

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC:

Rx

COMESAL 800

Viên nén bao phim tan trong ruột

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Đề xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thành phần, công thức thuốc:

Mỗi viên bao phim tan trong ruột chứa:

Thành phần dược chất:

Mesalamine 800 mg

Thành phần tá dược: microcrystalline cellulose 112, povidone K29/32, sodium starch glycolate type A, talc, magnesium stearate, lactose monohydrate, methacrylic acid and methyl methacrylate copolymer (Eudragit L-100), talc, màu oxide sắt đỏ, macrogol 6000.

Dạng bào chế:

- Dạng bào chế: viên nén bao phim tan trong ruột.
- Mô tả sản phẩm: viên nén dài bao phim tan trong ruột, màu đỏ nâu, hai mặt trơn.

Chỉ định:

Comesal 800 được chỉ định cho người lớn, trẻ em trên 6 tuổi và thanh thiếu niên:

- Điều trị viêm loét đại tràng từ nhẹ đến trung bình và điều trị duy trì sự thuyên giảm bệnh viêm loét đại tràng.
- Điều trị duy trì ở giai đoạn bệnh Crohn đã thuyên giảm do phẫu thuật.

Liều dùng và cách dùng:

- Cách dùng:

Nên nuốt trọn viên thuốc với nhiều nước, uống trước bữa ăn.

Không được nhai, nghiền hoặc bẻ viên thuốc trước khi uống.

Nếu quên uống 1 liều hoặc nhiều liều, liều tiếp theo nên được uống như theo lịch trình.

- Liều dùng:

Người lớn:

Viêm loét đại tràng:

Điều trị cấp tính: 2,4 g (3 viên)/ngày, uống 1 lần hoặc chia làm nhiều lần. Nếu cần, liều dùng có thể tăng lên 4,8 g (6 viên)/ngày chia làm nhiều lần. Liều dùng từ 2,4 g trở lên phải chia làm nhiều lần/ngày.

Liều dùng có thể được điều chỉnh phù hợp tùy theo khả năng đáp ứng với thuốc.

Điều trị duy trì: 1,6 g đến 2,4 g (2 đến 3 viên)/ngày, uống 1 lần hoặc chia làm nhiều lần.

Bệnh Crohn:

Điều trị duy trì: 2,4 g (3 viên)/ngày, uống 1 lần hoặc chia làm nhiều lần.

Người cao tuổi: liều dùng tương tự như đối với người lớn trừ trường hợp chức năng gan hoặc thận bị suy giảm nghiêm trọng. Hiện chưa có nghiên cứu nào được thực hiện đối với người cao tuổi.

Trẻ em: hiện chỉ có những dữ liệu giới hạn của thuốc đối với trẻ em từ 6 đến 18 tuổi. Liều dùng đối với trẻ em từ 6 tuổi trở lên:

Điều trị cấp tính: để xác định cho từng trường hợp riêng lẻ, bắt đầu với liều 30 – 50 mg/kg/ngày chia làm nhiều lần. Liều tối đa 75 mg/kg/ngày chia làm nhiều lần. Tổng liều không được vượt quá 4,0 g/ngày.

Điều trị duy trì: để xác định cho từng trường hợp riêng lẻ, bắt đầu với liều 15 – 30 mg/kg/ngày

chia làm nhiều lần. Tổng liều không được vượt quá 2,0 g/ngày.

Chống chỉ định:

Quá mẫn với salicylate.

Quá mẫn với mesalamine hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Bệnh nhân bị suy thận nặng ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/phút/1,73m}^2$).

Bệnh nhân bị suy gan nặng.

Trẻ em dưới 2 tuổi.

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

- Xét nghiệm máu (DBC; chức năng gan như ALT hoặc AST; creatinin huyết thanh) và tiết niệu (que nhúng) nên được xác định trước và trong khi điều trị với mesalamine, dựa theo quyết định của bác sĩ điều trị. Theo hướng dẫn, các xét nghiệm được khuyến cáo thực hiện sau 14 ngày kể từ khi bắt đầu điều trị, sau đó tiến hành xét nghiệm mỗi 4 tuần/lần trong 12 tuần. Nếu các phát hiện là bình thường, các xét nghiệm tiếp theo nên được thực hiện mỗi 3 tháng một lần. Nếu có các triệu chứng khác xảy ra, các xét nghiệm này phải được thực hiện ngay lập tức.
- Suy thận: không nên sử dụng Comesal 800 cho bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận. Cần thận trọng khi sử dụng thuốc cho bệnh nhân tăng creatinin huyết thanh hoặc protein niệu. Khả năng gây độc trên thận do mesalamine nên được nghi ngờ nếu chức năng thận bị suy giảm trong quá trình điều trị.
- Nên điều trị với Comesal 800 ngay lập tức nếu có bằng chứng về suy thận và bệnh nhân nên được chăm sóc y tế ngay lập tức.

