



Tờ hướng dẫn sử dụng dự kiến lưu hành

Rx- Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Hướng dẫn sử dụng

GMP-WHO

BENECID FORTE

Probenecid 500mg

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn trước khi sử dụng.

THÀNH PHẦN: Mỗi viên nén chứa:

Thành phần được chất: Probenecid 500mg

Thành phần tá dược: Tinh bột ngô, Natri starch glycolat, Povidon K30, Magnesi stearat, Aerosil, Talc.

DẠNG BÀO CHẾ: Viên nén

Mô tả sản phẩm: Viên nén màu trắng đến trắng ngà, hình then, có vạch bẻ ở giữa, thành và cạnh viên lành lặn.

Viên nén có thể chia thành hai liều bằng nhau.

CHỈ ĐỊNH:

Điều trị tăng acid uric máu liên quan đến bệnh gút và viêm khớp do gút.

Hỗ trợ cho liệu pháp điều trị với penicillin hoặc với ampicillin, methicillin, oxacillin, cloxacillin, hoặc nafcillin để tăng và kéo dài nồng độ thuốc trong huyết tương khi sử dụng kháng sinh qua bất kỳ đường dùng nào.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Cách dùng

Viên nén BENECID Forte được dùng theo đường uống và dùng trong bữa ăn.

Liều dùng:

Điều trị gút:

Không nên bắt đầu điều trị với probenecid cho đến khi cơn gút cấp giảm nhẹ. Tuy nhiên nếu như trong quá trình điều trị xuất hiện một cơn gút cấp thì có thể tiếp tục dùng probenecid mà không cần thay đổi liều lượng, và nên dùng đủ liều điều trị của colchicine hoặc có biện pháp thích hợp khác để kiểm soát cơn gút cấp.

Liều dùng khuyến cáo cho người trưởng thành là 250 mg probenecid (1/2 viên nén), 2 lần/ngày trong tuần đầu tiên, sau đó duy trì 500 mg probenecid (1 viên nén), 2 lần/ngày.



Trường hợp suy thận gặp phải ở bệnh nhân mắc bệnh gút, liều khuyến cáo hàng ngày là 1000 mg. Tuy nhiên, nếu cần thiết, có thể tăng liều hàng ngày thêm 500 mg mỗi 4 tuần trong giới hạn dung nạp (và thường không vượt quá 2000 mg mỗi ngày) nếu các triệu chứng của bệnh viêm khớp do gút không được kiểm soát hoặc mức bài tiết acid uric trong 24 giờ không quá 700 mg. Probenecid có thể không hiệu quả với bệnh nhân suy thận mãn tính, đặc biệt khi tốc độ lọc cầu thận ≤ 30 ml/phút.

Không dung nạp dạ dày có thể là biểu hiện của quá liều và có thể được khắc phục bằng cách giảm liều.

Vì acid uric có xu hướng kết tinh trong nước tiểu có tính acid nên cần uống nhiều nước cũng như natri bicarbonat vừa đủ (3 đến 7,5g mỗi ngày) hoặc kali citrat (7,5g mỗi ngày) để kiềm hóa nước tiểu.

Khuyến cáo kiềm hóa nước tiểu cho đến khi nồng độ urat huyết thanh trở về bình thường và các cặn tophi biến mất, tức là trong giai đoạn bài tiết acid uric qua nước tiểu ở mức cao. Sau đó, quá trình kiềm hóa nước tiểu và việc hạn chế thông thường các thực phẩm sản xuất purine có thể được giảm đi.

Nên tiếp tục dùng probenecid với liều lượng để duy trì nồng độ urat huyết thanh bình thường. Khi các cơn cấp tính không xảy ra trong 6 tháng trở lên và nồng độ urat huyết thanh vẫn ở mức bình thường, liều hàng ngày có thể giảm 500 mg mỗi 6 tháng. Không nên giảm liều duy trì đến mức nồng độ urat huyết thanh có xu hướng tăng.

Trẻ em: Chưa có dữ liệu.

Hỗ trợ liệu pháp kháng sinh:

Liều dùng khuyến cáo cho người trưởng thành: 2000 mg probenecid (4 viên nén) mỗi ngày, chia thành nhiều lần. Nên giảm liều khi dùng cho người cao tuổi do có nguy cơ suy thận.

