl] butoxy]-3, 4-dihydrocarbostyryl. Công thức thực nghiệm của aripiprazole là C₂₃H₂₇Cl₂N₃O₂ với trọng lượng phân tử là 448.38. Công thức hóa học được biểu diễn như sau:



Dược lực học

Cơ chế hoạt động: Aripiprazol được cho là có hiệu quả trong điều trị tâm thần phân liệt và rối loạn lưỡng cực I được trung gian bởi 1 sự kết hợp giữa hoạt tính đồng vận một phần trên các thụ thể dopamin D₂ và serotonin 5HT₁ và tính đối kháng với các thụ thể serotonin 5HT_{2a}. Aripiprazol thể hiện đặc tính đối kháng trên các mô hình động vật bằng cách làm tăng nồng độ dopamin và thể hiện đặc tính chủ vận trên 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 5HT_{1a} và 5HT_{2a} và ái lực trung bình với các thụ thể dopamin D₄, serotonin 5HT_{2c} và 5HT₇, alpha-1 adrenergic và 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 với các thụ thể muscarinic. Sự tương tác với các thụ thể khác ngoài các tiểu nhóm thụ thể dopamin và serotonin có thể giải thích một số tác dụng lâm sàng khác của aripiprazol.

Dược động học

Hấp thu và Phân bố: Aripiprazol được hấp thu tốt, với nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng từ 3 đến 5 giờ sau khi uống. Aripiprazol trải qua quá trình chuyển hóa trước hệ thống ở mức tối thiểu. Sinh khả dụng tuyệt đối khi dùng đường uống của thuốc ở dạng viên nén là 87%. Không thấy có tác động từ thức ăn có hàm lượng chất béo cao lên dược động học của aripiprazol.

Chuyển hóa: Aripiprazol được phân bố rộng khắp cơ thể với thể tích phân bố biểu kiến là 4,9 l/kg, cho thấy sự phân bố ngoại mạch một cách rộng rãi. Ở nồng độ điều trị, aripiprazol và dehydro-aripiprazol gắn kết tới hơn 99% vào protein huyết thanh, chủ yếu vào albumin.

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

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

Sau khi uống một liều duy nhất aripiprazol có đánh dấu ^{14}C , khoảng 27% hoạt chất phóng xạ của liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu và khoảng 60% trong phân. Không đến 1% aripiprazol được thải trừ trong nước tiểu dưới dạng không thay đổi và khoảng 18% được tìm thấy trong phân dưới dạng không thay đổi.

Đặc tính dược động học ở các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Trẻ em: Dược động học của aripiprazol và dehydro-aripiprazol ở trẻ em từ 13 đến 17 tuổi cũng tương tự như ở người lớn sau khi đã điều chỉnh liều lượng theo trọng lượng cơ thể.

Người cao tuổi: Không có khác biệt về dược động học của aripiprazole giữa nhóm người cao tuổi và nhóm người trẻ tuổi hơn, cũng không thấy có bất kỳ ảnh hưởng dựa theo độ tuổi trong một phân tích đặc tính dược động học ở bệnh nhân tâm thần phân liệt.

Giới tính: Không có khác biệt về dược động học của aripiprazole giữa các đối tượng nam giới và nữ giới khỏe mạnh hay bất kỳ ảnh hưởng dựa theo giới tính nào trong phân tích đặc tính dược động học theo giới tính ở bệnh nhân tâm thần phân liệt.

Hút thuốc và chủng tộc: Kết quả đánh giá dược động học theo nhóm cho thấy không có sự khác biệt đáng kể về mặt lâm sàng liên quan đến chủng tộc hoặc các ảnh hưởng từ việc hút thuốc đối với dược động học của aripiprazol.

Bệnh thận: Đặc tính dược động học của aripiprazol và dehydro-aripiprazol được ghi nhận tương tự nhau ở bệnh nhân bị bệnh thận nặng so với ở các đối tượng trẻ tuổi khỏe mạnh.

Bệnh gan: Một nghiên cứu liều duy nhất ở các bệnh nhân xơ gan với nhiều mức độ khác nhau (các mức A, B, và C theo phân loại của Child-Pugh) không cho thấy có tác động đáng kể của suy gan trên dược động học của aripiprazol và dehydro-aripiprazol, nhưng trong nghiên cứu này chỉ có 3 bệnh nhân xơ gan ở mức C nên chưa đủ để rút ra kết luận về khả năng trao đổi chất của họ.

