

**CÔNG TY TNHH THƯƠNG MẠI
VÀ DƯỢC PHẨM SANG**

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Số: 279/SAHTT-25CL

SỞ Y TẾ TỈNH HÀ TĨNH

Số: 27415

ĐẾN Ngày 09/10/2025

Chuyên:

Số và ký hiệu HS:

CÔNG VĂN THÔNG BÁO TỔ CHỨC HỘI THẢO GIỚI THIỆU THUỐC

Kính gửi: Quý Sở Y Tế

1. Tên cơ sở tổ chức hội thảo giới thiệu thuốc:

CÔNG TY TNHH THƯƠNG MẠI VÀ DƯỢC PHẨM SANG

2. Địa chỉ: (mới) 11/9 Ngô Quang Huy, Phường An Khánh, Thành phố Hồ Chí Minh

(cũ) 11/9 Ngô Quang Huy, Phường Thảo Điền, TP.Thủ Đức, TP.Hồ Chí Minh

3. Số điện thoại: 028.39101913 - Fax: 028.39106396

4. Họ tên của người liên hệ khi cần: Nguyễn Thị Ngọc Anh - Số điện thoại di động: 0846105931

Số điện thoại: 028.39101913 - Ext:145 - Email: anh.ntn@sangpharma.com

5. Danh mục thuốc tại buổi hội thảo giới thiệu thuốc:

Số TT	Tên thuốc	Số giấy đăng ký lưu hành thuốc
1.	Drosperin 20	780110794924 (VN-15082-12)
2.	Hidrasec 10mg Infants	300110000524 (VN-21164-18)
3.	Klacid	899110399323 (VN-16101-13)
4.	Betaserc 24mg	300110779724 (VN-21651-19)
5.	Lipanthyl NT 145mg	539110009825 (VN-21162-18)

6. Thành phần tham dự: Khoảng 500 Dược sĩ Nhà thuốc trên toàn quốc.

7. Địa điểm và thời gian tổ chức: từ 11h45 đến 12h30 và từ 16h45 đến 17h45, ngày 10/10/2025
Ghi hình trực tiếp tại văn phòng Abbott – Melinh Point số 02 Ngô Đức Kế, Phường Sài Gòn, Thành phố Hồ Chí Minh và truyền trực tuyến qua Zoom.

8. Tài liệu kèm theo:

- Chương trình hội thảo giới thiệu thuốc và Lý lịch khoa học của báo cáo viên
- Bài báo cáo sử dụng tại hội thảo

9. Cam kết của cơ sở:

Cơ sở đã nghiên cứu và cam kết tuân thủ đầy đủ các quy định của có liên quan trong lĩnh vực dược./.

TP. Hồ Chí Minh, ngày 03 tháng 10 năm 2025



Lê Quỳnh Liên



CHƯƠNG TRÌNH HỘI THẢO GIỚI THIỆU THUỐC

Thời gian: 11:45 – 12:30 ngày 10/10/2025

Địa điểm: Ghi hình trực tiếp tại văn phòng Abbott - Melinh Point số 02 Ngô Đức Kế, P. Sài Gòn, TP.HCM và truyền trực tuyến qua Zoom

Đối tượng: Khoảng 500 Dược sĩ Nhà thuốc trên toàn quốc

CHƯƠNG TRÌNH

11:45 – 12:00 **Khai mạc**

12:00 – 12:15 **Giới thiệu sản phẩm *Drosperin 20* – Công ty Abbott**

DS. Phan Duy Yến Nhi

Công ty TNHH và thương mại Dược phẩm Sang

12:15 – 12:30 **Giới thiệu sản phẩm *Hidrasec* – Công ty Abbott**

DS. Phan Quang Vĩnh

Công ty TNHH và thương mại Dược phẩm Sang

12:30 **Thảo luận & Tổng kết**





LÝ LỊCH KHOA HỌC

I. LÝ LỊCH SƠ LƯỢC

Họ và tên: Phan Duy Yên Nhi

Giới tính: Nữ

Ngày sinh: 20/9/1993

Nơi sinh: BaTri, Bến Tre

Quê quán:

Dân tộc:

Đơn vị công tác: ABBOTT HEALTHCARE

Địa chỉ liên lạc: 1079 Tạ Quang Bửu, P. Bình Đông, HCM

Điện thoại liên hệ: 0378039560

E-mail : duyyennhi.phan@abbott.com

II. QUÁ TRÌNH ĐÀO TẠO

1. Đại học:

Ngành học: Dược học

Hệ đào tạo: Đại Học

Nơi đào tạo: Đại học Nguyễn Tất Thành Năm tốt nghiệp: 2022

3. Ngoại ngữ:

1. Tiếng Anh

III. QUÁ TRÌNH CÔNG TÁC

8/2020 – nay: ABBOTT HEALTHCARE

TP.HCM, ngày 29 tháng 09 năm 2025

Người khai ký tên

Phan Duy Yên Nhi



LÝ LỊCH KHOA HỌC

I. LÝ LỊCH SƠ LƯỢC

Họ và tên: Phan Quang Vĩnh

Giới tính: Nam

Ngày sinh: 27/1/2000

Nơi sinh: Tp.HCM

Quê quán: Tp.HCM

Dân tộc: Kinh

Đơn vị công tác: VPĐD Abbott Laboratories GmbH tại Tp.HCM

Địa chỉ liên lạc: 303 lô H chung cư Nguyễn Thiện Thuật, p.Bàn Cờ, Tp.HCM

Điện thoại liên hệ: 0812636546

E-mail : quangvinh.phan@abbott.com

II. QUÁ TRÌNH ĐÀO TẠO

1. Đại học:

Ngành học: Dược học

Hệ đào tạo: Chính quy

Nơi đào tạo: Đại học Y Dược
TpHCM

Năm tốt nghiệp: 2024

3. Ngoại ngữ:

1.

III. QUÁ TRÌNH CÔNG TÁC

10/2024 – 5/2025	VPĐD Hyphens Pharma Pte. Ltd. tại Tp.HCM
5/2025 - Nay	VPĐD Abbott Laboratories GmbH tại Tp.HCM

Tp HCM, ngày 30 tháng 09 năm 2025



CHƯƠNG TRÌNH HỘI THẢO GIỚI THIỆU THUỐC

Thời gian: 16:45 – 17:45 ngày 10/10/2025

Địa điểm: Ghi hình trực tiếp tại văn phòng Abbott - Melinh Point số 02 Ngô Đức Kế, P. Sài Gòn, TP.HCM và truyền trực tuyến qua Zoom

Đối tượng: Khoảng 500 Dược sĩ Nhà thuốc trên toàn quốc

CHƯƠNG TRÌNH

16:45 – 17:00 **Khai mạc**

17:00 – 17:15 **Giới thiệu sản phẩm *Klacid* – Công ty Abbott**

DS. Nguyễn Hải Nguyên

Công ty TNHH và thương mại Dược phẩm Sang

17:15 – 17:30 **Giới thiệu sản phẩm *Betaserc 24mg* – Công ty Abbott**

DS. Nguyễn Thị Liên Thảo

Công ty TNHH và thương mại Dược phẩm Sang

17:30 – 17:45 **Giới thiệu sản phẩm *Lipanthyl NT 145mg* – Công ty Abbott**

DS. Trần Kiều Anh Thơ

Công ty TNHH và thương mại Dược phẩm Sang

17:45 **Thảo luận & Tổng kết**

LÝ LỊCH KHOA HỌC



I. LÝ LỊCH SƠ LƯỢC

Họ và tên: Nguyễn Hải Nguyên

Giới tính: Nữ

Ngày sinh: 03/02/1984

Nơi sinh: An Giang

Quê quán: Quảng Bình

Dân tộc: Kinh

Đơn vị công tác: Abbott Việt Nam

Địa chỉ liên lạc: 265/46 Trường Chinh, Phường Đông Hưng Thuận, Tp.HCM

Điện thoại liên hệ: 0915000924

E-mail : hainguyen.nguyen@abbott.com

II. QUÁ TRÌNH ĐÀO TẠO

1. Cao Đẳng

Ngành học: Dược

Hệ đào tạo: Chính qui

Nơi đào tạo: CĐ Lê Quý Đôn

Năm tốt nghiệp: 2021

3. Ngoại ngữ:

1. Anh Văn

III. QUÁ TRÌNH CÔNG TÁC

04/2012– 03/2021: Trình dược viên công ty DKSH Việt Nam

04/2021 - Nay Trình dược viên công ty Abbott Việt Nam



LÝ LỊCH KHOA HỌC

1. Họ và tên: NGUYỄN THỊ LIÊN THẢO			
2. Năm sinh: 09/10/1998		3. Nam/Nữ: Nữ	
4. Địa chỉ nhà riêng: 312 Lạc Long Quân, Phường 5, Quận 11, TPHCM			
5. Số điện thoại: 0834446588		6. E-mail: thlienthao.nguyen@abbott.com	
7. Cơ quan công tác: Văn phòng đại diện Abbott Laboratories tại Việt Nam			
8. Quá trình đào tạo			
Bậc đào tạo	Nơi đào tạo	Chuyên ngành	Năm tốt nghiệp
Đại học	Đại học Y dược TP.HCM	Dược học	2021
9. Quá trình công tác			
Thời gian	Vị trí công tác	Lĩnh vực chuyên môn	Cơ quan công tác
2021 – 2025	Medical Representative	Thần kinh	Công ty TNHH Eisai Việt Nam
2025 – nay	Brand Executive	Thần kinh	Văn phòng đại diện Abbott Laboratories tại Việt Nam

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

LÝ LỊCH KHOA HỌC



I. Thông tin cá nhân

1.	HỌ TÊN	TRẦN KIỀU ANH THƠ	Giới: Nữ
2.	Ngày tháng năm sinh	29/11/1999	
3.	Nơi sinh	Lâm Đồng	
4.	Địa chỉ và Điện thoại Nhà riêng	35/12 Bế Văn Cắm – p.Tân Kiểng, q.7, TPHCM	
5.	Điện thoại di động	0961 021 510	
6.	Email:	trankieuanhtho@gmail.com	
7.	Học hàm- Học Vị	Dược sĩ Đại Học Khóa D2017-2022, Khoa Y ĐHQG TPHCM	
8.	Trình độ ngoại ngữ	Anh	
9.	Chức vụ tại cơ quan Cơ quan công tác	2022- 2023: Trình dược viên, nhóm hàng tim mạch, VPDD Abbott Việt Nam 2023- 2024: Nhân viên Marketing, nhóm hàng tim mạch, VPDD Abbott Việt Nam	
10.	Nghiên cứu khoa học	Khảo sát tác dụng bảo vệ tế bào gan của Xạ Đen, phòng ngừa tổn thương do glucose gây ra trên dòng tế bào gan	



Tài liệu thông tin thuốc

Giới thiệu sản phẩm Betaserc 24mg

Thông tin chi tiết về sản phẩm xem từ trang 2 tới trang 13

Số giấy xác nhận nội dung thông tin thuốc của Bộ y tế: 70/2021/XNTT/QLD

Người trình bày: DS. Nguyễn Thị Liên Thảo

1



Tài liệu thông tin thuốc

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN, DẠNG BẢO CHẾ

Thành phần hoạt chất: 24mg betahistine dihydrochloride tương ứng với 15.63 mg betahistine

Thành phần tá dược: Cellulose vi tinh thể, mannitol (E421), acid citric monohydrate, silican khan dạng keo và bột talc.

Betaserc® 24 mg là viên nén tròn, hai mặt lõm, có khía, màu trắng, xiên góc. Viên có đường kính 10 nm, khối lượng khoảng 375 mg. Ở một mặt viên nén có khía và khắc số 289 ở một bên của khía. Viên nén này dùng đường uống. Viên nén 24 mg có thể được chia làm hai nửa bằng nhau. Tuy nhiên, mục đích của đường khía chỉ để tạo điều kiện cho việc bẻ vỡ viên thuốc giúp uống thuốc dễ dàng chứ không phải để chia viên nén thành 2 liều tương đương.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 5 vỉ x 10 viên và hộp 5 vỉ x 20 viên.

Vỉ làm bằng PVC/PVDC và nhôm.

2

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Tài liệu thông tin thuốc

Nhóm dược lý: Sản phẩm chống chóng mặt. Mã ATC: N07CA01

(N: hệ thần kinh trung ương)

Mới chỉ được hiểu một phần về cơ chế tác dụng của betahistine. Có một số giả thuyết hợp lý đã được xác nhận bằng các nghiên cứu trên động vật và dữ liệu ở người.

- Betahistine tác động lên hệ histamine:

Betahistine đóng cả hai vai trò như kháng đồng vận một phần ở thụ thể histamine H_1 ; đối vận ở thụ thể histamine H_3 ở mô thần kinh và có hoạt tính không đáng kể thụ thể H_2 . Betahistine làm tăng sự bài tiết và nồng độ histamine nhờ phong bế các thụ thể H_3 tiền synáp và gây sự điều hòa giảm thụ thể H_3 .

- Betahistine có thể làm tăng tuần hoàn máu đến vùng ốc tai cũng như đến toàn bộ não bộ: Thí nghiệm dược lý trên động vật cho thấy có cải thiện tuần hoàn máu ở vòm mạch của tai trong, có thể do làm giãn cơ vòng trước mao mạch của vi tuần hoàn tai trong. Betahistine cũng được cho thấy tăng tuần hoàn máu não ở người.

3

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Tài liệu thông tin thuốc

- Betahistine tạo thuận lợi cho sự bù trừ tiền đình:

Betahistine thúc đẩy sự hồi phục của tiền đình sau phẫu thuật thần kinh một bên ở động vật nhờ tạo thuận lợi và tăng tiến sự bù trừ tiền đình trung ương. Tác dụng này có đặc điểm là điều hòa sự bài tiết và nồng độ histamine qua trung gian của sự đối vận ở thụ thể H_3 . Ở người, thời gian hồi phục sau phẫu thuật cắt dây thần kinh cũng giảm khi được điều trị với betahistine.

- Betahistine làm thay đổi sự phóng xung thần kinh trong nhân tiền đình:

Betahistine cũng có tác dụng ức chế phụ thuộc liều lượng lên đuôi gia của nơron ở nhân tiền đình bên và nhân tiền đình giữa.

In vitro: betahistine tạo điều kiện cho việc dẫn truyền histamine do tác dụng đồng vận một phần trên thụ thể H_1 và tác dụng đối vận trên thụ thể H_3 .

Đối với động vật, betahistine làm giảm hoạt động điện của nơron đa synáp của nhân tiền đình sau tiêm tĩnh mạch.

4

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Tài liệu thông tin thuốc

Betahistine không có tác dụng an thần. Những tính chất dược lực học đã chứng minh ở động vật có thể đóng góp vào lợi ích điều trị của betahistine trên hệ tiền đình.

Hiệu quả và an toàn lâm sàng:

Hiệu quả của betahistine đã được cho thấy trong các nghiên cứu ở bệnh nhân bị chóng mặt tiền đình và bệnh Ménière và đã được chứng minh bằng việc cải thiện tình trạng bệnh và tần suất các cơn chóng mặt.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu:

Khi uống betahistine hấp thu dễ dàng và hầu như hoàn toàn qua tất cả các đoạn ống tiêu hóa. Sau khi hấp thu, thuốc được chuyển hóa nhanh chóng và hầu như hoàn toàn thành 2-pyridylacetic acid. Nồng độ betahistine trong huyết tương rất thấp. Vì vậy, mọi phân tích dược động học đều dựa vào đo lường 2-PAA trong huyết tương và nước tiểu.

Khi ăn no, C_{max} của thuốc sẽ thấp hơn so với khi nhịn đói. Tuy nhiên, hấp thu hoàn toàn của betahistine là tương đương cả hai trạng thái no đói, cho thấy thức ăn chỉ làm chậm sự hấp thu của betahistine.

5

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Tài liệu thông tin thuốc

Phân bố:

Phần trăm betahistine được liên kết với protein huyết tương máu dưới 5%.

Chuyển hóa:

Sau khi hấp thu, betahistine được chuyển hóa nhanh chóng và hầu như hoàn toàn thành 2-PAA (không có hoạt tính dược lý).

Sau khi uống betahistine, nồng độ 2-PAA trong huyết tương (và nước tiểu) đạt tối đa sau khi uống 1 giờ và giảm một nửa sau khoảng 3,5 giờ.

Thải trừ:

Chất 2-PAA đào thải nhanh qua nước tiểu. Với các liều trong khoảng giữa 8 và 48 mg, có khoảng 85% liều đầu tiên được tái hấp thu từ nước tiểu. Sự đào thải của chất mẹ betahistine qua thận và hoặc qua phân ít có ý nghĩa.

Tính tuyến tính:

Các tốc độ thu hồi là hằng định khi cho uống trong khoảng liều 8-48mg, chứng tỏ dược động học của betahistine là tuyến tính và cho thấy con đường chuyển hóa là không bão hòa

6

CHỈ ĐỊNH

Tài liệu thông tin thuốc

Điều trị triệu chứng của chóng mặt tái phát liên quan hoặc không liên quan đến ốc tai.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng

Thuốc này dành cho những bệnh nhân cần một liều betahistine 48 mg mỗi ngày. Sử dụng liều thấp hơn trong các trường hợp khác. Viên nén BETASERC® 24 mg sẽ được dùng với liều 1 viên, hai lần mỗi ngày, tốt nhất với thức ăn.

Trẻ em và thanh thiếu niên: Không nên dùng BETASERC® 24 mg cho trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi vì thiếu dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả.

Đối tượng người cao tuổi: Vì dữ liệu hạn chế ở nhóm bệnh nhân này, betahistine phải được sử dụng thận trọng ở người cao tuổi.

Suy thận: Không có dữ liệu trên bệnh nhân suy thận.

Suy gan: Không có dữ liệu trên bệnh nhân suy gan.

Thời gian điều trị

Thời gian điều trị được đề nghị là từ 2 đến 3 tháng. Có thể lặp lại đợt điều trị như là một điều trị liên tục hoặc điều trị gián đoạn, tùy thuộc vào tình trạng lâm sàng.

7

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Tài liệu thông tin thuốc

Cách dùng:

Thuốc phải được nuốt nguyên viên với một ly nước.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Mẫn cảm với một trong các thành phần của thuốc.
- U tuyến thượng thận.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Bệnh nhân hen cần được theo dõi cẩn thận trong khi dùng betahistine (nguy cơ co thắt phế quản). Ở những bệnh nhân có tiền sử loét dạ dày tá tràng, việc điều trị với betahistine cần được theo dõi cẩn thận trong quá trình điều trị.

Việc uống thuốc cùng với thức ăn giúp phòng ngừa đau dạ dày.

Betahistine không thích hợp để điều trị các điều kiện sau:

- Chóng mặt kịch phát lành tính.
- Chóng mặt kèm theo rối loạn thần kinh trung ương.

8

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tài liệu thông tin thuốc

Tương tác của thuốc:

Chưa có nghiên cứu trên cơ thể sống (*in vivo*) được tiến hành. Các dữ liệu dựa trên cơ sở phòng thí nghiệm (*in vitro*) không nhận thấy có ức chế các enzyme cytochrome P450 trên cơ thể sống. Các số liệu *in vitro* đã cho thấy các thuốc ức chế MAO bao gồm MAO B (ví dụ, selegiline) ức chế chuyển hóa betahistine, vì vậy phải thận trọng khi dùng đồng thời betahistine và các thuốc ức chế MAO (bao gồm cả MAO B có chọn lọc).

Betahistine có cấu trúc tương tự như histamine, tương tác thuốc giữa betahistine với các thuốc kháng histamine có thể ảnh hưởng hiệu quả của một trong số các thuốc này về mặt lý thuyết.

Tương kỵ của thuốc:

Không áp dụng

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

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:

Chưa có dữ liệu đầy đủ liên quan đến việc sử dụng betahistine ở người mang thai. Những nghiên cứu trên động vật không cho thấy những tác động có hại trực tiếp hoặc gián tiếp lên sinh sản khi sử dụng ở liều điều trị trên lâm sàng.

Do đó, betahistine không nên được sử dụng trong thời kỳ mang thai như một biện pháp phòng ngừa. 9

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

Tài liệu thông tin thuốc

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:

Chưa rõ sự bài tiết của betahistine qua sữa mẹ. Ở chuột, betahistine được bài tiết vào sữa. Trong các nghiên cứu trên động vật cho thấy các ảnh hưởng trong thời kỳ hậu sản được giới hạn ở liều rất cao. Giá trị của việc bắt đầu điều trị cho phụ nữ đang cho con bú cần được cân nhắc dựa trên lợi ích của việc cho con bú và những nguy cơ tiềm ẩn đối với trẻ em.

Khả năng sinh sản:

Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy ảnh hưởng đến khả năng sinh sản ở chuột.

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

Betahistine được chỉ định điều trị triệu chứng của chóng mặt tái phát liên quan hoặc không liên quan đến ốc tai. Các triệu chứng này có thể gây tác dụng tiêu cực lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Trong các nghiên cứu lâm sàng được thiết kế đặc biệt để đánh giá khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc, betahistine không gây ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tài liệu thông tin thuốc

Trên những bệnh nhân được điều trị bằng betahistine trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược. Các tác dụng không mong muốn sau đây đã gặp với tần suất được chỉ định: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), không thường gặp ($\geq 1/1,000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10,000$ đến $< 1/1,000$), rất hiếm gặp ($< 1/10,000$)

Rối loạn tiêu hóa:

Thường gặp: buồn nôn và khó tiêu

Rối loạn thần kinh:

Thường gặp: đau đầu

Bổ sung vào các biến cố đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng, các tác dụng không mong muốn sau được báo cáo một cách tự nguyện trong quá trình sử dụng hậu marketing và trong các tài liệu khoa học. Tần suất không thể được ước tính từ các dữ liệu sẵn có và do vậy được xếp loại là “không biết”.