Sỏi thận:

- Đã có báo cáo cho thấy sử dụng mesalamine có thể gây ra sỏi thận, bao gồm cả sỏi với hàm lượng chứa 100% mesalamine. Khuyến cáo đảm bảo cung cấp đủ lượng chất lỏng trong quá trình điều trị.

Phản ứng có hại nghiêm trọng trên da

- Những phản ứng có hại nghiêm trọng trên da (SCAR), bao gồm hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và hoại tử biểu mô nhiễm độc (TEN), đã được báo cáo có liên quan khi sử dụng mesalamine.
- Nên ngưng sử dụng mesalamine khi xuất hiện các dấu hiệu và triệu chứng đầu tiên của phản ứng nghiêm trọng trên da, như phát ban da, tổn thương bề mặt da, hoặc bất kỳ dấu hiệu mẩn cảm nào khác.

Rối loạn tạo máu

- Rối loạn tạo máu nghiêm trọng rất hiếm khi được báo cáo. Nên ngừng điều trị với Comesal 800 ngay lập tức nếu có nghi ngờ hoặc bằng chứng về rối loạn tạo máu (chảy máu không rõ nguyên nhân, tụ máu, ban xuất huyết, thiếu máu, sốt dai dẳng hoặc đau họng) và bệnh nhân nên được chăm sóc y tế ngay lập tức.

Suy gan

- Đã có báo cáo về việc tăng nồng độ men gan ở những bệnh nhân dùng các chế phẩm có chứa mesalamine. Cần thận trọng nếu dùng Comesal 800 cho bệnh nhân suy gan.

Phản ứng quá mẫn trên tim

- Phản ứng quá mẫn trên tim do mesalamine (viêm cơ tim và viêm màng ngoài tim) hiếm khi xảy ra. Trong trường hợp nghi ngờ phản ứng quá mẫn trên tim do mesalamine, không được sử dụng lại thuốc Comesal 800. Thận trọng khi sử dụng thuốc đối với những bệnh nhân bị viêm cơ tim và viêm màng ngoài tim trước đó do dị ứng bất kể từ nguồn nào.

Bệnh phổi

- Bệnh nhân bị bệnh phổi, đặc biệt là hen suyễn, cần được theo dõi rất cẩn thận trong quá trình

điều trị với Comesal 800.

Phản ứng bất lợi đối với sulphasalazine

- Bệnh nhân có tiền sử phản ứng bất lợi đối với sulphasalazine nên được theo dõi y tế chặt chẽ. Nếu Comesal 800 gây ra các phản ứng không dung nạp cấp tính như đau quặn bụng, đau bụng cấp tính, sốt, đau đầu dữ dội và phát ban nên ngưng thuốc ngay lập tức.

Loét da dày và tá tràng

- Trong trường hợp bị loét dạ dày hoặc tá tràng, việc điều trị với mesalamine nên thận trọng dựa trên cơ sở lý thuyết.

Viên thuốc lẫn trong phân

- Đã có báo cáo về một số ít trường hợp phát hiện viên thuốc còn nguyên trong phân. Những viên này có thể là lớp vỏ rỗng của viên bao. Nếu thường xuyên phát hiện viên thuốc còn nguyên trong phân, bệnh nhân nên hỏi ý kiến của bác sĩ.

Không dung nạp Carbohydrate

- Bệnh nhân mắc các vấn đề về di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu lactase Lapp hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Bệnh nhân cao tuổi

- Sử dụng thuốc đối với bệnh nhân cao tuổi nên thận trọng và thuốc chỉ nên được kê đơn cho bệnh nhân có chức năng gan và thận bình thường hoặc không bị suy giảm nghiêm trọng.