Chỉ định và cách dùng:

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

Aripiprazol được chỉ định để điều trị các cơn hưng cảm từ vừa đến nặng của bệnh rối loạn lưỡng cực I và để điều trị dự phòng cho giai đoạn hưng cảm mới ở bệnh nhân đã trải qua nhiều cơn hưng cảm và những cơn hưng cảm này đáp ứng với điều trị bằng aripiprazol.

Liều lượng và cách dùng:

Liều lượng

Người lớn:

Bệnh nhân tâm thần phân liệt: Liều aripiprazol khởi đầu khuyến cáo là 10 hoặc 15 mg/ngày với liều duy trì 15 mg/ngày dùng mỗi ngày một lần và thời điểm dùng thuốc không liên quan đến bữa ăn. Aripiprazol đạt hiệu quả trong phạm vi liều từ 10 đến 30 mg/ngày.

Việc tăng hiệu quả của thuốc với các 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: Liều aripiprazol khởi đầu khuyến cáo là 15 mg dùng mỗi ngày một lần cùng hoặc không cùng bữa, như liệu pháp điều trị đơn hoặc điều trị kết hợp. Một số bệnh nhân có thể hưởng lợi từ liều cao hơn. Liều tối đa hàng ngày không nên vượt quá 30 mg.

Phòng ngừa tái phát cơn hưng cảm trong rối loạn lưỡng cực I: Để phòng ngừa sự tái phát các cơn hưng cảm ở bệnh nhân đã điều trị với aripiprazol trong liệu trình điều trị đơn hoặc điều trị kết hợp, nên tiếp tục điều trị với cùng mức liều lượng. Việc điều chỉnh liều dùng hàng ngày, bao gồm cả giảm liều dùng cần được xem xét dựa trên cơ sở tình trạng lâm sàng của bệnh nhân.

Trẻ em:

Tâm thần phân liệt ở thiếu niên từ 15 tuổi trở lên: Liều khuyến cáo của aripiprazol là uống mỗi ngày một lần 10 mg cùng hoặc không cùng bữa ăn. Điều trị nên được bắt đầu với liều 2 mg ngày 1 lần (dùng dung dịch uống aripiprazol 1 mg/ml) trong 2 ngày đầu, sau đó chuẩn độ lên 5 mg trong 2 ngày tiếp theo để đạt tới liều khuyến cáo là 10 mg ngày uống 1 lần. Khi thích hợp, cần tăng liều tiếp theo thêm 5 mg nhưng không được vượt quá liều tối đa hàng ngày 30 mg.

Aripiprazol đạt hiệu quả trong phạm vi liều từ 10 đến 30 mg/ngày. Việc tăng hiệu quả của thuốc với các liều cao hơn liều 10 mg/ ngày ở đối tượng thiếu niên 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 dưới 15 tuổi do không có đủ dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của thuốc ở những bệnh nhân này.

Bệnh nhân suy gan: Không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân suy gan nhẹ đến vừa. Chưa có đủ dữ liệu 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 điều chỉnh liều tối đa 30mg/ngày ở bệnh nhân suy gan nặng.

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

Người cao tuổi: Hiệu quả của aripiprazol trong điều trị tâm thần phân liệt và rối loạn lưỡng cực I ở bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên chưa được xác định. Do sự nhạy cảm với thuốc cao hơn ở nhóm bệnh nhân này, cần xem xét liều khởi đầu thấp hơn khi các yếu tố lâm sàng cho phép.

Giới tính: Không cần điều chỉnh liều ở nữ giới so với nam giới.

Hút thuốc: Dựa theo đường chuyển hóa của aripiprazol, không cần điều chỉnh liều ở những người hút thuốc.

Điều chỉnh liều do tương tác thuốc: Cần giảm liều aripiprazol khi dùng đồng thời các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 hoặc CYP2D6. Cần tăng liều aripiprazol khi ngưng điều trị kết hợp với các chất ức chế CYP3A4 hoặc CYP2D6.

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

Cách dùng:

Viên nén aripiprazol được dùng bằng đường uống.

Chống chỉ định:

Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Cảnh báo thận trọng khi dùng thuốc:

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

Hành vi tự tử vốn dĩ rất phổ biến ở các bệnh nhân mắc bệnh tâm thần và rối loạn tâm lý, và đã có một vài trường hợp 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 cao khi điều trị rối loạn tâm thần. Theo kết quả của một nghiên cứu dịch tễ học, điều trị bằng aripiprazol cho các bệnh nhân mắc chứng tâm thần phân liệt hay rối loạn lưỡng cực sẽ hạn chế sự gia tăng nguy cơ tự tử so với các loại thuốc chống loạn thần khác.