Rối loạn hệ bạch huyết và máu

Giảm tiểu cầu

Rối loạn hệ miễn dịch:

Phản ứng quá mẫn (ví dụ sốc phản vệ)

11

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tài liệu thông tin thuốc

Rối loạn tiêu hóa:

Khó chịu dạ dày nhẹ (ví dụ: nôn, đau dạ dày, trướng bụng và đầy hơi)

Những tác dụng này thường mất đi khi uống thuốc trong bữa ăn hoặc giảm liều.

Rối loạn da và mô mỡ dưới da

Phản ứng quá mẫn ở da và dưới da, đặc biệt là phù mạch, nổi mề đay, phát ban và ngứa.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng quá liều:

Một số ít trường hợp quá liều đã được báo cáo. Một số bệnh nhân gặp các triệu chứng từ nhẹ tới trung bình như buồn nôn, buồn ngủ và đau bụng khi uống các liều tới 640mg. Những biến chứng nghiêm trọng hơn bao gồm co giật và các biến chứng về phổi và tim có gặp trong các trường hợp uống quá liều có chú ý khi dùng phối hợp với các thuốc khác cũng dùng quá liều.

Cách xử trí:

Điều trị quá liều nên bao gồm các biện pháp hỗ trợ tiêu chuẩn.

12

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Điều kiện bảo quản:

Không bảo quản ở nhiệt độ trên 30°C. Bảo quản nguyên bao bì, để tránh ánh sáng.

Hạn dùng:

3 năm kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng :

THÔNG TIN THÊM

Sản phẩm nào không dùng hoặc vật liệu thừa cần được tiêu huỷ theo quy định của cơ sở.

Thông tin trong tờ hướng dẫn này còn hạn chế. Để có thêm thông tin, xin hỏi bác sỹ hoặc dược sỹ.

NHÀ SẢN XUẤT

Mylan Laboratories SAS

Route de Belleville, Lieu dit Maillard

01400 Châtillon-sur-Chalaronne – France (Pháp)





Tài liệu thông tin thuốc

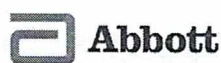
LIPANTHYL® 145mg

Thông tin chi tiết về sản phẩm xem từ trang 2 tới trang 19

Người trình bày: DS. Trần Kiều Anh Thơ

1

VTM2319557 (v1.3)



LIPANTHYL®

Tài liệu thông tin thuốc

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN, DẠNG BÀO CHẾ

Thành phần hoạt chất: fenofibrat (dạng hạt nano) 145 mg,

Thành phần tá dược: hypromellose, natri docusat, sucrose, natri lauryl sulphat, lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể và silica colloidal khan, crospovidone, magnesi stearate

Thành phần chất bao: alcol polyvinyllic, titan dioxyd, talc, lecithin đậu nành, gồm xanthan.

Lipanthyl® 145 mg là viên nén bao phim (viên màu trắng, hình bầu dục, một mặt khắc số 145 và lô-gô Fournier được khắc ở mặt bên kia)

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên



2

VTM2319557 (v1.3)

CHỈ ĐỊNH



Lipanthyl NT 145 mg được chỉ định để **hỗ trợ chế độ ăn** trong việc điều trị:

- Tăng cholesterol máu
- Rối loạn lipid máu tuýp II, III, IV và V
- Rối loạn lipid máu có liên quan đến đái tháo đường tuýp 2



Lipanthyl NT 145mg được chỉ định để **giảm sự tiến triển của bệnh lý võng mạc do đái tháo đường** ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 và bệnh nhân đang bị bệnh lý võng mạc đái tháo đường. Lipanthyl NT 145mg không thay thế được việc kiểm soát huyết áp, đường huyết và lipid máu trong việc giảm sự tiến triển của bệnh võng mạc tiểu đường

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG VÀ ĐƯỜNG DÙNG

Liều dùng

Người lớn: liều khuyến cáo là 1 viên nén 145 mg fenofibrat, uống 1 lần mỗi ngày.

Bệnh nhân đang dùng viên nang 200 mg fenofibrat (hoặc 1 viên nén bao phim 160 mg fenofibrat) có thể chuyển sang điều trị bằng viên nén bao phim LIPANTHYL NT 145 mg, 1 viên mỗi ngày mà không cần điều chỉnh liều.

Bệnh nhân cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân cao tuổi không suy thận.

Bệnh nhân suy thận: Cần điều chỉnh liều theo độ thanh thải creatinin (CrCl): CrCl > 60 ml/phút : dùng 1 viên 145mg/ ngày

Không khuyến cáo dùng fenofibrat 145 mg khi độ thanh thải creatinin dưới 60 ml/phút. Khuyến cáo giảm liều đối với bệnh nhân suy thận. Đối với những bệnh nhân suy thận ở mức độ vừa (CrCl từ 30 đến 60 ml/phút) và nếu có sẵn liều thấp hơn, bắt đầu dùng 1 viên nang 100mg hoặc viên 67 mg fenofibrat dạng vi hạt một lần một ngày. Nếu không có sẵn liều thấp, không khuyến cáo sử dụng fenofibrate. Ở những bệnh nhân suy thận nặng (CrCl < 30 ml/phút), chống chỉ định dùng fenofibrat.

Bệnh nhân suy gan: LIPANTHYL NT 145 mg không được khuyến dùng cho bệnh nhân suy gan do chưa có đủ dữ liệu.

Trẻ em: chống chỉ định dạng phân liều 145 mg này cho trẻ em.

Cách dùng và đường dùng: Đường uống.

Nên nuốt cả viên thuốc với một cốc nước.

LIPANTHYL NT 145 mg, viên bao phim có thể được uống vào bất kỳ thời điểm nào trong ngày, cùng hoặc không cùng thức ăn.

LIỆU TRÌNH ĐIỀU TRỊ

Phối hợp với chế độ ăn kiêng, dược phẩm này dùng để điều trị triệu chứng, theo liệu trình kéo dài và theo dõi thường xuyên.

Để có hiệu quả điều trị tốt, cần phải theo dõi y khoa đều đặn.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Nhóm thuốc điều chỉnh lipid/ các thuốc giảm cholesterol và triglycerid/fibrat

Mã ATC: C10 AB 05.

Fenofibrat là dẫn chất của acid fibric, có tác động làm thay đổi mức lipid máu trên người trung gian qua sự hoạt hoá receptor tăng sinh peroxisom type alpha (PPAR α).

Thông qua việc hoạt hoá PPAR α , fenofibrat làm tăng phân huỷ lipid và bài xuất các tiểu phân giàu triglycerid khỏi huyết tương nhờ hoạt hoá lipoprotein lipase và giảm sản xuất apoprotein CIII. Sự hoạt hoá PPAR α cũng làm tăng tổng hợp apoprotein AI và AII.

Hiệu quả khởi đầu nêu trên đối với lipoprotein dẫn đến làm giảm LDL và VLDL có chứa lipoprotein B và làm tăng HDL có chứa apoprotein AI và AII.

Thêm vào đó, thông qua việc làm thay đổi tổng hợp và dị hoá các hợp phần VLDL, fenofibrat làm tăng độ thanh thải LDL và giảm LDL tỷ trọng thấp. Nồng độ của LDL thường tăng cao ở bệnh nhân có nguy cơ (xơ cứng động mạch do lipid huyết).

Trong các thử nghiệm lâm sàng với fenofibrat, cholesterol toàn phần **giảm khoảng 20 đến 25%, triglycerid , giảm khoảng 40 đến 55%** và HDL tăng khoảng 10 đến 30%. Trên bệnh nhân mắc chứng tăng cholesterol huyết, khi mức LDL -cholesterol tăng khoảng 20 đến 35%, tác dụng tổng thể của cholesterol tạo nên một sự giảm tỷ lệ cholesterol toàn phần so với HDL-cholesterol, LDL-cholesterol so với HDL-cholesterol, hoặc Apo B so với Apo AI, tất cả những điều này tạo nên nguy cơ xơ cứng động mạch. Cho đến nay trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát kéo dài chưa thấy kết quả của fenofibrat trong việc ngăn ngừa biến chứng xơ vữa động mạch tiên phát hay thứ phát.

Sự ngưng đọng cholesterol ngoài mạch: gân hoặc u trong bệnh u vàng (tuberous xanthoma) có thể giảm đáng kể, thậm chí mất hoàn toàn khi điều trị bằng fenofibrat. Những bệnh nhân có mức fibrinogen cao được điều trị bằng fenofibrat thấy thông số này giảm đáng kể cũng như với những người Lp(a) cao. Các chất thể hiện cho quá trình viêm như C Reactive Protein cũng giảm khi điều trị bằng fenofibrat. Tác dụng tăng bài xuất acid uric qua đường niệu của fenofibrat dẫn đến giảm mức acid uric khoảng 25% - cũng là tác dụng hỗ trợ rất có lợi ở những bệnh nhân có bệnh rối loạn lipid huyết kèm theo tăng uric huyết.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

LIPANTHYL NT 145 mg là dạng viên nén bao phim chứa 145 mg fenofibrat hạt nano (nanoparticles)

Hấp thu: nồng độ tối đa trong huyết tương (C_{max}) đạt được 2- 4 giờ sau khi uống. Nồng độ thuốc trong huyết tương ổn định khi điều trị liên tục ở mọi cá thể.

Trái với các công thức trước đây của fenofibrat, ở đây nồng độ đỉnh trong huyết tương và độ phơi nhiễm toàn bộ của công thức hạt nano không phụ thuộc vào bữa ăn. Vì vậy, có thể uống viên nén bao phim LIPANTHYL NT 145 mg không phụ thuộc vào bữa ăn.

Phân bố: acid fenofibric liên kết mạnh với albumine huyết tương (> 99%).

Chuyển hoá và đào thải: Sau khi uống, fenofibrat bị thủy phân nhanh qua xúc tác của esterase để cho chất chuyển hoá có hoạt tính là acid fenofibric. Không tìm thấy trong huyết tương dạng fenofibrat chưa chuyển hoá. Fenofibrat không phải là cơ chất của CYP3A4. Không có chuyển hoá qua micrôsom gan.

Thuốc này **đào thải chủ yếu qua nước tiểu**. Thực tế thì tất cả lượng thuốc đã dùng đều được đào thải trong vòng 6 ngày. Fenofibrat thải chủ yếu dưới dạng acid fenofibric và chất liên hợp glucuronid. Với những bệnh nhân cao tuổi, độ thanh lọc toàn thể của acid fenofibrat trong huyết tương không có thay đổi.

Thời gian bán thải của acid fenofibric ra khỏi huyết tương khoảng **20 giờ**.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Không dùng thuốc trong những trường hợp sau đây:

- Suy gan (kể cả xơ gan tắc mật)
- Suy thận.
- Trẻ em.
- Quá mẫn với fenofibrat hoặc các tá dược của thuốc này.
- Tiền sử có phản ứng quá mẫn với ánh sáng hoặc nhiễm độc ánh sáng trong thời gian điều trị bằng các fibrat hoặc ketoprofen.
- Bệnh ở túi mật.
- Viêm tụy cấp tính hoặc mãn tính, trừ trường hợp viêm tụy cấp tính do tăng triglycerid máu nghiêm trọng.
- Sử dụng cho phụ nữ đang cho con bú.

Không kê đơn LIPANTHYL NT 145 mg, viên nén bao phim cho bệnh nhân bị dị ứng với lạc hoặc dầu lạc, lecithin của đậu tương hoặc với các chế phẩm liên quan, do có thể gặp nguy cơ các phản ứng quá mẫn.

THẬN TRỌNG VÀ CẢNH BÁO KHI SỬ DỤNG

Với các trường hợp tăng cholesterol thứ phát như là đái tháo đường type 2 không kiểm soát, suy tuyến giáp, hội chứng thận hư, rối loạn protein huyết, bệnh gan tắc nghẽn đang trị liệu, nghiện rượu, nên được điều trị thỏa đáng trước khi dùng liệu pháp fenofibrat.

Theo dõi đáp ứng điều trị bằng cách xác định giá trị lipid huyết thanh (tổng cholesterol, LDL-Cholesterol, triglycerid), nếu đáp ứng đầy đủ không đạt được sau một vài tháng (ví dụ: 3 tháng) nên cân nhắc bổ sung hoặc sử dụng liệu pháp thay thế khác.

Với các bệnh nhân mỡ máu cao đang sử dụng estrogen hoặc các thuốc tránh thai có chứa oestrogen nên xác định rõ mỡ máu tăng là nguyên phát hay thứ phát (có thể mỡ máu tăng là do uống oestrogen).

Chức năng gan: cũng như các thuốc hạ lipid khác, đã có báo cáo về tăng nồng độ transaminase ở một số bệnh nhân. Phần lớn các trường hợp này chỉ tăng thoáng qua, ít và hầu như không có triệu chứng. Khuyến cáo nên theo dõi nồng độ transaminase định kỳ mỗi 3 tháng trong 12 tháng đầu điều trị và sau đó kiểm tra định kỳ. Chú ý với các bệnh nhân tăng nồng độ transaminase tiến triển và cần phải dừng điều trị nếu nồng độ ASAT và ALAT tăng hơn 3 lần giới hạn trên của mức bình thường.

Viêm tụy: đã có các trường hợp viêm tụy được ghi nhận trong các bệnh nhân dùng fenofibrat. Điều này có thể cho thấy thất bại điều trị của những thuốc này ở những bệnh nhân tăng triglycerid máu nghiêm trọng, hoặc hiện tượng điều trị thứ cấp do sỏi đường mật hoặc lắng cặn ở ống mật.

THẬN TRỌNG VÀ CẢNH BÁO KHI SỬ DỤNG

Cơ: đã có báo cáo về độc tính cơ, kể cả hiếm gặp myoglobin khi dùng fibrat và các thuốc hạ lipid khác. Tỷ lệ rối loạn này tăng lên trong trường hợp hạ albumin huyết và suy thận trước đó. Có thể tăng nguy cơ globulin cơ niệu tiến triển ở các bệnh nhân có các yếu tố thuận lợi cho các bệnh về cơ và/hoặc myoglobin, bao gồm: trên 70 tuổi, tiền sử cá nhân hoặc gia đình có các rối loạn cơ di truyền, suy thận, giảm hoạt động tuyến giáp, uống nhiều rượu. Phải cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ khi điều trị bằng fenofibrat cho các đối tượng bệnh nhân này. Phải nghĩ tới độc tính với cơ khi bệnh nhân xuất hiện đau cơ lan tỏa, viêm cơ kèm co giật vùng cơ bị đau, hiện tượng chuột rút và yếu cơ, và/hoặc tăng dấu hiệu trên CPK (nồng độ quá 5 lần mức bình thường). Ngừng điều trị với fenofibrat trong các trường hợp này.

Gia tăng nguy cơ độc tính cơ khi thuốc được dùng đồng thời với fibrat khác hoặc thuốc ức chế HMG-CoA reductase, đặc biệt trong trường hợp đã có các bệnh về cơ trước đó. Do vậy, phải cẩn trọng khi kê toa phối hợp fenofibrat với thuốc ức chế HMG-CoA reductase hoặc thuốc fenofibrat khác cho bệnh nhân không có tiền sử bệnh cơ nhưng có rối loạn tăng lipid huyết nặng kèm theo nguy cơ bệnh tim mạch cao. Cần kiểm tra chặt chẽ khả năng gây độc tính cơ.

Khuyến cáo liều dùng cho bệnh nhân cao tuổi không suy thận như liều cho người trưởng thành.

Chức năng thận: Ngừng điều trị trong trường hợp tăng nồng độ creatinin trên 50% ULN (giới hạn trên của bình thường). Cân nhắc đo creatinin trong 3 tháng điều trị đầu tiên.

THẬN TRỌNG VÀ CẢNH BÁO KHI SỬ DỤNG

Tá dược:

- Thuốc này có chứa lactose, vì vậy bệnh nhân có những vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt enzyme Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose thì không nên dùng thuốc này.
- Thuốc này có chứa sucrose, vì vậy, bệnh nhân có những vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp fructose, kém hấp thu glucose-galactose hoặc thiếu hụt men sucrase- isomaltase thì không nên dùng thuốc này.

Nếu bệnh nhân không dung nạp với một số loại đường, hãy hỏi bác sĩ trước khi dùng thuốc này

Creatinin huyết thanh: Sự tăng nồng độ creatinin huyết thanh đã được báo cáo ở những bệnh nhân sử dụng fenofibrat. Nồng độ creatinin sẽ trở về mức bình thường khi ngừng sử dụng fenofibrat. Ý nghĩa lâm sàng của những báo cáo này chưa rõ. Trong nghiên cứu FIELD, creatinin huyết thanh ở nhóm dùng fenofibrat duy trì ở mức trung bình cao hơn 10-12 micromol/l so với nhóm giả dược sau khi dùng 4 tháng cho đến khi kết thúc nghiên cứu. Nên đo nồng độ creatinin trong suốt 3 tháng đầu khi bắt đầu điều trị và định kỳ sau đó. Cần theo dõi nồng độ creatinin ở những bệnh nhân dùng fenofibrat có nguy cơ bị suy thận như người già, người bị bệnh tiểu đường. Cần dừng điều trị khi nồng độ creatinin > 50% giới hạn trên của mức bình thường.

Gây ứ mật: Fenofibrat giống như clofibrat và gemfibrozil, có thể làm tăng sự bài tiết cholesterol vào mật, dẫn tới sỏi mật. Nếu có nghi ngờ bị sỏi mật, cần kiểm tra túi mật. Nên ngừng điều trị bằng fenofibrat nếu tìm thấy sỏi mật.

THẬN TRỌNG VÀ CẢNH BÁO KHI SỬ DỤNG

Bệnh lý huyết khối tĩnh mạch: Trong nghiên cứu FIELD, tắc mạch phổi (PE) và huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) có tỷ lệ mắc cao hơn ở nhóm dùng fenofibrat so với nhóm giả dược. Trong 9.795 bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu FIELD, có 4.900 người trong nhóm giả dược và 4.895 bệnh nhân dùng fenofibrat. Có 48 trường hợp (1%) ở nhóm giả dược và 67 trường hợp (1,4%) ở nhóm dùng fenofibrat ($p=0,074$) có triệu chứng huyết khối tĩnh mạch sâu; 32 trường hợp (0,7%) ở nhóm giả dược và 53 trường hợp (1,1%) ở nhóm dùng fenofibrat ($p=0,022$) có triệu chứng tắc mạch phổi.

Thay đổi về máu: Có sự giảm nhẹ hemoglobin, hematocrit và bạch cầu đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân sau khi bắt đầu điều trị bằng fenofibrat. Tuy nhiên, nồng độ này được duy trì ổn định khi dùng thuốc trong thời gian dài. Giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng fenofibrat. Cần kiểm tra định kỳ số lượng hồng cầu và bạch cầu trong 12 tháng đầu điều trị.

Các phản ứng quá mẫn: các phản ứng quá mẫn cấp tính như hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử thượng bì nhiễm độc cần phải nhập viện và điều trị bằng steroid đã được báo cáo ở một số trường hợp điều trị bằng fenofibrat. Trong một thử nghiệm có kiểm soát, mề đay xuất hiện lần lượt ở nhóm dùng fenofibrat và nhóm giả dược là 1,3% so với 0% và phát ban ở mức 1,5 so với 0,8%.

Tác dụng giảm HDL-C trái ngược: Đã có báo cáo sau lưu hành và báo cáo thử nghiệm lâm sàng của sự giảm nghiêm trọng ở nồng độ HDL-C (nhỏ nhất là 2 mg/dL) xảy ra ở những bệnh nhân đái tháo đường và không đái tháo đường bắt đầu điều trị bằng fibrat. Sự giảm HDL-C được phản ánh bởi sự giảm apolipoprotein A1. Sự sụt giảm này xuất hiện trong vòng 2 tuần đến những năm sau khi bắt đầu điều trị bằng fibrat. Nồng độ HDL-C duy trì ở mức thấp cho đến khi ngừng điều trị bằng fibrat.

THẬN TRỌNG VÀ CẢNH BÁO KHI SỬ DỤNG

Dùng cùng thuốc chống đông coumarin: Cần thận trọng khi dùng thuốc chống đông coumarin cùng với fenofibrat vì khả năng các thuốc chống đông coumarin có tác dụng kéo dài thời gian prothrombin /tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế (PT/INR). Để ngăn ngừa các biến chứng chảy máu, thường xuyên kiểm tra PT/INR và cần điều chỉnh liều của thuốc chống đông cho đến khi PT/INR ổn định [xem Tương tác thuốc].

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

Khả năng sinh sản: đã quan sát được tác dụng có hồi phục lên khả năng mang thai ở động vật. Chưa có dữ liệu lâm sàng lên khả năng mang thai khi sử dụng Lipanthyl NT 145mg.

Phụ nữ có thai: Không có đủ dữ liệu sử dụng fenofibrat cho phụ nữ có thai.

Nghiên cứu trên động vật không thấy tác dụng gây quái thai. Tuy nhiên, đã quan sát được dấu hiệu độc cho bào thai ở mức liều độc cho con vật mẹ. Mặc dù vậy, nguy cơ tiềm tàng ở người còn chưa rõ. Vì vậy, chỉ nên dùng LIPANTHYL NT 145 mg trong thai kỳ khi đã đánh giá kỹ lưỡng về lợi ích/ nguy cơ.

Phụ nữ cho con bú: Chưa có dữ liệu về sự bài tiết của fenofibrat và/ hoặc của các chất chuyển hoá của thuốc này qua sữa mẹ. Rủi ro đối với trẻ bú mẹ chưa được loại trừ. Vì vậy, không dùng LIPANTHYL NT 145 mg, viên bao phim cho người mẹ trong thời kỳ cho con bú.