Trong bệnh nhiễm trùng lâu cầu không biến chứng ở nam giới và phụ nữ (niệu đạo, cổ tử cung, trực tràng), nên dùng 1g probenecid bằng đường uống với 4,8 triệu đơn vị dung dịch procain penicillin G (tiêm bắp) hoặc 3g amoxicillin (uống) hoặc 3,5g ampicillin (uống).

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với dược chất hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.

Bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận (Độ thanh thải creatinin $Cl_{cr} < 50$ ml/phút).

Bệnh nhân bị sỏi thận.

Trẻ em dưới 15 tuổi.

Điều trị bằng methotrexat.

Con gút cấp.

Tăng acid uric máu thứ phát sau hóa trị ung thư, xạ trị hoặc tân sinh tủy do tăng nguy cơ mắc bệnh thận do acid uric.

Tăng acid uric máu nguyên phát do quá sản acid uric.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Điều trị bằng probenecid có thể làm bệnh gút trầm trọng hơn; trong những trường hợp như vậy nên sử dụng colchicin hoặc liệu pháp điều trị thích hợp khác.

Probenecid làm tăng nồng độ methotrexat trong huyết tương ở cả động vật và người. Trong các nghiên cứu trên động vật, độc tính của methotrexat tăng lên đã được báo cáo. Nếu dùng probenecid cùng với methotrexat, nên giảm liều methotrexat và có thể cần theo dõi nồng độ thuốc trong huyết thanh.

Ở những bệnh nhân đang điều trị bằng probenecid, việc sử dụng salicylat với liều lượng nhỏ hoặc lớn đều bị chống chỉ định vì nó đối kháng tác dụng tăng đào thải acid uric của probenecid. Trong trường hợp bệnh nhân đang điều trị với probenecid và cần dùng thuốc giảm đau nhẹ, ưu tiên sử dụng acetaminophen thay vì dùng salicylat.

Hiếm khi xảy ra phản ứng dị ứng nghiêm trọng và sốc phản vệ khi sử dụng probenecid. Hầu hết những trường hợp này đã được báo cáo xảy ra trong vòng vài giờ sau khi tái sử dụng thuốc sau lần dùng thuốc trước đó.

Ngừng điều trị bằng probenecid nếu như xảy ra phản ứng quá mẫn.

Không nên bắt đầu điều trị tăng acid uric máu trong trường hợp tăng acid uric máu không có triệu chứng vì chỉ một số ít người trong trường hợp này sẽ phát triển thành bệnh gút. Khi đó nên ưu tiên các biện pháp không dùng thuốc, ví dụ như điều chỉnh chế độ ăn uống và lối sống cũng như tránh các chất làm tăng nồng độ urat huyết thanh.

Probenecid đi qua hàng rào nhau thai và xuất hiện trong máu cuống rốn. Do đó cần phải cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ có thể xảy ra khi dùng thuốc cho phụ nữ có thai hoặc dự định mang thai.

Cần giám sát chặt chẽ trong quá trình điều trị với những bệnh nhân có tiền sử viêm loét đường tiêu hóa, những bệnh nhân bị rối loạn tiêu hóa và những bệnh nhân có tiền sử rối loạn tạo máu. Trong trường hợp bệnh nhân có tiền sử rối loạn tạo máu, cần xét nghiệm công thức máu thường xuyên.

Probenecid có ảnh hưởng đến sự bài tiết tích cực ở ống thận và do đó có thể ảnh hưởng đến nồng độ của nhiều loại thuốc thải trừ theo cơ chế này. Vì vậy, cần xem xét cẩn thận về việc sử dụng đồng thời probenecid với những loại thuốc này và nên dùng thuốc điều trị tăng acid uric niệu khác trong trường hợp nghi ngờ.

Không nên dùng BENECID Forte để bắt đầu điều trị cơn gút cấp tính hoặc để điều trị cho bệnh nhân tăng bài tiết acid uric, suy thận hoặc sỏi thận.

Tiểu máu, đau bụng, đau vùng sườn và hình thành sỏi acid uric liên quan đến việc sử dụng probenecid ở bệnh nhân gút có thể được ngăn ngừa bằng cách kiểm tra hóa nước tiểu và uống nhiều nước. Trong những trường hợp này khi sử dụng chất kiểm tra hóa nước tiểu, cần theo dõi sự cân bằng acid-base của bệnh nhân.