Rối loạn tim mạch: Cần thận trọng khi dùng aripiprazol ở 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 các 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, và bệnh nhân đang điều trị với thuốc chống tăng huyết áp, hoặc bệnh nhân mắc chứng cao huyết áp, bao gồm cả cao huyết áp gia tốc hoặc cao huyết áp ác tính).

Các trường hợp bệnh nhân mắc chứng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) đã được ghi nhận là có liên quan tới việc dùng thuốc chống loạn thần. Do những bệnh nhân điều trị bằng thuốc chống loạn thần thường dễ có nguy cơ mắc thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch, cần lưu ý tới tất cả các yếu tố nguy cơ trước và trong khi điều trị với aripiprazol, đồng thời thực hiện các biện pháp phòng ngừa.

Các bất thường dẫn truyền: Trong các thử nghiệm lâm sàng, tỉ lệ mắc chứng QT kéo dài ở bệnh nhân sử dụng thuốc aripiprazole tương đương với tỉ lệ người bệnh dùng giả dược. Cũng giống như các loại thuốc chống loạn thần khác, cần thận trọng khi sử dụng aripiprazol cho những bệnh nhân có tiền sử gia đình mắc chứng QT kéo dài.

Rối loạn vận động muộn: Trong các thử nghiệm lâm sàng được thực hiện trong thời gian một năm hoặc ít hơn đã ghi nhận một vài trường hợp điều trị rối loạn vận động muộn khi dùng thuốc aripiprazol. Nếu bệnh nhân điều trị bằng aripiprazol có các dấu hiệu và triệu chứng của rối loạn vận động muộn, cần giảm liều hoặc ngưng dùng thuốc. Những triệu chứng này có thể tạm thời trở nên xấu hơn hoặc thậm chí có thể phát sinh sau khi đã ngưng điều trị.

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

Động kinh: 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 dùng aripiprazol ở những bệnh nhân có tiền sử rối loạn tâm thần động kinh hoặc có khả năng bị động kinh.

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

Tỉ lệ tử vong gia tăng: Trong ba thử nghiệm đối chứng với 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 tới bệnh Alzheimer, 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 những bệnh nhân điều trị với aripiprazol là 3,5% so với

nhóm điều trị với giả dược là 1,7%. Mặc dù nguyên nhân gây tử vong thường khác nhau nhưng hầu hết các trường hợp tử vong là do bệnh lý tim mạch (như suy tim, đột tử) hoặc do bệnh truyền nhiễm tự nhiên (như viêm phổi).

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

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

Tăng đường huyết và bệnh 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 do hội chứng tăng đường huyết bệnh đái tháo đường đã được ghi nhận ở những bệnh nhân điều trị với các loại thuốc chống loạn thần không điển hình, kể cả aripiprazol. Các yếu tố nguy cơ có thể khiến bệnh nhân gặp các biến chứng nghiêm trọng bao gồm bệnh béo phì và tiền sử gia đình có người mắc bệnh đái tháo đường. Các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân sử dụng thuốc aripiprazol cho thấy tỷ lệ tác dụng không mong muốn có liên quan đến tăng đường huyết (bao gồm bệnh đái tháo đường) hoặc kết quả xét nghiệm đường huyết bất thường không chênh lệch đáng kể so với nhóm bệnh nhân sử dụng giả dược. Không có kết quả so sánh ước tính nguy cơ chính xác của tác dụng không mong muốn liên quan đến tăng đường huyết ở những bệnh nhân được điều trị với aripiprazol và với các loại thuốc chống loạn thần không điển hình khác. Bệnh nhân được điều trị với bất kỳ loại thuốc chống loạn thần nào, kể cả aripiprazol, cần được theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của chứng 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 cũng cần được theo dõi thường xuyên để kiểm soát lượng glucose trong máu.

Quá mẫn: Cũng giống như với các loại dược phẩm khác, 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 những bệnh nhân tâm thần phân liệt và hưng cảm 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 những biến chứng nghiêm trọng. Sau khi aripiprazol được đưa vào sử dụng trên thị trường, đã có ghi nhận hiện tượng tăng cân ở những bệnh nhân được chỉ định dùng thuốc. Tăng cân thường xảy ra ở những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ như có tiền sử mắc bệnh đái tháo đường, rối loạn tuyến giáp hoặc adenoma tuyến yên. Trong các thử nghiệm lâm sàng, aripiprazol được chứng minh là không gây tăng cân liên quan về mặt lâm sàng.