ẢNH HƯỞNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Fenofibrat không có hoặc có ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

13

VTM2319557 (v1.3)

TƯƠNG TÁC THUỐC VÀ NHỮNG TƯƠNG TÁC KHÁC

Thuốc uống chống đông: không khuyến cáo kết hợp fenofibrat và thuốc uống chống đông. Fenofibrat làm tăng tác dụng của thuốc uống chống đông và có thể tăng nguy cơ chảy máu. Tuy nhiên nếu sự phối hợp này là bắt buộc, thì lời khuyên là nên giảm 1/3 liều với thuốc chống đông tại thời điểm bắt đầu điều trị và sau đó dần dần điều chỉnh nếu cần thiết so với INR (tỉ lệ chuẩn quốc tế)

Cyclosporin: một vài trường hợp suy giảm chức năng thận thuận nghịch đã được ghi nhận khi dùng đồng thời fenofibrat và cyclosporine. Chức năng thận ở những bệnh nhân này cần được giám sát chặt chẽ và ngừng điều trị với fenofibrat trong các trường hợp thay đổi nghiêm trọng chỉ số xét nghiệm.

Các thuốc ức chế HMG-CoA reductase và các fenofibrat khác: có thể tăng nguy cơ ngộ độc cơ nếu thuốc được phối hợp với các fibrat khác hoặc các thuốc ức chế HMG-CoA reductase. Rất cần trọng với các điều trị phối hợp này và bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu ngộ độc cơ.

Các enzym cytochrom P450: nghiên cứu trong phòng thí nghiệm sử dụng các tiểu thể gan của người cho thấy fenofibrat và acid fenofibric không ức chế các đồng phân cytochrom (CYP) P450 như CYP3A4, CYP2A6, CYP2E1 hoặc CYP1A2. Ở nồng độ điều trị, thuốc ức chế yếu CYP2C19 và CYP2A6, ức chế mức độ nhẹ đến trung bình với CYP2C9. Phải giám sát chặt chẽ bệnh nhân sử dụng đồng thời fenofibrat và các thuốc chuyển hóa qua CYP2C19, CYP2A6, đặc biệt CYP2C9, với chỉ số điều trị chính xác, khuyến cáo điều chỉnh liều dùng các thuốc này nếu cần thiết.

14

VTM2319557 (v1.3)

TƯƠNG TÁC THUỐC VÀ NHỮNG TƯƠNG TÁC KHÁC

Các Glitazone:

Một số trường hợp giảm thuận nghịch có hồi phục HDL-cholesterol đã được ghi nhận khi dùng đồng thời fenofibrat và các glitazon. Tuy nhiên, khuyến cáo theo dõi HDL-cholesterol nếu dùng sự kết hợp này và ngưng điều trị nếu HDL-cholesterol quá thấp.

Các resin gắn acid mật: do các resin gắn acid mật có thể gắn vào các thuốc khác khi dùng đồng thời, bệnh nhân nên uống fenofibrat trước ít nhất 1 giờ hoặc 4 đến 6 giờ sau khi dùng resin gắn acid mật để tránh việc cản trở sự hấp thu.

Colchicin: Các trường hợp bệnh cơ, bao gồm cả tiêu cơ vân, đã được báo cáo khi dùng fenofibrat đồng thời với colchicin, và nên thận trọng khi kê toa fenofibrat với colchicin.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Các tần xuất gặp phải: Rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$, $\leq 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), rất hiếm gặp $< 1/10000$

- Rối loạn máu và hệ bạch huyết:
Hiếm gặp: giảm hemoglobin và bạch cầu.
- Rối loạn hệ miễn dịch
Hiếm gặp: dị ứng (bao gồm phản ứng quá mẫn)
- Rối loạn hệ thần kinh:
Ít gặp: đau đầu
- Rối loạn mạch
Ít gặp: nghẽn mạch do huyết khối (nghẽn mạch phổi, huyết khối tĩnh mạch sâu)*
- Rối loạn tiêu hoá:
Thường gặp: Các triệu chứng cơ năng và thực thể dạ dày-ruột (đau bụng, nôn, buồn nôn, tiêu chảy, đầy hơi)
Ít gặp: viêm tụy
- Rối loạn gan-mật:
Thường gặp: tăng vừa phải nồng độ transaminase- huyết thanh.
Ít gặp: sỏi mật
Rất hiếm gặp: viêm gan.

- Rối loạn da và mô dưới da:
Ít gặp: Tăng nhạy cảm trên da (ví dụ: phát ban, ngứa, mề đay)
Hiếm gặp: rụng tóc, phản ứng nhạy cảm với ánh sáng
- Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương:
Ít gặp: đau cơ lan toả, viêm cơ, cơ rút cơ, yếu cơ.
- Các rối loạn về ngực và hệ thống sinh sản
Ít gặp: Rối loạn chức năng tình dục
- Các xét nghiệm:
Rất thường gặp: Tăng nồng độ homocystein máu.***
Ít gặp: tăng creatinin máu.
Hiếm gặp: tăng urê máu

* Trong nghiên cứu FIELD, một thử nghiệm ngẫu nhiên, có sử dụng giả dược và có kiểm soát được tiến hành trên 9795 bệnh nhân bị đái tháo đường type 2, sự gia tăng có ý nghĩa thống kê các trường hợp viêm tụy được quan sát ở bệnh nhân dùng fenofibrat so với bệnh nhân dùng giả dược (0,8% so với 0,5%; $p = 0,031$).

** Trong một nghiên cứu tương tự, sự gia tăng có ý nghĩa thống kê ghi nhận tỉ lệ nghẽn mạch phổi (0,7% ở nhóm giả dược so với 1,1% ở nhóm sử dụng fenofibrat; $p = 0,022$) và sự gia tăng không có ý nghĩa thống kê về huyết khối tĩnh mạch sâu (giả dược: 1,0% [48/4900 bệnh nhân] so với fenofibrat 1,4% [67/4895 bệnh nhân]; $p = 0,074$).

*** Mức tăng trung bình nồng độ homocystein trong máu ở các bệnh nhân điều trị với fenofibrat là 6,5 $\mu\text{mol/L}$, và có hồi phục khi ngừng điều trị với fenofibrat. Nguy cơ tăng huyết áp, tăng đường huyết và tăng liên quan tới sự tăng nồng độ homocystein. Ý nghĩa lâm sàng của điều này còn chưa rõ ràng.



Ngoài các trường hợp đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng, các tác dụng không mong muốn sau đây đã được báo cáo tự phát khi sử dụng fenofibrat trong quá trình hậu mãi. Chưa ước tính được tần số chính xác dựa trên các dữ liệu hiện có và do đó được xếp là "Không rõ".

- **Các rối loạn hô hấp, ngực và trung thất:** Bệnh phổi kẽ.
- **Các rối loạn cơ, mô liên kết và các rối loạn xương:** Tiêu cơ vân.
- **Các rối loạn gan mật:** vàng da, biến chứng của sỏi mật (ví dụ: viêm túi mật, viêm đường mật, cơn đau ống mật).
- **Rối loạn da và mô dưới da:** phản ứng nghiêm trọng ở da (vd: hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc)
- **Rối loạn hệ thần kinh:** mê mồi

Chưa có báo cáo nào liên quan đến hiện tượng quá liều. Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Nếu nghi ngờ quá liều thì nên điều trị triệu chứng và tiến hành các biện pháp hỗ trợ khi cần. Fenofibrat không bị loại trừ khi thẩm tách lọc máu.



Khả năng sinh sản: đã quan sát được tác dụng có hồi phục lên khả năng mang thai ở động vật. Chưa có dữ liệu lâm sàng lên khả năng mang thai khi sử dụng Lipanthyl NT 145mg.

Phụ nữ có thai: Không có đủ dữ liệu sử dụng fenofibrat cho phụ nữ có thai.

Nghiên cứu trên động vật không thấy tác dụng gây quái thai. Tuy nhiên, đã quan sát được dấu hiệu độc cho bào thai ở mức liều độc cho con vật mẹ. Mặc dù vậy, nguy cơ tiềm tàng ở người còn chưa rõ. Vì vậy, chỉ nên dùng LIPANTHYL NT 145 mg trong thai kỳ khi đã đánh giá kỹ lưỡng về lợi ích/ nguy cơ.

Phụ nữ cho con bú: Chưa có dữ liệu về sự bài tiết của fenofibrate và/ hoặc của các chất chuyển hoá của thuốc này qua sữa mẹ. Rủi ro đối với trẻ bú mẹ chưa được loại trừ. Vì vậy, không dùng LIPANTHYL NT 145 mg, viên bao phim cho người mẹ trong thời kỳ cho con bú.

Fenofibrat không có hoặc có ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.



LIPANTHYL®

Tài liệu thông tin thuốc

HẠN DÙNG, BẢO QUẢN, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Không nên dùng thuốc quá hạn sử dụng ghi trên bao bì

Điều kiện bảo quản:

Giữ thuốc trong bao bì gốc. Không bảo quản thuốc trên 30° C.

Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn cơ sở

NHÀ SẢN XUẤT

Cơ sở sản xuất bán thành phẩm:

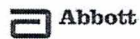
Fournier Laboratories Ireland Limited

Anngrove, Carrigtwohill, Co. Cork, Ireland (Ai-len)

Cơ sở đóng gói và xuất xưởng:

Recipharm Fontaine

Rue des Prés Potets - 21121 Fontaine les Dijon - France (Pháp)





Abbott



VTM2351275 (v1.1)



THÔNG TIN SẢN PHẨM

HIDRASEC

10 mg Infants

Thông tin chi tiết về sản phẩm xem từ trang 2 tới trang 26
Số giấy xác nhận nội dung thông tin thuốc của Sở y tế:

NGƯỜI TRÌNH BÀY: DS. Phan Quang Vĩnh

Tài liệu thông tin thuốc 1



Abbott



THÔNG TIN SẢN PHẨM HIDRASEC

THÀNH PHẦN HOẠT CHẤT	Mỗi gói Hidrasec 10mg Infants chứa 10mg Racecadotril.
THÀNH PHẦN TÁ DƯỢC	Sucrose, keo silica khan, 30% polyacrylate dạng phân tán, vị mơ.
DẠNG BẢO CHẾ	Thuốc bột dùng để uống, bột màu trắng và có hương trái mơ.

VTM2351275 (v1.1)

Tài liệu thông tin thuốc 2



CHỈ ĐỊNH HIDRASEC

- Được chỉ định bổ sung, điều trị triệu chứng tiêu chảy cấp ở trẻ nhỏ (trên 3 tháng tuổi) và trẻ em cùng với việc bù nước bằng đường uống.
- Trong trường hợp điều trị được nguyên nhân gây tiêu chảy, có thể sử dụng racecadotril như một liệu pháp điều trị bổ sung.

VTM2351275 (v1.1)

Tài liệu thông tin thuốc 3



LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG (1/2)

Uống Hidrasec 10mg Infants cùng với việc bù nước và điện giải (xem **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

Liều dùng được xác định theo trọng lượng cơ thể của trẻ: 1,5 mg/ kg thể trọng / liều (tương đương 1 đến 2 gói), ngày uống 3 lần cách đều nhau.

	Liều dùng
Trẻ nhỏ dưới 9 kg	1 gói 10 mg x 3 lần/ngày
Trẻ nhỏ từ 9 kg đến dưới 13 kg	2 gói 10 mg x 3 lần/ngày

Nên tiếp tục điều trị cho đến khi phân trẻ trở về bình thường.

Thời gian điều trị không kéo dài quá 7 ngày. Không nên điều trị dài ngày bằng racecadotril.

Không có các nghiên cứu lâm sàng đối với trẻ nhỏ dưới 3 tháng tuổi.

VTM2351275 (v1.1)

Tài liệu thông tin thuốc 4

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG (2/2)

Các đối tượng đặc biệt:

Không có nghiên cứu nào được thực hiện đối với trẻ em bị suy gan hoặc suy thận (xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Có thể cho thuốc vào thức ăn hoặc trộn vào một ít nước (khoảng 1 thìa cà phê). Trộn đều và cho trẻ uống ngay lập tức.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Không dùng Hidrasec cho trẻ nếu trẻ bị dị ứng (mẫn cảm) với hoạt chất hoặc bất kì thành phần nào của tá dược.
- Những bệnh nhân có biểu hiện phù mạch khi dùng các thuốc ức chế men chuyển angiotensin (như captopril, enalapril, lisinopril, perindopril, ramipril) không nên sử dụng racecadotril.
- Do có chứa sucrose, Hidrasec 10mg Infants chống chỉ định với những bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về việc không dung nạp fructose, hội chứng kém hấp thu glucose-galactose hoặc thiếu hụt sucrase-isomaltase.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC (1/3)

- Việc dùng Hidrasec không thay thế được nhu cầu uống nước của trẻ.
- Bù nước là rất quan trọng trong việc kiểm soát tiêu chảy cấp ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ. Việc bù nước cần phù hợp với độ tuổi, cân nặng của trẻ và giai đoạn, mức độ nghiêm trọng của tình trạng này, đặc biệt trong trường hợp nghiêm trọng hoặc tiêu chảy kéo dài kèm theo trẻ bị nôn hoặc kém ăn. Ngoài ra, liên tục cho ăn thường xuyên (bao gồm cả bú mẹ) và giám sát việc uống nước đầy đủ là rất quan trọng.
- Sự xuất hiện máu hoặc mủ trong phân của trẻ và trẻ bị sốt có thể cho thấy sự nhiễm khuẩn hoặc có một bệnh nghiêm trọng khác, bảo đảm điều trị nguyên nhân (vd: sử dụng kháng sinh) hoặc xác định thêm nguyên nhân. Do đó, racecadotril không nên dùng trong những trường hợp này. Racecadotril có thể được dùng đồng thời với thuốc kháng sinh trong trường hợp tiêu chảy cấp do vi khuẩn như một biện pháp điều trị bổ sung.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC (2/3)

- Không nên sử dụng racecadotril trong trường hợp tiêu chảy có liên quan đến dùng kháng sinh và tiêu chảy mạn tính do không có đủ dữ liệu
- Nếu trẻ bị tiểu đường, cần chú ý mỗi gói Hidrasec 10mg Infants chứa 0,966 g sucrose.
- Nếu lượng sucrose (nguồn glucose và fructose) có trong liều hàng ngày của Hidrasec 10mg Infants vượt quá 5 g mỗi ngày, thì sau đó phải tính toán tỷ lệ đường dùng hàng ngày cho trẻ.
- Không khuyến nghị dùng sản phẩm này cho trẻ sơ sinh dưới 3 tháng tuổi vì không có thử nghiệm lâm sàng nào được thực hiện trên đối tượng này.
- Không khuyến nghị dùng sản phẩm này cho bất kỳ trẻ nhỏ nào bị bệnh gan hoặc thận không kể mức độ nghiêm trọng của bệnh như thế nào, vì không có đủ thông tin trên các đối tượng bệnh nhân này

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC (3/3)

- Hidrasec có thể giảm sinh khả dụng ở những bệnh nhân bị nôn kéo dài hoặc nôn không kiểm soát được.
- Phản ứng ở da được báo cáo khi sử dụng sản phẩm này.
- Chủ yếu là các trường hợp nhẹ và không cần điều trị nhưng trong một số trường hợp, chúng có thể nặng, thậm chí đe dọa tính mạng. Không thể loại trừ hoàn toàn khả năng có liên quan đến racecadotril. Khi gặp phản ứng da nghiêm trọng, việc điều trị phải được dừng lại ngay lập tức.
- Đã có báo cáo quá mẫn/ phù mạch trên bệnh nhân sử dụng racecadotril. Điều này có thể xảy ra bất cứ khi nào trong quá trình điều trị.
- Nguy cơ phù mạch có thể xảy ra cao hơn ở những bệnh nhân có tiền sử phù mạch không liên quan đến sử dụng racecadotril.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Các thuốc ức chế men chuyển angiotensin (như captopril, enalapril, lisinopril, fosinopril, perindopril, ramipril) gây phù mạch. Nguy cơ này có thể tăng lên khi dùng cùng racecadotril.

Loperamide và nifuroxazide không làm thay đổi cách thức hoạt động của racecadotril trong cơ thể khi các thuốc này được dùng đồng thời.

Hãy thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ nếu trẻ đang uống hoặc gần đây có uống bất kì thuốc nào khác kể cả các thuốc không kê đơn.

TƯƠNG Kỵ

Không có.

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

Phụ nữ có thai:

Không có đủ dữ liệu về việc sử dụng racecadotril ở phụ nữ mang thai. Nghiên cứu trên động vật không thấy tác hại trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến mang thai hoặc sự phát triển bào thai, sinh sản hoặc sau khi sinh.

Tuy nhiên, do không có các nghiên cứu lâm sàng cụ thể, không nên dùng Hidrasec ở phụ nữ mang thai.

Phụ nữ cho con bú:

Do thiếu thông tin liên quan đến Hidrasec trong việc tiết sữa ở người, không nên dùng Hidrasec ở phụ nữ cho con bú.

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

Racecadotril không ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN (1/2)

Cũng như các thuốc khác, Hidrasec có thể gây ra các tác dụng phụ, mặc dù không phải bệnh nhân nào cũng gặp phải. Nếu bạn thấy bất kỳ tác dụng phụ nào không được đề cập trong tờ hướng dẫn này, hoặc bất kỳ tác dụng phụ nào trở nên trầm trọng, hãy thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ.

Các phản ứng không mong muốn sau đây với racecadotril thường xảy ra nhiều hơn so với giả dược hoặc được báo cáo trong khi giám sát hậu marketing.

Tần suất của các phản ứng không mong muốn được xác định theo quy ước sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $<1/10$), ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $<1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $<1/1.000$), rất hiếm gặp ($< 1/10.000$), không biết (không thể ước tính dựa trên dữ liệu hiện có)

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN (2/2)

Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng:

Ít gặp: viêm amidan.

Rối loạn da và mô dưới da:

Ít gặp: phát ban, ban đỏ.

Không biết: hồng ban đa dạng, phù lưỡi, phù mắt, phù môi, phù mí mắt, phù mạch, mề đay, ban đỏ có nhiều u cục, phát ban sần, ngứa sần, ngứa.

Đã có báo cáo về phản ứng da nghiêm trọng (bao gồm cả phù mạch) ở những bệnh nhân đang điều trị bằng racecadotril.

Chưa rõ tần suất của các phản ứng này nhưng nếu chúng xảy ra, phải dừng điều trị bằng racecadotril và thay thế bằng liệu pháp thích hợp. Bệnh nhân cần phải được biết để không dùng lại racecadotril trong những trường hợp này.

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

QUÁ LIỀU & CÁCH XỬ TRÍ

Cho đến nay một vài trường hợp quá liều mà không có tác dụng phụ đã được báo cáo ở trẻ sơ sinh và trẻ em; liều sử dụng gấp 7 lần liều lượng chính xác.

Tích cực theo dõi để có biện pháp xử trí kịp thời.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC (1/3)

Nhóm được điều trị: các thuốc điều trị tiêu chảy khác.

Mã ATC: A07XA04

Racecadotril là một tiền chất được thủy phân thành chất chuyển hóa có hoạt tính thiorphan. Thiorphan là chất ức chế enkephalinase, một peptidase màng tế bào hiện diện ở nhiều mô khác nhau, chủ yếu là biểu mô của ruột non. Enzyme này tham gia vào cả quá trình thủy phân peptide ngoại sinh và phá hủy peptide nội sinh như các enkephaline. Do đó, racecadotril bảo vệ được enkephalins nội sinh có hoạt động sinh lý ở ống tiêu hóa, kéo dài tác dụng kháng tiết của chúng ở ống tiêu hóa.

Racecadotril là một thuốc kháng tiết đường ruột, mà hoạt động của nó được giới hạn ở ruột non. Nó làm giảm sự tiết nước và điện giải ở ruột non, gây ra bởi độc tố vi khuẩn tả hoặc viêm, và không có ảnh hưởng tới hoạt động bài tiết cơ bản. Racecadotril tác dụng nhanh hoạt tính chống tiêu chảy mà không làm thay đổi thời gian chuyển vận ở ruột non.

Trong 2 nghiên cứu lâm sàng ở trẻ em, racecadotril làm giảm 40% và 46% khối lượng phân trong 48 giờ đầu. Người ta cũng nhận thấy rằng thời gian tiêu chảy và việc bù nước giảm đáng kể.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC (2/3)

Một nghiên cứu phân tích tổng hợp dữ liệu (9 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên của racecadotril so với giả dược, cùng với việc bù nước đường uống) đã thu thập dữ liệu cá nhân từ 1384 bé trai và bé gái bị tiêu chảy cấp ở mức độ nghiêm trọng và điều trị nội hoặc ngoại trú. Độ tuổi trung bình là 12 tháng tuổi (khoảng từ 6-39 tháng tuổi). Tổng cộng có 714 bệnh nhân dưới 1 tuổi và 670 bệnh nhân trên 1 tuổi. Trọng lượng trung bình trong khoảng từ 7,4 kg tới 12,2 kg. Tổng thời gian tiêu chảy là 2,81 ngày đối với nhóm giả dược và 1,75 ngày đối với nhóm dùng racecadotril. Tỷ lệ bệnh nhân phục hồi ở nhóm racecadotril cao hơn so với giả dược [Tỷ lệ rủi ro (HR): 2,04; 95%CI: 1,85 - 2,32; $p < 0,001$; mô hình hồi quy Cox]. Kết quả tương tự với nhóm trẻ nhũ nhi (dưới 1 tuổi) (HR: 2,01; 95%CI: 1,71 - 2,36; $p < 0,001$) và nhóm trẻ em (trên 1 tuổi) (HR: 2,16; 95%CI: 1,83 - 2,57; $p < 0,001$). Đối với nghiên cứu trên bệnh nhân nội trú ($n=637$ bệnh nhân), tỷ lệ trung bình lượng phân của nhóm dùng racecadotril so với giả dược là 0,59 (95%CI: 0,51 - 0,74); $p < 0,001$). Đối với nghiên cứu trên bệnh nhân điều trị ngoại trú ($n = 695$ bệnh nhân), tỷ lệ trung bình lượng phân của nhóm dùng racecadotril so với giả dược là 0,63 (95% CI: 0,47-0,85; $p < 0,001$).