Probenecid đã được sử dụng ở những bệnh nhân bị suy thận nhưng yêu cầu về liều lượng có thể tăng lên. Probenecid có thể không hiệu quả ở bệnh nhân suy thận mãn tính, đặc biệt khi tốc độ lọc cầu thận ≤ 30 ml/phút. Không nên dùng probenecid kết hợp với penicillin ở bệnh nhân suy thận.

Chất khử có thể xuất hiện trong nước tiểu của bệnh nhân dùng probenecid và sẽ biến mất khi ngừng điều trị. Nếu nghi ngờ có đường niệu, nên xác nhận bằng cách sử dụng xét nghiệm đặc hiệu cho glucose.

Thuốc chứa ít hơn 1mmol natri (23mg) mỗi viên nên thuốc được coi là hầu như không chứa natri.

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

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Nhiều dữ liệu được thiết lập ở phụ nữ mang thai (từ 300 đến 1000 trường hợp mang thai được ghi nhận) cho thấy không loại trừ nguy cơ dị tật tiềm ẩn hoặc độc tính với thai nhi hoặc trẻ sơ sinh khi sử dụng probenecid. Các nghiên cứu trên động vật về độc tính sinh sản của probenecid là chưa đầy đủ. Probenecid đi qua hàng rào nhau thai. Do vậy nên tránh sử dụng probenecid trong thời kỳ mang thai.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Không nên sử dụng probenecid trong thời kỳ cho con bú vì các nghiên cứu trên động vật đã chỉ ra rằng thuốc được bài tiết qua sữa mẹ. Chưa có thông tin về tác dụng của thuốc đối với trẻ bú sữa mẹ.

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

Không có nghiên cứu cụ thể nào được thực hiện để đánh giá ảnh hưởng của probenecid lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Ngay cả khi được sử dụng theo chỉ dẫn, thuốc vẫn có thể làm thay đổi phản ứng đến mức làm giảm khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc. Điều này đặc biệt đúng khi kết hợp với rượu.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

Do sự can thiệp vào sự phân bố mô của nhiều chất khác nhau thông qua sự ức chế các chất vận chuyển anion hữu cơ (OAT) và protein kháng đa thuốc (MRP), probenecid có khả năng gây ra nhiều tương tác thuốc. Do đó, cần chú ý đến các thuốc dùng đồng thời.

Khi dùng đồng thời với probenecid, nồng độ trong huyết tương của các hoạt chất sau có thể tăng lên. Do đó, tác dụng điều trị và tác dụng phụ của chúng có thể tăng lên do quá trình chuyển hóa và/hoặc thải trừ chậm hơn, có thể cần phải điều chỉnh liều lượng:

Phối hợp chống chỉ định

Methotrexat

Tăng độc tính của methotrexate: Probenecid ức chế bài tiết methotrexate ở ống thận.

Các phối hợp không được khuyến cáo

Acid acetylsalicylic, pyrazinamide

Giảm tác dụng đào thải acid uric của probenecid.

Các phối hợp cần thận trọng khi sử dụng

Diprophylline

Nguy cơ quá liều diprophylline do probenecid ức chế bài tiết ở ống thận, làm tăng nồng độ diprophylline trong huyết tương. Do đó, nên giảm liều diprophylline trong quá trình điều trị bằng probenecid.

Các phối hợp cần lưu ý

- Thuốc kháng virus, bao gồm acyclovir, valaciclovir, zidovudine, ganciclovir, cidofovir
- Olanzapin
- Famotidin
- Clofibrat
- Thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE)

