

	PHẦN I:	TÀI LIỆU HÀNH CHÍNH	Trang 1/ 7
	4.	TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG	
APIHISTOFEN 1			

Ngày 19. tháng 03. năm 2024

Cơ sở đăng ký và sản xuất thuốc

Tổng Giám Đốc



Ds. Phạm Bảo Anh

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

APIHISTOFEN 1

“Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”

“Để xa tầm tay trẻ em”

“Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc”

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

- Thành phần trong 1 viên nang cứng:

Ketotifen (dưới dạng Ketotifen fumarate)..... 1 mg.

- Thành phần tá dược: lactose monohydrat 200, povidone K30, maize starch, sodium starch glycolate, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate, nang cứng rỗng số 4 (trắng – trắng).

DẠNG BẢO CHẾ

- Viên nang cứng.
- Viên nang cứng số 4, thân màu trắng, nắp màu trắng, bên trong chứa cốm thuốc màu trắng đến trắng ngà.

CHỈ ĐỊNH

- Điều trị triệu chứng viêm mũi dị ứng ở người lớn, thanh thiếu niên và trẻ em trên 6 tuổi.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Cách dùng:

- Dùng đường uống.
- Uống sau bữa ăn.

Liều dùng: Liều dùng theo chỉ định của bác sỹ.

Người lớn, thanh thiếu niên và trẻ em trên 6 tuổi:

- 1 viên (1 mg) vào buổi sáng và buổi tối.
- Dạng viên nang không phù hợp cho trẻ dưới 6 tuổi do nguy cơ dùng sai liều.
- Đối với trẻ từ 4 đến 6 tuổi nên sử dụng dạng dung dịch uống.
- Do nguy cơ buồn ngủ khi bắt đầu điều trị nên bắt đầu với 1/2 liều vào buổi tối trong vài ngày đầu điều trị.

Đối tượng đặc biệt:

- **Người cao tuổi (> 65 tuổi):** Sử dụng như liều người lớn, không cần điều chỉnh liều.
- **Người suy thận:** Chưa có nghiên cứu nào được thực hiện ở bệnh nhân suy thận. Do phần lớn ketotifen được thải trừ qua nước tiểu (60 – 70%), nên tránh sử dụng ketotifen ở bệnh nhân suy thận.
- **Người suy gan:** Chưa có nghiên cứu nào được thực hiện ở bệnh nhân suy gan. Do sự chuyển hóa của ketotifen ở gan, tốt nhất nên tránh sử dụng ketotifen trong trường hợp suy gan nặng.

Nếu quên uống một liều thuốc, người bệnh uống ngay khi nhớ. Tuy nhiên, nếu gần thời gian uống liều tiếp theo thì bỏ qua liều đã quên. Không uống gấp đôi liều để bù liều đã quên.

Tham khảo ý kiến của bác sỹ trước khi sử dụng thuốc này.

Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi sử dụng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Bệnh nhân quá mẫn với ketotifen hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Phụ nữ có thai hoặc cho con bú.
- Dùng đồng thời với thuốc điều trị đái tháo đường (biguanide).
- Bệnh nhân động kinh hoặc có tiền sử co giật.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

- Không nên ngưng sử dụng đột ngột các thuốc điều trị triệu chứng và ngăn ngừa cơn hen (dẫn chất xanthin, chất chủ vận β_2 , natri cromoglicat, corticosteroid ...) khi bắt đầu dùng ketotifen. Nên tiếp tục điều trị trong vòng ít nhất 2 tuần sau khi sử dụng ketotifen.
- Không dùng ketotifen để điều trị cơn hen cấp tính.
- Rất hiếm khi xảy ra co giật trong khi dùng ketotifen. Tuy nhiên ketotifen có thể làm hạ thấp ngưỡng cơn động kinh. Nên cẩn thận trọng khi dùng thuốc cho bệnh nhân có tiền sử động kinh.
- Trong điều trị suy tuyến thượng thận cho bệnh nhân bằng trị liệu corticosteroid hệ thống, phải giảm hay tăng liều theo chỉ dẫn của bác sỹ theo từng đợt.
- Trong trường hợp nhiễm khuẩn trong khi điều trị bằng ketotifen, cần bổ sung điều trị kháng khuẩn đặc biệt.
- Đã có báo cáo về co giật xuất hiện trong thời gian điều trị ketotifen. Vì ketotifen có thể làm giảm ngưỡng xuất hiện co giật nên chống chỉ định trên những bệnh nhân có tiền sử động kinh (xem *phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH*).
- Sử dụng ketotifen đồng thời với thuốc điều trị đái tháo đường (biguanide) có nguy cơ bị giảm tiểu cầu. Chống chỉ định sử dụng kết hợp giữa ketotifen và thuốc điều trị đái tháo đường.
- Trường hợp rối loạn nhận thức do tác dụng an thần của ketotifen, nên giảm liều ketotifen.