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC (3/3)

Racecadotril không gây đầy bụng. Trong thời gian nghiên cứu lâm sàng, racecadotril gây táo bón thứ phát ở tỷ lệ tương đương với giả dược.

Khi dùng đường uống, thuốc chỉ tác động ở ngoại biên, mà không có ảnh hưởng trên hệ thần kinh trung ương.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC (1/6)

Hấp thu:

Racecadotril được hấp thu nhanh chóng sau khi uống. Sự ức chế enzym enkephalinase huyết tương bắt đầu sau khoảng 30 phút.

Sinh khả dụng của racecadotril không bị thay đổi bởi thức ăn, nhưng nồng độ đỉnh bị chậm lại khoảng 1 giờ 30 phút.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC (2/6)

Phân bố (1/2):

Sau khi uống 1 liều racecadotril được đánh dấu bằng C-14, lượng phơi nhiễm của carbon phóng xạ đo được trong huyết tương cao hơn nhiều lần so với các tế bào máu và cao hơn gấp 3 lần so với máu toàn phần. Vì vậy, thuốc không gắn với bất kỳ tế bào máu nào. Sự phân bố Carbon phóng xạ trong các mô khác của cơ thể là vừa phải, được thể hiện bằng thể tích phân bố biểu kiến trung bình trong huyết tương của 66,4 kg.

90% chất chuyển hóa hoạt tính của racecadotril, thiorphan (=RS)-N-(1-oxo-2 (mercaptomethyl)- 3-phenylpropyl) glycine, được liên kết với protein huyết tương, chủ yếu là với albumin.

Các tính chất dược động học của racecadotril không bị thay đổi do dùng liều lặp lại hoặc dùng cho người cao tuổi.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC (3/6)

Phân bố (2/2):

Khoảng thời gian và phạm vi ảnh hưởng của racecadotril phụ thuộc liều dùng.

Ở trẻ em, thời gian để ức chế enkephalinase đạt đỉnh trong huyết tương xấp xỉ 2 giờ và tương đương với 90% sự ức chế với liều 1,5 mg/kg.

Ở người lớn, thời gian để ức chế enkephalinase đạt đỉnh trong huyết tương xấp xỉ 2 giờ và tương đương với 75% sự ức chế với liều 100 mg.

Thời gian ức chế enkephalinase là khoảng 8 giờ.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC (4/6)

Chuyển hóa (1/2):

Thời gian bán thải sinh học của racecadotril được tính theo sự ức chế enkephalinase huyết tương, là xấp xỉ 3 giờ.

Racecadotril bị thủy phân nhanh chóng thành thiorphan chất chuyển hóa có hoạt tính, được biến đổi trở lại thành các chất chuyển hóa không còn hoạt tính. Việc dùng lặp lại racecadotril không gây tích lũy thuốc trong cơ thể.

Dữ liệu in vitro cho thấy racecadotril/thiorphan và 4 chất chuyển hóa không hoạt tính chính không ức chế các enzyme CYP như 3A4, 2D6, 2C9, 1A2 và 2C19 đến mức độ gây ra các tác dụng lâm sàng liên quan.

Dữ liệu in vitro cho thấy racecadotril/thiorphan và 4 chất chính chuyển hóa không hoạt tính không hoạt hóa enzyme CYP các dạng (họ 3A, 2A6, 2B6, 2C9/2C19, họ 1A, 2E1) và enzyme kết hợp UGTs để có tác dụng lâm sàng.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC (5/6)

Chuyển hóa (2/2):

Racecadotril không làm thay đổi khả năng gắn kết protein của các hoạt chất gắn kết mạnh với protein như: tolbutamide, warfarin, niflumic acid, digoxin hoặc phenytoin.

Ở bệnh nhân suy gan [xơ gan, độ B của thang phân loại Child-Pugh], tính chất động học của chất chuyển hóa có hoạt tính của racecadotril đã cho thấy sự tương đồng giữa Tmax và T_{1/2} và lượng thấp hơn Cmax (-65%) và AUC (-29%) khi được so sánh với các đối tượng khỏe mạnh.

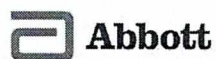
Ở bệnh nhân suy thận nặng (hệ số thanh thải 11-39 ml/phút) tính chất động học của chất chuyển hóa của racecadotril đã cho thấy thấp hơn Cmax (-49%) và cao hơn AUC (+16%) và T_{1/2} khi so sánh với người tình nguyện khỏe mạnh (hệ số thanh thải >70 ml/phút).

Ở trẻ em, kết quả dược động học tương tự như của người trưởng thành, đạt nồng độ đỉnh sau khi uống 2 giờ 30 phút. Không tích lũy thuốc khi dùng liều lặp lại mỗi 8 giờ trong 7 ngày.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC (6/6)

Thải trừ:

Racecadotril được thải trừ ở dạng chuyển hóa có hoạt tính và không có hoạt tính, chủ yếu qua đường nước tiểu, và có mức độ ít hơn nhiều qua đường phân. Thải trừ qua đường phổi là không có ý nghĩa.



ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Điều kiện bảo quản:

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ dưới 30°C.

Hạn dùng:

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

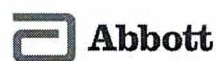
Không dùng thuốc quá hạn sử dụng đã ghi trên vỏ hộp.

Tiêu chuẩn chất lượng:

Tiêu chuẩn cơ sở.

VTM2351275 (v1.1)

Tài liệu thông tin thuốc 25



QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Một hộp gồm 16 gói.

Gói được làm bằng giấy được hàn nhiệt/nhôm/polyethylene.

CƠ SỞ SẢN XUẤT

SOPHARTEX

21 rue du Pressoir, 28500 VERNOUILLET – FRANCE (Pháp)

VTM2351275 (v1.1)

Tài liệu thông tin thuốc 26

Abbott

HIDRASEC

CHÂN THÀNH CẢM ƠN!

VTM2351275 (v1.1)

Abbott

HIDRASEC



Abbott

VTM2351275 (v1.1)



Tài liệu thông tin thuốc

Giới thiệu sản phẩm Drosperin 20mg

Thông tin chi tiết về sản phẩm xem từ trang 2 tới trang 12

Người trình bày: DS. Phan Duy Yến Nhi

1



Tài liệu thông tin thuốc

THÔNG TIN KÊ TOA

THÀNH PHẦN:

Viên bao phim màu đỏ:

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Viên nhân: Drospirenone 3 mg + 2% dầu dư; Ethinyl estradiol 0,2mg + 5% dầu dư. Tá dược: Latomonohydrate 43mg; Sodium crocarmellose 0,8mg; FD và C Vàng số 6 aluminium lake 0,03mg; FD và C Đỏ số 40 aluminium lake 0,09mg; Povidone 2mg; Talc 3,5mg; Magnesium stearate 0,2mg; Tinh bột bắp vừa đủ 80mg.

Bao phim: Hipromellose 2910 1,026mg; Macrogol 6000 0,113mg; Talc 0,112mg; Titanium dioxide 0,188mg; FD và Đỏ số 40 aluminium lake 0,113mg; FD và C vàng số 6 aluminium lake 0,047mg; D và C Đỏ số 27 aluminum lake.

Viên màu trắng không hoạt tính (giả dược):

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Viên nhân: Microcrystalline cellulose 50,6mg; Lactose monohydrate 43,59mg; Sodium starch glycolate 3,974mg; Talc 1,536mg; Magnesium stearate 0,3mg.

Bao phim: Hypromellose 2910 1,883mg; Macrogol 6000 0,403mg; Talc 0,170mg; Titanium dioxide 0,544mg.



CHỈ ĐỊNH:

- Tránh thai
- Điều trị các triệu chứng rối loạn tiền kinh nguyệt.
- Điều trị trứng cá ở phụ nữ trên 14 tuổi chỉ ở những người muốn tránh thai bằng thuốc uống.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn bác sĩ.

2

THÔNG TIN KÊ TOA



DROSPERIN 20
3mg Drospirenone
0.02mg ethinyl estradiol

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Thông báo cho bác sĩ về tình trạng bệnh đang mắc phải trước khi dùng thuốc này. Không được dùng thuốc trong các trường hợp sau đây:

- Bệnh lý gan, thận, tuyến thượng thận; Vàng da ứ mật ở phụ nữ có thai hoặc vàng da ở phụ nữ có tiền sử dùng thuốc tránh thai uống; U gan (lành hoặc ác tính); Vàng da tắc mật tiến triển; Bất thường trong nước tiểu như có máu mà không rõ nguyên nhân.
- Bệnh lý tim mạch, ngất, bệnh lý động mạch vành, những vấn đề tuần hoàn máu, rối loạn đông máu, huyết khối (cục máu đông), tai biến mạch máu não.
- Được chẩn đoán hoặc nghi ngờ ung thư vú, ung thư niêm mạc tử cung, hoặc ung thư phụ thuộc estrogen.
- Chẩn đoán hoặc nghi ngờ có thai.
- Mẫn cảm với Drospirenone, Ethinyl estradiol hoặc các hormon khác.
- Đái tháo đường có tổn thương mạch máu.
- Tiền sử đau nửa đầu (Migraine) có các triệu chứng thần kinh tập trung.
- Nghi ngờ có thai hoặc đã được chẩn đoán có thai.

3

THÔNG TIN KÊ TOA LIỀU VÀ CÁCH DÙNG:

Cách dùng: uống, có thể uống thuốc cùng với bữa ăn hoặc không cùng bữa ăn.

Liều dùng:

Để đạt được hiệu quả tránh thai tối ưu, thuốc phải được uống trong khoảng thời gian không quá 24 giờ.

- Uống 1 viên mỗi ngày, cùng một thời điểm trong mỗi ngày, 28 ngày liên tục theo thứ tự được ghi trên mặt sau hộp nhựa chứa vỉ thuốc và không bỏ bất cứ viên nào. Khoảng cách giữa 2 vỉ không hơn 24 giờ. Trong các trường hợp uống thuốc gây ra nôn hoặc khó chịu dạ dày, uống thuốc trong các bữa ăn.
- Viên màu đỏ đầu tiên phải uống vào ngày đầu tiên của chu kỳ kinh nguyệt (ngày đầu tiên thấy kinh). Thứ tự này rất quan trọng, luôn luôn uống viên màu đỏ (có hoạt tính) đầu tiên và kết thúc bằng viên màu trắng (không có hoạt tính).
- Khi bạn sử dụng hết 1 vỉ thuốc, bắt đầu ngay bằng 1 vỉ mới. Luôn luôn giữ sẵn 1 vỉ mới để đảm bảo bạn không quên viên đầu tiên của chu kỳ kế tiếp.

Kinh nguyệt có thể xảy ra trong vòng 3 ngày sau khi ngừng uống viên có hoạt tính (màu đỏ) cuối cùng. Nếu xảy ra ra máu nhẹ giữa chu kỳ (nhỏ giọt) hoặc ra máu bất thường trong quá trình dùng thuốc hãy tiếp tục uống thuốc theo hướng dẫn. Dấu hiệu này thường không quan trọng nhưng nếu ra máu dai dẳng kéo dài cần đến gặp bác sĩ ngay.

Trong trường hợp quên thuốc, phải theo chỉ dẫn của bác sĩ, dược sĩ hoặc theo các khuyến cáo chung sau đây:

- Nếu bạn quên 1 viên có hoạt tính (màu đỏ), uống ngay khi bạn nhớ, cho dù uống 2 viên trong cùng 1 ngày, và tiếp theo uống những viên thuốc kế tiếp theo lịch trình bình thường. Sử dụng thêm 1 phương pháp tránh thai không nội tiết hoặc tránh thai cơ học (bao cao su, màng chắn âm đạo) trong 7 ngày kế tiếp, ngoài việc phải tiếp tục dùng các viên Drosperin 20 như lịch trình bình thường.

4

THÔNG TIN KÊ TOA LIỀU VÀ CÁCH DÙNG:



- Nếu bạn quên uống 2 viên có hoạt tính liên tiếp trong tuần thứ nhất hoặc tuần thứ hai, thì uống 2 viên mỗi ngày trong 2 ngày liên tiếp tiếp theo, ở thời điểm bình thường. Sau đó uống các viên tiếp theo như lịch trình bình thường mỗi ngày 1 viên. Trong trường hợp này, nguy cơ rụng trứng gia tăng, do đó bạn nên sử dụng thêm phương pháp tránh thai khác không nội tiết hoặc tránh thai cơ học (bao cao su, màng chắn âm đạo) trong 7 ngày kế tiếp, ngoài việc phải dùng các viên Drosperin 20 còn lại như bình thường.
- Nếu bạn quên uống 2 viên có hoạt tính liên tiếp trong tuần thứ ba hoặc tuần thứ tư, hoặc nếu bạn quên uống trên 3 viên có hoạt tính liên tiếp trong vòng 24 viên có hoạt tính: Bỏ các viên còn lại của vỉ thuốc và bắt đầu với viên đầu tiên của một vỉ thuốc mới ngay trong ngày kế tiếp. Bạn nên sử dụng thêm phương pháp tránh thai khác không nội tiết khác hoặc tránh thai cơ học (bao cao su, màng chắn âm đạo) trong vòng 7 ngày sau khi quên uống viên thuốc. Có khả năng bạn sẽ không có kinh trong tháng đó, nhưng nếu không có kinh trong 2 tháng liên tiếp, hãy khám bác sĩ để xác định xem có mang thai hay không.
- Việc quên uống các viên màu trắng không có hoạt tính trong tuần thứ 4 có thể bỏ qua, nhưng viên màu đỏ có hoạt tính của vỉ kế tiếp phải được uống đúng ngày theo kế hoạch.

THÔNG TIN KÊ TOA

THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG:

Nếu có các dấu hiệu lâm sàng sau đây, phải ngừng thuốc ngay lập tức:

- Xuất hiện đau nửa đầu (Migraine) hoặc nặng lên, với cường độ tăng dần.
- Những dấu hiệu đầu tiên của tắc mạch do huyết khối.
- Dấu hiệu tăng huyết áp.
- Vàng da tiến triển, viêm gan và ngứa. Đau thượng vị hoặc vùng gan tăng lên.
- Tăng cơn động kinh.

Trước khi sử dụng thuốc tránh thai uống, phải khám toàn thân và khám phụ khoa để chắc rằng bạn không mắc bệnh và có các yếu tố nguy cơ. Trong suốt thời gian uống thuốc tránh thai, bạn phải khám sức khỏe mỗi 6 tháng đến 1 năm để đánh giá lại các chống chỉ định (Ví dụ như cơn đau thắt ngực thoáng qua) và các yếu tố nguy cơ (Ví dụ tiền sử gia đình có huyết khối động mạch, tĩnh mạch), vì những bệnh này có thể xuất hiện sớm trong quá trình điều trị.

Thuốc tránh thai hoặc môn có liên quan đến nguy cơ làm tăng huyết khối tĩnh mạch, thuyên tắc động mạch, nhồi máu cơ tim, tai biến mạch máu não. Tuy nhiên, những biến chứng này đã được xác định là thấp hơn trong suốt giai đoạn uống thuốc tránh thai so với giai đoạn mang thai. Trước khi uống thuốc tránh thai, cần cân nhắc kỹ yếu tố nguy cơ – lợi ích và chống chỉ định có liên quan đến các bệnh lý về huyết khối tĩnh mạch và động mạch. Thuyên tắc động mạch và tĩnh mạch do huyết khối có nguy cơ gia tăng trong các trường hợp sau: phụ nữ trên 35 tuổi, hút thuốc lá (nguy cơ cao hơn, đặc biệt là biến chứng động mạch); Tiền sử gia đình mắc bệnh thuyên tắc động mạch – tĩnh mạch do huyết khối; Người quá cân: chỉ số BMI > 30; Rối loạn chuyển hóa lipid máu; Rối loạn về huyết áp (huyết áp khó kiểm soát); Bệnh van tim; Rung nhĩ; Bất động kéo dài trong các phẫu thuật lớn (đừng thuốc ít nhất 4 tuần trước phẫu thuật can thiệp, có thể dùng lại thuốc 2 tuần sau khi phục hồi hoàn toàn); Trong các trường hợp ra máu âm đạo không thường xuyên, dai dẳng hoặc tái đi tái lại có thể là bệnh ác tính cần được chẩn đoán đầy đủ; Tiêu đường: thuốc tránh thai có thể làm giảm sự dung nạp glucose, tăng nhẹ sự giải phóng insulin ở bệnh nhân tiểu đường tuyp 2 hoặc làm tăng nhẹ tác dụng phụ của cholesterol – lipoprotein.

THÔNG TIN KÊ TOA

THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG:

Trong một vài trường hợp có thể thay đổi liều nhóm hạ đường huyết hoặc tăng

huyết thanh. Nếu hiệu quả chuyển hóa không được kiểm soát, phải dùng liệu pháp điều trị.

- Bệnh lý túi mật hoặc có tiền sử bệnh, đặc biệt sỏi túi mật đang tiến triển: estrogen có thể làm thay đổi thành phần của muối mật và làm tăng độ tập trung của cholesterol làm sỏi mật tiến triển trong 2 năm đầu dùng thuốc, điều này phụ thuộc vào cơ địa của mỗi cá nhân. Nhìn chung, nguy cơ này là thấp, tuy nhiên vẫn cần thận trọng khi dùng thuốc tránh thai uống với các bệnh nhân này.

- Bệnh lý gan: chuyển hóa estrogen có thể bị ảnh hưởng ở bệnh nhân có bệnh lý gan, vì thế nên dùng biện pháp tránh thai không hormon đối với bệnh nhân này. Thuốc tránh thai hormon có thể được dùng lại khi xét nghiệm chức năng gan về bình thường.

- Cao huyết áp: Liều thấp thuốc tránh thai một pha uống làm tăng huyết áp ở một số phụ nữ huyết áp bình thường có yếu tố nguy cơ, liều thấp thuốc tránh thai nhiều pha có thể phù hợp với những bệnh nhân này.

- Tăng kali máu: Drospirenone có tác dụng chống chất khoáng và corticoid, có thể làm tăng kali máu ở những bệnh nhân nguy cơ.

- Thuốc tránh thai uống có thể gây triệu chứng chảy máu lợi (nướu), tăng sinh lợi (nướu) hoặc viêm xương ổ răng (khô ổ răng).

Hãy báo cho nha sỹ. Đánh răng thường xuyên có thể làm giảm triệu chứng này.

- Hãy thông báo cho bác sỹ biết nếu không có kinh nguyệt trong 2 chu kỳ liên tiếp.

- Bạn phải thông báo cho bác sỹ về thuốc tránh thai đang dùng trước khi làm các xét nghiệm vì thuốc tránh thai có thể làm thay đổi kết quả một số xét nghiệm máu.

- Sử dụng thêm 1 biện pháp tránh thai nữa trong ít nhất 7 ngày của chu kỳ đầu tiên dùng thuốc. Sử dụng thêm 1 biện pháp tránh thai khác nữa trong thời gian quên dùng 1 hay vài liều thuốc hoặc đang dùng thêm 1 thuốc khác có tác dụng làm giảm khả năng phòng tránh thai. Hãy hỏi ý kiến bác sỹ. Trong trường hợp có nôn hoặc tiêu chảy, nên sử dụng thêm 1 biện pháp tránh thai khác không phải hormon, ngay khi đang dùng thuốc hoặc 1 thời gian ngắn sau khi dùng.

7


DROSPERIN 20

 3mg Drospirenone
0.02mg ethinyl estradiol


liều glucose hoặc lipid trong

THÔNG TIN KÊ TOA

PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai: không khuyến cáo dùng thuốc này trong thời kỳ có thai vì hormon qua nhau thai gây ảnh hưởng cho thai nhi. Trong trường hợp được chẩn đoán hoặc nghi ngờ có thai bạn phải ngừng thuốc ngay và đến khám bác sỹ.

Phụ nữ cho con bú: Không dùng thuốc cho phụ nữ đang cho con bú vì hormon bài tiết vào sữa mẹ có thể ảnh hưởng tới sự phát triển của em bé.

LÁI XE VÀ NGƯỜI VẬN HÀNH MÁY MÓC: Tác dụng trên người lái xe và vận hành máy móc chưa được báo cáo.

TƯƠNG TÁC THUỐC VÀ CÁC TƯƠNG TÁC KHÁC

Thông báo cho bác sỹ về các thuốc bạn đang dùng, kể cả thuốc không kê toa.

Tương tác thuốc có thể xảy ra trong các trường hợp sau đây:

- Đối kháng Aldosterone, ức chế men chuyển đổi angiotensin (ACE), đối kháng thụ thể angiotensin II, chống viêm không steroid (AINEs), lợi tiểu Kali hoặc heparin: Dùng chung những thuốc này có thể làm tăng nồng độ Kali trong huyết thanh vì tác dụng kháng corticoid và chất khoáng của Drospirenone. Nếu sử dụng thuốc trong thời gian dài, bạn nên kiểm tra nồng độ Kali huyết thanh trong chu kỳ đầu điều trị.
- Paracetamol: thuốc này có thể kết hợp với Paracetamol gây ra giảm nồng độ Paracetamol trong huyết thanh và làm tăng nồng độ của một số estrogen tổng hợp.
- Ascorbic axit: dùng đồng thời có thể làm tăng nồng độ của một số estrogen tổng hợp.
- Atorvastatin: dùng chung với Ethinyl estradiol làm tăng AUC của Ethinyl estradiol lên 20%.
- Ampicillin, Griseofulvin, Tetracycline: Hiếm trường hợp được báo cáo hiệu quả của thuốc tránh thai giảm ở phụ nữ dùng Ampicillin, Griseofulvin, Tetracycline.