- Khi sử dụng probenecid để làm tăng nồng độ penicillin hoặc các beta-lactam khác trong huyết tương, hoặc khi những thuốc này được dùng cho bệnh nhân đang điều trị bằng probenecid, nồng độ cao trong huyết tương của thuốc khác có thể làm tăng tỷ lệ các phản ứng có hại liên quan đến thuốc đó. Trong trường hợp penicillin hoặc các beta-lactam khác, đã có báo cáo về các rối loạn tâm thần. Ngoài ra, cũng cần lưu ý khi phối hợp probenecid với quinolone (ví dụ ciprofloxacin và norfloxacin).
- Việc dùng đồng thời probenecid làm tăng thời gian bán thải trung bình trong huyết tương của một số loại thuốc, do đó có thể dẫn đến tăng nồng độ trong huyết tương. Những loại thuốc này bao gồm các thuốc như indomethacin, acetaminophen, naproxen, ketoprofen, meclofenamate, lorazepam và rifampin. Mặc dù ý nghĩa lâm sàng của quan sát này chưa được xác định, nhưng có thể cần dùng liều thuốc thấp hơn để tạo ra hiệu quả điều trị và cần thận trọng khi tăng liều thuốc đang dùng, nên tăng liều theo từng đợt nhỏ khi dùng đồng thời probenecid. Mặc dù cho đến nay chưa ghi nhận các trường hợp cụ thể về độc tính do tương tác tiềm ẩn này, nhưng các bác sĩ cũng nên cảnh giác trước nguy cơ có thể xảy ra.
- Có báo cáo rằng những bệnh nhân dùng probenecid cần dùng lượng thiopental ít hơn đáng kể để gây mê. Ngoài ra, tác dụng gây mê bằng ketamine và thiopental bị kéo dài đáng kể ở những con chuột dùng probenecid.
- Probenecid làm tăng không đáng kể nồng độ sulfonamid tự do trong huyết tương nhưng làm tăng đáng kể nồng độ sulfonamid toàn phần trong huyết tương. Vì probenecid làm giảm bài tiết qua thận của sulfonamid liên hợp, nên nồng độ sulfonamid liên hợp trong huyết tương cần được theo dõi khi dùng đồng thời sulfonamid và probenecid trong thời gian dài.
- Probenecid có thể kéo dài hoặc tăng cường tác dụng của sulfonylurea đường uống và do đó làm tăng nguy cơ hạ đường huyết.
- Probenecid dùng đồng thời với sulindac chỉ có tác dụng nhẹ đến nồng độ sulfide trong huyết tương, trong khi nồng độ sulindac và sulfone trong huyết tương tăng lên. Sulindac đã được chứng minh là có thể làm giảm nhẹ tác dụng đào thải acid uric của probenecid, nhưng không đáng kể trong hầu hết các trường hợp.
- Tác dụng của phenprocoumon có thể bị giảm khi dùng cùng probenecid do quá trình đào thải thuốc diễn ra nhanh hơn.
- Probenecid có thể làm giảm tác dụng lợi tiểu của thuốc lợi tiểu quai như furosemide.

Ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm

Probenecid có thể dẫn đến kết quả dương tính giả trong xét nghiệm glycosuria khử đồng. Probenecid làm giảm sự bài tiết một số chất cản quang có chứa iod và có thể cản trở các xét nghiệm trong phòng thí nghiệm bằng cách giảm bài tiết acid aminohippuric, phenolsulfonephthalein và sulfobromophthalein.

Các giá trị đọc sai của theophylline đã được báo cáo trong một nghiên cứu in vitro, sử dụng phương pháp đo quang phổ Schack và Waxler, khi theophylline và probenecid ở nồng độ điều trị được thêm vào huyết tương của người.

Tương kỵ của thuốc

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt các phản ứng có hại được phân loại theo quy ước: Rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$), thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$), ít gặp ($1/1000 \leq ADR < 1/100$), hiếm gặp ($1/10000 \leq ADR < 1/1000$), rất hiếm gặp ($ADR < 1/10000$) và chưa biết (không thể ước tính từ các dữ liệu hiện có).

<i>Nhiễm trùng và ký sinh trùng</i>	Thường gặp: Viêm niệu
<i>Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết</i>	Rất hiếm gặp: Thay đổi công thức máu như giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu bất sản. Thiếu máu tan máu do thiếu hụt glucose-6-phosphat dehydrogenase
<i>Rối loạn hệ thống miễn dịch</i>	Rất hiếm gặp: Phản ứng phản vệ
<i>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng</i>	Thường gặp: Chán ăn
<i>Rối loạn hệ thần kinh</i>	Ít gặp: Đau đầu, chóng mặt
<i>Rối loạn hệ tiêu hóa</i>	Thường gặp: Buồn nôn, nôn, đầy bụng
<i>Rối loạn gan mật</i>	Rất hiếm gặp:

	Vàng da, tổn thương tế bào gan
Rối loạn da và mô dưới da	Thường gặp: Ban đỏ, phát ban, ngứa, rụng tóc Rất hiếm gặp: Hồng ban đa dạng, hội chứng Lyell (hoại tử biểu bì nhiễm độc)
Rối loạn thận và đường tiết niệu	Rất hiếm gặp: Hội chứng thận hư
Rối loạn chung	Rất hiếm gặp: Sốt

Mô tả một số tác dụng không mong muốn cụ thể:

Khi bắt đầu điều trị bằng probenecid, có nguy cơ xảy ra các cơn gút phản ứng do việc huy động urat lắng đọng.