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

Chứng nghiện cờ bạc bệnh lý: các báo cáo hậu lưu hành về chứng nghiện cờ bạc bệnh lý đã được ghi nhận ở những bệnh nhân được chỉ định dùng aripiprazol, bất kể những bệnh nhân này có tiền sử chơi cờ bạc hay không. Những bệnh nhân có tiền sử nghiện cờ bạc bệnh lý có thể có nguy cơ cao hơn và cần được theo dõi chặt chẽ.

Không dung nạp: Viên nén aripiprazol có chứa lactose. Bệnh nhân có vấn đề về di truyền hiếm gặp là không dung nạp được galactose, thiếu men lactase hoặc khó hấp thu glucose-galactose không nên dùng viên nén aripiprazol.

Tác dụng không mong muốn

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

Các tác dụng mong muốn của thuốc được liệt kê dưới đây xảy ra thường xuyên hơn ($\geq 1/100$) so với giả dược, hoặc đã được xác định là tác dụng không mong muốn có khả năng liên quan đến thuốc (*): Tần suất xảy ra của các tác dụng không mong muốn (ADR) được sắp xếp theo quy định sau: thường gặp ($1/100 < \text{ADR} < 1/10$) và ít gặp ($1/1.000 < \text{ADR} < 1/100$).

Rối loạn tâm thần: thường gặp: bồn chồn, mất ngủ, lo âu; ít gặp: trầm cảm.

Rối loạn hệ thần kinh: thường gặp: rối loạn ngoại tháp, chứng ngồi nằm không yên, run, chóng mặt, ngái ngủ, buồn ngủ, đau đầu.

Rối loạn mắt: thường gặp: mờ mắt; ít gặp: chứng song thị.

Rối loạn tim mạch: ít gặp: tim đập nhanh.

Rối loạn mạch máu: thường gặp: hạ huyết áp tư thế đứng.

Rối loạn tiêu hóa: thường gặp: chứng khó tiêu, nôn mửa, buồn nôn, táo bón, tăng tiết nước bọt.

Rối loạn chung và toàn thân: thường gặp: mệt mỏi

Triệu chứng ngoại tháp (EPS): Ở bệnh nhân tâm thần phân liệt: trong một thử nghiệm có kiểm soát kéo dài 52 tuần, những bệnh nhân đã được điều trị với aripiprazol có tỉ lệ mắc các triệu chứng ngoại tháp bao gồm cả chứng Parkinson, chứng ngồi nằm không yên, rối loạn trương lực cơ, và rối loạn vận động thấp hơn (25,8%) so với những bệnh nhân được điều trị với haloperidol (57,3%). Trong một thử nghiệm đối chứng với giả dược kéo dài 26 tuần, tỉ lệ mắc phải các triệu chứng ngoại tháp ở bệnh nhân được điều trị với aripiprazol là 19% và ở bệnh nhân được điều trị với giả dược là 13,1%. Trong một thử nghiệm có kiểm soát kéo dài 26 tuần khác, tỉ lệ gặp phải các triệu chứng ngoại tháp ở bệnh nhân được điều trị với aripiprazol là 14,8% và ở bệnh nhân được điều trị với olanzapin là 15,1%. Ở bệnh nhân có các cơn hưng cảm của bệnh rối loạn lưỡng cực I, trong một thử nghiệm có kiểm soát kéo dài 12 tuần, tỉ lệ gặp phải các triệu chứng ngoại tháp là 23,5% ở những bệnh nhân được điều trị với aripiprazol và 53,3% ở những bệnh nhân được điều trị với haloperidol. Trong một thử nghiệm kéo dài 12 tuần khác, tỉ lệ gặp phải các triệu chứng ngoại tháp là 26,6% ở bệnh nhân điều trị với aripiprazol và 17,6% ở những bệnh nhân được điều trị với lithi. Trong một thử nghiệm đối chứng với giả dược ở giai đoạn duy trì kéo dài 26 tuần, tỉ lệ gặp phải các triệu chứng ngoại tháp là 18,2% ở nhóm bệnh nhân điều trị với aripiprazol và 15,7% ở nhóm bệnh nhân điều trị với giả dược.