DROSPERIN 20

 3mg Drospirenone
0.02mg ethinyl estradiol

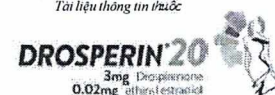

THÔNG TIN KÊ TOA



TƯƠNG TÁC THUỐC VÀ CÁC TƯƠNG TÁC KHÁC

- Mặc dù bằng chứng về sự tương tác rất hạn chế, khi dùng thuốc tránh thai trong thời gian dài, bạn cần được tư vấn về việc dùng chung các thuốc tránh thai với bất kỳ một loại kháng sinh nào.
- Clofibrate, Morphine, Salisilic axit và Temazepam: Dùng chung với thuốc tránh thai có thể làm tăng độ thanh thải của các thuốc này.
- Cyclosporin, Prednisolone hoặc Theophylline: Dùng chung với thuốc tránh thai có chứa Ethinyl estradiol có thể ức chế chuyển hóa những thuốc này, do vậy làm tăng nồng độ của chúng trong huyết thanh.
- Carbamazepine, Phenobarbital, Phenylbutazone, Phenytoin, Rifampin hoặc Hypericum perforatum (tên thường gọi là cây nọc sởi): dùng chung những thuốc này với thuốc tránh thai uống có thể làm tăng chuyển hóa của Ethinyl estradiol và một vài progestagen, làm giảm hiệu quả tránh thai và làm tăng kinh nguyệt bất thường.
- Thuốc lá: Không khuyến cáo dùng thuốc tránh thai uống ở phụ nữ có hút thuốc lá vì tăng nguy cơ biến chứng tim mạch bao gồm tai biến mạch máu não, đau thắt ngực, viêm tắc mạch do huyết khối, tắc nghẽn mạch phổi. Nguy cơ này càng cao ở phụ nữ trên 35 tuổi có thói quen hút thuốc lá.

THÔNG TIN KÊ TOA



TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc. Các triệu chứng sau đây rất hiếm gặp, tuy nhiên khi gặp phải đến cơ sở y tế ngay, bao gồm:

- Nhồi máu não hoặc đột quy (sốt, đột nhiên mất tri thức); Bệnh về túi mật; Nhồi máu cơ tim (đau ngực dữ dội, khó thở không rõ nguyên nhân); Tắc mạch phổi (lo âu, bồn chồn, đau nhiều ở vùng bụng dưới, đau ngực, rung rẩy, co giật, ho, cảm giác nóng, môi và miệng bông rạt, đau đầu, tê các ngón tay, đau thấp sau lưng, khung xương chậu hoặc dạ dày, tai có tiếng chuông);
- Huyết khối gây tắc mạch (đột nhiên đau bụng, đau liên tục, rất đau, ho ra máu, đột nhiên mất phổi hợp, đau háng và cẳng chân, đặc biệt là đau tăng khi bê vật nặng, đột nhiên thờ nông không có nguyên nhân, thay đổi về nhịp thở, thị giác, mệt mỏi, tê bì cánh tay và cẳng chân không có nguyên nhân) chủ yếu gặp ở những phụ nữ có bệnh từ trước, đặc biệt là người có hút thuốc lá, viêm tắc tĩnh mạch do huyết khối (da xanh tái, thay đổi màu sắc da, nhạy cảm, sưng cẳng chân và bàn chân).

Các triệu chứng không cần sự can thiệp của y tế bao gồm:

Thường gặp: đặc biệt trong 3 tháng đầu khi uống thuốc tránh thai: thay đổi chu kỳ kinh nguyệt hoặc ra máu bất thường như mất kinh (hoàn toàn không có kinh nguyệt trong vài tháng), ra máu bất thường (ra máu âm đạo giữa các chu kỳ kinh), ra máu ít (chỉ ra một ít máu vào chu kỳ kinh), nhò giọt (ra máu ít giữa các chu kỳ bình thường).

Ít gặp: đau đầu hoặc đau nửa đầu (đau nhiều hoặc tăng lên thường xuyên); tăng huyết áp (làm bệnh trầm trọng hơn); viêm âm đạo hoặc viêm âm đạo do nấm candidas tái đi tái lại (âm đạo tiết ra dịch trắng, dầy, âm đạo ngứa rát).

Hiếm gặp: u vú, chủ yếu ở bệnh nhân có bệnh từ trước, gan tăng sản tế bào nhỏ ở trung tâm, viêm gan hoặc ung thư biểu mô tế bào gan (đau dạ dày, đau bên cạnh hoặc bụng; vàng da, vàng mắt), đặc biệt ở bệnh nhân có bệnh từ trước, người hút thuốc lá, u ống tuyến của tế bào gan, u lành tính (sưng, đau, nhạy cảm với đau khi ấn hoặc chạm vào vùng bụng), làm xấu đi tình trạng của bệnh trầm cảm nhẹ nếu đã có bệnh từ trước.

THÔNG TIN KÊ TOA



Tài liệu thông tin thuốc

DROSPERIN[®] 20
3mg Drospirenone
0.02mg ethinylestradiol



TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

Những dấu hiệu kể trên là bình thường và không cần điều trị trừ khi nó gây khó chịu cho bệnh nhân hoặc không mất đi trong quá trình điều trị.

Thường gặp: chuột rút ở bụng hoặc bụng căng phồng; trứng cá nhẹ sau 3 tháng đầu điều trị; sưng, đau, tăng cảm giác đau khi chạm vào vú; cô tử cung thay đổi dịch tiết; giác mạc thay đổi; vàng da tắc mật, vô sinh sau ngưng thuốc; thủy tinh thể không dung nạp thuốc, giữ muối và nước (mất cá và bàn chân sưng).

Ít gặp: rụng hoặc tăng lông ở cơ thể hoặc mặt; thay đổi về tinh dịch (tăng hoặc giảm nhu cầu tinh dịch); da có chấm nâu khi tiếp xúc với ánh nắng mặt trời; tăng hoặc giảm cân.

Chú ý: những chấm nâu trên da có thể xuất hiện tạm thời hoặc vĩnh viễn. Những phụ nữ có da sẫm màu, tiền sử da tàn nhang trong quá trình mang thai khi tiếp xúc lâu với ánh nắng mặt trời có nguy cơ cao gặp triệu chứng này.

Hãy thông báo cho bác sĩ tất cả những tác dụng không mong muốn mà bạn gặp phải kể cả những triệu chứng không được kể ở trên.

11

PHÂN PHỐI

THÔNG TIN KÊ TOA



Tài liệu thông tin thuốc

DROSPERIN[®] 20
3mg Drospirenone
0.02mg ethinylestradiol



QUÁ LIỀU: Bất cứ thuốc nào khi dùng quá liều cũng có thể gây ra hậu quả nghiêm trọng. Nếu bạn nghĩ rằng đã dùng quá liều, hãy đến cơ sở y tế ngay lập tức.

Dấu hiệu lâm sàng của quá liều bao gồm: ra máu bất thường, nôn và buồn nôn.

Trong trường hợp quá liều, điều trị theo khuyến cáo dưới đây:

- Làm mọi cách để gây nôn.
- Đánh giá nồng độ Kali và Natri trong huyết thanh và tìm các bằng chứng gây toan chuyển hóa.

BẢO QUẢN: Giữ thuốc nơi khô ráo, tránh ánh sáng, không quá 25°C, tránh xa tầm với của trẻ em.

DẠNG VÀ TRÌNH BÀY: Mỗi hộp chứa 28 viên gồm: 24 viên hoạt tính (màu đỏ) 4 viên giả được (màu trắng).

TIÊU CHUẨN: Tiêu chuẩn cơ sở

HẠN DÙNG: 48 tháng

NHÀ SẢN XUẤT: LABORATORIOS RECALCINE S.A., No.5670 Carrascal, Santiago, Chile.

12



Tài liệu thông tin thuốc



THÔNG TIN SẢN PHẨM KLACID 125mg/5ml

Thông tin chi tiết về sản phẩm xem từ trang 2 tới trang 29

Báo cáo viên: Dược Sĩ. Nguyễn Hải Nguyên



VTM2302668 (v1.0)

Hướng dẫn sử dụng thuốc

1

Tài liệu thông tin thuốc



1. THÀNH PHẦN

Thành phần hoạt chất: Clarithromycin 125 mg/5 ml.

Thành phần tá dược: đường sucrose, gồm xanthan, silicon dioxit, kali sorbat, acid citric, maltodextrin, tan dioxit, chất thơm hoa quả. Trước khi dùng cần thêm nước vào để tạo thành hỗn dịch. Sau khi đã pha, cứ mỗi 5 ml hỗn dịch thuốc cốm này có chứa 125 mg clarithromycin.

2. DẠNG BÀO CHẾ

CỐM PHA HỖN DỊCH DÀNH CHO TRẺ EM CLARITHROMYCIN là một dạng bào chế đường uống của clarithromycin dùng chủ yếu cho trẻ em, được cung ứng dưới dạng chế phẩm hạt cốm đựng trong chai với dung tích có thể lắc chai được. Clarithromycin là một kháng sinh bán tổng hợp thuộc họ macrolid. Bột kháng sinh này có màu trắng, **hoàn toàn không tan trong nước.**

3. CHỈ ĐỊNH

Hỗn dịch clarithromycin cho trẻ em được chỉ định điều trị các nhiễm khuẩn do các vi khuẩn nhạy trong các điều kiện sau đây: Các nhiễm khuẩn đường hô hấp trên (như **viêm họng do liên cầu khuẩn**). Các nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới (như **viêm phế quản, viêm phổi**) (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG, ĐƯỢC LỰC HỌC – Các thử nghiệm về tính nhạy cảm). Viêm tai giữa cấp. Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da (như chốc lở, viêm nang lông, viêm mô tế bào, apxe) (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG, ĐƯỢC LỰC HỌC – Các thử nghiệm về tính nhạy cảm). Các nhiễm khuẩn Mycobacterium khu trú hoặc lan tỏa do *M. avium* hoặc *M. intracellulare*; các nhiễm khuẩn khu trú do *M. chelonae*, *M. fortuitum*, hoặc *M. kansasii*.



VTM2302668 (v1.0)

Hướng dẫn sử dụng thuốc

2

4. LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG (1)



Cách chuẩn bị hỗn dịch để dùng: Cần thêm một lượng nước thích hợp vào các hạt thuốc cốm trong lọ và lắc để đạt được 125 mg/5 ml. Hỗn dịch đã pha xong có thể sử dụng được trong 14 ngày khi bảo quản ở nhiệt độ bình thường trong phòng (15-30°C). Phải lắc kỹ lọ thuốc trước khi sử dụng.

Bệnh nhi 6 tháng tới 12 tuổi. Các nghiên cứu lâm sàng sử dụng hỗn dịch clarithromycin cho trẻ em 6 tháng tới 12 tuổi. Do vậy, trẻ em dưới 12 tuổi nên sử dụng hỗn dịch clarithromycin (cốm pha hỗn dịch). Liều dùng hằng ngày của hỗn dịch clarithromycin dùng cho trẻ em (125 mg/5ml) là **7,5 mg/kg, mỗi ngày uống 2 lần**, tối đa 500 mg x 2 lần đối với các nhiễm khuẩn không do Mycobacterium. Thời gian điều trị thường là 5-10 ngày tùy theo tác nhân gây bệnh và mức độ bệnh. Hỗn dịch đã pha có thể dùng kèm hoặc không kèm với bữa ăn, và có thể uống cùng với sữa. Bảng sau đây là hướng dẫn gợi ý cách xác định liều dùng.

Hướng dẫn liều dùng cho bệnh nhi (Dựa trên trọng lượng cơ thể)		
Trọng lượng cơ thể*		Liều dùng (ml) ngày 2 lần (125 mg/5 ml)
Kg	Pao (Đơn vị đo trọng lượng)	
8-11	18-25	2,5
12-19	26-43	5,0
20-29	44-64	7,5
30-40	65-88	10,0

* Trẻ em <8 kg hoặc <18 pao cần tính liều theo kg hay pao (khoảng 7,5 mg/kg, ngày 2 lần hoặc 3,4 mg/pao ngày 2 lần).



Hỗn dịch đã pha có thể dùng
kèm hoặc không kèm với bữa ăn,
và có thể uống cùng với sữa



Hướng dẫn sử dụng thuốc

VTM2302668 (v1.0)

4. LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG (2)

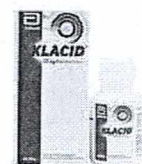


Liều dùng cho bệnh nhân có tổn thương thận: Ở trẻ em có độ thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút/1,73 m², liều dùng clarithromycin phải giảm đi một nửa, nghĩa là 250 mg ngày 1 lần hoặc 250 mg ngày 2 lần ở các nhiễm khuẩn nặng hơn. Không nên dùng quá 14 ngày ở các bệnh nhân này.

Liều dùng cho các bệnh nhân bị nhiễm Mycobacterium: Ở trẻ em bị nhiễm Mycobacterium khu trú hoặc lan tỏa (M. avium, M. intracellulare, M. chelonae, M. fortuitum, M. kansasii), liều clarithromycin khuyến dùng là 7,5 - 15 mg/kg, ngày uống 2 lần, liều tối đa không quá 500 mg x 2 lần/ngày. Điều trị bằng clarithromycin cần tiếp tục nếu lợi ích lâm sàng được chứng minh. Có thể phối hợp với các thuốc chống Mycobacterium khác nếu đem lại lợi ích hơn.

Hướng dẫn liều dùng cho bệnh nhi bị nhiễm Mycobacterium (Dựa trên trọng lượng cơ thể)			
Trọng lượng*		Liều (ml) dùng 2 lần / ngày (Clarithromycin 125 mg/5 ml)	
Kg	Pao	7,5 mg/kg, uống 2 lần / ngày	15 mg/kg, uống 2 lần / ngày
8-11	18-25	2,5 ml	5 ml
12-19	26-43	5 ml	10 ml
20-29	44-64	7,5 ml	15 ml
30-40	65-88	10 ml	20 ml

* Trẻ em <8 kg (18 pao) cần tính liều theo kg (7,5 đến 15 mg/kg, ngày uống 2 lần)



Hướng dẫn sử dụng thuốc

VTM2302668 (v1.0)



5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định cho bệnh nhi mắc cảm với các kháng sinh họ macrolid hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc (xem danh sách tá dược).

Chống chỉ định sử dụng đồng thời clarithromycin với các thuốc sau đây: astemizole, cisapride, pimozone, terfenadine vì có thể gây kéo dài khoảng QT và loạn nhịp tim bao gồm nhịp nhanh thất, rung tâm thất và xoắn đỉnh (xem mục TƯƠNG TÁC THUỐC). Chống chỉ định sử dụng clarithromycin cùng các alkaloid nấm cựa gà (ví dụ ergotamine hoặc dihydroergotamine) do có thể gây ngộ độc nấm cựa gà (xem mục TƯƠNG TÁC THUỐC).

Chống chỉ định dùng clarithromycin cùng với midazolam dạng uống (xem mục TƯƠNG TÁC THUỐC).

Không được sử dụng clarithromycin cho bệnh nhân có tiền sử khoảng QT kéo dài (bẩm sinh hoặc có tiền sử mắc phải kéo dài khoảng QT) hoặc loạn nhịp thất, bao gồm cả xoắn đỉnh (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC, TƯƠNG TÁC THUỐC).

Không được sử dụng clarithromycin cho bệnh nhân bị rối loạn điện giải (giảm kali máu hoặc giảm magne máu do nguy cơ kéo dài khoảng QT).

Không được sử dụng clarithromycin cho bệnh nhân suy gan nặng có kèm suy thận.

Clarithromycin không được dùng cùng với các thuốc ức chế enzyme HMG-CoA reductase (các thuốc statin) mà chuyển hóa phần lớn bởi CYP3A4 (lovastatin hoặc simvastatin), do tăng nguy cơ các bệnh về cơ, kể cả ly giải cơ vân (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).

Clarithromycin (và các chất ức chế CYP3A4 mạnh khác) không được sử dụng cùng với colchicine (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC, TƯƠNG TÁC THUỐC).

Chống chỉ định sử dụng đồng thời clarithromycin với ticagrelor hoặc ranolazine.

Chống chỉ định sử dụng đồng thời clarithromycin với lomitapide (xem mục TƯƠNG TÁC THUỐC).

Hướng dẫn sử dụng thuốc

VTM2302668 (v1.0)



6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC (1)

Nếu hỗn dịch clarithromycin cho trẻ em được dùng cho bệnh nhi sau tuổi dậy thì, thầy thuốc cần cân nhắc lợi hại khi đã nghỉ ngơi hoặc xác định trẻ có thai.

Dùng clarithromycin lâu dài, như với các kháng sinh khác, có thể gây quá phát các vi khuẩn không nhạy cảm và nấm.

Nếu xảy ra bội nhiễm, nên có biện pháp trị liệu thích hợp.

Clarithromycin chuyển hóa chủ yếu qua gan. Do đó, cần thận trọng khi dùng cho bệnh nhân bị tổn thương chức năng gan. Cũng phải thận trọng khi dùng clarithromycin cho bệnh nhân suy thận từ nhẹ đến nặng.

Cần trọng khi sử dụng cho bệnh nhân suy thận nặng.

Đã có báo cáo về rối loạn chức năng gan, bao gồm tăng men gan, viêm tế bào gan và / hoặc viêm gan ứ mật, có hoặc không có vàng da khi sử dụng clarithromycin. Rối loạn chức năng gan có thể nghiêm trọng và thường hồi phục được. Trong một số trường hợp, đã có báo cáo tử vong do suy gan, thường liên quan tới các bệnh lý nặng có sẵn và/hoặc các thuốc sử dụng đồng thời. Ngừng sử dụng clarithromycin nếu xuất hiện dấu hiệu và triệu chứng viêm gan, như chán ăn, vàng da, nước tiểu sẫm màu, ngứa, hoặc đau bụng.

Viêm ruột kết giả mạc đã được báo cáo với gần như tất cả các thuốc kháng sinh, bao gồm các macrolide và có thể từ mức độ nhẹ đến đe dọa tính mạng. Tiêu chảy có liên quan đến Clostridium difficile (CDAD) đã được báo cáo khi sử dụng với hầu hết các loại kháng sinh bao gồm cả clarithromycin, và mức độ có thể từ tiêu chảy nhẹ đến tử vong. Điều trị kháng sinh làm thay đổi vi khuẩn chí bình thường của ruột, điều này có thể dẫn đến phát triển quá mức của C. difficile. CDAD phải được quan tâm ở tất cả bệnh nhân bị tiêu chảy sau khi dùng kháng sinh. Việc ghi chép bệnh án cần thận là cần thiết vì đã có báo cáo về việc xuất hiện CDAD 2 tháng sau khi dùng kháng sinh.

Colchicin

Đã có các báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường về ngộ độc colchicin khi dùng đồng thời với clarithromycin, đặc biệt ở người cao tuổi, một số xảy ra ở những bệnh nhân suy thận. Đã có tử vong ở một số trường hợp này (xem mục TƯƠNG TÁC THUỐC). Chống chỉ định sử dụng đồng thời colchicin và clarithromycin (xem mục CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

Cần trọng khi sử dụng clarithromycin cùng với các thuốc triazolobenzodiazepine, như triazolam, và midazolam đường tiêm bắp hoặc đường niêm mạc miệng (xem mục TƯƠNG TÁC THUỐC).

Hướng dẫn sử dụng thuốc

VTM2302668 (v1.0)



6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC (2)

Các biến cố trên tim mạch

Hiện tượng kéo dài quá trình tái phân cực tim và khoảng QT, dẫn đến nguy cơ phát triển loạn nhịp tim và xoắn đỉnh, đã được ghi nhận khi điều trị bằng thuốc nhóm macrolid bao gồm clarithromycin (xem mục TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC). Do vậy, vì các tình huống sau đây có thể dẫn đến tăng nguy cơ loạn nhịp tâm thất (bao gồm cả xoắn đỉnh), nên thận trọng khi sử dụng clarithromycin ở các bệnh nhân sau đây.

- Bệnh nhân có bệnh động mạch vành, suy tim nặng, rối loạn dẫn truyền hoặc nhịp tim chậm có ý nghĩa về mặt lâm sàng;
- Không được sử dụng clarithromycin cho bệnh nhân giảm kali máu hoặc giảm magne máu (xem mục CHỐNG CHỈ ĐỊNH);
- Bệnh nhân đang sử dụng đồng thời các thuốc gây kéo dài khoảng QT khác (xem mục TƯƠNG TÁC THUỐC);
- Chống chỉ định sử dụng đồng thời clarithromycin với astemizole, cisapride, pimozone và terfenadine (xem mục CHỐNG CHỈ ĐỊNH);
- Không được sử dụng clarithromycin ở những bệnh nhân có khoảng QT kéo dài bẩm sinh hoặc mắc phải hoặc có tiền sử loạn nhịp tâm thất (xem mục CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

Các nghiên cứu dịch tễ học điều tra nguy cơ kết quả tim mạch bất lợi với macrolides đã cho thấy kết quả khác nhau. Một số nghiên cứu quan sát đã xác định một nguy cơ ngắn hạn hiếm gặp của rối loạn nhịp tim, nhồi máu cơ tim và tử vong do tim mạch có liên quan tới macrolides bao gồm clarithromycin. Cần xem xét những biểu hiện này để cân nhắc với lợi ích điều trị khi kê đơn clarithromycin.