Sỏi thận đã được báo cáo liên quan đến điều trị bằng probenecid. Sự bài tiết acid uric tăng lên có thể dẫn đến sự hình thành các tinh thể và/hoặc sỏi acid uric. Nguy cơ này có thể giảm bằng cách uống nhiều nước và kiềm hóa nước tiểu.

Ngoài ra probenecid có thể làm tăng nguy cơ phản ứng quá mẫn liên quan đến da ở bệnh nhân nhiễm HIV.

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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều:

Thông tin về quá liều của probenecid còn rất hạn chế.

Các triệu chứng có thể gặp phải khi dùng quá liều probenecid như nôn, co giật, cơn gút cấp, suy hô hấp, hôn mê.

Xử trí:

Trong trường hợp nghi ngờ quá liều do vô tình hoặc cố ý, xử trí bằng các biện pháp làm giảm hấp thu và đẩy nhanh thải trừ thuốc như sử dụng than hoạt, bài tiết cưỡng bức, chạy thận nhân tạo.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: thuốc điều trị gout, thuốc làm tăng đào thải acid uric

Mã ATC: M04AB01

Cơ chế tác dụng:

Probenecid cạnh tranh ức chế tái hấp thu tích cực acid uric ở ống lượn gần, nên làm tăng bài tiết acid uric vào nước tiểu và làm giảm nồng độ acid uric trong huyết thanh. Bằng cách làm giảm nồng độ acid uric huyết thanh xuống dưới giới hạn hòa tan, probenecid có thể làm giảm hoặc ngăn chặn urat lắng đọng, hình thành tophi và các biến đổi mạn tính ở khớp; thúc đẩy làm tan các lắng đọng urat đã có, và sau vài tháng điều trị, số lần các cơn gút cấp giảm. Probenecid được dùng để hỗ trợ liệu pháp kháng sinh, làm tăng nồng độ một số kháng sinh (như penicilin, một số kháng sinh nhóm cephalosporin) trong máu, tăng thời gian bán thải và kéo dài thời gian tác dụng, do probenecid có tác dụng ức chế cạnh tranh tiết các acid hữu cơ yếu ở ống lượn gần và ống lượn xa.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu:

Sau khi uống, probenecid được hấp thu nhanh và hoàn toàn. Tỷ lệ gắn kết với protein huyết tương là 83-94% tùy theo liều lượng.

Không có nghiên cứu về sinh khả dụng trên người đối với chế phẩm BENECID Forte. Thông tin về dược động học được lấy từ tài liệu.

Phân bố:

Probenecid có thể đi qua hàng rào máu não.

Chuyển hóa:

Probenecid được chuyển hóa rộng rãi.

Thải trừ:

Thời gian bán thải của probenecid đã được chứng minh là phụ thuộc vào liều dùng. Trong khoảng liều điều trị (0,5 – 1g/ngày), thời gian bán thải của probenecid trong khoảng 2-6 giờ. Với liều hàng ngày từ 2g trở lên, thời gian bán thải kéo dài đến 4-12 giờ.

Probenecid thải trừ 77-88% qua thận, trong đó tỷ lệ hoạt chất được bài tiết dưới dạng nguyên vẹn từ 5-17%, còn lại được thải trừ dưới dạng các sản phẩm chuyển hóa dạng oxy hóa, dealkyl hóa và dạng este glucuronid. Chưa có nhiều thông tin về mức độ thải trừ qua gan ở người.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 3 vỉ x 10 viên nén hoặc 10 vỉ x 10 viên nén, viên được đóng trong vỉ nhôm – PVC, các vỉ được đóng trong túi nhôm, kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Bảo quản nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 30°C.

HẠN SỬ DỤNG: 36 tháng tính từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: BP.

CƠ SỞ SẢN XUẤT: CÔNG TY CỔ PHẦN NGHIÊN CỨU VÀ SẢN XUẤT DƯỢC PHẨM MERACINE.

Địa chỉ: Đường YP6, Khu công nghiệp Yên Phong, xã Đông Phong, huyện Yên Phong, tỉnh Bắc Ninh, Việt Nam.