Trong các thử nghiệm đối chứng với giả dược, tỉ lệ gặp phải chứng nằm-ngồi không yên ở bệnh nhân bị rối loạn lưỡng cực là 12,1% ở bệnh nhân dùng aripiprazol và 3,2% ở bệnh nhân dùng giả dược. Ở bệnh nhân bị tâm thần phân liệt, tỉ lệ gặp phải chứng nằm-ngồi không yên là 6,2% ở bệnh nhân dùng aripiprazol và 3,0% ở bệnh nhân dùng giả dược.

Rối loạn trương lực cơ: tác dụng phân nhóm: các triệu chứng của rối loạn trương lực cơ như co thắt bất thường kéo dài của các nhóm cơ có khả năng xảy ra ở những cá thể nhạy cảm trong vài ngày đầu điều trị. Triệu chứng của rối loạn trương lực cơ bao gồm: sự co thắt của các cơ ở cổ, đôi khi tiến triển đến mức độ co thắt cuống họng, khó nuốt, khó thở, và/hoặc hiện tượng cứng lưỡi (lưỡi thè ra quá

mức). Những triệu chứng này có thể gặp phải khi dùng thuốc chống loạn thần liều thấp, và xảy ra thường xuyên hơn với mức độ nghiêm trọng hơn khi dùng liều cao các thuốc chống loạn thần thế hệ đầu. Nam giới và nhóm bệnh nhân trẻ tuổi có nguy cơ mắc chứng rối loạn trương lực cơ cao hơn các nhóm khác.

So sánh những thay đổi đặc trưng về mặt lâm sàng có thể xảy ra trong thử nghiệm thông thường và các thông số lipid ở những bệnh nhân dùng thuốc chống loạn thần aripiprazol và bệnh nhân điều trị bằng giả dược cho thấy không có sự khác biệt đáng kể về mặt y học. Hiện tượng tăng chỉ số CPK (creatin phosphokinase), thường là thoáng qua và không có triệu chứng, ghi nhận được ở 3,5% bệnh nhân điều trị bằng aripiprazol so với 2,0% ở bệnh nhân dùng giả dược.

Các phát hiện khác:

Các tác dụng không mong muốn được biết có liên quan tới liệu pháp điều trị chống loạn thần và các tác dụng ghi nhận được khi điều trị với aripiprazol bao gồm hội chứng an thần kinh ác tính, rối loạn vận động muộn, động kinh, tai biến mạch máu não, tỉ lệ tử vong gia tăng ở những bệnh nhân cao tuổi mắc chứng mất trí nhớ, tăng đường huyết và bệnh đái tháo đường.

Trẻ em:

Trong một thử nghiệm lâm sàng ngắn hạn đối chứng với giả dược được thực hiện ở 302 bệnh nhân ở tuổi thanh thiếu niên (13-17 tuổi) mắc chứng tâm thần phân liệt cho thấy tần suất và tác dụng không mong muốn ghi nhận được tương đương như ở người lớn, ngoại trừ các trường hợp sau đây đã được ghi nhận thường gặp hơn ở thanh thiếu niên điều trị với aripiprazol so với ở người lớn khi điều trị với aripiprazol (và thường gặp hơn so với giả dược): các triệu chứng buồn ngủ và rối loạn ngoại tháp được ghi nhận xảy ra rất phổ biến ($ADR \geq 1/10$), hiện tượng khô miệng, tăng cảm giác thèm ăn, và tụt huyết áp tư thế đứng cũng được ghi nhận là thường gặp.

Mức độ an toàn của thuốc trong thử nghiệm lâm sàng mở rộng nhãn mở với thời gian 26 tuần cho kết quả tương tự như trong thử nghiệm ngắn hạn và thử nghiệm đối chứng với giả dược.

Tác dụng của thuốc đối với nhóm bệnh nhân mắc chứng tâm thần phân liệt ở tuổi vị thành niên (13-17 tuổi) có thời gian mang bệnh lên đến 2 năm cho thấy tỷ lệ mức prolactin huyết thanh thấp được ghi nhận ở phụ nữ ($<3\text{ng/ml}$) và nam giới ($<2\text{ng/ml}$) lần lượt là 29,5% và 48,3%.

Hậu lưu hành:

Các tác dụng không mong muốn sau đây đã được ghi nhận trong quá trình thuốc được chính thức lưu hành trên thị trường. Tần suất của các tác dụng không mong muốn này chưa được biết rõ (không thể ước lượng được từ các dữ liệu hiện có).

Rối loạn máu và hệ bạch huyết: giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu.