Các biện pháp phòng ngừa đặc biệt khi sử dụng

- Không sử dụng thức uống có cồn trong quá trình điều trị.

Cảnh báo tá dược:

- Viên nang cứng có chứa lactose. Không khuyến dùng thuốc này cho những bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase trầm trọng hoặc kém hấp thu glucose – galactose.

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

Thời kỳ mang thai:

- Ketotifen không ảnh hưởng đến động vật mang thai và sự phát triển bào thai trước và sau khi sinh ở liều điều trị. Tuy nhiên độ an toàn trên phụ nữ mang thai chưa được xác định. Vì vậy không nên sử dụng ketotifen cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú:

- Ketotifen được bài tiết trong sữa chuột. Chưa có dữ liệu ketotifen bài tiết qua sữa người, người mẹ phải ngừng cho con bú nếu được chỉ định điều trị với ketotifen.

Khả năng sinh sản:

- Chưa có dữ liệu nào làm cơ sở khuyến cáo đặc biệt đối với phụ nữ có khả năng mang thai.

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

- Buồn ngủ, lơ mơ, ngủ gà, chóng mặt, phản ứng chậm có thể xảy ra trong giai đoạn đầu điều trị với ketotifen.
- Thận trọng khi bệnh nhân lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác liên quan tới ketotifen

- Nên tránh dùng kết hợp với thuốc uống điều trị bệnh tiểu đường vì có thể làm tăng chứng giảm tiểu cầu (Giảm số lượng tiểu cầu tạm thời).
- Ketotifen làm tăng tác dụng an thần của những thuốc ức chế thần kinh trung ương bao gồm rượu, barbiturat, thuốc giảm đau opioid, thuốc an thần, thuốc ngủ, thuốc giãn cơ, thuốc chống động kinh, ...
- Ketotifen làm tăng tác dụng kháng muscarinic của các thuốc kháng muscarinic như atropin, thuốc chống trầm cảm 3 vòng và ức chế MAO.

Tương tác liên quan đến ethanol trong thành phần tá dược :

Chống chỉ định khi dùng đồng thời thuốc với Acitretin: Ở nữ trong độ tuổi mang thai, nguy cơ biến đổi acitretin thành etretinate, một chất gây quái thai mạnh có thời gian bán hủy kéo dài (120 ngày) có nguy cơ quái thai lớn trong trường hợp mang thai.

Khuyến cáo không sử dụng kết hợp với:

- Thuốc ức chế MAOI: Iproniazid. Tăng huyết áp và tăng thân nhiệt của tyramine có trong một số loại đồ uống có cồn (rượu, một số loại bia,...)
- Insulin: Tăng hạ đường huyết (ức chế các phản ứng bù trừ có thể tạo điều kiện khởi phát hôn mê hạ đường huyết).
- Phản ứng rượu với thuốc: Phản ứng antabuse (cefamandole, disulfiram, glibenclamide, glipizide, griseofulvin, ketoconazole, metronidazole, ornidazole, procarbazine, secnidazole, tenonitroazole, tinidazole). Tác dụng chống nôn (nóng, đỏ, nôn mửa, tim đập nhanh).
- Thuốc an thần: Rượu tăng cường tác dụng an thần. Rối loạn chú ý có thể khiến việc lái xe, vận hành máy móc trở nên nguy hiểm.
- Metformin: Tăng nguy cơ nhiễm acid lactic khi nhiễm độc rượu cấp tính, đặc biệt trong trường hợp nhịn ăn hoặc suy dinh dưỡng hoặc suy tể bào gan.
- Sulfonamide: Đặc biệt đối với glibenclamide, glipizide, tolbutamide. Tăng hạ đường huyết phản ứng, có thể dẫn đến hôn mê.