Trẻ em

- Hiện chỉ có những dữ liệu giới hạn của thuốc đối với trẻ em từ 6 đến 18 tuổi.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Phụ nữ có thai: không có dữ liệu đầy đủ về việc sử dụng mesalamine ở phụ nữ mang thai. Tuy nhiên, dữ liệu về một số ít các trường hợp mang thai cho thấy không có tác dụng không mong muốn nào của mesalamine đối với thai kỳ hoặc đối với sức khỏe của thai nhi/ trẻ sơ sinh. Cho đến nay, không có dữ liệu dịch tễ học liên quan nào khác.

Trong một trường hợp duy nhất sau khi sử dụng liều cao mesalamine trong thời gian dài (uống 2 – 4 g) trong thời kỳ mang thai, suy thận ở trẻ sơ sinh đã được báo cáo.

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy mesalamine đường uống không gây ra các tác dụng không mong muốn trực tiếp hoặc gián tiếp đối với thai kỳ, sự phát triển của phôi/ thai nhi, sự sinh con hoặc sự phát triển sau khi sinh.

Comesal 800 chỉ được sử dụng trong thời kỳ mang thai nếu lợi ích vượt trội so với nguy cơ.

Phụ nữ cho con bú: acid N-acetyl-5-aminosalicylic và ở mức độ thấp hơn là mesalamine được bài tiết qua sữa mẹ. Hiện nay, có ít kinh nghiệm sử dụng mesalamine trong thời kỳ cho con bú. Các phản ứng quá mẫn như tiêu chảy ở trẻ sơ sinh không thể bị loại trừ. Vì vậy, Comesal 800 chỉ nên được sử dụng trong thời kỳ cho con bú nếu lợi ích vượt trội so với nguy cơ. Nếu trẻ bị tiêu chảy, nên ngừng cho trẻ bú mẹ.

Khả năng sinh sản: không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản.

Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Comesal 800 không có hoặc ảnh hưởng không đáng kể lên khả năng lái xe, vận hành máy móc.

Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Tương tác của thuốc:

- Những nghiên cứu về tương tác thuốc cụ thể chưa được thực hiện.
- Có bằng chứng cho thấy mesalamine có thể làm giảm tác dụng chống đông máu của warfarin.
- Ở những bệnh nhân đang điều trị đồng thời với azathioprine, 6-mercaptopurine hoặc thioguanine, có thể làm gia tăng tác dụng ức chế tủy xương của azathioprine, 6-mercaptopurine hoặc thioguanine. Và kết quả là nhiễm khuẩn đe dọa tính mạng có thể xảy ra. Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ những dấu hiệu nhiễm khuẩn và suy tủy xương. Các thông số huyết học, đặc biệt

là số lượng bạch cầu, tiểu cầu và tế bào lympho nên được theo dõi thường xuyên (hàng tuần), đặc biệt khi bắt đầu điều trị kết hợp. Nếu các tế bào bạch cầu ổn định sau 1 tháng, xét nghiệm nên được thực hiện 4 tuần một lần trong 12 tuần tiếp theo, sau đó mỗi 3 tháng một lần.

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:

Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$):

- Rối loạn tiêu hóa: khó tiêu.
- Rối loạn da và mô dưới da: phát ban.

Ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$):

- Rối loạn máu và hệ bạch huyết: tăng bạch cầu ái toan (như một phần của phản ứng dị ứng).
- Rối loạn hệ thần kinh: dị cảm.
- Rối loạn da và mô dưới da: mề đay, ngứa.
- Rối loạn chung và tình trạng tại nơi sử dụng thuốc: sốt, đau ngực.

Hiếm gặp ($\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$):

- Rối loạn hệ thần kinh: đau đầu, chóng mặt.
- Rối loạn tim: viêm cơ tim, viêm màng ngoài tim.
- Rối loạn tiêu hóa: đau bụng, tiêu chảy, đầy hơi, buồn nôn, nôn.
- Rối loạn da và mô dưới da: bệnh da nhạy cảm ánh sáng.

Rất hiếm gặp ($< 1/10000$):