Rối loạn hệ miễn dịch: phản ứng dị ứng (như phản ứng phản vệ, phù mạch bao gồm cả sưng lưỡi, phù lưỡi, phù mắt, ngứa, hoặc nổi mề đay).

Rối loạn nội tiết: tăng đường huyết, đái tháo đường, bệnh đái tháo đường nhiễm acid ceton, hôn mê do đái tháo đường gây ra.

Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa: tăng cân, giảm cân, chán ăn, giảm natri huyết.

Rối loạn tâm thần: kích động, căng thẳng, chứng nghiện cờ bạc bệnh lý; toan tự tử, ý định tự tử, và tự tử thành công.

Rối loạn hệ thần kinh: rối loạn lời nói, hội chứng an thần kinh ác tính (NMS), co giật cơn lớn.

Rối loạn tim mạch: kéo dài khoảng QT, rối loạn nhịp thất, chết đột ngột không rõ nguyên nhân, ngưng tim, xoắn đỉnh, nhịp tim chậm.

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

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất: co thắt hầu họng, co thắt thanh quản, viêm phổi hít.

Rối loạn tiêu hóa: viêm tụy, chứng khó nuốt, đau bụng, đau dạ dày, tiêu chảy.

Rối loạn gan mật: suy gan, chứng vàng da, viêm gan, tăng alanin aminotransferase (ALT), tăng aspartate aminotransferase (AST), tăng gamma glutamyl transferase (GGT), tăng alkaline phosphatase.

Rối loạn da và mô dưới da: phát ban, phản ứng nhạy cảm với ánh sáng, rụng tóc, tăng tiết mồ hôi.

Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết: tiêu cơ vân, đau cơ, cứng khớp.

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

Rối loạn thận và hệ tiết niệu: tiểu không tự chủ, bí tiểu.

Rối loạn vú và hệ sinh sản: cương dương.

Rối loạn chung và toàn thân: rối loạn điều chỉnh nhiệt độ (như hạ thân nhiệt, sốt), đau ngực, phù ngoại vi.

Một vài thông số nghiên cứu: tăng creatin phosphokinase, tăng đường huyết, đường huyết thay đổi thất thường, tăng nồng độ glycosylated haemoglobin.

Tương tác thuốc:

Do có tính chất đối kháng với 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 có tác động tới hệ thần kinh trung ương, cần thận trọng khi dùng aripiprazol kết hợp với đồ uống có cồn hoặc các thuốc điều trị thần kinh trung ương khác như thuốc giảm đau để tránh các tác dụng không mong muốn chồng chéo.

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

Các dược phẩm khác có khả năng tương tác với aripiprazol:

Thuốc ngăn chặn sự tiết acid trong dạ dày, các chất đối kháng H₂ famotidin sẽ làm giảm tỷ lệ hấp thu của aripiprazol nhưng tác động này được coi là không có liên quan về mặt lâm sàng.

Aripiprazol được chuyển hóa bằng nhiều con đường bao gồm các enzym CYP2D6 và CYP3A4 nhưng không bao gồm enzym CYP1A. Vì vậy, không cần điều chỉnh liều cho những người có thói quen hút thuốc.

Trong một thử nghiệm lâm sàng ở người khỏe mạnh, một chất ức chế mạnh của CYP2D6 (quinidin) làm tăng diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian (AUC) của aripiprazol lên 107%, nhưng không làm tăng nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương (C_{max}). AUC và C_{max} của dehydro-aripiprazol, chất hoạt hóa của aripiprazol, lần lượt giảm 32% và 47%. Cần giảm liều dùng aripiprazol xuống khoảng một nửa so với liều chỉ định khi điều trị kết hợp aripiprazol với quinidin. Chất ức chế mạnh khác của CYP2D6, như fluoxetine và paroxetine, có thể có hiệu ứng tương tự và vì vậy cần áp dụng giảm liều tương tự.

Trong một thử nghiệm lâm sàng ở người khỏe mạnh, một chất ức chế mạnh của CYP3A4 (ketoconazole) làm tăng AUC và C_{max} của aripiprazol lần lượt lên 63% và 37%. AUC và C_{max} của dehydro-aripiprazol lần lượt tăng 77% và 43%. Ở những người có kiểu gen chuyển hóa kém CYP2D6, khi sử dụng đồng thời aripiprazol với các chất ức chế mạnh của CYP3A4 có thể dẫn đến nồng độ aripiprazol cao hơn trong huyết tương so với những người có kiểu gen chuyển hóa bình thường CYP2D6. Khi thực hiện điều trị kết hợp ketoconazole hoặc các chất ức chế CYP3A4 mạnh khác với aripiprazol, chỉ áp dụng liều pháp kết hợp nếu xét thấy hiệu quả tiềm năng là lớn hơn những

nguy cơ tiềm ẩn cho bệnh nhân. Khi dùng đồng thời ketoconazol với aripiprazol, cần giảm liều aripiprazol xuống khoảng một nửa so với liều chỉ định. Các chất ức chế mạnh khác của CYP3A4, chẳng hạn như itraconazol và các chất ức chế men protease dùng trong điều trị HIV, có thể gây tác động tương tự, vì vậy cần áp dụng giảm liều.