Viêm phổi

Do tình trạng kháng các thuốc macrolid của *Streptococcus pneumoniae* đang gia tăng, việc thực hiện kháng sinh đồ là quan trọng khi kê toa clarithromycin cho bệnh nhân viêm phổi mắc phải cộng đồng. Clarithromycin nên được sử dụng kết hợp với các thuốc kháng sinh thích hợp khác trong điều trị viêm phổi mắc phải bệnh viện.

Nhiễm trùng da và mô mềm mức độ từ nhẹ đến trung bình

Phần lớn các/nhiễm trùng da thường do *Staphylococcus aureus* và *Streptococcus pyogenes*, cả hai vi khuẩn này đều có thể kháng các thuốc macrolide. Do vậy, việc làm kháng sinh đồ rất quan trọng. Trong trường hợp không sử dụng được các kháng sinh nhóm beta-lactam (ví dụ do dị ứng), các kháng sinh khác, như clindamycin, có thể là lựa chọn đầu tiên. Hiện nay, các thuốc macrolide chỉ được cân nhắc chỉ định điều trị các nhiễm khuẩn da và mô mềm, như nhiễm khuẩn gây ra bởi nấm *Corynebacterium minutissimum*, trứng cá, nhiễm trùng da gây sốt cao cấp tính và các trường hợp không thể dùng được penicillin.

Trong trường hợp xuất hiện các phản ứng quá mẫn cấp tính, nặng, chẳng hạn như sốc phản vệ, phản ứng có hại nghiêm trọng trên da (SCAR) (v.d: ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP), hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc và DRESS); ngay lập tức ngừng sử dụng clarithromycin và khẩn trương điều trị thích hợp.

Thận trọng khi sử dụng clarithromycin cùng với các thuốc gây kích ứng hệ enzyme CYP3A4 (xem mục TƯƠNG TÁC THUỐC).

Phải lưu ý khả năng kháng chéo giữa clarithromycin và các macrolid khác cũng như với lincomycin và clindamycin.

Hướng dẫn sử dụng thuốc

VTM2302668 (v1.0)



6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC (3)

Các thuốc ức chế HMG-CoA reductase (các thuốc statin)

Chống chỉ định sử dụng đồng thời clarithromycin với lovastatin hoặc simvastatin (xem mục CHỐNG CHỈ ĐỊNH). Cần thận trọng khi kê toa clarithromycin cùng với các thuốc statin khác. Đã có báo cáo về lý giải cơ bản ở những bệnh nhân sử dụng đồng thời clarithromycin với các thuốc statin. Bệnh nhân cần được theo dõi về các dấu hiệu và triệu chứng các bệnh lý về cơ. Trường hợp buộc phải sử dụng đồng thời clarithromycin và các thuốc statin, khuyến cáo kê liều thấp nhất được đăng ký của thuốc statin. Cần nhắc sử dụng thuốc statin không phụ thuộc vào chuyển hóa CYP3A (ví dụ như fluvastatin).

Các thuốc hạ đường huyết dạng uống/Insulin

Sử dụng đồng thời clarithromycin và các thuốc hạ đường huyết dạng uống (như các sulphonyluria) và/hoặc insulin có thể làm giảm đáng kể đường huyết. Cần kiểm soát chặt chẽ đường huyết.

Các thuốc chống đông đường uống

Sử dụng đồng thời clarithromycin và warfarin có nguy cơ gây chảy máu nghiêm trọng, tăng chỉ số INR (international normalized ratio) và thời gian prothrombin. Phải kiểm tra thường xuyên chỉ số INR và thời gian prothrombin khi bệnh nhân uống đồng thời clarithromycin và các thuốc chống đông.

Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời clarithromycin với thuốc chống đông máu tác dụng trực tiếp như dabigatran, rivaroxaban và apixaban, đặc biệt đối với những bệnh nhân có nguy cơ chảy máu cao (Xem mục TƯƠNG TÁC THUỐC).

Tá được

Clarithromycin có pha hỗn dịch uống dành cho trẻ em có chứa đường sucrose. Các bệnh nhân với di truyền hiếm không dung nạp được fructose, kém hấp thu glucose-galactose hoặc thiếu hụt sucrose-isomaltase không nên sử dụng dạng bào chế này.

Khi kê đơn cho bệnh nhân tiểu đường, cần tính đến hàm lượng sucrose có trong thuốc.

Hướng dẫn sử dụng thuốc

VTM2302668 (v1.0)



7. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC (1)

Việc sử dụng những thuốc sau bị chống chỉ định nghiêm ngặt do khả năng có những tác động nghiêm trọng của sự tương tác thuốc.

Cisapride, pimozone, astemizole và terfenadine

Tăng nồng độ cisapride đã được ghi nhận khi dùng clarithromycin cùng với cisapride. Điều này dẫn đến kéo dài khoảng QT và loạn nhịp tim bao gồm: nhịp nhanh thất, rung thất và xoắn đỉnh. Những ảnh hưởng tương tự cũng đã thấy ở những bệnh nhân dùng clarithromycin cùng với pimozone (xem mục CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

Đã có báo cáo các macrolide ảnh hưởng đến chuyển hóa của terfenadine làm tăng nồng độ của terfenadine mà đôi khi liên quan đến chứng loạn nhịp tim như kéo dài khoảng QT, nhịp nhanh thất, rung thất và xoắn đỉnh (xem mục CHỐNG CHỈ ĐỊNH). Trong một nghiên cứu trên 14 người tình nguyện khỏe mạnh, dùng clarithromycin cùng lúc với terfenadine làm tăng nồng độ huyết thanh chất chuyển hóa dạng acid của terfenadine lên 2-3 lần và kéo dài khoảng QT nhưng không dẫn đến các ảnh hưởng nào có thể phát hiện được trên lâm sàng. Những ảnh hưởng tương tự khác cũng được quan sát thấy khi dùng kết hợp astemizol và các macrolide khác.

Alkaloid nấm cựa gà

Những báo cáo hậu thị trường cho thấy rằng dùng đồng thời clarithromycin với ergotamine hoặc dihydroergotamine có liên quan với độc tính cấp của nấm cựa gà đặc trưng bởi hiện tượng co thắt mạch, bệnh thiếu máu cục bộ chi và những mô khác bao gồm cả hệ thống thần kinh trung ương. Chống chỉ định kết hợp clarithromycin với các alkaloid nấm cựa gà (xem mục CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

Midazolam dạng uống

Khi sử dụng đồng thời midazolam với viên nén clarithromycin (500 mg hai lần một ngày), AUC của midazolam tăng lên 7 lần sau khi dùng midazolam dạng uống. Chống chỉ định sử dụng đồng thời midazolam dạng uống với clarithromycin (xem mục CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

Thuốc ức chế HMG-CoA reductase (các thuốc statin)

Không được dùng đồng thời clarithromycin với lovastatin hoặc simvastatin vì các thuốc statin này chuyển hóa phần lớn bởi CYP3A4, tăng nồng độ thuốc trong huyết tương khi sử dụng cùng với clarithromycin, dẫn tới tăng nguy cơ bệnh lý về cơ, kể cả ly giải cơ vân. Đã có các báo cáo về ly giải cơ vân ở bệnh nhân sử dụng clarithromycin cùng với các thuốc statin này. Nếu cần thiết phải điều trị bằng clarithromycin, phải ngừng sử dụng lovastatin hoặc simvastatin trong thời gian điều trị này.

Cần trọng khi kê toa clarithromycin với các thuốc statin. Trong các trường hợp bắt buộc phải sử dụng clarithromycin và các thuốc statin, khuyến cáo kê liều thấp nhất được đăng ký của thuốc statin. Cần nhắc sử dụng thuốc statin không phụ thuộc vào chuyển hóa CYP3A (ví dụ như fluvastatin). Bệnh nhân cần được theo dõi về các dấu hiệu và triệu chứng các bệnh lý về cơ.

Lomitapide

Chống chỉ định sử dụng đồng thời clarithromycin với lomitapide do khả năng làm tăng rõ rệt transaminase (xem mục CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

Hướng dẫn sử dụng thuốc

VTM2302668 (v1.0)



7. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC (2)

Những tác động của các thuốc khác lên clarithromycin

Các thuốc gây kích ứng hệ thống enzym CYP3A4 (ví dụ: rifampicin, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, St John's Wort) có thể làm tăng chuyển hóa của clarithromycin. Điều này có thể làm cho nồng độ clarithromycin thấp dưới ngưỡng điều trị, làm giảm hiệu lực điều trị của thuốc. Hơn nữa, có thể cần theo dõi nồng độ huyết tương của các thuốc gây kích ứng hệ CYP3A4, nồng độ này có thể bị tăng do clarithromycin ức chế hệ CYP3A4 (xem thông tin sản phẩm liên quan khi dùng các thuốc gây kích ứng hệ CYP3A4).

Sử dụng cùng lúc clarithromycin và rifabutin làm tăng nồng độ rifabutin và giảm nồng độ clarithromycin trong huyết thanh, cùng với tăng nguy cơ viêm màng mạch nhỏ.

Những thuốc sau được biết hoặc nghi ngờ ảnh hưởng đến nồng độ tuần hoàn của clarithromycin đôi khi có thể cần phải điều chỉnh liều hoặc lựa chọn phương pháp điều trị thay thế thích hợp.

Efavirenz, nevirapine, rifampicin, rifabutin và rifapentine

Những thuốc gây cảm ứng hệ thống chuyển hóa cytochrome P450 như efavirenz, nevirapine, rifampicin, rifabutin và rifapentine có thể làm tăng sự chuyển hóa của clarithromycin do đó làm giảm nồng độ của clarithromycin trong huyết tương, trong khi đó nồng độ của 14-OH-clarithromycin tăng lên, chất chuyển hóa này cũng có hoạt tính kháng khuẩn. Do hoạt tính kháng khuẩn của clarithromycin và 14-OH-clarithromycin khác nhau đối với các loại vi khuẩn khác nhau, hiệu quả điều trị có thể bị ảnh hưởng nếu sử dụng cùng lúc clarithromycin với những chất gây cảm ứng enzym.

Etravirine

Nồng độ của clarithromycin bị giảm bởi etravirine, tuy nhiên, nồng độ của chất chuyển hóa có hoạt tính, 14-OH-clarithromycin lại tăng. Do chất chuyển hóa có hoạt tính 14-OH-clarithromycin giảm hoạt tính đối với phức hợp Mycobacterium avium complex (MAC) nên hoạt tính chung đối với tác nhân gây bệnh có thể bị thay đổi. Do vậy, phải cân nhắc thay thế clarithromycin bằng các thuốc khác khi điều trị MAC ở bệnh nhân có dùng etravirine.

Fluconazole

Sử dụng cùng lúc fluconazole 200 mg mỗi ngày và clarithromycin 500 mg 2 lần/ngày cho 21 người tình nguyện khỏe mạnh làm tăng nồng độ tối thiểu (C_{min}) ở trạng thái ổn định của clarithromycin lên 33% và diện tích dưới đường cong (AUC) lên 18%. Nồng độ ở trạng thái ổn định của chất chuyển hóa có hoạt tính 14-OH-clarithromycin không bị ảnh hưởng nhiều khi dùng đồng thời với fluconazole. Không cần điều chỉnh liều của clarithromycin.

Hướng dẫn sử dụng thuốc

VTM2302668 (v1.0)



7. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC (3)

Ritonavir

Một nghiên cứu được động học chứng minh rằng khi dùng cùng lúc ritonavir 200 mg mỗi 8 giờ và clarithromycin 500 mg mỗi 12 giờ, chuyển hóa của clarithromycin giảm một cách rõ rệt. Khi dùng clarithromycin chung với ritonavir, C_{max} tăng 31%, C_{min} tăng 182% và AUC tăng 77%. Để chế hoàn toàn sự tạo thành 14-OH-clarithromycin. Do phổ điều trị của clarithromycin rộng nên không cần thiết phải giảm liều ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Tuy nhiên, đối với những bệnh nhân bị suy thận, cần cân nhắc điều chỉnh liều như sau: nếu hệ số thanh thải creatinine trong khoảng từ 30 đến 60 ml/phút, liều clarithromycin nên giảm 50%, nếu bệnh nhân có hệ số thanh thải creatinine nhỏ hơn 30 ml/phút, liều cần phải giảm 75%. Không sử dụng quá 1000 mg clarithromycin một ngày khi dùng chung với ritonavir.

Nên xem xét điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận khi có dùng ritonavir phối hợp với các thuốc ức chế enzyme protease bao gồm atazanavir và saquinavir (xem mục TƯƠNG TÁC THUỐC).

Ảnh hưởng của Clarithromycin lên những thuốc khác

Các thuốc chống loạn nhịp

Những báo cáo hậu thị trường cho thấy xoắn đỉnh xuất hiện khi sử dụng đồng thời clarithromycin với quinidine hoặc disopyramide. Nên kiểm tra điện tim đồ khoảng QTC trong quá trình sử dụng clarithromycin cùng lúc với những thuốc này. Trong quá trình điều trị bằng clarithromycin nên kiểm tra nồng độ trong huyết thanh của những thuốc này.

Đã có các báo cáo hậu mãi về hạ đường huyết khi sử dụng đồng thời clarithromycin với disopyramide. Do vậy, cần theo dõi đường huyết trong khi sử dụng đồng thời clarithromycin với disopyramide.

Các thuốc hạ đường huyết dạng uống / Insulin

Clarithromycin ức chế CYP3A và có thể liên quan đến hoặc gây ra hạ đường huyết khi sử dụng đồng thời với một số thuốc hạ đường huyết như nateglinide và repaglinide. Cần kiểm soát chặt chẽ đường huyết.



7. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC (4)

Tương tác qua CYP3A4

Sử dụng đồng thời clarithromycin, được biết là chất ức chế CYP3A4, và một thuốc chuyển hóa chủ yếu qua CYP3A4 có thể làm tăng nồng độ do vậy có thể làm tăng hoặc kéo dài các tác dụng điều trị lẫn tác dụng bất lợi của thuốc dùng cùng. Nên lưu ý khi sử dụng clarithromycin trên những bệnh nhân đang điều trị bằng những thuốc khác được biết là chất nền của enzyme CYP3A4, đặc biệt nếu chất nền CYP3A4 có khoảng an toàn hẹp (ví dụ, carbamazepin) và/hoặc chất nền này được chuyển hóa chủ yếu bởi enzyme này. Nên lưu ý điều chỉnh liều, và theo dõi chặt chẽ nồng độ huyết thanh của những thuốc được chuyển hóa chủ yếu qua CYP3A4 ở những bệnh nhân đang đồng thời sử dụng clarithromycin.

Những thuốc hoặc nhóm thuốc sau được biết hoặc nghi ngờ được chuyển hóa qua cùng isozyme CYP3A4: alprazolam, astemizole, carbamazepin, clobazam, cisapride, cyclosporine, disopyramide, các alkaloid nấm cựa gà, lovastatin, methylprednisolone, midazolam, omeprazole, thuốc chống đông máu dạng uống (ví dụ warfarin, rivaroxaban, apixaban), các thuốc dịu thần kinh không điển hình (ví dụ quetiapine), piroxicam, quinidine, rifabutin, sildenafil, simvastatin, tacrolimus, terfenadine, triazolam và vinblastine, tuy nhiên danh sách này không hoàn chỉnh. Những thuốc tương tác theo các cơ chế tương tự thông qua các isozyme khác trong hệ thống cytochrome P450 bao gồm phenytoin, theophylline và valproate.

Thuốc chống đông đường uống tác dụng trực tiếp (DOACs)

Chất chống đông đường uống tác dụng trực tiếp dabigatran là chất nền cho protein vận chuyển P-gp. Rivaroxaban và apixaban được chuyển hóa bởi CYP3A4 và cũng là chất nền cho P-gp. Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời clarithromycin với những tác nhân này, đặc biệt là đối với những bệnh nhân có nguy cơ chảy máu cao (Xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).

Omeprazole

Sử dụng clarithromycin (500 mg mỗi 8 giờ) cùng với omeprazole (40 mg/ngày) trên người lớn khỏe mạnh. Nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định của omeprazole tăng lên (C_{max} tăng 30%, AUC₀₋₂₄ tăng 89% và thời gian bán thải tăng 34%) khi dùng cùng lúc với clarithromycin. Độ pH dịch vị trung bình 24 giờ là 5,2 khi sử dụng một mình omeprazole và là 5,7 khi dùng chung omeprazole với clarithromycin.

Sildenafil, tadalafil và vardenafil

Mỗi chất ức chế enzyme phosphodiesterase được chuyển hóa, ít nhất là một phần, bởi CYP3A4, và CYP3A4 có thể bị ức chế khi dùng đồng thời clarithromycin. Sử dụng cùng lúc những thuốc này với clarithromycin sẽ có thể làm tăng sự phơi nhiễm của các chất ức chế enzyme phosphodiesterase. Nên giảm liều của những thuốc này khi dùng đồng thời với clarithromycin.



7. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC (5)

Theophylline, carbamazepine

Kết quả các nghiên cứu lâm sàng chứng minh rằng nồng độ của carbamazepin và theophyllin trong huyết tương tăng khiếm tốn nhưng có ý nghĩa thống kê ($p \leq 0,05$) khi dùng cùng lúc với clarithromycin.

Tolterodine

Con đường chuyển hóa chủ yếu của tolterodine là qua 2D6 isoform của cytochrom P450 (CYP2D6). Tuy nhiên, ở những người không có CYP2D6, đường chuyển hóa nhận biết được là qua CYP3A4. Ở những người này, sự ức chế CYP3A4 sẽ làm tăng đáng kể nồng độ của tolterodine trong huyết thanh. Sự giảm liều tolterodine có thể cần thiết khi có mặt các chất ức chế CYP3A4 như là clarithromycin.

Triazolobenzodiazepine (ví dụ: alprazolam, midazolam, triazolam)

Khi dùng cùng lúc midazolam với viên nén clarithromycin (500 mg, 2 lần/ngày), AUC của midazolam tăng 2,7 lần khi dùng đường tiêm tĩnh mạch. Nếu dùng midazolam đường tiêm tĩnh mạch cùng lúc với clarithromycin, nên theo dõi bệnh nhân chặt chẽ để có thể điều chỉnh liều. Dạng thuốc midazolam giải phóng qua đường niêm mạc miệng, là đường có thể bỏ qua thải trừ tiền hệ thống, sẽ có nhiều khả năng gặp tương tác thuốc tương tự như tương tác gặp phải đối với midazolam dạng tiêm tĩnh mạch hơn là tương tác gặp phải khi dùng midazolam dạng uống. Lưu ý tương tự đối với các benzodiazepine khác chuyển hóa qua CYP3A4, bao gồm triazolam và alprazolam. Đối với các benzodiazepine mà sự đào thải không phụ thuộc vào CYP3A4 (temazepam, nitrazepam, lorazepam), sự tương tác quan trọng có ý nghĩa lâm sàng hầu như không xảy ra khi dùng cùng clarithromycin.

Đã có các báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường về các tương tác thuốc và những ảnh hưởng đến hệ thần kinh trung ương (ví dụ buồn ngủ và lú lẫn) khi dùng cùng lúc clarithromycin với triazolam. Nên theo dõi tác dụng lên hệ thần kinh trung ương ở bệnh nhân dùng thuốc.

Những tương tác thuốc khác

Colchicine

Colchicine là chất nền cho cả CYP3A4 và protein vận chuyển P-glycoprotein (Pgp). Clarithromycin và các macrolid khác ức chế CYP3A4 và Pgp. Khi dùng clarithromycin cùng lúc với colchicine, sự ức chế CYP3A4 và/hay Pgp do clarithromycin có thể dẫn đến tăng phơi nhiễm với colchicine. Chống chỉ định sử dụng đồng thời clarithromycin và colchicine (xem mục CHỐNG CHỈ ĐỊNH, CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).

Digoxin

Digoxin là chất nền cho chất vận chuyển P-glycoprotein (Pgp). Clarithromycin ức chế Pgp. Khi dùng chung clarithromycin và digoxin, sự ức chế Pgp bởi clarithromycin có thể làm tăng sự phơi nhiễm digoxin. Đã có báo cáo về sự tăng nồng độ digoxin trong huyết thanh ở bệnh nhân dùng cùng lúc digoxin và clarithromycin. Một số bệnh nhân có những dấu hiệu lâm sàng của nhiễm độc digoxin, bao gồm các rối loạn nhịp tim có khả năng gây tử vong. Nên theo dõi chặt chẽ nồng độ digoxin huyết thanh ở những bệnh nhân dùng clarithromycin và digoxin cùng lúc.

Hướng dẫn sử dụng thuốc

VTM2302668 (v1.0)

13



7. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC (6)

Zidovudine

Uống cùng lúc clarithromycin dạng phóng thích nhanh và zidovudine ở các bệnh nhân người lớn nhiễm HIV có thể dẫn đến giảm nồng độ zidovudine ở trạng thái ổn định. Vì clarithromycin ảnh hưởng đến hấp thu của zidovudine khi uống cùng lúc, nên có thể tránh được tương tác này bằng cách dùng clarithromycin và zidovudine ở các thời điểm cách xa nhau. Tương tác này không xảy ra ở bệnh nhân nhiễm HIV dùng hỗn dịch clarithromycin với zidovudine hoặc dideoxyinosine. Các nghiên cứu tương tác thuốc tương tự với viên nén clarithromycin dạng phóng thích có điều chỉnh với zidovudine chưa được thực hiện.

Phenytoin và Valproate

Đã có báo cáo tự phát hoặc được công bố về tương tác của các thuốc ức chế hệ CYP3A4, bao gồm cả clarithromycin với các thuốc cho rằng không bị chuyển hóa bởi CYP3A4 (ví dụ phenytoin và valproate). Cần xác định nồng độ huyết thanh của các thuốc này khi sử dụng cùng với clarithromycin. Đã có báo cáo về tăng nồng độ huyết tương của các thuốc trên.