- Rối loạn máu và hệ bạch huyết: thiếu máu bất sản, mất bạch cầu hạt, giảm toàn thể huyết cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.
- Rối loạn hệ miễn dịch: các phản ứng quá mẫn như ban dị ứng, sốt do thuốc, lupus ban đỏ, viêm toàn bộ đại tràng.
- Rối loạn hệ thần kinh: bệnh lý thần kinh ngoại biên.
- Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất: phản ứng dị ứng và xơ hóa phổi (bao gồm khó thở, ho, co thắt phế quản, viêm phế nang, tăng bạch cầu ái toan ở phổi, thâm nhiễm phổi, viêm phổi), viêm phổi kẽ, viêm phổi tăng bạch cầu ái toan, rối loạn phổi.
- Rối loạn tiêu hóa: viêm tụy cấp.
- Rối loạn gan mật: thay đổi các thông số chức năng gan, viêm gan, viêm gan ứ mật.
- Rối loạn da và mô dưới da: rụng tóc.
- Rối loạn cơ xương và mô liên kết: đau cơ, đau khớp.
- Rối loạn thận và hệ tiết niệu: suy giảm chức năng thận bao gồm viêm thận kẽ cấp tính và mạn tính, suy thận, hội chứng thận hư, suy thận có thể hồi phục khi ngừng thuốc sớm.
- Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú: số lượng tinh trùng thấp (có thể hồi phục).

Không rõ tần suất:

- Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất: viêm màng phổi.
- Rối loạn da và mô dưới da: hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hoại tử biểu mô nhiễm độc (TEN).
- Rối loạn cơ xương và mô liên kết: giống hội chứng lupus với các triệu chứng nổi bật là viêm màng ngoài tim, viêm màng phổi, phát ban và đau khớp.
- Rối loạn thận và hệ tiết niệu: sỏi thận*.
- Rối loạn chung và tình trạng tại nơi sử dụng thuốc: không dung nạp với mesalamine làm tăng protein phản ứng C và/ hoặc làm trầm trọng thêm các triệu chứng của bệnh lý có từ trước đó.
- Các xét nghiệm: creatinin huyết tăng, cân nặng giảm, độ thanh thải creatinin giảm, amylase tăng, tốc độ lắng hồng cầu tăng, lipase tăng, BUN tăng.

* Xem thêm ở mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc.**

Trẻ em: hiện chỉ có những dữ liệu giới hạn về độ an toàn của thuốc đối với trẻ em. Hy vọng rằng các cơ quan bị ảnh hưởng bởi tác dụng không mong muốn có thể xảy ra ở trẻ em cũng giống như đối với người lớn (tim, phổi, gan, thận, tuyến tụy, da và mô dưới da).

Quá liều và cách xử trí:

Có vài dữ liệu hiếm hoi về quá liều (ví dụ như có ý định tự tử với mesalamine uống liều cao), những dữ liệu này không chỉ ra độc tính trên thận hoặc gan. Không có thuốc giải đặc hiệu mà chủ yếu là điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Đặc tính dược lực học, dược động học:

Dược lực học:

Nhóm dược lý: thuốc chống viêm đường tiêu hóa.

Mã ATC: A07EC02

Cơ chế tác dụng:

Comesal 800 chứa mesalamine, còn được gọi là acid 5-aminosalicylic, có tác dụng chống viêm thông qua cơ chế vẫn chưa được làm rõ. Mesalamine đã được chứng minh là có khả năng ức chế LT_{B4} – là một chất kích thích sự di chuyển của các đại thực bào trong ruột, và do đó, có thể làm giảm tình trạng viêm ruột bằng cách hạn chế sự di chuyển của các đại thực bào đến các vùng bị viêm. Sự giải phóng các leukotriene gây viêm (LT_{B4} và 5-HETE) trong các đại thực bào của thành ruột bị ức chế. Gần đây, mesalamine được chứng minh là có khả năng kích hoạt các thụ thể PPAR- γ chống lại các tác nhân gây viêm ruột.

Tác dụng dược lý:

Trong điều kiện thử nghiệm, mesalamine ức chế cyclooxygenase và do đó, giải phóng thromboxane B₂ và prostaglandin E₂, nhưng ý nghĩa lâm sàng của tác dụng này vẫn chưa rõ ràng. Mesalamine ức chế sự hình thành của yếu tố hoạt hóa tiểu cầu (PAF). Mesalamine cũng là một chất chống oxy hóa, nó được chứng minh là có khả năng làm giảm sự hình thành các gốc oxy hóa hoạt động và thu giữ các gốc tự do.

Dược động học:

Hấp thu:

Viên nén bao phim tan trong ruột Comesal 800 được bao bởi lớp polyme phụ thuộc pH cho phép chỉ giải phóng mesalamine ở pH trên 7, tức là ở đoạn hồi tràng và ruột kết, đây là những vị trí chính của triệu chứng viêm trong IBD. Sau khi có bất kỳ tác động nào làm phá vỡ lớp bao phim, mesalamine sẽ được giải phóng không phụ thuộc vào pH. Viên nén bao phim tan trong ruột Comesal 800 được thiết kế để giảm thiểu sự hấp thu của mesalamine trên đường tiêu hóa.