Sau khi ngưng sử dụng chất ức chế CYP2D6 hoặc CYP3A4, cần tăng liều lượng của aripiprazol lên bằng mức trước khi bắt đầu điều trị kết hợp.

Khi các chất ức chế yếu của CYP3A4 (ví dụ, diltiazem hoặc escitalopram) hoặc của CYP2D6 được sử dụng đồng thời với aripiprazol, có thể dẫn tới khả năng tăng nhẹ nồng độ aripiprazol.

Sau khi dùng đồng thời với carbamazepin, một chất cảm ứng mạnh của CYP3A4, chỉ số trung bình nhân của Cmax và AUC của aripiprazol lần lượt xấp xỉ bằng 68% và 73% thấp hơn so với khi chỉ điều trị bằng aripiprazol (30 mg). Tương tự như vậy, số trung bình nhân của Cmax và AUC của dehydro-aripiprazol sau khi kết hợp dùng đồng thời với carbamazepin lần lượt xấp xỉ bằng 69% và 71% thấp hơn so với khi chỉ điều trị bằng aripiprazol.

Cần tăng liều aripiprazol lên gấp đôi khi dùng đồng thời aripiprazol với carbamazepin. Các thuốc gây cảm ứng mạnh khác của CYP3A4 (như rifampin, rifabutin, phenytoin, phenobarbital, primidon, efavirenz, nevirapin và St. John Wort) có thể có hiệu ứng tương tự do đó nên áp dụng tăng liều aripiprazol. Sau khi ngưng dùng thuốc gây cảm ứng CYP3A4 mạnh, nên giảm liều lượng của aripiprazol tới mức liều khuyến cáo.

Khi dùng đồng thời valproat hoặc lithi với aripiprazol, nồng độ aripiprazol không có thay đổi đáng kể về mặt lâm sàng.

Khả năng aripiprazol gây tác động lên các dược phẩm khác:

Trong các nghiên cứu lâm sàng, các liều aripiprazol từ 10-30 mg/ngày dùng 1 lần không có tác động đáng kể đến quá trình chuyển hóa của các chất nền của CYP2D6 (tỉ lệ dextromethorphan/3-methoxymorphinan), 2C9 (warfarin), 2C19 (omeprazol), và 3A4 (dextromethorphan). Ngoài ra, aripiprazol và dehydro-aripiprazol không thể hiện tiềm năng làm thay đổi quá trình chuyển hóa qua trung gian CYP1A2 *in vitro*. Do đó, không có khả năng gây ra các tương tác thuốc nghiêm trọng về mặt lâm sàng được trung gian bởi các enzym này.

Khi dùng đồng thời aripiprazol với valproat, lithi hoặc lamotrigin, không thấy có thay đổi đáng kể về mặt lâm sàng trong nồng độ valproat, lithi hoặc lamotrigin.

Nhóm đối tượng đặc biệt:

Khả năng sinh sản, thời kì mang thai, và thời kì cho con bú

Chưa có các thử nghiệm đầy đủ và được kiểm soát chặt chẽ về tác dụng của thuốc chống loạn thần aripiprazol đối với phụ nữ đang mang thai. Hiện tượng đột biến gen đã được ghi nhận, tuy nhiên, vẫn chưa có kết luận chính thức là do tác dụng của aripiprazol. Các nghiên cứu trên động vật không thể loại trừ hết khả năng phát triển độc tố của thuốc ở con người. Bệnh nhân cần thông báo cho bác sĩ nếu đang mang thai hoặc có kế hoạch sinh con trong thời gian điều trị. Do chưa có các thông tin đầy đủ về mức độ an toàn của thuốc đối với cơ thể người và những lo ngại thông qua các kết quả nghiên cứu được thực hiện đối với hệ sinh sản của động vật, loại thuốc này không được dùng cho phụ nữ mang thai trừ khi xem xét mức độ cần thiết cho bệnh nhân cao hơn những nguy cơ rủi ro tiềm tàng đối với thai nhi.