Cần chú ý khi sử dụng kết hợp với:

- Acid nicotinic: Nguy cơ ngứa, đỏ và nóng, có liên quan đến việc tăng tác dụng giãn mạch.
- Antivitamin K (acenocoumarol, fluindione, warfarin): có thể xảy ra tác dụng chống đông máu với sự gia tăng ngộ độc cấp tính hoặc giảm chứng nghiện rượu mãn tính (tăng chuyển hóa).

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

- Phản ứng bất lợi của thuốc được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng được liệt kê theo phân loại hệ cơ quan MedDRA. Ở mỗi hệ cơ quan, các phản ứng bất lợi được sắp xếp dựa vào tần suất xuất hiện, phản ứng nào thường gặp nhất được xếp trước. Trong mỗi nhóm xếp theo tần suất, các phản ứng có hại được trình bày theo thứ tự giảm dần mức độ nghiêm trọng. Ngoài ra các phản ứng có hại được sắp xếp dưới đây sử dụng quy ước sau (CIOMS III): rất thường gặp (1/10), thường gặp (>1/100, <1/10), ít gặp (>1/1000, <1/100), hiếm gặp (>1/10000, <1/1000), rất hiếm gặp (<1/10000), chưa được biết (tần số không thể được ước tính từ dữ liệu có sẵn):

Tần suất	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Chưa được biết
Phân loại hệ cơ quan						
Nhiễm trùng, nhiễm độc			Viêm bàng quang			
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng						Tăng cân
Rối loạn tâm thần **		Bồn chồn, khó chịu, mất ngủ, hồi hộp				
Rối loạn hệ thần kinh			Chóng mặt*			An thần* Co giật, buồn ngủ, nhức đầu
Rối loạn tiêu hóa			Khô miệng*			Tăng cảm giác thèm ăn, đau dạ dày, táo bón, nôn, buồn nôn, tiêu chảy
Rối loạn gan mật					Viêm gan, tăng men gan	
Rối loạn da và mô dưới da						Hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, phản ứng da nghiêm trọng, phát ban, nổi mẩn ngứa.

* An thần, khô miệng và chóng mặt có thể xảy ra khi bắt đầu điều trị, nhưng thường tự mất đi khi tiếp tục điều trị.

** Các triệu chứng kích thích thần kinh trung ương như bồn chồn, khó chịu, mất ngủ và hồi hộp được ghi nhận, đặc biệt là ở trẻ em.

Báo cáo các phản ứng có hại: Hãy báo cho bác sĩ, dược sĩ nếu người dùng thuốc nhận thấy bất kỳ tác dụng phụ nào, kể cả các tác dụng chưa được liệt kê, hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (báo cáo ADR online tại địa chỉ <http://baocaoadr.vn>).

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

- *Quá liều:* Ở liều 20 -120 mg ketotifen.
- Triệu chứng ngộ độc cấp gồm: Buồn ngủ, ngủ gà, lơ mơ, lảo lộn, chóng mặt, mất phương hướng, nôn mửa, khó thở, tim nhanh và hạ huyết áp; co giật. Đặc biệt ở trẻ em: Quá kích ở trẻ em, ngất xỉu, hôn mê.
- *Xử trí:*
- Có thể rửa dạ dày hoặc dùng than hoạt.
- Nếu cần, điều trị triệu chứng hay điều trị đặc hiệu và kiểm tra hệ thống tim mạch, dùng physostigmin kháng cholinergic, dùng thuốc lợi tiểu, nếu bị kích thích hoặc co giật dùng barbiturat tác dụng ngắn hoặc benzodiazepin.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: *Thuốc kháng Histamin H1.*

Mã ATC: R06AX17

Cơ chế tác dụng:

- Thuốc ức chế sự phóng thích các chất trung gian hóa học gây dị ứng từ tế bào mast và các tế bào liên quan trong phản ứng dị ứng như histamin, leukotrien C4 & D4 (SRS – A) và ức chế thụ thể H-Histamin và ức chế men phosphodiesterase, kết quả làm tăng hàm lượng cAMP trong tế bào mast.
- Ketotifen là một chất ức chế histamin (H1- receptor) không tương tranh, tương đối chọn lọc và là một chất bảo vệ tế bào mast. Ketotifen là thuốc uống có tác dụng chủ yếu lên hệ hô hấp, là thuốc điều trị hen suyễn không giãn phế quản và có tác dụng chống dị ứng.
- Ức chế sự phóng thích các chất trung gian hoá học gây dị ứng từ tế bào mast và các tế bào liên quan trong phản ứng dị ứng như histamin, leukotrien C4 và D4 (SRS-A) và PAF.
- Ức chế thụ thể H1-histamin và ức chế men phosphodiesterase và kết quả làm tăng hàm lượng Camp trong các tế bào mast.
- Ngăn sự tiến triển dị ứng đường hô hấp, ức chế sự hoạt hoá tiểu cầu do PAF(Yếu tố hoạt hoá tiểu cầu) hoặc do sự kích thích thần kinh sau khi dùng các thuốc kích thích giao cảm; ngăn chặn sự tập kết eosinophil, do đó ức chế dòng eosinophil vào chỗ viêm.
- Hiệu quả điều trị lâu dài trên bệnh hen phế quản dị ứng nhẹ đã được chứng minh trong các thử nghiệm lâm sàng. Sử dụng liên tục ketotifen mỗi ngày giúp làm giảm bớt tần số, mức độ nghiêm trọng và sự kéo dài các triệu chứng của bệnh hen và cơn hen, giúp giảm bớt nhu cầu hằng ngày các thuốc trị hen phối hợp (Theophyllin, chất chủ vận β_2 ...) mà không làm suy giảm chức năng phổi. (FEV19FVC và PEFr).

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu:

- Sau khi dùng đường uống, sự hấp thu ketotifen hầu như hoàn toàn. Nồng độ trong huyết tương của sản phẩm không thay đổi nhiều, thường dưới 1 mg/ ml sau khi dùng 2 mg sản phẩm. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng 2 đến 4 giờ. Dạng dung dịch uống tương đương sinh học với dạng viên.

Phân bố:

- Tỷ lệ gắn kết với protein huyết tương là 75%.

Chuyển hóa:

- Ketotifen trải qua quá trình chuyển hóa ở gan.
- Chất chuyển hóa chính là Ketotifen – N – glucuronide, có hoạt tính rất thấp.

Thải trừ:

- Ketotifen được thải trừ qua 2 giai đoạn:
Thời gian bán thải từ 3 – 5 giờ và thời gian bán thải dài hơn đến 21 giờ.
- Ketotifen thải trừ chủ yếu qua nước tiểu. Khoảng 1% chất này được bài tiết dưới dạng không đổi trong nước tiểu, trong vòng 48 giờ và 60 – 70% dưới dạng các chất chuyển hóa.

Ảnh hưởng thức ăn:

Sinh khả dụng của Ketotifen không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Do đó, thời gian uống thuốc không phụ thuộc vào bữa ăn. Tuy nhiên, đường cong nồng độ thuốc trong huyết tương bằng phẳng hơn nếu uống trong bữa ăn.

Nhóm đối tượng đặc biệt:

Trẻ em: Ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ từ 6 tháng đến 3 tuổi, nồng độ trong huyết tương gấp đôi so với trẻ em trên 3 tuổi và người lớn. Trẻ em trên 3 tuổi nồng độ trong huyết tương tương tự người trưởng thành, do đó trẻ em trên 3 tuổi có thể dùng liều tương tự như người trưởng thành.

Suy gan: Chưa có nghiên cứu được động học đã được thực hiện với ketotifen ở bệnh nhân suy gan. Do chuyển hóa ở gan nên quá trình glucuroid hóa của thuốc có thể giảm trong suy gan nặng, việc thanh thải ketotifen có thể giảm ở những bệnh nhân bị suy gan nặng và không thể loại trừ nguy cơ tích lũy thuốc.

Suy thận: Chưa có nghiên cứu được động học của ketotifen trên bệnh nhân suy thận. Tuy nhiên cần lưu ý là 60 - 70% lượng thuốc được thải trừ qua nước tiểu ở dạng chuyển hóa, nên không loại trừ sự tăng nguy cơ gặp phản ứng có hại của thuốc do tích lũy các chất chuyển hóa.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

- Hộp 3 vỉ x 10 viên.
- Hộp 10 vỉ x 10 viên.

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

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

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS

CƠ SỞ SẢN XUẤT

Công ty Cổ phần Dược APIMED

- Địa chỉ trụ sở: 263/9 Lý Thường Kiệt, Phường 15, Quận 11, thành phố Hồ Chí Minh.
- Địa chỉ nhà máy: Đường N1, cụm công nghiệp Phú Thạnh - Vĩnh Thanh, xã Vĩnh Thanh, huyện Nhơn Trạch, tỉnh Đồng Nai.