Sau khi uống một liều 2,4 g mesalamine ở những tình nguyện viên khỏe mạnh trong trạng thái đói, lượng mesalamine ($> 2,00$ ng/mL) được quan sát thấy trong huyết tương sau 4,5 giờ (t_{lag} trung bình). Giá trị C_{max} trung bình của mesalamine là 387,86 ng/mL với t_{max} trung bình là 14,0 giờ, trong khi của N-acetyl mesalamine là 971,09 ng/mL với t_{max} trung bình cũng là 14,0 giờ.

Dựa trên khả năng phục hồi của mesalamine dạng không biến đổi và chất chuyển hóa chính N-acetyl mesalamine có trong nước tiểu sau khi uống, khoảng 23% liều dùng (hơn 95% dưới dạng chất chuyển hóa) được thải trừ qua thận trong vòng 60 giờ.

Dùng thuốc cùng với thức ăn trong cùng một nghiên cứu, khi uống một liều 2,4 g mesalamine có thể định lượng được lượng mesalamine sau 14,5 giờ (t_{lag} trung bình). Giá trị C_{max} trung bình của mesalamine là 653,56 ng/mL với t_{max} trung bình khoảng 30,0 giờ, trong khi của N-acetyl mesalamine là 1245,46 ng/mL với t_{max} trung bình là 30,0 giờ.

Sau khi uống đồng thời với thức ăn, giá trị C_{max} của mesalamine tăng 1,69 lần, và giá trị ($AUC_{0-t_{last}}$) tăng 1,23 lần. Đối với N-acetyl mesalamine, sau khi uống đồng thời với thức ăn giá trị C_{max}

tăng 1,28 lần, giá trị ($AUC_{0-\infty}$) thực tế không thay đổi.

Phân bố:

Khoảng 43% mesalamine và khoảng 78% N-acetyl mesalamine liên kết với protein huyết tương. Khoảng 77% liều dùng còn tồn tại trong ruột và mô niêm mạc. Thể tích phân bố biểu kiến trung bình trên mỗi kg trọng lượng cơ thể ($V_{d,w}$) là 147,73 L/kg (trung bình: 76,06 L/kg) sau một liều 2,40 g mesalamine ở những tình nguyện viên khỏe mạnh trong trạng thái đối. Dựa trên sự hấp thu của 23,2% liều dùng, thông số này là 34,27 L/kg (trung bình: 17,65 L/kg).

Nồng độ thấp mesalamine và N-acetyl mesalamine được tìm thấy trong sữa mẹ. Ý nghĩa lâm sàng chưa được xác định.

Chuyển hóa:

Mesalamine được chuyển hóa ở cả niêm mạc ruột và gan thành chất chuyển hóa không hoạt tính N-acetyl mesalamine. Khoảng 96% lượng thuốc phục hồi trong nước tiểu sau khi uống được tìm thấy dưới dạng chất chuyển hóa N-acetyl mesalamine.

Thải trừ:

Mesalamine thải trừ chủ yếu qua đường tiểu và qua phân dưới dạng mesalamine và chất chuyển hóa N-acetyl. Tổng độ thanh thải biểu kiến trung bình của mesalamine sau khi dùng liều 2,40 g mesalamine ở những tình nguyện viên khỏe mạnh trong trạng thái đối là khoảng 318 L/h (trung bình $CV\% = 137,67\%$). Thời gian bán thải trung bình là 17 giờ, trong khoảng từ 10 đến 50 giờ.

Khoảng 23% tổng liều dùng được phục hồi trong nước tiểu trong vòng 60 giờ sau khi uống trong trạng thái đối chủ yếu là N-acetyl mesalamine và hợp chất gốc (khoảng 1%).

Quy cách đóng gói:

Vì 10 viên. Hộp 3 vì.

Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

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

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất. Không sử dụng thuốc hết hạn dùng.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: TCCS.

Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất:

CÔNG TY TNHH MEKOPHAR

Lô I-9-5, Đường D2, Khu Công Nghệ Cao, Phường Long Thạnh Mỹ, Thành phố Thủ Đức, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam.



Ngày 08 tháng 12 năm 2022

Tổng Giám Đốc cơ sở đăng ký

DS. Huỳnh Thị Lan