Thai nhi phơi nhiễm với các loại thuốc chống loạn thần (bao gồm cả aripiprazol) trong ba tháng cuối của thai kỳ sẽ có nguy cơ xuất hiện các tác dụng không mong muốn bao gồm hội chứng ngoại tháp

và/hoặc triệu chứng nghiện thuốc và mức độ ảnh hưởng sẽ nghiêm trọng hơn và kéo dài sau khi sinh. Đã có báo cáo ghi nhận về triệu chứng tâm lý bồn chồn, tăng trương lực, giảm trương lực, run, buồn ngủ, suy hô hấp, hoặc rối loạn trong ăn uống. Do đó, cần theo dõi chặt chẽ các triệu chứng bệnh ở trẻ sơ sinh.

Aripiprazol được bài tiết trong sữa của chuột mẹ đang cho con bú sau khi dùng thuốc. Aripiprazol có được bài tiết qua sữa mẹ ở người hay không chưa được xác định. Bệnh nhân nên được cảnh báo không nên cho con bú nếu đang điều trị bằng aripiprazol.

Quá liều:

Trong các thử nghiệm lâm sàng và kinh nghiệm hậu lưu hành, aripiprazol quá liều cấp tính do vô tình hay cố ý ở người lớn với liều lượng lên tới 1.260 mg, không có trường hợp tử vong. Các dấu hiệu và các triệu chứng có thể quan sát được bao gồm hôn mê, tăng huyết áp, mất ngủ, tim đập nhanh, buồn nôn, nôn mửa và tiêu chảy. Ngoài ra, báo cáo về các trường hợp dùng aripiprazol quá liều (lên đến 195 mg) ở trẻ em cũng được ghi nhận, không có trường hợp tử vong. Các dấu hiệu nhận biết về mặt y tế và các triệu chứng ghi nhận được bao gồm: buồn ngủ, mất ý thức thoáng qua và các triệu chứng ngoại tháp.

Để xử lý các trường hợp dùng thuốc quá liều cần tập trung vào biện pháp điều trị hỗ trợ, hỗ trợ hô hấp, cấp oxy và đảm bảo không gian thông thoáng đồng thời kết hợp xử lý các triệu chứng xảy ra. Cần xem xét kỹ khi kết hợp dùng thuốc chống loạn thần với các loại thuốc khác. Lập tức theo dõi tình trạng tim mạch của bệnh nhân và cần theo dõi điện tâm đồ liên tục để phát hiện hiện tượng rối loạn nhịp. Đối với các trường hợp dùng aripiprazol quá liều hoặc nghi ngờ quá liều cần giám sát chặt chẽ và theo dõi liên tục cho đến khi bệnh nhân hồi phục.

Than hoạt tính (50 g), dùng một giờ sau khi điều trị bằng aripiprazol sẽ làm giảm Cmax trong huyết tương của aripiprazol xuống còn khoảng 41% và AUC còn khoảng 51%, điều này cho thấy than hoạt tính có thể mang lại hiệu quả trong điều trị quá liều aripiprazol.

Mặc dù chưa có ghi nhận về hiệu quả của biện pháp chạy thận nhân tạo trong điều trị quá liều với aripiprazol, nhưng khả năng sử dụng liệu pháp này là không khả thi do aripiprazol gắn kết mạnh với protein huyết tương.

Ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc:

Bệnh nhân cần thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc vì thuốc có thể gây chóng mặt, buồn ngủ, nhức đầu, mệt mỏi, mất mờ.

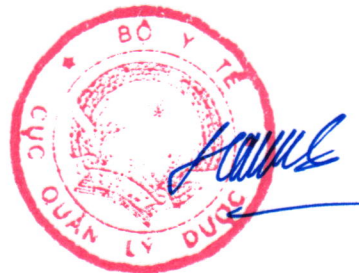
Bảo quản: bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ẩm.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất. Không dùng thuốc đã hết hạn dùng trên bao bì.

Trình bày: Hộp 3 vỉ, mỗi vỉ 10 viên.

Tiêu chuẩn: Tiêu chuẩn cơ sở sản xuất.

Nhà sản xuất: Hetero Labs Limited. Unit V, APIIC Formulation SEZ, Polepally Village, Jadcherla Mandal Mahaboobnagar, District, Ấn Độ.



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Phạm Thị Vân Hằng