Tương tác thuốc hai chiều

Atazanavir

Cả clarithromycin và atazanavir đều là chất nền và là chất ức chế của CYP3A4, và có bằng chứng về sự tương tác thuốc 2 chiều. Dùng cùng lúc clarithromycin (500 mg 2 lần/ngày) với atazanavir (400 mg ngày một lần) làm tăng sự phơi nhiễm với clarithromycin lên 2 lần và giảm 70% sự phơi nhiễm với 14-OH-clarithromycin, tăng 28% AUC của atazanavir. Do clarithromycin có khoảng điều trị rộng nên sự giảm liều clarithromycin là không cần thiết ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Ở những bệnh nhân suy thận mức độ trung bình (độ thanh thải creatinin 30 đến 60 ml/phút), liều của clarithromycin nên giảm 50%. Đối với những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin nhỏ hơn 30 ml/phút, liều clarithromycin nên giảm 75% và nên dùng dạng thuốc hợp lý. Không nên dùng kết hợp clarithromycin liều 1000 mg/ngày với những thuốc ức chế protease.

Các thuốc chẹn dòng Calcium

Thận trọng khi sử dụng đồng thời clarithromycin với các thuốc chẹn dòng Calcium chuyển hóa qua CYP3A4 (như verapamil, amlodipine, diltiazem) do nguy cơ hạ huyết áp. Nồng độ trong huyết tương của clarithromycin và các thuốc chẹn dòng Calcium có thể tăng do tương tác thuốc. Đã quan sát thấy hạ huyết áp, loạn nhịp tim chậm và nhiễm acid lactic ở các bệnh nhân sử dụng đồng thời clarithromycin và verapamil.

Itraconazole

Cả clarithromycin và itraconazole đều là chất nền và chất ức chế CYP3A4, dẫn đến một tương tác thuốc 2 chiều. Clarithromycin có thể làm tăng nồng độ huyết tương của itraconazole, trong khi đó itraconazole có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của clarithromycin. Những bệnh nhân đang sử dụng cùng lúc clarithromycin và itraconazole nên được theo dõi chặt chẽ những dấu hiệu hoặc triệu chứng do tác dụng dược lý tăng hoặc kéo dài này.

Saquinavir

Hướng dẫn sử dụng thuốc

VTM2302668 (v1.0)

14



7. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC (7)

Cả clarithromycin và saquinavir đều là chất nền và là chất ức chế của CYP3A4, và đã có bằng chứng về sự tương tác 2 chiều. Dùng kết hợp clarithromycin (500 mg 2 lần/ngày) và saquinavir (viên nang gelatin mềm, 1200 mg 3 lần/ngày) cho 12 người tình nguyện khỏe mạnh làm tăng AUC ở trạng thái ổn định lên 177% và Cmax lên 187% so với dùng riêng saquinavir. Giá trị AUC và Cmax của clarithromycin vào khoảng 40% cao hơn so với dùng riêng clarithromycin. Không cần điều chỉnh liều khi dùng đồng thời 2 thuốc này trong một thời gian nhất định ở liều/ dạng thuốc nghiên cứu. Những quan sát từ những nghiên cứu về tương tác thuốc sử dụng dạng viên nang gelatin mềm có thể không giống như khi dùng viên nang gelatin cứng của saquinavir. Những quan sát từ những nghiên cứu tương tác thuốc được thực hiện chỉ với saquinavir có thể không giống những tác dụng thấy được khi điều trị với saquinavir/ritonavir. Khi dùng chung saquinavir và ritonavir, nên lưu ý tác dụng tiềm ẩn của ritonavir lên clarithromycin (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC, TƯƠNG TÁC THUỐC).

Tương kỵ: Không có

Hỗn dịch đã pha có thể dùng cùng hoặc không cùng với bữa ăn, và có thể uống cùng với sữa.

8. KHẢ NĂNG SINH SẢN, SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Tính an toàn của clarithromycin sử dụng trong thời kỳ mang thai chưa được thiết lập. Dựa trên các kết quả khác nhau thu được từ các nghiên cứu trên động vật và kinh nghiệm ở người, không thể loại trừ khả năng ảnh hưởng xấu đến sự phát triển của phôi thai. Một số nghiên cứu quan sát đánh giá việc tiếp xúc với clarithromycin trong tam cá nguyệt thứ nhất và thứ hai đã báo cáo nguy cơ sẩy thai tăng lên so với không sử dụng kháng sinh hoặc sử dụng kháng sinh khác trong cùng thời kỳ. Các nghiên cứu dịch tễ học hiện có về nguy cơ mắc các dị tật bẩm sinh nặng khi sử dụng macrolid bao gồm cả clarithromycin trong thời kỳ mang thai cho kết quả trái ngược nhau. Vì vậy không nên sử dụng clarithromycin trong thời kỳ mang thai hoặc cho con bú trừ khi lợi ích lớn hơn nguy cơ.

Phụ nữ cho con bú

Một lượng nhỏ clarithromycin được bài tiết vào sữa mẹ. Người ta ước tính rằng một trẻ sơ sinh bú sữa mẹ hoàn toàn sẽ nhận được khoảng 1,7% liều lượng clarithromycin đã điều chỉnh theo cân nặng của người mẹ.

Tính an toàn của clarithromycin trong thời kỳ cho con bú chưa được thiết lập.

Khả năng sinh sản

Các nghiên cứu về khả năng sinh sản trên chuột không thể hiện bất kỳ bằng chứng nào về các tác hại của việc sử dụng clarithromycin lên khả năng sinh sản.

Hướng dẫn sử dụng thuốc

VTM2302668 (v1.0)

15



9. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Chưa có báo cáo về tác động của thuốc trong khi lái xe và vận hành máy móc.

Nên khuyến cáo bệnh nhân về nguy cơ hoa mắt chóng mặt, lảo lộn, mất phương hướng có thể xảy ra khi sử dụng thuốc

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC (1)

Các tác dụng không mong muốn phổ biến liên quan tới điều trị clarithromycin là đau bụng, tiêu chảy, buồn nôn, nôn và loạn vị giác. Những phản ứng không mong muốn này thường nhẹ và đã được biết như là tác dụng không mong muốn của các thuốc macrolide. Trong các nghiên cứu lâm sàng, không có sự khác nhau đáng kể về tỷ lệ gặp tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa trên bệnh nhân có hoặc không nhiễm mycobacterial trước đó. Bảng dưới đây nêu ra những tác dụng không mong muốn được báo cáo ở những bệnh nhân đang sử dụng clarithromycin trong những nghiên cứu lâm sàng và báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường. Những tác dụng không mong muốn này được sắp xếp theo hệ thống của cơ thể và tần suất xuất hiện, quy ước như sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$) và không rõ (phản ứng ghi nhận được từ đưa thuốc ra thị trường, không thể đánh giá được từ dữ liệu sẵn có). Với mỗi nhóm tần suất, phản ứng không mong muốn được trình bày theo mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Tác dụng không mong muốn theo hệ thống cơ quan cơ thể	Rất thường gặp $\geq 1/10$	Thường gặp $\geq 1/100$ - $< 1/10$	Ít gặp $\geq 1/1000$ - $< 1/100$	Không rõ*
Nhiễm trùng và tình trạng nhiễm trùng			Viêm mô tế bào ¹ , bội nhiễm nấm candida, viêm dạ dày ruột ² , nhiễm trùng ³ , nhiễm trùng âm đạo	Viêm dai tràng giả mạc, nhiễm trùng da gây sốt cao cấp tính.
Hệ tiêu và bạch huyết			Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu đa nhân trung tính ⁴ , tăng tiểu cầu ⁵ , tăng bạch cầu ái toan ⁶	Chứng mất bạch cầu hạt, giảm trọng tiểu cầu
Rối loạn hệ miễn dịch			Phản ứng phản vệ ¹ , phản ứng quá mẫn.	Sốc phản vệ, phù bạch huyết
Rối loạn về chuyển hóa và dinh dưỡng			Chấn ăn, giảm sự ngon miệng.	

Hướng dẫn sử dụng thuốc

VTM2302668 (v1.0)

16



10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC (2)

Tác dụng không mong muốn theo hệ thống cơ quan cơ thể	Rất thường gặp $\geq 1/10$	Thường gặp $\geq 1/100 - < 1/10$	Ít gặp $\geq 1/1000 - < 1/100$	Không rõ*
Rối loạn tâm thần		Mất ngủ	Lo âu, căng thẳng?	Loạn thần kinh, tình trạng lú lẫn, mất nhân cách, trầm cảm, mất phương hướng, ảo giác, mơ bất thường, hưng cảm
Rối loạn hệ thần kinh		Loạn vị giác, đau đầu	Chứng mất ý thức ¹ , loạn vận động ¹ , chóng mặt, ngủ lơ mơ, run	Chứng co giật, mất vị giác, loạn khứu giác, mất khứu giác, đi cảm
Rối loạn tai và tai trong			Chóng mắt, nghe kém, ù tai	Điếc
Rối loạn tim mạch			Ngừng tim ¹ , rung nhĩ ¹ , kéo dài khoảng QT, ngoại tâm thu ¹ , đánh trống ngực.	Xoắn đỉnh, nhịp nhanh thất, rối loạn nhịp tâm thất
Rối loạn mạch		Giãn mạch ¹		Xuất huyết
Rối loạn hô hấp, lồng ngực, trung thất			Hen phế quản ¹ , chảy máu mũi ² , nghẽn mạch phổi ¹	
Rối loạn đường tiêu hóa		Tiêu chảy, nôn, khó tiêu, buồn nôn, đau bụng	Viêm thực quản ¹ , trào ngược dạ dày thực quản ² , viêm dạ dày, đau trực tràng cách hồi ² , viêm miệng, viêm lưỡi, trướng bụng ² , táo bón, khô miệng, ợ hơi, đầy hơi	Viêm nuy cấp, đổi màu lưỡi, đổi màu răng.



10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC (3)

Tác dụng không mong muốn theo hệ thống cơ quan cơ thể	Rất thường gặp $\geq 1/10$	Thường gặp $\geq 1/100 - < 1/10$	Ít gặp $\geq 1/1000 - < 1/100$	Không rõ*
Rối loạn hệ gan mật		Chức năng gan bất thường	Ứ mật ¹ , viêm gan ¹ , tăng men gan (SGOT, SGPT), tăng gamma-glutamyltransferase ¹ .	Suy gan, vàng da
Rối loạn da và mô dưới da		Phát ban, tăng tiết mồ hôi	Viêm da bóng nước ¹ , ngứa, mề đay, ban sẩn ¹	Phản ứng có lợi nghiêm trọng trên da (SCAR) (v.d.: ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP), Hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc, phát ban do phản ứng thuốc kèm chứng tăng bạch cầu ưa acid và triệu chứng toàn thân (DRESS), trũng cá
Rối loạn cơ xương và mô liên kết			Cơ thất cơ ¹ , cứng cơ ¹ , đau cơ ¹	Ly giải cơ vân ² , bệnh lý cơ
Rối loạn thận và tiết niệu			Tăng creatinin máu ¹ , tăng ure huyết ¹	Suy thận, viêm thận kẽ
Các rối loạn chung và tại vị trí dùng thuốc	Viêm tĩnh mạch tại vị trí tiêm ¹	Đau tại vị trí tiêm ¹ , viêm tại vị trí tiêm ¹	Khó chịu ¹ , sốt ¹ , suy nhược, đau ngực ¹ , ớn lạnh ¹ , mệt mỏi ¹	
Các xét nghiệm			Bất thường tỷ lệ albumin/globulin ¹ , tăng phosphatase kiềm máu ¹ , tăng men lactate dehydrogenase máu ¹	Chỉ số INR tăng, thời gian prothrombin kéo dài, thay đổi màu nước tiểu



10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC (3)

Tác dụng không mong muốn theo hệ thống cơ quan cơ thể	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Không rõ*
	$\geq 1/10$	$\geq 1/100$ - $< 1/10$	$\geq 1/1000$ - $< 1/100$	Không thể đánh giá từ dữ liệu sẵn có
* Do các phản ứng này được báo cáo tình nguyện từ cộng đồng với cỡ mẫu không xác định, không thể ước lượng chính xác tần suất hoặc thiết lập được mối quan hệ nhân-quả với thuốc sử dụng. Ước tính trên 1 tỷ bệnh nhân điều trị ngày với clarithromycin				
** Trong một số báo cáo về lý giải cơ bản, clarithromycin đã được sử dụng đồng thời với các thuốc khác được biết có liên quan tới lý giải cơ bản như các thuốc statin, fibrat, colchicin hoặc allopurinol.				
¹ Phản ứng không mong muốn được báo cáo chỉ với dạng bào chế bột pha dung dịch tiêm				
² Phản ứng không mong muốn được báo cáo chỉ với dạng bào chế viên nén phóng thích chậm				
³ Phản ứng không mong muốn được báo cáo chỉ với dạng bào chế cốm pha hỗn dịch uống				
⁴ Phản ứng không mong muốn được báo cáo chỉ với dạng bào chế viên nén				

Tần suất, loại và mức độ nghiêm trọng của các tác dụng bất lợi ở trẻ em được coi là giống như ở người lớn.

Bệnh nhân nhi suy giảm miễn dịch

Ở bệnh nhân AIDS và những bệnh nhân suy giảm miễn dịch khác được điều trị nhiễm mycobacterium với liều cao clarithromycin trong thời gian dài, rất khó phân biệt đâu là tác dụng bất lợi gây ra do clarithromycin hay là triệu chứng của bệnh HIV hoặc bệnh hiện tại.

Một số lượng có hạn bệnh nhân nhi AIDS đã được điều trị nhiễm mycobacterium bằng clarithromycin hỗn dịch dành cho trẻ. Những tác dụng không mong muốn thường gặp nhất, loại bỏ những biểu hiện do tình trạng bệnh lý hiện tại của bệnh nhân là: ù tai, điếc, nôn, buồn nôn, đau bụng, ban xuất huyết, viêm tụy và tăng amylase. Những xét nghiệm cận lâm sàng cho những bệnh nhân này được tiến hành bằng cách phân tích những thông số quá bất bình thường (có nghĩa là quá cao hay quá thấp) bằng xét nghiệm đặc hiệu. Dựa vào những tiêu chuẩn này, một bệnh nhân nhi nhiễm AIDS dùng clarithromycin ít hơn 15 mg/kg/ngày có bilirubin toàn phần tăng bất thường; trong số những bệnh nhân dùng clarithromycin từ 15 đến <25 mg/kg/ngày, có một báo cáo là SGPT, BUN tăng bất thường và giảm đáng kể số lượng tiểu cầu. Không có giá trị bất thường nghiêm trọng nào của những thông số này được báo cáo ở những bệnh nhân sử dụng liều cao nhất clarithromycin (≤ 25 mg/kg/ ngày).



11. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ (1)

DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm điều trị: Kháng vi khuẩn tác dụng toàn thân, macrolide.

Mã ATC: J01FA09.

Vi sinh học

Clarithromycin có tác dụng kháng khuẩn do gắn vào tiểu đơn vị ribosom 50S ở các vi khuẩn nhạy cảm và ức chế quá trình sinh tổng hợp protein ở các vi khuẩn đó.

Clarithromycin đã được chứng minh là có hoạt tính in vitro rất mạnh với các chủng vi khuẩn chuẩn trong phòng thí nghiệm và các chủng phân lập được trên lâm sàng. Thuốc có tác dụng mạnh với nhiều vi khuẩn Gram (-) và Gram (+) hiếu khí và kỵ khí. Các nồng độ ức chế tối thiểu (MICs) của clarithromycin thường mạnh hơn một độ pha loãng log₂ so với MICs của erythromycin.

Các dữ kiện in vitro cũng cho thấy clarithromycin có hoạt tính rất mạnh với Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae và Helicobacter (Campylobacter) pylori. Các dữ kiện in vitro và in vivo cho thấy kháng sinh này có hoạt tính với các loài Mycobacterium có ý nghĩa lâm sàng. Các dữ kiện in vitro cho thấy Enterobacteriaceae, pseudomonas species và các trực khuẩn Gram (-) không lên men lactose không nhạy với clarithromycin.

Clarithromycin có hoạt tính chống lại hầu hết các chủng vi sinh vật sau đây cả in vitro và trong lâm sàng như nêu ở trong phần CHỈ ĐỊNH.



11. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ (2)

Vi khuẩn Gram (+) hiếu khí:
Staphylococcus aureus
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Listeria monocytogenes
Vi khuẩn Gram (-) hiếu khí:
Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae
Legionella pneumophila
Các vi khuẩn khác
Mycoplasma pneumoniae
Chlamydia pneumoniae (TWAR)
Mycobacteria
Mycobacterium leprae
Mycobacterium kansasii
Mycobacterium chelonae
Mycobacterium fortuitum
Mycobacterium avium complex (MAC) bao gồm: *Mycobacterium avium* và *Mycobacterium intracellulare*
Sự sản sinh Beta-lactamase không có ảnh hưởng đối với hoạt tính của clarithromycin.
Ghi chú: Hầu hết các chủng tụ cầu kháng methicillin và oxacillin đều kháng với clarithromycin.
Helicobacter
Helicobacter pylori
Trong các nuôi cấy thực hiện trước khi điều trị, đã phân lập được *H. pylori* và xác định MIC của clarithromycin ở 104 bệnh nhân. Trong đó, 4 bệnh nhân có chủng vi khuẩn kháng thuốc, 2 bệnh nhân có chủng vi khuẩn nhạy cảm trung bình và 98 bệnh nhân có chủng vi khuẩn nhạy cảm với clarithromycin.



11. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ (3)

Đã có những số liệu in vitro sau đây nhưng ý nghĩa lâm sàng chưa rõ. Clarithromycin có hoạt tính in vitro chống lại hầu hết các chủng vi sinh vật sau; tuy nhiên, độ an toàn và hiệu quả của clarithromycin trong điều trị các nhiễm khuẩn lâm sàng do các vi khuẩn này chưa được đánh giá trong các thử nghiệm lâm sàng thích hợp và có kiểm chứng.

Vi khuẩn Gram (+) hiếu khí:
Streptococcus agalactiae
Liên cầu khuẩn (nhóm C, F, G)
Liên cầu khuẩn nhóm viridans
Vi khuẩn Gram (-) hiếu khí:
Bordetella pertussis
Pasteurella multocida
Vi khuẩn Gram (+) kỵ khí:
Clostridium perfringens
Peptococcus niger
Propionibacterium acnes
Vi khuẩn Gram (-) kỵ khí:
Bacteroides melaninogenicus
Xoắn khuẩn
Borrelia burgdorferi
Treponema pallidum
Campylobacter
Campylobacter jejuni



11. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ (4)

Chất chuyển hoá chính của clarithromycin ở người và các động vật linh trưởng là một chất có hoạt tính về mặt vi khuẩn học, 14-OH clarithromycin. Chất chuyển hoá này cũng có hoạt tính bằng hoặc kém từ 1 đến 2 lần so với dẫn chất sinh ra nó đối với phần lớn vi khuẩn, ngoại trừ với *H. influenzae* hoạt tính của nó mạnh gấp đôi. Chất chuyển hoá 14-OH và dẫn chất sinh ra nó có tác dụng hiệp đồng hoặc bổ trợ trên *H. influenzae* in vitro và in vivo, tùy thuộc vào từng chủng vi khuẩn.

Người ta nhận thấy là clarithromycin có hoạt tính mạnh gấp 2 đến 10 lần so với erythromycin trong nhiều mô hình nhiễm khuẩn ở động vật thực nghiệm. Chẳng hạn như clarithromycin có tác dụng hơn erythromycin ở chuột nhắt bị nhiễm khuẩn toàn thân, apex dưới da, và nhiễm khuẩn đường hô hấp do *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes*, và *H. influenzae*. Ở chuột lang bị nhiễm *Legionella*, tác dụng này càng rõ rệt hơn nữa; với liều clarithromycin 1,6 mg/kg/ngày tiêm trong màng bụng hiệu quả hơn erythromycin 50 mg/kg/ngày.

Các thử nghiệm về tính nhạy cảm

Các phương pháp định lượng yêu cầu đo đường kính của vòng vô khuẩn cho ta dự đoán chính xác nhất về tính nhạy cảm của kháng sinh. Người ta khuyến cáo quy trình dùng những đĩa có tẩm 15mcg clarithromycin để thử nghiệm tính nhạy cảm; phân tích xem mối tương quan giữa đường kính vùng vô khuẩn trên các đĩa thử nghiệm này với các giá trị MIC của clarithromycin. Giá trị MICs được xác định bằng phương pháp pha loãng thạch hoặc nước canh thịt. Môi trường thử nghiệm được khuyến cáo dùng để đánh giá tính nhạy cảm của *Haemophilus influenzae* là Môi trường thử nghiệm *Haemophilus* (*Haemophilus* Test Medium: HTM) của Ủy ban Quốc gia về Các tiêu chuẩn Xét nghiệm Lâm sàng (NCCLS).

Sự tương quan về đường kính các vùng bị ức chế trên đĩa với các MIC được cho biết ở bảng sau đây:

Các tiêu chuẩn phân tích đánh giá clarithromycin						
Vi khuẩn	Đường kính vùng vô khuẩn (mm)			MIC (mcg/ml)		
	S	I	R	S	I	R
Tất cả các vi khuẩn (Trừ <i>Haemophilus</i> và <i>Typhimur</i>)	≥18	14-17	≤13	≤1	2-4	≥8
Typhimur	≥20	-	≤19	≤0,5	-	≥1
<i>Haemophilus influenzae</i> thử nghiệm với HTM*	≥13	11-12	≤10	≤8	16	≥32

* HTM: Môi trường thử nghiệm *Haemophilus*

S = Nhạy cảm I = Trung bình

R = Kháng thuốc

Với kỹ thuật trên, một ghi nhận về xét nghiệm "nhạy cảm" chỉ rõ rằng vi khuẩn đang gây nhiễm sẽ đáp ứng tốt khi điều trị. Ghi nhận "kháng thuốc" sẽ chỉ ra rằng vi khuẩn gây nhiễm sẽ không đáp ứng với điều trị. Ghi nhận là "nhạy trung bình" gợi ý rằng tác dụng điều trị của thuốc có thể còn chưa rõ hoặc là vi khuẩn có thể nhạy cảm khi tăng liều cao hơn (Điều này cũng được gọi là nhạy cảm ở mức vừa).



11. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ (5)

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Các dữ kiện dược động học khởi đầu thu được với các dạng viên clarithromycin. Các dữ kiện đó cho thấy thuốc được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa và sinh khả dụng tuyệt đối của clarithromycin viên nén 250 mg vào khoảng 50%. Cả hai quá trình hấp thu và hình thành chất chuyển hóa có hoạt tính kháng khuẩn, 14-OH-clarithromycin, đều bị thức ăn làm chậm lại một chút, nhưng phạm vi sinh khả dụng không bị ảnh hưởng khi dùng thuốc ở trạng thái no.

Phân bố, biến đổi sinh học và thải trừ

In vitro: Các nghiên cứu in vitro chỉ ra rằng mức gắn kết của clarithromycin với protein huyết tương người trung bình khoảng 70% ở những nồng độ thấy trên lâm sàng từ 0,45 đến 4,5 mcg/ml.

Ở người bình thường: sinh khả dụng và dược động học của dạng hỗn dịch clarithromycin cho trẻ em đã được nghiên cứu ở người lớn và bệnh nhân trẻ em. Một nghiên cứu với liều duy nhất ở người lớn cho thấy tính sinh khả dụng chung của dạng thuốc cho trẻ em tương đương hoặc lớn hơn một ít so với dạng viên nén (hàm lượng mỗi viên là 250 mg). Cũng như dạng viên nén, sử dụng dạng thuốc cho trẻ em cùng với thức ăn làm chậm một chút sự khởi phát quá trình hấp thu nhưng không ảnh hưởng đến sinh khả dụng chung của clarithromycin. So sánh nồng độ tối đa, AUC và thời gian bán hủy của clarithromycin dạng thuốc nhai (dùng lúc không đói) là 0,95 mcg/ml, 6,5 mcg giờ/ml, và 3,7 giờ, tương tự với dạng viên nén 250 mg (dùng lúc đói) là 1,1 mcg/ml, 6,3 mcg giờ/ml và 3,3 giờ.

Trong một nghiên cứu đa liều với người lớn dùng liều 250 mg mỗi 12 giờ hỗn dịch clarithromycin cho trẻ em nồng độ ổn định trong máu đạt được vào khoảng thời gian của liều dùng thứ 5. Các thông số dược động học sau liều thứ 5 của dạng hỗn dịch clarithromycin cho trẻ em là: C_{max} 1,98 mcg/ml, AUC 11,5 mcg giờ/ml, T_{max} 2,8 giờ, T_{1/2} 3,2 giờ cho clarithromycin và tương ứng là 0,67; 5,33; 2,9 và 4,9 cho 14-OH-clarithromycin.

Ở người khỏe mạnh lúc đói, nồng độ đỉnh ở huyết thanh đạt được trong vòng 2 giờ sau khi uống. Với liều ngày 2 lần, cứ 12 giờ dùng một viên 250 mg, nồng độ đỉnh ở trạng thái ổn định trong huyết thanh của clarithromycin đạt được sau 2-3 ngày và khoảng 1 mcg / 1 ml. Các nồng độ đỉnh ở huyết thanh từ 2-3 mcg/ml với liều 500 mg mỗi 12 giờ/1 lần.

Thời gian bán hủy của clarithromycin vào khoảng 3-4 giờ với liều 1 viên 250 mg dùng 12 giờ/1 lần, nhưng tăng lên đến 5-7 giờ với liều 500 mg/12 giờ.

Chất chuyển hóa chính, 14-OH-clarithromycin, đạt nồng độ đỉnh ổn định khoảng 0,6 mcg/ml và có thời gian bán hủy là 5-6 giờ sau liều 250 mg/12 giờ. Với liều 500 mg/12 giờ, nồng độ đỉnh ở trạng thái ổn định của 14-OH-clarithromycin hơi cao hơn (đến 1mcg/ml) và thời gian bán hủy của nó khoảng 7 giờ. Với mỗi liều dùng, nồng độ ở trạng thái ổn định của chất chuyển hóa này thường đạt được trong vòng 2-3 ngày.



11. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ (6)

Khoảng 20% liều uống 250 mg/mỗi 12 giờ được đào thải qua nước tiểu ở dạng clarithromycin không biến đổi. Sau liều 500 mg/mỗi 12 giờ, sự thải qua nước tiểu ở dạng không biến đổi là khoảng 30%. Tuy nhiên, độ thanh thải ở thận của clarithromycin lại tương đối không phụ thuộc vào liều dùng và xấp xỉ bằng mức độ lọc cầu thận bình thường. Ngoài ra, chất chuyển hóa chính thấy có ở nước tiểu là 14-OH- clarithromycin chiếm khoảng 10% - 15% cho với liều dùng 250 mg hoặc 500 mg mỗi 12 giờ.

Bệnh nhân: Clarithromycin và chất chuyển hóa 14-OH được phân bố ngay vào các mô và dịch cơ thể. Nồng độ ở các mô thường cao hơn vài lần so với nồng độ ở huyết thanh. Các thí dụ về nồng độ ở mô và huyết thanh được trình bày dưới đây:

Nồng độ (Sau liều 250 mg mỗi 12 giờ)		
Loại mô	Mô (mcg/g)	Huyết thanh (mcg/mL)
Amidan	1,6	0,8
Phổi	8,8	1,7

Ở các bệnh nhi cần điều trị kháng sinh uống, clarithromycin đã được chứng minh có sinh khả dụng tốt với các đặc điểm dược động học phù hợp với các kết quả trước đây ở người lớn cũng dùng loại hỗn dịch đó. Các kết quả cho thấy thuốc hấp thu nhanh và mạnh ở trẻ em, ngoại trừ khởi phát quá trình hấp thu hơi chậm, thức ăn hình như không ảnh hưởng rõ rệt đến sinh khả dụng và các đặc điểm dược động học của thuốc. Các thông số dược động học ở trạng thái ổn định của clarithromycin đạt được sau liều thứ 9 ở ngày điều trị thứ 5 như sau: C_{max} 4,60 mcg/ml; AUC 15,7 mcg giờ/ml và T_{max} 2,8 giờ. Các trị số tương ứng của chất chuyển hóa 14-OH là: 1,64 mcg/ml; 6,69 mcg giờ/ml và 2,7 giờ. Thời gian bán hủy được xác định là khoảng 2,2 giờ với phức hợp mẹ và 4,3 với chất chuyển hóa.

Ở một nghiên cứu khác, thu thập được các thông tin về tính thấm của clarithromycin vào dịch ở tai giữa của bệnh nhân bị viêm tai giữa. Khoảng 2,5 giờ sau khi dùng liều thứ 5 (với liều 7,5 mg/kg, ngày 2 lần) nồng độ trung bình của clarithromycin là 2,53 mcg/g và chất chuyển hóa 14-OH là 1,27 mcg/g ở dịch tai giữa. Nồng độ của chất chuyển hóa 14-OH của thuốc mẹ thường cao gấp 2 lần so với nồng độ tương ứng ở huyết thanh.

Suy gan: Nồng độ ở trạng thái ổn định của clarithromycin ở bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan không khác so với người bình thường, tuy nhiên nồng độ của 14-OH-clarithromycin lại thấp hơn ở những người bị tổn thương gan. Sự giảm hình thành 14-OH-clarithromycin một phần là do tăng độ thanh thải ở thận của clarithromycin ở những bệnh nhân rối loạn chức năng gan khi so với những người khỏe mạnh.



11. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ (7)

Người cao tuổi: Một nghiên cứu so sánh ở người trẻ tuổi, khỏe mạnh và ở người cao tuổi, khỏe mạnh uống nhiều liều 500 mg clarithromycin cho thấy nồng độ huyết tương cao hơn và sự thải trừ chậm hơn ở nhóm người cao tuổi so với nhóm người trẻ tuổi. Tuy nhiên, không có sự khác biệt giữa hai nhóm khi độ thanh thải clarithromycin ở thận có liên quan đến độ thanh thải creatinin. Từ đó rút ra kết luận là bất cứ tác dụng gì do dùng clarithromycin đều liên quan tới chức năng thận chứ không liên quan đến tuổi bệnh nhân.

Bệnh nhân nhiễm Mycobacterium: nồng độ ở trạng thái ổn định của clarithromycin và 14-OH- clarithromycin ghi nhận được sau khi dùng những liều thông thường ở bệnh nhân nhiễm HIV (viên nén cho người lớn, hỗn dịch cho trẻ em) đều tương tự như ở người bình thường. Tuy nhiên, ở liều cao hơn cần để điều trị các nhiễm Mycobacterium, nồng độ clarithromycin có thể cao hơn so với khi dùng liều thông thường.

Ở trẻ em bị nhiễm HIV dùng liều 15-30 mg/kg/ngày clarithromycin chia làm 2 liều, các trị số về C_{max} thường từ 8-20 mcg/ml. Tuy nhiên, các trị số C_{max} cao tới 23mcg/ml đã được ghi nhận ở bệnh nhi nhiễm HIV dùng liều 30 mg/kg/ngày chia 2 lần ở dạng hỗn dịch cho trẻ em. Thời gian bán hủy ở các liều cao kéo dài hơn so với kết quả dùng liều bình thường ở người khỏe mạnh. Các nồng độ huyết tương cao hơn và thời gian bán thải dài hơn ở các liều đó đều phù hợp với tính không tuyến tính đã biết trong dược động học của clarithromycin.

12. CÁC DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG (1)

Các nghiên cứu về độc tính cấp và bán cấp do dùng đường uống

Các trị số về LD50 (liều gây chết 50%) cấp tính của clarithromycin dạng hỗn dịch uống ở chuột nhắt 3 ngày tuổi là 1290 mg/kg (chuột đực) và 1230 mg/kg (chuột cái). Các trị số LD50 ở chuột cống 3 ngày tuổi là 1330 mg/kg (chuột đực) và 1270 mg/kg (chuột cái). Để so sánh, liều LD50 clarithromycin uống là vào khoảng 2700 mg/kg cho chuột nhắt trưởng thành và khoảng 3000 mg/kg cho chuột cống trưởng thành. Các kết quả này đều phù hợp với các kháng sinh khác ở nhóm penicilin, nhóm cephalosporin và nhóm macrolid, trong đó LD50 thường thấp hơn ở súc vật trẻ so với các con có tuổi lớn hơn.

Ở cả loài chuột cống và chuột nhắt, trọng lượng có thể bị giảm hoặc sự tăng cân có thể bị kìm hãm, các phản xạ bú và cử động tự nhiên đều bị giảm đi trong vài ngày đầu sau khi dùng thuốc. Mổ tử thi các chuột chết cho thấy phổi có màu đỏ sẫm ở chuột nhắt và ở khoảng 25% chuột cống; các chuột cống đã dùng liều 2197 mg/kg hoặc hơn bằng hỗn dịch clarithromycin cũng nhận thấy có chất màu đỏ sẫm ở ruột, có thể do bị xuất huyết. Các chuột chết được xem là do suy yếu vì không bú mẹ được hoặc xuất huyết ruột.



12. CÁC DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG (2)

Chuột cống trước cai sữa (5 ngày tuổi) cho dùng hỗn dịch clarithromycin trong hai tuần với liều 0, 15, 55 và 200 mg/kg/ngày. Các chuột ở nhóm 200 mg/kg/ngày có trọng lượng cơ thể giảm, trị số hematocrit và hemoglobin trung bình giảm và trọng lượng thận trung bình tương đối tăng lên so với các con chuột ở nhóm chứng. Sự thoái hoá không bào đa ổ từ nhẹ đến trung bình do dùng thuốc ở biểu mô đường mật trong gan và tăng tần suất các tổn thương thận cũng nhận thấy ở các con chuột nhóm dùng thuốc. Liều không gây độc tính ở thí nghiệm này là 55 mg/kg/ngày.

Một nghiên cứu về độc tính đường uống được tiến hành ở các chuột cống chưa trưởng thành cho dạng hỗn dịch clarithromycin trong 6 tuần với liều hằng ngày 0, 15, 50 và 150 mg/kg/ngày. Không con chuột nào bị chết và dấu hiệu lâm sàng duy nhất ghi nhận được là sự tiết nước bọt quá mức ở một số con ở liều cao nhất sau 1-2 giờ dùng trong đợt điều trị dài 3 tuần. Các chuột cống ở nhóm dùng liều 150mg/kg có trọng lượng cơ thể trung bình thấp hơn trong 3 tuần đầu và có trị số albumin huyết thanh trung bình giảm đi và trọng lượng gan tương ứng trung bình tăng lên so với nhóm chứng. Không nhận thấy có các biến đổi về mô học bệnh lý vi thể và đại thể có liên quan đến dùng thuốc. Liều 150 mg/kg/ngày gây độc tính nhẹ ở các chuột cống dùng thuốc và liều "không có hiệu lực" được coi là bằng 50 mg/kg/ngày.

Dùng clarithromycin ở loài chó săn thỏ nhỏ, 3 tuần tuổi, với liều uống hằng ngày trong 4 tuần là 0, 30, 100 hoặc 300 mg/kg, tiếp đến 4 tuần ở giai đoạn phục hồi. Không con vật nào chết và không có biến đổi về trạng thái chung của các con vật. Khi mổ không phát hiện một bất thường nào. Qua xét nghiệm mô học, ở kính hiển vi quang học, thấy có đọng mỡ ở các tế bào gan trung tâm tiểu thùy và thâm nhiễm tế bào khoảng cửa, tăng các hạt mỡ trong tế bào gan ghi nhận được bằng kính hiển vi điện tử ở nhóm dùng liều 300 mg/kg. Liều gây độc ở loài chó săn thỏ nhỏ tuổi là trên 300 mg/kg và liều "không hiệu lực" là 100 mg/kg.

Khả năng sinh sản, sức sinh sản và tính gây quái thai

Nghiên cứu về khả năng và sức sinh sản trên chuột cái cho thấy liều hằng ngày 150mg/kg/ngày (liều nghiên cứu cao nhất) đã không gây ra tác dụng bất lợi đối với vòng kinh, khả năng sinh sản, sự trở dạ đẻ, số lượng và khả năng sống sót của chuột con. Trên chuột cái, không có bằng chứng về độc tính bất lợi lên khả năng sinh sản tới liều 250mg/kg. Hai nghiên cứu tính gây quái thai ở cả hai loài chuột cống Wistar (đường uống) và Sprague - Dawley (đường uống và tiêm tĩnh mạch), một nghiên cứu ở New Zealand với thỏ trắng và một nghiên cứu ở loài khỉ Cynomolgus đã không nhận thấy bất cứ tính gây quái thai nào của clarithromycin. Chỉ trong một nghiên cứu bổ sung trên chuột cống Sprague - Dawley với liều tương tự và các điều kiện tương tự, nhận thấy tần suất rất thấp không có ý nghĩa về mặt thống kê (khoảng 6%) có các dị dạng về tim mạch. Các dị dạng này xuất hiện do biểu hiện tự nhiên về các biến đổi gen ở trong nội bộ quần thể. Hai nghiên cứu ở chuột nhắt cũng nhận thấy một tần suất thay đổi về dị tật khe hở vòm miệng (3-30%) sau khi dùng những liều cao gấp 70 lần liều thường dùng hàng ngày trên lâm sàng ở người (500 mg, ngày 2 lần), nhưng mà ở liều cao gấp 35 lần liều tối đa hàng ngày trên lâm sàng ở người, gợi ý độc tính cho mẹ và bào thai, nhưng không gây quái thai.



12. CÁC DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG (3)

Clarithromycin cho thấy gây sảy thai ở loài khỉ dùng liều gấp khoảng 10 lần liều thường dùng ngày cho người (500 mg, ngày 2 lần), bắt đầu từ ngày thứ 20 khi có thai. Ảnh hưởng này là do độc tính của thuốc cho mẹ ở liều rất cao. Một nghiên cứu bổ sung ở khỉ mang thai với liều cao gấp khoảng 2,5-5 lần liều tối đa hàng ngày 500 mg, ngày 2 lần không gây ra một tác hại nào đến quá trình thai nghén.

Một thử nghiệm gây tử vong ở chuột nhắt dùng liều 1000 mg/kg/ngày (cao gấp khoảng 70 lần liều lâm sàng tối đa hàng ngày ở người: 500 mg, ngày 2 lần) rõ ràng có kết quả âm tính đối với bất cứ hoạt tính gây đột biến gen nào, và trong nghiên cứu Segment I ở chuột cống dùng liều 500 mg/kg/ngày (khoảng 35 lần liều lâm sàng tối đa cho người 500 mg, ngày 2 lần) trong 80 ngày, chưa thấy xuất hiện bằng chứng rối loạn chức năng sinh sản ở con được do dùng kéo dài liều rất cao clarithromycin.

Tính gây đột biến gen

Những nghiên cứu để đánh giá khả năng gây đột biến gen của clarithromycin được tiến hành sử dụng cả hai hệ thống thử nghiệm không hoạt hoá và có hoạt hoá microsom gan chuột cống (Ames Test). Kết quả của những nghiên cứu này cho thấy không có chứng cứ khả năng gây đột biến gen với nồng độ thuốc ≤ 25 mcg/đĩa Petri. Ở nồng độ 50 mcg thuốc có độc tính cho mọi chủng thử nghiệm.

13. NHỮNG NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

Kinh nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân nhiễm trùng không do Mycobacterium

Trong các nghiên cứu lâm sàng, clarithromycin liều 7,5 mg/kg 2 lần/ngày cho thấy an toàn và hiệu quả trong điều trị các bệnh nhi bị nhiễm trùng cần phải uống kháng sinh. Nghiên cứu tiến hành đánh giá trên 1200 trẻ em, tuổi từ 6 tháng đến 12 năm, bị viêm tai giữa, viêm họng, nhiễm trùng da và đường hô hấp dưới.

Trong các nghiên cứu này, clarithromycin với liều 7,5 mg/kg 2 lần/ngày cho thấy có hiệu lực vi khuẩn học và lâm sàng tương đương với các thuốc tham chiếu bao gồm có penicillin V, amoxicillin, amoxicillin/clavulanate, erythromycin ethylsuccinate, cefaclor và cefadroxil.

Kinh nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân nhiễm Mycobacterium

Một nghiên cứu sơ bộ ở bệnh nhi (một số có nhiễm HIV) bị nhiễm Mycobacterium đã chứng minh rằng clarithromycin là điều trị an toàn và hiệu quả khi dùng riêng lẻ hoặc phối hợp với zidovudine hoặc didoxysinose. Hỗn dịch clarithromycin cho trẻ em được dùng với liều 7,5; 15; hoặc 30 mg/kg/ngày chia làm 2 lần.

Vài thay đổi có ý nghĩa rõ rệt về mặt thống kê trên các thông số được động học được nhận thấy khi clarithromycin được dùng với các dẫn chất chống retrovirus; tuy nhiên, những biến đổi đó nhỏ và không có ý nghĩa về mặt lâm sàng. Clarithromycin với liều tới 30 mg/kg/ngày được dung nạp tốt.

Clarithromycin có hiệu quả trong điều trị nhiễm khuẩn M. avium complex lan tỏa ở bệnh nhi nhiễm AIDS, với một số bệnh nhi cho thấy hiệu lực tiếp tục duy trì sau hơn 1 năm điều trị.



14. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng

Báo cáo cho thấy rằng uống một số lượng lớn clarithromycin có thể gây ra các triệu chứng ở dạ dày ruột. Một bệnh nhân có tiền sử rối loạn lưỡng cực đã uống 8 g clarithromycin và bị rối loạn tâm thần, bệnh paranoia, giảm kali huyết và giảm oxy huyết.

Cách xử trí

Các phản ứng dị ứng đi kèm khi dùng quá liều có thể điều trị bằng cách loại trừ ngay lượng thuốc chưa được hấp thu và các biện pháp trợ sức. Cũng như các macrolide khác, nồng độ clarithromycin trong huyết thanh không bị ảnh hưởng bởi thẩm phân máu hoặc lọc màng bụng.

15. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp chứa 1 lọ 60 ml và hộp chứa 1 lọ 30 ml, có kèm xi-lanh để chia liều.

Dạng thuốc đóng gói

HỖN DỊCH DÀNH CHO TRẺ EM CLARITHROMYCIN được cung ứng dưới dạng chế phẩm hạt cốm đựng trong chai với dung tích có thể lắc chai được. Khi đã cho thêm vào lượng nước thích hợp để tạo thành hỗn dịch, nồng độ Clarithromycin là 125 mg/5 ml.

16. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Điều kiện bảo quản: Giữ thuốc ở nhiệt độ phòng không quá 30°C.

Hỗn dịch đã pha có thể sử dụng được trong 14 ngày khi bảo quản ở nhiệt độ phòng (15-30°C) trong chai lọ nút kín. Không để thuốc hỗn dịch đã pha trong tủ lạnh, bảo quản ở nhiệt độ phòng.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn cơ sở

Không dùng thuốc quá hạn sử dụng.

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải trong sử dụng thuốc

Cơ sở sản xuất: PT. Abbott Indonesia,

Jl. Raya Jakarta – Bogor Km 37, Kel. Sukamaju, Kec. Cilodong, Depok, Jawa Barat, Indonesia

VTM2302668 (v.1.0)



